

# HANDBUCH DER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN PHYSIOLOGIE

MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER  
EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

A. BETHE · G. v. BERGMANN

G. EMBDEN · A. ELLINGER†

FRANKFURT A. M.

VIERZEHNTER BAND / ERSTE HÄLFTE  
FORTPFLANZUNG · ENTWICKLUNG  
UND WACHSTUM

ERSTER TEIL

(H/I. FORTPFLANZUNG · H/II. 1—3. WACHSTUM  
ENTWICKLUNG · REGENERATION UND WUNDHEILUNG)



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1926

# FORTPFLANZUNG ENTWICKLUNG UND WACHSTUM

ERSTER TEIL

FORTPFLANZUNG · WACHSTUM · ENTWICKLUNG  
REGENERATION UND WUNDHEILUNG

BEARBEITET VON

A. ADLER · A. BIEDL · I. BROMAN · RH. ERDMANN · L. FRAENKEL  
W. v. GAZA · U. GERHARDT · E. GODLEWSKI · J. W. HARMS  
G. HERTWIG · R. TH. v. JASCHKE · E. KORSCHOLT · A. KRONFELD  
S. LOEWE · J. MEISENHEIMER · O. PANKOW · M. v. PFAUNDLER  
L. PORTHEIM · H. PRZIBRAM · M. REIS · B. ROMEIS · R. RÖSSLE  
K. SAND · L. SEITZ · H. STEUDEL · J. TILLMANS · A. WEIL · J. ZAPPERT

MIT 440 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1926

ISBN-13: 978-3-642-89183-0 e-ISBN-13: 978-3-642-91039-5

DOI: 10.1007/978-3-642-91039-5

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.**

**COPYRIGHT 1926 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.**

Reprint of the original edition 1926

# Inhaltsverzeichnis.

## Allgemeine Physiologie der Fortpflanzung.

	Seite
<b>Fortpflanzung der Tiere unter Berücksichtigung der Pflanzen.</b> Von Geheimrat Professor Dr. EUGEN KORSCHOLT-Marburg a. L. Mit 70 Abbildungen . . . . .	1
Einleitung. (Allgemeines.) . . . . .	2
<b>I. Fortpflanzung der Einzelligen</b> . . . . .	4
1. Monogonie . . . . .	4
A. Teilung. . . . .	5
B. Knospung . . . . .	9
C. Multiple Teilung . . . . .	11
D. Sporenbildung. . . . .	11
2. Amphigonie . . . . .	12
A. Einrichtung und Auftreten des Befruchtungsvorganges . . . . .	12
B. Reduktionsteilung und Befruchtung . . . . .	14
a) Kopulation. . . . .	15
b) Konjugation . . . . .	20
c) Autogamie und andere Abweichungen vom gewöhnlichen Verlauf der Befruchtung . . . . .	22
d) Wesen und Bedeutung der Befruchtung . . . . .	23
3. Generationswechsel . . . . .	27
<b>II. Fortpflanzung der Mehrzelligen.</b> . . . . .	31
1. Monogonie . . . . .	31
A. Teilung. . . . .	31
B. Knospung, Stockbildung, Polymorphismus . . . . .	36
C. Stolonisation, Fragmentation, Laceration . . . . .	39
D. Innere Knospung (Sorite, Gemmulae und Statoblasten) . . . . .	40
2. Amphigonie . . . . .	43
A. Isogamie und Anisogamie . . . . .	43
B. Herkunft der Keimzellen, Beziehung zu den Körperzellen . . . . .	46
C. Ausbildung von Gonaden, Keimdrüsen und Leitungsapparat. . . . .	48
D. Hermaphroditismus und Gonochorismus . . . . .	51
E. Die Geschlechtszellen . . . . .	57
a) Ei und Eibildung. . . . .	57
$\alpha$ ) Morphologie und Struktur . . . . .	57
$\beta$ ) Eibildung (Oogenese) . . . . .	61
b) Sperma und Spermatogenese . . . . .	64
$\alpha$ ) Die typischen Spermien . . . . .	65
$\beta$ ) Die atypischen Spermien . . . . .	67
$\gamma$ ) Oligopyrene und apyrene Spermien . . . . .	69
$\delta$ ) Entstehung und Ausbildung der Samenzellen (Spermatogenese). . . . .	71
$\epsilon$ ) Die Bewegungsweise der Spermien . . . . .	73
$\zeta$ ) Die Übertragung der Spermien . . . . .	74
3. Parthenogenese . . . . .	75
A. Apogamie und Parthenogenese der Pflanzen . . . . .	75
B. Verbreitung der natürlichen Parthenogenese bei den Tieren . . . . .	77
C. Natürlichä Parthenogenese und Geschlecht der Nachkommen . . . . .	79
D. Die künstliche Parthenogenese . . . . .	81
E. Ursachen und Entstehung der Parthenogenese . . . . .	83

	Seite
4. Generationswechsel . . . . .	85
A. Heterogonie . . . . .	86
B. Metagenesis . . . . .	89
C. Der Generationswechsel der Pflanzen . . . . .	93
D. Die Auffassung des Generationswechsels bei Pflanzen und Tieren . . . . .	98
<b>Problem der Entwicklungserregung. Reifung und physiologische Eigenschaften der Geschlechtselemente, Physiologie der Befruchtung, Bastardierung, Polyspermie.</b> Von Professor Dr. EMIL GODLEWSKI-Krakau. Mit 44 Abbildungen . . . . .	108
Einleitung . . . . .	108
Die Vorbereitung der Geschlechtszellen zum Zeugungsprozeß. Physiologie der Reifung . . . . .	109
Physiologische Eigenschaften der Geschlechtselemente . . . . .	113
Physiologische Eigenschaften der Spermatozoen . . . . .	114
Bewegungsrichtende Wirkungen bei Spermatozoen . . . . .	115
Physiologische Tätigkeit der Eier, ihre Einwirkung auf Spermatozoen. Agglutinationserscheinungen der Spermatozoen unter dem Einfluß der durch die Eier ausgeschiedenen Substanzen. Dauerhaftigkeit der Geschlechtselemente	120
Befruchtung . . . . .	123
Die Befruchtung als entwicklungserregendes Moment . . . . .	125
Experimente mit geschädigten Geschlechtszellen . . . . .	127
Die Befruchtung der Eifragmente (Merogonie) . . . . .	127
Partielle Befruchtung . . . . .	128
Centriolhypothese der Befruchtung . . . . .	128
Die Hypothesen über die Entwicklungserregung, welche sich auf die Resultate der Erforschung der künstlichen Parthenogenese stützen . . . . .	131
F. R. LILLIES Fertilisintheorie der Befruchtung . . . . .	139
Bastardierung und heterogene Befruchtung . . . . .	142
Kreuzbefruchtung mit den durch Radiumstrahlen beeinträchtigten Spermatozoen	148
Gegenseitige Hemmungswirkung fremdstämmiger Spermaarten in der Entwicklungserregung . . . . .	149
Polyspermie . . . . .	151
<b>Physikalische und chemische Eigenschaften des Spermas und der Eisubstanzen nebst Umbau von Körperorganen in Generationsorgane.</b> Von Professor Dr. HERMANN STEUDEL-Berlin . . . . .	156
1. Das Sperma . . . . .	157
a) Physikalische und chemische Eigenschaften des menschlichen Spermas . . . . .	157
b) Physikalische und chemische Eigenschaften des Pferdespermas . . . . .	158
c) Physikalische und chemische Eigenschaften der Lachs- und Heringsspermatozoen . . . . .	162
d) Allgemeine Physiologie der Spermatozoen . . . . .	168
2. Das Ei . . . . .	170
3. Umbau von Körperorgansubstanz in Generationsorgane . . . . .	174
<b>Vergleichendes über Kohabitation und Masturbation.</b> Von Professor Dr. ULRICH GERHARDT-Halle a. S. Mit 4 Abbildungen . . . . .	176
<b>Libido, Orgasmus und Kohabitation.</b> (Allgemeines.) Von Professor Dr. ULRICH GERHARDT-Halle a. S. Mit 1 Abbildung . . . . .	191
Libido sexualis, Vergleichendes . . . . .	191
<b>Kastrationen bei wirbellosen Tieren.</b> Von Professor Dr. JÜRGEN W. HARMS-Tübingen. Mit 7 Abbildungen . . . . .	205
<b>Die Kastration bei Wirbeltieren und die Frage von den Sexualhormonen.</b> Von Professor Dr. KUND SAND-Kopenhagen. Mit 12 Abbildungen . . . . .	215
<b>Keimdrüsen transplantation bei wirbellosen Tieren.</b> Von Professor Dr. JÜRGEN W. HARMS-Tübingen. Mit 12 Abbildungen . . . . .	241
<b>Transplantation der Keimdrüsen bei Wirbeltieren.</b> Von Professor Dr. KUND SAND-Kopenhagen. Mit 22 Abbildungen . . . . .	251
Die Hodentransplantation . . . . .	253
a) Eingriffe in den Ausführungskanal des Hodens (Vas deferens) . . . . .	264
b) Der experimentelle Kryptorchismus . . . . .	267
Die Ovarientransplantation . . . . .	274
Die Ovarienisotransplantation . . . . .	279

	Seite
<b>Hermaphroditismus in seinen natürlichen Beziehungen.</b> Von Professor Dr. JOHANNES MEISENHEIMER-Leipzig . . . . .	293
<b>Der Hermaphroditismus bei Wirbeltieren in experimenteller Beleuchtung.</b> Von Professor Dr. KNUD SAND-Kopenhagen. Mit 18 Abbildungen . . . . .	299
<b>Geschlechtsbestimmung.</b> Von Professor Dr. JOHANNES MEISENHEIMER-Leipzig. Mit 4 Abbildungen . . . . .	326
<b>Die Keimdrüsen und das experimentelle Restitutionsproblem bei Wirbeltieren.</b> „Endokrine Regeneration“, sog. Verjüngung. Von Professor Dr. KNUD SAND-Kopenhagen. Mit 6 Abbildungen . . . . .	344
<b>Die Keimdrüsenextrakte.</b> Von Professor Dr. ARTHUR BIEDL-Prag . . . . .	357
I. Hodenextrakte . . . . .	365
II. Ovarienextrakte . . . . .	380

**Spezielle Physiologie der Fortpflanzung bei den höheren Säugetieren, insbesondere beim Menschen.**

**Weibliches Geschlecht.**

<b>Keimdrüse, Reifung, Ovulation.</b> Von Professor Dr. LUDWIG FRAENKEL-Breslau. Mit 16 Abbildungen . . . . .	429
<b>Menstruation.</b> Von Professor Dr. LUDWIG FRAENKEL-Breslau. Mit 8 Abbildungen	445
Zeit und Ursächlichkeitsverhältnis zwischen Ovulation und Menstruation . .	454
Die pathologische Ovulation und Menstruation. . . . .	456
<b>Die Schwangerschaftsveränderungen.</b> Von Geheimrat Professor Dr. LUDWIG SEITZ-Frankfurt a. M. Mit 15 Abbildungen . . . . .	463
Die Veränderungen der innersekretorischen Drüsen . . . . .	471
Stoffwechselveränderungen . . . . .	475
Fettstoffwechsel . . . . .	479
Kohlenhydratstoffwechsel . . . . .	481
Mineralstoffwechsel . . . . .	482
Körpergewicht . . . . .	486
Knochensystem . . . . .	486
Herz- und Gefäßsystem . . . . .	487
Blut . . . . .	490
Magen und Darmkanal . . . . .	492
Motilität und Sekretion des Magens und Darmes . . . . .	492
Leber . . . . .	493
Gallenblase . . . . .	496
Intraabdominaler Druck . . . . .	496
Das Harnsystem . . . . .	496
Hautveränderungen . . . . .	497
Seelenleben und Nervensystem . . . . .	499
<b>Pharmakologie und hormonale Beeinflussung des Uterus.</b> Von Professor Dr. SIEGFRIED LOEWE-Dorpat. Mit 25 Abbildungen . . . . .	501
A. Allgemeine Vorbemerkungen . . . . .	501
B. Pharmakologie der Uterusbewegung . . . . .	503
I. Methoden . . . . .	503
II. Wirkungsbedingungen . . . . .	504
a) Morphogenetische Bedingungen . . . . .	505
b) Die Geschlechtszyklen als unmittelbare Bedingung der Uterusbewegungen . . . . .	514
c) Das Ionenmedium als Bedingung der Uterusbewegungen . . . . .	519
d) Sonstige Milieubedingungen der Uterusbewegungen . . . . .	523
e) Nervöse Bedingungen der Uterusbewegungen . . . . .	524
III. Pharmaca des autonomen Systems . . . . .	526
a) Pharmaca mit peripher-sympathischem Angriff . . . . .	526
1. Sympathomimetica . . . . .	526
2. Sympatholytica . . . . .	532
b) Pharmaca mit peripher-parasympathischem Angriff. . . . .	535
c) Nikotingruppe . . . . .	536

	Seite
IV. Metrotonica mit größerer Unabhängigkeit von den nervösen Bedingungen	537
V. Spasmolytica des Uterusmuskels . . . . .	545
1. Terpene Campher, ätherische Öle . . . . .	545
2. Benzylbenzoatgruppe . . . . .	546
VI. Narkotica der Fettreihe, Lokalanaesthetica . . . . .	548
C. Pharmakologie der Uterusgefäße . . . . .	549
D. Pharmakologie der Uterusschleimhaut . . . . .	551
I. Wachstum . . . . .	551
II. Sekretionsleistung . . . . .	552
III. Resorptionsleistung . . . . .	553
<b>Schwangerschaftstoxikosen.</b> Von Geheimrat Professor Dr. LUDWIG SEITZ- Frankfurt a. M. Mit 4 Abbildungen . . . . .	555
I. Die Störungen des vegetativen Nervensystems . . . . .	564
1. Störungen im Verdauungstraktus . . . . .	564
2. Das kardiovaskuläre System . . . . .	566
3. Die Störungen der übrigen Anteile des vegetativen Nervensystems . . . . .	568
II. Schwangerschaftstoxikosen, bei denen vorwiegend ein Organ oder Organ- system befallen ist . . . . .	568
1. Schwangerschaftsdermatopathien . . . . .	569
2. Hepatopathien . . . . .	569
3. Hämatopathien . . . . .	571
4. Osteopathien . . . . .	573
5. Neuro- und Psychopathien . . . . .	573
III. Ödeme-nephrotischer und eklamptischer Symptomenkomplex . . . . .	574
1. Schwangerschaftshydrops . . . . .	575
2. Schwangerschaftsnephrose . . . . .	575
3. Präeklampsie und Eklampsie . . . . .	576
<b>Geburtsmechanismus.</b> Von Professor Dr. RUDOLF TH. VON JASCHKE-Gießen. Mit 19 Abbildungen . . . . .	579
I. Die Herstellung einer geeigneten Geburtsbahn . . . . .	580
II. Die motorischen Geburtskräfte . . . . .	583
III. Veränderungen des Geburtsobjektes . . . . .	587
1. Veränderungen am unteren Eipol . . . . .	587
2. Die Veränderungen der Frucht im ganzen . . . . .	589
3. Die Verbiegung der Fruchtwalze am Knie des Geburtskanals. . . . .	593
<b>Milchdrüsen, Lactation, Saugen.</b> Von Professor Dr. MEINHARD VON PFAUNDLER- München. Mit 1 Abbildung . . . . .	605
I. Entwicklungsgeschichte der Drüse bis zur Reife, Anatomie, Bildungsano- malien . . . . .	605
Hypermastie und Hyperthelie . . . . .	608
Gynäkomastie . . . . .	609
Formfehler der Brustwarzen . . . . .	609
II. Normale und pathologische Physiologie der Milchdrüse . . . . .	610
A. Der Proliferationsimpuls in der Neugeburtsperiode . . . . .	611
B. Der Proliferationsimpuls in der (weiblichen) Pubertät . . . . .	613
C. Der Proliferationsimpuls in der Menstruation und Brunst . . . . .	614
D. Der Proliferationsimpuls in der Gravidität . . . . .	614
1. Lactationstheorien . . . . .	615
a) Reizstofftheorien . . . . .	615
b) Nährstofftheorien . . . . .	625
2. Die Mamma in Lactation . . . . .	627
3. Lactation und Saugakt. Extrapuerperale Lactation . . . . .	629
4. Bildung des Sekretes in der Drüse . . . . .	632
a) Die Sekretbildung vom histologischen Standpunkte aus . . . . .	632
b) Die Sekretbildung vom biochemischen Standpunkte aus . . . . .	632
5. Entleerung des Sekretes aus der Drüse . . . . .	634
a) Einrichtungen und Vorgänge im mütterlichen Organismus . . . . .	634
b) Einrichtungen und Leistungen des kindlichen Organismus, Saugakt . . . . .	637

	Seite
Anhang.	
I. Leicht- und Schwergiebigkeit der Brust . . . . .	639
II. Saug Schwierigkeiten von seiten des Kindes . . . . .	639
III. Beziehungen zwischen Milchbildung und Milchausscheidung . . . . .	640
6. Lactationsdauer . . . . .	641
E. Die Mamma im Zustande der Rückbildung nach Aufhören der Wachstums- und Sekretionsimpulse . . . . .	644
F. Die Mamma im Zustande der senilen Involution . . . . .	644
<b>Die Milch (chemisch und physikalisch-chemisch).</b> Von Professor Dr. JOSEF TILLMANS-Frankfurt a. M. . . . .	645
I. Die Kuhmilch . . . . .	645
1. Äußere Beschaffenheit und Verhalten . . . . .	645
2. Die Zusammensetzung . . . . .	646
3. Der Verteilungszustand der Milchbestandteile . . . . .	649
4. Einflüsse auf die Zusammensetzung der Milch . . . . .	651
5. Bakterien und Krankheitserreger in der Milch . . . . .	652
6. Milchfehler . . . . .	653
II. Die Frauenmilch . . . . .	654
1. Äußere Beschaffenheit und Verhalten . . . . .	654
2. Zusammensetzung . . . . .	655
3. Frauenmilchersatz . . . . .	657
III. Andere Milchcharten . . . . .	658
<b>Rückwirkung des Säugens auf den mütterlichen Organismus.</b> Von Professor Dr. RUDOLF TH. VON JASCHKE-Gießen . . . . .	659
A. Normale Physiologie . . . . .	659
I. Rückwirkung des Säugegeschäfts, auf die Brust selbst . . . . .	659
II. Rückwirkung des Säugens auf den Gesamtorganismus . . . . .	660
B. Pathologische Physiologie . . . . .	664
I. Erkrankungen der Brust im Gefolge des Säugens . . . . .	664
II. Rückwirkung des Säugens auf den erkrankten mütterlichen Organismus . . . . .	666
<b>Menopause und Ausfallserscheinungen nach später Kastration.</b> Von Professor Dr. OTTO PANKOW-Düsseldorf. Mit 9 Abbildungen . . . . .	669
I. Die anatomischen Veränderungen der Geschlechtsorgane in der Menopause . . . . .	671
II. Das Verhalten der innersekretorischen Drüsen in der Menopause . . . . .	678
III. Verhalten des Stoffwechsels . . . . .	679
IV. Vasomotorische Erscheinungen . . . . .	684
V. Nervös-psychische Erscheinungen . . . . .	687
VI. Ausfallserscheinungen . . . . .	688
<b>Hoden, samenableitende Organe und accessorische Geschlechtsdrüsen.</b> Von Professor Dr. BENNO ROMEIS-München. Mit 26 Abbildungen . . . . .	693
I. Der Hoden . . . . .	693
A. Form und Lage des Hodens . . . . .	693
B. Die mikroskopische Struktur des Hodens . . . . .	698
1. Das bindegewebige Gerüst . . . . .	699
2. Die Hodenkanälchen . . . . .	700
3. Die Hodenzwischenzellen . . . . .	713
a) Morphologie der Zwischenzellen des menschlichen Hodens . . . . .	713
b) Die Herkunft der Zwischenzellen . . . . .	717
c) Die Veränderungen der Zwischenzellen im Individualleben . . . . .	719
d) Vergleichend physiologisch-anatomische Ergebnisse über die Zwischenzellen . . . . .	721
e) Die experimentelle Beeinflussung der Zwischenzellen . . . . .	728
α) Direkte Eingriffe am Hoden oder dessen Ausführwege . . . . .	728
1. Unterbindung der Ausführwege . . . . .	728
2. Das Verhalten der Zwischenzellen bei natürlichem und experimentell erzeugtem Kryptorchismus . . . . .	730
3. Die Einwirkung der Röntgenbestrahlung . . . . .	731
β) Transplantationsversuche . . . . .	733
γ) Die Einwirkung auf die Zwischenzellen durch Beeinflussung des Gesamtorganismus . . . . .	735

	Seite
1. Wirkung von Mast und Hunger . . . . .	735
2. Die Wirkung von Wärme . . . . .	738
3. Die Wirkung von Alkohol . . . . .	738
f) Die physiologische Bedeutung der Hodenzwischenzellen . . . . .	739
II. Die samenabführenden Organe . . . . .	743
A. Die Nebenhoden . . . . .	743
B. Der Samenleiter . . . . .	751
III. Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen . . . . .	754
A. Die Samenblasen . . . . .	754
B. Die Prostata . . . . .	757
C. Die Glandulae bulbo-urethrales (Cowperi) . . . . .	760
IV. Die Blutgefäße des Hodens, der samenleitenden Organe und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen . . . . .	762
V. Die Nerven des Hodens, der samenableitenden Organe und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen . . . . .	762
<b>Die Erektion.</b> Von Dr. ARTHUR WEIL-New York. Mit 3 Abbildungen . . . . .	763
<b>Die Ejaculation.</b> Von Dr. ARTHUR WEIL-New York. Mit 1 Abbildung . . . . .	769

### Geschlechtstätigkeit und Geschlechtsbeziehungen.

<b>Vorbemerkung</b> der Herausgeber . . . . .	774
<b>Allgemeine Übersicht über die psychophysischen Funktionen und Funktionsanomalien der Sexualität beim Menschen.</b> Von Dr. ARTHUR KRONFELD-Berlin . . . . .	775
<b>Psychische Einstellung der Frau zum Sexualleben.</b> Von Dr. ALFRED ADLER-Wien . . . . .	802
<b>Psychosexuelle Haltung des Mannes.</b> Von Dr. ALFRED ADLER-Wien . . . . .	808
<b>Libido, Orgasmus und Kohabitation (Säugetiere).</b> Von Professor Dr. ULRICH GERHARDT-Halle a. S. . . . .	813
<b>Libido, Orgasmus und Kohabitation beim Menschen.</b> Von Dr. MAX REIS-Dortmund. Mit 6 Abbildungen . . . . .	822
<b>Pubertäterscheinungen.</b> Von Dr. ALFRED ADLER-Wien . . . . .	842
<b>Masturbation (Onanie).</b> Von Professor Dr. JULIUS ZAPPERT-Wien . . . . .	845
Einleitung . . . . .	845
Vorkommen und Häufigkeit der Onanie bei verschiedenen Altersstufen . . . . .	850
1. Säuglings- und Kindesalter . . . . .	850
2. Pubertätszeit . . . . .	852
3. Alter der vollen Geschlechtsreife . . . . .	852
4. Onanie im Greisenalter . . . . .	853
Formen der Onanie . . . . .	854
Intensität und Dauer der Masturbation . . . . .	858
Ursachen der Onanie . . . . .	859
Folgen der Onanie . . . . .	862
Physiologie und Pathologie der Masturbation . . . . .	867
<b>Zwitterbildung beim Menschen.</b> Von Dr. MAX REIS-Dortmund. Mit 5 Abbildungen . . . . .	872
<b>Homosexualität.</b> Von Dr. ALFRED ADLER-Wien . . . . .	881
<b>Sadismus, Masochismus und andere Perversionen.</b> Von Dr. ALFRED ADLER-Wien . . . . .	887
1. Sadismus und Masochismus . . . . .	887
2. Fetischismus . . . . .	892
3. Exhibitionismus . . . . .	893
4. Sodomie . . . . .	894
5. Nekrophilie . . . . .	894
<b>Sexualneurasthenie.</b> Von Dr. ALFRED ADLER-Wien . . . . .	895

### Physiologie und Pathologie der Entwicklung, des Wachstums und der Regeneration.

<b>Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie.</b> Von Professor Dr. ROBERT RÖSSLE-Basel. Mit 17 Abbildungen . . . . .	903
I. Allgemeine Physiologie und Pathologie der Körpergestaltung . . . . .	904

	Seite
II. Das Wachstum der Zellen und Organe . . . . .	917
A. Das Wachstum der Zellen . . . . .	917
1. Über den allgemeinen Mechanismus des Wachstums . . . . .	917
2. Die Mitose als Werkzeug des Wachstums . . . . .	918
Anhang: Die Amitose . . . . .	923
3. Die Zellgröße und ihre Beziehungen . . . . .	930
B. Das Wachstum der Organe . . . . .	935
III. Hypertrophie . . . . .	940
IV. Atrophie . . . . .	949
<b>Gewebezüchtung.</b> Von Professor Dr. RHODA ERDMANN-Berlin-Wilmersdorf. Mit 27 Abbildungen . . . . .	956
<b>Physiologie der embryonalen Entwicklung.</b> Von Professor Dr. GÜNTHER HERTWIG- Rostock i. M. Mit 17 Abbildungen . . . . .	1003
Einleitung . . . . .	1004
I. Allgemeiner Teil . . . . .	1005
A. Die Theorien der Ontogenese . . . . .	1005
B. Das Problem der Massenzunahme der lebenden Substanz bei der Ontogenie	1009
1. Der Zusammenschluß der Zellen zum vielzelligen Organismus und seine	1009
Ursachen . . . . .	1009
2. Die Vermehrung der Zellzahl . . . . .	1010
3. Das funktionelle Zellwachstum . . . . .	1010
4. Die Bildung von intercellulären Plasmaprodukten . . . . .	1011
5. Die Beziehungen zwischen Zellenzahl, Zellengröße und definitiver	1012
Körpergröße des ausgewachsenen Individuums . . . . .	1012
C. Das Problem der Zelldifferenzierung bei der Ontogenese . . . . .	1014
1. Der Ablauf der Zelldifferenzierung . . . . .	1014
2. Die Folgen der Zelldifferenzierung für den wachsenden vielzelligen	1015
Organismus . . . . .	1015
3. Das Problem der Schicksalsbestimmung der Zellen (Determination)	1017
während der Ontogenese . . . . .	1017
4. Die abhängige Differenzierung . . . . .	1023
5. Die unabhängige Differenzierung . . . . .	1028
6. Die inneren Milieufaktoren und ihre determinierende Wirkung . . . . .	1033
II. Spezieller Teil . . . . .	1040
1. Physiologie des Eiwachstums . . . . .	1040
2. Die Eireife, die Befruchtung und der Furchungsprozeß . . . . .	1043
3. Die Gastrulation und die Bildung der Keimblätter . . . . .	1045
4. Die Lehre von den Keimblättern . . . . .	1048
5. Die Nahrungsstoffe des Embryo und die Art ihrer Resorption. Der em- bryonale Stoff- und Kraftwechsel . . . . .	1050
<b>Allgemeine Mißbildungslehre.</b> Von Professor Dr. IVAR BROMAN-Lund . . . . .	1057
Definition . . . . .	1058
Einteilung der Mißbildungen . . . . .	1059
Ursachen der Mißbildungen . . . . .	1060
A. Innere Mißbildungsursachen . . . . .	1061
B. Äußere Mißbildungsursachen . . . . .	1063
I. Physikalische Mißbildungsursachen . . . . .	1063
II. Chemische Mißbildungsursachen . . . . .	1066
III. Infektiöse Mißbildungsursachen . . . . .	1067
IV. Psychische Mißbildungsursachen . . . . .	1069
Über die sog. „amniotischen“ Mißbildungen . . . . .	1069
Über die Doppelbildungen und ihre Ursachen . . . . .	1070
Riesen- bzw. Zwergwuchs und ihre Ursachen . . . . .	1073
Regeneration und Teratogenie . . . . .	1074
Über die Erblichkeit der Mißbildungen . . . . .	1075
Über die Lebensfähigkeit der mißgebildeten Individuen . . . . .	1078
Allgemeine Rückschlüsse aus der experimentellen teratogenetischen Forschung . . . . .	1078

	Seite
<b>Regeneration und Transplantation bei Tieren.</b> Von Professor Dr. HANS PRZIBRAM- Wien. Mit 20 Abbildungen . . . . .	1080
I. Regeneration der Tiere . . . . .	1080
a) Vorkommen und Bedeutung . . . . .	1080
b) Regeneration an einzelnen Zellen und Keimen . . . . .	1086
c) Formgleichgewicht und Kompensation . . . . .	1088
d) Nerv, Funktion, Homöosis . . . . .	1093
e) Polarität; Heteromorphose . . . . .	1096
II. Transplantation an Tieren . . . . .	1097
f) Termini; Zellen und Embryonen . . . . .	1097
g) Verhalten von Stamm zu Reis . . . . .	1102
h) Funktionelle Transplantation entwickelter Tiere . . . . .	1108
<b>Regeneration bei Pflanzen.</b> Von Dr. LEOPOLD PORTHEIM-Wien. Mit 13 Abbildungen	1114
Erscheinungen und Bedingungen der Restitution . . . . .	1116
Polarität . . . . .	1122
Transplantation . . . . .	1130
Wesen der Restitution . . . . .	1134
Ursachen der Restitution . . . . .	1136
<b>Wundheilung, Transplantation, Regeneration und Parabiose bei höheren Säugern und beim Menschen.</b> Von Professor Dr. WILHELM VON GAZA-Göttingen. Mit 7 Abbildungen . . . . .	1141
Einleitung . . . . .	1141
A. Die allgemeinen Bedingungen der Regeneration bei der Wundheilung und am Transplantat. . . . .	1142
B. Der Gewebszerfall im Wundgewebe und im Transplantat . . . . .	1143
C. Der Stoffwechsel bei der Wundheilung, der Regeneration und im transplantierten Gewebe . . . . .	1145
I. Die dissimilative Periode des Wundstoffwechsels . . . . .	1146
a) Das Stadium der offenen Gewebsspalten . . . . .	1146
b) Der Gewebszerfall . . . . .	1147
1. Gewebsautolyse . . . . .	1147
2. Die isolytischen Vorgänge . . . . .	1148
3. Die heterolytischen Vorgänge im Wundgewebe . . . . .	1151
4. Das Wundsekret in der dissimilativen Periode des Wundstoffwechsels . . . . .	1152
II. Die assimilative Periode des Wundstoffwechsels. . . . .	1155
a) Das Granulationsgewebe . . . . .	1155
b) Die Bedeutung des Granulationsgewebes. . . . .	1155
c) Die biologischen Eigenschaften des Granulationsgewebes . . . . .	1156
d) Die Vernarbung der Wunde . . . . .	1158
e) Die Vitalfärbung des Wundgewebes . . . . .	1159
D. Die verschiedenen Arten der Wundheilung . . . . .	1159
a) Die Wundheilung per primam intentionem . . . . .	1159
b) Die Keimimprägation des Wundgewebes und ihre Gefahren . . . . .	1161
c) Die Wundheilung per secundam intentionem . . . . .	1162
d) Die Wundheilung unter dem Schorf . . . . .	1163
E. Die Heilungsvorgänge und die spezifische Regeneration der einzelnen Gewebs- arten . . . . .	1164
a) Besondere Bedingungen zur Heilung und Regeneration einzelner Ge- websarten . . . . .	1164
F. Die Transplantation der Gewebe und Organe . . . . .	1170
a) Die Bedingungen zur Einheilung des Transplantates . . . . .	1170
b) Der Stoffwechsel im Transplantat . . . . .	1172
G. Die freie Transplantation der einzelnen Gewebe . . . . .	1173
a) Die freie Transplantation der Epidermis und der Cutis . . . . .	1173
b) Die freie Transplantation der Cutis mitsamt der Epidermis . . . . .	1175
c) Die freie Transplantation der Fascie . . . . .	1176
d) Die freie Transplantation des Sehngewebes . . . . .	1177
e) Die freie Transplantation des Knorpels . . . . .	1178
f) Die freie Transplantation des Fettgewebes . . . . .	1179
g) Die freie Transplantation des Knochengewebes . . . . .	1180

	Seite
H. Besondere Fragen der Gewebstransplantation . . . . .	1182
a) Die Probleme der Homoioplastik . . . . .	1182
b) Das Einwachsen der ernährenden Gefäße in das Transplantat . . . . .	1183
c) Das Einwachsen der Nerven in das Transplantat . . . . .	1184
d) Der Einfluß des Nervensystems auf das Regenerationsvermögen des Wundgewebes und des Transplantates. . . . .	1184
e) Die Transplantation zusammengesetzter Gewebe . . . . .	1185
f) Infektion und Schicksal des Transplantates . . . . .	1186
J. Die Transplantation gestielter Gewebslappen . . . . .	1187
K. Die Transplantation der Organe . . . . .	1188
a) Die Bedingungen zur erfolgreichen Organtransplantation . . . . .	1188
b) Die Transplantation des Schilddrüsengewebes . . . . .	1189
c) Transplantationsergebnisse an anderen Organen mit innerer Sekretion	1191
L. Die Parabiose . . . . .	1192

**Allgemeine  
Physiologie der Fortpflanzung.**

# Fortpflanzung der Tiere

## unter Berücksichtigung der Pflanzen.

Von

**E. KORSCHOLT**

Marburg

Mit 70 Abbildungen.

### Zusammenfassende Darstellungen.

BALLOWITZ, E.: Sperma und Spermio-genese. Handwörterb. d. Naturwiss. Bd. IX. 1913. — BÖRNER, C.: Die natürliche Schöpfungsgeschichte als Tokontologie. Leipzig 1923. — BUCHNER, P.: Praktikum der Zellenlehre I. Berlin 1915. — BUDER, J.: Der Generationswechsel der Pflanzen. Monatshefte naturwiss. Unterr. Bd. 9 u. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 34. 1916. — CLAUSSEN, P.: Fortpflanzung im Pflanzenreich. Kultur d. Gegenw. III, IV, 1. 1915. — ERNST, A.: Bastardierung als Ursache der Apogamie im Pflanzenreich. Jena 1918. — GODLEWSKI, E.: Physiologie der Zeugung. Handb. f. vergl. Physiol. Bd. III, 2. 1910/14. — GOEBEL, K.: Organographie der Pflanzen. Jena 1913—1923. — HÄCKER, V.: Zeugungslehre. Handb. d. Morphol. d. Wirbellos. Bd. II, 1. 1912. — HARTMANN, M.: Fortpflanzung der Organismen. Biol. Zentralbl. Bd. 24. 1904. — HARTMANN, M.: Generationswechsel der Dicyemiden. Acad. roy. belg. Bd. 10. 1906. — HARTMANN, M.: Tod und Fortpflanzung. München 1906. — HARTMANN, M.: Generationswechsel der Protisten. Verhandl. d. dtsh. zool. Ges. Bd. 24. 1914. — HARTMANN, M.: Allgem. Biologie der Protisten. Kultur d. Gegenw. III, IV, 1. 1915. — HARTMANN, M. u. C. SCHILLING: Die pathogenen Protozoen. Berlin 1917. — HERTWIG, G.: Das Sexualitätsproblem. Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921. — HERTWIG, O.: Allgem. Biologie. 5. Aufl. Jena 1923. — HERTWIG, P.: Haploide und diploide Parthenogenese. Biol. Zentralbl. Bd. 40. 1920. — HERTWIG, R.: Die Protozoen und die Zelltheorie. Arch. f. Protistenkunde Bd. 1. 1902. — HERTWIG, R.: Eireifung und Befruchtung. Handb. d. Entwicklungsgesch. Bd. I. 1906. — HERTWIG, R.: Die einzelligen Organismen. Kultur d. Gegenw. III, IV, 2. 1913. — JANET, CH.: Considérations sur l'etre vivant. I, II. Beauvais 1920 u. 1921. — KORSCHOLT, E.: Die Geschlechtszellen, ihre Entstehung, Reifung und Vereinigung. Lehrb. d. Entwicklungsgesch. 1902. — KORSCHOLT, E.: Ei und Eibildung. Handwört.b. d. Naturwiss. Bd. III. 1912. — KORSCHOLT, E.: Ungeschlechtliche Fortpflanzung. Lehrb. d. Entwicklungsgesch., 2. Aufl. 1910. — KORSCHOLT, E.: Fortpflanzung der Tiere. Handwört.b. d. Naturwiss. Bd. IV. 1913. — KORSCHOLT, E.: Zum Wesen der ungeschlechtlichen Fortpflanzung. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 117. 1917. — KORSCHOLT, E.: Lebensdauer, Altern und Tod. 3. Aufl. Jena 1924. — LEUCKART, R.: Zeugung. Wagners Handb. d. Physiol. Bd. IV. 1853. — LUDWIG, H.: Eibildung im Tierreich. Arb. a. d. zool. Inst. Würzburg Bd. I. 1874. — MEISENHEIMER, J.: Geschlecht und Geschlechter. Jena 1921. — NACHTSHEIM, H.: Sind haploide Organismen lebensfähig? Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921. — OLTMANN, F.: Morphologie und Biologie der Algen. 2. Aufl. Jena 1923. — PRELL, H.: Anisogamie, Heterogamie und Athogamie als biologische Wege zur Fortpflanzung der Amphimixis. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 49. 1921. — SCHAUDINN, F.: Befruchtung bei Protozoen. Verhandl. d. dtsh. zool. Ges. Bd. 15. 1905. — STEBOLD, TH. v.: Parthenogenese der Arthropoden. Leipzig 1871. — STEENSTRUPE, J.: Über den Generationswechsel. Kopenhagen 1842. — WALDEYER, W.: Eierstock und Ei. Leipzig 1870. — WALDEYER, W.: Die Geschlechtszellen. Handb. d. Entwicklungsgesch. Bd. I. 1903. — WEISMANN, A.: Entstehung der Geschlechtszellen bei den Hydroiden. Jena 1883. — WEISMANN, A.: Eibildung der Daphnoiden. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 27. 1876; Bd. 28. 1877. — WILSON, E. B.: The cell in development and inheritance. 2. Aufl. New York 1900. — WINKLER, H.: Apogamie und Parthenogenese. Handwört.b. d. Naturwiss. Bd. IV. 1916. — WINKLER, H.: Verbreitung und Ursache der Parthenogenese im Pflanzen- und Tierreich. Jena 1920.

## Einleitung (Allgemeines).

Unter Fortpflanzung versteht man die Erscheinung, daß gewisse Teile von den Organismen abgetrennt werden, um ihr Fortdauern zu ermöglichen, auch wenn sie selbst zugrunde gehen. Die abgelösten Teile können dem Organismus, von dem sie herkommen, in ihrer ganzen Beschaffenheit recht ähnlich, aber auch sehr verschieden von ihm sein, besitzen dann aber die Fähigkeit, sich durch den Ablauf mehr oder weniger komplizierter Entwicklungsvorgänge zu einem Organismus von gleicher Art zu entfalten. Diese Einrichtung erweist sich für den Fortbestand der Organismenwelt als unbedingt notwendig, da jedes Lebewesen ohne Ausnahme nach längerer oder kürzerer Frist dem Untergang geweiht, d. h. dem Tode verfallen ist.

Die für die Fortpflanzung verwendeten Teile des Körpers können diesem gegenüber von recht geringem Umfang sein, wie es zumeist für die Keimzellen gilt, sie können aber auch (wie die Knospen) dem ganzen Körpervolumen ziemlich nahekommen, oder etwa die Hälfte von ihm betragen, in welchem Fall es sich um eine Zweiteilung handelt. In letzterem Fall pflegt der Körper einfach in zwei ungefähr gleich große Teilstücke zu zerfallen, die beide weiterleben, so daß man, weil die Teilstücke und ihre Nachkommen sich ebenso verhalten, von einer Unsterblichkeit dieser Organismen gesprochen hat. Eine Unsterblichkeit, wenn auch nicht des Organismus selbst, aber doch eines Teiles seiner Substanz ist schließlich noch vorhanden, wenn die Teilstücke an Umfang mehr oder weniger weit hinter ihm zurückstehen. Selbst dann, wenn sie, wie viele Keimzellen, nur von verschwindender Größe sind, ist es doch immer ein lebender Teil des Organismus, der übrigbleibt, und da die Nachkommen sich ebenso verhalten, so darf man auch hier von einer Unsterblichkeit der lebenden Substanz sprechen. Das Individuum als solches allerdings geht verloren, sei es, daß es dem Tode verfällt, um in den sich zu neuen Individuen entwickelnden Teilstücken weiterzuleben, oder daß bei der Zweiteilung seine Individualität aufgelöst wird, um direkt in diejenige der beiden Tochterindividuen überzugehen.

Zwar können die vom Organismus abgelösten Teilstücke sich wieder zu Individuen der gleichen Art ausbilden, jedoch ist dies nicht immer möglich, sondern es kann ein neuer Faktor hinzutreten, der dem Fortpflanzungsvorgang ein anderes Bild verleiht, nämlich die Notwendigkeit der Vereinigung zweier der abgetrennten Teile zur Bildung eines neuen Individuums, wobei diese beiden Teile von verschiedenen Individuen herzurühren pflegen. Letzteres ist das Wesen der geschlechtlichen gegenüber der ungeschlechtlichen Fortpflanzung. Bei ihr pflegen zwei Organismen, ein väterlicher und ein mütterlicher, durch Vermittlung der von ihnen hervorgebrachten (männlichen und weiblichen) Keimzellen zur Erzeugung des neuen Organismus zusammenzuwirken. Diese durch einzelne (propagatorische) Zellen bewirkte Art der Fortpflanzung stellt man als cytogene Fortpflanzung (*Cytogonie*) derjenigen gegenüber, bei welcher größere (im Falle der Metazoen vielzellige) somatische Partien des Körpers, die bis dahin in seine Einrichtungen einbezogen waren, zur Fortpflanzung Verwendung finden. Diese Art des Verlaufs hat man als *vegetative Fortpflanzung* bezeichnet. Die Unterscheidung fällt ungefähr, wenn auch nicht vollständig, zusammen mit derjenigen *der geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Fortpflanzung*. Die erstere geht gewöhnlich von zwei elterlichen Individuen aus (*Elternerzeugung, Tokogonie*), weshalb sie als *Amphigonie (Amphigenesis)* gegenüber der *Monogonie (Monogenesis)* bezeichnet wird, die nur von einem Individuum ausgeht.

Amphigonie und Monogonie finden sich sowohl bei den Einzelligen wie bei den Vielzelligen, obgleich bei diesen die geschlechtliche, bei jenen die ungeschlecht-

liche Fortpflanzung entschieden überwiegt. Auch bestehen zweifellos Beziehungen zwischen den Fortpflanzungsarten bei den beiderlei Vertretern der Organismenwelt, aber freilich sind diese Beziehungen nicht so einfacher Natur, wie sie häufig dargestellt werden. Ganz besonders betrifft dies die Monogonie der Ein- und Mehrzelligen. Rein äußerlich betrachtet, scheinen diese Vorgänge z. B. bei den Protozoen und Metazoen in auffallend übereinstimmender Weise zu verlaufen, so daß es sehr naheliegend erschien, sie miteinander in enge Beziehung zu bringen. Doch ist dies deshalb nicht angängig, weil die anscheinend so ähnlichen Vorgänge sich im einen Fall an dem vielzelligen Körper unter Beteiligung mehrerer Körperschichten vollziehen, im anderen Fall jedoch an die *eine* Zelle des Protozoenkörpers gebunden sind. Die Vorgänge der Monogonie bei den Metazoen sind daher nicht zu denjenigen der Protozoen in Beziehung zu bringen, sondern als Neuerwerbungen zu betrachten. Anders liegt es hingegen mit der Amphigonie, die sich sowohl bei den Einzelligen wie Vielzelligen an einzelnen Zellen vollzieht und für deren Beziehungen zueinander in beiden Reichen jene Schwierigkeiten nicht bestehen, sondern vielmehr die äußere wie innere Übereinstimmung der Vorgänge eine sehr weitgehende ist.

Die Übereinstimmung gilt aber nicht nur innerhalb der Grenzen des Tierreiches, sondern auch über diese hinaus für die Pflanzen, wenigstens bis zu einem gewissen Grade. Also sollen auch diese, soweit es für den Zusammenhang des Ganzen förderlich erscheint, nach Möglichkeit herangezogen werden, wenn auch die nachfolgende Darstellung in der Hauptsache den Fortpflanzungserscheinungen im Tierreich gewidmet sein wird. Bei ihr ist es unumgänglich, gewisse Unterscheidungen zwischen den einzelnen Fortpflanzungsarten zu treffen, doch muß man sich dabei bewußt bleiben, daß diese in Wirklichkeit nicht so scharf zu trennen sind, sondern mehr oder weniger ineinander übergehen. Bei der Knospung sowohl der Protozoen wie Metazoen z. B. hält es in gewissen Fällen schwer, sie von der Teilung zu trennen, und schließlich sind es nur noch quantitative Differenzen, d. h. solche in der Größe der Teilstücke, die eine gewisse Unterscheidung gestatten. Selbst zwischen Amphigonie und Monogonie kann sich beim Mangel der Befruchtungsbedürftigkeit der Eizellen die Grenze verwischen, so daß Unsicherheit darüber besteht, ob man es mit weiblichen Keimzellen oder Agametocyten zu tun hat. Insofern auch die Zurückführung von Knospen und mehrzelligen Fortpflanzungskörpern (Gemmulae der Spongien und Statablasten der Bryozoen vgl. S. 41 und 42) auf Einzelzellen, d. h. auf vermutliche Keimzellen versucht wurde, wäre unter der Voraussetzung des Gelingens dieses Versuches die Unterscheidung zwischen den beiden an und für sich so verschiedenartigen Fortpflanzungsweisen nicht aufrechtzuerhalten.

Bemerkenswert ist, daß verschiedene Formen der Fortpflanzung nicht nur bei Angehörigen derselben Art, sondern auch bei ein und demselben Individuum vorkommen. Bekannt dafür ist besonders der Süßwasserpolypp, der sich nicht nur durch Teilung und Knospung vermehrt, sondern bei dem die letztere Art der ungeschlechtlichen Fortpflanzung gleichzeitig mit der Erzeugung von Ei- und Samenzellen bei dem nämlichen Tier gefunden wird. Auch bei Schwämmen ist außer der geschlechtlichen Fortpflanzung Knospung und Gemmulabildung bei demselben Tier anzutreffen. Zumeist aber pflegen die verschiedenen Fortpflanzungsarten zeitlich getrennt oder auf verschiedene Generationen verteilt zu sein. Im letzteren Fall hat man es mit einer Aufeinanderfolge von Generationen zu tun, die durch eine verschiedene Fortpflanzungsweise und im Zusammenhang damit meist auch durch eine mehr oder weniger abweichende Gestaltung ausgezeichnet sind, d. h. es liegt ein *Generationswechsel* vor.

Während die geschlechtliche Fortpflanzung außer bei den Protozoen im

Metazoenreich von den niedersten bis zu den höchsten Vertretern, und zwar bei allen Arten verbreitet ist, so daß man annehmen darf, daß sie dort, wo sie nicht bekannt ist, nur noch nicht aufgefunden wurde, gilt dies für die ungeschlechtliche Fortpflanzung längst nicht in diesem Maße. Wenn sie auch als Teilung und Knospung bei recht hochstehenden Tieren, wie bei den Tunicaten und Bryozoen, vorkommt und sogar eine recht wichtige Rolle in der Fortpflanzung dieser Tiere spielt, kann man doch sagen, daß sie mit der Höhe der Organisation und zunehmenden Differenzierung mehr zurücktritt. Dementsprechend findet man die Monogonie nicht nur bei den Protozoen und bei den Metazoen unter deren niederen Abteilungen, Spongien und Cölenteraten, sehr verbreitet, während sie schon bei den Würmern zurücktritt und den Echinodermen, Arthropoden, Mollusken und Wirbeltieren gänzlich fehlt. Wenn man die Gründe dafür in der fortschreitenden Differenzierung des Körpers dieser höherstehenden Tiere sucht, so wird man damit kaum fehlgehen, doch müssen noch andere Ursachen vorhanden sein, die das Auftreten oder Fehlen der Monogonie begünstigen. Denn man sieht sie bei Tieren von bedeutender Organisationshöhe, wie es die Bryozoen und Tunicaten sind, in weitgehendem Maße entwickelt und andererseits bei sonst niederstehenden Gruppen des Tierreichs vollständig fehlen.

Auffallende Unterschiede in dieser Beziehung treten uns innerhalb der einzelnen Abteilungen des Tierreiches entgegen, so sind die Cölenteraten im allgemeinen durch eine besonders weitgehende Befähigung zu ungeschlechtlicher Fortpflanzung ausgezeichnet, den Ctenophoren hingegen fehlt sie gänzlich. Bei den Würmern finden wir neben der geschlechtlichen die ungeschlechtliche Fortpflanzung nicht selten (Plathelminthen und Anneliden), doch tritt sie niemals bei den Nematelminthen und Rotatorien auf. Nicht wenigen Ringelwürmern, Oligochäten sowohl wie Polychäten, kommt ein Teilungsvermögen zu, bei anderen Vertretern dieser beiden Annelidengruppen sucht man es vergeblich. Desgleichen sind die Turbellarien, Rhabdocöle und Tricladen, durch die Fähigkeit zur ungeschlechtlichen Fortpflanzung ausgezeichnet, die Polycladen hingegen scheinen ihrer zu ermangeln. Wie die Anneliden, so liefern übrigens gerade die Turbellarien Beispiele dafür, daß die Monogonie einer Gruppe zukommen und einer anderen ganz nahestehenden fehlen kann, so sind es bei den Rhabdocölen die Angehörigen der Catenulidenfamilie (*Microstoma*, *Stenostoma*, *Alaurina*, *Catenula*), die sich durch Querteilung vermehren, während andere Familien der Rhabdocölen dieses Teilungsvermögen anscheinend entbehren. Die Gründe für das abweichende Verhalten aus der Organisation und Lebensweise zu ermitteln, wäre gewiß eine dankenswerte Aufgabe; einstweilen liegen sie jedenfalls noch im Dunkeln.

Wegen der im vorstehenden betonten Unterschiede im Verhalten der Ein- und Vielzelligen erscheint eine getrennte Behandlung beider als das Gegebene. Bei der reichen Fülle des vorliegenden Beobachtungsmaterials kann nur versucht werden, einen Überblick über das weite Gebiet unter Hervorheben der für die Beurteilung des Ganzen wesentlichen Punkte zu geben.

## I. Fortpflanzung der Einzelligen.

### 1. Monogonie.

Die Beobachtung lehrt uns jederzeit, wie die Organismen die von ihnen aufgenommenen Nahrungsmittel innerhalb des Körpers in geeigneter Weise bearbeiten und sie in einen Zustand versetzen, in welchem sie geeignet sind, der eigenen Körpersubstanz beigefügt zu werden, um das Verlorengelassene zu ersetzen oder das Vorhandene zu vermehren. Im letzteren Fall erfolgt eine Zunahme der Masse einzelner Körperteile oder des ganzen Körpers, also ein Wachstum. Kleine, jugendliche Tiere sehen wir infolgedessen an Umfang und Größe zunehmen, bis sie diejenige ihrer Eltern erlangt haben. Diese pflegt für die einzelnen Tierarten zwar keine genau, aber doch ungefähr bestimmte

Größe zu sein. Man könnte sich nun vorstellen, daß bei den niedersten Lebewesen der Trieb zu immer weitergehendem Wachstum vorhanden wäre, daß dieser jedoch in der ungefähren Normierung des Körperumfanges der betreffenden Spezies seine Grenze findet und nun das Wachstum gewissermaßen weitergeht, indem die Individualität aufgelöst wird, das Individuum sich teilt und fortan in zwei Individuen weiter lebt, bis auch an ihnen derselbe Vorgang eintritt. Damit wäre C. E. v. BÄRS Auffassung der Fortpflanzung als ein Wachstum über das individuelle Maß gegeben. Der Anstoß zur Fortpflanzung, d. h. zur Teilung, dürfte dabei vom Kern ausgehen. Auf Grund der Annahme eines bestimmten Massenverhältnisses zwischen Kern- und Zellplasma (Kernplasmarelation R. HERTWIGS) hat man sich dies etwa in der Weise vorgestellt, daß infolge langsameren Wachstums des einen Teiles ein Mißverhältnis zwischen beiden und infolgedessen eine gewisse Spannung zustande kommt, die zu einem energischeren Wachstum des Kernes führt und dessen Teilung auslöst, damit also diejenige der Zelle und deren Fortpflanzung einleitet.

Als die einfachste Form der Fortpflanzung erscheint die *Zerlegung in zwei ungefähr gleichgroße Teilstücke*. Wenn diese an Umfang verschieden sind und der Teilungsakt infolgedessen nur an einem beschränkten Teil des Körpers vor sich geht, spricht man von *Knospung*. Der Zerfall des Körpers braucht nicht nur in zwei, sondern kann in mehrere und viele Teilstücke erfolgen, welches Verhalten man als *multiple Teilung* bezeichnet, wie von einer *multiplen Knospung* dann die Rede ist, wenn sich der Vorgang mehrfach wiederholt oder an verschiedenen Stellen des Körpers gleichzeitig vonstatten geht. Die multiple Teilung kann zur *Sporenbildung* sowie auch zur *Schwärmbildung* hinführen, d. h. zur Ausbildung solcher Teilstücke, die eine vom Muttertier abweichende Gestaltung aufweisen, sei es, daß sie amöboid, spindel- oder sichelförmig oder aber mit Geißeln versehen sind. Gegenüber den der geschlechtlichen Fortpflanzung dienenden Zellen (Gameten) nennt man sie Agameten und spricht also von einer *Agametogonie*.

### A. Teilung.

Dem schon vorher entworfenen Bilde entspricht am besten die Amöbenteilung. Bei diesen einfach organisierten und ihre Gestalt wechselnden Tieren bedarf es kaum einer Vorbereitung für den Fortpflanzungsakt. Während Struktur und Form des Kernes sich in der für die direkte oder indirekte Zellteilung erforderlichen Weise ändern und der Kern in die beiden Teilstücke zerlegt wird, kann die Bewegung des Tieres fort dauern und die Aussendung der Pseudopodien weiter vor sich gehen, ja, diese kann den Teilungsakt sogar dadurch unterstützen, daß sie an den beiden Enden des nun etwas langgezogenen Tieres stärker, in der Mitte aber schwächer wird, wodurch sie die Trennung der schon durch eine immer mehr zunehmende Einschnürung geschiedenen Tochtertiere befördert.

In ebenso einfacher Weise, d. h. als eine Zerlegung der Zelle in zwei Teilstücke, ohne daß sich an ihr besondere Veränderungen bemerkbar machen, verläuft die Teilung bei den Cyanophyceen und Bakterien, deren Bezeichnung als Spaltalgen und Spaltpilze gerade davon herrührt. Ist die Membran dünn, so kann sie einfach mit durchgeschnürt werden, ist sie hingegen bereits stärker, so bildet sich an der Innenseite ein Verdickungsring, der sich nach innen erhöht und schließlich die Trennung beider Zellen bewirkt, oder die Zelle teilt sich innerhalb der Membran, und indem sich dieser Vorgang wiederholt, kommt es zur Bildung jener Schläuche (Hormogonien der Oscillarien u. a.), in denen die einzelnen Zellen hintereinanderliegen. Auch können die durch Teilung auseinander hervorgegangenen Zellen eine Zeitlang oder dauernd nacheinander

verbunden bleiben, oder sie werden durch Schleimkapseln zusammengehalten (Abb. 1, A—C). In ähnlicher Weise können die Zellen anderer Algen zu größeren Gruppen vereinigt oder zu Fäden verbunden bleiben, wenn sie nicht nach beendeter Teilung sich voneinander trennen.

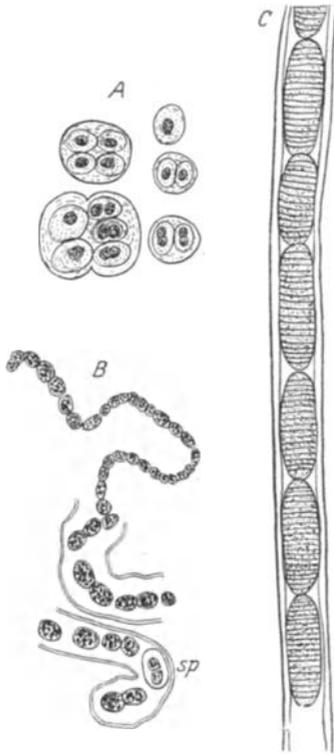


Abb 1. A *Gloeocapsa* in verschiedenen Entwicklungszuständen, die Zellen durch Schleimkapseln zusammengehalten; B *Nostoc*, Zellfaden zum Teil in die Einzelzellen zerfallend und Sporen (*sp*) bildend; C Hormogonien bildende Fäden von *Lyngbya* (aus OLTMANN: Spaltpflanzen. 1913).

Auch die niederen Vertreter der Grünalgen weisen so einfache Formen der Fortpflanzung auf. Unter den Chlorophyceen sieht man die Chlorellen sich in der Weise teilen, daß die Zelle innerhalb der Membran in zwei und fortschreitend in mehr Teilstücke zerfällt, die sich mit einer eigenen Membran umgeben und durch Platzen der alten Membran frei werden (Abb. 2, A u. B).

Ein recht geeignetes und hier besonders naheliegendes Beispiel für den einfachen Ver-

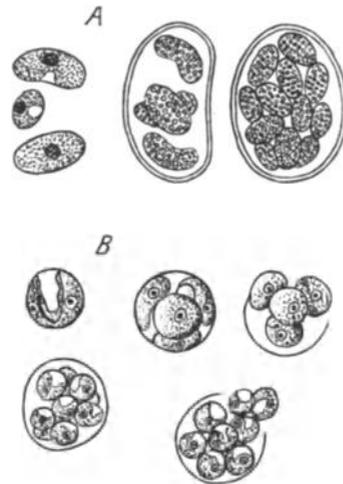


Abb. 2. A *Nephrocytium*, Einzelzellen und deren Vermehrung; B *Chlorella vulgaris* in Vermehrung zu 4 und 8 Teilstücken (nach OLTMANN: Algen. 1922).

lauf der Teilung bieten die in Symbiose mit einer Anzahl von Tieren lebenden Zoochlorellen, die den soeben erwähnten Protococcaceen (*Scenedesmeaceen*) nahestehen. Diese kleinen Grünalgen findet man im Entoderm der Süßwasser- und Meereshydroidpolypen sowie bei Turbellarien in großen Mengen vor (Abb. 3, A). Als einzelne Zellen liegen sie häufig dicht gedrängt in den Zellen des Trägers und bedingen daher, wie bei *Chlorohydra viridissima*, dessen grüne Farbe. Bei der enormen Zahl, in der sie vorhanden sind, muß ihre Vermehrung eine sehr beträchtliche sein, und zwar erfolgt diese durch Zweiteilung oder durch nochmalige Teilung in vier Zellen, die sich voneinander trennen<sup>1)</sup> (Abb. 3, B).

Ebenfalls noch recht einfach vollzieht sich die Teilung bei den mit Geißeln ausgestatteten Chlorophyceen, z. B. bei den Volvocales, wie bei anderen Flagellaten (Abb. 4). Der Kern teilt sich und das Chromatophor desgleichen; andere Organe, wie Vakuolen und Augenfleck, wo sie vorhanden sind, müssen in dem einen Tier neu gebildet werden, ebenso die Geißeln. Die Teilung kann während der fortgesetzten Bewegung, aber auch in einem Ruhezustand und zwar sowohl der Länge nach, wie in der Querrichtung erfolgen (Abb. 4), doch besteht

<sup>1)</sup> HÄFFNER, K. v.: Untersuchungen über die Symbiose von *Dalyella viridis* und *Chlorohydra viridissima* mit Chlorellen. Zeitschr. f. wiss. Zool. 126. Bd. 1925.

darin kein grundsätzlicher Unterschied; vielmehr können diese beiderlei Teilungszustände ineinander übergehen und sogar bei ein- und derselben Art vorkommen, je nach deren Körperform und ihrer Veränderung. Im ersten Fall tritt eine Spaltung vom Vorder- oder Hinterende oder auch an beiden Enden gleichzeitig auf; im letzteren Fall erfolgt die Einschnürung ringförmig um den Körper (Abb. 4), doch treten, wie gesagt, Teilungszustände auf, die zwischen diesen Extremen liegen.

Die steigende Höhe der Organisation erfordert gewisse Vorbereitungen oder auch nachträgliche Ergänzungen am Körper, wie sie sich bei der Teilung der inneren Organe und den Neubildungen innen und außen am Körper zu erkennen geben. So wird bei der Längs- oder eigentlich Schrägteilung der gepanzerten Dinoflagellaten die dem einen der beiden Tochterindividuen fehlende Hälfte des Panzers neu gebildet, wie bei der durch Auseinanderweichen und Trennen der beiden Schalenhälften erfolgenden Diatomeenteilung immer die eine ihm fehlende Schale von dem betreffenden Individuum ergänzt werden muß.

In ähnlicher Weise gilt dies für die Infusorien, deren Körperoberfläche durch eine Panzerung gefestigt ist (Abbildung 5). Diese höchststehenden Protozoen können ebenfalls, wie das Beispiel zeigt, eine Querteilung, aber auch eine Längsteilung durchmachen, wie man sie bei den gestielten Peritrichen findet. Makro- und Mikronucleus teilen sich, und ihre Hälften gelangen in die beiden neuen Individuen (Abb. 6). Wie auf diese die übrigen Organe verteilt bzw. neu gebildet werden, ergibt sich ohne weiteres aus einer Betrachtung eines in Teilung befindlichen Infusors (Abb. 6), an dem man er-

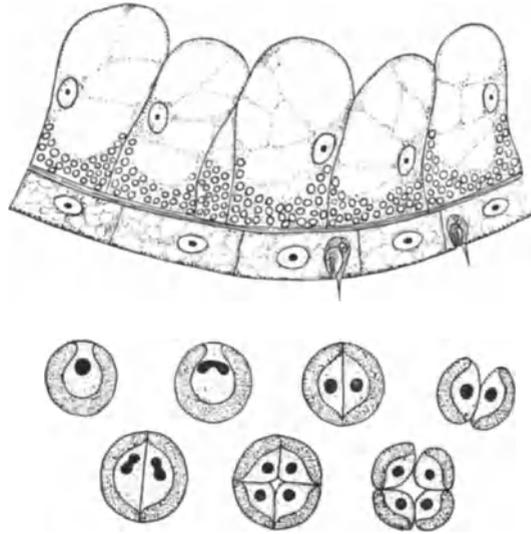


Abb. 3. Querschnitt von *Chlorohydra viridissima* mit Zoochlorellen im Entoderm, darunter Zoochlorellen in Zerteilung und in Vierteilung. Kern schwarz, Chromatophor punktiert (nach K. v. HÄFFNER, 1925).

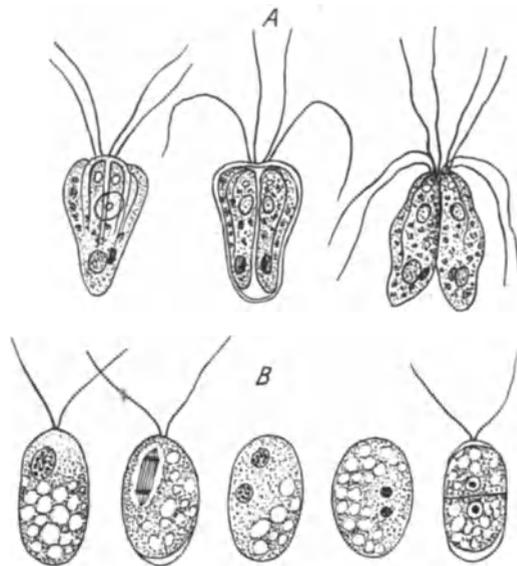


Abb. 4. A *Pyramimonas tetra-rhynchus* in Längsteilung, außer der Teilung des Kernes erfolgt die Verdoppelung der Organe (Geißeln, Vakuole, Chromatophor, Pyrenoid), B *Polytoma uvella* in Querteilung (aus OLTMANN'S: Algen. 1922).

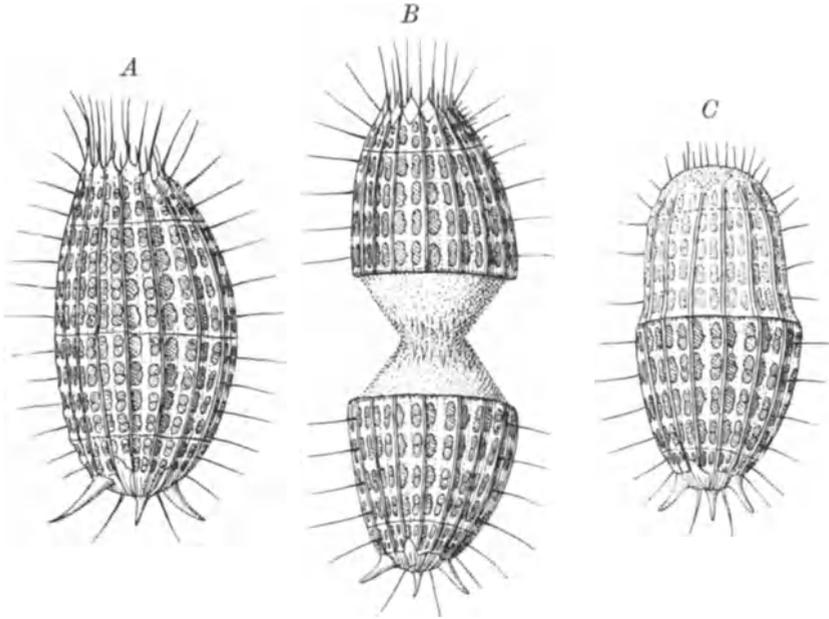


Abb. 5. Querteilung von *Coleps hirtus*. *A* Teilungsebene angedeutet, *B* zwischen den Plattenreihen das nackte Cytoplasma, *C* der eine Sprößling mit den in Ausbildung begriffenen Plattenreihen (nach DOFLEN).

kennt, wie, je nachdem das Vorderende mit der Mundöffnung und dem Peristomfeld bzw. das Hinterende mit seiner besonderen Wimperausrüstung, der Vakuolenapparat usw. neuzubilden sind.

Das ist ein sehr geregelter Verlauf der Teilung, wie er das gewöhnliche Verhalten darstellt, doch gibt es davon Ausnahmen, wie die *Opalina*, bei der die Teilung in der Längsrichtung, aber auch in schräger Richtung und quer verlaufen kann (Abb. 7, *A–D*). Die Teilstücke können ungefähr gleich groß, aber auch an Umfang verschieden sein, was eher dem Begriff der Knospung entspricht (Abb. 7, *E* und *F*). Zuweilen werden von einem Tier gleichzeitig mehrere Teilstücke oder Knospen abgeschnürt.

Voneiner echten Teilung erwartet man, daß mit der Plasmateilung eine solche des Kernes verbunden ist; bei der vielkernigen *Opalina* lösen sich hingegen Teilstücke ab, die mit zahlreichen Kernen versehen sind (Abb. 7). Ähnliches kommt auch sonst noch vor, und indem die Zahl derartiger

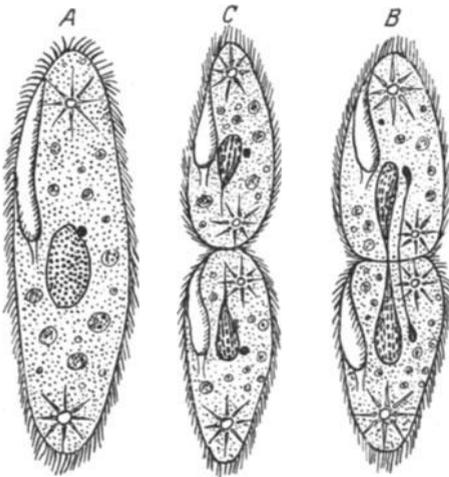


Abb. 6. *Paramecium* *B* und *C* in Teilung, links die Mundöffnung, an beiden Enden der Vakuolenapparat, im Protoplasma Nahrungsvakuolen, in der Mitte der Makronucleus, daneben der Mikronucleus, Kerne in *B* und *C* in Teilung begriffen bzw. diese ziemlich vollendet (*C*).

Teilstücke zunimmt, hat man von einer multiplen Knospung gesprochen, wie sie bei Haplosporidien beobachtet wurde. Auch hier verhalten sich die Kerne völlig passiv beim Teilungsakt und werden von den sich ablösenden Plasmateilen nur mitgenommen, weshalb der Vorgang als *Plasmotomie* bezeichnet wurde, die auch dem zu den Foraminiferen gestellten vielkernigen *Trichosphaerium* zukommt.

### B. Knospung.

Teilungen, bei denen das eine Teilstück kleiner, das andere größer ist, kommen immer vor. Ein solches Verhalten lernten wir soeben von *Opalina* und einigen anderen Protozoen kennen (Abb. 7). Wird das Teilstück immer kleiner, so

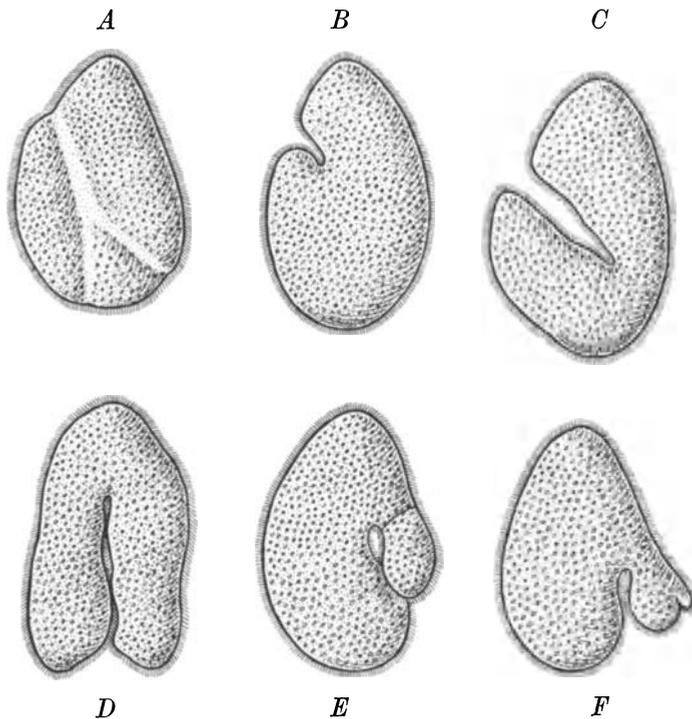


Abb. 7. *Opalina ranarum* in verschiedenen Teilungs- und Knospungsstadien (nach C. TÖNNIGES).

ragt es schließlich nur noch buckelförmig über die Oberfläche des Körpers hervor und wird nun als Knospe bezeichnet. Zwischen Teilung und Knospung bestehen also nur mehr graduelle Unterschiede; beide Vorgänge gehen ineinander über, wenn auch die extremen Fälle recht verschieden erscheinen (Abb. 6 und Abb. 9).

Das Beispiel der *Opalina* und der mit ihr genannten Protozoen ist freilich insofern weniger geeignet, als diese Tiere vielkernig sind und infolgedessen zahlreiche Kerne in das kleinere Teilstück übergehen (Abb. 7, E und F). Bei einem Musterbeispiel für Knospung ist anzunehmen, daß der Fortpflanzungsakt von einer Kernteilung begleitet ist. Das trifft auch zu. Bei der sog. Sprossung der Hefezellen schnürt sich ein nicht sehr umfangreicher Teil des Cytoplasmas ab, der einen Kern enthält und somit eine neue Hefezelle darstellt (Abb. 8). Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Protozoen. Der Kern teilt sich amitotisch

oder mitotisch, wobei das Teilstück in die am Körper gebildete Vorwölbung eintritt und diese als Knospe sich immer deutlicher abhebt, um allmählich ihre Selbständigkeit zu gewinnen (Abb. 9).

Es braucht nur eine Knospe gebildet zu werden, doch kann sich der Vorgang wiederholen, so daß kurz hintereinander oder je nach der Beschaffenheit des Kernes auch gleichzeitig mehrere Knospen entstehen (Abb. 9). Wenn die

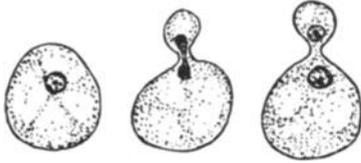


Abb. 8. Sprossung (Knospung) einer Hefezelle, *Saccharomyces cerevisiae* (nach GUILLIERMOND).



Abb. 9. Knospung A von *Acanthocystis aculeata*, B, C von *Spirochona gemmipara*, D von *Podophrya gemmipara*, K Kern in Teilung, daneben (in B, C) die Mikronuclei, Kn Knospe, sp Spiraltrichter (nach SCHAUDINN u. R. HERTWIG).

Knospen die genügende Ausbildung erlangt haben (Abb. 9, A), können sie sich vom Muttertier ablösen, um frei zu leben, doch bleiben sie häufig mit jenem und unter sich dauernd verbunden, wodurch es zur Kolonie- oder Stockbildung kommt (Abb. 10). Knospung und Koloniebildung sind eine bei den Protozoen ziemlich verbreitete Erscheinung; es sei nur an die frei schwimmenden oder festsitzenden Kolonien der Wurzelfüßer, Flagellaten und Infusorien (*Sphaerastrum*, *Dinobryon*, *Volvox*, *Ophrydium*, *Carchesium* und viele andere)

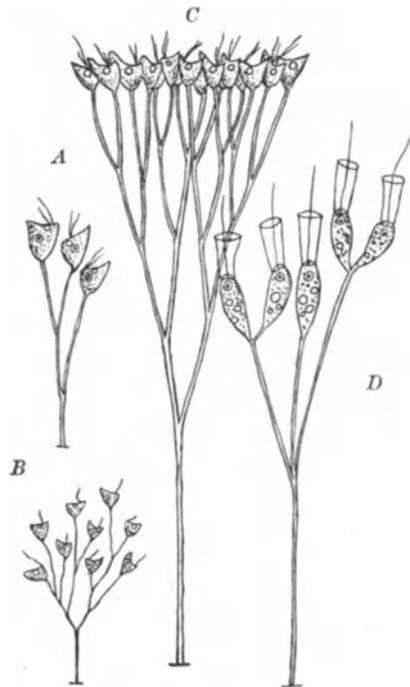


Abb. 10. A—C zwei junge, aus nur wenigen Individuen bestehende Kolonien sowie ein älteres Stöckchen (C) von *Dendromonas virgaria*, D Stöckchen von *Codonocladium umbellatum* (nach STEIN).

erinnert, die freilich zum Teil nicht durch Knospung, sondern durch Teilung entstehen (Abb. 16 bis 18, S. 19).

### C. Multiple Teilung.

Wenn sich der Kern mehrfach hintereinander teilt, ohne daß der Zellkörper diesen Teilungen folgt, also keine Sonderung des Protoplasmas um die Teilstücke des Kernes geschieht, sondern diese erst später vor sich geht und es dadurch zur Ausbildung einer größeren oder geringeren Zahl neuer Zellen kommt, spricht man von einer multiplen Teilung. Von Amöben ist bekannt, daß sie im beweglichen, häufiger aber wohl im ruhenden Zustand eine wiederholte Teilung ihres Kernes durchmachen, deren Zahl derjenigen der um diese Kerne gebildeten Plasmakomplexe und jungen Amöben entspricht. Gegenüber der Teilung und Knospung ist der Vorgang eingreifenderer Art, so daß er zumeist einen mit Encystierung verbundenen Ruhezustand verlangt. Wenn in Form einer Schale, Kapsel oder eines Außenskeletts von vornherein eine schützende Hülle vorhanden ist, vermag sich diese Art Teilung noch leichter zu vollziehen, führt allerdings wohl zumeist zu der noch zu besprechenden Schwärmerbildung. Werden die Teilstücke an der Oberfläche abgeschnürt und sind sie hier in größerer Zahl vorhanden, so spricht man von einer multiplen Knospung, wie sie bei Rhizopoden und Sporozoen gefunden wird.

### D. Sporenbildung.

Unter dem Bild der multiplen Teilung pflegt auch der als Sporenbildung bezeichnete Vorgang zu verlaufen, d. h. auf wiederholte Teilungen des Kernes erfolgt um die neugebildeten Kerne eine Sonderung des Protoplasmas, die jedoch zur Bildung von Fortpflanzungskörpern führt, welche zunächst recht abweichend von den ausgebildeten Tieren sein können und daher mit einem besonderen Namen, d. h. als Sporen, bezeichnet werden. Ist die Ausgangsform wie etwa bei den Coccidien eiförmig und verhältnismäßig groß, so sind die Sporen kleine spindel- oder sichelförmige Gebilde. Ihre Umwandlung in die endgültige Form und ihre Einfügung in den Entwicklungsgang der betreffenden Spezies kann recht verwickelter Natur sein, und da in Verbindung hiermit Geschlechtszellen auftreten, so gehören diese Vorgänge zum Teil in das Gebiet der Amphigonie bzw. des Generationswechsels; sie sind besonders den Vertretern der durch recht verwickelte Fortpflanzungsverhältnisse ausgezeichneten Abteilung der Sporozoen eigentümlich. Da diese ausschließlich als Parasiten leben und nicht selten einen Wirtswechsel durchzumachen haben, so stehen mit diesen biologischen Verhältnissen diejenigen ihrer Fortpflanzung im engen Zusammenhang und lassen sich zum Teil daraus erklären.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Vorgänge der ungeschlechtlichen Fortpflanzung bei den Protozoen recht mannigfaltig sind. Bei der Zweiteilung pflegen die entstehenden Individuen einander gleich zu sein oder es bald zu werden, was auch für die Knospung gilt, aber schon bei der multiplen Knospung wie auch bei der multiplen Teilung kommen Teilstücke zustande, die eine von der Ausgangsform recht abweisende Gestaltung aufweisen können. Wir wissen das von den Sporen der Sporozoen und sehen, wie bei Foraminiferen und anderen Rhizopoden Schwärmer von amöboider oder Geißelzellform gebildet werden, die erst gewisse Veränderungen durchmachen müssen, um die Gestalt des Ausgangstieres zu erreichen. Die Entstehungsweise und Form dieser Agameten kann sich derjenigen der Gameten bereits stark annähern, doch fehlt ihnen eben-

die Fähigkeit, sich mit anderen ihresgleichen (im Befruchtungsakt) zu vereinigen.

## 2. Amphigonie.

Wenn auch bei den Einzelligen die ungeschlechtliche Fortpflanzung die bei weitem überwiegende ist und zu der außerordentlich starken Vermehrung führt, wie wir sie bei vielen Protisten kennen, so treten doch schon bei denjenigen, die wir als die niederstehenden anzusehen geneigt sind, Vorgänge auf, die mit der Befruchtung der Vielzelligen vergleichbar sind. Sie schieben sich zwischen die ungeschlechtlichen Fortpflanzungsakte ein, indem nach ihrem Auftreten abermals eine Reihe von Teilungen, Knospungen usw. folgt. Wie groß die zeitlichen Zwischenräume sind, hängt von inneren, aber auch von äußeren Faktoren ab, denn man hat die Zeit für den Eintritt der geschlechtlichen Fortpflanzung auf experimentellem Wege zu beeinflussen gesucht und sowohl eine Verlängerung wie eine Verkürzung erzielen können. Auf das Verhältnis der geschlechtlichen zur ungeschlechtlichen Fortpflanzung wird noch einzugehen sein, nachdem Zustandekommen und Verlauf der ersteren besprochen wurden.

### A. Einrichtung und Auftreten des Befruchtungsvorganges.

Das erste Auftreten der geschlechtlichen Fortpflanzung, d. h. eines als Befruchtung zu deutenden Vorganges liegt für uns schon deshalb im Dunkeln, weil wir uns leider darüber im Zweifel befinden, welche unter den lebenden Protozoen als die ursprünglichsten anzusehen sind. Vom zoologischen wie vom allgemeinen Standpunkt wird man der Auffassung zuneigen, daß nackte, rhizopodoide Zustände den Ausgangspunkt bildeten. Die neuerdings besonders von seiten der Botaniker, aber auch von Zoologen (PASCHER, DOFLEIN) stark betonte Tatsache des Übergangs gefärbter (chromatophorenführender) Flagellaten in einen rhizopodenähnlichen Zustand, sowie das Auftreten begeißelter Schwärmer bei den Rhizopoden hat zu der Annahme geführt, die Rhizopoden seien keine ursprünglichen Formen, sondern von den Flagellaten abzuleiten. Angenommen, daß dies für die jetzt lebenden Rhizopoden zuträfe, und das Vorkommen der Geißelschwärmer (sogar bei den Amöben) scheint nach dieser Richtung zu weisen, so wäre die Frage nach der Herkunft der niedersten Organismen nicht gelöst, sondern eher erschwert, denn die Flagellaten mit ihrem Geißelapparat, ihren Chromatophoren und sonstigen Organellen sowie mit ihrer regelmäßigen Körpergestalt können unmöglich die ursprünglichsten sein. Die Frage, welche Organismen dies gewesen seien, ist schwer zu beantworten; vielleicht bakterienähnliche Formen. Ihre einfache Gestalt, die mangelnde Sonderung von Kern und Plasma könnte diese zweifellos sehr niederstehenden und allenthalben verbreiteten Organismen als besonders ursprünglich erscheinen lassen. Aber Geißeln treten auch bei ihnen auf, doch ist eher als an Beziehungen zu den Flagellaten an solche zu den Pilzen zu denken, von deren niederen Vertretern man sie herzuleiten geneigt ist. Dann würde man es bei ihnen nicht mit ursprünglichen, sondern vielmehr mit abgeleiteten Formen zu tun haben.

Selbst wenn die heute lebenden Rhizopoden keine ursprünglichen Formen sind, obwohl das nicht ohne weiteres anzunehmen ist und nicht einmal von den entschiedensten Vertretern jener Richtung für alle angenommen wird, so liegt die Annahme, daß Organismen von sehr einfacher Beschaffenheit und zunächst regelmäßiger, also rhizopodoider Gestalt den Ausgangspunkt gebildet haben möchten, außerordentlich nahe, ebenso wie diejenige, daß dann von diesen zuerst entstandenen, anfangs höchst primitiven Organismen die weitere Entwicklung

und Ausbildung zu höheren Stufen, so auch zu solchen mit besser differenzierten Bewegungsvorrichtungen, d. h. mit vorgebildeten, regelmäßigen Protoplasmafortsätzen, nämlich mit Geißeln ausgestatteten Formen, vor sich ging. Solange man keine bessere und begründetere Anschauung von der Herkunft der niedersten Lebewesen besitzt, dürfte kaum eine Veranlassung vorliegen, ihren rhizopodoiden Ursprung als einen alten, liebgewordenen, aber längst überwundenen Kinder glauben anzusehen.

Hält man sich für berechtigt, von rhizopodoiden Organismen (ohne Geißelschwärmer) auszugehen, so gewinnt deren gelegentlich zu beobachtende, als **Plasmogamie** bezeichnete Verschmelzung der Protoplasmakörper an Bedeutung. Die Rhizopoden (Amöben, Foraminiferen, Heliozoen) neigen besonders zu derartigen Vereinigungen, die vorübergehender Natur zu sein pflegen, aber auch länger andauern können. Man nimmt an, daß die Verschmelzung nur der Protoplasmakörper betrifft und die Kerne der zu zweien oder auch in größerer Zahl vereinigten Individuen nichts damit zu tun haben. Mögen diese ohne Beteiligung der Kerne erfolgenden Vereinigungen eine bestimmte, einstweilen schwer zu beurteilende Bedeutung haben, so liegt andererseits die Annahme nahe, daß in den vereinigten Zellkörpern auch die Kerne zueinander Beziehungen eingehen könnten<sup>1</sup>). Ermöglicht oder befördert könnte dies dadurch werden, daß die einzelnen Kerne von etwas verschiedener Beschaffenheit sind, etwa so, wie sich BÜTSCHLI dachte, daß die Kerne infolge der fortgesetzten Teilungen mit der Zeit eine gewisse Ungleichheit erlangen. Diese stellte er sich in Form der Verschiedenheit der Menge an Chromatin und Achromatin in den einzelnen Kernen vor, die durch deren Vereinigung ausgeglichen wird. Es könnten aber irgendwelche andere Verschiedenheiten physikalischer oder chemischer Natur sein, und solche je nach dem Überwiegen oder Zurücktreten bestimmter Eigenschaften als positiv und negativ anzusprechende Kerne könnten auch in jenen plasmogamen Vereinigungen vorhanden sein. Es ist denkbar, daß sie eine Art Anziehung aufeinander ausüben, und so würde eine Verschmelzung der sich verschiednen verhaltenden Kerne eingeleitet werden. Auf das Gebiet des Sexualitätsproblems übertragen, würden sie als männlich und weiblich zu bezeichnen sein, und man hätte es also mit einem primitiven Befruchtungsvorgang zu tun. Besonderes Gewicht ist darauf zu legen, daß bei der aus anderen biologischen Gründen erfolgenden Verschmelzung eine solche der Protoplasmakörper mehrerer Protistenindividuen eintritt.

Dabei ist besonders an die Vereinigungen zu denken, wie sie bei den Rhizopoden (Amöben, Foraminiferen und Heliozoen) auftreten, weniger an die ebenfalls als Plasmogamie angesprochenen Vorgänge, welche auch bei anderen Protisten bis hinauf zu den Infusorien vorkommen und offenbar anders zu deuten sind, da bei ihnen bereits ausgesprochene Befruchtungsvorgänge vorliegen. Am bekanntesten sind die Verschmelzungen der amöboiden Zustände bei den Myxomyceten, doch handelt es sich nach den darüber angestellten neueren Untersuchungen dabei ebenfalls bereits um eine weiter fortgeschrittene Differenzierung des Befruchtungsaktes. Dieser soll sich so vollziehen, daß die Myxamöben paarweise miteinander verschmelzen und sodann eine Vereinigung der haploiden Kerne, also ein echter Befruchtungsakt eintritt. Dann erst erfolgt die Vereinigung der kleinen Amöben zu den größeren, nun mehrkernigen sog. „Plasmodien“. Diese ließen sich also nicht in der vorher besprochenen Weise verwerten, und wie sich dies bei anderen Formen verhält, die ähnliche Verschmelzungen amöboider Zustände aufweisen, bedarf genauerer Feststellungen. So kennt man bei niederen Pilzen, z. B. bei den Myxochytridinen, einer Abteilung der Phykomyceten, derartige „Plasmodien“, die durch Verschmelzen von Schwärmelingen zustande kommen; wie bei den Myxomyceten gehen auch hier geißeltragende Zustände voraus.

<sup>1</sup>) Diese Vermutung wird durch die neuen Untersuchungen von BELAR an *Chlamydothryx* bestätigt (Arch. f. Protistenkunde Bd. 43. 1921), aber die bei Plasmogamie eintretenden Kernverschmelzungen führen nach seiner Wahrnehmung bei *Chlamydothryx* zu keinem Ergebnis, sondern vielmehr zur Depression.

Die Bedeutung der Plasmogamie sieht R. HERTWIG (1913) darin, daß die durch sie bewirkte Vermischung verschieden beschaffener Protoplasmas irgendwelche günstige Bedingungen für die Assimilation herstellt. Wie SCHAUDINN und RHUMBLER hält er es aber auch für nicht unwahrscheinlich, daß die Plasmogamie als ein Vorläufer der echten Befruchtungsvorgänge, der Karyogamie, anzusehen ist, während sie nach HARTMANN (1907) nichts damit zu tun hat und scharf von ihr zu scheiden ist. Doch sollte man dabei beachten, daß bei den Protozoen die gewöhnlichen vegetativen Zustände und Verrichtungen von der Geschlechtsfunktion weniger scharf getrennt sind, da es zumeist ein und dieselbe Zelle ist, welche die einen wie die anderen Funktionen zu verrichten hat, unter Umständen ohne große Vorbereitungen zur Ausübung des Geschlechtsaktes übergeht, um nebenbei die übrigen vegetativen Verrichtungen zu besorgen oder alsbald wieder zu ihnen zurückzukehren.

Die sich allmählich einstellende, als wahrscheinlich angenommene Verschiedenheit der Kerne ermöglicht ihre Vereinigung und damit den Übergang zur geschlechtlichen Fortpflanzung. Durch die Vereinigung der Kerne wird die Verschiedenheit ausgeglichen. Man hat nun die Zelle als zwittrig angesehen (SCHAUDINN, HARTMANN u. a.); durch das Überwiegen des einen oder anderen Komponenten wird sie männlich oder weiblich, und zwar im Hinblick auf eine andere Zelle, für welche das entgegengesetzte Verhalten gilt, so daß die Bedingungen der geschlechtlichen Fortpflanzung, d. h. die für den Vollzug eines Befruchtungsaktes, gegeben sind.

### B. Reduktionsteilung und Befruchtung.

Nachdem die Protozoen bis vor verhältnismäßig kurzer Zeit als solche Tierformen angesehen worden waren, die sich ausschließlich auf ungeschlechtlichem Wege fortpflanzen, ist nach dem Auffinden der geschlechtlichen Fortpflanzung auch bei ihnen die Zahl der Beobachtungen eine so beträchtliche und die Mannigfaltigkeit im Verlauf dieser Vorgänge eine so große geworden, daß es mit Schwierigkeit verbunden ist, sie bei dem geringen hier zur Verfügung stehenden Raum auch nur einigermaßen erschöpfend in ihren Hauptformen zur Darstellung zu bringen. Es liegt nahe, daß entsprechend den verschiedenen Organisationsverhältnissen der einzelnen Protozoenabteilungen auch die Befruchtungsvorgänge gewisse Modifikationen erleiden und sich in diesen Abteilungen recht verschieden ausgebildet zeigen. Es soll nach Möglichkeit versucht werden, wenigstens die kennzeichnendsten dieser Vorgänge zur Darstellung zu bringen.

Die Vereinigung kann eine dauernde sein, in welchem Fall man von *Kopulation* spricht, oder sie geschieht nur vorübergehend als *Konjugation*. Die gegenüber den gewöhnlichen vegetativen Individuen (Agameten) als Gameten bezeichneten Individuen können in Organisation und Größe von gleicher Beschaffenheit oder aber verschieden sein, wodurch sich die *isogame* von der *anisogamen* *Kopulation* unterscheidet, wie das gleiche auch für die *Konjugation* gilt. Auffallenderweise können sich die den Befruchtungssakt kennzeichnenden Vorgänge nach Teilung des Kernes auch in derselben ungeteilten Zelle abspielen, welches Verhalten man als *Autogamie* bezeichnet.

Wie bei den Metazoen stehen auch bei den Protozoen mit der Befruchtung die Reifungsvorgänge in enger Verbindung; es ist überhaupt eine mehr oder weniger weitgehende Übereinstimmung zwischen Ein- und Mehrzelligen in dieser Hinsicht festzustellen.

## a) Kopulation.

**Isogamie.** Nach dem vorher Mitgeteilten muß es als das einfachste Verhalten erscheinen, wenn Individuen, die sich von den gewöhnlichen nicht unterscheiden, zur Vereinigung gelangen, um die Befruchtung auszuführen.

Dieses gilt z. B. für das Heliozoon *Actinophrys sol.* Sei es, daß vorher ein Zusammenfließen einer größeren Zahl Individuen erfolgte oder Einzeltiere zur geschlechtlichen Fortpflanzung schreiten, es findet eine gewisse Strukturveränderung der ihre vegetativen Verrichtungen größtenteils aufgebenden Individuen statt<sup>1)</sup>. Das betreffende Individuum zieht

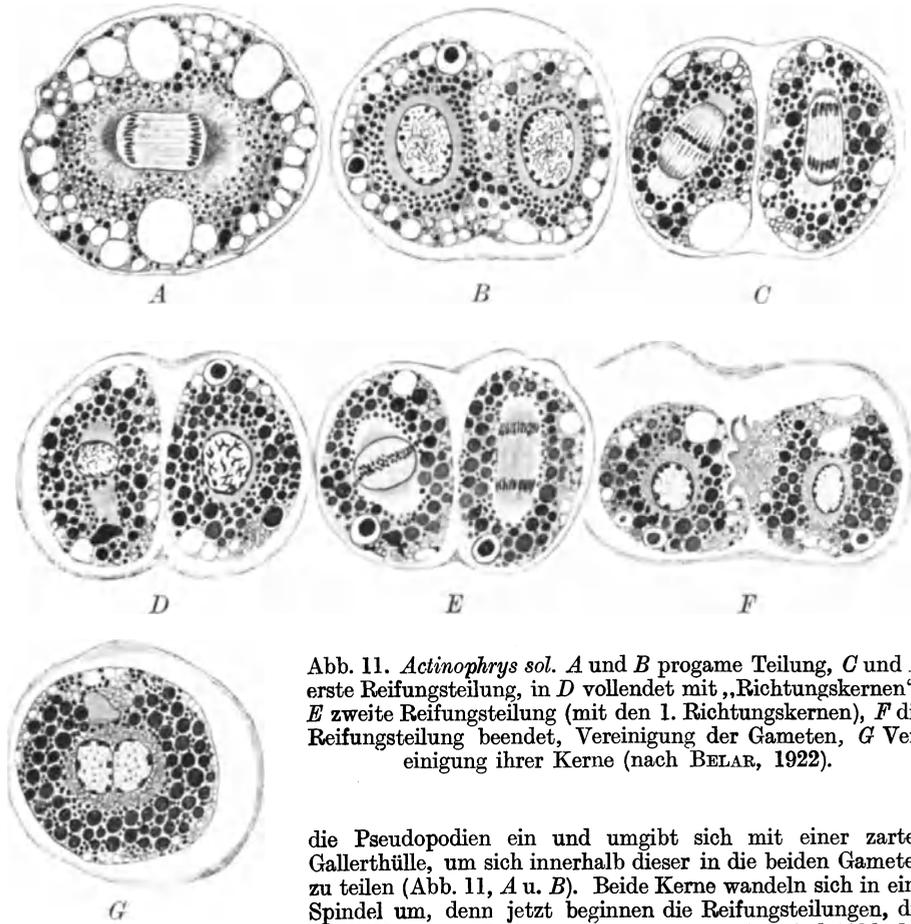


Abb. 11. *Actinophrys sol.* A und B progame Teilung, C und D erste Reifungsteilung, in D vollendet mit „Richtungskernen“, E zweite Reifungsteilung (mit den 1. Reifungskernen), F die Reifungsteilung beendet, Vereinigung der Gameten, G Vereinigung ihrer Kerne (nach BELAR, 1922).

die Pseudopodien ein und umgibt sich mit einer zarten Gallerthülle, um sich innerhalb dieser in die beiden Gameten zu teilen (Abb. 11, A u. B). Beide Kerne wandeln sich in eine Spindel um, denn jetzt beginnen die Reifungsteilungen, die mit Bildung von Richtungskörpern verbunden sind (Abb. 11, C–E). Die erste Teilung ist eine Reduktions-, die zweite eine Äquationsteilung; nach BELAR beträgt die Chromosomenzahl der vegetativen und progamen Mitose 44, die in den Tochterplatten der 2. Reifungsteilung 22. Die reduzierten Kerne verschmelzen zur Bildung des mit der normalen Chromosomenzahl versehenen Synkarion (Abb. 11, F, G). Übrigens ist trotz der morphologischen Gleichheit der Gameten insofern keine vollständige Isogamie vorhanden, als die eine der beiden Geschlechtszellen (die männliche) gegenüber der anderen (der weiblichen) durch Ausbilden von Pseudopodien und Herbeiführen der Vereinigung eine gewisse Aktivität zeigt (Abb. 11, F), weshalb BELAR von einer physiologischen Isogamie spricht.

<sup>1)</sup> BELAR, K.: Der Formwechsel von *Actinophrys*. Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921 u. Arch. f. Protistenkunde Bd. 46. 1922.

An die isogame Kopulation eines Rhizopoden sei diejenige eines Flagellaten angeschlossen, da sie diesen Vorgang ebenfalls sehr klar erläutert. Die beiden begeißelten Individuen legen sich aneinander, und während sie miteinander verschmelzen, erfolgt die Abgabe der Reduktionkörper (Reduktionsteilung) der Kerne, worauf diese zusammen-treten und verschmelzen. Unterdessen hat sich die Zygote mit einer Hülle umgeben.

In diesen und anderen Fällen sind es die ganzen anscheinend wenig veränderten Individuen, die miteinander kopulieren. Dieser *Hologamie* steht eine *Merogamie* gegenüber, bei welcher das Ausgangsindividuum durch fortgesetzte Zweiteilung oder multiple Teilung in eine Anzahl von Gameten zerlegt wird, die dann paarweise kopulieren. Dieses Verhalten ist sehr verbreitet und findet sich bei den Rhizopoden, Flagellaten und Sporozoen (Abb. 12—17).

Ein bekanntes Beispiel ist das des *Trichosphaerium*, bei dem durch multiple Teilung zahlreiche Isogameten entstehen (Abb. 24, S. 28). Die je mit zwei langen Geißeln versehenen Schwärmer vereinigen sich miteinander, ihre Geißeln werden abgeworfen, die Kerne verschmelzen, und es entsteht eine einkernige Zygote (Abb. 12), aus der nach alsbald eintretender Kernteilung das mehrkernige junge Tier hervorgeht.

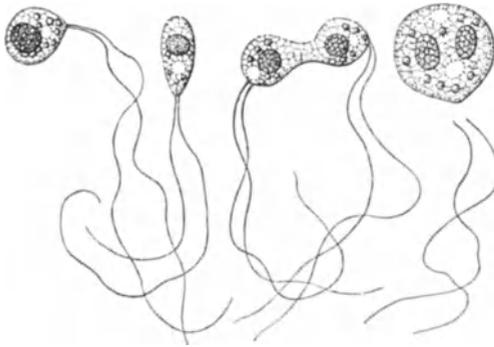


Abb. 12. Kopulation der Isogameten von *Trichosphaerium* (nach SCHAUDINN aus DOFLEIN).

1—6), deren letzte als Reduktionsteilungen aufgefaßt wurden, wobei die Chromosomenzahl [z. B. bei *Monocystis rostrata* nach MULSOW<sup>2)</sup> von 8 auf 4] vermindert wurde. Auf die neuere, dieser Auffassung entgegenstehende Annahme, wonach bei der Bildung des Synkarions eine Summierung und die Reduktion nachträglich erfolgen soll [DOBELL, JAMESON, REICHENOW<sup>3)</sup>], kann erst bei der allgemeinen Behandlung des Generationswechsels gegen den Schluß dieser Darstellung (S. 102) eingegangen werden.

Die in den beiden Individuen an die Oberfläche gerückten Kerne umgeben sich mit Protoplasma und werden dadurch zu Kernen selbständiger Zellen, der Gameten, welche nun im Umkreis des bei der Gametenbildung nicht aufgebrauchten Plasmarestes, des sog. Restkörpers, liegen (Abb. 13, 7—9). Die weitere Ausbildung der Gameten zeigt, daß sie entsprechend ihrer Herkunft von dem einen oder anderen der beiden Individuen verschieden sind. Allerdings ist diese Verschiedenheit nicht immer deutlich ausgeprägt, vielmehr bieten gerade die

**Anisogamie.** Die Kopulation von Isogameten findet sich noch bei den Sporozoen, obwohl gerade bei ihnen die Anisogamie eine weitgehende Ausbildung erfährt. Ersteres betrifft besonders die Gregarinen, die sich in der bekannten Weise zu Paaren vereinigen, um sich gemeinsam zu encystieren. Manches spricht dafür, daß die beiden sich zusammenlegenden Individuen bereits geschlechtlich differenziert sind [MÜHL 1921<sup>1)</sup>]. In jedem von ihnen macht der Kern zahlreiche Teilungen durch (Abb. 13,

<sup>1)</sup> MÜHL, D.: Morphologie und Physiologie der Mehlwurmgregarinen. Arch. f. Protistenkunde Bd. 43. 1921.

<sup>2)</sup> MULSOW, R.: Fortpflanzungserscheinungen von *Monocystis rostrata*. Arch. f. Protistenkunde Bd. 22. 1911.

<sup>3)</sup> DOBELL, JAMESON, REICHENOW am Schluß bei der allgemeinen Behandlung des Generationswechsels angeführt.

Gregarinen ein gutes Beispiel für den Übergang von der isogamen zur anisogamen Befruchtung.

So sind bei *Monocystis*, abgesehen von gewissen Differenzen in Größe und Struktur des Kernes, die Gameten beide von gleicher Größe und Kugelform, wobei es nicht ausgeschlossen, wenn nicht sogar wahrscheinlich ist, daß diesen „Isogameten“ bereits eine physiologische Verschiedenheit im Sinne der obigen Angaben (S. 13 ff.) zukommt. Bei einer anderen Gregarine, *Urospora lagidis*, ist der männliche Gamet bereits durch eine Zuspitzung

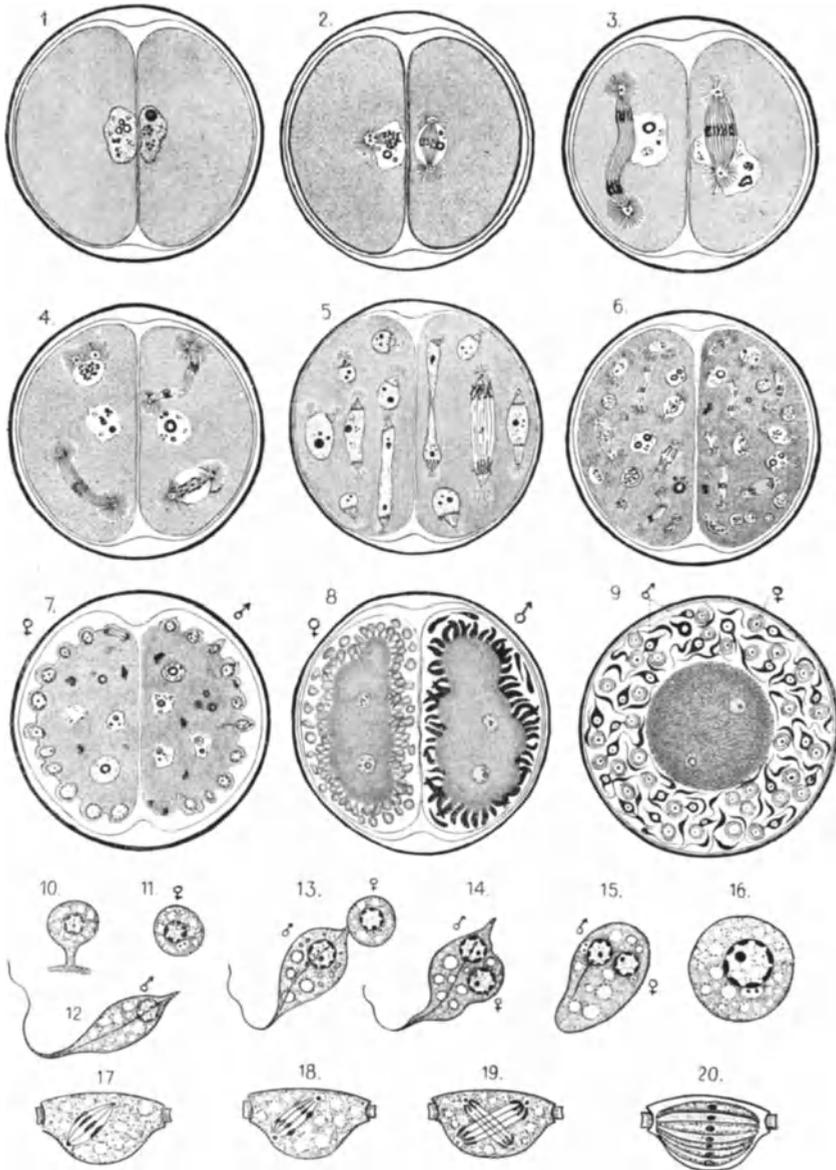


Abb. 13. Anisogame Merogamie (1–9), Befruchtung (9–16) und darauffolgende Teilung (Sporogonie, 17–20) einer Gregarine, *Stytorhynchus longicollis*, 8 und 9 zeigen den Restkörper, umgeben von den ♀- und ♂-Gameten (nach LÉGER u. TOENNIGES aus HARTMANN und SCHILLING: Die pathogenen Protozoen, 1917).

ausgezeichnet. Diese findet sich auch noch bei *Stylorhynchus*, doch besitzt die Zelle außerdem einen geißelartigen, dem Schwanz der Spermatozoen vergleichbaren Fortsatz. Auffallenderweise sind diese Spermatozoiden größer als die weibliche Zelle (Abb. 13, 10–13). Bei einer anderen Gregarine hingegen (*Echinomera*, ist das Spermatozoid viel kleiner und unterscheidet sich auch durch die Begeißelung noch mehr von der großen weiblichen Zelle.

Noch ähnlicher den Spermatozoen und Eiern der Metazoen sind die Mikro- und Makrogameten der Coccidien und Hämosporidien, indem den großen runden, mit dotterartigen Nährsubstanzen beladenen weiblichen Zellen die kleinen begeißelten Spermatozoiden gegenüberstehen (Abb. 14). Bezüglich der Angabe, daß der Ausbildung dieser Zellen Reduktionsteilungen vorangehen, muß ebenfalls auf die späteren Ausführungen (S. 102) verwiesen werden. Jedenfalls erinnert der Befruchtungsvorgang auch äußerlich an denjenigen des Metazoeneies, indem dem eindringenden Spermatozoid von der Eizelle eine Art Empfäng-

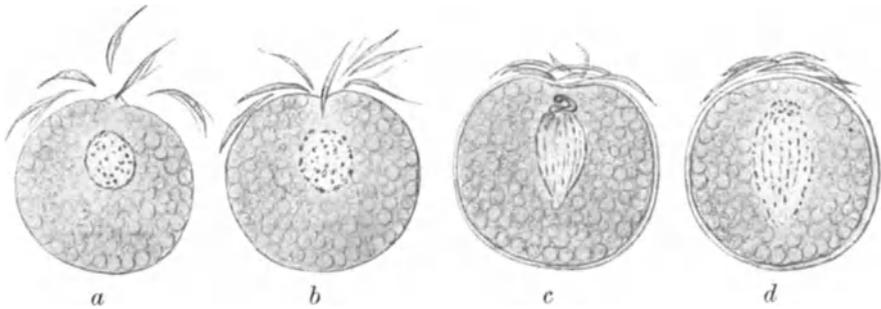


Abb. 14. Befruchtungsvorgang bei *Eimeria (Coccidium) Schubergi* (a–d) und *Plasmodium vivax* (d) (nach SCHAUDINN aus HARTMANN und SCHILLING: Die pathogenen Protozoen 1917).



nishügel entgegengestreckt wird und von den das Ei umschwärmenden Spermatozoiden gerade dieses die Befruchtung vollzieht (Abb. 14). Der Kern des Mikrogameten verschmilzt nach erfolgter Zellvereinigung mit dem des Makrogameten (Abb. 13, 14–16). Es bildet sich, je nachdem ein Ruhekern oder nach verhältnismäßig kurzer Zeit eine Teilungsspindel in der Zygote, ganz wie die weiteren Entwicklungsbedingungen der betref-

fenden Tiere dies verlangen. So stellt die Zygote bei den Hämosporidien einen würmchenartigen Zustand dar, den sog. Ookineten, der selbständig seine endgültige Lagerstatt aufsuchen muß, d. h. sich in die Darmwand einbohrt, um sich dort zu encystieren und durch multiple Teilung in eine große Zahl von Sporozoiden zu zerfallen.

Wie der Ablauf der Befruchtung bei den Sporozoen schon recht sehr an die entsprechenden Vorgänge am Ei der Metazoen erinnert und deshalb auch als Oogamie bezeichnet wird, so kann dies auch bei den Flagellaten der Fall sein, und zwar lassen sich bei ihnen ebenfalls ungefähr alle Übergänge von der Isogamie bis zu einer so ausgesprochenen Anisogamie feststellen.

Um nur einige besonders charakteristische Fälle vorzuführen, so sieht man bei *Chlorogonium* infolge der immer weiter fortgesetzten Teilung (Abb. 15, E–K) kleine Schwärmer (Mikrogameten) entstehen, die sich jedoch in ihrer Gestalt von den durch die früher aufhörende Teilung zustande kommenden Makrogameten nur wenig unterscheiden (Abb. 15, B–D). Ebensovienig gilt dies, und zwar sowohl in der Form wie in der Größe, für die

Schwärmer der *Pandorina*, die ebenfalls, mit zwei Geißeln versehen, sich zur Bildung der Zygote vereinigen (Abb. 16, C—G), welche dann ihrerseits den neuen, sich später in die Individuen der jungen Kolonie teilenden Schwärmer liefert (Abb. 16, H—K).

Bei *Eudorina* hingegen wird die Teilung in den männlichen Kolonien weit fortgeführt, so daß kleine und schlanke Schwärmlinge entstehen (Abb. 17), während sich die Teilung in den weiblichen Kolonien nur bis zur Bildung von 32 ziemlich rund bleibenden Zellen fortsetzt (Abb. 17). In die Kolonien dieser plumpen Makrogameten dringen dann die als ganze Bündel auschwärmenden schlanken Mikrogameten ein, um sich mit jenen zur Bildung der Zygote zu vereinigen (Abb. 17). Bei *Volvox* geht dieser Unterschied noch bedeutend weiter, indem die Makrogameten zu großen geißellosen Zellen, wirklichen

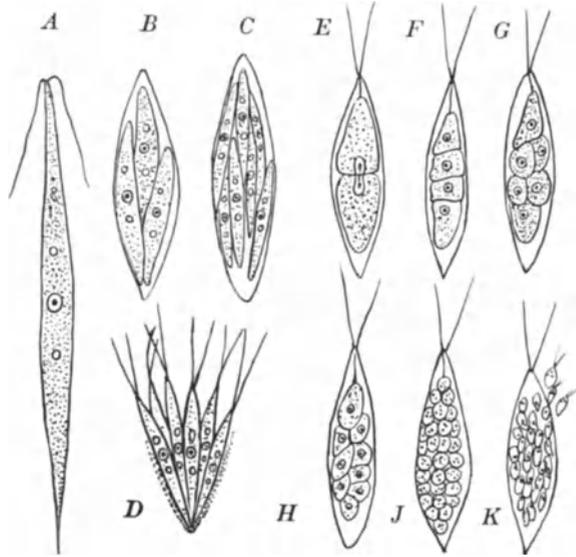


Abb. 15. A *Chlorogonium euchlorum*, B—D Teilung zur Bildung der Makrogameten, E—K Teilung zur Bildung der Mikrogameten, die in K aus der Hülle austreten (nach STEIN).

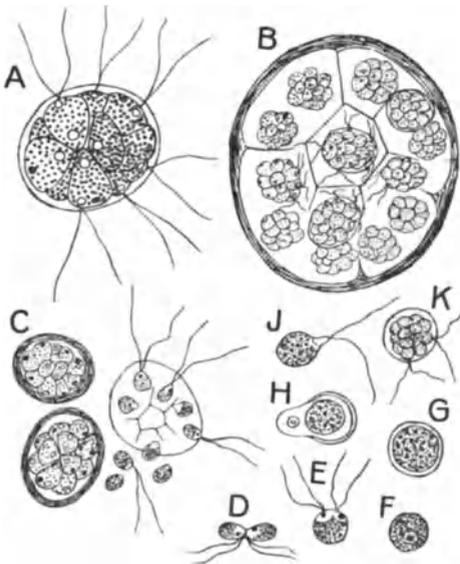


Abb. 16. *Pandorina morum*. A schwärmende Familie, B in 16 Tochterfamilien geteilt, C Auflösung in die Gameten, D—E Kopulation und Bildung der Zygote, H deren Umbildung in den Schwärmling (J), K die aus ihm hervorgehende junge Kolonie (nach PRINGSHEIM).

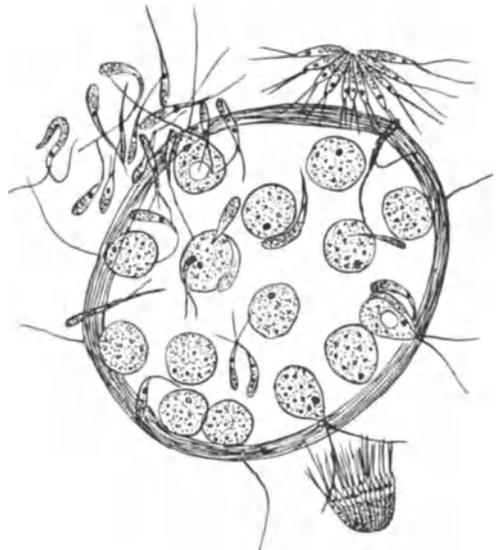


Abb. 17. Weibliche Kolonie von *Eudorina elegans* mit einem an den Geißeln verfangenen Mikrogametenbündel, ein zweites in Auflösung begriffen, ein drittes aufgelöst; im Innern eingedrungene und kopulierende Mikrogameten (nach GÖBEL).

„Eiern“ werden, während die zu Bündeln angeordneten Mikrogameten als schlanke spindelförmige Geißelschwärmer ganz den Spermatozoiden ähnlich sind (Abb. 18).

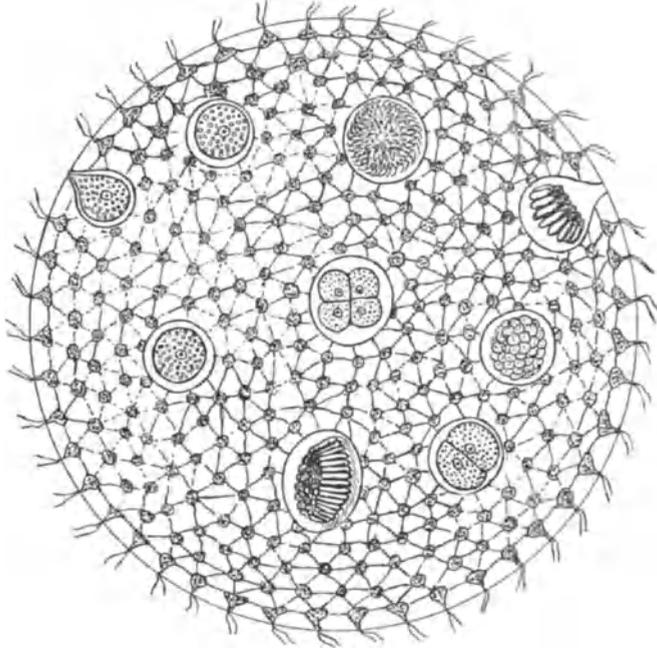


Abb. 18. Hermaphroditische Kolonie von *Volvox globater*, links drei Makrogameten (Eizellen), rechts Teilungsstadien der die Mikrogameten liefernden Zellen und Bündel von Mikrogameten (Spermatozoiden) in verschiedenen Ausbildungszuständen (nach STEIN u. BÜTSCHLI).

#### b) Konjugation.

**Isogamie.** Diese Art der Befruchtung vollzieht sich in besonders auffälliger Weise, so daß die Beobachter schon bald auf sie aufmerksam wurden und sie deshalb mit am längsten bekannt und am eingehendsten studiert ist. Es muß auffallen, wenn in einer Infusorienkolonie zwei Individuen paarweise vereinigt miteinander herumschwimmen und dasselbe andere, oft sogar recht viele Paarlinge tun, um sich später wieder voneinander zu trennen. Darin beruht das äußerlich Bemerkbare dieses den Ciliaten eigentümlichen Geschlechtsaktes. Mit Vorliebe untersucht wurde er bei den *Paramecium*-Arten, weil er sich bei ihnen besonders leicht überblicken läßt und weil diese Infusorien sich bequem halten lassen, doch konnte er in einer im ganzen entsprechenden Weise auch bei anderen Infusorien beobachtet werden.

In *Paramecium*-Kulturen sieht man einzelne oder auch zahlreiche Paarlinge auftreten, indem sich die beiden Tiere mit der Cytostomgegend aneinandersetzen und dabei häufig Rückbildungserscheinungen in dieser Gegend erkennen lassen. Die Verbindung muß eine sehr innige sein, denn sie dauert stundenlang bis zu einem halben Tag und führt zur Überwanderung gewisser Teile von einem zum anderen Paarling auf der zwischen ihnen entstandenen Protoplasma-Brücke. Besonders wichtig sind die an den Kernen sich vollziehenden Veränderungen. Sie betreffen vor allem den Mikronucleus, da der Makronucleus um- und rückgebildet wird. Es sei gleich hier erwähnt, daß er während der Konjugation weitgehende Umgestaltungen in Form von Ein- und Aus-

buchtungen erfährt, um schließlich zu zerfallen und ganz zurückgebildet zu werden (Abb. 19, *A–G*).

Der Mikronucleus hingegen hat inzwischen eine Teilungsspindel gebildet und dies sofort nach geschehener Teilung wiederholt (Abb. 19, *A* und *B*). Infolgedessen wurden 4 neue Mikronuclei gebildet, von denen allerdings nur einer erhalten bleibt, um sich alsbald abermals zu teilen (Abb. 19, *C*). Man wird nicht anstehen, die beiden ersten Teilungen des Mikronucleus als Reduktionsteilungen anzusehen und die 3 zugrunde gehenden Kerne denen der 3 Richtungskörper des Metazoeneies zu vergleichen. Wie bei diesem konnte auch hier eine Reduktion des Chromatins, und zwar bei *Didinium* wie bei *Carchesium* von 16 auf 8 Chromosomen festgestellt werden.

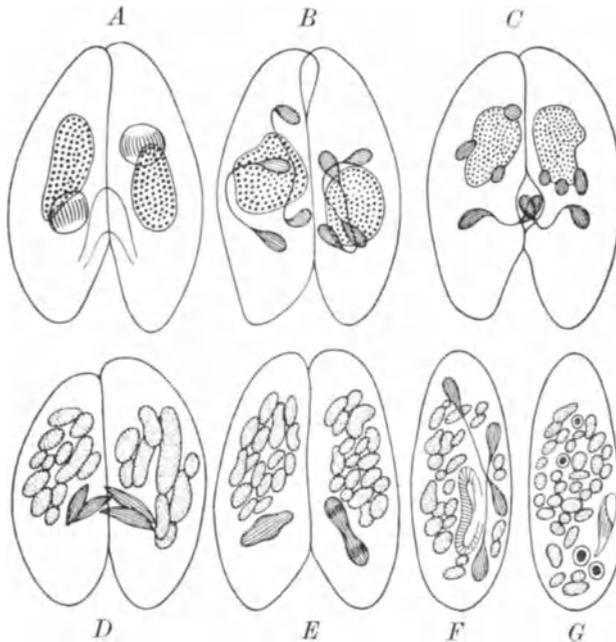


Abb. 19. Konjugation von *Paramecium*. *A* beginnende Teilung der Mikronuclei, *B* deren Fortsetzung, *C* je 3 zugrunde gehende Mikronuclei neben dem Makronucleus, Überwandern der Wanderkerne, *D* und *E* Kernvereinigung, Zerfall des Makronucleus, *E* und *F* Teilung des Synkarions, *F* und *G* Neubildung des Cytostoms und Kernapparats (etwas verändert nach R. HERTWIG).

Den Reifungsteilungen folgt die Befruchtung, aber freilich geht ihr noch eine Teilung des Kernes voraus, die zur Bildung zweier neuer Kerne, des sog. stationären Kernes und des Wanderkernes, führen, weil der eine von ihnen in dem betreffenden Individuum zurückbleibt, der andere aber über die Protoplasmabrücke hinüberwandert, um mit dem stationären Kern die Verschmelzung, also den Befruchtungsakt, zu vollziehen (Abb. 19, *C–E*). Die letzte Teilung geht über das Verhalten der Geschlechtskerne bei der Reifung und Befruchtung des Metazoeneies hinaus und ist wohl als eine Konzession an die wechselseitige Befruchtung der beiden Individuen anzusehen. Der Kernvereinigung folgt alsbald die Bildung einer Spindel und deren wiederholte Teilung führt zur Lieferung des neuen, wie früher aus Makro- und Mikronucleus bestehenden Kernapparates (Abb. 19, *E–G*). Während der Erneuerung des Kernapparates haben auch die

vorher zurückgebildeten Teile, besonders des Peristomfeldes, ihre Wiederherstellung erfahren; die beiden konjugierenden Tiere haben sich getrennt (Abb. 19, F, G) und nehmen früher oder später ihre Vermehrung durch Teilung wieder auf.

**Anisogamie.** Die isogame Konjugation kann eine so weitgehende Modifikation erfahren, daß eines der beiden an Größe und Ausbildung hinter dem anderen zurückstehende Individuum mit dem größeren Individuum dauernd verschmilzt und dadurch die Konjugation in eine Kopulation übergeht, wobei jedoch durch das Verhalten der Kerne der Charakter der ersteren gewahrt bleibt. Am ausgesprochensten vollzieht sich dieser Vorgang bei den Vorticellen.

Soweit erkennbar, sind es gewöhnliche Individuen des Stöckchens, die durch aufeinanderfolgende Teilungen zu 4 kleineren Individuen (Mikrogameten) werden, um sich vom Stock zu lösen, auszuschwärmen und sich einem größeren Individuum des Stockes anzulegen. Dies führt zur Verschmelzung der beiden Individuen, wobei die Organisation der kleineren eine starke Rückbildung erfährt. Die Kernveränderungen, d. h. die Rückbildung des Makronucleus und die Teilungen des Mikronucleus sind im wesentlichen dieselben wie bei der isogamen Konjugation, jedoch findet nur eine Vereinigung des Wanderkernes des Mikrogameten mit dem stationären Kern des Makrogameten, nicht aber eine solche der entsprechenden Kerne des Makro- und Mikrogameten statt; vielmehr verfallen diese der Rückbildung. Es erfolgt also nur eine Befruchtung des großen durch das kleine Individuum, worauf die Reorganisation des Kernapparates in der „Zygote“ vom Synkarion aus, d. h. durch dessen weitere Teilungen und Umbildung der Teilprodukte zum Makro- und Mikronucleus, vor sich geht.

Wesen und Bedeutung der Konjugationsvorgänge sollen in Verbindung mit derjenigen der Befruchtung weiter unten (S. 24) behandelt werden.

#### c) Autogamie und andere Abweichungen vom gewöhnlichen Verlauf der Befruchtung.

Ein besonderer und wohl als abgeleitet anzusehender Verlauf der Befruchtung ist der sich nur innerhalb einer Zelle abspielende Vorgang, den man als Autogamie bezeichnet. Er vollzieht sich im allgemeinen so, daß in der betreffenden Zelle eine Teilung des Kernes erfolgt, worauf die Kerne Reduktionsteilungen durchmachen, um sodann im Befruchtungsakt miteinander zu verschmelzen. Derartige ist bei Amöben und anderen Rhizopoden wie bei Flagellaten und Sporozoen beobachtet worden.

So stellte bereits SCHAUDINN für *Entamoeba coli* fest, daß im encystierten Tier eine Teilung des Kernes, sodann von den beiden Kernen die Bildung der Reduktionskörper, schließlich eine abermalige Teilung der beiden Kerne und darauf eine Verschmelzung je zweier als männlich und weiblich gedauter Kerne erfolgt.

Ganz abgesehen davon, ob sich der Vorgang im einzelnen derartig vollzieht, ist das Wesentliche daran, daß er in ein und derselben Zelle abläuft, wie sich dies bei dem schon länger bekannten Fall des *Actinosphaerium* und bei anderen Einzelligen verhält. Auch hier ist der Vorgang wie gewöhnlich mit einer Encystierung verbunden. Die größere Zahl der Kerne erfährt eine Rückbildung, und entsprechend der Zahl der übrigbleibenden Kerne erfolgt innerhalb der Muttercyste die Bildung von Tochtercysten. Ihr Inhalt erfährt eine Teilung in zwei Zellen, die eine zweimalige Reduktionsteilung durchlaufen, worauf die vorher durch Teilung auseinander entstandenen Zellen bzw. ihre Kerne miteinander verschmelzen und die Zygote gebildet ist, die nach einem kürzeren oder längeren Ruhezustand zu neuen Teilungen schreitet. Das Bemerkenswerteste an dem Vorgang ist, daß die beiden durch Teilung auseinander hervorgegangenen

Zellen sich beim Befruchtungsakt wieder vereinigen. Diese „Selbstbefruchtung“ (*Automixis*, *Autogamie*) ist das Wesentliche des Vorganges, der hier noch von einer im System weiter entfernten Art, nämlich von einem Flagellaten, dargestellt sei.

Das im Enddarm von Eidechsen lebende Flagellat, *Trichomastix lacertae*, encystiert sich mit Beginn des Befruchtungsvorganges; der Kern teilt sich, es werden von jedem der beiden Kerne zwei Reduktionskörper abgegeben, und sodann erfolgt die Vereinigung der reduzierten Kerne (Abb. 20, *a–f*). In diesem Fall ist die von zwei Schwesterkernen ausgeführte Befruchtung besonders in die Augen fallend. Wenn die mitgeteilten und andere bekannt gewordenen Fälle von Autogamie einer sorgfältigen Prüfung standhalten, so würde damit das Vorkommen einer derartigen, zunächst recht eigenartig anmutenden Selbstbefruchtung bewiesen sein.

Beschreibungen dieser und einiger damit in Zusammenhang stehenden Erscheinungen findet man bei HARTMANN (1909, 1917) und DOFLEIN (1916). HARTMANN sucht die anscheinend recht ineinander übergehenden Vorgänge zu trennen, indem er die sich in einer einzigen Zelle abspielende automiktische Befruchtung als eigentliche *Autogamie* von der *Pädogamie* unterscheidet, bei

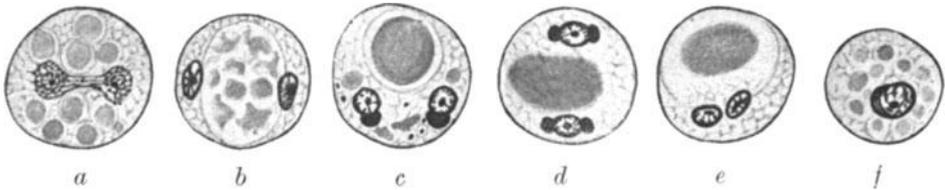


Abb. 20. Autogamie bei *Trichomastix lacertae*. *a* Kernteilung, *b* die Kerne neben dem Reservestoffkörper, *c* und *d* Abschnürung der Reduktionskörper, *e* und *f* Kernvereinigung (nach PROWAZEK aus HARTMANN und SCHILLING: Die pathogenen Protozoen 1917).

der eine Kopulation von Gameten stattfindet, die von demselben Individuum gebildet wurden. Ebenfalls als eine Rückbildung des Befruchtungsvorganges ist die *Parthenogenesis* anzusehen, die sich bei verschiedenen Protozoen findet.

Der Autogamie würde ein Vorgang nahestehen, bei dem etwa ein Reduktionskern mit dem Gametenkern verschmilzt, wie dies auch bei der Parthenogenesis des Metazoenieies beobachtet wurde. Derartiges soll bei Ascomyceten und Diatomeen vorkommen, und auch bei den Hämosporidien (Malaria plasmodien) sind gewisse Vorgänge an den im Blut zurückgebliebenen und die Rezidive hervorrufenden Plasmodien so gedeutet und als *Parthenogamie* bezeichnet worden. *Parthenogenesis* wäre auch die durch wiederholte Reduktionsteilung gekennzeichnete Erscheinung bei ausbleibender Befruchtung, d. h. fehlender Konjugation der Infusorien (vgl. unten S. 26).

#### *d) Wesen und Bedeutung der Befruchtung.*

Von den Amöben bis zu den Ciliaten finden wir die Erscheinung, daß nach einer Reihe mehr oder weniger lange fortgesetzten Teilungen deren Unterbrechung durch einen Befruchtungsakt folgt. Diesen sahen wir recht verschiedenartig verlaufen; wesentlich an ihm ist jedenfalls die Kernverschmelzung und seine Verbindung mit den Reduktionsteilungen. Hierin besteht also eine weitgehende Übereinstimmung mit der Befruchtung bei den Metazoen, für welche dasselbe

gilt<sup>1)</sup>. Für die auf die Befruchtung folgenden Erscheinungen braucht dies allerdings nicht zuzutreffen, insofern bei den Metazoen die Befruchtung sozusagen in die Embryonalentwicklung direkt übergeht. Die verschmelzenden beiden Geschlechtskerne können ganz direkt zur Teilungsspindel (1. Furchungsspindel) werden, und selbst wenn sie ruhende Kerne sind, bildet sich diese alsbald heraus. Die Zellteilungen folgen also hier sofort auf die Befruchtung; der einzellige Zustand des gereiften und befruchteten Eies ist kein dauernder, sondern strebt der endgültigen Vielzelligkeit zu. Nun können gewiß auch bei den Protozoen die Teilungen sofort auf die Befruchtung folgen, wie aus der vorhergehenden Darstellung zu entnehmen war, aber nötig ist dies nicht. Vielmehr kann mit der Befruchtung ein Ruhezustand (Encystierung) eintreten, der lange Zeit, unter Umständen monatelang, anhält. Die Befruchtung ist also hier nicht oder doch nicht direkt mit der Fortpflanzung verbunden, auch läßt sich danach nicht sagen, daß sie anregend auf diese wirkt.

Letzteres scheint nicht einmal bei der Konjugation der Infusorien der Fall zu sein, obwohl man diesen Vorgang mit Vorliebe so aufgefaßt, d. h. als einen Anstoß zur Erneuerung der abnehmenden Teilungsfähigkeit angesehen hat. Dem ist entgegengehalten worden, daß nach gewaltsamer Trennung eines soeben gebildeten Kopulationspaares die beiden getrennten Tiere sich durchaus lebhaft weiterteilen, von einer verminderten Teilungsfähigkeit bei ihnen also nicht gesprochen werden kann (R. HERTWIG). Daß nach beendeter Konjugation die Teilungen nur langsam verlaufen, läßt sich aus der stattgefundenen und noch nicht beendeten, völligen Umgestaltung und Neubildung des Kernapparates erklären (Abb. 19), doch soll auch dann, nachdem diese offenbar tief eingreifenden Vorgänge zu Ende geführt sind, die Teilung keineswegs in energischerer Weise als gewöhnlich erfolgen. Wenn dies zutrifft, würde es allerdings gegen den angenommenen Einfluß der Konjugation auf die Steigerung der Fortpflanzungstätigkeit sprechen.

Wenn die Befruchtung keine Förderung der Fortpflanzung zur Folge hat, so könnte die Reorganisation des Kernapparates und im Zusammenhang damit sicher eines beträchtlichen Teiles der Zellstruktur deren Erneuerung und Verjüngung, somit also eine Erhöhung der Lebenskraft bedeuten. Die Verjüngungshypothese hat in der Tat und gerade auch bei der Konjugation der Infusorien eine große Rolle gespielt. Sie fordert wegen der Besonderheit ihres Vollzuges, d. h. wegen der nur vorübergehenden Vereinigung beider Konjuganten zu derartigen Erklärungsversuchen geradezu heraus, ganz abgesehen davon, daß die Infusorien zur experimentellen Prüfung dieser Fragen besonders geeignet sind.

Nach den übereinstimmenden Beobachtungen verschiedener Forscher sollten Infusorien, die sich durch eine längere Reihe von Generationen nur auf ungeschlechtlichem Wege vermehrten, gewisse Veränderungen ihrer Organisation erkennen lassen, die sie in der Bewegung, Nahrungsaufnahme sowie sonstigen Körperfunktionen behinderten und gewissermaßen als Alterserscheinungen aufzufassen seien. Auch das Verhältnis des Kernes zum Protoplasma (R. HERTWIGS Kernplasmarelation) könne geändert werden, kurz diese Depressions- und Degenerationszustände führten zu einer Verminderung der Lebensfähigkeit; in länger gehaltenen Kulturen können sie deren Zurückgehen und schließlich völliges Eingehen zur Folge haben. Dagegen kann die Vernichtung derartiger Kulturen durch das Eintreten der Konjugation verhindert werden, und die

---

<sup>1)</sup> Die Frage, inwieweit bei den Protozoen die Reduktionsteilung der Befruchtung vorausgeht oder ihr folgt, soll erst in Verbindung mit der allgemeinen Behandlung des Generationswechsels besprochen werden (S. 102).

Annahme ging dahin, daß dadurch die Degenerationserscheinungen behoben und die zurückgebildeten Teile des Körpers in besseren Zustand gebracht worden seien. Also wäre eine Art Verjüngung der betreffenden Infusorien eingetreten, die ihnen eine neue Lebensenergie verlieh und sie zur Wiederaufnahme der Teilungen befähigte.

Die gegen diese Auffassung infolge der durch Hunderte von Generationen fortgeführten, von Konjugationen nicht unterbrochenen Züchtung erhobenen Bedenken sind durch die in neuerer Zeit wieder aufgenommenen und systematisch durchgeführten Versuche sehr verstärkt worden. Nachdem frühere Beobachter, und besonders ENRIQUES<sup>1)</sup> die Zahl der durch Teilung entstandenen Generationen auf mehrere hundert (bis auf 700) gebracht hatten, vermochte WOODRUFF<sup>2)</sup> durch seine weit angelegten, höchst mühsamen Züchtungsversuche diese Zahlen beinahe beliebig zu erhöhen und die Versuche ohne Eintritt von Konjugation jahrelang fortzusetzen, wie dies in ganz entsprechender Weise auch durch METALNIKOW<sup>3)</sup> geschah.

Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden, doch ist es für die Beurteilung der erzielten Ergebnisse nicht unwesentlich, daß die in wenigen Tropfen Kulturflüssigkeit einzeln gehaltenen, an der Konjugation verhinderten Paramaecien im Verlauf von etwa 13 Jahren in ununterbrochener Folge der ungeschlechtlichen Fortpflanzung bis zu mehr als 8000 Generationen geführt wurden. Von den erwähnten Degenerationserscheinungen ließen die Tiere nichts erkennen; vielmehr erschienen sie durchaus lebenskräftig, und es ist anzunehmen, daß die Infusorien unter den ihnen besonders günstigen Lebensverhältnissen die Teilungen beliebig lange fortgesetzt haben würden, ohne daß Konjugation eintreten konnte.

Ähnliche Versuche mit ungefähr entsprechendem Ergebnis sind auch an anderen Einzelligen angestellt worden, wovon hier nur diejenigen von HARTMANN<sup>4)</sup> mit der Volvocinee *Eudorina elegans* vorgenommenen erwähnt seien<sup>5)</sup>. Sie wurden mit einer Eudorina-Kolonie begonnen und unter bestimmten Verhältnissen in ununterbrochener Folge bei ausschließlich ungeschlechtlicher Fortpflanzung bis zu 1400 Generationen fortgeführt.

Auch aus diesen Versuchen dürfte darauf zu schließen sein, daß unter geeigneten äußeren Verhältnissen die Fortpflanzung durch Teilung sozusagen unbegrenzt weitergehen kann und somit die „Unsterblichkeit der Einzelligen“ im Sinne der von WEISMANN und BÜTSCHLI gemachten Annahme festgestellt wäre.

Dem steht freilich die Tatsache entgegen, daß unter gewöhnlichen, d. h. nicht besonders zurechtgemachten Verhältnissen nach Verlauf einer Anzahl von Generationen die Konjugation einzutreten pflegt. Der Geschlechtsakt, in diesem Fall die Konjugation, ist nun einmal vorhanden, wir müssen mit ihm rechnen und können uns trotz alledem des Eindrucks nicht verschließen, daß die mit ihm verbundene Reorganisation der Zelle eine Art von Verjüngung und Erhöhung der Lebenskraft bedeutet. Dafür dürften auch die eigenartigen Erscheinungen sprechen, die bei den isoliert gezüchteten, an der Konjugation verhinderten Infusorien zu beobachten sind.

<sup>1)</sup> ENRIQUES, P.: La conjugazione e il differenziamento sessuale negli Infusori. Arch. f. Protistenkunde Bd. 9. 1907.

<sup>2)</sup> WOODRUFF, L. L.: The life cycle of Paramecium & c. Americ. naturalist Bd. 42. 1908; Arch. f. Protistenkunde Bd. 21. 1911; Biol. Zentralbl. Bd. 33. 1913; Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Bd. 7. 1921.

<sup>3)</sup> METALNIKOW, J.: L'immortalité des organismes unicellulaires. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 33. 1919. — METALNIKOW, J.: Dix ans des cultures des infusories sans conjugation. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 175. 1922.

<sup>4)</sup> HARTMANN, M.: Die dauernd agame Zucht von Eudorina etc. Arch. f. Protistenkunde Bd. 43. 1921.

<sup>5)</sup> Genaueres hierüber wie über die damit zusammenhängenden Fragen findet sich in KORSCHOLT: Lebensdauer, Altern und Tod, 5. Kapitel. 3. Aufl. Jena 1924.

Schon den früheren Beobachtern war es aufgefallen, daß in den Infusorienkulturen gewisse Schwankungen im Verlauf der Teilungen eintreten, d. h. eine Abnahme und Zunahme der Teilungsenergie. In sehr klarer Weise gibt sich dies in den dafür aufgestellten Kurven zu erkennen (Abb. 21 u. 22). Die Rhythmen in der Teilungsenergie stehen im engen Zusammenhang mit beträchtlichen Kernveränderungen, die denen bei der Konjugation durchaus vergleichbar sind.

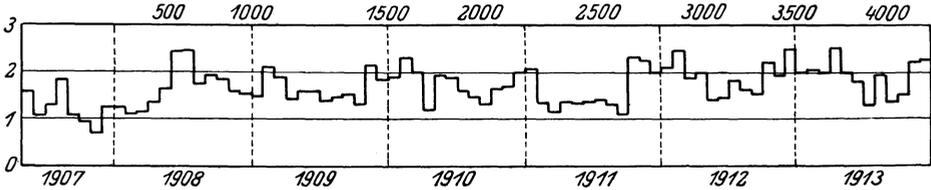


Abb. 21. Zur Erläuterung des Teilungsfortschrittes der Rasse 1 von *Paramaecium aurelia* vom 1. Mai 1907 bis 1. Januar 1914, d. h. vom Beginn der Kultur bis zur Erreichung der 4167. Generation; oben die Zahl der Generationen, unten die Jahreszahlen. Die Ordinaten bezeichnen die durchschnittliche tägliche Teilungsgeschwindigkeit auf je 1 Monat bezogen (nach WOODRUFF).

Nach Verlauf einer Anzahl von Teilungen treten am Makronucleus Gestaltsveränderungen und Zerfallserscheinungen auf, die in ganz ähnlicher Weise wie bei der Konjugation zu seiner Auflösung führen (Abb. 23). Ebenso wie bei dieser machen die Mikronuclei eine zweimalige Teilung durch, wobei ebenfalls drei der Teilprodukte zugrunde gehen. Da sich die Vorgänge jedoch an einzelnen Tieren vollziehen, so fehlt die Kernvereinigung und damit die Befruchtung, weshalb man die Erscheinung als Parthenogenese ansprach [R. HERTWIG<sup>1</sup>]. Ihre Folge ist auch hier die Wiederherstellung des Kernapparates, indem aus den sich weiterteilenden Mikronuclei ein neuer Makronucleus hervorgeht und auch die Mikronuclei erneuert werden.

Ohne auf das Für und Wider der Meinungen einzugehen, inwieweit die mit der Abnahme der Teilungsenergie zusammenfallende Kernumwandlung eine Steigerung

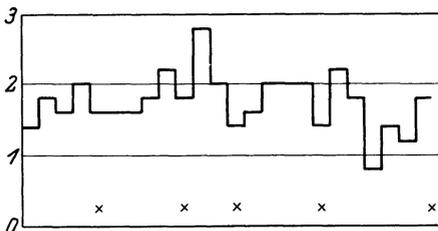


Abb. 22. Zur Erläuterung einer vom 27. Oktober 1913 bis 25. Februar 1914 gehaltenen Kultur von *Paramaecium aurelia* im Hinblick auf die Rhythmen und Kernveränderungen, deren jedesmaliger Beginn durch x bezeichnet ist. Die Ordinaten geben die Teilungsraten im Mittel von 5 Tagen (nach WOODRUFF u. ERDMANN).

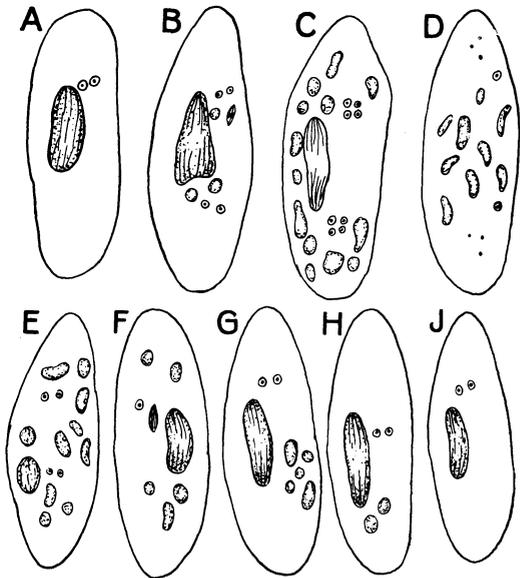


Abb. 23. Veränderungen des Kernapparates im Teilungsrhythmus von *Paramaecium* (nach WOODRUFF u. ERDMANN). A—D Zerfall und vollständige Auflösung des Makronucleus, Teilung der Mikronuclei, die ebenfalls degenerieren (D), E—J Wiederherstellung des Kernapparates. Die Mikronuclei sind (außer im Spindelstadium) durch Punkt im Kreis zu erkennen, der Makronucleus, seine Zerfallprodukte und Anlagen sind punktiert.

<sup>1</sup>) HERTWIG, R.: Über Parthenogenesis der Infusorien usw. Biol. Zentralbl. Bd. 34. 1914.

der Teilungsfähigkeit zur Folge hat, wie angegeben, von anderer Seite aber bestritten wird, muß doch der sehr naheliegenden Vermutung Ausdruck gegeben werden, daß diese periodisch auftretenden Strukturveränderungen einer Auffrischung der ganzen Organisation und damit einer Hebung der Lebenskraft dienen. Beim Ausbleiben der Konjugation (Befruchtung) hilft sich der Organismus auf diese Weise. Da diese Vorgänge nun mit denen bei der Konjugation sehr übereinstimmen, sind wir geneigt, deren Bedeutung und damit auch diejenige der Befruchtung in dieser Richtung zu suchen. Alle diese Vorgänge deuten darauf hin, daß nach einer gewissen Zeit, d. h. also nach Ablauf einer Anzahl von Teilungen eine Erneuerung der Körper- und Zellstrukturen stattfinden muß. Bleibt sie aus, dann erlischt allmählich die Teilungsfähigkeit und mit ihr schließlich auch die Lebensfähigkeit des Organismus. Das Ergebnis der Versuche, welche durch Anwendung äußerer Einflüsse die Lebensbedingungen ändern und dadurch die Konjugation ebenso wie die Parthenogenese verfrüht hervorrufen oder auch hinausschieben, wird daran kaum viel zu ändern vermögen, wenn auch zugegeben werden soll, daß dieser Weg, die Bedeutung der Befruchtung und der mit ihr im Zusammenhang stehenden Vorgänge weiter aufzuklären, als ein besonders aussichtsreicher erscheint.

Bei diesen Betrachtungen über das Wesen der Befruchtung wurde das Hauptgewicht auf die vor allem für die Einzelligen in Betracht kommenden Fragen gelegt. Auf das Sexualitätsproblem mußte schon vorher eingegangen werden, und bezüglich der Qualitätenmischung bei der Kernvereinigung (*Amphimixis*) braucht die große Bedeutung dieses Teiles des Befruchtungsvorganges kaum besonders hervorgehoben zu werden. Die wichtige Frage, wie die Eigenschaften der Elterntiere bzw. der Gameten bei deren Vereinigung oder derjenigen ihrer Kerne niedergelegt und übertragen werden, tritt uns in ähnlicher Weise bei den Mehrzelligen entgegen und muß bei ihnen im Hinblick auf das Vererbungsproblem eingehender behandelt werden (man vgl. die darauf bezüglichen Abschnitte dieses Bandes).

### 3. Generationswechsel.

Das Auftreten einer durch Reifungs- und Befruchtungserscheinungen ausgezeichneten (Geschlechts-)Generation nach einer längeren oder kürzeren Reihe von ungeschlechtlich sich vermehrenden Generationen bedeutet bereits einen Generationswechsel. Nun dürfte allerdings diese erste Geschlechtsgeneration morphologisch gar nicht und auch physiologisch nur sehr wenig von den übrigen Generationen verschieden gewesen sein (vgl. S. 12 ff. und 23 ff.). Die Einrichtung des Generationswechsels geschah also ganz unmerklich, erst allmählich bildeten sich gewisse, anfangs noch sehr geringe morphologische Verschiedenheiten heraus. Diese verstärkten sich und wurden immer augenscheinlicher, wie denn auch im vorstehenden wiederholt von solchen die Rede war. Eine besondere Behandlung des Generationswechsels erübrigt sich trotzdem nicht, insofern er sich aus einer mehr gelegentlichen und unregelmäßigen zu einer bestimmt geregelten Erscheinung herausbildet. Der Generationswechsel ist dann im wesentlichen festgelegt, er ist nicht mehr fakultativ, wie es HARTMANN<sup>1)</sup> ausdrückt, sondern obligatorisch und außerdem mit mehr oder minder weitgehenden morphologischen Änderungen der Individuen wie ihrer Fortpflanzung verbunden.

<sup>1)</sup> HARTMANN, M.: Autogamie bei Protisten. Jena 1909. — HARTMANN, M.: Mikrobiologie der Protisten. Kultur d. Gegenw. III, IV, 1. 1915. — HARTMANN, M.: Der Generationswechsel der Protisten usw. Verhandl. d. dtsh. zool. Ges. Bd. 24. 1914. — HARTMANN, M.: Die dauernd agame Zucht von Eudorina usw. Arch. f. Protistenkunde Bd. 43. 1921.

Solche ausgesprochene Fälle von Generationswechsel treten uns bereits bei den Rhizopoden entgegen, und einen der bekanntesten liefert das von SCHAUDINN<sup>1)</sup> daraufhin untersuchte *Trichosphaerium*, jenes den Foraminiferen zugezählte, mit Gallerthülle und Stachelbesatz ausgestattete Protozoon (Abb. 24). Bei ihm erfolgt durch multiple Teilung ein Zerfall in zahlreiche, amöboid gestaltete Agameten (Abb. 24, 1–3) und erst nach deren Heranwachsen und abermaligem Zerfall in viele kleine Teilstücke (Abb. 24, 4–6) die Ausbildung der geißeltragenden Isogameten (Abb. 24, 7). Diese kopulieren, ihre Kerne verschmelzen, und aus der Zygote entwickelt sich das mit Hülle und Stachelbesatz versehene Ausgangstier (Abb. 24, 8–13). Im Gegensatz zu der Befruchtung durch Hologameten tritt durch die Merogamie und die Ausbildung begeißelter Schwärmer der Generationswechsel viel deutlicher hervor.

Letzteres ist dann noch weit mehr der Fall, wenn die Schwärmer zu Anisogameten werden, wie es in so ausgesprochener Weise für die Sporozoen gilt (Abb. 13, 25 u. 26).

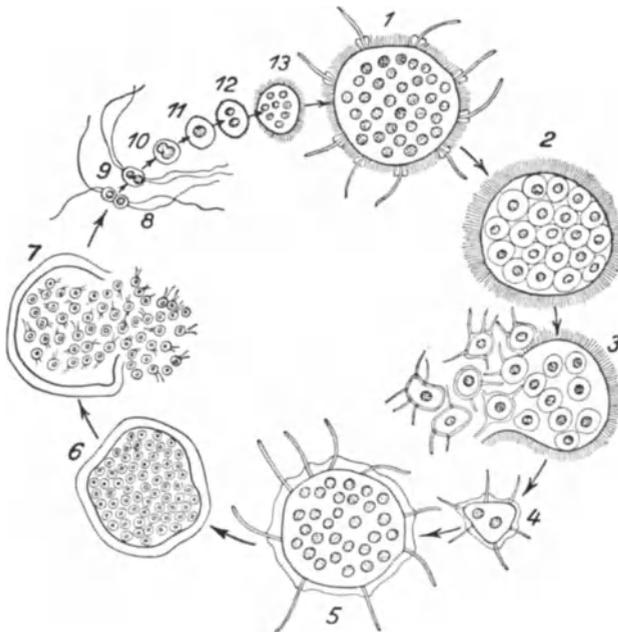


Abb. 24. *Trichosphaerium Sieboldi*. 1–3 agame multiple Teilung, 4–7 Gametogonie, 8–10 Kopulation, 11–13 Zygote und deren weitere Ausbildung (nach SCHAUDINN aus HARTMANN 1914).

eine multiple Teilung und die als **Schizogonie** bezeichnete Sporenbildung (Abb. 25, 9–11). Diese Sporen gelangen in neue Zellen und machen denselben Entwicklungsgang durch, was sich mehrfach wiederholt und zur Überschwemmung des betreffenden Organs und Wirtstieres mit Parasiten und zu den durch diese bewirkten Zerstörungen führt (Abb. 25, 7–11 u. 12–15). Die Zahl der aufeinanderfolgenden Teilungen ist unbestimmt, die letzte soll durch eine geringere Zahl von Merozoiten sowie durch deren etwas abweichende Form und Ausstattung mit einer Geißel ausgezeichnet sein (Abb. 25, 16). Auch diese dringen wieder

Seit SCHAUDINNS grundlegenden Untersuchungen besonders gut bekannt sind in dieser Beziehung die Coccidien<sup>2)</sup>. Bei *Eimeria stidae* (*Coccidium oviforme* des Kaninchens) umgibt sich nach der Befruchtung die Zygote mit einer festen Hülle, und innerhalb dieser erfolgt die als **Sporogonie** bezeichnete mehrfache Teilung, die in der Cystozygote zur Bildung der ebenfalls von einer Hülle umgebenen Dauerzustände führt (Abb. 25, 1–5). Jeder von ihnen enthält außer dem Restkörper zwei Sporozoiten. Wenn sie mit der Nahrung von den jungen Kaninchen aufgenommen werden, so erfolgt die Zerstörung der äußeren und inneren Hülle durch die Wirkung der Verdauungssäfte und die freigewordenen Sporozoiten dringen in die Epithelzellen des Darmes bzw. der Gallengänge in der Leber ein (Abb. 25, 7), um hier zu dem eirunden Coccidium heranzuwachsen (Abb. 25, 7 u. 8). In diesem vollzieht sich dann

<sup>1)</sup> SCHAUDINN, F.: Generationswechsel von *Trichosphaerium Sieboldi*. Abh. d. Akad. d. Wiss., Berlin 1899. — SCHAUDINN, F.: Neuere Forschungen über die Befruchtung bei Protozoen. Verhandl. d. dtsh. zool. Ges. Bd. 15. 1905.

<sup>2)</sup> SCHAUDINN, F.: Generationswechsel der Coccidien. Zool. Jahrb., Anat. Abt. Bd. 13. 1900. — REICH, F.: Das Kaninchencoccid *Einuria stidae*. Arch. f. Protistenkunde Bd. 28. 1913. — Neuere Arbeiten über den Generationswechsel der Coccidien (REICHENOW, DOBELL, JAMESON) werden bei der allgemeinen Behandlung des Generationswechsels erwähnt. Vom theoretischen Standpunkt hat kürzlich H. Richter (Jen. Zeitschr. f. Naturwiss. 60. Bd. 1924) den Generationswechsel der Protozoen einer eingehenden Behandlung unterzogen.

in Epithelzellen ein, doch erfolgt bei ihrem Heranwachsen nunmehr die Differenzierung in die beiderlei Geschlechtszellen. Der Makrogamet erfüllt sich mit Nährsubstanzen, nicht unähnlich dem Dotter des Metazooneies (Abb. 25, 17a–20a), der Mikrogametocyot zerfällt durch multiple Teilung in eine Anzahl von Mikrogameten (Abb. 25, 17b–20b). Diese sind begeißelt; sie schwärmen aus, umgeben den Oogameten und vollziehen die Befruchtung (Abb. 25, 21–23; Abb. 14, S. 18). Die Zygote umgibt sich mit ihrer Hülle und geht in Teilung über, womit der vorhin gewählte Ausgangspunkt des Cyclus (Abb. 25, 1) wieder erreicht ist. Wir haben also einen ausgeprägten Generationswechsel vor uns, eine ganze

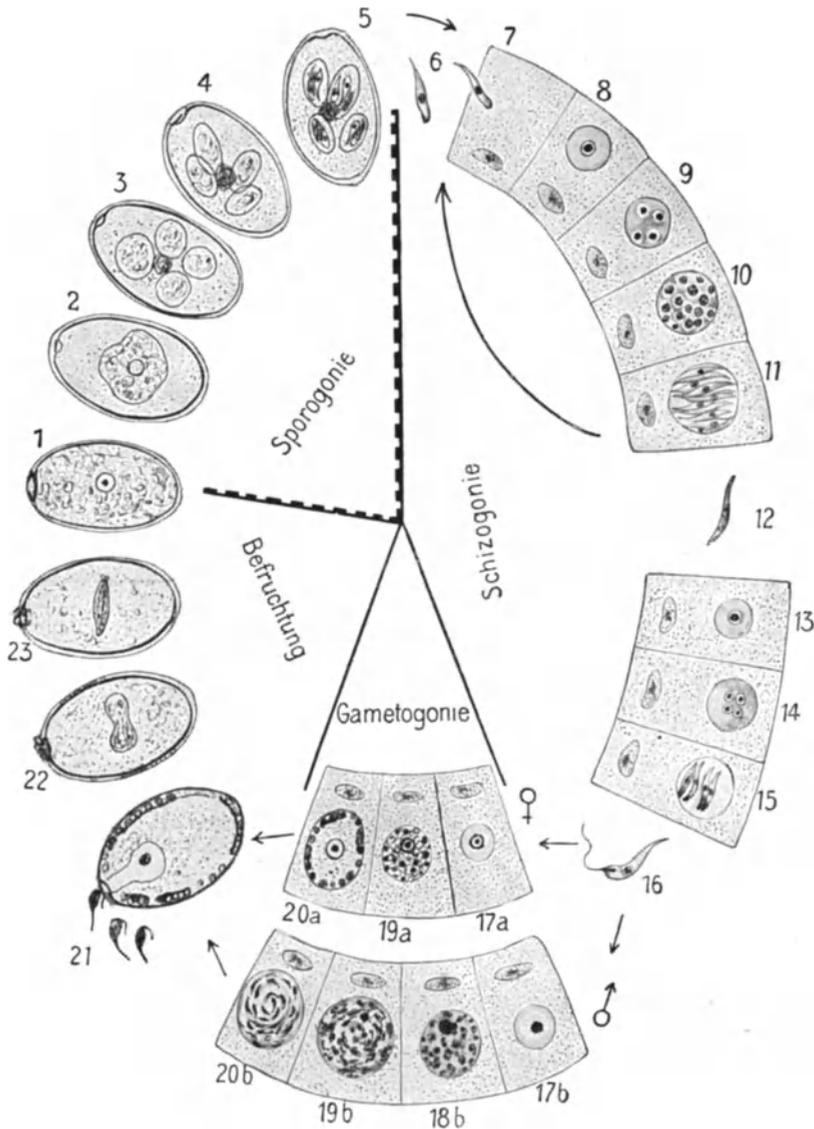


Abb. 25. Der Zugangskreis von *Eimeria stiedae* des Kaninchens. 1–5 Sporogonie in der Cystozygote, 6 und 7 Befallen der Epithelzelle, 8–11 Heranwachsen und multiple Teilung, Sporenbildung (Schizogonie), 12–15 Fortsetzung der Schizogonie, 16 geißeltragender Merozoit der letzten agamen Generation, 17a–20a Ausbildung des Makrogameten, 17b–20b Bildung der Mikrogameten, 21–23 Befruchtung und Bildung der Cystozygote (nach F. REICH aus HARTMANN und SCHILLING: Die pathogenen Protozoen, 1917).

Reihe sich durch Teilung (Sporogonie und Schizogonie) vermehrender Generationen und eine durch sehr ausgesprochene Differenzierung von jenen unterschiedene Geschlechts-  
generation.

Bei den Blutparasiten der Wirbeltiere (*Haemogregarina*, *Haemoproteus*, *Plasmodium*) komplizieren sich die Verhältnisse in biologischer Hinsicht durch Einführung eines Wirts-  
wechsels. Der Körper wird auch hier überschwemmt mit Parasiten durch die in den Blut-  
körperchen lebenden und sie bei ihrem Heranwachsen sowie ihrer Sporenbildung (multiplen  
Teilung, Schizogonie) zerstörenden Zustände der ungeschlechtlichen Fortpflanzung. Beim  
*Plasmodium* der Malaria folgen auf diese durch Neuinfektion von Blutzellen und abermalige  
multiple Teilung im menschlichen Körper sich vollziehenden ungeschlechtlichen Zustände  
(*Schizogonie*, Abb. 26) die durch ihre Größe, Struktur und Form von diesen unterschiedenen  
Geschlechtsindividuen (Abb. 14), von denen die Mikrogameten ebenfalls durch multiple



Abb. 26. Der Zeugungskreis des *Plasmodium vivax*. 1 Eindringen des Sporozoiten in das Blutkörperchen, 2–6 Heranwachsen zum Plasmodium in der Blutzelle, Bildung der Sporen (Schizogonie) und deren Austreten unter Zerfall des Blutkörperchens, 7a–9a Ausbildung der Makrogameten, 7b–9b Entstehung der Mikrogameten, 10 Eindringen des Spermatozoids in die ♀-Zelle, 11 der Ookinete, 12, 13 dessen Eindringen in die Darmepithel der Mücke, Lagerung unter der Muscularis, 14–17 Encystierung, Wachstum, multiple Teilung (Sporogonie) und Zerfall in die Sporozoiten, 18 Speicheldrüse der Mücke mit Sporozoiten (nach SCHAUDINN u. HARTMANN).

Teilung aus ihrer Mutterzelle entstanden. Im Darm der Mücke, die das Blut des Malaria-  
kranken saugte, geschieht die Befruchtung (Abb. 26 u. Abb. 14, S. 18). Die dadurch ge-  
bildete Zygote, d. h. der würmchenförmige Ookinete, ist beweglich und bohrt sich in die  
Darmwand der Mücke, wo sie sich encystiert und ihr Inhalt durch multiple Teilung in eine  
große Zahl von Sporen zerfällt (*Sporogonie*, Abb. 26). Die Cystenhülle wird nach Ausbildung  
der Sporozoiten von diesen durchbrochen, sie gelangen in die Leibeshöhle der Mücke und  
von da in deren Speicheldrüsen, um beim Stechen mit dem Speichel in den menschlichen  
Körper übertragen zu werden und dort von neuem die Infektion der Blutkörperchen zu  
bewirken und in ihnen nach dem Heranwachsen zur multiplen Teilung, d. h. zur Schizogonie  
überzugehen (Abb. 26). Das ist also ein durch eine Reihe ungeschlechtlicher Generationen

(Sporogonie und Schizogonie) und eine Geschlechtsgeneration (Makrogamet und Mikrogamet) gebildeter Generationswechsel.

Die Reihe der sich durch Teilung vermehrenden Generationen sahen wir schon vorher (S. 19, Abb. 15–18) bei den Flagellaten und besonders bei den Volvocineen durch eine Geschlechtsgeneration unterbrochen, die, zumal im extremen Fall wie bei *Volvox*, durch weitgehende geschlechtliche Differenzierung (in „Eier“ und Spermatozoiden) von den übrigen Zellen unterschieden sein kann. Auf seiten der Botaniker besteht allerdings hinsichtlich der Auffassung des Generationswechsels dieser Phytoflagellaten, d. h. der Chlorophyceen und der ihnen nahestehenden Algen, wie überhaupt sowohl der niederen wie höheren Pflanzen eine besondere Auffassung des Generationswechsels, die mit der Aufgabe der Reduktionsteilungen im engsten Zusammenhang steht. Da letztere auch für die Metazoen von großer Bedeutung sind, so wurde diese Seite der Frage zunächst nicht näher betrachtet, sondern sie soll erst bei der allgemeinen Behandlung des Generationswechsels im Vergleich mit den bei den Protozoen und Pflanzen obwaltenden Verhältnissen besprochen werden (vgl. S. 85 und 93).

## II. Fortpflanzung der Mehrzelligen.

Auf die Beziehungen zwischen den verschiedenen Arten der Fortpflanzung bei Einzelligen und Vielzelligen, ebenso wie auf die Verbreitung der Mono- und Amphigonie in den einzelnen Abteilungen und kleineren Gruppen des Tierreiches mußte bereits vorher eingegangen werden (S. 2 ff.). Wegen der dort betonten Verschiedenheit im Vollzug wie in der Herleitung der beiden Fortpflanzungsarten ist es nötig, sie getrennt zu behandeln.

### 1. Monogonie.

Entsprechend dem größeren oder geringeren Umfang der bei der ungeschlechtlichen Fortpflanzung vom Körper abgesonderten Teilstücke und nach der Art, wie sich die Ablösung vollzieht, unterscheidet man verschiedene Formen der Monogonie, von denen jedoch ebenfalls schon vorher (S. 3) zu bemerken war, daß sie zwar in ihrer typischen Ausbildung leicht zu trennen, im übrigen jedoch durch Übergänge verbunden sind. Es ist unter Umständen nicht ganz leicht zu sagen, ob man es mit einer Teilung oder Knospung zu tun hat, ja, es kann sich sogar der Unterschied zwischen der cytogenen Fortpflanzung (durch Einzelzellen) und derjenigen durch Zellkomplexe (der vegetativen Fortpflanzung, Monogonie) verwischen, weil man zweifelhaft war, ob nicht die mehrzelligen Fortpflanzungskörper auf nur *eine* Zelle zurückzuführen seien und diese dann als Keimzelle anzusehen wäre (vgl. unten S. 43). Man pflegt jetzt zu unterscheiden: Teilung, Knospung und die mit ihnen zusammenhängende Stolonsation, Fragmentation, Frustulation usw. sowie die Sonderung mehrzelliger Fortpflanzungskörper im Inneren (innere Knospung, Bildung von Gemmulis und Statoblasten).

#### A. Teilung.

Die Fortpflanzung durch Teilung vollzieht sich in einer besonders einfachen und anschaulichen Weise, indem der Körper des betreffenden Tieres, sei es der Länge oder Quere nach, in zwei ungefähr gleiche Teilstücke zerlegt wird. Die häufigere und zumal bei etwas höher organisierten Tieren einzig ausführbare Form ist die Querteilung. Auffallend ist, daß einige Tiere, wie unsere Süßwasserpolyphen, sich sowohl durch Längs- und Querteilung wie auch durch Knospung fortzupflanzen vermögen und sich außerdem (als Hermaphroditen) der geschlechtlichen Fortpflanzung erfreuen.

Die **Längsteilung** ist eine bei den schon genannten Hydren und anderen Cölenteraten im ganzen nicht allzu häufig vorkommende Einrichtung.

Bei *Hydra* beginnt die Teilung mit einer Einkerbung vom Mund her, um sich ganz allmählich nach der Fußscheibe hin fortzusetzen und schließlich zur Trennung der beiden neu gebildeten Individuen zu führen (Abb. 29, C). Ähnlich verläuft die Teilung bei anderen Hydroidpolypen, wie bei Actinien (Abb. 27), doch kann sie bei letzteren auch von der Fußscheibe aus beginnen. Bei den Korallenpolypen kann es noch vor völliger Durchführung



Abb. 27. Längsteilung zweier Actinien (nach CARLGRÉN u. G. H. PARKER).

der Teilung zu deren Wiederholung und infolgedessen zur Bildung von Polypen mit mehreren Mundöffnungen, Mundröhren- und Septensystemen kommen, wie Abb. 28, A—C dies deutlich erkennen läßt.

Ebenso als Längsteilung gibt sich die mit der Spaltung des Mundstiels beginnende ungeschlechtliche Fortpflanzung zu erkennen, wie sie bei der Meduse *Gastroblasta* zu beobachten ist.

Vom Zentrum setzt sie sich auf die Peripherie fort bzw. läßt sich hier als Einkerbung und Spaltbildung des Randes wahrnehmen, der tiefer wird und die Meduse in zwei ungefähr

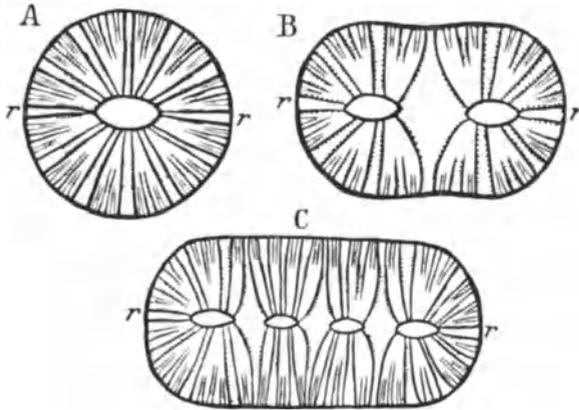


Abb. 28. *Manicina arcolata*. A Querschnitt des ungeteilten Korallenpolypen, B Zweiteilung, C abermalige Teilung mit 2 bzw. 4 Mundröhren und Septensystemen, r die Richtungssepten (nach DUERDEN).

gleiche Teilstücke trennt. An den so entstehenden jungen Medusen kann alsbald durch Auftreten eines zweiten Mundstiels die Teilung von neuem eingeleitet werden, noch ehe die vorhergehende Teilung vollzogen war. Das bedeutet also eine Beschleunigung der Fortpflanzung, wie sie in ganz ähnlicher Weise auch bei der Querteilung auftritt.

Die Querteilung kann durch das Auftreten einer ringförmigen Furche etwa in der Mitte des Körpers eingeleitet werden, welcher Vorgang sich ebenfalls bei den Cölenteraten besonders deutlich beobachten läßt (Abb. 29). Vom Süßwasserpolypen wurde schon vorher

erwähnt, daß er sich außer durch Längsteilung auch durch Querteilung vermehren kann (Abb. 29, B), und ungefähr den gleichen Verlauf nimmt die Querteilung der *Protohydra* (Abb. 29, A). Wenn die Teilstücke sich getrennt haben, kommt an dem vorderen Teilstück eine neue Fußscheibe zur Ausbildung, während das hintere Mundkegel und Tentakelkrone neu zu bilden hat.

Das letztere Verhalten kann dadurch eine Abänderung erfahren, daß der Tentakelkranz bei Actinien schon vor dem Ablauf der Teilung neu gebildet wird. Das sich teilende Exemplar der *Gonactinia prolifera* zeigt nicht nur an dem

unteren Teil die neuen Tentakel, sondern auch an dem zur Ablösung schreitenden oberen Teilstück die Anlage eines weiteren Tentakelkranzes. Ähnlich, wie wir es bei der Längsteilung sahen, schreitet also auch hier bereits vor Ablauf des Fortpflanzungsaktes das Tier zu einer abermaligen Teilung.

Da jedem der neu gebildeten Stücke gewisse Teile fehlen, so müssen diese neu gebildet werden. Mit dem Teilungsvorgang sind deshalb notwendigerweise Regenerationsprozesse verbunden, und man hat Gewicht darauf gelegt, ob die Regeneration erst nach oder bereits vor der Trennung der Teilstücke erfolgt. Im ersteren Fall spricht man von einer Teilung mit nachfolgender Regeneration (*Architomie*), im letzteren Falle von einer solchen mit vorhergehender Regeneration (*Paratomie*). *Hydra* zeigt das erstere, *Ganactinia* das letztere Verhalten, was auch für die gewöhnlich als terminale Knospung bezeichnete, aber als Querteilung zu bewertende Strobilation der Seyphopolypen gilt. Da hierbei abweichend gestaltete (Geschlechts-) Individuen zur Ausbildung gelangen, handelt es sich um ein anderes, erst später zu besprechendes Verhalten.

Sowohl als Architomie wie als Paratomie tritt die Querteilung auch bei den Würmern auf, bei denen sie eine gewisse Rolle spielt. Das gilt ebenso für die Plattwürmer wie für die Anneliden, so können sich Planarien ungefähr in der Körpermitte ohne weitere Vorbereitung durchteilen, wonach die beiden Teilstücke die ihnen fehlenden Partien ersetzen.

Das gleiche Verhalten findet man bei einigen Ringelwürmern, z. B. bei unserem *Lumbriculus* oder bei dem dadurch besonders ausgezeichneten marinen *Ctenodrilus*, der nicht nur

in zwei, sondern in eine ganze Anzahl von Teilstücken zerfallen kann, die dann durch Neubildung des fehlenden Vorder- und Hinterendes vollständige neue Individuen bilden. Das kann bis zu wenigen Körperringen, sogar bis zu einem einzigen Segment geschehen, das noch in der Lage ist, einen mit Vorder- und Hinterende versehenen neuen Wurm herzustellen. Es kann jedoch auch auf die Weise vor sich gehen, daß die neu zu bildenden Teile schon vorher angelegt oder sogar weit ausgebildet werden, so daß man die in Teilung befindlichen Individuen bereits mit einem zweiten vollständig ausgebildeten Kopf und den zugehörigen Teilen antrifft. Doch können ähnlich, wie es vorher für die Cölenteraten gezeigt wurde, die durch Teilung entstehenden Individuen bereits wieder in Teilung begriffen sein, so daß die Zahl der vorhandenen Neuanlagen entsprechend zunimmt. So kommen ganze Ketten von Individuen zustande, die je nach der Entstehung aus den durch Teilung des Muttertieres hervorgehenden Individuen in bestimmter Weise angeordnet sind, sei es, daß sie in Umfang und Alter kontinuierlich aufeinanderfolgen oder in bestimmter Weise alternieren.

Ähnliche Verhältnisse wie bei den Anneliden finden sich bei den Turbellarien, bei denen z. B. sofort auf die erste Teilung eine zweite folgen kann, worauf auch diese Individuen sich abermals zu teilen beginnen und der Vorgang sich entsprechend wiederholt. Die Kette bietet ein ganz anderes Bild, wenn das hinterste

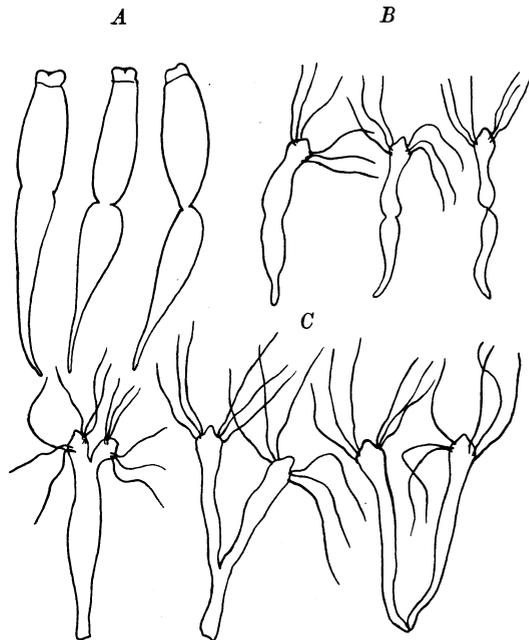


Abb. 29. Je drei Zustände der Querteilung, A von *Protohydra*, B von *Hydra* sowie der Längsteilung von *Hydra* (C).

Tier das zuerst entstandene ist und die anderen Sprößlinge ihm in regelmäßiger Folge vorangehen, so daß die zuletzt entstehenden, noch ganz unentwickelten Individuen dem Muttertier am nächsten liegen, wie dies bei den Syllideen und anderen Anneliden zu beobachten ist (Abb. 30, A). Die Zahl der auf diese Weise gebildeten und noch aneinanderhängenden Individuen kann unter Umständen eine recht beträchtliche sein, wie das Verhalten von *Myrianida* zeigt (Abb. 30).

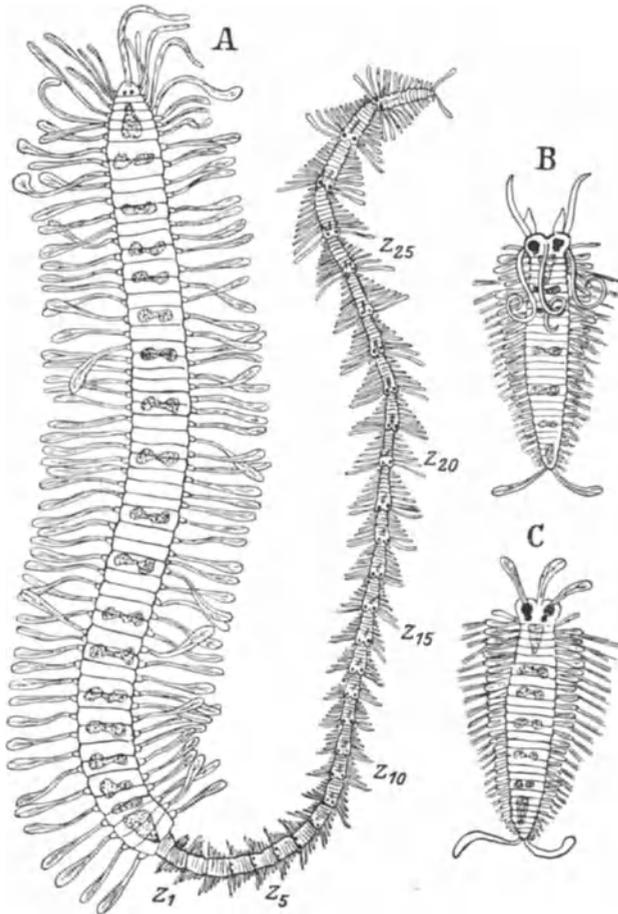


Abb. 30. *Myrianida fasciata*. A mit 29 Sprößlingen ( $Z_1$ — $Z_{25}$ ), B und C die abgelösten Geschlechtstiere (B♂ *Polybostrichus*, C♀ *Sacconereis*) (nach MALAQUIN).

ringer Ausbildung handelt, erinnern diese Verhältnisse an die Teilung der Jugendzustände (Embryonen und Larven) mancher Tiere, wie sie gelegentlich bei Cölenteraten, Würmern, Insekten, Bryozoen, Echinodermen, Tunicaten und auch noch bei Wirbeltieren vorkommt.

Ein schon lange bekanntes Beispiel dafür ist die Teilung der Embryonen von *Lumbricus trapazoides* im Gastrulastadium sowie diejenige der frühen Embryonalstadien bei der Schlupfwespe *Eucyrtus*. Nach MARCHALS Beobachtung führt dieser Vorgang zu einer Polymbryonie, wie sie auch für Wirbeltiere, z. B. nach FERNANDEZ u. a. für Gürteltiere, angenommen wird. Auf eine Teilung des Eies ist man geneigt auch die von demselben Chorion umschlossenen Zwillinge der Säugetiere und des Menschen zurückzuführen.

In diesem Fall ist wie bei der Strobilation der Scyphopolypen die Erzeugung von Geschlechtstieren die Folge der ungeschlechtlichen Fortpflanzung, wovon erst bei anderer Gelegenheit die Rede sein wird (vgl. S. 89 ff.).

Derartige Querteilungen, bei denen die neu entstehenden Individuen noch wenig differenziert, klein und unscheinbar sind, hat man vielfach als Knospung angesehen, wie dies auch mit den damit vergleichbaren Vorgängen der ungeschlechtlichen Fortpflanzung bei den Tunicaten geschehen ist.

So wächst bei den jungen Larven von *Amaroeicum* der hintere Körperteil als sog. Postabdomen lang aus, um dann in eine Reihe von Teilstücken zerlegt zu werden, deren hinterstes das älteste ist, wie auch die als Stolonen bezeichneten Körperfortsätze der Salpen in hintereinanderliegende, noch sehr wenig differenzierte Teilstücke zerfallen.

Insofern es sich hierbei um Teilung von Körperpartien mit sehr geringer

Es liegt in der Natur der Teilungsvorgänge, daß sie mit Neubildung von Körperteilen in engster Verbindung stehen, sei es daß diese dem eigentlichen Teilungsakt vorangeht, wie es bei der Paratomie der Fall ist oder ihm (bei der Architomie) größtenteils erst folgt. Es handelt sich um Neubildung von Geweben und ganzen Organen, so daß nicht selten ausgedehnte Entwicklungsvorgänge in Frage kommen. Dabei spielen sich dieselben Bildungsvorgänge ab, wie wir sie von Entwicklungs- und Regenerationsprozessen kennen. Vielfach müssen die vorhandenen Teile in eine andere Lage und Form gebracht werden, um sie verwenden zu können; andere Teile müssen entfernt, unter Umständen aufgelöst werden, damit neue Teile an ihre Stelle treten können. Es finden also Wachstums-, Verschiebungs-, Umbildungs- und Reduktionsvorgänge statt, die ineinandergreifend und nebeneinander verlaufend die Wiederausbildung des Fehlenden zur Folge haben. Zellteilungen, die zur Neubildung von Geweben und Organen führen, spielen dabei eine wichtige Rolle. Daß eine weitgehende Erneuerung von Teilen erfolgt, geht aus alledem hervor, kann aber besonders in solchen Fällen nicht zweifelhaft sein, in denen die Teilstücke selbst verhältnismäßig klein, die neugebildeten Teile hingegen sehr umfangreich sind. Dies macht sich zumal dann sehr bemerkbar, wenn der Körper in eine größere Anzahl von Teilstücken zerfällt und diese dementsprechend gegenüber dem ganzen Tier nur von geringem Umfang sind oder wenn es wie bei der Fragmentation, Frustration usw. nur zur Abschnürung verhältnismäßig kleiner Teilstücke kommt. In diesen und anderen Fällen überwiegen die neu entstandenen Teile sehr stark; man hat beinahe ein ganz neues Tier vor sich, in dessen Körper die alten Teile völlig zurücktreten und kaum noch wahrnehmbar sind. Es hat also geradezu eine Verjüngung stattgefunden, die in beschränkterem Maße auch dann vorhanden ist, wenn sich der Unterschied zwischen den alten und neugebildeten Teilen als nicht so beträchtlich erweist. Überdies dürfte es nicht unwahrscheinlich sein, daß von den neugebildeten Teilen ein verjüngender Einfluß auf die alten Teile ausgeübt wird, wodurch die Verjüngung des Ganzen noch augenscheinlicher ist. Gerade diesen Fragen hat man neuerdings größere Aufmerksamkeit geschenkt, indem man durch die dem Experiment besser zugängliche Regenerationsfähigkeit der Verjüngungsmöglichkeit auf dem Wege der ungeschlechtlichen Fortpflanzung und Regeneration nähertrat. Von der Annahme ausgehend, daß in älteren Zellen deren Metabolismus gehemmt sei und daß durch die Teilung, d. h. durch die Verkleinerung des biologischen Systems eine Verjüngung infolge Steigerung des Metabolismus und Forträumung der ihn störenden Hindernisse hervorzurufen sei [CHILD<sup>1</sup>], führte man Versuche an den zur ungeschlechtlichen Fortpflanzung neigenden Tieren, wie Turbellarien und Hydren, aus [M. HARTMANN<sup>2</sup>), GOETSCH<sup>3</sup>]. Durch fortgesetztes Entfernen bestimmter Körperteile ließ sich nicht nur eine Erneuerung dieser Teile, sondern auch des ganzen Körpers erzielen, welche es ermöglichte, die Tiere durch Monate hindurch im individuellen Wachstum ohne Fortpflanzung zu erhalten. Leider ist es hier des beschränkten Raumes wegen nicht möglich, auf diese Fragen näher einzugehen, weshalb auf die einschlägigen Darstellungen verwiesen sei<sup>4</sup>).

<sup>1</sup>) CHILD, C. M.: Senescence and rejuvenescence. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 31. 1911. — Chikago 1915.

<sup>2</sup>) HARTMANN, M.: Ersatz der ungeschlechtlichen Fortpflanzung durch Regeneration. Biol. Zentralbl. Bd. 42. 1922.

<sup>3</sup>) GOETSCH, W.: Beiträge zum Unsterblichkeitsproblem der Metazoen. Biol. Zentralbl. Bd. 41 u. 42. 1921 u. 1922.

<sup>4</sup>) Man vergleiche außer den Originalarbeiten von CHILD, HARTMANN, GOETSCH u. a. KORSCHULT: Lebensdauer, Altern und Tod, 3. Aufl., Jena 1924, wo sich die betr. Literatur angegeben findet.

### B. Knospung, Stockbildung, Polymorphismus.

Die Knospung ist dadurch gekennzeichnet, daß sie an einem beschränkten Teil des Körpers erfolgt, so daß das neugebildete Individuum gegenüber dem „Muttertier“ mehr oder weniger stark zurücktritt. Von einem solchen kann man bei der Teilung nicht sprechen, indem zwei Teilstücke von ungefähr gleichem Umfang entstehen und die Individualität des Ausgangstieres dadurch aufgelöst wird. Das gilt jedenfalls für die typischen Fälle beider Formen der Monogonie, doch lernten wir bereits solche Erscheinungen der Teilung kennen, bei denen der Umfang der zu mehreren gebildeten Teilstücke immer geringer wird und sie sich von einem Ausgangstier unterscheiden, so bei manchen Anneliden (Abb. 30) und Seescheiden (vgl. S. 34). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei verschiedenen

Cölienteraten (Polypen und Medusen), bei deren Monogonie man im Zweifel war, ob man sie der Knospung oder Teilung zurechnen soll, da es sich um Anlagen recht geringen Umfanges handelt, die den Ausgangspunkt der neuen Individuen bilden (Abb. 31).

Die Knospung findet sich vorwiegend bei den Schwämmen, Cölienteraten, Bryozoen und Tunicaten, wird aber auch bei den Würmern (Anneliden und Plattwürmern) angetroffen. Einen typischen, dabei einfachen Verlauf zeigt sie bei den Cölienteraten, besonders bei den Hydroidpolypen. Bei ihnen tritt auch die für die Knospung im allgemeinen kennzeichnende Beteiligung der Keimblätter recht deutlich hervor.

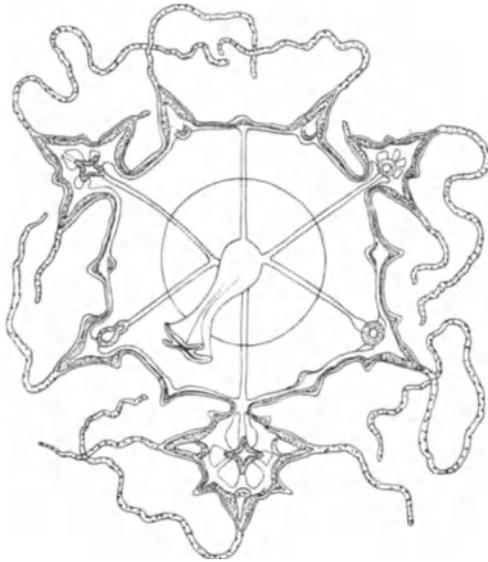


Abb. 31. *Niobia dendrotentaculata* mit neu entstehenden jungen Medusen verschiedener Alterszustände an den Randbulben (nach A. G. MAYER).

Knospe zunächst als eine unansehnliche, jedoch bald an Umfang zunehmende Vorwölbung bemerkbar, die aus beiden Epithelschichten besteht und in die hinein sich der Gastrovascularraum des Tieres erstreckt. Dieser Auswuchs der Leibeswand vergrößert sich immer mehr; an seiner Spitze kommt unter Verlötung der beiden Blätter die Mundöffnung zum Durchbruch, und in ihrem Umkreis entstehen in Form knöpfchenartiger Erhebungen die Tentakel. So hat sich an dem alten ein neues Individuum gebildet, welches hinter jenem an Umfang wesentlich zurücksteht. Dieses Charakteristicum sowie die Beteiligung beider Keimblätter am Knospungsvorgang ist hier sehr klar ausgeprägt.

Die durch Knospung entstandenen Individuen lösen sich wie bei der Teilung entweder vom Muttertier ab, um ein freies Leben zu führen, wie es bei *Hydra* der Fall ist, oder sie bleiben dauernd unter sich verbunden, wodurch es zur *Kolonie-* oder *Stockbildung* kommt. Die sich durch Knospung fortpflanzenden Tiere pflegen zumeist auch stockbildende zu sein; es braucht nur an die Spongien und Cölienteraten (Hydroiden, Siphonophoren, Korallen) sowie an die Bryozoen und Tunicaten erinnert zu werden. Bei den besonders typischen Kolonien der Hydroidpolypen wird der Stock von der aus dem Ei hervorgegangenen Flimmerlarve dadurch begründet, daß sie sich festsetzt und zu einem Polypen umbildet, der Knospen zu treiben beginnt, worauf sich allmählich ein Wurzel-

An dem in der Hauptsache aus zwei Epithelschichten bestehenden Körper eines Hydroidpolypen macht sich die

geflecht, Stamm und Zweige herausbilden, an denen die zahlreichen Einzeltiere sitzen. Ähnlich entstehen die Stöcke der Korallen, doch können sie bei ihnen auch in anderer Weise zustande kommen und recht abweichend gestaltet sein. Letzteres gilt um so mehr, wenn es sich um Stöcke ganz anders organisierter Tiere, wie der Bryozoen und Tunicaten, oder um frei schwimmende Kolonien handelt, wie bei den Siphonophoren und Pyrosomen. Die Stockbildung ist zwar nicht an die festsitzende Lebensweise gebunden, steht aber zumeist mit ihr im Zusammenhang oder geht davon aus. Stockbildung in Verbindung mit festsitzender Lebensweise erweist sich in verschiedener Hinsicht für das Gedeihen der betreffenden Tiere als besonders nützlich. An gut geschützten Örtlichkeiten oder an solchen mit reicher Nahrungszufuhr kann es vorteilhaft sein, daß möglichst viele Individuen einer Tierart auftreten, um die günstigen Verhältnisse auszunützen. Wenn sich das Tier in dieser Umgebung nicht nur festsetzen, sondern auch (durch Knospung) andere Individuen erzeugen kann, die in großer Zahl mit ihm in Verbindung bleiben, so wird dies unter Umständen günstiger sein, als wenn es sich an der betreffenden Örtlichkeit frei herumbewegt oder zahlreiche Individuen sich nebeneinander festsetzen. Die Ausnützung der Strömungs- und Zufuhrverhältnisse durch einen reich verzweigten, gestielten oder sonstwie günstig orientierten Stock kann zur Hervorbringung enormer Individuenzahlen und weitgehender Ausbreitung führen.

Wie dies geschieht, ist freilich bei den stockbildenden Formen außerordentlich verschieden, so bei den Klumpen oder Krusten bildenden Kolonien der Schwämme, Korallen und Ascidien, bei den kriechenden, sich durch Ausläufer (Stolonen) weiterverbreitenden Stöcken der Hydroidpolypen, Korallen und Bryozoen, sowie bei den pflanzenartig sich erhebenden Stöcken der Hydroidpolypen, Korallen und Bryozoen bei denen Wachstum und Verzweigung nach bestimmten Gesetzen vor sich geht.

Solche umfangreiche Stöcke bedürfen besonderer Einrichtungen, um ihre dauernde Existenz und weitere Ausbreitung zu ermöglichen. So ist bei den Stöcken der Hydroidpolypen und Siphonophoren der Gastrovascularraum ein gemeinsamer, d. h. die ernährende Körperhöhle erstreckt sich aus dem Stamm durch die Zweige in die Einzeltiere, und die von diesen aufgenommene Nahrung kommt somit dem ganzen Stock zugute. In den Korallenstöcken bildet sich innerhalb des Cöenchyms ein mehr oder weniger kompliziertes Kanalsystem heraus, welches die Einzeltiere des Stockes untereinander verbindet. Ein ernährendes Kanalsystem kann auch bei den Stöcken der Ascidien zwischen den Einzeltieren vorhanden sein, und diese stehen bei den Bryozoenstöcken insofern in inniger Verbindung, als bei ihnen entsprechend der höheren Organisation zwar nicht das Darmsystem, wohl aber die Leibeshöhle eine gemeinsame ist.

Neben den Zirkulationsvorrichtungen kommen vor allem Stützeinrichtungen in Betracht, die den Stock und seine einzelnen Teile aufrechterhalten. Das sind zumeist cuticulare, chitinisierte oder verkalte Hüllen sowie Einlagerungen von Kalkkörpern ins Gewebe, die sich zu stützenden Massen in der Umgebung oder innerhalb der Weichteile des Stockes verdichten, wie dies für das Periderm und die Ektocyste der Hydroidpolypen und Bryozoen, den Cellulosemantel der Tunicaten, das Kalkskelett der Korallen u. a. gilt. Außer den stützenden braucht der Stock auch solche Vorrichtungen, die zu seinem Schutz, seiner Verteidigung, zur Bewegung und Ernährung der Einzeltiere sowie des ganzen Stockes dienen. Auf alle diese Dinge, wie auf die Ausbildung und Entstehung der verschiedenen Tierstöcke, kann hier nicht eingegangen werden; dagegen erfuhren diese Verhältnisse im allgemeinen Teil unseres Lehrbuches der Entwicklungsgeschichte (KORSCHULT und HEIDER, Allg. Teil, 2. Aufl., 1910) eine eingehendere Behandlung.

Mit dem Begriff des Tierstockes pflegt zunächst die Vorstellung des Festsitzens verbunden zu sein, und die vorstehenden Ausführungen bezogen sich in der Hauptsache auf die einer Unterlage aufsitzende Stöcke. Verzweigte Stöcke wie diejenigen vieler Hydroiden, Korallen und Bryozoen kann man sich nur pflanzenähnlich auf der Unterlage befestigt vorstellen, aber auch die massigen Stöcke der genannten Tiere wie der Schwämme bedürfen der Fixierung am Grunde. Wenn auch die Stockbildung der Metazoen von der festsitzenden Lebensweise ausgegangen sein dürfte, so ist sie doch nicht ausschließlich damit verbunden; freilich ist die Frage schwer zu beantworten, ob und wie die Stöcke von der festsitzenden zu einer freien Lebensweise übergingen. Die wenigen freibeweglichen Stöcke der Hydroidpolypen (*Margelopsis*, *Pelagohydra*) und Bryozoen (*Cristatella* sowie *Lophopus* im Jugendzustand) sind jedenfalls auf früher festsitzende Stöcke zurückzuführen, und für die Siphonophoren möchte man dies (auf dem Wege über derartige Kolonien) für wahrscheinlich halten. Die gleiche Annahme, d. h. die Einrichtung der Knospung und Stockbildung im Zusammenhang mit der festsitzenden Lebensweise und das nachträgliche Freiwerden der Stöcke mit dem Übergang zu einer anfangs kriechenden, später frei schwimmenden Bewegung dürfte auch für die Tunicaten die größere Wahrscheinlichkeit für sich haben.<sup>1)</sup>

Sowohl bei den festsitzenden wie bei den frei schwimmenden Stöcken können die einzelnen Individuen des Stockes einander ganz gleichartig sein, wie man dies bei den Schwämmen, Hydroidpolypen, Bryozoen, Pyrosomen und Salpen findet, während bei anderen Hydroiden, Bryozoen und Tunicaten infolge der Verteilung bestimmter Verrichtungen auf verschiedene Individuen des Stockes eine Arbeitsteilung und damit eine anfangs nur geringe, später aber eine weitergehende Verschiedenheit in der Gestalt der den Stock zusammensetzenden Individuen eintritt. Indem einzelne Individuen die Ernährung, Fortbewegung, den Schutz und die Verteidigung sowie die Fortpflanzung des Stockes übernehmen, kommt es bei den genannten Tieren und besonders bei den Siphonophoren zu einem *Polymorphismus*, der schließlich dazu führen kann, daß die Einzeltiere beinahe den Eindruck von Organen eines einheitlichen Ganzen, des personifizierten Stockes oder Individuums III. Ordnung machen, wenn man die Einzelligen als Individuum I. Ordnung, die Mehrzelligen (den Zellenstaat) als Individuum II. Ordnung auffaßt.

Eine solche Personifikation des Stockes gilt in hohem Maße für die Siphonophorenstöcke deren Individuen in einer zum Teil recht bedeutenden Verschiedenheit als Nährpolypen, Taster, Wehrpolypen, Schwimglocken, Deckstücke, Gonophoren usw. ausgebildet sind, wie auch bei den Hydriodpolypen, Bryozoen und bei *Doliolum* gewisse, wenn auch nicht so weitgehende Gestaltsveränderungen an den mit den verschiedenen Verrichtungen des Stockes, besonders mit dessen Schutz und der Fortpflanzung betrauten Individuen, wahrzunehmen sind.

Die mit dem Polymorphismus verbundenen Umbildungen der verschiedenen Individuen führen zu Rückbildungen an diesen, so daß von ihnen unter Umständen nicht viel übrigbleibt und sie als Individuen kaum noch erkennbar sind. Erst die Entwicklungsgeschichte kann darüber Aufschluß geben. Zuweilen, wie bei den Kolonien der Ascidien (*Botryllus*), erfordert es die Entfaltung des Stockes, daß in ziemlichem Umfang früher auftretende Individuen zugunsten der später entstandenen zurückgebildet werden und gänzlich schwinden. Die Individualität kann auch dadurch verloren gehen, daß die durch Teilung oder

<sup>1)</sup> Man vgl. hierzu auch KORSCHULT: Zum Wesen der ungeschlechtlichen Fortpflanzung. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 117. 1917 u. DEGENER: Die Formen der Vergesellschaftung. Leipzig 1918.

Knospung entstehenden Individuen miteinander verschmelzen oder von vornherein nicht scharf voneinander getrennt sind, wie dies von den Korallen (Abb. 28) und Schwämmen bekannt ist. Besonders bei den letzteren stößt die Feststellung der Individuenzahl einer Kolonie auf ziemliche Schwierigkeit.

Bei den aus drei Keimblättern bestehenden höher organisierten Tieren tritt naturgemäß auch eine größere Komplikation der bei der Knospung zur Bildung des neuen Individuums führenden Entwicklungsvorgänge ein, die nicht selten von denen bei der Embryonalentwicklung abweichen. Sie hier an den verschiedenen knospenden Tieren zu verfolgen, erweist sich bei der großen Fülle dieses Materials als unmöglich, erwähnt sei nur noch, daß man auch bei den Würmern von Knospung gesprochen hat, zumal dann, wenn die Anlagen seitlich oder am Ende des Körpers zu mehreren entstehen. Diese Bildungsvorgänge gehen freilich über in diejenigen, welche man bei Anneliden und Plattwürmern als Teilung kennt, so daß auch hier eine Grenze zwischen diesen Erscheinungen schwer zu ziehen ist. Daß Teilungs- und Knospungsvorgänger in den weniger extremen Formen nicht leicht auseinanderzuhalten sind, wurde schon vorher (S. 34) festgestellt<sup>1)</sup>.

Eine besondere Stellung nimmt der eigenartige Knospungsvorgang ein, welcher am *Cysticercus* zur Bildung der *Scoleces* bei denjenigen Cestoden führt, die wie *Taenia coenurus* und *T. echinococcus* durch die Erzeugung zahlreicher *Scoleces* am Blasenwurm ausgezeichnet sind und bei denen diese Art der Fortpflanzung deshalb als Monogonie aufgefaßt werden muß, wenn sie auch auf diejenige der übrigen Plattwürmer und Würmer überhaupt nicht leicht zurückzuführen ist.

### C. Stolonisation, Fragmentation, Laceration.

Unter Umständen vollzieht sich die ungeschlechtliche Fortpflanzung in bestimmten Körperregionen, die eine dafür besonders geeignete Ausbildung erlangen können.

Dies gilt z. B. für die Stolonen, wie sie sich als mehr oder weniger umfangreiche Fortsätze bei knospenden und stockbildenden Tieren, also bei Hydroidpolyphen, Scyphozoen, Bryozoen, Pterobranchiern, Ascidien, Salpen usw. finden. Bei den Hydro- und Scyphopolyphen werden die Stolonen als lange Schläuche weit hinausgeschickt, worauf von ihnen neue Polyphen und Zweige aussprossen und dadurch eine Vergrößerung des Stockes erzielt wird (Abb. 32). Ähnliche Ausläufer werden von den Bryozoen, Pterobranchiern und Ascidien gebildet, während bei den Salpen ein nicht zu langer Fortsatz am Körper auftritt, der sich in eine Anzahl Teilstücke, die Anlagen der neuen Individuen, gliedert. Diese können wie bei den Dolioliden schon früh voneinander getrennt werden, um sich an einer anderen Stelle des Körpers, dem Rückenfortsatz, wieder zu vereinigen und dort zu polymorphen Individuen zu werden, oder sie bleiben kettenartig miteinander verbunden (Salpenketten).

In unregelmäßiger Weise kann der Stolo bei den Hydroidpolyphen in einzelne, sich abrundende Teilstücke zerfallen oder solche von sich abschnüren, welchen Vorgang man als Frustelbildung (Frustulation) bezeichnet hat. Er kann sich übrigens in ähnlicher Weise ohne größere Vorbereitung dadurch vollziehen, daß sich Stücke des Körpers an dessen Ende abschnüren, um wie jene Frusteln zu neuen Individuen auszuwachsen. Ebenso kann am Fußende von Actinien ein kurzer Fortsatz ausgeschieden werden, der sich an seinem Ende verdickt und, allmählich höher werdend ein neues Individuum bildet. Bei diesem zuweilen in etwas unregelmäßiger Form verlaufenden Vorgang spricht man von einer Fragmentation oder Laceration. Derartige Abschnürung von Teilen am Fuß führen beim Scyphopolyphen zur Bildung eines von einer festen Hülle umgebenen Dauerzustandes, einer sog. Podocyste. Direkt am Stock oder an Stolonen entstehen in Form von Knospen die durch eine chitinige

<sup>1)</sup> Eine eingehendere Darstellung der Knospungsvorgänge findet sich in KORSCHULTZ u. HEIDER: Lehrb. d. vergl. Entwicklungsgesch., Allg. Teil, 2. Aufl. 1910; über Tierstöcke und Polymorphismus im Handwörterb. d. Naturwiss. Bd. VII u. IX. 1912 u. 1913.

Hülle umschlossenen Winterknospen (Hibernacula) der Bryozoen. Diese Vorgänge führen also zu den ebenfalls durch feste Hüllen geschützten, jedoch im Innern des Körpers entstehenden Dauerzuständen der Spongien und Bryozoen hinüber.

#### D. Innere Knospung (Sorite, Gemmulae und Statoblasten).

Der gewöhnlichen Knospung bei den Schwämmen hat man deren Brutknospenbildung gegenübergestellt, die so erfolgt, daß Gruppen indifferenten Zellen (Archäocyten) gegen die Oberfläche drängen, dort durch Zellvermehrung immer umfangreicher werden und infolgedessen buckelförmige Erhebungen bilden. Diese nehmen keulenförmige Gestalt an, runden sich ab und bleiben zunächst noch durch einen Stiel mit dem Schwammkörper verbunden, um sich dann abzulösen und an geeigneter Stelle zu einem neuen Schwamm zu werden.

Nach dieser Darstellung würden also im Innern des Schwammes liegende Zellenkomplexe den Ausgangspunkt für die Bildung der Brutknospen liefern. Anhäufungen von Archäocyten sind es anscheinend auch, welche die bei manchen Schwämmen vorkommenden, bei den Hexactinelliden als *Sorite* bezeichneten Dauerzustände liefern. Das sind rundliche, gegen die Umgebung im Parenchym scharf gesonderte Zellenmassen, die durch sie umlagernde Nadeln noch besonders abgegrenzt und geschützt sein können (Abb. 33). Diese

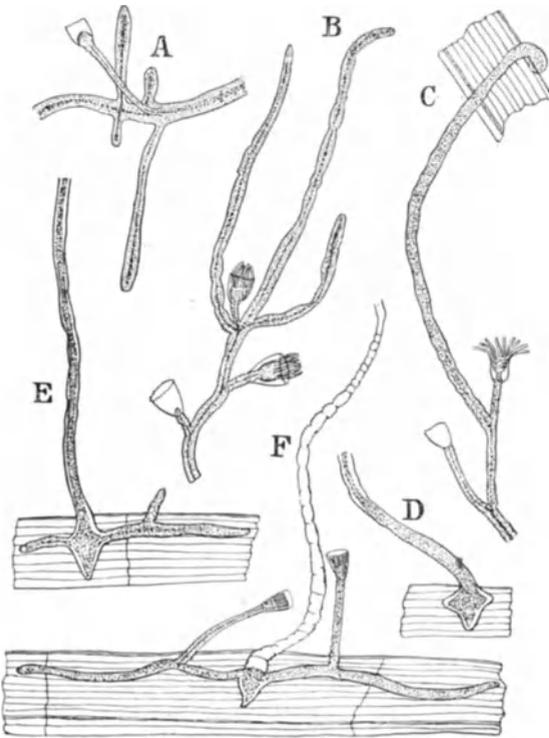


Abb. 32. Stolonbildung bei Hydroidpolypen in jüngeren und älteren Zuständen; Anklammern an der Unterlage und Bildung von Knospen (nach BILLARD).

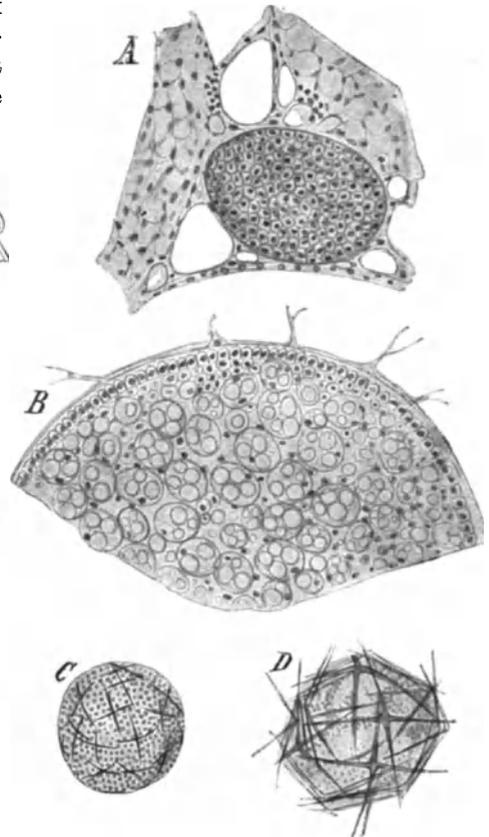


Abb. 33. Dauerknospen (Sorite) von Hexactinelliden. A mit dem umgebenden Schwammgewebe von *Euryplegma*, B Stück des Sorits von *Euplectella*, C und D Ruheknospen mit umgebenden Nadeln von *Leucopsacus* (nach F. E. SCHULZE u. JIJIMA aus KORSCHULT u. HEIDER).

Gebilde erinnern außerordentlich an die sog. Reduktien (Reduktionskörper) der Süßwasserschwämme, die infolge gewisser Rückbildungsvorgänge zustande kommen und in der Hauptsache aus Archäocyten bestehen. Die Reduktien bleiben von allen Weichteilen schließlich allein zwischen den Skelettzügen als kugelig-ovale, von Kieselnadeln umlagerte Körper übrig. Unter günstigen Bedingungen können sich die Reduktien nach K. MÜLLERS Beobachtungen wieder zu neuen Spongillen entwickeln.

Denkt man sich die Sorite und sonstigen Dauerzustände im Innern des Schwammkörpers von festen Hüllen umgeben, so kommt man zu den als *Gemmulae* bezeichneten Fortpflanzungskörpern der Süßwasserschwämme. Aber nicht nur diese besitzen die eigenartigen Dauerzustände, wenn sie allerdings auch bei ihnen die höchste Ausbildung erfahren (Abb. 34, C), sondern bei marinen Schwämmen finden sich ebenfalls Gemmulae oder diesen ähnliche Dauerzustände<sup>1)</sup>. Bei genauerer Untersuchung dürfte sich herausstellen, daß von den noch hüllenlosen Zellenkomplexen im Schwammparenchym bis zu den mit mehrfachen Hüllen

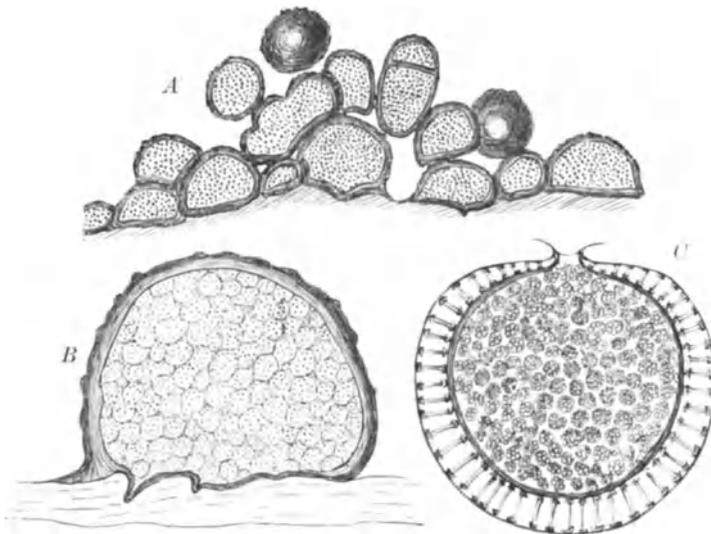


Abb. 34. Gemmulae A und B von *Ficulina* auf der Unterlage in mehrfacher Schicht, B stärker vergrößert im Durchschnitt, C Spongilliden-Gemmula (nach K. MÜLLER).

versehenen Gemmulis der Spongilliden alle Übergänge vorhanden sind. Die Gemmulae von *Ficulina* besitzen bereits eine recht dicke Hülle von lamellösem Bau, an der sich eine äußere und innere Schicht unterscheiden läßt (Abb. 34, B). Einen Porus scheinen die marinen Gemmulae niemals zu besitzen; im Gegensatz zu denen der Spongilliden zeigen sie auch eine verschiedene Gestalt und Größe; ersteres kommt wohl davon her, daß sie sich in ziemlicher Menge im Schwammkörper an dessen Unterlage zusammendrängen (Abb. 34, A).

Die gegen den Herbst auftretenden Gemmulae der Süßwasserschwämme bestehen ähnlich wie die der marinen Schwämme aus einer ziemlich gleichartigen, mit dotterähnlicher Nährsubstanz beladenen Zellenmasse, dem Keimkörper und den ihn umgebenden Hüllen. Die Hülle besteht aus einer äußeren und inneren Spongienlamelle, die am Porus ineinander übergehen (Abb. 34, C). Dazwischen befindet sich die spongiöse Luftkammerschicht, und in ihr liegen, radiär aufgestellt, die stabförmigen, zwei Endplatten tragenden, daher als Amphidiskien bezeichneten Kieselkörper (Abb. 34). So ist der Keim ausgezeichnet geschützt; noch innerhalb der Hüllen beginnt seine Entwicklung, und beim Eintritt günstigerer klimatischer Verhältnisse, bei uns also im Frühjahr (März, April), dringt die schon ziemlich

<sup>1)</sup> MÜLLER, K.: Gemmula-Studien. Wiss. Meeresuntersuchungen Bd. 16. 1913. — MÜLLER, K.: Reduktionserscheinungen bei Süßwasserschwämmen. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 32. 1911.

weit entwickelte, bereits Nadeln und andere Differenzierungen aufweisende Zellenmasse durch den Porus heraus, um an Ort und Stelle oder anderswo, je nach der Verbreitungsmöglichkeit, einen neuen Schwamm aus sich hervorgehen zu lassen.

Mit den Gemmulis der Schwämme pflegt man die Statoblasten der Bryozoen zu behandeln. Wenn dies auch ungleich viel höherstehende Tiere sind, so zeigt das Verhalten dieser Fortpflanzungskörper dennoch eine gewisse Übereinstimmung. Auch sie bestehen aus einer zunächst ziemlich gleichartigen Zellenmasse, dem Keim und der ihn umgebenden Schutzhülle (Abb. 35 *F*). Der Zelleninhalt selbst entstand aus nur wenigen, am Funiculus, d. h. dem den Magenblindsack mit der Körperwand verbindenden Zellenstrang, gelegenen Zellen, die sich bald durch rege Zellteilung vermehren. Es erfolgt dann die Differenzierung

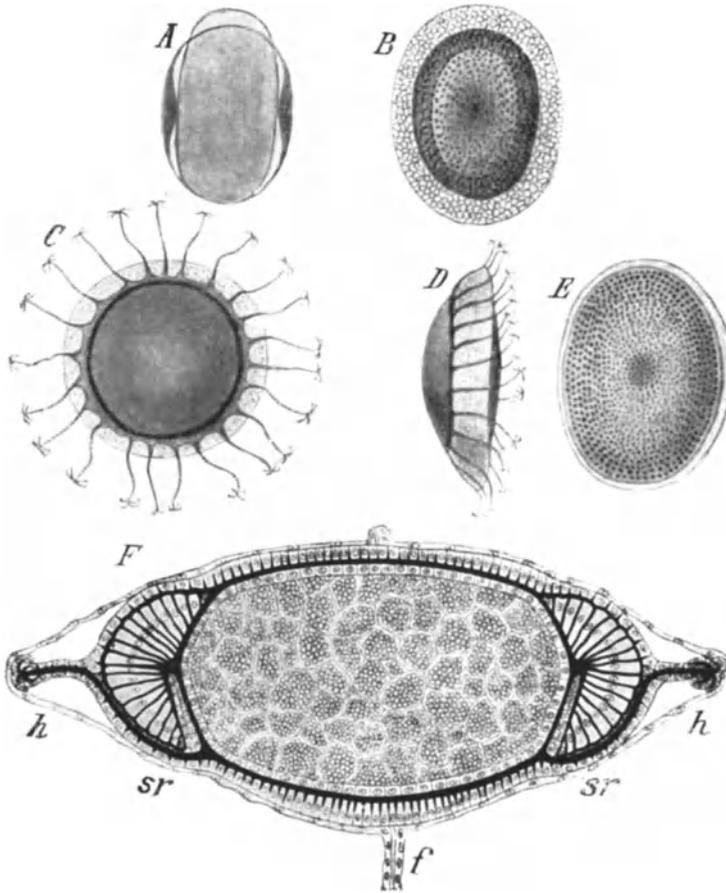


Abb. 35. Statoblasten von *Fredericella* (*A*), *Plumatella* (*B* und *E*), *Cristatella* (*C*, *D* und *F*), letzterer im Durchschnitt am Funiculus (*f*), mit Schwimmring (*sr*) und Haken (*h*) (nach KRAEPELIN aus KORSCHULT u. HEIDER.)

in eine innere Zellenmasse und eine äußere Lage, der die Abscheidung der Chitinkapsel zufällt. Diese kann einfach linsenförmig, flach, ellipsoidisch oder bohnenförmig, glatt oder gefeldert und mehrfach geschichtet sein (Abb. 35). Zur Beförderung ihrer Verbreitung können die Statoblasten auch noch ein System lufthaltiger Räume nach Art eines sie umziehenden Schwimmringes sowie eine Reihe gestielter Haken zum Anheften erhalten (Abb. 35 *C—F*). So können die Statoblasten an der Wasseroberfläche schwimmend oder an irgendwelche Gegenstände und Tiere angeheftet forttransportiert werden, um ebenfalls zu geeigneter Zeit nach Öffnen der Kapsel den darin enthaltenen, schon weit entwickelten Keim aus sich hervortreten zu lassen, der sich dann festsetzt und durch die alsbald beginnende Knospung ein neues Bryozoenstöckchen liefert.

Die Gemmulae der Spongien und noch mehr die Statoblasten der Bryozoen hat man versucht, auf einige wenige und schließlich auf nur eine Zelle zurückzuführen und damit die Entstehung ihrer Keimkörper als parthenogenetische Entwicklung einer Eizelle anzusehen. Da diese Versuche nicht geglückt sind und Beweise für die gewiß naheliegende Auffassung fehlen, so bleibt einstweilen nicht viel anderes übrig, als die Bildung der eigenartigen Fortpflanzungskörper als „innere Knospung“ anzusprechen, ohne daß damit für ihre Erklärung viel gewonnen wäre.

## 2. Amphigonie.

Bei der Amphigonie der Vielzelligen wirken im allgemeinen zwei (elterliche) Organismen zur Erzeugung neuer Organismen (der Nachkommen) zusammen, und zwar geschieht dies durch Hervorbringen dazu geeigneter Einzelzellen, die als Geschlechts-, Keim- oder Propagationszellen in einem erheblichen Gegensatz zu den somatischen oder Körperzellen stehen. Allerdings glaubte man auch bei Metazoen eine Art der Fortpflanzung feststellen zu können, die zwar durch Einzelzellen, aber durch solche ohne Keimzellencharakter erfolgen soll.

Eine derartige **Fortpflanzung durch Agametocyten**, die durch eine besondere Teilungsweise ausgezeichnet, der Reduktionsteilung entbehren und ebensowenig befruchtungsfähig sind, soll sich bei den Dicyemiden und Orthonektiden, jenen den Mesozoen zugezählten, sehr einfach organisierten und aus nur verhältnismäßig wenigen Zellen bestehenden Parasiten finden, die in den Venenanhängen der Cephalopoden (Dicyemiden) wie in Turbellarien, Nemertinen und Echinodermen leben (Orthonektiden). Die Agametocyten bringen sie allerdings nur in einem besonderen Zustand hervor, nämlich als „Nematogene“ bei den Dicyemiden, als „Plasmodien“ bei den Orthonektiden, während von später auftretenden Individuen echte Keimzellen mit Richtungskörperbildung und Befruchtung erzeugt werden.

Da man es bei diesen höchst merkwürdigen Tieren mit Parasiten zu tun hat, so liegt der Verdacht nahe, daß es sich nicht um ursprüngliche, sondern um abgeleitete, mehr oder weniger veränderte Erscheinungen handelt, daß also wie möglicherweise die Tiere selbst, so auch ihre Fortpflanzungsverhältnisse eine weitgehende Beeinflussung erfahren, ähnlich etwa, wie es bei den Trematoden auf der Hand liegt und die vermeintlichen Agametocyten dann nicht als solche, sondern als „Parthenogenocyten“ aufzufassen wären.

### A. Isogamie und Anisogamie.

Als einfachster Fall der Befruchtung wäre anzusehen, wenn je eine Zelle der betreffenden Individuen, die sich von deren übrigen Zellen nicht unterschieden, zur Vereinigung kämen. Von den Metazoen kennen wir derartiges nicht, doch liefern die niederen Pflanzen Beispiele dafür; das bekannteste davon ist das der Zygnetaceen. Bei ihnen legen sich zwei dieser Algenfäden zusammen oder winden sich sogar leicht umeinander (Abb. 36), so daß die gegenüberliegenden bzw. nun benachbarten Zellen durch einen Fortsatz miteinander in Verbindung treten und sich unter Auflösung der trennenden Wand vereinigen können, indem der Plasmakörper der einen Zelle in die andere hinübertritt (Abb. 36). Beide verschmelzen und bilden eine Zygote; die Kerne vereinigen sich zu einem Synkarion. Durch dessen zweimalige Teilung erfolgt die Bildung von vier Kernen; drei davon gehen zugrunde, und nur einer wird zum Kern des

Keimlings, der schlauchförmig auswächst und durch die bald folgenden Zellteilungen den neuen Algenfaden liefert.

Die aufnehmende Zelle pflegt man als die weibliche, die abgebende als die männliche zu bezeichnen. Die Zellen eines Fadens scheinen aber ganz gleichartig zu sein, so daß man von weiblichen und männlichen Fäden spricht; nun kommen aber bei manchen *Spirogyra*-Arten abgebende und aufnehmende Zellen in denselben Fäden vor, so daß diese dann also zwittrig sind. Aber auch eine morphologisch wahrnehmbare Verschiedenheit zwischen männlichen und weiblichen Zellen kann eintreten, wenn sie sich freilich zunächst nur in geringen Unterschieden der Form zu erkennen gibt.

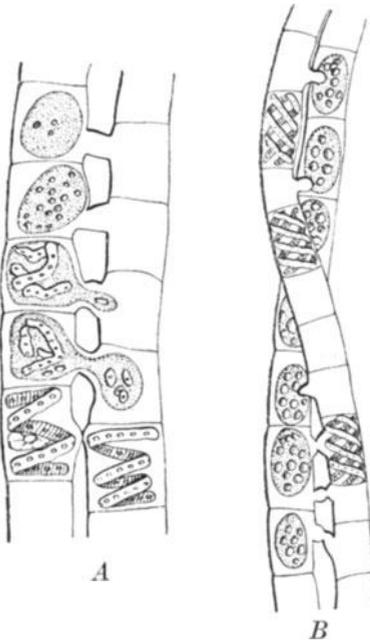


Abb. 36. Kopulation zweier Fäden von *Spirogyra quinina* (A) und *Sp. neglecta* (B); im letzteren Fall umschlingen sich die Fäden in steilen Windungen (nach STRASBURGER u. TRÖNDLE).



Abb. 37. *Spirogonium stictinum*, Teile der kopulierenden Fäden mit den ♀ und ♂ Keimzellen sowie den zugehörigen sterilen Zellen. B Übertritt der ♂ in die ♀ Zelle (aus OLTMANN'S: Algen, 1922).

Diese werden jedoch größer, wenn sich die Zellen für ihre Bestimmung als „weibliche“ und „männliche“ Zellen vorbereiten. So ist es bei einer anderen Zygnemacee (*Spirogonium*, Abb. 37), bei der nur eine gewisse Anzahl von Zellen des Fadens zu Geschlechtszellen wird. Diese erscheinen knieförmig gebogen und zerfallen durch eine Querwand in zwei ungleiche Hälften, wovon die kleinere sterilt bleibt, die größere, sich mit Nährstoffen füllende, zum weiblichen Gameten wird (Abb. 37). Ebenso verhält sich die Kniezelle des anderen kopulierenden Fadens, nur daß hier die Geschlechtszelle kleiner, die sterile Zelle jedoch verhältnismäßig größer ist; außerdem gliedert sich noch eine zweite sterile Zelle davon ab, worauf der männliche Gamet fertig und zum Übertritt in die weibliche Zelle bereit ist (Abb. 37).

In den besprochenen und anderen Fällen sind es die gewöhnlichen Zellen des Algenfadens, welche zur Kopulation schreiten. Verglichen mit den Verhältnissen der Einzelligen würde dieses Verhalten einigermaßen der Hologamie entsprechen, bei der nicht weiter dafür differenzierte Zellen zur Kopulation schreiten (vgl. S. 15), wobei allerdings davon abzusehen ist, daß es sich dort

um den Gesamtorganismus, hier dagegen nur um einzelne Zellen des mehrzelligen Körpers handelt. Dieser bringt jedoch bald Zellen hervor, die sich von den übrigen vegetativen Zellen unterscheiden und nur zur Fortpflanzung bestimmt sind. Durch rascher aufeinanderfolgende Teilungen, so daß mehrere Zellen von einer Membran umschlossen

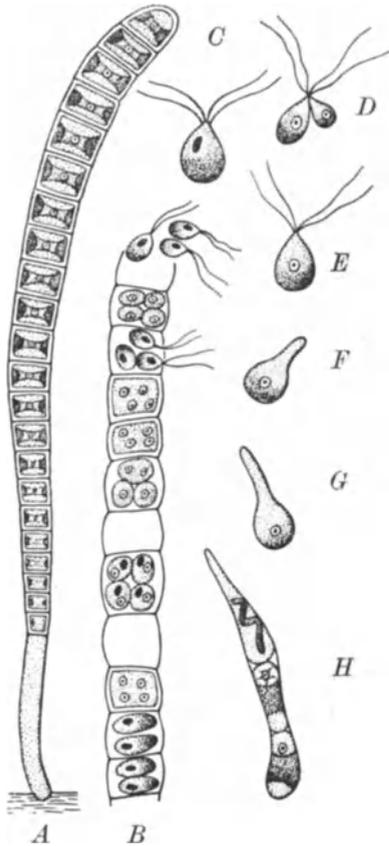


Abb. 38. *Ulothrix zonata*.  
A der mit der farblosen Basalzelle an der Unterlage angeheftete Faden, B Bildung der Schwärmsporen (Gameten), C Zoospore mit 4 Geißeln, D und E Kopulation der Gameten, F—H Zoospore keimend und den jungen Faden bildend (hauptsächlich nach OLTMANN'S, 1922).

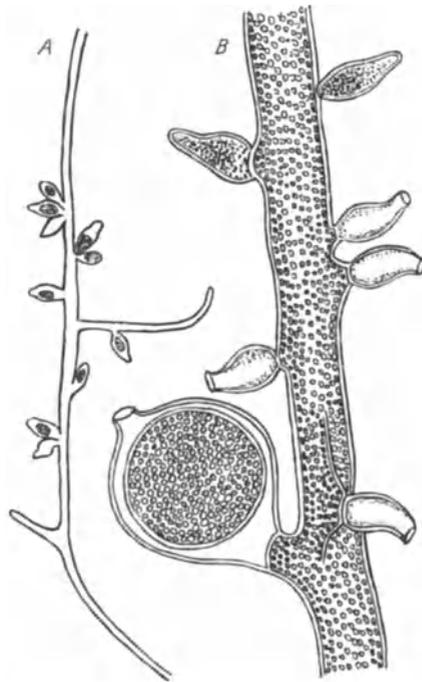


Abb. 39. *Vaucheria*-Fäden, bei schwächerer und stärkerer Vergrößerung, mit Antheridien und Oogonium (aus OLTMANN'S: Algen, 1922).

sind, entstehen die mit Geißeln versehenen Zoosporen, die zwar als Makro- und Mikrosporen ausgebildet sind, aber nur der ungeschlechtlichen Fortpflanzung dienen. Wenn die gewöhnlich mit vier Geißeln versehenen Zoosporen (Abb. 38, C) nach einigem Herumschwärmen zur Ruhe gekommen sind und sich mit einer Membran umgeben haben, keimen sie zu einem neuen Faden aus (Abb. 38, F—H).

Will man einen Vergleich mit den Metazoen ziehen, so ließen sich die Zoosporen der Algen noch am ehesten den Agametocyten der Dicyemiden gleich-

setzen. Der Verdacht einer zur Parthenogenesis modifizierten geschlechtlichen Fortpflanzung dürfte jedoch hier wie dort naheliegen (vgl. S. 43). Von den Algen, welche Zoosporen bilden, werden aber auch wirkliche Geschlechtszellen, und zwar ebenfalls in Form von Geißelschwärmern, hervorgebracht, sei es als Isogameten oder Anisogameten (Makro- und Mikrogameten). Diese schreiten zur Kopulation und bilden eine Zygote (Abb. 38, *D* und *E*), die sich mit einer Membran umgibt und in ähnlicher Weise wie die Zoospore auskeimend (Abb. 38, *F—H*) einen neuen Faden liefert.

Zunächst ist der Ort für die Gametenbildung kein vorbestimmter, dann sind es gewisse Zellen, die sich in eine geringere oder größere Anzahl von Geschlechtszellen teilen (Abb. 38, *B*), bis schließlich mit steigender Organisationshöhe die Stellen für die Keimzellenbildung vorgebildet werden, gonadenähnlich als Gruppen und ganze Komplexe von Keimzellen oder als besonders ausgebildete Teile des Pflanzenkörpers, die nun, je nachdem sie weibliche oder männliche Zellen enthalten, als Oogonien und Antheridien bezeichnet werden<sup>1)</sup> (Abb. 39). Wie bei anderen Algen sieht man z. B. an den verzweigten Fäden der Vaucherien durch Ausstülpung der Wand kapselartige Gebilde entstehen, die anfangs vielzelligen, später nur noch von der umfangreichen Eizelle erfüllten großen Oogonien und die kleineren mehr länglichen, birnförmigen Antheridien (Abb. 39). Letztere enthalten eine Menge spindel- bis stäbchenförmiger Spermatozoiden, die durch Platzen der Membran nach außen und durch die Öffnung des Oogoniums zum Ei gelangen, wo dann eines von ihnen durch Eindringen in die Eizelle die Befruchtung vollzieht. Unter Bildung einer dicken Membran erfolgt die Bildung der Oospore (Zygospore), die nach einem Ruhezustand und nach Sprengen der Hüllhaut in Form eines grünen Fadens auskeimt.

Der allmähliche Übergang von der Isogamie und Anisogamie zur Oogamie, der hauptsächlich in der Umwandlung der Geißelschwärmer zu großen runden, mit Reservestoffen erfüllten Eizellen und kleinen Spermatozoiden verschiedenartiger Gestalt besteht, soll hier nicht weiter verfolgt werden, zumal von entsprechenden Vorgängen bereits bei den Einzelligen die Rede war (vgl. S. 18 ff.). Die bei *Vaucheria* (Abb. 39) wie bei anderen Algen obwaltenden Verhältnisse zeigen bereits eine weitgehende Differenzierung und lassen sich ohne weiteres mit denen bei den Metazoen vergleichen. Allerdings besteht eine gewisse Schwierigkeit darin, daß wir Metazoen, die aus verhältnismäßig wenigen und großen Zellen bestehen, nicht kennen, abgesehen von den sog. Mesozoen, die uns aber hierbei nicht viel helfen. Dadurch wird der Vergleich erschwert, denn ein besonders niederstehendes Metazoon wie die *Hydra* mit ihren männlichen und weiblichen Gonaden (Abb. 40) bietet bereits ein recht abweichendes Bild. Inwiefern sich hier dennoch Vergleichspunkte ergeben, soll bei der allgemeinen Behandlung des Generationswechsels zur Sprache kommen (S. 89 ff.).

## B. Herkunft der Keimzellen, Beziehung zu den Körperzellen.

Die Fortpflanzungs-, Propagations-, Geschlechts- oder Keimzellen erfahren im Körper der aus einer ungemein großen Zahl von Zellen bestehenden Metazoen eine Sonderung von den somatischen oder Körperzellen, welche bei manchen Tieren schon ungemein früh vor sich geht. Während sich bei vielen Tieren die Keimzellen kaum oder überhaupt nicht von den sie umgebenden Zellen der Embryonen oder Jugendzustände unterscheiden lassen, tritt bei anderen

<sup>1)</sup> Man vgl. hierzu auch den Abschnitt über den Generationswechsel S. 89 u. 93.

der Unterschied bereits in frühen Embryonalstadien, vor der Keimblätterbildung und während der Furchung auf.

Am frühesten geschieht dies beim Pferdespulwurm (*Ascaris megalcephala*), indem schon die beiden ersten Furchungszellen Verschiedenheiten ihrer chromatischen Kernsubstanz aufweisen. Diese bestehen darin, daß die beiden Zellen einen verschiedenen Teilungsmodus besitzen, der ihre Abkömmlinge als somatische oder Geschlechtszellen erkennen läßt. Schon nach wenigen Zellengenerationen oder Teilungsschritten sondert sich eine Urgeschlechtszelle und damit die aus ihr hervorgehende Keimdrüsenanlage von den somatischen Zellen ab.

Auch bei anderen Tieren, einigen Krebsen und Insekten, sondern sich die Urgeschlechtszellen schon während der Furchung oder doch bald nachher im Blastodermstadium von den übrigen Zellen, und Beobachtungen an anderen Insekten sowie an Arachnoiden, Cephalopoden, Selachiern und Knochenfischen, also an recht hoch stehenden Tieren, weisen darauf hin, daß diese Erscheinung verbreiteter ist, als bisher festgestellt werden konnte. So ist es gelungen, die Entstehung der Keimzellen bei den betreffenden Tieren sehr weit zurück zu verfolgen und somit von den frühen

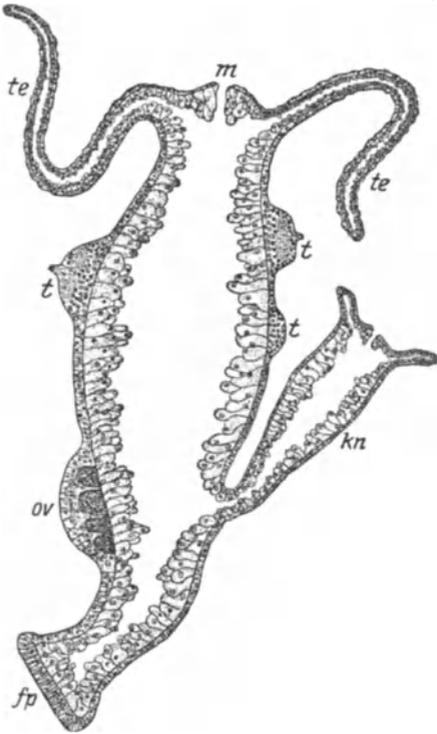


Abb. 40. Längsschnitt einer *Hydra* mit Knospe (*kn*), Hoden (*t*) und Ovarium (*ov*), *m* Mundöffnung, *te* Tentakel, *fp* Fußplatte.

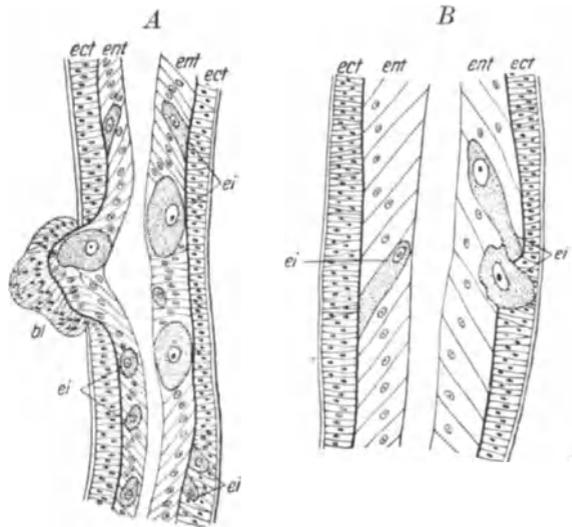


Abb. 41. Längsschnitte durch Zweige eines Hydroidpolypen, *Eudendrium racemosum*, in A mit Blastostylknospe (*bl*) mit wandernden Eizellen (*ei*) im Ekto- und Entoderm (*ect* und *ent*); in B Durchbrechen der Stützlamelle (nach A. WEISMANN).

bis zu den späteren Entwicklungszuständen eine Art Keimbahn festzulegen. Die durch bestimmte Chromatinstruktur ausgezeichneten Zellen liefern die Urkeimzellen, während andere durch gemeinsame Abkunft mit ihnen verbundene oder erst später mit ihnen zusammentretende, besonders Mesodermzellen, in mehr oder weniger enger Vereinigung mit ihnen zu ihrer weiteren Ausbildung beitragen, wie dies für die Nährzellen, Follikelzellen und sonstige bei der Ausbildung der Keimzellen mitwirkende Hilfszellen gilt (vgl. hierzu S. 62 u. 63).

Zur sicheren Feststellung der Herkunft der Keimzellen ist somit die genaue Kenntnis der Embryonalentwicklung erforderlich, wenn aus dem mitgeteilten Verhalten einer Anzahl von Tieren auf dasjenige anderer geschlossen werden darf. Die zumeist durch die Untersuchung der ausgebildeten Tiere gewonnenen Angaben über die Herkunft der Geschlechtszellen pflegen allerdings anders zu lauten. Bei den Wirbeltieren z. B. leitet man die Keimzellen von der

peritonealen Auskleidung der Leibeshöhle her, und Ähnliches gilt für die Mollusken und Anneliden. In der Tat sieht man bei den genannten Tieren das Keimepithel aus Wucherungen des Peritonealepithels hervorgehen, aber gewiß besteht dabei die Möglichkeit, daß die Keimzellnatur dieser Elemente nur verdeckt, in späteren Stadien nicht erkennbar war und erst nachträglich wieder deutlicher hervortrat.

Noch schwieriger gestaltet sich die Beurteilung der Herkunft der Geschlechtszellen bei niederstehenden Tierformen, wie bei den Cölenteraten und Poriferen. Für die ersteren liegen die bekannten Untersuchungen WEISMANN'S u. a. vor, wonach die Keimzellen der Hydroidpolyphen an verschiedenen Stellen des Stockes aus dem ectodermalen Epithel entstehen, um sich als amöboid bewegliche Zellen im äußeren wie inneren Blatt aktiv wandernd nach der im Außenblatt liegenden Reifungsstätte hinzubegeben (Abb. 41, A und B).

Von amöboider Gestalt und frei beweglich sind auch die jungen Keimzellen der Schwämme, so daß sie sich im Körperparenchym kriechend weiterbewegen können. Sie treten an verschiedenen Stellen des Körpers auf, und da auch die Parenchymzellen eine unregelmäßige Gestalt haben können, so sind sie von diesen nicht leicht zu unterscheiden. Von älteren wie von neueren Beobachtern dieser Verhältnisse wurden sie denn auch auf die Parenchymzellen zurückgeführt. Zellen des Schwammparenchyms, d. h. der sog. mittleren Schicht des Schwammkörpers oder bei den Cölenteraten (Hydrozoen und Scyphozoen), Epithelzellen des äußeren oder inneren Blattes sollten es sein, aus denen die Keimzellen hervorgingen. Die Beobachtung am ausgebildeten Tier scheint diese Annahme durchaus zu bestätigen; ein Gegenbeweis wird schwer und nur aus der Entwicklungsgeschichte, aber auch da unter recht erschwerten Umständen, zu führen sein. Jedenfalls sind es ganz verschiedene Gegenden des Körpers, in denen die Keimzellen auftauchen und in engen Beziehungen zu den Körperzellen zu stehen scheinen. Man hat deshalb von einer **diffusen Eibildung** im Gegensatz zu der **lokalisierten Eibildung** gesprochen, was für das Auftreten der männlichen Keimzellen in ähnlicher Weise gelten dürfte, aber bei ihnen des geringeren Umfanges wegen schwerer festzustellen ist.

### C. Ausbildung von Gonaden. Keimdrüsen und Leitungsapparat.

Schon bei den niedersten Metazoen, bei Schwämmen und Cölenteraten, geht die diffuse Eibildung dadurch in eine lokalisierte über, daß die Keimzellen an verschiedenen Stellen des Körpers sich gruppenweise ansammeln und dadurch ein, wenn auch noch sehr primitives Ovarium entstehen lassen. Auch bei den Hydroidpolyphen und anderen Cnidariern kommt es entweder durch Ansammlung der wandernden Keimzellen an der Reifungsstätte oder aber durch deren Auftreten an bestimmten Stellen zur Bildung von Gonaden, wie wir sie bei *Hydra* als Hoden unter dem Tentakelkranz und als Ovarium gewöhnlich weiter unten gelegen kennen (Abb. 40), oder ebenso in noch fester umschriebener Weise am Manubrium wie unter den Radiärkanälen an der Subumbrella der Medusen finden. Bemerkenswert ist daher, daß die Keimzellen der Hydrozoen im Bereich des äußeren Blattes auftreten, während sie bei den Scyphozoen (Scyphomedusen und Anthozoen) dem Innenblatt angehören.

Dadurch, daß die Gruppen der Keimzellen infolge fortschreitender Vermehrung immer umfangreicher werden und sich durch Zelldifferenzierung in ihrer Umgebung, z. B. durch Bildung epithelialer oder bindegewebiger Membranen, abgrenzen, entstehen die eigentlichen Keimdrüsen (Hoden und Eierstöcke), wie sie allen Tiergruppen, von den Würmern aufwärts bis zu den Säugetieren, zukommen. Von einfachen Zellwucherungen ausgehend (Abb. 42, A—C),

können die Keimdrüsen solid oder ausgehöhlt, sog. Platten- oder Sackgonaden (Abb. 42, *D* und *E*), schlauchförmig verlängert, traubenartig verzweigt und von mancher anderen Form sein (Abb. 42—47).

In den Keimdrüsen, von denen wir der Einfachheit wegen die weiblichen ins Auge fassen wollen, liegen die jüngeren und älteren Ausbildungsstufen der Keimzellen entweder dichtgedrängt in einem massigen Keimlager oder in Form eines sog. Keimepithels (Abb. 42 und 43). Indem sich die reifenden Zellen aus dem Verband der übrigen lösen, gelangen sie, falls sie nicht etwa direkt in die Leibeshöhle fallen wie bei den Anneliden und Vertebraten, in einen zentralen Hohlraum, der direkt oder indirekt mit dem Leitungsapparat und dadurch mit der Außenwelt in Verbindung steht (Abb. 42—45).

Entsprechend der verschiedenartigen Ausbildungsweise der Keimzellen finden sich in den Keimdrüsen recht verschiedene Zellelemente. Deren Zahl

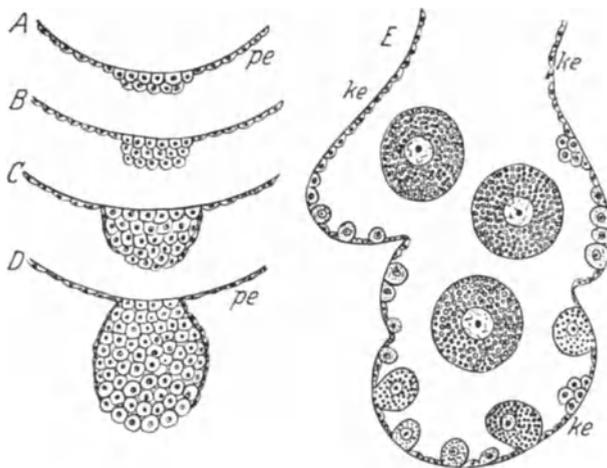


Abb. 42. *A—D* Bildung einer Platten- oder Sackgonade durch Wucherung des peritonealen Epithels (*pe*), *E* Sackgonade mit Keimepithel (*ke*) und Oocyten verschiedener Altersstadien, einige davon abgelöst in der Keimhöhle.

pflügt bei der meist großen Menge zu produzierender Keimzellen eine sehr erhebliche und daher besonders in den Hoden eine ungemein massige zu sein. In den Hoden läßt sich z. B. eine *Keimzone* unterscheiden, welche die Ursamenzellen und Spermatogonien enthält (Abb. 43, *A*). Die ihr angehörigen Keimzellen befinden sich naturgemäß in lebhafter Teilung, während in der darauffolgenden *Wachstumszone* in dieser Hinsicht eine gewisse Ruhe herrscht. Die durch Teilung der Spermatogonien entstehenden Spermatocyten wachsen in diesem Abschnitt zu recht beträchtlicher Größe heran, wie auch in ihnen, ähnlich dem Verhalten der weiblichen Zellen, eine für die weitere Ausbildung nötige Ablagerung von Nährsubstanzen erfolgen kann. Hieran schließt sich die *Reifungszone*, in welcher die Teilung der Spermatocyten und ihre Umwandlung in die Spermatiden vor sich geht, womit die Ausbildung der Spermien abgeschlossen ist und sie in den Ausführungsgang übergehen können (Abb. 43, *A*; man vergleiche hierzu auch S. 52 ff.).

Den Verhältnissen der männlichen Keimdrüsen entsprechend lassen sich auch in den Ovarien drei Perioden der Eibildung unterscheiden, d. h. eine solche, während welcher sich die Keimzellen noch in Vermehrung befinden, sowie die für das Ei besonders wichtige Wachstumsperiode, in der die mehr oder weniger

massigen Nährsubstanzen in ihm zur Ablagerung kommen, und eine dritte, die Reifungsperiode, nämlich diejenige des Vollzugs der beiden Reifungsteilungen (Abb. 43, *B*). Allerdings pflegt die Abschnürung der Richtungskörper (im Gegensatz zu der Ausbildung der männlichen Zellen) zumeist nicht mehr in der Keimdrüse, sondern im Leitungsapparat oder außerhalb des mütterlichen Körpers zu erfolgen.

Bei den primitiven, in der Hauptsache aus einer Anhäufung von Keimzellen bestehenden Gonaden geschieht die Ablösung der reifenden Geschlechtszellen einzeln oder gruppenweise so, daß sie wie bei manchen Cuidariern direkt nach außen (vgl. *Hydra*, Abb. 40) oder wie bei den Spongien zunächst in das umliegende Gewebe oder auch in den Gastrovascularraum und erst von da nach außen gelangen, wenn sie, wie bei den Scyphozoen, entodermalen Ursprungs

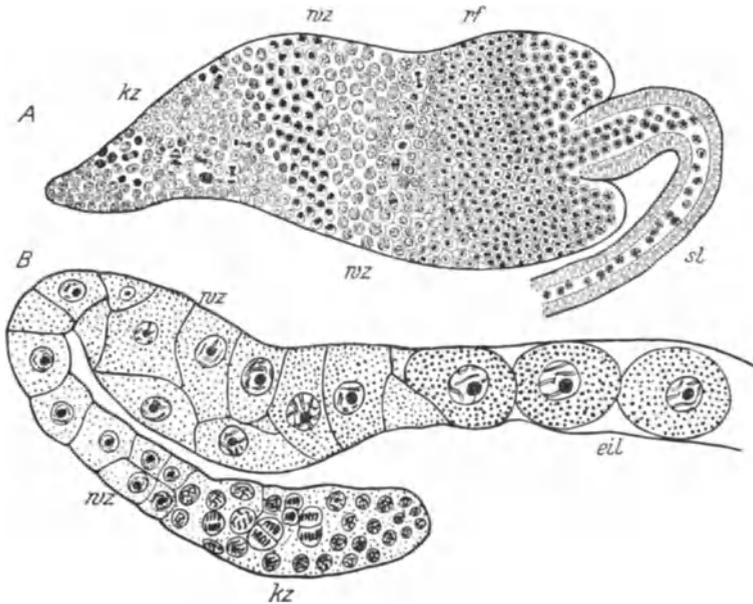


Abb. 43. Hoden (*A*) und Ovarium (*B*) eines Copepoden *A* von *Hetercope salticus*, *B* von *Canthocamptus staphylinus*, *eil* Eileiter, *kz* Keimzone, *rf* Reifungszone, *sl* Samenleiter, *wz* Wachstumszone (nach V. HAECKER).

sind. Es können aber auch besondere Räume gebildet werden, die sie zunächst aufnehmen, in welcher Höhlung (Genitalsinus) sie einige Zeit verweilen, um ihre weitere Ausbildung durchzumachen und später nach außen geführt zu werden.

Bei den Anneliden fallen die sich von den Gonaden ablösenden Geschlechtszellen noch in die Leibeshöhle, wo sie durch die Öffnung der ausleitenden Kanäle aufgenommen und weitergeführt werden. Diesem Verhalten entspricht dasjenige der weiblichen Wirbeltiere bis hinauf zu den Säugetieren, bei denen wir ebenfalls die aus dem Follikel des Ovariums entlassenen Eier in die Leibeshöhle und von da in das Ostium tubae gelangen sehen (Abb. 44 *B*). Im männlichen Geschlecht pflegt allerdings der Leitungsapparat eine feste Verbindung mit den Keimdrüsen einzugehen (Abb. 44 *A*).

Den direkten Übergang, d. h. die Vereinigung der männlichen sowohl wie der weiblichen Keimdrüsen mit den Samen- bzw. Eileitern sieht man schon bei den Plattwürmern auftreten, die überhaupt einen bereits auffallend hoch-

entwickelten Geschlechtsapparat besitzen (Abb. 47). Für die Ausleitung der Geschlechtsprodukte, die zeitweise Aufbewahrung im männlichen oder weiblichen Leitungssystem, die Ernährung daselbst sowie für die Durchmischung und Umhüllung mit schützenden Substanzen, endlich für die Ausführung der Begattung werden bei den Tieren recht verschiedenartige Einrichtungen getroffen (Abb. 47—49). Erwähnt seien nur die Erweiterungen oder Aussackungen zur Bildung von Samenblasen (*Vesiculae seminales* bei den Männchen) oder Samentaschen (*Receptacula seminis* bei den Weibchen, Abb. 45 u. 46), die Verdickungen, Ausbuchtungen und Gefäßversorgungen zur Ernährung der Embryonen im Uterus, die Produktion von Sekreten, die dem Sperma beigemischt werden oder die Eier umhüllen, durch Anhangsdrüsen der Samen- und Eileiter, endlich die Verdickungen, Versteifungen und sonstigen Einrichtungen zur Ausführung der Begattung im männlichen Geschlecht sowie diejenigen zur Aufnahme des Begattungsgliedes bei den Weibchen, wie sackartige Erweiterungen und Ausstülpungen zur *Bursa copulatrix* an der Vagina (Abb. 46), Bildung von Reiz- und Wollustorganen durch Auftreten von Höckern und Stacheln an der Oberfläche des Penis oder an der Auskleidung der Scheide, Ausstülpungen der Wand zur Bildung eines sog. Liebessackes mit dem darinliegenden Liebespfeil (Abb. 49) und viele andere derartige Vorrichtungen, die als Beihilfe beim Vollzug der Begattung und zum Herbeiführen der Befruchtung dienen.

#### D. Hermaphroditismus und Gonochorismus.

Zwar gibt es größere Abteilungen des Tierreichs, deren Vertreter vorwiegend getrennten Geschlechts sind, wie die Wirbeltiere und Gliedertiere, doch hindert dies nicht, daß auch bei ihnen einzelne Gruppen oder Arten auftreten, die Hermaphroditen sind; es braucht nur an die Cirripeden unter den Crustaceen sowie an gewisse Asseln oder an einige zwittrige Fische wie *Myxine*, *Serranus* und *Chrysophrys* erinnert zu werden, abgesehen davon, daß Zwitterigkeit in den genannten wie in anderen sonst durch Gonochorismus ausgezeichneten Abteilungen gelegentlich vorkommt; bekannt genug sind in dieser Beziehung die halbseitigen Zwitter der Insekten, besonders die auch äußerlich halbseitig (männlich und weiblich) ausgebildeten Schmetterlingszwitter oder die Hermaphroditen und Pseudohermaphroditen des Menschen und der Säugetiere.

Ausgesprochen getrennt geschlechtlich sind die Nematoden, und doch finden sich unter ihnen einzelne Arten und Gattungen (*Diplogaster*, *Rhabditis*) mit Hermaphroditismus. Das gleiche gilt für die als durchaus gonochoristisch zu bezeichnenden Echinodermen, bei denen aber dennoch bei einzelnen Seesternen, Schlangensepten und Holothuriern Zwitterigkeit auftritt. Andererseits kommen in solchen Abteilungen, deren Vertreter beinahe ausschließlich Hermaphroditen sind, doch auch getrennt geschlechtliche Arten vor, wie z. B. bei

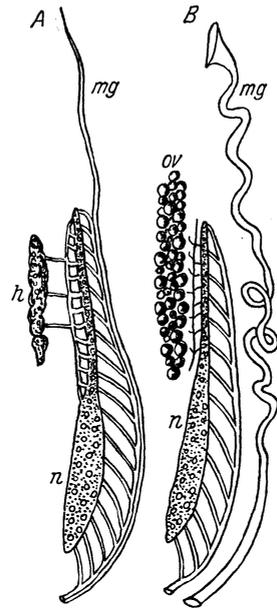


Abb. 44. *A* männlicher, *B* weiblicher Urogenitalapparat eines Salamanders; *h* Hoden, davon ausgehend und in den Vorderteil der Niere (*n*) mündend die Vasa efferentia; dem Harnsamenerleiter (Wolffschen Gang) anliegend der Müllersche Gang (*mg*). In *B* das Ovarium (*ov*), die Niere (*n*) mit dem Ausführungsgang (Wolffschen Gang), daneben der Eileiter (Müllersche Gang) mit dem Ostium tubae.

den Cirripeden, deren Weibchen gegenüber den Zwittern nichts Besonderes zeigen, während die Männchen hinter ihnen in Größe und Organisation als Ergänzungs- oder Zwergmännchen sehr zurückstehen.

Hermaphroditismus ist der herrschende Zustand bei den Gastropoden (Opisthobranchiern, Pteropoden und Pulmonaten), dagegen pflegen die Prosobranchier getrennt geschlechtlich zu sein, jedoch finden sich auch bei ihnen nicht wenige Zwitter wie unter den übrigen Gastropoden. Die Muscheln sind teils zwittrig, teils getrennt geschlechtlich; innerhalb derselben Gattung, wie bei der Kammuschel und Auster, kommen hermaphroditische und gonochoristische Arten vor. Das gleiche gilt für die Gattung *Anodonta*, bei der aber sogar die Individuen derselben Art sich in dieser Beziehung verschieden verhalten können.

Von den Plattwürmern läßt sich sehr übereinstimmend sagen, daß sie, und zwar sowohl die frei lebenden wie die parasitischen Formen (Turbellarien,

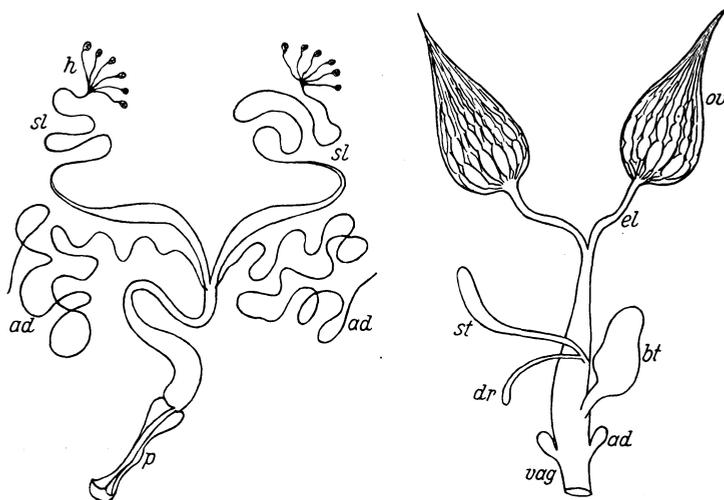


Abb. 45 u. 46. Der männliche und weibliche Geschlechtsapparat des Maikäfers; *ad* Anhangsdrüsen, *bt* Begattungstasche, *dr* Anhangsdrüse, *el* Eileiter, *h* Hoden, *ov* Ovarium, *p* Penis, *sl* Samenleiter, *st* Samentasche, *vag* Vagina.

Trematoden und Cestoden) hermaphroditisch sind (Abb. 47), so daß man dieses Verhalten geradezu mit als eines der Kennzeichen dieser durch sehr geschlossene Organisationsverhältnisse ausgezeichneten Abteilung zu verwenden pflegt, und doch finden sich auch hier Ausnahmen. Es gibt Turbellarien, wie *Microstoma lineare* und eine marine Triclade (*Sabussowia dioica*), die getrennt geschlechtlich sind, und besonders bekannt ist nach dieser, Richtung unter den Trematoden das *Schistosomum haematobium*, dessen mit dem Canalis gynaecophorus versehenes Männchen in diesem Kanal das drehend gewordene Weibchen im Blut des Wirtes schwimmend mit sich herumträgt. Hier ist (offenbar nachträglich) ein sehr ausgesprochener Geschlechtsdimorphismus zustande gekommen.

Trotz der genannten und anderer Ausnahmen ist festzustellen, daß von den Cölenteraten die Ctenophoren, von den Würmern die Plattwürmer und ebenso ein Teil der Anneliden, nämlich die Oligochäten und Hirudineen, durch Hermaphroditismus ausgezeichnet sind. Desgleichen die Chaetognathen (Pfeilwürmer) und die Bryozoen (Moostierchen) sowie die Mehrzahl der Weichtiere (mit Ausnahme der Cephalopoden, Chitonen und vieler Prosobranchier), endlich die Tunicaten. Daß aber außerdem Getrenntgeschlechtlichkeit nebenhergehen kann,

wie andererseits die gonochoristischen Abteilungen Hermaphroditen aufweisen, wurde schon besprochen.

Hermaphroditismus findet sich bis hinauf zu den höchsten Tierformen, wenn auch die differenziertesten von ihnen, die Arthropoden und Vertebraten, ziemlich durchgehends Gonochorismus zeigen. Nicht nur die schon genannten, sondern noch andere Fische erweisen sich bei genauerer Untersuchung als verdeckt hermaphroditisch. Das ist auch teilweise von den Amphibien bekannt, wie das BIDDERSCHE Organ der Krötenmännchen beweist. Dieser rudimentäre Eierstock kann sich nach Entfernen der Hoden zum Ovarium ausbilden, wie auch die männlichen Frösche mancher Arten rudimentäre Ovarien aufweisen (W. HARMS, E. WITSCHI)<sup>1)</sup>. Es scheint ein allmählicher Übergang vom Zwittertum zur Getrenntgeschlechtlichkeit vorzuliegen. Man fragt sich, ob in derartigen Erscheinungen ein Übergehen zum Gonochorismus zu sehen ist. Das gelegentliche oder ständige Auftreten von Hermaphroditen zwischen den getrenntgeschlechtlichen Formen könnte dafür sprechen, wie auch die Zwitterigkeit sehr niederstehender Metazoen die Ursprünglichkeit dieses Verhaltens anzudeuten scheint.

Zwitterige Formen lernten wir bereits bei den Algen kennen (Abb. 39), und wir wissen, daß diese Eigenschaft bis zu den höchststehenden Pflanzen hinauf verbreitet ist, denn wir finden bei den Phanerogamen die männlichen neben den weiblichen Geschlechtsorganen in derselben Blüte. Dieses Verhalten bildet sogar die Regel bei den Angiospermen, doch können an demselben Individuum neben zwitterigen auch eingeschlechtige, männliche oder weibliche Blüten vorkommen (Andro- oder Gyno-Monöcie), wie auch verschiedene Individuen entweder zwitterige oder eingeschlechtige, männliche oder weibliche Blüten aufweisen können (Andro- oder Gyno-Diöcie). Beide Geschlechter können auf verschiedene Individuen verteilt sein, in welchem Fall man von Diöcie oder Zwei-

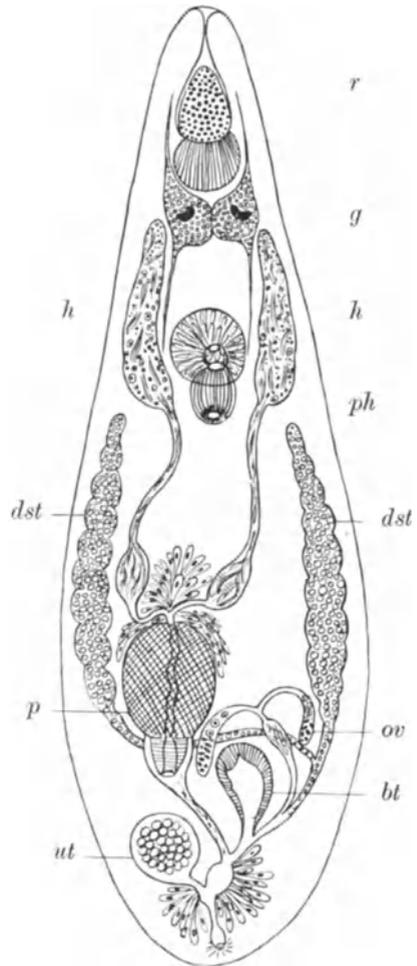


Abb. 47. *Acrorhynchus sophiae*, ein rhabdocoeles Turbellar zur Erläuterung des zwitterigen Geschlechtsapparates. Von den beiden Hoden (*h*) gehen die Samenleiter aus, an deren Mündung in den muskulösen Penis (*p*) ein Büschel von Anhangsdrüsen. Die von den Ovarien (*ov*) ausgehenden Eileiter vereinigen sich mit den Ausführgängen der Dotterstöcke (*dst*), anschließend die Begattungstasche (*bt*), der Uterus (*ut*) und Anhangsdrüsen, *r* Rüssel, *g* Gehirn, *ph* Pharynx (nach v. GRAFF aus MEISENHEIMER).

<sup>1)</sup> HARMS, W.: Verwandlung des Bidderschen Organs in ein Ovarium bei *Bufo vulgaris*. Zoolog. Anzeiger 52. Bd. 1921 u. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 62. u. 69. Bd. 1821 u. 1923.— WITSCHI, E.: Hermaphroditismus u. Geschlechtstrennung bei den Wirbeltieren. Die Naturwissenschaften 13. Bd. 1925.

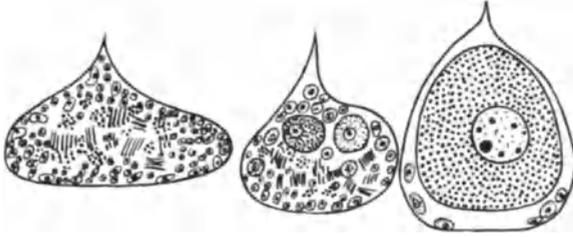


Abb. 48. A—C Gonaden von *Geonemertes agricola* im männlichem, zwittrigem und weiblichem Zustand (nach COE aus MEISENHEIMER).

Pflanzenreich von den niedersten bis zu den höchsten Vertretern, aber freilich kommen neben zwittrigen auch immer eingeschlechtige Arten vor. So können die Schwämme Hermaphroditen, aber auch getrenntgeschlechtlich sein.

*Hydra* ist wie andere Cölenteraten zwittrig, Hoden und Ovarien sind gleichzeitig vorhanden (Abb. 40), doch können die Hoden auch ziemlich lange vor den Eierstöcken auftreten, so daß die betreffenden Tiere zunächst als Männchen erscheinen. Diesen proterandrischen Zwittern sollen wirklich getrenntgeschlechtliche Arten gegenüberstehen, doch dürfte dies nicht ganz leicht zu entscheiden sein, und es ist möglich, daß auch bei ihnen schließlich das andere Geschlecht, also Zwitterigkeit zur Ausbildung kommt. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei den stockbildenden Anthozoen, deren Individuen zwittrig, aber auch eingeschlechtig sein können, was übrigens für die einzeln lebenden Actinien ebenfalls gilt, obwohl sie mehr dem Gonochorismus zuneigen.

häusigkeit spricht, während man unter Monöcie oder Einhäusigkeit das Vorhandensein beider Geschlechter auf demselben Individuum versteht.

Das Vorkommen der beiderlei Geschlechtsprodukte an ein und demselben Individuum ist somit eine weitverbreitete Erscheinung und findet sich sowohl im Tier- wie im

letzterer wird entschieden von den Medusen (Hydro- und Scyphomedusen) bevorzugt, so daß man den Eindruck gewinnt, als ob das frei herumschwärmende Leben mehr zur Getrenntgeschlechtlichkeit hinführte, die sesshafte Lebensweise hingegen die Zwitterigkeit begünstigte. Einzelne hermaphroditische Arten kommen aber sowohl unter den Scypho- wie Hydromedusen vor, sei es, daß die letzteren frei schwimmen oder als Gonophoren am Stock sessil werden.

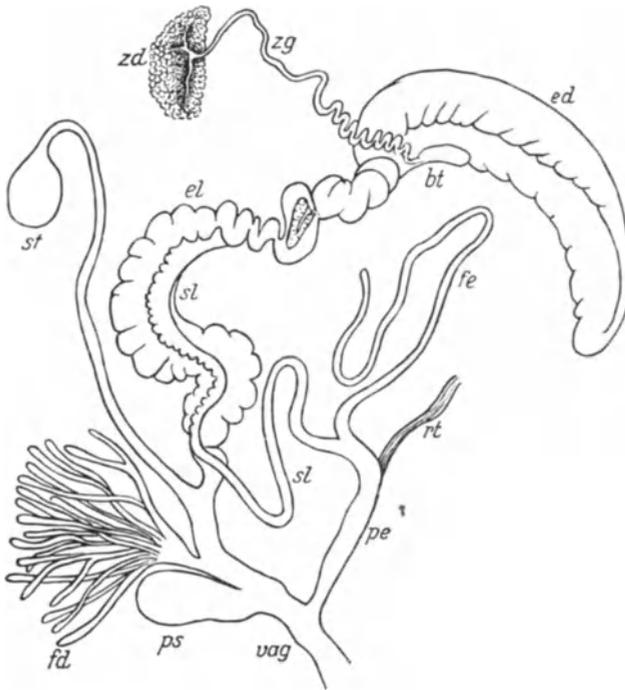


Abb. 49. Zwitterapparat der Weinbergsschnecke nach MEISENHEIMER; *bt* Befruchtungstasche, *ed* Eiweißdrüse, *el* Eileiter, *fd* fingerförmige Anhangsdrüsen, *fe* Flagellum, *pe* Penis, *ps* Pfeilsack, *rt* Retractor des Penis, *sl* Samenleiter, *st* Samenstange, *vag* Vagina, *zd* Zwitterdrüse, *zg* Zwittergang.

Der hermaphroditische Geschlechtsapparat kann eine gleichzeitige und ungefähr gleichwertige Ausbildung des männlichen und weiblichen Anteils zeigen (Abb. 47 und 49), aber wie wir schon von *Hydra* hörten, kann die männliche der weiblichen Reife vorausgehen (*Proterandrie*) oder umgekehrt die

weibliche der männlichen (*Proterogynie*). Das erstere Verhalten ist das bei weitem häufigere, während das letztere recht selten zu sein scheint; es wird z. B. bei einigen sozialen Ascidien, wie bei Pyrosomen, gefunden. Die gleichzeitige Ausbildung beider Apparate findet man bei vielen Hermaphroditen und er kann dann einen recht beträchtlichen Teil des Körpers einnehmen, wie dies für die meisten Plattwürmer gilt (Abb. 47). Jeder der beiden Apparate enthält im wesentlichen dieselben Bestandteile wie bei den eingeschlechtigen Tieren, wenn nicht die besonderen Verhältnisse des Hermaphroditen eine eigene Ausgestaltung nach der einen oder anderen Richtung nötig machen. Das zwitterige Tier besitzt also Hoden, Samenleiter, Samenblasen, Ausspritzungsgang, Penis und was sonst noch zu dem männlichen Apparat gehört, wie der weibliche Anteil sich aus den Ovarien, Eileitern, dem unpaaren Eiergang, Uterus, Samentasche, Begattungstasche, Vagina und etwaigen Differenzierungen dieser Abschnitte, wie Dotterstöcken, Schalendrüsen usw. zusammensetzt. Anhangsdrüsen verschiedener Art können an den einzelnen Teilen des männlichen und weiblichen Apparates noch hinzukommen (Abb. 47 u. 49).

Als ein hochentwickelter zwitteriger Geschlechtsapparat erscheint derjenige der Gastropoden, besonders der Lungenschnecken, doch vermißt man an ihm die beiderlei Keimdrüsen, wodurch der ganze Apparat einen eigenartigen Charakter gewinnt (Abb. 49). Das kommt davon her, daß die männlichen und weiblichen Keimzellen in derselben Keimdrüse entstehen, die deshalb als Zwitterdrüse bezeichnet wird. Dieses Verhalten ist verhältnismäßig selten bei den Tieren. Bei einigen Nemertinen und Anneliden, bei letzteren in den als peritoneale Wucherungen entstandenen Keimdrüsen, bilden sich außer den Samenbildungszellen und Spermien auch Oogonien und Oocyten heraus. Bei *Geonemertes* sind die bläschenförmigen Gonaden zuerst von den Spermien und deren Bildungszellen prall erfüllt, bis die Spermien abgegeben und die männlichen durch weibliche Keimzellen verdrängt werden; jetzt finden sich also heranwachsende Eier in den Gonaden (Abb. 48, A—C).

Die Entstehung der beiderlei Geschlechtszellen in derselben Keimdrüse wird auch bei anderen Tieren, z. B. bei einigen Echinodermen (*Asterina*, *Amphiura*, *Cucumaria*) angetroffen. Innerhalb der Zwitterdrüse kann eine räumliche Trennung für die Entstehung, Ausbildung und Aufbewahrung der beiderlei Geschlechtszellen eintreten, wie dies bei Crustaceen, nämlich bei parasitischen Asseln und auch bei Dekapoden (*Cymothoa*, *Lysmata* u. a.) vorkommt<sup>1)</sup>.

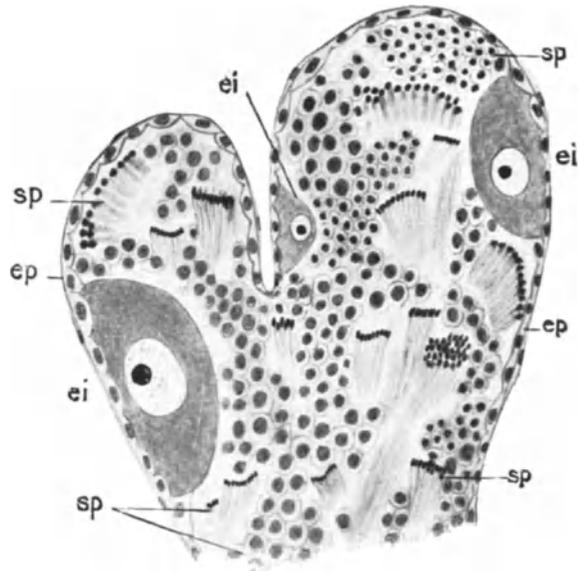


Abb. 50. Schnitt durch einen Lappen der Zwitterdrüse von *Helix pomatia*; *ei* Eizelle, *ep* Keimepithel, *sp* Spermien und deren Bildungszellen. (Aus KORSCHULT und HEIDER.)

<sup>1)</sup> Eingehendere, von zahlreichen Abbildungen begleitete Angaben über diese und andere in Frage kommende Tatsachen finden sich in MEISENHEIMERS inhaltsreichem großen Werk: *Geschlecht und Geschlechter* (Jena 1921), zusammengestellt.

Wie bereits erwähnt, erlangt der Zwitterapparat der pulmonaten Gastropoden einen besonders hohen Grad der Ausbildung (Abb. 49); die Zwitterdrüse pflegt bei ihnen ein umfangreiches Organ zu sein, in dessen einzelnen, von Keimepithel ausgekleideten Lappen sowohl männliche wie weibliche Geschlechtszellen gebildet werden (Abb. 50). Man findet also in solchen Lappen die verschiedenen Ausbildungsstufen der Samenzellen (Spermatogonien, Spermatocyten, Spermatiden, Spermien) wie diejenigen der Eier (Abb. 50). Auch werden die beiderlei Geschlechtszellen durch einen gemeinsamen Zwittergang abgeleitet (Abb. 49). Eine vorzeitige Vereinigung der männlichen mit den weiblichen Keimzellen und eine damit verbundene Schädigung der letzteren bzw. der daraus hervorgehenden Entwicklungszustände ist deshalb nicht zu befürchten, weil die beiderlei Geschlechtsprodukte ihre völlige Reife noch nicht erlangt haben und daher gewissermaßen indifferent gegeneinander sind. Die Befruchtung erfolgt erst in der taschenförmigen Erweiterung am Ende des Zwitterganges. Von der Befruchtungstasche geht der Eisamenleiter weiter, der sich aus dem wulstigen Eileiter und dem ihm rinnenartig anliegenden Samenleiter zusammensetzt. Ersterer nimmt an seinem Beginn noch das Sekret der höchst umfangreichen Eiweißdrüse auf. Gegen sein Ende hin spaltet sich von ihm der Samenleiter ab, der zum Penis hinführt, vorher aber noch das sog. Flagellum, einen langen blind endigenden Schlauch aufnimmt, dessen Aufgabe die Bildung der ebenfalls lang schlauchförmigen Spermatophoren ist. An den Penis setzt sich sein Rückziehmuskel an (Abb. 49). — Nach Abzweigung des Samenleiters verläuft der auch als Uterus bezeichnete Eileiter zur Vagina, doch mündet noch vorher die langgestielte Samentasche in ihn ein, ebenso wie ein Bündel fingerförmiger Drüsenschläuche, die ein bei der Begattung verwendetes dünnflüssiges Sekret ausscheiden. Auch ist noch ein weiteres Anhangsorgan, der sog. Liebespfeilsack vorhanden (Abb. 49), der den aus kohlensaurem Kalk bestehenden, als Reizorgan bei der Begattung verwendeten Liebespfeil enthält.

Naheliegend ist die Annahme, daß die im Besitz des vollständigen weiblichen und männlichen Genitalapparates befindlichen Tiere die Begattung selbst vollziehen und die Befruchtung ihrer Eier bewirken möchten. Das geschieht jedoch für gewöhnlich nicht, vielmehr pflegen sich auch die zwitterigen Tiere paarweise zu vereinigen, sei es, daß die Begattung eine wechselseitige ist, d. h. jedes der beiden Tiere als Männchen und Weibchen tätig ist, oder aber das eine nur als Männchen, das andere nur als Weibchen auftritt. Das letztere Verhalten ist das häufigere und ergibt sich von selbst, wenn, wie (S. 54) schon erwähnt, die männliche Reife der weiblichen vorangeht (Proterandrie) oder umgekehrt (Proterogynie). In der Verwendung der Organe neigt dann der Hermaphroditismus wieder zum Gonochorismus hin. Unter Umständen können allerdings eingeschlechtlich funktionierende Zwitter doch wieder zu einer Wechselbegattung gelangen, wie man dies von Schnecken kennt. So dient bei gewissen Hinterkiemern (*Aplysia*, *Acera*) zwar das eine Tier als Männchen, das andere als Weibchen, aber zum Begattungsakt beider Tiere kann sich ein drittes hinzugesellen, das dann gegenüber dem vorhergehenden als Männchen auftritt, so daß also das mittlere Tier sowohl als Männchen wie als Weibchen Verwendung findet. Dieser Vorgang kann sich wiederholen, bis 5 oder 6 Tiere vereinigt und ganze Ketten gebildet sind, bei denen das vorderste nur als Weibchen, das hinterste nur als Männchen dient, die zwischenliegenden aber zweigeschlechtliche Funktion haben.

Selbstbegattung ist zwar verhältnismäßig selten, aber doch nicht ausgeschlossen; sie tritt gelegentlich bei Tieren auf, die sonst gegenseitige Begattung zeigen und deren Begattungsapparat die Ausführung der Selbstbegattung gestattet, so bei einigen Turbellarien. Bei den parasitisch lebenden Trematoden und Cestoden bringt es wohl diese, nicht selten isolierte, Lebensweise mit sich, daß bei ihnen die Selbstbegattung nicht nur häufiger vorkommt sondern anscheinend zu einer ständigen Einrichtung werden kann. Das scheint für einige Polystomeen und Distomeen, besonders aber für Bandwürmer zu gelten. Bei den letzteren wurde zwar eine Begattung zwischen Proglottiden verschiedener Ketten beobachtet, und da manche Bandwürmer zu mehreren nebeneinander vorkommen, ist sie durchaus möglich. Häufiger dürfte jedoch die zwischen Proglottiden derselben Bandwurmkette ausgeführte Begattung sein oder aber es tritt Selbstbegattung an ein und derselben Proglottis ein, indem der Penis in die unmittelbar daneben gelegene Vagina eingeschoben wird; auch scheint durch Verschuß des Genitalporus ohne Einführen des Penis eine Überleitung der Samenflüssigkeit in die Scheide bewirkt werden zu können.

Selbstbefruchtung findet sich auch bei gewissen parasitischen Nematoden, bei denen jede Möglichkeit für die Aufnahme des Samens eines anderen Individuums fehlt und daher das von demselben Tier hervorgebrachte Sperma die Befruchtung vollzieht. Auch bei Hirudineen sowie unter gewissen Umständen bei Cirripeden und ausnahmsweise bei Insekten, so bei der in Termitennestern lebenden zwitterigen Fliege *Termitoxenia* und bei einigen Schnecken, also doch noch bei recht hochstehenden Tieren, kommt Selbstbefruchtung vor<sup>1)</sup>.

Als Selbstbefruchtung erscheint auch der Vorgang, bei welchem von Zwittertieren wie Knochenfischen, Seescheiden, Muscheln, Medusen, Polypen und anderen die beiderlei Geschlechtszellen ungefähr gleichzeitig in das Wasser entlassen werden, um sich hier zu vereinigen.

## E. Die Geschlechtszellen.

Soweit nicht schon in den vorhergehenden Abschnitten von den Geschlechts- oder Keimzellen die Rede war, muß ihre Form, Struktur und Entstehung einer Betrachtung unterzogen werden. Freilich sind sie so vielgestaltig, ebenso wie ihre Bildungsweise sehr verschiedenartig ist, daß die hier zu gebende Darstellung keine irgendwie erschöpfende sein kann, weshalb in dieser Beziehung auf die eingehenderen Zusammenfassungen verwiesen werden muß, wie sie in unserem Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte, Allg. Teil, oder von WALDEYER in O. HERTWIGS Handbuch der Entwicklungslehre gegeben sind.

### a) Ei und Eibildung.

#### α) *Morphologie und Struktur.*

Unter einem Ei pflegt man sich eine mehr oder weniger umfangreiche Zelle von runder, kugelig bis ovaler Gestalt vorzustellen, doch wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Eizellen niederer Metazoen, wie der Schwämme, Hydroidpolypen und Anthozoen amöboid und sogar aktiv beweglich sein können (vgl. S. 48). Freilich legen sie diese Eigenschaft bald ab und nehmen in späteren Stadien, indem sie sich mit Nährstoffen beladen, ebenfalls eine runde Gestalt an. Der Gehalt an Nährsubstanz ist überhaupt ziemlich maßgebend für die Größe und Struktur der Eier. Man unterscheidet kleine, dotterarme, sog. *alecithale*, von größeren, dotterreichen, oft recht voluminösen Eiern, wie sie bei vielen Gliedertieren, bei den Cephalopoden und Wirbeltieren zu finden sind. Bei derartig dotterreichen Eiern kann die Nährmasse die eigentliche Bildungssubstanz, das Zellprotoplasma (Ooplasma), stark verdrängen, so daß dieses nur noch als dünne Schicht an der Oberfläche des Eies oder gar nur eine unansehnliche schwache Scheibe, die sog. *Keimscheibe*, am oberen (animalen) Pol vorhanden ist (Abb. 52—54). Im ersteren Fall spricht man von *centrolecithalen*, im letzteren Fall von *telolecithalen Eiern* (Abb. 54). Unter Umständen können Weibchen derselben Tierart Eier von verschiedener Größe und Struktur hervorbringen, wie man es von den dotterärmeren Subitan- oder Sommeriern mancher Krebse im Gegensatz zu deren dotterreicheren Dauer- oder Winteriern kennt. Noch auffälliger ist der Größenunterschied, wenn in dieselbe Eikapsel kleine und um das Mehrfache größere Eier abgelegt werden, aus welchen ersteren die kleinen Männchen hervorgehen, während sich aus den letzteren die großen Weibchen entwickeln, wie es bei gewissen *Dinophilus*-Arten geschieht (Abb. 51).

Den Kern des Eies pflegt man wegen seiner Bläschenform seit altersher als *Keimbläschen* zu bezeichnen (PURKINJE 1825). In der Vesicula germinativa,

<sup>1)</sup> Näheres hierüber in J. MEISENHEIMERS vorerwähntem Werk über die Geschlechtsverhältnisse bei den Tieren.

dem Keimbläschen, liegt als *Macula germinativa* der *Keimfleck*, d. h. der Nucleolus oder Kernkörper (Abb. 52 u. 53). Es braucht kaum bemerkt zu werden, daß die

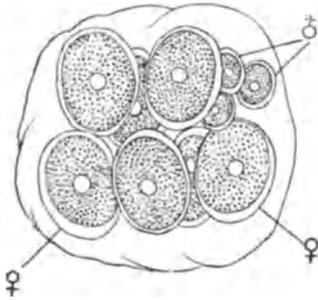


Abb. 51. Eikokon von *Dinophilus apatris* mit großen weiblichen und kleinen männlichen Eizellen.

Außenenden von Fortsätzen eine unregelmäßige Gestalt annehmen, auch kann seine Abgrenzung gegen das Ooplasma teilweise oder gänzlich schwinden, welche Erscheinungen durch die Anteilnahme des Kernes an der ernährenden Tätigkeit der Zelle gedeutet werden. Mancherlei Wandlungen sind auch die



Abb. 52.

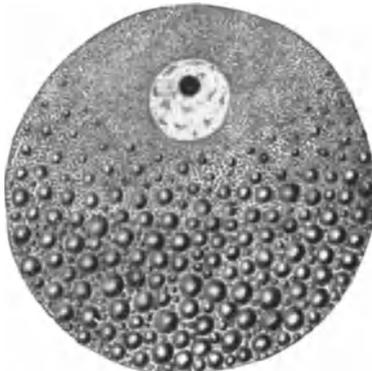


Abb. 53.

Lage des Kernes und seine Beziehungen zum Ei durch dessen vorerwähnte Struktur- und Größenverhältnisse stark beeinflusst werden. Bei dotterarmen Eiern liegt der meist sehr umfangreiche Kern ungefähr inmitten des Eies, während er bei zunehmendem Dotterreichtum nach dem dotterärmeren Pol hin verschoben wird (Abb. 52 u. 53). Diesen nennt man, weil in seiner Nähe später die Sinnesorgane und das Nervensystem zur Anlage kommen, den *animalen Pol*, während der entgegengesetzte mit Nährsubstanz beladene und zur Entwicklung des Darmsystems in Beziehung stehende Pol als *vegetativer Pol* des Eies bezeichnet wird (Abb. 53 u. 54).

Gewöhnlich von runder Form, kann das Keimbläschen durch Ausbuchtung seiner Oberfläche und

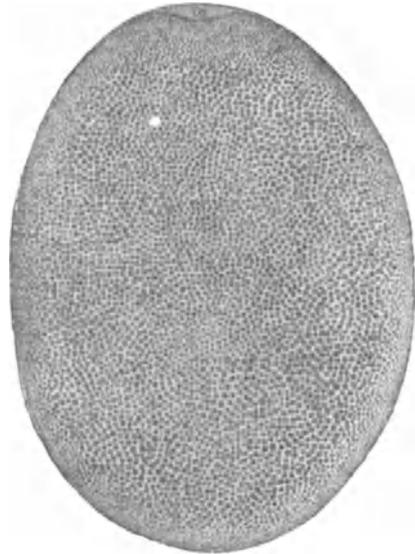


Abb. 54.

Abb. 52—54. Echinodermenei mit Keimbläschen und Keimfleck, Gastropodenei mit Dotteranhäufung am vegetativen Pol und Keimbläschen in der Nähe des animalen Pols, Cephalopodenei mit Keimscheibe am animalen Pol. (Aus KORSCHOLT und HEIDER.)

verschiedener Art, zum Teil jedenfalls um Chromatin, das anscheinend in Gestalt mehrfacher oder sogar zahlreicher sog. Nucleolen auftritt, die dann später bei der Chromosomenbildung verwendet werden.

In Beziehung zum Kern oder auch ohne solche finden sich neben ihm im Ooplasma mancher heranwachsenden Eier Substanzen von verschiedener Form und Struktur. Besonders sind es lose verstreute, gruppenweise vereinigte oder auch zu größeren Massen zusammengeballte Körnchen, deren Herkunft zum Teil auf den Kern zurückgeführt wird, die aber offenbar auch im Ooplasma entstehen. Daß der Kern an ihrer Bildung beteiligt sein kann, wird sich kaum in Abrede stellen lassen; inwieweit sie allerdings aus seinem Innern stammen oder nur unter seinem Einfluß im Ooplasma entstehen, läßt sich im einzelnen Fall schwer entscheiden, denn die zuweilen dem Chromatin ähnliche oder sogar damit ganz übereinstimmende Färbbarkeit dieser Substanzen allein durch den nucleären Ursprung zu erklären, ist nicht angängig. Inwiefern es sich bei diesen Substanzen um Chromidien etwaigen nucleären Ursprungs oder um Mitochondrien bzw. andere Bildungen des Ooplasmas handelt, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls können sie zuweilen eine ziemlich regelmäßige, den Chromosomen ähnliche Gestalt annehmen und sich in dieser Form der Kernoberfläche eng anschmiegen.

Durch Verdichten derartiger Substanzen und Annehmen einer regelmäßigen, schließlich kugeligen Gestalt kommen die sog. Dotterkerne zustande, die noch außerdem durch eine konzentrische Schichtung ausgezeichnet sein können, so daß ihnen ein sehr regelmäßiger Bau zukommt. Derartige Gebilde finden sich besonders in den Eiern der Spinnen, bei denen sie sich bis weit in die Embryonalentwicklung hinein zu erhalten vermögen. Dotterkerne, wenn auch nicht von so weitgehender Differenzierung, kommen bei vielen, von den niedersten bis zu den höchsten Tieren vor, sind aber jedenfalls von sehr verschiedener Herkunft und Bedeutung, ganz ähnlich wie jene vorher erwähnten körnigen Anhäufungen, aus denen sie entstehen können. Dotterkernähnliche Gebilde können auch aus Sphären hervorgehen oder unter deren Einfluß durch Anlagerung jener Granulationen zustande kommen.

Es liegt in der Natur der Sache, daß diese bei der Eibildung im Ooplasma auftretenden verschiedenartigen Gebilde mit den sich hier vollziehenden Strukturveränderungen in Beziehung stehen müssen. So hat man den aus dem Kern stammenden Chromidien ebenso wie den Mitochondrien eine große Bedeutung für die Dotterbildung zugeschrieben. Im ersteren Fall soll der Kern während einer mehr oder weniger langen Zeit an der Produktion derjenigen Stoffe beteiligt sein, durch deren Umwandlung die Vorstufen des Dotters und schließlich dieser selbst entstehen. Ebenso könnten die Mitochondrien oder dotterähnlichen Gebilde unter gewisser Einflußnahme oder durch wirkliche Umwandlung an der Dotterbildung beteiligt sein. Daraus geht hervor, daß der *Dotter* (*Nährdotter*, *Deutoplasma*) durch eigene Tätigkeit der Eizelle entsteht. Wie der Dotter selbst, so ist auch seine Bildungsweise eine recht verschiedene. Zum Teil sieht man die Dottermassen oder ihre Vorstufen in direkter Umgebung des Kernes auftreten, was bei dessen vermutlicher Beteiligung durchaus verständlich ist, teils machen sie sich aber zuerst am Eirand bemerkbar. Die in den beiden wie in anderen Fällen stattfindenden, schließlich zur Ausbildung des Dotters führenden chemisch-physikalischen Vorgänge dürften recht verwickelter Natur sein, wie aus dem bloßen morphologisch-färberischen Verhalten der Dottervorstufen zu entnehmen ist.

Die ernährenden Substanzen müssen dem Ei von außen geliefert werden, sei es, daß es von der Leibeshöhlenflüssigkeit oder von derjenigen in der Gonaden-

höhle direkt umspült und durchtränkt wird, sei es, daß bestimmte, für die Ernährung des Eies vorhandene Zellen, Zellgruppen oder Zellschichten (Nährzellen, Follikel) die von ihnen vorbereiteten Nährstoffe an das Ei abliefern. In jungen Eizellen unterscheidet sich die Beschaffenheit des Ooplasmas kaum von derjenigen des Cytoplasmas anderer Zellen; allmählich treten jedoch feinkörnige, später gröbere Einlagerungen auf, die im Verlauf der Eibildung eine weitere Verarbeitung erfahren, um zu den vitellogenen Substanzen zu werden. Anfangs vereinzelt, allmählich immer zahlreicher, treten schließlich die Dotterelemente in Vakuolen des Ooplasmas auf.

Im fertigen Ei ist die Beschaffenheit des Dotters sowohl in morphologischer wie in chemisch-physikalischer Beziehung eine recht verschiedene. Bei manchen Tieren stellt der Dotter eine ziemlich gleichmäßige körnige Masse dar, bei anderen besteht er aus kleineren und größeren kugeligen Elementen oder aus Plättchen von verschiedener Größe. Die kleineren können zu größeren Dotterelementen zusammenfließen, wie auch umgekehrt die größeren Bestandteile wieder in kleinere zerfallen. Diese Strukturen können auch in einzelnen Teilen des Eies verschieden sein, so daß sich bestimmte Schichten und Regionen in ihm unterscheiden lassen, was besonders für sehr dotterreiche Eier wie für diejenigen der Cephalopoden, Selachier, Reptilien und Vögel gilt. So unterscheidet man am Vogelei hauptsächlich einen gelben und weißen Dotter, wovon der erstere bei weitem die Hauptmasse ausmacht und sich seinerseits wieder aus konzentrischen Schichten zusammensetzt. Er besteht aus gelblich gefärbten, zartwandigen Bläschen mit feinkörnigem Inhalt, während der weiße Dotter sich aus kleinen farblosen Kügelchen zusammensetzt; letzterer bildet eine stärkere Anhäufung unter der Keimscheibe und erstreckt sich in einer dünnen Lage um den gelben Dotter (Eigelb). Andersartige Färbungen (rot, violett, blau, grau usw.) geben dem Ei ein entsprechendes Aussehen, doch kann die Färbung ausnahmsweise auch an das Ooplasma gebunden sein, wie man dies von dem schwarzen oder braunen Pigment der Froscheier oder einer Rotfärbung gewisser Seegeleier kennt.

Von der Verteilung des Dotters im Hinblick auf das Bildungsplasma war schon vorher (S. 58) die Rede; sie erweist sich als sehr bedeutungsvoll für den Verlauf der Embryonalentwicklung, da der protoplasmahaltige und daher bildungsfähigere Teil früher oder, wenn der Dotterreichtum sehr groß ist, ausschließlich die Furchung durchmacht. Die Teilung nimmt ihren Anfang von dem protoplasmatischen animalen Pol, um sich gegen den dotterbeladenen vegetativen Pol hin fortzusetzen. Dies gilt für die sich total furchenden *holoblastischen Eier* (Abb. 52 und 53), deren Furchung je nach dem geringeren oder größeren Dottergehalt eine äquale oder inäquale ist, während bei den *meroblastischen Eiern* nur die am animalen Pol befindliche Keimscheibe (Abb. 54) der Furchung unterliegt. Bei diesen Eiern ist die Furchung also eine partielle (discoidale), bei den mit innerer Dottermasse und protoplasmatischer Randschicht versehenen zentrolecithalen Eiern hingegen eine zwar teilweise, im Eiinnern verlaufende, im Ergebnis jedoch auch äußerlich wahrnehmbare sog. superfizielle Furchung. Im einen wie im anderen Falle bleibt ein Teil des Eies unfurcht, und es braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß durch diese Anordnung der Embryonalzellen, d. h. also durch die Verteilung des Nährdotters im Ei auch die weitere Entwicklung stark beeinflußt werden muß.

Die meisten tierischen Eier sind von schützenden **Hüllen** umgeben; liegen sie allerdings bei niederen Tieren, wie Schwämmen und Cölenteraten, gesichert im Gewebe des Körpers, so können sie auch hüllenlos sein, und das gilt ausnahmsweise auch für Eier, die frei ins Wasser abgelegt werden, wie die Eier

mancher Echinodermen und Muscheln. Allerdings kann dann eine Hüllenbildung noch nachträglich stattfinden. Man unterscheidet Hüllen, die vom Ei selbst gebildet werden, *primäre Eihülle oder Dotterhaut* (Abb. 51), solche, die im Ovarium von dessen Follikelzellen geliefert sind, *sekundäre Eihülle oder Chorion*, und schließlich solche, die weder vom Ei noch vom Eierstock aus, sondern erst im Eileiter entstehen, *tertiäre Eihüllen, Schleim-, Gallert-, Eiweißhüllen* usw. Von diesen Eihüllen braucht nur eine, z. B. die Dotterhaut, vorhanden zu sein, was bei vielen Eiern der Fall ist, doch können diese auch gleichzeitig von der Dottermembran und dem Chorion, wohl auch noch von einer tertiären Eihülle umgeben sein, wie man es bei den Insekten findet.

Wenn die Befruchtung erst nach dem Abscheiden der Eihüllen erfolgt und diese für die Samenfäden nicht durchdringbar sind, so kann die primäre oder sekundäre Eihülle mit einer für das Eindringen der Spermien bestimmten Durchbohrung, der *Mikropyle*, versehen sein. Um deren Auffinden und das Hindurchtreten der Spermien zu erleichtern, kommt ein zuweilen recht komplizierter Mikropylapparat zustande. Überhaupt kann die Oberfläche der Eihäute mit mannigfachen Verzierungen, zapfen- und leistenförmigen Erhebungen, mit stab- oder fadenförmigen Fortsätzen, Falten oder sonstigen Auswüchsen versehen, gefeldert, mehrfach geschichtet und sonstwie strukturiert sein. Die Art der Eiablage wie die Lebensweise der betreffenden Tiere bringt in dieser Beziehung offenbar große Verschiedenheiten mit sich, die ganz besonders bei den durch recht verschiedenartige Lebensverhältnisse ausgezeichneten Insekten auffallen. Sie besitzen verhältnismäßig große, dotterreiche Eier, wie dies auch für andere Gliedertiere und noch mehr für die Wirbeltiere, besonders für die Fische, Reptilien und Vögel gilt. Da die letzteren bebrütet werden und dabei manchen Verletzungen ausgesetzt sind, müssen sie gut geschützt sein, weshalb sich das Vogelei zu dem von Dotterhaut, Eiweiß, Schalenhäutchen und Kalkschale umgebenen, also recht komplizierten Ei ausgebildet hat.

Wenn die Eier von Würmern, Insekten, Schnecken, Tintenfischen, Amphibien und anderen Tieren in größeren Mengen aneinander gedrängt, von schleimigen, gallertigen oder anderen Substanzen umgeben, abgelegt werden, spricht man von *Gelegen* oder *Laichmassen*. Dabei handelt es sich zuweilen nicht um eigentliche Eier, sondern um *Kokons*, d. h. um Kapseln verschiedenartiger Substanz, in denen sich nicht ein sondern mehrere oder zahlreiche Eier, umgeben von verschiedenartigen Nährsubstanzen (Eiweiß, Dotterzellen u. a.) befinden. Solche Eikapseln treten schon bei den Turbellarien auf, finden sich bei den Lumbriciden und Hirudineen, ferner bei den Insekten und Schnecken, bei denen sie von häutiger Beschaffenheit, glutinös, aber auch gespinntartig oder verkalkt und von verschiedener Gestalt (rund, oval, becherförmig, gestielt und gedeckelt) sein können.

### β) Eibildung (Oogenese).

Auf die für die Bildung der Eier in Frage kommenden Beziehungen zum übrigen Körper und ihre Unterbringung in Gonaden mußte schon vorher eingegangen werden (S. 46 ff.). Die im Gewebe des Körpers oder im Ovarium liegende weibliche Keimzelle kann sich entweder für sich oder mit Unterstützung anderer Zellen zum Ei heranbilden, so daß man von einer *solitären und alimentären Eibildung* spricht. Bei der letzteren spielt die Herkunft und Anordnung der Hilfszellen eine große Rolle. Wenn es sich um somatische Zellen handelt welche die heranwachsende Eizelle in einer mehr oder weniger regelmäßigen Schicht umgeben, wird von einer *follikulären Eibildung* gesprochen, während es bei der *nutrimentären Eibildung* zumeist modifizierte Keimzellen sein dürften,

die sich einzeln oder gruppenweise dem Ei anfügen, um ihm Nährstoffe zukommen zu lassen oder direkt von ihm aufgebraucht zu werden. Beide Arten der Eibildung finden sich von den niedersten bis zu den höchsten Metazoen.

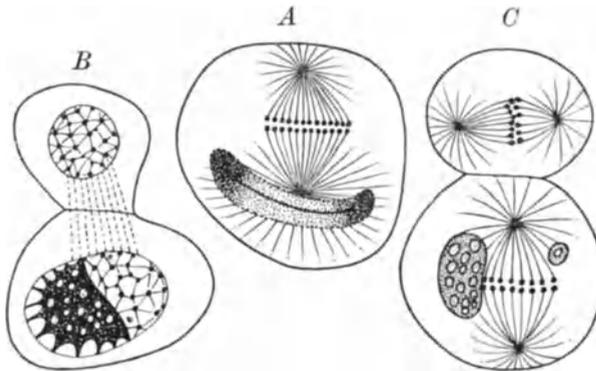


Abb. 55. Ei und Nährzellenbildung von *Dytiscus*, A und B Teilung (Differentialmitose) der Oogonie, C Fortsetzung der Oogonienteilung und Teilung der Stammnährzelle (oben) (nach GIARDINA).

Schicht von Zellen umgeben, die aber allmählich durch genaue Anordnung ganz das Aussehen eines *Follikelepithels* gewinnen können. Dieses ist bei den Tieren außerordentlich verbreitet und tritt wohl in allen Abteilungen des Tierreichs bis zu den Primaten auf (*Follikulare Eibildung*). Gewöhnlich eine einschichtige Zellenlage erlangt der Follikel durch Faltung, Verdickung und Erhebungen der Zellschicht, sowie Differenzierung einzelner Zellen mannigfache

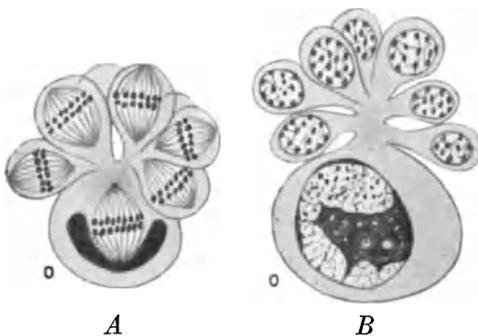


Abb. 56. Fortsetzung der Oogonienteilung von *Dytiscus*, sowie derjenigen der Nährzellen; in der Oogonic (o) neben der Spindel wie in Abb. 55 die Chromidienmasse, B die Oocyte (o) mit den darüberliegenden Nährzellen in Rosettenform (nach GÜNTHER).

Umbildungen. Bei den Wirbeltieren wird das Follikelepithel mehrschichtig, und auch bei ihnen kann es durch die für die Ernährung und Ausstoßung der Eier bestimmten Vorrichtungen (Ausbildung von Schichten größerer Zellen, Hohlraumbildung usf.) gewisse Umgestaltungen erfahren, wie sie z. B. als Discus proligerus und andere Bildungen vom GRAAFschen Bläschen der Säugetiere bekannt sind. Dem Follikelepithel liegt außer der Abgabe von Nährmaterial für das heranwachsende Ei auch noch die Abscheidung der sekundären Eihülle, des Chorions, ob, wo eine solche vorhanden ist.

Die **solitäre Eibildung** besteht darin, daß sich die junge Eizelle vom Keimlager abhebt (Abb. 42 und 43), mit ihm noch einige Zeit, durch einen Stiel oder ohne ihn, verbunden bleibt und durch Aufnahme von Nährmaterial zu ihrer endgültigen Größe heranwächst.

Die **alimentäre Eibildung** ist im Tierreich weitverbreiteter als jene. Schon bei den Spongien findet man die Eizellen im Schwammparenchym von einer zunächst unregelmäßig angeordneten

Die **nutrimentäre Eibildung** kann durch die Abgabe von Nährmaterial

seitens der Follikelzellen mit dieser Art der Eibildung in gewisse Beziehung

treten, sowie auch dadurch, daß der Unterschied zwischen Follikel- und Nährzellen unter Umständen nicht leicht festzustellen und die Herkunft beider zweifelhaft ist. Bei Ansätzen zur Follikelbildung sind es zuweilen große, noch unregelmäßig gelagerte Zellen, die das Ei umgeben und mit Nährstoffen zur Abgabe

an das Ei beladen sind. Sie können den Nährzellen sehr ähnlich sein. Wenn das Ei von frühen Stadien an von Follikelzellen dicht umschlossen ist, kann es übrigens die Nährsubstanzen nur durch deren Vermittlung empfangen. Für die Auffassung der eigentlichen Nährzellen ist dies jedoch unwesentlich, insofern für sie die Herkunft von wirklichen Keimzellen maßgebend erscheint. Diese liegt besonders klar zutage, wenn Ei und Nährzellen gleichen Ursprungs sind und durch Teilung einer Oogonie die Eizelle mit den ihr beigegebenen Nährzellen entsteht (Abb. 55 und 56).

Die Zahl der Nährzellen kann eine recht beträchtliche sein; bei manchen Insekten, z. B. Laufkäfern und bei der Honigbiene an 50 betragen, doch ist sie für gewöhnlich geringer. Besonders einfach liegen die Verhältnisse, wenn der Eizelle nur eine einzige Nährzelle mitgegeben wird, wie es bei einem Anneliden (*Ophryotrocha*), bei Rankenfüßern (*Sacculina* und *Lernaeodiscus*), sowie beim Ohrwurm (*Forficula*) der Fall ist. Dann ist die Nährzelle im Jugendzustand der Eizelle noch recht ähnlich, während in späteren Stadien ihr Kern stark färbbar wird und sich dadurch von dem Keimbläschen scharf unterscheidet (Abb. 57). Auch beim Vorhandensein einer größeren Zahl von Nährzellen kann die Übereinstimmung mit der Eizelle anfangs noch eine recht große sein, bis dann die verschiedene Aufgabe beider Zellarten und die Ablagerung von Nährmaterial im Ei einen erheblichen Unterschied in Größe und Struktur mit sich bringt (Abb. 58).

Die Ernährung des Eies durch Follikel- und Nährzellen kann Hand in Hand gehen, wie es für manche Insekten gilt, während bei anderen Insekten die Nährzellen gänzlich fehlen oder vom Ei ziemlich entfernt in eine besondere Nährkammer verlagert werden. Im letzteren Fall werden die Nährsubstanzen dem Ei durch protoplasmatische Stränge zugeleitet, während sie sonst direkt von Zelle zu Zelle abgegeben werden. Die Nährzellen pflegen sich beim Hervorbringen des Nährmaterial zu erschöpfen, lösen sich wohl auch dabei auf oder bleiben in spärlichen Resten zurück, die schließlich von dem heranwachsenden Ei aufgenommen oder sonstwie resorbiert werden.

Wenn die Nährzellen in einem Teil des Ovariums angehäuft werden, um ihre Produkte von hier aus den Eiern zuzuführen, so leitet dieses Verhalten bereits zur Ausbildung eines *Dotterstockes* hinüber, wie er im Anschluß an den Eierstock oder ziemlich unabhängig von ihm bei manchen Tieren gefunden wird. Bei den Rädertieren ist dieser Dotterstock zwar innerhalb des Ovariums schon gesondert, bildet aber immerhin mit ihm ein gemeinsames Ganzes, wie dies auch bei den Turbellarien noch der Fall sein kann. Die ursprüngliche Keimzellen-

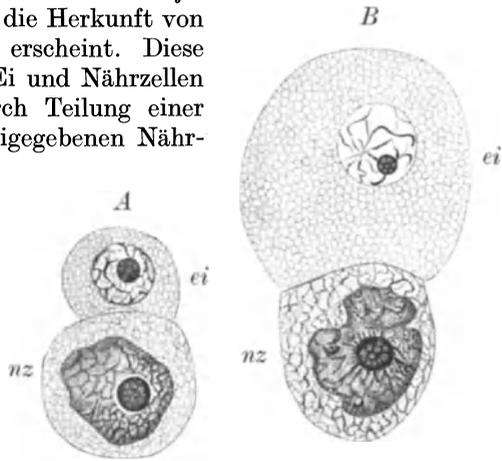


Abb. 57. Jüngere Eizellen (*ei*) mit der Nährzelle (*nz*) von *Ophryotrocha puerilis*; in *A* ist die Nährzelle noch größer als die in *B* schon gewachsene Eizelle.

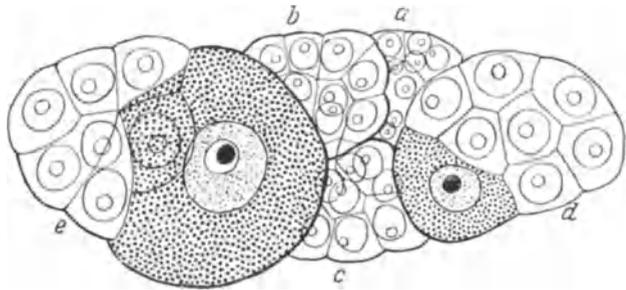


Abb. 58. Ovarium eines Anneliden, *Tomopteris elegans*, mit Gruppen von Keim- bzw. Ei- und Nährzellen; in zwei Eifächern ist die Eizelle gewachsen und mit Dotter erfüllt (nach CHUN).

natur dieser „abortiven Eizellen“ erscheint dadurch noch deutlicher, als wenn der „Keimdotterstock“ allmählich zu einer Sonderung des dotterbildenden Anteils, d. h. zu einer immer schärfer werdenden Abtrennung von dem keim-erzeugenden Abschnitt, dem eigentlichen Ovarium, übergeht. Die Dotterstöcke der Turbellarien (Abb. 47) wie diejenigen der Trematoden und Cestoden erscheinen dann gänzlich abgetrennt vom Eierstock, und ihre Produkte, die Dotterzellen, werden den Eizellen durch besondere Leitungswege zugeführt, um ihnen angefügt oder zu größeren Mengen in Kokons mit ihnen vereinigt zu werden. Dort dienen sie dann zur Ernährung der sich entwickelnden Embryonen, von denen übrigens auch noch einige zugrunde gehen und durch ihre zerfallende Substanz mit zur Ernährung der übrigen Embryonen beitragen können, so daß sie sich ähnlich verhalten wie die „abortiven Eizellen“.

### b) Sperma und Spermatogenese.

Sperma oder Samen ist die in den Keimdrüsen und Leitungswegen des Genitalapparates enthaltene Flüssigkeit, die zum Teil von ersteren, zum Teil von Drüsenzellen und drüsigen Organen der Ausführkanäle hervorgebracht wird. Ersteres gilt von seinen wesentlichen Bestandteilen, den Samenfäden, Spermatozoen oder Spermien, die als männliche Keimzellen die Befruchtung der Eier zu vollziehen haben. Da sie meist aktiv bewegliche, sehr kleine und zarte zellige Gebilde sind, so ist ihre Verteilung in einer Flüssigkeit sowohl innerhalb der männlichen wie (später nach vollzogener Begattung) der weiblichen Leitungswege oder bei der Abgabe nach außen (*Ausspritzung, Ejakulation*) notwendig. Die Samenflüssigkeit enthält außer den Samenzellen noch andere geformte Gebilde, wie abgestoßene Zellen, Lymphkörperchen, Pigmentkörner, Fetttropfen, Lecithinkörperchen, Spermakrystalle und anderes. Das verhält sich je nach der Art der Übertragung bei den einzelnen Tieren sehr verschieden, und es macht einen großen Unterschied, ob man es mit einem niederstehenden Tier zu tun hat, welches sein Sperma alsbald nach der Bildung in das umgebende Wasser entläßt, oder es längere Zeit im Leitungsapparat aufbewahrt, um es in Zwischenräumen zu verbrauchen und wohl auch in vorgebildete Teile (Samentaschen) des weiblichen Apparates zu übertragen, wo es unter Umständen monate- und sogar jahrelang verbleiben kann, ehe es bei der Befruchtung Verwendung findet.

Die den männlichen Keimzellen von den älteren Beobachtern beigelegte Bezeichnung Spermatozoen trifft ihr wesentliches Merkmal, die Beweglichkeit. Mit dieser eng verbunden und sie ebenfalls von den weiblichen Keimzellen scharf unterscheidend, ist die meist „flagellatenförmige“ Gestalt und die sehr geringe Größe. Letztere beruht darauf, daß enorme Mengen von Spermien erzeugt werden müssen, damit einige von ihnen zum Ausführen der Befruchtung gelangen. Denn die ins Wasser oder in die weiblichen Leitungsbahnen entleerten Spermien haben oft recht weite Strecken zurückzulegen, ehe sie an die Eier gelangen. Dabei geht eine große Zahl verloren, also müssen sehr viele gebildet werden, und das wird wieder durch ihre geringe Größe ermöglicht. Diese steht in besonders auffallendem Gegensatz zu dem dagegen riesigen Umfang des Eies, zumal wenn dieses wie bei vielen Gliedertieren (Krebsen, Insekten), Cephalopoden und Wirbeltieren (Fischen, Amphibien, Reptilien und besonders Vögeln) un-gemein dotterreich ist. In ihm liegt eben das Nährmaterial aufgespeichert, wie es überhaupt in jeder Beziehung die Grundlage für die Entwicklung bildet, während die Aufgabe der männlichen Keimzellen mit dem Ausführen der Befruchtung erledigt ist.

Als typische Form der Spermien kann man die eines allerdings stark modifizierten Schwärmlings bezeichnen, wie wir ihn von Algen und Flagellaten kennen (Abb. 15—18, S. 19 und 20). Die Flagellatenform der Spermien findet sich in allen Abteilungen des Tierreichs, von den Schwämmen bis hinauf zu den Säugetieren und zum Menschen. Dieser Grundtypus ist zwar hinsichtlich der Form und Struktur der einzelnen Teile gewissen Wandlungen unterworfen, die jedenfalls biologische Ursachen haben, d. h. durch die Art des Aufsuchens der Eier und des Eindringens in sie begründet sind, aber den Gesamttypus dieser flagellatenförmigen Spermien nicht wesentlich zu beeinflussen vermögen. Allerdings gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel, indem in einzelnen Abteilungen des Tierreichs atypische Spermien vorkommen, die gewisse Abweichungen von der Flagellatenform zeigen oder ihr gänzlich fern stehen (S. 67).

#### α) Die typischen Spermien.

Die typischen, flagellatenförmigen Spermien bestehen aus einem etwas kompakteren Teil, dem sog. Kopf, und einem zarten geißelförmigen Anhang, dem sog. Schwanz (Abb. 59 und 60). Zwischen beide schiebt sich das Verbindungs- oder Mittelstück ein. Wenn auch nicht so leicht erkennbar wie beim Ei, hat das Ganze den morphologischen Wert einer Zelle, wobei der Kopf dem nur von einer äußerst dünnen Protoplasmalage umgebenen Kern, die Geißel, dem Cytoplasma entspricht und das Centrosoma im Mittelstück niedergelegt ist, wie die Spermatogenese lehrt (S. 73). Protoplasmatischem Ursprungs dürfte in der Hauptsache auch das sog. Spitzenstück (Acrosoma) sein, welches sich vorn am Kopf befindet und wohl für das Eindringen der Spermien in das Ei von Bedeutung ist.

Das *Spitzenstück* braucht wenig vom Kopf abgesetzt zu sein und kann einfach dessen Zuspitzung nach vorn darstellen. Es kann aber auch ziemlich lang werden und wie bei den Salamandern mit einem Widerhaken versehen sein. Auffallenderweise kann das Spitzenstück auch als kugelige Verdickung des Vorderendes erscheinen. Daß seine Form bis zu einem gewissen Grade von derjenigen des Kopfes abhängen muß, versteht sich von selbst, und wenn dieser gebogen ist, wird es zu einem Hakenstäbchen (wie bei der Ratte) oder hat der Kopf wie bei anderen Säugetieren eine grabscheidförmige Gestalt, so nimmt das Spitzenstück Halbmondform an. Bei manchen Spermien tritt das Spitzenstück sehr zurück oder fehlt gänzlich (Abb. 59).

Der *Kopf* kann klein und kugelförmig, aber auch etwas länger und dann walzenförmig sein. Zuweilen ist er auf einer Seite oder auch auf beiden Seiten abgeplattet, wodurch es zu scheibenförmig gestalteten Köpfen kommt (*Vesperugo*). Wird die Scheibe breiter, dünner und mehr oval, so entsteht die bei anderen Säugetieren (*Cavia*, *Bos*, *Equus* u. a.) auftretende Grabscheidform. Die breiten sowohl wie die schmalen Köpfe können gebogen sein. Bei manchen Selachiern und Amphibien (*Raja*, *Pelobates*) erfährt der Kopf eine spiralförmige Windung, welche Bohrerform am Spermienkopf der Vögel eine besonders scharfe Ausprägung erhält (Abb. 60). Bei anderen Vögeln ist der Kopf zylinderförmig und entbehrt der spiralförmigen Windung, wie überhaupt die Spermien von einander nahestehenden Tieren recht verschieden gestaltet sein können. Manche Spermien besitzen einen langen, spindelförmigen Kopf, wie wir ihn von den Salamandern kennen.

Die *Geißel* erscheint im einfachsten Fall als sehr dünner Faden, an dem aber doch schon ein langes Hauptstück von einem kürzeren Endstück zu unterscheiden ist. Trotz ihrer großen Feinheit erweist sich die Geißel (bei *Maceracion*) als aus einer größeren oder geringeren Zahl von Fäden bestehend (Abb. 60 G),

was man im Vergleich mit der fibrillären Struktur der Muskeln als für die Kontraktibilität wichtig angesehen hat. Mit zunehmender Differenzierung des Schwanzfadens betrifft diese auch die ihn zusammensetzenden Fasern, und eine Stützfaser läßt sich von einer Rand- und Mittelfaser unterscheiden, die beide zum Teil wieder in Fasern zerlegbar sind. Die Fäden sind durch

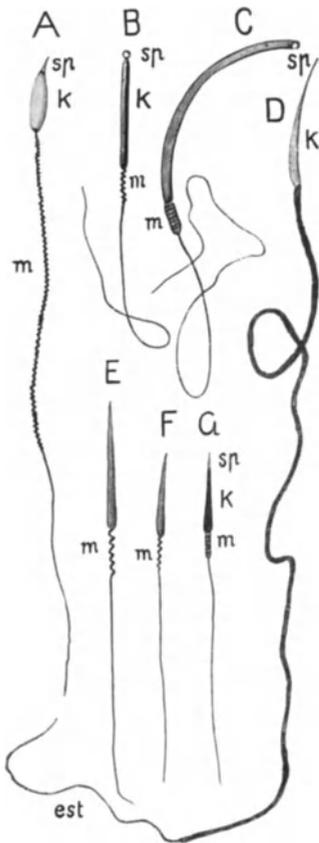


Abb. 59. Spermien von *A Tropidonatus natrix*, *B* gewöhnliches und *C* Riesenspermium von *Larus ridibundus*, *D* Haustaube, *E* Riesenspermium und *F*, *G* gewöhnliche Spermien von *Tadorna vulpanser* (nach BALLOWITZ).

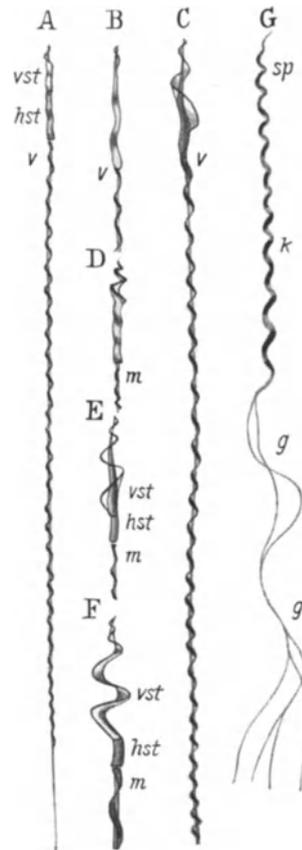


Abb. 60. Spermien verschiedener Vögel. *A Chelidon urbica*, *B Sylvia nisoria*, *C Fringilla coelebs*, *D Phyllo-pneuste hypolais*, *E Liguri-nus chloris*, *F Muscicapa grisola* (*B–F* nur Vorderende), *G* Knoblauchkröte (*Pelobates fuscus*) mit maceriertem Schwanz (nach BALLOWITZ).

protoplasmatische Kittsubstanz verbunden und können sich zur Bildung eines Flossensaumes zusammenfügen, der undulierende Bewegungen ausführt. Wenn dieser am Ende fehlt, so hebt sich das von dem Achsenfaden gebildete Endstück besonders deutlich ab. Wie die Struktur, so kann auch die Länge der Geißel recht verschieden sein, und während sie bei einigen die Länge des Kopfes um

das Vielfache übertrifft, braucht sie bei anderen nicht wesentlich länger zu sein als dieser (Abb. 59 u. 60).

Das *Mittelstück* zeigt ebenfalls bei den Spermien verschiedener Tiere recht verschiedenartige Beschaffenheit. Es kann unter Umständen ziemlich lang, bei anderen Spermien hingegen sehr kurz sein und anscheinend als eigentliches Mittelstück vollständig fehlen. Zuweilen ist es vom Kopf und Schwanz wenig unterschieden und tritt in vielen anderen Fällen wieder sehr deutlich hervor (Abb. 59 u. 60). Als rundes oder walzenförmiges Gebilde läßt es (bei entsprechender Behandlung mit Reagenzien und Farbstoffen) gewisse, für die Spermien wie für die Ausführung der Befruchtung wichtige Differenzierungen erkennen. Eine weitverbreitete Einrichtung ist die Durchsetzung des Mittelstücks durch den Achsenfaden der Geißel, der mit einer kugelförmigen Anschwellung, dem Endknöpfchen, am oder im Kopf endigen kann. Daraus ergibt sich zugleich die Verbindung der Geißel mit dem Kopf, die aber noch auf manche andere, zum Teil weniger direkte Weise erreicht wird. Inwiefern das Endknöpfchen vom Centrosoma herrührt oder dieses zur Bildung beträchtlicher Teile des Mittelstücks beiträgt, muß hier unerörtert bleiben. Der den Achsenfaden umgebende Teil ist jedenfalls cytoplasmatischen Ursprungs und zeigt mancherlei Strukturen, wie Querstreifung, spiralförmige Windungen usf. Bedeutungsvoll ist vor allem die Beziehung zum Centrosoma, besonders im Hinblick auf dessen Verwendung bei der Befruchtung.

### β) Die atypischen Spermien.

Die atypischen Spermien unterscheiden sich besonders in ihrer extremen Gestalt von den typischen, mit Geißel versehenen Formen durch das Fehlen der letzteren<sup>1)</sup>. Die ganze Ausbildungsweise der typischen Spermien bringt es mit sich, daß die Zellennatur stark zurücktritt und kaum erkennbar ist, doch geht das Bestreben dahin, sie als solche nachzuweisen. Wenn es sich bestätigte, daß bei niederen Metazoen (Medusen) Spermien vorkommen, deren Kopf auch im ausgebildeten Zustand aus dem Cytoplasmakörper mit darinliegendem Kern besteht und davon der Schwanzfaden ausgeht, so würde man eine unverkennbare Geißelzelle vor sich haben<sup>2)</sup>. Diesen Eindruck machen auch die aus Cytoplasma mit kernartigem Innenkörper und kurzer Geißel bestehenden Spermien mancher Strudelwürmer, bei denen übrigens die Geißeln stark verkürzt werden oder ganz zum Wegfall kommen kann. Andererseits besitzen manche Turbellarienspermien außer der Hauptgeißel noch eine oder einige Nebengeißeln.

Den sphärischen, elliptischen, birn- oder kegelförmig gestalteten Spermien der Nematoden dürfte insofern Zellnatur zuzusprechen sein, als manche von

<sup>1)</sup> GILSON, G.: Spermatogénèse chez les Arthropodes. *Cellule* Bd. 1, 2 u. 4. 1885—1888. — HERRMANN, G.: Spermatozoides chez les Decapodes. *Bull. de la soc. France et Belg.* Bd. 22. 1890. — GROBBEN, K.: Zur Kenntnis der Dekapodenspermien. *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 16. 1906. — KORSCHULT, E.: Morphologie und Genese abweichend gestalteter Spermatozoen. *Verhandl. d. dtsh. zool. Ges.* 1906. — KOLTZOFF, N. K.: Spermien der Dekapoden. *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 67. 1906. — KOLTZOFF, N. K.: Kopfskelett der Spermien. *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 2. 1908. — SPITSCHAKOFF, TH.: Spermien und Spermio-genese der Cariden. *Ebenda* Bd. 3. 1909. — MAYER, A.: Samenbildung bei *Ascaris*. *Zool. Jahrb., Abt. f. Anat.* Bd. 25. 1908. — RETZIUS, G.: Spermien der Evertebraten. *Biol. Untersuch.* Bd. 15. 1910. — ROMIEN, M.: Spermio-genese de l'*Ascaris megaloccephala*. *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 6. 1911.

<sup>2)</sup> Zwar nur eine sehr dünne, aber immerhin eine Protoplasmaschicht, die nach vorn in das Spitzenstück, nach hinten in das Mittelstück und den Schwanzfedern übergeht, umgibt nach KOLTZOFF (1909) und RETZIUS (1910) den umfangreichen Kernmantel im Kopf des ausgebildeten Spermium von *Aurelia aurita*. Im nicht ausgereiften Spermium ist die Protoplasmahülle des Kernes stärker.

ihnen durch geeignete Färbung einen umfangreichen, von Cytoplasma umgebenen Kern im Innern erkennen lassen (RETZIUS 1910). Bei anderen, wie bei den bekannten kegelförmigen Spermien der Ascariden, ist dieser Nachweis schwieriger und ebenso bei den Gordiden, deren Spermien einen ziemlich komplizierten Bau zeigen und bei denen der Kern dem oberen Außenteil entsprechen soll (Abb. 61 A u. B).

Zellennatur spricht man auch den kugelförmigen oder abgeplattet bandförmigen, mit verschiedenartigen Fortsätzen versehenen Spermien der Daphnoiden und anderer Crustaceen zu, da man in ihrem Zellkörper den Kern fand. Er erscheint hell bläschenartig und ist mit einem Nucleolus versehen, und da diese Zellen recht umfangreich sein (bis 0,13 mm im Durchmesser halten) können, so haben sie in der Tat eine gewisse Ähnlichkeit mit Eizellen. Nur wird man darin kein ursprüngliches Verhalten sehen dürfen, denn die Crustaceen besitzen Spermien von

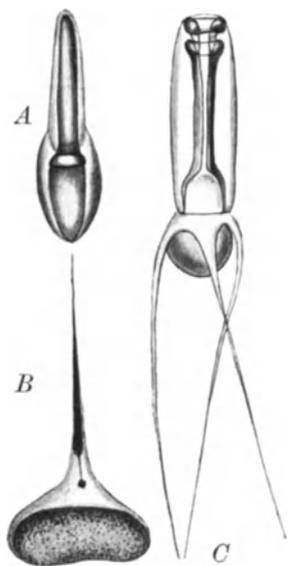


Abb. 61. Atypische Spermien A von *Gordius aquaticus*, B von *Palaemon adspersus*, C von *Homarus vulgaris*, unter der Chitinröhre, von den Fortsätzen umgebender Kern (nach RETZIUS, SPITSCHAKOFF und HERRMANN).

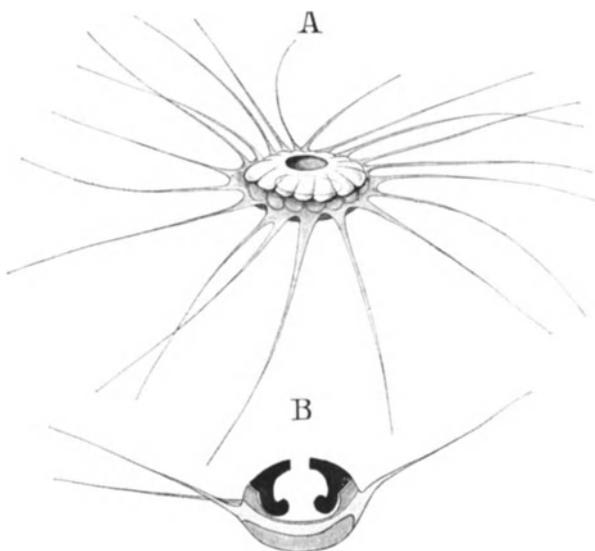


Abb. 62. Spermien des Flußkrebsses, A ausgebildet, B älteres Ausbildungsstadium im Durchschnitt, unter der (schwarzen) Chitinkapsel der (graugehaltene) Kern (nach G. HERRMANN).

der verschiedenartigsten Gestaltung. Neben solchen, die als typisch mit Kopf, Spitzenstück und Geißel versehen sind, treten andere auf, bei denen der typische Charakter zurückgeht, und wieder andere, welche durchaus abweichende Gestaltung zeigen und dennoch sich auf jene zurückführen lassen.

So kommen den Cariden eigenartige Spermien von Halbkugel- oder Scheibenform zu, die in der Hauptsache aus dem Kern mit umgebendem Cytoplasma und einem spießartigen, dem Centrosoma entstammenden Anhang bestehen. Ein Teil des Centrosomas ist noch in der gewöhnlichen Form erhalten, und von ihm geht ein Fädchen zu dem Spieß hin (Abb. 61 B).

Bei anderen Crustaceen nehmen die Spermien sowohl äußerlich wie auch in ihrer Struktur eine ganz abweichende Beschaffenheit an (Abb. 61 u. 62). Inhaltskörper des Cytoplasmas liefern ein neben dem Kern liegendes umfangreiches Gebilde, woraus eine Art „Chitinkapsel“ hervorgeht, die sich bei den einzelnen Dekapoden in verschiedener Weise gestaltet. Da-

bei erfährt auch das Centrosoma charakteristische Umformungen, und das Cytoplasma zieht sich zu langen Fortsätzen aus (Abb. 61 u. 62), die in geringerer oder größerer Zahl vorhanden sind. Die Spermien des Flußkrebse bieten ein Beispiel für das letztere Verhalten, auch bei ihnen findet man die Chitinkapsel, darunter der Kern und, vom Cytoplasma ausgehend die Fortsätze (Abb. 62).

Die Fortsätze sind jedenfalls ziemlich starr und dienen nicht eigentlich zur Bewegung, denn die Spermien erscheinen im Wasser unbeweglich. Offenbar handelt es sich dabei um Einrichtungen, die für das Ausführen der Befruchtung, d. h. für das Eindringen in das Ei von Bedeutung sind. So werden die Fortsätze zum Anheften an das Ei benutzt, wobei sich die Orientierung ergibt, daß der Kernanteil des Spermiums gegen die Eioberfläche gerichtet ist. Durch Platzen der Kapsel und den dadurch ausgeübten Druck wird der Kernanteil in das Ei getrieben, wobei die für die Befruchtung unwesentlichen Teile (Plasmafortsatz, Chitinkapsel usw.) an der Eioberfläche zurückgelassen werden. Doch braucht kaum bemerkt zu werden, daß sich der Vorgang entsprechend der verschiedenartigen Gestalt der Spermien in verschiedener Weise vollzieht, wie schon ein Blick auf die wenigen hier dargestellten Spermien erkennen läßt (Abb. 61 u. 62). Daß er nicht gleichartig verlaufen kann beim Flußkrebs, Hummer und Einsiedlerkrebs oder gar bei den Cariden, liegt nach der ganzen Ausbildung dieser Spermien auf der Hand. Dasselbe gilt für die Spermien der Daphnoiden, bei denen die sonnenartig von dem runden Körper ausstrahlenden Fortsätze oder die Ausfransungen am Ende der handförmigen Spermien zum Anheften dienen, um zu verhindern, daß sie fortgetrieben werden. Die dieser Einrichtung entbehrenden großen runden Spermien anderer Daphnoiden werden mit großer Sicherheit den Eiern (im Brutraum) zugeführt und trotz der anscheinend recht ungeeigneten Form dieser Spermien kommt die Befruchtung doch zustande. Aber wie erwähnt, wird man dieses Verhalten und die einfache Form dieser Spermien nicht als ursprünglich ansehen dürfen, sondern wird an eine Herleitung von typischen Spermien denken müssen, die allmählich zu einer derartigen Vereinfachung führte.

Abweichend gestaltete Spermien finden sich auch bei anderen Arthropoden. Bei den Skorpionen und Spinnen sind sie noch typisch gestaltet oder weichen davon erst wenig ab, während die Milben linsen-, spindel- oder keulenförmige, also recht abweichend gestaltete Spermien besitzen. Auch die Myriapoden haben neben typischen auch atypische Spermien, zum Teil von recht auffallenden und in ihrer Wirksamkeit schwer verständlichen Formen, es sei nur an die Doppelhüte der Julusspermien erinnert<sup>1)</sup>.

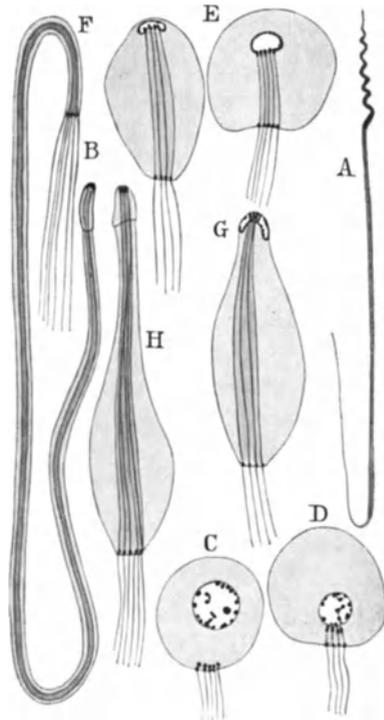


Abb. 63. *Paludina vivipara*. A Eupyrenes, B oligopyrenes Spermium, C—H Umbildung der Spermatide zum oligopyrenen Spermium unter Zurücktreten des Kernes und Ausbildung des Centrosomenapparates zum Mittelstück (nach MEVES).

### γ) Oligopyrene und apyrene Spermien.

Schon lange kennt man das Vorkommen verschiedenartiger Spermien bei ein und demselben Tier. Sowohl bei Wirbeltieren (Vögeln, Amphibien) wie Wirbellosen (Insekten, Anneliden, Nemertinen u. a.) fanden sich neben Spermien gewöhnlichen Umfangs solche, die bedeutend größer, unter Umständen

<sup>1)</sup> OETTINGER, R.: Spermatogenese der Myriapoden (Tachyjulius). Arch. f. Zellforsch. Bd. 3. 1909. — BÖSENBERG, M.: Spermatogenese der Arachnoiden. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 21, 1905. — KORSCHULT, E.: Morphologie und Genese abweichend gestalteter Spermatozoen. Verhandl. d. dtsh. zool. Ges. 1906.

doppelt so groß waren, was anscheinend auf Unterbleiben einer Teilung bei der Samenbildung zurückzuführen ist. Aber nicht nur die Größe, auch die Gestalt der Spermien kann von dem gewöhnlichen Verhalten stark abweichen, wofür die Prosobranchier das bekannteste Beispiel liefern, und unter ihnen wieder unsere Sumpfschnecke (*Paludina vivipara*).

Bei ihr sind regelmäßig, in ungefähr gleicher Anzahl, neben den typischen, mit korkzieherartig gewundenem Kopf versehenen Spermien solche von etwa doppelter Länge und größerer Dicke vorhanden, die sog. wurmförmigen (oligopyrenen) Spermien (Abb. 63, A u. B), deshalb so genannt, weil bei ihnen der Kern zu einem ungefähr halbmondförmigen, kleinen Gebilde reduziert ist, das dem langgestreckten, in der Hauptsache dem Chromosomenapparat entstammenden Mittelstück aufsitzt. Am entgegengesetzten Ende befindet sich ein Büschel von Geißeln (Abb. 63B). Der Chromatingehalt dieser atypischen Spermien hat bei der Spermatogenese eine starke Reduktion erfahren, während die Ausbildung der typischen (eupyrenen) Spermien in der gewöhnlichen Weise verläuft und der Kern dementsprechend den Kopf liefert.

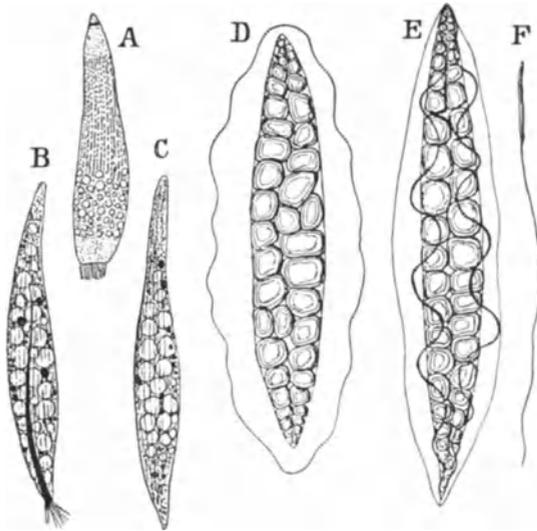


Abb. 64. Spermien von A *Cypraea caput serpentis*, B und C *Murex brandarius*, D *Pteroceras lambis*, E und F *Strombus lentiginosus* (nach KÖHLER u. BROCK).

einem Haarbüschel versehenen Spermien von *Turritella* und *Cerithium*. Den Schluß bilden die unbeweglichen, sehr großen Spermien von *Conus* und *Vermetes* (KUSCHAKEWITSCH, 1913). Einige solche atypische Spermien sind in Abb. 64 nach älteren Darstellungen wiedergegeben; wie man schon daraus erkennt, ist ihre Ausbildung eine recht verschiedene. Das scheint auch für ihr Verhältnis zu den eupyrenen Spermien zu gelten, indem sie, wie erwähnt, bei *Paludina* beide in ungefähr gleicher Zahl vorhanden sind, während bei *Aporrhais* auf neun typische nur ein atypisches Spermium kommt. Mit Recht wird in den neueren Arbeiten ein besonderes Gewicht auf die Entstehung und Bedeutung dieser oligo- und apyrenen Spermien gelegt<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> BROMAN, J.: Atypische Spermien und ihre Bedeutung. *Anat. Anz.* Bd. 21. 1902. — MEVES, F.: Oligopyrene und apyrene Spermien usw. *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 61. 1903. — RETZIUS, G.: Die Spermien der Gastropoden. *Biol. Untersuch.* Bd. 13. 1906. — FEDERLEY, H.: Das Chromatin bei der Spermatogenese von *Pygaera* usw. *Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre* Bd. 9. 1913. — KEMNITZ, G. A. v.: Spermatozoen-Dimorphismus. *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 12. 1914. — KUSCHAKEWITSCH, S.: Dimorphismus der Prosobranchierspermien. *Anat. Anz.* Bd. 37. 1910; *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 10 u. 15. 1913 u. 1921. — GOLDSCHMIDT, R.: Die Bedeutung der atypischen Spermatozoen. *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 15. 1921. — Die älteren Arbeiten von LEYDIG, v. BRUNN, BROECK, KÖHLER u. a. bei MEVES und den übrigen vorstehenden Verfassern. — ANKEL, W. E.: Spermatozoen-Dimorphismus. *Senckenbergiana* Bd. 6. 1924.

ANKEL<sup>1)</sup> hat sie unlängst bei *Bythinia* u. *Paludina* bis in die frühesten Stadien der Spermatogenese auf das eingehendste zurückverfolgt und spricht sich dahin aus, daß die atypischen Samenbildungsvorgänge als Störungen und Umleitungen ursprünglich vorhandener typischer Prozesse aufzufassen sind und daß sich auf diesem Wege überhaupt alle bisher bei den Prosobranchiern bekannt gewordenen Fälle von Spermien-Dimorphismus erklären lassen.

Vermutlich sind derartige Erscheinungen in der Spermatogenese der Tiere verbreiteter, als man annahm, denn wir wissen aus den Untersuchungen von MEVES, daß ein solcher Dimorphismus der Spermien auch bei Schmetterlingen vorkommt. Während bei einigen Prosobranchiern die letzten Teilungen der Samenbildungszellen unterbleiben und der Chromatinschwund bereits in den Spermatocyten oder gar schon in den Spermatogonien erfolgt, indem sich diese Zellen ganz ungewöhnlicherweise in die (atypischen) Spermien umwandeln, werden bei den Schmetterlingen (*Pygaera*, *Galleria*) die Teilungen bis zuletzt ausgeführt. Die Rückbildung des Kernes bzw. der in der Zelle verteilten, aus den Chromosomen hervorgegangenen kleinen Kerne geht also erst in den Spermiden vor sich (MEVES, FEDERLEY, KEMNITZ). Das Chromatin schwindet vollständig; die apyrenen Spermien bestehen also nur aus dem Schwanzfaden und entbehren des bei den eupyrenen Spermien gut ausgebildeten Kopfes (Kernes) mit dem Spitzenstück. Wie diese sind sie fadenförmig, erreichen aber die dreis- bis fünffache Länge der typischen Spermien.

Die auffallende Tatsache des Vorkommens von zweierlei Spermien bei demselben Tier mußte schon die älteren Beobachter zu Erklärungsversuchen veranlassen, und diese Versuche wiederholten sich ungefähr mit jeder darauf gerichteten Untersuchung, aber leider nicht mit entsprechendem Erfolg. Deshalb soll auf die einzelnen Versuche hier nicht weiter eingegangen werden; eigentlich stehen wir noch immer vor einem großen Rätsel. Zwar sollen gelegentlich auch atypische Spermien in Eier eindringen, wie KUSCHAKEWITSCH für *Aporrhais* feststellte, doch scheint dies (nach der geringen Zahl der Beobachtungen zu schließen) nur ausnahmsweise vorzukommen, auch würde es nach der Vorstellung, die wir uns vom Befruchtungsprozeß machen, bei der Chromatinarmut oder der Kernlosigkeit dieser Spermien kaum viel Erfolg haben. Das gleiche würde damit auch für die Geschlechtsbestimmung gelten, an die man als mögliche Aufgabe der zweiten Spermatozoenformen dachte, aber abgesehen von der geringen Wahrscheinlichkeit ist diese Auffassung durch R. GOLDSCHMIDTS Ausführungen widerlegt. Seine Beobachtungen an den Hoden von intersexuellen Männchen des Schwammspinners, bei denen die Zahl der atypischen Spermien bis zur völligen Verdrängung der typischen zunimmt, sprechen für die an und für sich wahrscheinliche Annahme, daß es sich um Degenerationserscheinungen handelt. Freilich liegt darin insofern noch keine befriedigende Erklärung, als die große Zahl der oligo- oder apyrenen Spermien sie nicht als ohne weiteres bedeutungslos erscheinen läßt.

#### δ) Entstehung und Ausbildung der Samenzellen (Spermatogenese).

Bei der Vielgestaltigkeit der Samenzellen und den verschiedenartigen, mit ihrer Ausbildung in Zusammenhang stehenden Hilfsmitteln ist es auf dem hier zur Verfügung stehenden Raum ganz unmöglich, eine auch nur einigermaßen erschöpfende Darstellung davon zu geben. Eine kurze Übersicht unter Hinweis auf die Hauptpunkte muß daher genügen. Zum Teil erforderte überdies das Verständnis einiger besonderer Spermatozoenformen das Eingehen auf ihre

<sup>1)</sup> ANKEL, W. E.: Der Spermatozoen-Dimorphismus bei *Bythinia tentaculata* und *Vivipara vivipara*. Zeitschr. f. Zellen- u. Gewebelehre. Bd. 1. 1924.

Entstehung, weshalb diese im vorstehenden schon mehrfach herangezogen würde.

Aus den die Anlage der Gonade darstellenden Keimzellen gehen durch Teilung als Stammzellen der Samenelemente die gewöhnlich recht umfangreichen Ursamenzellen hervor. Sie sind je nachdem in größerer oder geringerer Menge vorhanden und liefern durch Teilung die Spermatogonien. Auch die meist kleineren Zellen vermehren sich durch lebhaftere Teilung und lassen schließlich die Spermatocyten I. Ordnung entstehen, die zu etwas bedeutenderem Umfang heranwachsen.

Diese Zellen sind es, welche durch die 1. Reifungsteilung je zwei Spermatocyten II. Ordnung liefern, die ihrerseits durch die 2. Reifungsteilung in die 4 Spermatiden übergehen. Bei welcher dieser letzten Teilungen und in welcher Weise die Chromatinreduktion stattfindet, kann hier nicht verfolgt werden. Bisher hatte man es mit runden Zellen zu tun, und erst die Spermatiden machen die zur Ausbildung der Spermien führenden äußeren und inneren (gestaltlichen und strukturellen) Umwandlungen durch.

Bei den typischen Spermien handelt es sich naturgemäß um eine beträchtliche Streckung der Zelle, wobei sich außer dem Cytoplasma der Zellkern, das Centrosoma und seine Abkömmlinge sowie noch andere Bestandteile der Zelle (Sphäre, Mitochondrien usw.) beteiligen. Hinsichtlich dieser Vorgänge besteht trotz der großen Verschiedenheit in der Morphologie und Struktur der Spermien dennoch eine gewisse Einheitlichkeit, so daß es nicht so sehr darauf ankommt, ob man ein niedrig- oder höherstehendes Tier als Beispiel wählt, denn von den Poriferen und Cölenteraten bis zu den Wirbeltieren hinauf kehren die Hauptzüge der Spermatidenumwandlung wieder. Betrachten wir sie daher bei irgendeinem Tier, von dem sie genauer bekannt sind, etwa von der Weinbergsschnecke oder einem Salamander, so sehen wir in den runden Spermatiden den umfangreichen Kern, neben ihm den Zentralkörper, umgeben von der Sphäre. Das Centrosoma zeigt die Neigung, sich in zwei Körner zu teilen, die Ein-

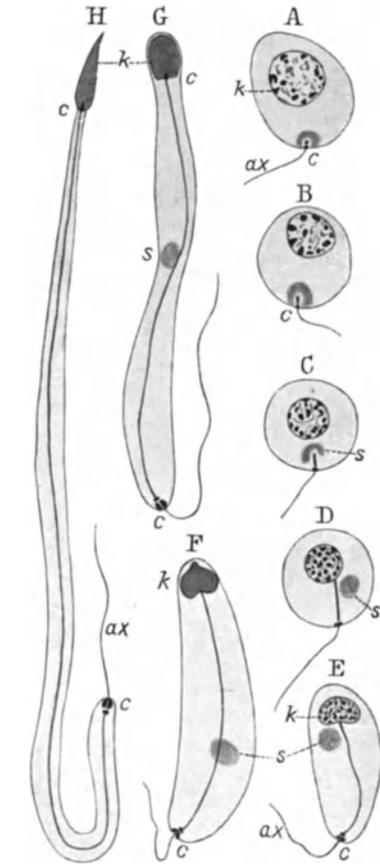


Abb. 65. Spermatiden der Weinbergsschnecke in aufeinanderfolgenden Stadien der Ausbildung zum Spermium (A—H). ax Achsenfaden, k Kern, s Sphäre, c Centrosoma (nach v. KORFF).

leitung zu den sehr verschiedenartigen Umwandlungen, die es bei seiner Beteiligung an der Ausbildung des Mittelstückes erfährt. Von ihm wächst vor allen Dingen der Achsenfaden aus, wodurch seine bleibenden Beziehungen zum Geißelapparat schon früh erkennbar sind (Abb. 65).

Die Sphäre kann sich vom Centrosoma trennen, um sich als „Idiozom“ an der Ausbildung des Spitzenstückes (Acrosoma) zu beteiligen, wozu mannigfache Lage- und Gestalts- bzw. Strukturveränderungen erforderlich sind. Damit

soll nicht gesagt sein, daß die Bildung des Spitzenstücks ausschließlich auf diese Weise erfolgen muß und nicht noch andere Teile des Cytoplasmas an seiner Ausbildung teilnehmen. Dasselbe gilt für die Umbildung des Centrosomas zum Mittelstück, die an und für sich zu recht verschiedenartigen Gestaltungen führt, wie bereits an den hier gewählten Tieren zu erkennen ist (Abb. 59 u. 60), aber durch die Anteilnahme anderer Zellbestandteile (Mitochondrien und ähnlichen Gebilden) noch komplizierter wird. Dies verhält sich bei den einzelnen Tierformen je nach Gestalt, Umfang und Struktur des Mittelstücks recht verschieden. Gleichzeitig gilt dies auch für die Verbindung des Centrosomenapparates (Mittelstücks) mit dem Kern und mit der Geißel (Abb. 65), wofür das gegebene Beispiel durch eine große Mannigfaltigkeit im Verhalten dieser Teile bei der Spermatogenese vieler Tiere ergänzt werden könnte.

Der Kern der Spermatide liefert in der Hauptsache den Kopf des Spermatozoons (Abb. 65), und sein Protoplasamantel wird immer schwächer, bis er schließlich auf eine äußerst dünne, auch mit geeigneten Färbmitteln und stärksten Vergrößerungen kaum oder überhaupt nicht mehr wahrnehmbare Lage vermindert wird. Bleibt der Kopf rund, wie es bei manchen Spermien der Fall ist, so braucht weiter keine Gestaltveränderung stattzufinden, die bei anderen durch Zuspitzen, Längsstrecken, Krümmen, Winden usf. erreicht wird. Dabei können, zumal bei Ausgestaltung der Spiralwindungen, noch andere Zellbestandteile, wie Mitochondrien, mitwirken. Besonders augenscheinlich sind die Umwandlungen des Kernes, die in Strukturveränderungen bestehen und sich in einer stets zunehmenden, zuletzt sehr starken Färbbarkeit der in hohem Maße zusammengedrängten Chromatinteile zu erkennen geben (Abb. 65). Damit ist, wenn das Spitzenstück ausgebildet, der Cytoplasamantel des Kopfes verdrängt ist, der Centrosomenapparat im Mittelstück seine Umgestaltung durchmacht, die Geißel völlig in die Länge gewachsen und ihre Differenzierung in Haupt-, Nebenfasern, undulierende Membran erlangt hat, die Ausbildung der typischen Spermien vollendet. Auf diejenige der atypischen Spermien, die entsprechend ihrer abweichenden Gestalt und Struktur weitgehenden Modifikationen unterworfen sein kann, mußte schon vorher (S. 67 und 68ff.) Rücksicht genommen werden.

Die mannigfachen Hilfseinrichtungen bei der Spermatogenese, wie Bildung von Cytophoren und Spermatozysten, Auftreten von Basal- und anderen Stütz- oder Nährzellen, können hier nicht behandelt werden. Außer auf die Spezialarbeiten über Samen und Samenbildung von BALLOWITZ, BENDA, F. HERMANN, JENSEN, KOLTZOFF, MEVES, RETZIUS und vielen anderen muß auf die zusammenfassenden Darstellungen von BALLOWITZ, HERMANN, MEVES, BUCHNER, KORSCHOLT und WALDEYER verwiesen werden<sup>1)</sup>.

#### e) Die Bewegungsweise der Spermien.

Entsprechend ihrer verschiedenartigen Gestaltung ist die Ortsbewegung der Spermien eine recht verschiedene. Den atypischen Spermien, soweit sie nicht

<sup>1)</sup> BALLOWITZ, E.: Sperma und Spermio-genese. Handwörterb. d. Naturwiss. Bd. 9. 1913 (außerdem zahlreiche Einzeluntersuchungen, angeführt bei BALLOWITZ, KORSCHOLT und HEIDER, WALDEYER). — HERMANN, F.: Struktur und Histogenese der Spermatozoen. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 2 u. 6. 1893 u. 1897. — JENSEN, O. S.: Struktur der Samenfäden. Bergen 1879. — JENSEN, O. S.: Spermatogenese. *Arch. de biol.* Bd. 4. 1883. — MEVES, F.: Struktur und Histogenese der Spermien. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 10. 1901 (außerdem zahlreiche Einzeluntersuchungen, angeführt bei KORSCHOLT-HEIDER, WALDEYER usf.). — RETZIUS, G.: Untersuchungen über Samen und Samenbildung bei Wirbellosen und Wirbeltieren. *Biologia generalis* Bd. 10—16. 1902—1911. — Außerdem die eingangs angeführten Zusammenstellungen über Morphologie und Genese der Spermien bei KORSCHOLT u. HEIDER u. WALDEYER, woselbst ausführliche Schriftenverzeichnisse gegeben sind.

über Bewegungsorgane verfügen oder fadenförmig sind, dürfte die Bewegungsmöglichkeit größtenteils fehlen, so daß sie ihr Ziel auf passivem Wege erreichen, wenn nicht Kontraktionen und Streckungen des Körpers oder seiner Fortsätze dennoch eine gewisse Bewegungsmöglichkeit gestatten. Diese kommt dann vor allen Dingen beim Eindringen in das Ei zum Ausdruck, auch scheint es, daß derartige Spermien im weiblichen Leitungsapparat die ihnen vorher so gut wie gänzlich fehlende Beweglichkeit erlangen. Bei den typischen Spermien ist die aktive Bewegung von vornherein durch die Geißelzellenform gewährleistet, und aus dieser ist sie denn auch hauptsächlich erklärt worden. Aber durch die große Verschiedenheit des Baues der Spermien und ihrer einzelnen Teile muß natürlich auch die Art ihrer Bewegung beeinflußt werden, es sei nur an die Spermien mit spiralig gewundenem Kopf oder an diejenigen erinnert, bei denen er Kugel-, Walzen- oder Grabscheitform hat, desgleichen an die dünnen fadenförmigen Geißeln oder die mit breitem, undulierendem Saum. Ebenso kommt auch die Kürze und Länge der Geißeln dabei stark in Betracht. Wie die Bewegung im einzelnen durch diese und andere Faktoren beeinflußt wird, dürfte nicht leicht festzustellen sein. Man hat es bei einigen, besonders bei den Spermien der Wirbeltiere versucht. Dabei sah man die Geißel in einer Ebene schwingen, sich in einem Kegelmantel bewegen oder wellenförmige Bewegungen ausführen. Die Bewegung der Spermien konnte annähernd geradlinig sein, zumal bei raschem Ausschlagen der Geißel, aber auch in Wellenlinien oder Spiraltouren erfolgen. Auch die Schnelligkeit der Bewegung ist eine sehr verschiedene und hängt außerdem von mancherlei äußeren Faktoren, wie Temperatur, Beschaffenheit des Mediums usw., ab. Für das Aufsuchen der Eier wie für das Eindringen in diese, zumal wenn damit das vorherige Auffinden eines Mikropylapparates verbunden ist, sind diese Einrichtungen von großer Bedeutung, doch bedürfen sie einer eingehenderen Klarstellung, als sie bisher erfuhren.

### ζ) Die Übertragung der Spermien.

Auf dem einfachsten Wege erfolgt die Übertragung der Spermien, wenn sie von dem männlichen Tier frei in das umgebende Wasser entleert werden, wohin das Weibchen vorher die Eier abgesetzt hatte. Bekanntermaßen geschieht dies außer bei vielen Wirbellosen noch bei den Fischen, und beträchtlich ist der Unterschied von dieser Methode auch dann nicht, wenn das Weibchen vom Männchen in einer Art Begattung umklammert und das Sperma über die vom Weibchen abgegebenen Eier ergossen wird, wie man es von den Fröschen kennt. Mit der besseren Ausbildung des Begattungsapparates erfolgt dann eine direkte Übertragung des Samens durch Einspritzen in die weiblichen Leitungswege. Recht verbreitet ist außerdem die Einrichtung, das Sperma mit Hilfe besonderer Vorrichtungen zu übertragen, die es ermöglichen, eine größere Samenmenge an oder in den Körper des Weibchens zu bringen. Dies kann dadurch geschehen, daß eine große Zahl von Samenfäden aneinandergeheftet und zu einem umfangreichen Komplex verbunden wird, wobei Drüsensekrete des Samenleiters als zentrale Achse der langgestreckten Spermamasse die Verkittung übernehmen können. *Spermatophoren* im eigentlichen Sinne kommen dadurch zustande, daß ebenfalls von Drüsensekreten zarte Kapseln von runder, birnen- oder flaschenförmiger, auch langgestreckter, schlauchförmiger Gestalt gebildet werden, welche die Samenmasse enthalten und sie nach Befestigung am weiblichen Körper oder Übertragen in die Leitungswege durch eine Öffnung entlassen (Abb. 66).

Derartige Spermatophoren finden sich bei den Würmern (Turbellarien, Oligochäten, Hirudineen u. a.), bei den niederen und höheren Krebsen, Spinnentieren, Tausendfüßern und Insekten, wie sie überhaupt bei den Gliedertieren recht verbreitet sind. Sehr bekannt

sind die langen Schläuche der Weinbergsschnecke (Fig. 66, A), die ungefähr die Form des sie beherbergenden peitschenförmigen Anhanges (Flagellums) am Genitalapparat wiederholen oder die sog. NERDTHAMschen Schläuche der Cephalopoden mit ihrem komplizierten Verschlussapparat, der für die Art und Zeit der Entlassung der von mehrfachen Hüllen umgebenen Samenmasse und damit für den Vollzug der Befruchtung der vom Weibchen abgegebenen Eier recht bedeutungsvoll ist. Das gilt besonders dann, wenn die Spermatophoren an bestimmten Stellen des Körpers befestigt werden, um erst später ihren Inhalt abzugeben.

Selbst bei den Wirbeltieren findet sich, wenn auch nur vereinzelt, die Übertragung des Samens durch Spermatophoren, und zwar ist dies bei den Urodelen der Fall, bei denen sie aus einer stiftförmigen Samenmasse bestehen, die in eine kegel- oder glockenförmige Gallerthülle eingefügt ist und beim Begattungsakt direkt von Kloake zu Kloake oder auch indirekt durch Aufnahme der vom Männchen beim Liebesspiel am Boden abgesetzten Spermatophore in die Kloake des Weibchens übertragen wird.

Das Zusammentreffen der männlichen mit den weiblichen Geschlechtszellen, ihr Eindringen in diese, die Umwandlungen, die sie dabei erfahren, gehören in das Gebiet der Befruchtung, deren Behandlung in einem besonderen Abschnitt erfolgt.

### 3. Parthenogenesis.

Zwar bedürfen die Eier im allgemeinen der Befruchtung, doch ist die Erscheinung nicht gerade selten, daß diese ausbleiben kann und die Eier sich trotzdem entwickeln. Dann spricht man von Parthenogenesis oder Jungferzeugung, die sowohl im Tierreich wie im Pflanzenreich vorkommt.

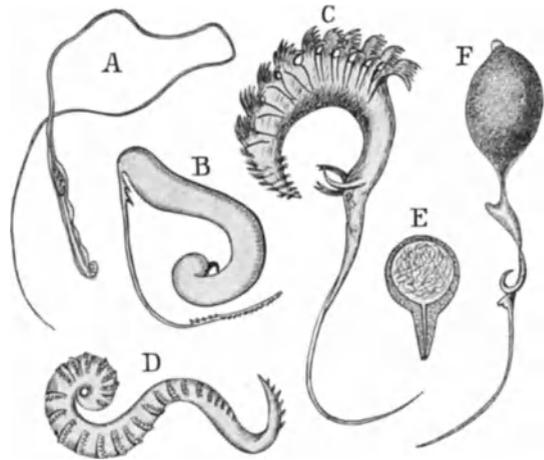


Abb. 66. Spermatophoren einiger Schnecken. A *Helix pomatia*, B *Parmacochlea Smithi*, C *Parmarion Weberi*, D *Microparmarion Frühstorferi*, E einer Heuschrecke (*Decticus verrucivorus*), F einer Grille (*Gryllus campestris*) (nach SIMROTH, v. SIEBOLD u. LESPÈS).

#### A. Apogamie und Parthenogenesis der Pflanzen.

Die Pflanzen zeigen insofern recht komplizierte Verhältnisse, als bei ihnen Entwicklungsvorgänge auftreten, die den von einer Eizelle ausgehenden sehr ähnlich sind und dennoch einen anderen Ausgangspunkt haben. Es sind die als Apogamie bezeichneten Erscheinungen, bei denen nicht die Eizelle, sondern eine andere Zelle des Embryosackes die Entwicklung zum Embryo durchmacht, also eine somatische (vegetative) Zelle im Gegensatz zur Keimzelle. Wenn es sich dagegen um die Entwicklung der unbefruchteten Eizelle handelt, liegt echte Parthenogenesis vor.

Apogamie scheint nicht sehr verbreitet zu sein; ziemlich häufig findet sie sich an den Prothallen der Farne, nur selten dagegen bei Phanerogamen, so bei einer ganzen Anzahl Arten der Gattung *Alchemilla* (Frauenmantel). Ihr Verhalten ist insofern besonders lehrreich, als Apogamie und Parthenogenesis direkt nebeneinander an demselben Embryosack auftreten (Abb. 67). Während sich die Eizelle parthenogenetisch entwickelt, kann aus einer ihrer Synergiden oder einer der Antipoden ebenfalls ein Embryo entstehen (Abb. 67, A), ebenso wie aus anderen Zellen des Nucellus (Abb. 67, B). Das sind also Zellen vegetativer

(somatischer) Herkunft, und der Gegensatz zu der parthenogenetischen Entwicklung der Eizelle liegt auf der Hand<sup>1)</sup>.

Auch die Parthenogenese ist im Pflanzenreich keine gewöhnliche Erscheinung, und zwar sind es hier ebenfalls niederstehende Abteilungen (Algen), bei denen sie angetroffen wird. Immerhin ist sie bei höheren Pflanzen häufiger als die Apogamie, wofür wieder die Gattung *Alchemilla* (Abb. 67), sowie *Hieracium* und *Taraxacum* Beispiele liefern.

Bei der Apogamie sowohl wie bei der Parthenogenese spielt die Chromosomenzahl eine Rolle, und WINKLER unterscheidet generative Apogamie und Parthenogenesis oder somatische Apogamie und Parthenogenesis, je nachdem die Ausgangszellen die haploide Chromosomenzahl der Gametophyten oder die diploide Chromosomenzahl des Sporophyten aufweisen.

Der Unterschied in der Chromosomenzahl beruht darauf, daß die Ausgangszelle des Sporophyten bei der Verschmelzung zweier Zellen des Gametophyten

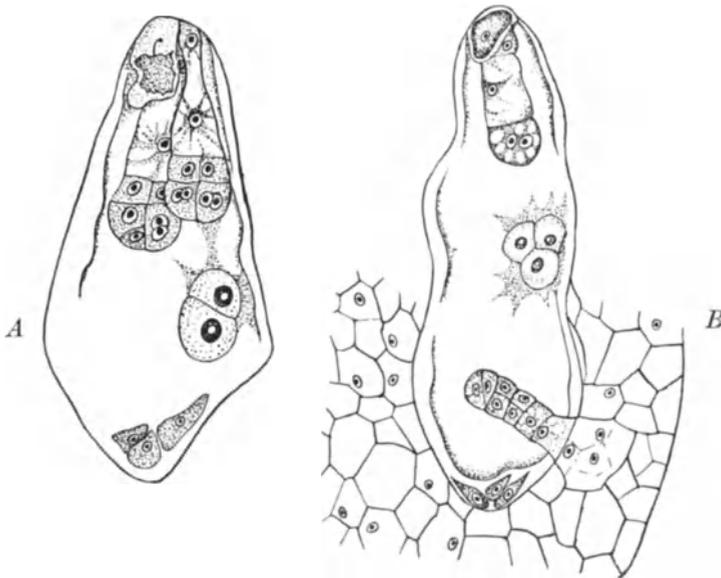


Abb. 67. Teil des Embryosackes von *Alchemilla sericata* mit einer teilweise verschleimten Synergide (oben links) und zwei Embryonen, deren einer aus der fehlenden Synergide entstand, weiter unten 2 Polkerne und unten die 3 Antipoden. B Teil des Embryosackes mit umgebendem Nucellargewebe, oben eine Synergide, daneben der vierzellige Embryo, weiter unten 3 Polkerne, ganz unten die 3 Antipoden, darüber der zweite, aus einer Nucellarzelle entstandene Embryo (*A. pastoralis*) nach MURBECK (1902).

die doppelte (diploide) Chromosomenzahl erwirbt. Unterbleibt die Zellvereinigung, so gilt dies ebenfalls für die Verdoppelung der Chromosomenzahl. (Man vergleiche hierzu den folgenden Abschnitt über den Generationswechsel S. 93 ff.). Also wird in diesem Falle die einfache (haploide) Chromosomenzahl beibehalten.

Jedoch kann die Chromosomenzahl auch diploid sein, und zwar dadurch, daß die Reduktionsteilung unterbleibt<sup>2)</sup>. Nimmt man z. B. den Fall der *somatischen Apogamie* an, so geht der Gametophyt aus einer vegetativen Zelle des

<sup>1)</sup> MURBECK, S.: Parthenogenetische Embryobildung in der Gattung *Alchemilla*. — Anomalien im Bau des Nucellus und Embryosackes bei *Alchemilla*. Lunds univ. arsskrift Bd. 36 u. 38. Lund 1901 u. 1902. — Man vgl. auch H. WINKLER u. A. ERNST.

<sup>2)</sup> Wesen und Verlauf der Reduktionsteilungen können hier nicht behandelt werden; man vergleiche hierzu den Abschnitt über Ei- und Samenreifung bei Darstellung der Reifungs- und Befruchtungsvorgänge (nächster Abschnitt dieses Bandes).

Sporophyten hervor; diese hat jedoch die diploide Chromosomenzahl, welche infolgedessen auch den aus ihr entstehenden Gametophytenzellen zukommt. Wie erwähnt, wird der Vorgang an den Prothallien der Farne nicht selten angetroffen, wo er, wie bei den Moosen, als Aposporie bezeichnet wird. Nur selten, und mehr als Ausnahme zu betrachten, tritt die somatische Apogamie bei den Blütenpflanzen auf, wie schon erwähnt wurde.

*Generative Apogamie* liegt vor, wenn (ebenfalls bei den Farnen) aus den Zellen der Wedel (Sporen) Prothallien (Gametophyten) entstehen, deren Zellen sich zu Embryonen entwickeln und, weil aus normalen Sporen hervorgegangen, die haploide Chromosomenzahl aufweisen. Letztere kommt auch dem Sporophyten zu, der sich aus dem Embryo entwickelt. Diese generative Apogamie scheint bei den höheren Pflanzen nicht vorzukommen.

Das gleiche gilt für die *generative Parthenogenesis*, d. h. für die Entwicklung unbefruchteter Eizellen mit einfacher (haploider) Chromosomenzahl, welcher Vorgang bei Algen (Conjugaten) beobachtet wurde. Besonders (und schon seit langem) war auch *Chara crinita* dafür bekannt, doch hat sich diese Form der Parthenogenesis als somatische herausgestellt, da sie nicht mit der haploiden Chromosomenzahl (12), sondern mit der diploiden (24) verbunden ist (A. ERNST, WINKLER).

Die *somatische Parthenogenesis*, bei der sich eine Eizelle mit diploider Chromosomenzahl zum Embryo entwickelt, ist häufiger und findet sich außer bei Farnen auch bei einer Anzahl Blütenpflanzen (*Alchemilla*, *Antennaria*, *Hieracium*, *Thalictrum*, *Taraxacum* u. a.). Die Eizelle müßte, insofern sie dem Gametophyten angehört, haploid sein. Wenn sie trotzdem diploid ist, so kann dies (ähnlich wie bei der Apogamie) durch direkte Entwicklung einer Sporophytzelle zum Gametophytenembryo oder durch dessen Entwicklung aus einer Spore geschehen, bei deren Ausbildung die Reduktionsteilung nicht stattfand. Näheres hierüber und wie es sich damit bei den verschiedenen durch Parthenogenese ausgezeichneten Pflanzen verhält, findet man bei H. WINKLER (1913 und 1920). Dort wird auch eingehend Ursache und Herkunft der Parthenogenese sowie die von A. ERNST vertretene Anschauung von der Bastardierung als Ursache der Apogamie und Parthenogenesis behandelt.

## B. Verbreitung der natürlichen Parthenogenesis bei den Tieren.

Schon lange war es aufgefallen, daß bei manchen Tieren nur Weibchen auftraten und Männchen überhaupt nicht oder nur zeitweise zu finden waren.

Diese Wahrnehmung veranlaßte schon BONNET (1762), Blattlausweibchen durch eine lange Reihe von Generationen isoliert zu züchten und dadurch die Möglichkeit der Erzeugung von Nachkommen ohne die Mitwirkung männlicher Tiere zu erweisen. Eine solche Art der Fortpflanzung wurde später als Parthenogenesis oder Jungferzeugung durch die Untersuchungen von R. LEUCKART, TH. v. SIEBOLD u. a. einwandfrei festgestellt. Das geschah hauptsächlich bei den Insekten, von denen außer den Blatt- und Rindenläusen die Bienen und Wespen, Blatt-, Gall- und Schlupfwespen, also die Hautflügler (auch die Ameisen), sowie einzelne Schmetterlinge (besonders die Psychiden) und Zweiflügler (Chironomiden), aber auch Vertreter der übrigen Ordnungen, z. B. die Phasmiden unter den Geradflüglern oder die Gattung *Otiorynchus* unter den sonst immer zweigeschlechtigen Käfern durch das Vorkommen der Parthenogenese ausgezeichnet sind.

Von den übrigen Gliedertieren scheinen sich einzelne Myriapoden auf parthenogenetischem Wege fortzupflanzen zu können, und dasselbe wird von einigen Spinnen angegeben, während das Vorkommen der Parthenogenese bei verschiedenen Milben sicherer ist. Dagegen neigen die niederen Crustaceen (Entomostraken) recht stark dieser Art der Fortpflanzung zu, die wir sowohl bei den Ostracoden wie bei den Phyllopoden, und zwar bei den letzteren ungemein verbreitet finden; es sei nur an die Branchipoden *Apus* und *Artemia* sowie an unsere Daphniden

und andere Cladoceren erinnert, die zwar im allgemeinen eine cyclische Fortpflanzung (parthenogenetische Generationen mit Auftreten von Männchen, also mit zweigeschlechtigen Generationen abwechselnd) zeigen, aber auch acyclisch werden, d. h. nur noch parthenogenetische Generationen haben können.

Außer bei den Arthropoden ist Parthenogenese eine häufige Erscheinung bei den Rädertieren. Wie bei den anderen durch Parthenogenese ausgezeichneten Tieren gibt es auch bei ihnen solche, deren Männchen (abgesehen von den Geschlechtsunterschieden) eine den Weibchen ungefähr entsprechend hohe Organisation zeigen und anscheinend stets zweigeschlechtig auftreten, wie dies für die marinen *Saisoniden* und einige wenige Süßwasserarten (*Rhinops vitrea* und *Proales Wernecki*) gilt. Sonst pflegen die Rädertiere mit dem mehr oder weniger weitgehenden Geschlechtsdimorphismus und der Rückbildung der Männchen in Größe und Organisation die parthenogenetische Fortpflanzung anzunehmen, bei der mehrere Generationen aufeinander folgen, um dann von einer zweigeschlechtigen Generation unterbrochen zu werden. Einige jedoch, wie die Philodiniden, darunter die ungemein häufige Gattung *Rotifer*, deren Vertreter überall zu finden sind, machen davon eine Ausnahme, indem trotz der vielen darauf gerichteten Bemühungen von keinem Beobachter Männchen gesehen wurden und somit eine ständige parthenogenetische Fortpflanzung zu bestehen scheint<sup>1)</sup>.

Parthenogenese kommt auch unter den Nematoden vor, obwohl diese für gewöhnlich, sei es, daß sie als Schmarotzer oder frei leben, zweigeschlechtig sind. Nun ist bei landlebenden Nematoden die Erscheinung zu beobachten, daß die Männchen zurücktreten, die Weibchen aber anfangen, in den Ovarien auch Spermatozoen hervorzubringen; sie werden also Hermaphroditen und üben Selbstbefruchtung aus. Eine Begattung durch die ebenfalls noch vorhandenen Männchen scheint selten und nicht einmal erfolgreich zu sein. Bei anderen Nematoden, deren Männchen nur in ganz geringer Zahl vorhanden sind, führen diese anscheinend die Begattung gar nicht mehr aus. Die Weibchen werden auch bei ihnen [*Rhabditis aberrans*]<sup>2)</sup> hermaphroditisch; zwar werden die Eier noch besamt, aber eine eigentliche Befruchtung findet nicht statt, da die Spermien im Eiplasma zugrunde gehen, d. h. ohne Ausführung der Kernverschmelzung aufgelöst werden. Also entwickeln sich diese Eier auf parthenogenetischem Wege, wie auch jene anderen Nematoden nach Aufbrauchen ihres Spermiovorrats zur Parthenogenese übergehen.

In weitgehender Weise sind die Vorgänge verändert, die wir bei den digenetischen Trematoden als Parthenogenese ansehen. In dem aus der Larve (dem Miracidium) eines Distomum entstandenen Keimschlauch, der Sporocyste, liegen die schon aus der Larve übernommenen Keimzellen frei in der Leibeshöhle oder entstehen weiterhin aus wandständigen Zellen. Wenn sich in einem bestimmten Bezirk, zumal am Hinterende der Sporocyste, etwas umfangreiche Ansammlungen von Keimzellen finden, so spricht man wohl auch von einem (rudimentären) Ovarium und sieht also die es zusammensetzenden Zellen als Eier an, aus denen die neue Generation (der Rediten oder Cercarien) hervorgeht<sup>3)</sup>. Deren Entstehung wäre also eine Embryonalentwicklung und die Fortpflanzung eine geschlechtliche. Trifft dies zu, so müßten an den Keimzellen Reifungs-

<sup>1)</sup> LAUTERBORN, R.: Rotatoria. Handwörterb. d. Naturwiss. Bd. 8. 1913. — WESENBERG-LUND, C.: The males of the Rotifera. Danske vidensk. selsk. skrift. Jg. 8, Bd. IV, H. 3. 1923.

<sup>2)</sup> KRÜGER, E.: Fortpflanzung und Keimzellenbildung von *Rhabditis aberrans*. Zeitschrift f. wiss. Zool. Bd. 105. 1913.

<sup>3)</sup> SSINTZIN, TH.: Können die digenetischen Trematoden sich auf ungeschlechtlichem Wege fortpflanzen? Biol. Zentralbl. Bd. 29. 1909.

teilungen auftreten, und diese sind auch beschrieben worden [REUSS, CARY<sup>1</sup>]. Danach wird nur *ein* Richtungskörper gebildet; eine Zahlenreduktion der Chromosomen findet nicht statt, die Kerne sind also diploid, und man hätte demnach eine somatische Parthenogenese im Sinne von WINKLER vor sich.

Nun sind die gesamten Organisationsverhältnisse der „parthenogenetischen“ Generationen (Sporocysten und Redien) der Trematoden so stark verändert, daß die Zurückführung ihrer Keimzellen auf diejenigen der rein geschlechtlichen Generation, d. h. des ausgebildeten Distomum, recht schwierig ist. Die Entstehung der Keimzellen erscheint sehr regellos, und ihre Beziehung zu den somatischen Zellen des Keimschlauches scheint eine recht enge zu sein, so daß ein Vergleich mit der Apogamie bei den Pflanzen naheliegt (S. 75).

Möglicherweise könnte dies noch mehr für diejenigen Fortpflanzungskörper gelten, wie wir sie als Gemmulae bei den Schwämmen und als Statoblasten bei den Bryozoen finden (vgl. S. 40 ff.). Zwar ist man geneigt, sie aus einer Ansammlung gleichartiger Zellen im Innern des Körpers hervorgehen zu lassen, aber die Möglichkeit besteht immerhin, daß diese Zellgruppen durch Teilung einer einzigen Zelle entstehen. Dann hätte man die Entwicklung einer somatischen Zelle zu einem Keim, d. h. eine apogame Fortpflanzung, wie bei manchen Pflanzen, vor sich. Ob dies zutrifft und diese Auffassung haltbar ist, wäre durch darauf gerichtete Untersuchungen zu entscheiden.

### C. Natürliche Parthenogenesis und Geschlecht der Nachkommen.

Beinahe als Selbstverständlichkeit erscheint es, daß parthenogenetische Weibchen ebensolche hervorbringen, denn darauf beruht die rasche Generationsfolge und die starke Vermehrung, die besonders während der Sommermonate bei Blattläusen, Wasserflöhen und Rädertieren zu beobachten ist. Unter Umständen wird die Erzeugung parthenogenetischer Generationen durch lange Zeiträume, anscheinend sogar dauernd, fortgesetzt.

Bekannt sind WEISMANN'S Beobachtungen an Muschelkrebsen (*Herpetocypris reptans*), die durch 28 Jahre in ungefähr 150 Generationen ausschließlich parthenogenetisch gezüchtet wurden, ohne in ihrer großen Fruchtbarkeit und Lebensfähigkeit irgendwie beeinflußt zu sein<sup>2</sup>). Letzteres gilt auch von den Daphniden, die zwar für gewöhnlich poly- oder monocyclisch sind, d. h. nach parthenogenetischer Fortpflanzung mehrmals oder einmal im Jahr (gegen den Herbst) zur zweigeschlechtigen Fortpflanzung übergehen, aber auch acyclisch werden, nämlich nur noch parthenogenetische Generationen aufweisen können. Ebenso gehen die Blattläuse unter gewissen Lebensverhältnissen aus der ihnen sonst eigenen cyclischen zu einer acyclischen Fortpflanzung über, indem andauernd parthenogenetische Generationen aufeinanderfolgen und daß dieses auch für Rädertiere (Philodinen) gilt, wurde bereits vorher erwähnt.

In allen diesen Fällen treten also nur weibliche Tiere auf, und die Weibchen bringen auf parthenogenetischem Wege immer wieder Weibchen hervor. Beim Übergang zur cyclischen Fortpflanzung müssen aber aus den parthenogenetischen Eiern auch Männchen entstehen, und es fragt sich, welche Faktoren dabei in Betracht kommen. Daß die äußeren Lebensverhältnisse eine Rolle spielen, kann kaum einem Zweifel unterliegen, doch kommen auch innere Ursachen in Frage, wie schon WEISMANN auf Grund seiner an den Daphniden gemachten Wahrnehmungen aussprach. Nach Ablauf einer gewissen Zeit, und nachdem eine Anzahl Generationen aufeinander folgte, treten die Geschlechts-tiere auf.

Begreiflicherweise hat man auch bei den Eiern nach Anzeichen gesucht, welche ihre Bestimmung nach der einen oder anderen Richtung erkennen ließen,

<sup>1</sup>) REUSS, H.: Die Cercarie und Sporocyste des *Distomum duplicatum*. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 74. 1903. — CARY, L. R.: The life history of *Diplodiscus temporatus*. Zool. Jahrb., Abt. f. Morphol. Bd. 28. 1910.

<sup>2</sup>) Gezüchtet 1884—1912 von A. WIESMANN: Vorträge über Deszendenztheorie. Jena 1913.

sowie die parthenogenetischen von den befruchtungsbedürftigen Eiern unterschieden. Wenn auch hier das Problem der Geschlechtsbestimmung nicht aufgerollt werden kann, denn dazu ist es viel zu umfangreich und erfährt außerdem eine besondere Behandlung, so muß diese Frage wegen ihrer großen Bedeutung für die Parthenogenese doch immerhin gestreift werden.

Zunächst war man geneigt, einen Unterschied parthenogenetischer Eier von befruchtungsbedürftigen darin zu sehen, daß die ersteren nur einen, letztere aber zwei Richtungskörper bildeten, die zweite Reifungsteilung also nicht erfolgte. Dies fand man in der Tat durch eine ganze Reihe von Untersuchungen an Cladoceren, Branchiopoden, Dipteren, Aphiden, Rotatorien, Nematoden und Trematoden bestätigt. Infolge der ausbleibenden Reduktion erhielten diese auf parthenogenetischem Wege entstehenden Tiere die diploide Chromosomenzahl.

Dann stellte sich aber heraus, daß auch bei parthenogenetischen Eiern zwei Reifungsteilungen stattfinden können, und dennoch sind diese Tiere (Gall- und Blattwespen, Psychiden, Phasmiden u. a.) diploid, da keine Reduktion stattfindet, sondern beide Teilungen Äquationsteilungen sind. Es scheint aber auch, als ob der zweite Richtungskörper (bei *Artemia* nach A. BRAUER) zwar gebildet, aber wieder einbezogen und sein Kern mit dem Eikern vereinigt werden kann, so daß er gewissermaßen die Rolle des Spermakerns spielt und die diploide Zahl auch in diesem Falle wieder hergestellt wird.

Ein diesem Verhalten entsprechender Vorgang wurde neuerdings von J. SEILER auch für die *Psychiden* festgestellt und schon früher bei der künstlichen Parthenogenese des Seesterneies beobachtet (O. HERTWIG, BUCHNER). Außerdem kann aber die haploide Chromosomenzahl auch erst nachträglich, d. h. mit beginnender Embryonalentwicklung, nämlich während der Eifurchung durch Verdopplung der haploiden Zahl infolge von Kernverschmelzung beseitigt werden, wie dies J. SEILER ebenfalls für die (obligatorische) Parthenogenese der *Psychiden* beschreibt.

Der Einfachheit wegen nehmen wir an, daß es sich um parthenogenetische Weibchen handelt, die wieder Weibchen hervorbringen und so fort, in mehr oder weniger langer Generationsfolge. Wie steht es aber nun mit der (bei cyclischer Fortpflanzung) schließlich eintretenden Männchenerzeugung. Hält man sich an die Rädertiere, so stellen sie zwar einen anscheinend besonderen, aber sehr einleuchtenden Fall dar. Bei ihnen können mindestens zwei Arten von Eiern gebildet werden, nämlich dickschalige, befruchtungsbedürftige Dauereier (Winter-eier) und dünnchalige Subitaneier (Sommereier). Aus den Dauereiern entwickeln sich Weibchen, die sich parthenogenetisch durch Subitaneier fortpflanzen und ebensolche Weibchen hervorbringen (obligatorische Parthenogenese), bis dann eine andere Art, angeblich auch morphologisch abweichender Weibchen auftritt, aus deren befruchteten (Dauer-)Eiern Weibchen hervorgehen, während ihre unbefruchteten Eier Männchen liefern (fakultative Parthenogenese). Vermutlich gilt ähnliches auch für andere, sich auf parthenogenetischem Wege fortpflanzende Tiere, nur ist damit über die Entstehungsweise der Männchen noch nichts gesagt. Allerdings besteht ein Unterschied, indem die befruchteten Eier wie die parthenogenetischen Weibcheneier diploid, die unbefruchteten (Männchen-)Eier dagegen haploid sind. Geschlechtsbestimmende Ursachen können dabei durch die Art der Chromosomenverteilung eine Rolle spielen.

Wenn neuerdings (O. STORCH, 1923) gegenüber den befruchtungsbedürftigen, den gewöhnlichen Reifungsprozeß durchlaufenden Eiern von einem mit dem Ausfall der Reduktionsteilung verbundenen, in ganz besonderer Weise sich abspielenden Verlauf der Reifungsteilung bei obligatorischen parthenogenetischen Eiern die Rede ist und infolgedessen die typisch miktischen jenen amiktischen Vorgängen gegenübergestellt werden, so bedarf dies im Hinblick auf das Verhalten parthenogenetischer Eier anderer Tiere einer Bestätigung.

Die für die Rädertiere geltenden Verhältnisse verglich man mit denen bei den Hautflüglern speziell mit der Honigbiene, die mit Recht als das klassische Objekt sowohl hinsichtlich dieser Untersuchungen wie der darauf begründeten Spekulationen zu betrachten ist, denn auch bei ihr entstehen nach der seit DZIERZON, SIEBOLD, LEUCKART immer wieder vertfochtenen, wenn auch vielfach bekämpften Anschauung aus befruchteten Eiern die Weibchen (Arbeiterinnen und Königinnen), aus unbefruchteten Eiern die Männchen (Drohnen). Erstere wären infolgedessen diploid, letztere haploid, wie durch eingehende, mit Hilfe feinsten moderner Technik ausgeführter Untersuchungen erwiesen schien (PETRUNKEWITSCH, MEVES, NACHTSHEIM u. a.). Und doch wurden Zweifel laut sowohl am Zutreffen dieser Befunde und ihrer Deutungen, wie auch daran, daß Drohnen nur aus unbefruchteten und Weibchen nur aus befruchteten Eiern entstünden. Vielmehr sprechen manche Beobachtungen dafür, daß Hymenopterenweibchen auch aus unbefruchteten und Männchen aus befruchteten Eiern entstehen können. Die haploide Chromosomenzahl der letzteren würde damit in Wegfall kommen; sie wird aber auch ohnedies bestritten. Es scheint, daß die Geschlechtsbestimmung auch hier auf die Natur der Chromosomen und ihre Verteilung zurückzuführen ist.

Einstweilen liegen diese Verhältnisse abermals recht im Unklaren und selbst die Sekrettheorie als geschlechtsbestimmende Ursache taucht im Anschluß an GOLDSCHMIDTS Enzymlehre wieder auf. Eingehendere Behandlung findet die Frage bei H. WINKLER, P. HERTWIG und NACHTSHEIM, woselbst die betreffende Literatur zu finden ist, auch seien die neueren Arbeiten von J. SEILER, NACHTSHEIM, O. STORCH, TAUSON, NACHTWEY und C. BÖRNER genannt<sup>1)</sup>.

#### D. Die künstliche Parthenogenesis.

Der bisher besprochenen natürlichen Parthenogenesis steht die auf experimentellem Wege, durch verschiedene Mittel hervorgerufene künstliche Parthenogenesis gegenüber. Bei Tieren mit befruchtungsbedürftigen Eiern (Insekten, z. B. Spinnern, Nematoden, Seesternen) kommt es vor, daß sie zur Parthenogenese hinneigen, und wenn die Befruchtung ausbleibt, einen mehr oder weniger weitgehenden Anlauf zur Embryonalentwicklung nehmen, sie aber auch fortsetzen und zu Ende führen können. Dies soll ausnahmsweise beim Seidenspinner der Fall sein und gab Veranlassung zu TICHOMIROWS bekannten Versuchen, die darin bestanden, durch Eintauchen der Eier in Schwefelsäure oder durch mechanische Reizmittel (Bürsten oder Reiben zwischen Tüchern) die Neigung zur parthenogenetischen Entwicklung zu befördern, was bis zu einem gewissen Grade gelang. Mechanische Reize wurden auch bei anderen Eiern angewendet, z. B. Schütteln von Echinodermeneiern im Reagensglas oder Anstechen von Froscheiern (traumatische Parthenogenese). Meist war es aber die Anwendung chemisch-physikalischer Reizmittel, wodurch die besten Ergebnisse erzielt wurden, und zwar besonders an Seeigelleiern. Um den osmotischen Druck der umgebenden Flüssigkeit zu steigern, wurden hypertonsische Lösungen von  $MgCl_2$ ,  $CaCl_2$ ,  $MnCl_2$ ,  $KCl$  und  $NaCl$  verwendet, ebenso Alkalien ( $NaOH$ ), Säuren ( $CO_2$  und Fettsäuren), Harnstoff, Zuckerlösungen, Narkotica, Gifte (Chloroform, Strychnin) und noch andere Mittel. In dem mit den genannten Stoffen versetzten Seewasser verblieben die Objekte eine gewisse, bei den Versuchen

<sup>1)</sup> HERTWIG, P.: Haploide und diploide Parthenogenese. Biol. Zentralbl. Bd. 40. 1920. — NACHTSHEIM, H.: Sind haploide Organismen lebensfähig? Ebenda Bd. 41. 1921. — NACHTSHEIM, H.: Gynandromorphismus und Geschlechtsbestimmung bei Phasmiden. Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 30. 1923. — SEILER, J.: Geschlechtschromosomen-Untersuchungen an Psychiden. Arch. f. Zellforsch. Bd. 15 u. 16. 1921/22. — SEILER, J.: Die Parthenogenese der Psychiden. Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 31. 1923. — STORCH, O.: Parthenogenese und Eireifung der heterogenen Rädertiere. Ebenda Bd. 30. 1923 u. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. Bd. 45, S. 1924. — TAUSON, A.: Reifungsprozesse parthenogenetischer Eier von Asplanchna. Z. f. Zellen- u. Gewebelehre 1. Bd. 1924. — NACHTWEY, R.: Keimbahn, Organogenese etc. von Asplanchna. Z. f. wiss. Zool. 126. Bd. 1925. — BÖRNER, C.: Über Jungferzeugung und Geschlechtsbestimmung bei der Biene. Jahresber. d. naturwiss. Ver. Naumburg 1924. BÖRNER, C.: Die Folge der Reifeteilungen auf Grund der tokontologischen Analyse der Organismenentwicklung. Zoolog. Anzeiger 64. Bd. 1925.

als geeignet befundene Zeit, um dann wieder in ihr gewöhnliches Medium zurückgebracht zu werden und sich hier weiter zu entwickeln.

Entwicklungsregend wirkt auch die Besamung mit Spermien, die durch Radiumbestrahlung funktionsunfähig gemacht waren, wohl in das Ei eindringen, aber hinsichtlich ihrer Kernsubstanz wirkungslos bleiben, indem diese völlig ausgeschaltet wird und insofern nur die des Eies in Betracht kommt, so daß parthenogenetische Entwicklung vorliegt. Das gleiche gilt für die Besamung mit artfremdem Sperma, bei der zwar ebenfalls ein Eindringen der Spermien und sogar eine Kernverschmelzung erfolgt, nachträglich aber die männliche Kernsubstanz wieder entfernt wird, wodurch die Entwicklung auch hier als eine parthenogenetische erscheint.

Außer mit Eiern von Seeigeln und Seesternen wurden erfolgreiche Versuche zur Herbeiführung künstlicher Parthenogenese angestellt mit Nematoden (*Rhabditis*), Anneliden (*Chaetopterus*, *Amphitrite*, *Ophelia*, *Polynoë*, *Thalassema*), Mollusken (*Mactra*, *Dentalium*), Cyclostomen (*Petromyzon*), Fischen (Forelle) und Amphibien (*Triton*, *Rana*, *Bufo*).

Man wird nicht erwarten dürfen, daß die Ergebnisse dieser Versuche gleich ergebnisreiche und weitgehende sind. Im Gegenteil gelingt es bei manchen der genannten Tiere nur, die Entwicklung in Gang zu bringen, so daß die ersten Furchungen des Eies vollzogen werden, oder die Furchung wird zwar weitergeführt, aber die Embryonalentwicklung gelangt nur etwa bis zur Ausbildung der Blastula. Unter Umständen wird auch diese überschritten, und der Stillstand tritt erst später ein. In anderen Fällen jedoch wird die Entwicklung bedeutend weiter fortgeführt, so brachten schon die bekannten Versuche des Entdeckers dieser höchst erfolgreichen Methode J. LÖBS die Seeigelentwicklung bis zum Pluteusstadium, DELAGE führte sie darüber hinaus, wie auch SHEARER und LLOYD eine Anzahl Larven die Metamorphose durchmachen und junge Seeigel daraus hervorgehen sahen. Es ist an und für sich nicht leicht, die pelagischen Echinodermenlarven zur Metamorphose zu bringen, also wird man kaum viel anderes erwarten dürfen, als daß nur verhältnismäßig wenige Stücke der parthenogenetischen Larven die Metamorphose durchlaufen, doch wird außerdem angegeben, daß diese längere Zeit in Anspruch nähme, daß die Larven schwächer als die normalen und auch die jungen Seeigel in mancher Hinsicht abweichend gestaltet seien.

Noch weniger günstig waren die Aufzuchtergebnisse der parthenogenetisch (durch Radiumbestrahlung des Spermas) erzeugten Embryonen von *Rhabditis pellio*, die zwar über das Gastrulastadium hinaus normal erscheinen, dann aber gewissen Veränderungen unterliegen, die sie verhindern, zu wirklich ausgebildeten jungen Würmern zu werden<sup>1)</sup>.

Ähnlich wie bei den Echinodermen konnte bei Anneliden eine ziemlich normal verlaufende parthenogenetische Entwicklung ausgelöst und bis zur Bildung der (Trochophora-) Larve gefördert werden. Inwieweit die künstliche Parthenogenese bei Insekten (Spinnern)

<sup>1)</sup> LÖB, J.: Künstliche Parthenogenesis und das Wesen des Befruchtungsvorganges. Leipzig 1906. — LÖB, J.: Chemische Entwicklungsregung des tierischen Eies. Berlin 1909. — Artificial Parthenogenesis and Fertilization. Chicago 1913. — DELAGE, Y.: Élevage des larves parth. jusqu'à la forme parfaite. Arch. de zool. exp. et gén. (4) Bd. 7. 1908. — DELAGE, Y.: Parthénogénèse expérimentale. Internal. Zool.-Kongreß VIII. 1912. — SHEARER, C. u. W. J. LLOYD: Artific. Parth. in Echinus. Quart. Journ. of Microscop. science Bd. 58. 1913. — HERTWIG, P.: Parthenogenese bei *Rhabditis pellio*. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 94. 1920. — LEFEVRE, G.: Artificial Parth. in Thalassema. Journ. of exp. zool. Bd. 4. 1907. — TICHOMIROV, A.: Künstliche Parthenogenese bei Insekten. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886 u. Zool. Anz. Bd. 11. 1888. — BATAILLON, E.: L'embryogénèse complète prov. chez les Amphibiens par piqure etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 150. 1910. — LÖB, J. u. F. W. BANCROFT: Art. Parth. in Frogs. Journ. of exp. zool. Bd. 14, 15. 1913. — VOSS, K.: Traumatische Parthenogenese. Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921.

bis zu späteren Entwicklungsstadien und zur Ausbildung der Larvenform führt, muß einstweilen noch dahingestellt bleiben. Jedenfalls war dies bei Amphibien durch die Anstichmethode möglich (BATAILLON, J. LÖB); es wurden nicht nur Kaulquappen, sondern auch durch deren Metamorphose junge Frösche erzielt.

Wie bei den Tieren, versuchte man auch bei den **Pflanzen** auf experimentellem Wege Parthenogenese herbeizuführen. Bei der Art der Unterbringung der Eizellen, die man nicht wie bei den Tieren für sich behandeln kann, ist das von vornherein mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft. Immerhin ließen sich erfolgreiche Versuche ausführen.

Bei Wasserpflanzen lag es nahe, den Versuch mit hypertotonischen Lösungen zu machen, wie es durch OVERTON mit *Fucus* und ERNST mit *Chara* geschah. Eier mit reduzierter Chromosomenzahl wurden dadurch zur Entwicklung veranlaßt, und eine solche parthenogenetische Entwicklung gelang KLEBS bei *Spirogyra*<sup>1)</sup>. Auch durch Anstechen der jungen Oogonien konnte Parthenogenese ausgelöst werden, so daß sich diese bei den Tieren bewährte Methode also auch auf die Pflanzen übertragen ließ, was v. WETTSTEIN bei *Vaucheria* ausführte. Um dabei das Heraustreten des Protoplasmas zu vermeiden, wurde die Operation unter Plasmolyse (mit 3proz. KNO<sub>3</sub>) ausgeführt.

Die Chromosomenzahl bei künstlicher Parthenogenese kann haploid und diploid sein, denn beide Reifungsteilungen können ohne nachträgliche Wiederherstellung der Normalzahl vollzogen werden, doch kann auch die 2. Reifungsteilung unterbleiben, oder der 2. Richtungskörperkern gelangt mit dem Eikern zur Wiedervereinigung. Auf diese und andere Weise (es sei auf die Vorgänge bei der natürlichen Parthenogenese verwiesen) kann die Normalzahl erhalten bleiben oder wiederhergestellt werden. Daß ohne diese ein normaler Entwicklungsverlauf und dauerndes Erhaltenbleiben des Organismus möglich sei, galt nicht für sehr wahrscheinlich. Nun scheinen sich allerdings haploide Individuen trotz alledem bei recht verschiedenen Tieren (Echinodermen, Würmern, Insekten, Amphibien) lange halten und die ganze Entwicklung durchmachen zu können, aber großes Vertrauen bringt man ihrer Lebensfähigkeit nicht entgegen. Die Frage ist neuerdings mehrfach erörtert, aber nicht entschieden worden<sup>2)</sup>.

### E. Ursachen und Entstehung der Parthenogenesis.

Die Tatsache, daß bei befruchtungsbedürftigen Eiern die Wirkung des Samens ausgeschaltet und durch andere Mittel ersetzt, die Entwicklung also auf diese Weise herbeigeführt werden kann, fordert zu der Frage heraus, welche Ursachen diese auffallende Erscheinung bewirken. Die Beantwortung der Frage wird dadurch erschwert, daß die Wirkung des Spermatozoons, abgesehen von dem morphologischen, mit dem Auge wahrnehmbaren Teil, der Lieferung von Kern- und Centrosoma, unsicher ist. Die Membranbildung nach Eindringen des Spermatozoons zeigt einen Teil der Wirkung an, vielleicht die Aktivierung eines Lösungstoffes, der am Eiumfang wirksam wird und über der verflüssigten Schicht das Abheben der Membran erlaubt. Dabei kommen Oxydationsprozesse in Betracht, ebenso wie für die bei der Befruchtung im Ei sich abspielenden

<sup>1)</sup> OVERTON, J. B.: Artificial Parthenogenesis in *Fucus*. *Science* Bd. 37. 1904. — ERNST, A.: Experimentelle Erzeugung erblicher Parthenogenesis. *Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre* Bd. 17. 1916. — ERNST, A.: Bastardierung als Ursache der Parthenogenese und Apogamie. Jena 1918. — ERNST, A.: Apogamie oder dauernde Parthenogenesis. *Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre* Bd. 26. 1921. — KLEBS, G.: Die Bedingungen der Fortpflanzung bei Algen und Pilzen. Jena 1896. — WETTSTEIN, F. v.: Künstliche haploide Parthenogenesis bei *Vaucheria*. *Ber. d. dtsh. botan. Ges.* Bd. 38. 1920.

<sup>2)</sup> HERTWIG, P.: Haploide und diploide Parthenogenesis. *Biol. Zentralbl.* Bd. 40. 1920. — NACHTSHEIM, H.: Sind haploide Organismen lebensfähig? *Ebenda* Bd. 41. 1921. — WINKLER, H.: Parthenogenesis. Jena 1920. — SEILER, J.: *Psychiden*. 1923.

Vorgänge; diese anzuregen und in geeigneter Weise zu leiten, damit sie nicht schädlich werden, sondern in richtiger Weise wirken, dienen ebenfalls gewisse vom Spermatozoon eingeführte Stoffe. Wie unter der Einwirkung des Spermas spielen sich unter derjenigen der experimentell angewandten Mittel die biochemisch-physikalischen Vorgänge in der Eizelle ab, die zu Lösungen und Verdichtungen, Verflüssigung und Koagulation, Umsetzungen von protoplasmatischen in Kernsubstanzen, kurz zu denjenigen Vorgängen führen, welche den Befruchtungsvorgang wie den nachfolgenden Übergang zur Embryonalentwicklung auch bei der künstlichen Parthenogenese begleiten. Diese in der Hauptsache auf J. LÖB zurückgehenden, von ihm und seinen Nachfolgern auf das feinste durchdachten und ausgearbeiteten Anschauungen konnten hier nur kurz angedeutet werden<sup>1</sup>).

Bei den neueren Versuchen zur Beantwortung der Frage nach dem Zustandekommen der Parthenogenese hat das Verhalten der Chromosomen eine wichtige Rolle gespielt, entsprechend den großen Fortschritten, welche die Cytologie sowohl auf botanischem wie zoologischem Gebiet nach dieser Richtung gemacht hat. Auf diesem Grunde ruht in der Hauptsache die besonders von A. ERNST vertretene und von H. WINKLER angefochtene Lehre von der Entstehung der Parthenogenese als Folge der Bastardierung (ERNST 1916—1921, WINGE 1917, J. SEILER 1923). Der Vorgang läßt sich so vorstellen, daß eine Bastardierung zweier verschiedenen Arten, also eine Befruchtung mit artfremdem Sperma, erfolgte. Dieses, d. h. Zahl und Beschaffenheit der Chromosomen, kann so verschieden sein, daß die Vereinigung nicht möglich ist und jedenfalls nicht zustande kommt. Die Reduktionsteilung unterbleibt, die Gameten sind diploid und die nächste Generation (nahe der Vereinigung dieser Gameten) tetraploid. Wenn aber derart entstandene Organismen die Fähigkeit zur Reduktionsteilung verlieren, so kommt es zur Parthenogenese, wobei der Vorgang auch noch anders gedacht werden kann.

Manches spricht für, mehr jedoch gegen die Bastardierungshypothese, wie dies besonders von WINKLER geltend gemacht wird. SEILER wendet sie neuerdings auf die von ihm höchst eingehend untersuchten Objekte, die Psychiden, an und findet sie für diese aus biologischen und anderen Gründen nicht zutreffend. Alle diese und ähnliche Betrachtungen dürften übrigens an einer Überschätzung des cytologischen Moments leiden, was allerdings daran liegt, daß es so ziemlich das einzig Greifbare ist, woran man sich mit einiger Sicherheit halten kann.

Ein auf diesem Gebiete besonders bewandeter Forscher wie J. SEILER (1923) sieht das Zustandekommen der Parthenogenese wenigstens bei den Tieren, mit denen er sich in ausgedehnten cytologischen und biologischen Untersuchungen beschäftigte, so an, daß die Schmetterlinge, und zwar auch die zweigeschlechtigen Arten, mit befruchtungsbedürftigen Eiern beim Ausbleiben der Besamung zum Einleiten der Embryonalentwicklung neigen. Die Reifungsteilungen verlaufen in gewöhnlicher Weise, und die Furchung beginnt, auch kann die Entwicklung fortgesetzt werden. Aber diese Embryonen sind haploid und kommen nicht recht vorwärts. Das ändert sich aber, wenn automiktische Prozesse, d. h. nachträgliche Kernverschmelzungen einsetzen, die eine Verdoppelung der Chromosomenzahl zur Folge haben. Dann kommen die Embryonen voran, wenn es freilich auch nur wenigen gelingt, die Entwicklung bis zur fertigen Raupe oder

<sup>1</sup>) LÖB, J.: Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. — The organism as a whole from a physico-chemical viewpoint, New York 1915, sowie die vorher angegebenen Veröffentlichungen (S. 82).

gar deren Metamorphose zum Schmetterling durchzumachen. Ein günstiger Verlauf dieser fakultativen Parthenogenese kommt anscheinend vor, wenn er auch selten ist [GOLDSCHMIDT, M. HARTMANN, SEILER<sup>1)</sup>].

Zunächst sind die ausnahmsweise erzeugten Individuen offenbar nicht fortpflanzungsfähig, oder die von ihnen abgelegten Eier entwickeln sich nicht. Wenn sich die Einrichtung befestigt, wird es auch dazu kommen, und so mag die fakultative allmählich in eine obligatorische Parthenogenese übergehen. Verschiedene Ursachen mögen das Auftreten und die Einrichtung der Parthenogenese begünstigen. Ungeeignete Ernährungs- und Witterungsverhältnisse oder andere Ursachen bringen vielleicht ein Zurücktreten der Männchen mit sich, so daß die Begattungsmöglichkeit geringer wird und infolge der vorhandenen Neigung zu unbefruchteter Entwicklung die Parthenogenese eingeleitet wird.

Was für die Schmetterlinge gilt, dürfte auch für andere Insekten zutreffen, denn ein Hinneigen zur unbefruchteten Eientwicklung wird auch sonst bemerkbar (Dipteren, Rhynchoten). Bei manchen von ihnen ist die Einrichtung der Parthenogenese so weit gediehen, daß sie wie die Blattläuse die rein (ausschließlich) zweigeschlechtige Fortpflanzung ganz aufgaben und mindestens eine, gewöhnlich aber mehrere (zuweilen viele, bis 20 und mehr) parthenogenetische Generationen sich zwischen zwei Geschlechtsgenerationen einschieben. Das braucht nicht im Laufe eines Jahres zu geschehen, sondern kann sich auf längere Zeit erstrecken und kann mit morphologischen Differenzierungen auch der (geflügelten und ungeflügelten) „Virgines“, sowie mit einem Wechsel der Wirtspflanze verbunden sein<sup>2)</sup>. Die Ausnutzung der Parthenogenese ist also eine sehr weitgehende, aber sie erstreckt sich noch weiter, indem die „Sexuales“ schließlich ganz ausfallen. Das kann allmählich geschehen, indem sie nur noch gelegentlich, aber nicht regelmäßig auftreten, um schließlich ganz auszubleiben. Diese Stämme würden dann also zu dauernder Parthenogenese übergehen, die tatsächlich für eine Anzahl Blattlausarten die ausschließliche Fortpflanzung geworden zu sein scheint. (Näheres bei H. WINKLER 1920).

Nach Männchen hat man auch bei einzelnen Gattungen und Familien anderer Tiere vergeblich gesucht, wie dies schon vorher (S. 78) für die Philodinen unter den Rädertieren, verschiedene Nematoden und unter gewissen Umständen auch für einzelne Daphniden- und Ostracoden-Arten gilt, von den besonderen Verhältnissen der digenetischen Trematoden nicht zu reden. Daß die genannten Tiere im Begriff sind, zu einer andauernd parthenogenetischen Fortpflanzung überzugehen oder dies bereits getan haben, wird sich nicht in Abrede stellen lassen. Von der zweigeschlechtigen Fortpflanzung dürften diese Tiere also den Übergang zur fakultativen und obligatorischen, sowie schließlich zur dauernden Parthenogenese vollzogen haben. Es scheint, daß der Wegfall der Amphimixis keine Schädigung dieser Tiere bedeutet, denn nach allem, was man davon weiß, zeigen sie in ihrem morphologischen, physiologischen und biologischen Verhalten keinen erkennbaren Unterschied gegenüber den zyklischen oder zweigeschlechtigen Arten.

#### 4. Generationswechsel.

Der Begriff des Generationswechsels hat sich im Tier- und Pflanzenreich recht verschieden entwickelt, und augenblicklich liegen die Dinge so, daß man bei den Pflanzen unter Generationswechsel etwas ganz anderes versteht als bei den Tieren. Unter dem Einfluß der für die Auffassung der Fortpflanzung im Pflanzenreich ungemein fruchtbaren Generationswechsellehre HOFMEISTERS (1851) gewannen die Fortpflanzungsverhältnisse der Pflanzen von den niedersten bis zu den höchsten Formen insofern einen sehr einheitlichen Charakter, als der Wechsel zwischen Sporophyt und Gametophyt teils offen und klar zutage liegend, teils in mehr verdeckter und schwerer zu erkennender Weise festzustellen war.

<sup>1)</sup> GOLDSCHMIDT, R.: On a case of facultative parthenogenesis in *Limantria dispar* etc. Biol. bull. Bd. 32. 1917. — HARTMANN, M.: Vererbungserscheinungen bei diploiden Organismen. Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 20. 1918.

<sup>2)</sup> Genauerer in den Arbeiten von C. BÖRNER: Monographie der Chermiden. Arb. a. d. biol. Anst. Berlin Bd. 6. 1908, u. Aphiden in Sorauers Handb. d. Pflanzenkrankheiten, 3. Aufl., Bd. III. 1913.

Das Auffinden der Reduktionsteilungen und die Erkenntnis der Ausstattung des Sporophyten mit der diploiden, des Gametophyten mit der haploiden Chromosomenzahl verstärkte die bereits in morphologischer Hinsicht vorhandene Verschiedenheit auch für die Zellen- bzw. Kernstruktur und hob den Unterschied der beiden Generationen noch deutlicher hervor. Zum Teil waren es sogar diese cytologischen Verschiedenheiten, die ihn erkennbar machten oder die Gewißheit seines Vorhandenseins verstärkten. So wurde die erst durch die moderne Technik ermöglichte Feststellung der Kernstrukturen unter Umständen für den Nachweis des Generationswechsels von ausschlaggebender, wenn nicht sogar von überragender und vielleicht überschätzter Bedeutung, ähnlich wie das schon vorher für gewisse Auffassungen im Bereich der Parthenogenese zu betonen war.

Natürlich lag es nahe, die so ungemein erfolgreiche Generationswechsellehre vom botanischen auf das zoologische Gebiet zu übertragen, doch stellen sich diesen Bestrebungen unzweifelhaft nicht geringe Schwierigkeiten entgegen. Um sie zu verstehen, muß man das Verhältnis der amphimiktischen Vorgänge zur Parthenogenese und Monogonie, besonders der Metazoen, d. h. die Erscheinungen berücksichtigen, die man seit CHAMISSO (1819) und STEENSTRUP (1842) als Generationswechsel der Tiere anspricht.

Der Generationswechsel, um den es sich dabei zunächst handelte, war der Wechsel von geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Generationen, d. h. der *echte Generationswechsel*, die *Metagenesis*, zu welchem dann die *Heterogonie* als Wechsel zwischen rein geschlechtlicher und parthenogenetischen Generationen hinzutrat. Insofern wir uns mit den Erscheinungen der Parthenogenese bereits etwas eingehender beschäftigten und dabei auch schon von der zyklischen Fortpflanzung sprechen mußten, sei diese Form des Generationswechsels vorausgeschickt.

### A. Heterogonie.

Grundlage und Bedingungen der Heterogonie sind mit dem Auftreten der Parthenogenese gegeben; insofern sei auf das bei ihrer Behandlung Mitgeteilte verwiesen (S. 75ff.). Wie sich durch das Auftreten einer oder mehrerer parthenogenetischen Generationen im Wechsel mit einer rein geschlechtlichen Generation eine cyclische Fortpflanzung herausbildet, wurde dort besprochen, dagegen lag keine Veranlassung vor, näher darauf einzugehen, inwiefern dadurch die Ausgestaltung und Lebensweise der diesen Generationen angehörenden Tiere beeinflußt wird. Dies braucht zwar nicht, kann jedoch in recht weitgehendem Maße der Fall sein.

Gehen wir von den Cladoceren aus, so lernten wir sie schon vorher (S. 78 ff.) als polycyclische, monocyclische und acyclische Arten kennen, je nachdem die zweigeschlechtige Fortpflanzung mehrmals oder nur einmal im Jahr eintritt oder aber gänzlich ausfällt. Dementsprechend kann auf eine parthenogenetische bald wieder eine zweigeschlechtige Generation folgen, es kann sich aber auch ein längerer Zwischenraum einschieben, der je nach den äußeren Lebensverhältnissen von einer größeren oder geringeren Zahl parthenogenetischer Generation ausgefüllt wird. Diese zeigen jedoch keine irgendwie erheblichen Unterschiede von den Weibchen der Geschlechtsgeneration, wie dies im wesentlichen auch für die parthenogenetischen und zweigeschlechtigen Weibchen der Rädertiere gilt.

Die Tatsache, daß unter Umständen dieselben Weibchen parthenogenetische und befruchtungsbedürftige Eier ablegen, also begattet werden, spricht dafür, daß bei ihnen wesentliche äußere oder innere Unterschiede kaum zur Ausbildung gelangen. Das kann sich jedoch ändern, indem mit dem Ausfall der Begattung

der weibliche Genitalapparat gewisse Vereinfachungen erfährt. Dies gilt z. B. für die parthenogenetischen Weibchen der Insekten, insofern sich bei den Arbeiterinnen der Bienen und anderer Hautflügler ein mehr oder weniger starkes Zurücktreteten der Eierstöcke, des Leitungs- und Begattungsapparates zeigt, so daß die Einführung des Penis unmöglich und die parthenogenetische Entwicklung der von diesen Weibchen erzeugten Eier schon dadurch gewährleistet ist. Bei anderen, wie bei den Jungfernweibchen der Blattläuse, wird die sonst nach der Begattung des Sperma aufnehmende Samentasche zurückgebildet usw.

Außer den weniger in die Augen fallenden Unterschieden des Geschlechtsapparates können aber auch solche der gesamten Organisation und der äußeren Gestalt auftreten. Von den Arbeiterinnen und „Soldaten“ (Amazonen) der Bienen, Ameisen und Termiten ist dies allgemein bekannt; ihnen liegen im Staat der gesellig lebenden Insekten besondere Verrichtungen ob, wie der Nahrungserwerb, die Arbeit am Stock, die Brutpflege, die Verteidigung des Stockes und anderes, was unter Umständen zu einem recht weitgehenden Polymorphismus der das Volk zusammensetzenden Individuen führt. Aber auch ohne diese beinahe zwingende Notwendigkeit der Verwendung bestimmter Individuen zu bestimmten Verrichtungen bilden sich recht beträchtliche äußere Verschiedenheiten heraus, wofür ebenfalls die Insekten, und zwar wieder die Hautflügler, sehr geeignete Beispiele liefern. Wir denken an die Gallwespen. Zwar brauchen auch bei ihnen die aufeinanderfolgenden parthenogenetischen und zweigeschlechtigen Generationen nicht auffallend verschieden zu sein, sie können es aber dadurch werden, daß zwar die eine (Sommer-)Generation aus geflügelten Männchen und Weibchen besteht, die andere (Winter-)Generation jedoch nur ungeflügelte und plump gestaltete Weibchen aufweist. Damit sind beträchtliche Umgestaltungen im Innern wie auch des Legeapparates verbunden. Der Dimorphismus der Generationen ist überdies begleitet von einem solchen der von ihnen hervorgerufenen Gallen, indem diese je nach der Jahreszeit, in welcher die Gallwespen leben, an Blättern oder Blattknospen sowie an Blattknospen oder Wurzeln hervorgerufen werden und dem entsprechend eine sehr verschiedene Ausbildung zeigen.

Noch auffallender ist die Umbildung, welche die einzelnen Glieder der Heterogonie erfahren, bei den Blattläusen. Als geeignetes, weil auch sehr bekanntes und wegen seiner Schädlichkeit bedeutungsvolles Beispiel diene die Reblaus (*Phylloxera vastatrix*).

Aus dem an der Rinde des Weinstocks abgelegten, überwinterten (befruchteten) Dauerei geht im Frühjahr ein flügelloses Weibchen hervor, das ebenso wie die darauffolgenden Generationen parthenogenetisiert und sich vom Saft der oberirdischen Teile des Weinstockes ernährt, sowie an den Blättern Gallen bildet, in denen sich die Eier abermals zu Gallenläusen entwickeln. Aber die Fundatrix sowohl wie die folgenden Generationen der Gallenläuse erzeugen auch schon Eier, aus denen die ebenfalls ungeflügelten Wurzelläuse hervorgehen, die sich in die Erde begeben und die bekannten, besonders schädlichen Anschwellungen an den Wurzeln des Weinstockes hervorbringen. Indem sie immer neue Generationen von Wurzelläusen erzeugen, überziehen sie schließlich das ganze Wurzelwerk der Rebe. Gegen Ende des Sommers entwickeln sich aus den Eiern dieser parthenogenetischen Weibchen geflügelte Weibchen, welche die Erde verlassen, um an den oberirdischen Teilen des Weinstockes weiter zu leben und die Verbreitung auf andere Stöcke zu übernehmen. Ebenfalls auf parthenogenetischem Wege, als sog. Sexupare, legen diese Weibchen an der Unterseite der Blätter ihre Eier ab, aus denen sich die kleinen flügellosen, an Größe etwas verschiedenen Männchen und Weibchen der Geschlechtsgeneration entwickeln, die auch in ihrer sonstigen Organisation, besonders hinsichtlich des Ernährungsapparates etwas verkümmert sind und nur ein kurzes Leben haben. Sie begatten sich alsbald und das Weibchen legt das eine befruchtete Ei unter die Rindenschuppen des Weinstockes ab, eben das Winter- oder Dauerei, von dem vorher ausgegangen wurde, so daß damit der Zyklus beendet ist, bzw. wieder von neuem beginnt.

Die Reblaus stellt unter den Aphiden nur einen besonderen Fall dar. Die Zahl der aufeinanderfolgenden parthenogenetischen Generationen ist eine große, ebenso wie die von ihnen und den Geschlechtstieren erlangte morphologische Differenzierung. Beide Erscheinungen sind längst nicht in diesem Maße nötig, stets aber folgt auf die Geschlechtsgeneration mindestens eine parthenogenetische, denn ausschließlich rein geschlechtlich sich fortpflanzende Blattläuse sind nicht bekannt, ebensowenig solche, deren zweigeschlechtige und parthenogenetische Generationen geflügelt wären, also das ursprüngliche Verhalten bewahrt hätten. Dagegen können die Aphiden dazu übergehen, die Geschlechtsgeneration aufzugeben und sich dauernd parthenogenetisch fortzupflanzen, wovon bereits vorher (S. 85) die Rede war. Die besonders ausgeprägte Heterogonie dieser Tiere erfährt dadurch eine wesentliche Abänderung, und zwar unter der Einwirkung äußerer (Ernährungs- und Witterungs-) Einflüsse, wie auch die Überwanderung auf eine andere Pflanzenart (Wirtswechsel) gewisse Modifikationen mit sich bringt<sup>1)</sup>.

Wenn die Geschlechtstiere zur Parthenogenese übergehen, so können in Verbindung damit allmählich auch Änderungen der Organisation eintreten, wie aus einigen der gewählten Beispiele zu erkennen war. Die Blattläuse sind geflügelte Insekten wie andere, mit dem Übergang zur Heterogonie können ihnen jedoch die Flügel sowohl in der parthenogenetischen wie in der Geschlechts-generation verloren gehen; sie zeigen ungefähr Larvencharakter und erscheinen gewissermaßen als Larven, welche die Fähigkeit der Fortpflanzung erlangten. Daß Larven dazu befähigt sind, wissen wir von anderen Insekten, nämlich von den Larven einiger Dipteren. Angehörige der Gattung *Chironomus* können zur Parthenogenese übergehen, aber auch ihre Larven erlangen die Fähigkeit zur Eiablage. Diese als **Pädogenese** bezeichnete Erscheinung ist in hohem Maße bei den Gallmücken *Cecidomyia* und *Miastor* entwickelt. Als Larven erzeugen sie durch einige Generationen in sich Larven, die sich dann unter dem Einfluß äußerer Verhältnisse verpuppen und die zweigeschlechtigen Imagines liefern<sup>2)</sup>.

Ungleich weitergehend als bei den genannten Insekten sind die Umgestaltungen der einzelnen Generationen bei der Heterogonie der Trematoden, die, insofern sie die Auffassung ihrer „Parthenogenese“ betrifft, schon vorher (S. 78) gewürdigt wurden. Dem sei nur noch hinzugefügt, daß aus dem befruchteten Ei des hermaphroditischen Geschlechtstieres (*Distomum*) die Flimmerlarve (das *Miracidium*) hervorgeht, das sich im Zwischenwirt (einem Weichtier) zur Sporocyste entwickelt. Diese 2. Generation stellt einen sackförmigen Keimschlauch von einfachster Organisation dar, der des Mundes und Darmes entbehrt, in seinem Innern und vom Wandbelag aus Gruppen von Zellen (die sog. Keimballen) entwickelt, die eine 3. Generation, die geschwänzten Cercarien, liefern. Diese sind bereits mit den beiden Saugnapfen, Mund und Darmkanal, Nervensystem, Exkretionsapparat usw. ausgerüstet, besitzen also bereits den Bau eines jungen *Distomum*. Wenn sie so weit ausgebildet sind, befreien sie sich aus der Sporocyste und verlassen den Körper der Schnecke, um nach kurzem freien Leben im Wasser ein anderes Wassertier (Krebs, Insektenlarve) aufzusuchen und sich nach Abwerfen des Schwanzes in dessen Leibeshöhle zur Ruhe zu begeben. Dieser zweite Zwischenwirt wird je nachdem von dem Endwirt, d. h. von einem Fisch, Amphibium oder Vogel, verschlungen, worauf in dessen Darmkanal das junge *Distomum* zu neuem Leben erwacht, heranwächst und nach Ausbildung des Genitalapparates zum geschlechtsreifen Tier wird. Damit ist der Fortpflanzungskreis abgeschlossen.

<sup>1)</sup> BÖRNER, C.: Aphiden, in Sorauers Handb. d. Pflanzenkrankheiten. 3. Aufl. Bd. III. Berlin 1913, auch bei H. WINKLER: Parthenogenesis. 1920.

<sup>2)</sup> KAHLER, W.: Die Pädogenese der Cecidomyiden. Zoologica Bd. 55. 1908. — MÜLLER, W.: Beobachtungen an pädogenetischen *Miastor*larven. Zool. Anz. Bd. 40. 1912.

Doch braucht der Cyclus nicht nur aus den beiden Generationen zu bestehen, sondern wie bei *Distomum hepaticum* (*Fasciola hepatica*) können aus den Keimballen der Sporocyste neue Keimschläuche, nämlich die mit Mund und Darmkanal versehenen Redien und in diesen unter Umständen (nicht immer) abermals Redien, in letzteren aber erst die Cercarien entstehen. Nachdem diese aus der zweiten Rediengeneration und aus der Schnecke frei wurden, kapseln sie sich (bei *D. hepaticum*) an Gräsern in der Nähe des Wasserrandes ein, um beim Weiden (also unter Umgehen des zweiten Zwischenwirtes) von Schafen aufgenommen zu werden und sich in deren Leber zu geschlechtsreifen Distomeen (Leberegel) zu entwickeln. In den genannten und anderen Fällen von Heterogonie stellt sich der Fortpflanzungskreis folgendermaßen dar:

	I.	II.	III.
<i>Geschlechtsgeneration</i>	Distomum	Distomum	Distomum
1. <i>parth. Generation</i>	(Miracidium) Sporocyste	(Miracidium) Sporocyste	(Miracidium) Sporocyste
2. <i>parth. Generation</i>	fehlt	(Keimballen) Redie	(Keimballen) Redie
3. <i>parth. Generation</i>	fehlt	fehlt	(Keimballen) Redie
<i>Geschlechtsgeneration</i>	Distomum	Distomum	Distomum

Die gestaltlichen Veränderungen und überhaupt diejenigen, welche die Individuen der „parthenogenetischen“ Generationen erfuhren, sind hier ungleich weitgehende, so daß bei den Keimschläuchen, zumal bei der Sporocyste, von der Organisation des zweigeschlechtigen Tieres abgesehen, von den gewöhnlichen Differenzierungen eigentlich kaum noch etwas übrigbleibt. Das geschah unter dem Einfluß der besonderen (parasitischen) Lebensverhältnisse im Körper des Zwischenwirts. Stets aber kehrt die Art zur Geschlechtsgeneration zurück. Diese fällt niemals aus, und die Parthenogenese wird nie zu einer dauernden, wie wir sie von anderen Tieren kennenlernten, trotz der oder vielleicht auch gerade wegen der starken Umgestaltung, welche die einzelnen Glieder des Fortpflanzungszyklus erlitten. Die Heterogonie bleibt demnach erhalten. Daß sie als solche (entgegen der früheren Annahme) aufzufassen ist, indem die „Keimballen“ durch einen der Eifurchung zu vergleichenden Teilungsprozeß aus Keimzellen entstehen und somit eine parthenogenetische Entwicklung stattfindet, wurde bereits vorher, ebenso wie die vermutliche Herkunft dieser Keimzellen, erörtert (S. 78).

## B. Metagenesis.

Unter Metagenesis oder echten Generationswechsel versteht man bei den Tieren den Wechsel einer geschlechtlichen und einer oder mehrerer ungeschlechtlichen Generationen. Einige Beispiele dürften ihn am besten erläutern. Bei den Schwämmen, Hydroidpolypen und Anthozoen, ebenso auch bei den Anneliden, Bryozoen und Tunicaten sehen wir, wie ein und dasselbe Individuum sich auf ungeschlechtlichem Wege (durch Teilung oder Knospung) und außerdem geschlechtlich (durch männliche und weibliche Keimzellen) fortzupflanzen vermag. Das kann gleichzeitig geschehen, wofür die Süßwasserpolyphen ein gutes Beispiel liefern, da sie an ihrem Körper sowohl Knospen wie Hoden und Eierstöcke aufweisen können (Abb. 40, S. 47). Vielfach ist es so, daß die betreffenden Individuen sich eine Zeitlang ungeschlechtlich und dann erst geschlechtlich vermehren, wie man es bei Anneliden, aber auch bei anderen beobachtet. Jedoch verteilt sich die mono- und amphigenetische Fortpflanzung auch auf verschiedene Individuen, wodurch es zu einem Generationswechsel kommt. Dieser verläuft je nach der Art der dabei stattfindenden Monogonie und der Umgestaltung der Geschlechtsgeneration in recht verschiedener Weise; besonders klar

ausgeprägt erscheint er infolge der großen gestaltlichen Verschiedenheit der beiderlei Individuen in der Metagenesis der Cölenteraten, besonders der Hydrozoen.

Aus dem Ei des Geschlechtstieres geht die bewimperte, frei schwimmende Planularlarve hervor, die sich festsetzt und zum Polypen wird. Dieser wächst und bildet Knospen, die mit dem Muttertier vereinigt bleiben, wodurch der sich verzweigende, oft sehr individuenreiche Stock entsteht, dessen Stamm (Hydrocaulus) durch eine Art Wurzelgeflecht (Hydrorhiza) an der Unterlage befestigt ist. Die ungeschlechtliche Fortpflanzung führt also zur Stockbildung und, indem die Individuen verschiedene Verrichtung und Gestalt annehmen (Nähr-, Wehrpolypen usf.), auch zum Polymorphismus.

Am Stock entsteht aber noch eine ganz andere Art von Individuen, die zwar auf Polypen zurückzuführen sind, aber eine sehr abweichende Gestalt erlangen. Das sind die Medusenknospen, die sich nach Ausbildung der mit Schirm, Velum, Mundstiel, Tentakeln, Sinneskörpern usw. ausgestatteten Medusenform vom Stock ablösen und als Geschlechtstiere ein freies Leben führen, denn sie sind außer mit einem Schwimmapparat (Muskulatur des Velums und der Subumbrella) auch mit Gonaden (männlichen oder weiblichen Keimdrüsen) versehen. Aus den von ihnen erzeugten und befruchteten Eiern entwickeln sich die Planularlarven, und der Cyklus beginnt von neuem. Er besteht aus der Meduse als dem Geschlechtstier, dem geschlechtlich erzeugten Ausgangspolypen und den ungeschlechtlich, durch Knospung daraus hervorgegangenen (Polypen- und Medusen-)Generationen.

Wenn die Medusen unter teilweiser Rückbildung ihrer Organisation mit dem Stock verbunden bleiben, so wird die Vielgestaltigkeit am Stock noch vermehrt, wie wir dies besonders vom Polymorphismus der Siphonophoren (Schwimmpolypen oder Röhrenquallen) kennen, deren frei schwimmende Stöcke nicht nur Nährpolypen, Wehrpolypen und Taster, sondern auch Schwimmglocken und Gonophoren als umgewandelte Medusen tragen, denen die Bewegung und Fortpflanzung der Kolonie obliegt. Der ganze Tierstock nimmt dadurch beinahe den Wert eines Individuums III. Ordnung an, als dessen Organe die Individuen II. Ordnung, d. h. die modifizierten Polypen und Medusen, erscheinen, wobei deren Zellen (im Vergleich mit den Einzelligen) als die Individuen I. Ordnung angesehen werden.

Die Tierstöcke, deren Individuen in organischer Verbindung miteinander stehen, führen die Arbeitsteilung und den Polymorphismus wesentlich weiter als dies in den Tierstaaten der Fall ist, deren Entstehung mit der Heterogonie zusammenhängt und die wie bei deren Behandlung wenigstens zu streifen hatten (S. 81 und 87).

Entstanden ist der Generationswechsel der Hydrozoen wohl aus dem Bedürfnis, den Geschlechtsprodukten eine bessere Verbreitung zu schaffen. Gonanthen, d. h. Individuen, die zur Erzeugung von Keimzellen befähigt waren oder diese Aufgabe bereits übernommen hatten, wie dies überdies bei den nur als Polypen auftretenden Hydriarien selbstverständlich ist, erlangten die Fähigkeit, sich vom Stock abzulösen und eine freie, zunächst nur kriechende, später schwimmende Lebensweise anzunehmen. Für diese wurden sie allmählich immer besser ausgestattet, um schließlich die anscheinend so abweichende Gestalt und Organisation der Meduse zu erlangen, die in Wirklichkeit unschwer auf diejenige des Polypen zurückführbar ist.

Mit den Stöcken der Hydroiden haben diejenigen der Bryozoen eine gewisse Ähnlichkeit, doch kommt der Generationswechsel bei ihnen längst nicht in so ausgeprägter Weise vor wie bei jenen. Die durch Knospung entstandenen Individuen erlangen in ungefähr

gleicher Weise die Fähigkeit zur geschlechtlichen Fortpflanzung, allerdings mit der Ausnahme, daß eine Anzahl von ihnen auch hier ähnlich wie bei den Hydroiden eine besondere Verrichtung übernimmt, die Stockbildung also ebenfalls zur Arbeitsteilung und zum Polymorphismus führt. Dieser besteht darin, daß einzelne Individuen zu vogelkopfählichen Gebilden, den sog. Avicularien, umgewandelt werden, die mit ihren Zangen schnappende Bewegungen ausführen, zum Erfassen von Nahrungskörpern und wohl auch zum Schutz des Stockes verwendet werden, während die Vibracularen als rundliche, mit einer langen Geißel versehene Individuen möglicherweise der Reinigung des Stockes oder ebenfalls zu dessen Verteidigung dienen. Die durch besonders starke Rückbildung gekennzeichneten Gonöcien, Oöcien und Ovicellen sind Individuen, die zur Brutpflege verwendet werden.

Sehr klar und ausgesprochen, aber unter einem ganz anderen Bilde, vollzieht sich der Generationswechsel der Scyphomedusen. Zu einer Stockbildung kommt es deshalb nicht, weil die Knospung keine laterale, sondern eine „terminale“ oder, besser gesagt, überhaupt keine Knospung, sondern vielmehr eine Teilung ist. Der ebenfalls aus der Flimmerlarve (Planula) hervorgegangene Scyphopolyp geht zur Strobilation über, d. h. es entsteht an ihm eine ringförmige Einschnürung, die sich vertieft und zur Ablösung des oberen, die Tentakel tragenden Teiles führt (monodiske Strobila). Indem sich der Vorgang mehrmals wiederholt, also immer neue Teile abgeschnürt werden, die nun aber keine (Scyphistoma-) Tentakel, sondern Randlappen haben, kommt es zur Bildung der polydisken Strobila, die aus einer Anzahl übereinander liegender Teilstücke besteht<sup>1)</sup>. Die Teilstücke sind die jungen Scyphomedusen (Ephyren), die sich ablösen und während eines freien Lebens die ihnen noch fehlenden Teile der Organisation der ausgebildeten Scyphomeduse erwerben, also eine Metamorphose durchmachen, bis sie zuletzt auch die Gonaden zur Ausbildung bringen und damit die fertigen Geschlechtsstadien geworden sind. Aus ihren Eiern geht die Planularlarve und daraus der Scyphopolyp hervor, womit der Zyklus an den Ausgangspunkt zurückgekehrt ist. Auf den geschlechtlich erzeugten Polypen erfolgt an diesem die Bildung der Meduse auf ungeschlechtlichem Wege; die Metagenesis vollzieht sich in sehr einfacher und übersichtlicher Weise.

Teilungsvorgänge sind es auch, die bei den Würmern, besonders bei den Anneliden, zum Generationswechsel führen. Wie bei den Turbellarien kann bei den Anneliden eine paratomische oder architomische Durchteilung des Körpers erfolgen, die zur Bildung zweier oder auch mehrerer Individuen führt. Die neu entstandenen Tiere gleichen nach Ersatz der fehlenden Teile dem Muttertier und pflanzen sich auf geschlechtlichem Wege fort, doch kann sich ein mehr differenzierter Generationswechsel dadurch herausbilden, daß ein Individuum (als Stamtier) dazu übergeht, an seinem Hinterende zur Ablösung und zu freiem Leben bestimmte und dafür besonders ausgestattete Geschlechtsstadien zu bilden (Abb. 30, S. 34). Aus deren befruchteten Eiern geht dann wieder das Stamtier hervor. Die aus einer ungeschlechtlichen und einer geschlechtlichen Generation bestehende Metagenesis entspricht somit derjenigen, die wir bei den Scyphomedusen kennenlernten.

Es ist hier nicht beabsichtigt und auch nicht möglich, die einzelnen bei den Tieren auftretenden Formen des Generationswechsels zu erschöpfen, nur die Metagenesis der Tunicaten sei deshalb noch kurz herangezogen, weil sie insofern von Interesse ist, als sie es war, die zur Entdeckung der Erscheinung Veranlassung gab und sodann weil sie gewisse Besonderheiten zeigt, die infolge der größeren Organisationshöhe sehr nahe liegen.

Ungeschlechtliche Fortpflanzung durch Knospung oder Teilung ist sowohl bei den Ascidien wie bei den Salpen recht verbreitet und führt zur Stockbildung wie zum Polymorphismus. Bei den Salpen wechseln in regelmäßiger Weise die ungeschlechtlichen (Solitär-salpen) mit den geschlechtlichen (Ketten-) Salpen ab. Erstere besitzen hinten am ventralen Körperende einen sog. Stolo prolifer, der aus einer wenig differenzierten Zellenmasse bestehend, sich in die Anlagen der durch Teilung aus ihm entstehenden Individuen gliedert. Diese entwickeln sich in der Weise, daß sie im Verhältnis zur Entfernung vom Körper des Muttertieres an Ausbildung zunehmen. Solche Individuen können dann 100 und mehr hintereinander am Stolo aufgereiht sein; sie sind Zwitter und aus ihrem Ei entwickelt sich im mütterlichen Körper die Solitärsalpe, die später an ihrem Hinterende den Stolo und an ihm die Salpenkette erzeugt.

Wie man sieht, gestaltet sich der Wechsel der Generationen bei den Salpen recht einfach; weniger übersichtlich ist er bei *Doliolum*, weil der Ventralstolo zwar die Knospen hervorbringt, diese aber an einen Rückenfortsatz wandern, um sich hier in drei Längsreihen anzu-

<sup>1)</sup> Bildliche Erläuterungen dieser, sowie der bereits besprochenen und noch zu besprechenden Vorgänge finden sich in den gebräuchlichen Lehrbüchern der Zoologie (R. HERTWIG, CLAUS-GROBBEN, KÜHN u. a.).

ordnen, von denen die seitlichen (Lateralprozesse, Gastrozoide) unter Ausbildung nur eines Teiles der Organisation (Darmkanal, Kiemen) zu Nährtieren, die mittleren (Mediansprossen, Phorozoide) hingegen zu Pflgetieren der an ihrem Grunde sitzenden Geschlechtsknospen werden. Aus diesen entwickeln sich die Geschlechtstiere (Gonozoide), nachdem sich ihre Pflgetiere (die Mediansprosse) von der Kette abgelöst haben. Ist ihre Entwicklung weit genug vorgeschritten, so lösen sie sich ihrerseits von den Pflgetieren ab und gelangen zu freiem Leben, um später das von ihnen produzierte Ei abzugeben, aus welchem sich im Freien die geschwänzte Larve (das Oozoid) entwickelt. Diese ist es, welche nach ihrer weiteren Ausbildung am Ventralstolo die nach dem Rückenfortsatz wandernden Knospen hervorbringt.

Wie bei anderen knospenden Tieren führt der Generationswechsel von *Doliolum* zu einer, allerdings mehr vorübergehenden, Stockbildung, die ebenfalls durch Arbeitsteilung und Polymorphismus ausgezeichnet ist, indem zum Hervorbringen der Geschlechtsindividuen Nähr- und Pflgetiere verwendet werden, die der Fortpflanzungsfähigkeit ermangeln. So viel man sieht, setzt sich der Generationswechsel zusammen aus:

1. der Geschlechtsgeneration (Gonozoid),
2. dem Oozoid (der geschwänzten Larve oder Amme),
3. den Wanderknospen (Lateral-, Median- und Urgeschlechtsknospen),

wobei besonders die größere Komplikation bemerkenswert ist, die er gegenüber dem Generationswechsel der anderen Salpen erlangt.

Am ausgesprochensten erscheint der Generationswechsel dann, wenn die Verschiedenheit in der Fortpflanzung mit einer solchen der Gestalt verbunden ist, wie dies aus den gewählten Beispielen hervorging. Daß es nicht immer der Fall ist, wurde außerdem gezeigt. Wo Metagenesis mit Verschiedengestaltigkeit der Individuen vorhanden ist, kann sie nachträglich durch Modifikation der Gestalt und Fortpflanzungsweise verdeckt oder unterdrückt werden. Dafür liefern die Cölenteraten mit ihrem ausgeprägten Generationswechsel geeignete Beispiele. So bleiben die sich für gewöhnlich ablösenden Medusen der Hydrozoen bei vielen von ihnen mit dem Stock verbunden und erleiden nicht selten eine mehr oder weniger weitgehende Rückbildung, so daß von ihrer Organisation schließlich nicht mehr viel übrigbleibt. Die Hydrarien haben überhaupt keine Medusen und die Trachymedusen keine Polypen, ebensowenig Pelagia unter den Scyphomedusen. Bei ihm ist offenbar die ungeschlechtliche (Polypen-) Generation unterdrückt, und aus den Eiern der Meduse gehen direkt wieder Medusen hervor. Ein Generationswechsel besteht also nicht mehr.

Es gibt aber auch Tiere, bei denen die geschlechtliche zugunsten der ungeschlechtlichen Fortpflanzung zurückgedrängt wird und bei denen Geschlechtsindividuen selten oder nie gefunden wurden. Ersteres ist eine bekannte Erscheinung bei einigen limicolen Oligochäten, so findet man *Lumbriculus* stets in Teilung, nur sehr selten aber werden die Geschlechtstiere angetroffen; bei anderen Limicolen, wie verschiedenen Arten der Gattung *Pristina* sollen sie gänzlich fehlen (MRAZEK, SCHUSTER u. a.). Verwandte Arten besitzen sie allerdings, wie dies auch für den dafür besonders genau untersuchten marinen Anneliden *Ctenodrilus* gilt. So wurde *Ct. serratus* anfangs nur in Teilung gefunden, bis allerdings später die Geschlechtstiere bekannt wurden (v. KENNEL, MONTICELLI), aber auch der neueste Beobachter dieses Anneliden, N. PETERS, gibt ausdrücklich an, daß er den Wurm während einer 16monatlichen Beobachtungszeit ausschließlich in ungeschlechtlicher Vermehrung fand, die auch auf experimentellem Wege zugunsten der Amphigonie nicht zu beeinflussen war<sup>1)</sup>. Diese Beeinflussung gelang hingegen bei den Limicolen (*Nais* und *Stylaria*), deren

<sup>1)</sup> MRAZEK, A.: Beiträge zur Naturgeschichte von *Lumbriculus*. Sitzungsber. d. böhm. Akad. d. Wiss. Prag 1913. — SCHUSTER, R. W.: Morphologische und biologische Studien an Naiden. Internat. Rev. d. ges. Hydrobiol. u. Hydrogr. Bd. 7. 1915. — v. KENNEL, J.: Über *Ctenodrilus pardalis*. Arb. a. d. zool. Inst. Würzburg Bd. 5. 1882. — MONTICELLI, F. S.: Sessualità e gestazione nello *Ctenodrilus serratus*. Congr. nat. ital. Milano 1907. — PETERS, N.: Über das Verhältnis der natürlichen zur künstlichen Teilung bei *Ctenodrilus serratus*. Zool. Jahrb., Abt. f. Zool. Bd. 40. 1923. — STOLTE, H. A.: Experimentelle Untersuchungen über die ungeschlechtliche Fortpflanzung der Naiden. Zool. Jahrb., Abt. f. Physiol. Bd. 39. 1922. — LIPPS, W.: Experimentelle Untersuchungen über den Fortpflanzungswechsel von *Stylaria*. Biol. Zentralbl. Bd. 40. 1920.

ungeschlechtlich sich vermehrende Individuen durch gute Ernährung bei hoher Temperatur zur Geschlechtszellenbildung gebracht werden konnten (STOLTE, LIPPS). Offenbar ist bei ihnen die Hinneigung zur Monogonie noch keine so starke und kann daher noch leichter überwunden werden.

Bei einer anderen *Ctenodrilus*-Art (*Ct. monostylos*) ist in jahrelanger Beobachtung, wahrscheinlich sogar durch Jahrzehnte, stets nur in ungeschlechtlicher Fortpflanzung gesehen worden [KORSCHOLT<sup>1</sup>]. Wie bei *Ct. serratus* ist es zwar nicht ausgeschlossen, daß unter bestimmten Verhältnissen Geschlechtstiere auftreten, doch ist so viel sicher, daß *Ct. monostylos* ohne Schädigung und Schwächung durch lange Zeiträume sich ausschließlich auf ungeschlechtlichem Wege fortzupflanzen vermag.

Lange Zeiten ausschließlich ungeschlechtlicher Vermehrung kennt man auch von Planarien und anderen Turbellarien. So beobachtete CHILD die *Planaria velata* 3 Jahre lang durch 13 Generationen in nur ungeschlechtlicher Fortpflanzung, ohne daß irgendwelche Anzeichen einer Herabminderung der Lebensfähigkeit bemerkbar gewesen wäre. An dem Ort ihres Vorkommens wurden durch 12 Beobachtungsjahre niemals Geschlechtstiere angetroffen, was zum mindesten auf ein starkes Überwiegen der Monogonie hindeutet. Ebenso pflanzt sich (nach THIENEMANN 1923) *Polycelis cornuta* in den holsteinischen Quellen das ganze Jahr hindurch nur auf ungeschlechtlichem Wege fort, welches Verhalten nach Annahme des Beobachters auf den hohen Kalkgehalt des Wassers zurückzuführen sein soll, obwohl er die geschlechtliche Fortpflanzung dieser Planarie durchaus für die normale hält. Das rhabdocele Turbellar *Stenostomum leucops* konnte M. HARTMANN durch ungefähr 3 Jahre in etwa 170 Generationen in ausschließlicher monogenetischer Fortpflanzung beobachten, wenn es bei seinen Versuchen unter besondere Bedingungen gebracht wurde, also auch in diesem Fall eine auffallend lange Ausschaltung der Amphigonie<sup>2</sup>).

Von letzterer ist bei dem bekannten Urpolyphen *Protohydra Leuckarti* insofern nicht zu reden, als das Tier bisher überhaupt nur in ungeschlechtlicher Vermehrung angetroffen wurde. Sein Entdecker R. GREEFF sowohl wie die ihm nachfolgenden Beobachter CHUN, ADERS, KORSCHOLT und auch der letzte (LUTHER 1923) sahen die *Protohydra* nur in Teilung; sie muß also mit ihr zum mindesten ungewöhnlich lange auszukommen vermögen<sup>3</sup>). Somit treten bei der Metagenesis ähnliche Verhältnisse ein wie bei der Heterogonie, indem wie bei dieser die Parthenogenesis so hier die Monogonie die überwiegende, wenn nicht die alleinige Fortpflanzungsweise bleibt und im letzteren Falle der Generationswechsel durch Zurückdrängen oder Ausschalten der Amphigonie zugunsten der ungeschlechtlichen Fortpflanzung unterdrückt wird.

Wie schon vorher angedeutet wurde, bleibt bei den sich anscheinend ausschließlich asexuell fortplanzenden Tieren die Möglichkeit bestehen, daß sie unter gewissen Verhältnissen doch wieder zur Amphigonie zurückkehren, was für manche von ihnen sogar als wahrscheinlich anzusehen ist. Immerhin zeigt das durch Jahre und Jahrzehnte fortgesetzte vergebliche Suchen nach den Geschlechtstieren, wie stark die Fähigkeit zur ungeschlechtlichen Fortpflanzung bei diesen Tieren schon befestigt sein muß. Die Möglichkeit, daß sie zur einzigen Fortpflanzungsform geworden ist, läßt sich schließlich nicht völlig von der Hand weisen. Für die Parthenogenesis ist H. WINKLER (1920) durchaus geneigt, dies anzunehmen und bei aller Anerkennung der hohen Bedeutung der Amphimixis erscheint diese Auffassung auch hinsichtlich der Monogonie naheliegend.

### C. Der Generationswechsel der Pflanzen.

Trotz der einem Vergleich des Generationswechsels bei den Tieren und Pflanzen entgegenstehenden, schon vorher (S. 85) erwähnten Schwierigkeiten muß versucht werden, eine Übereinstimmung zwischen den beiden Reichen der organischen Welt auch in dieser Beziehung herbeizuführen. Wenn auch der hier gewährte Raum in keiner Weise erlaubt, den bei den Pflanzen bestehenden Ver-

<sup>1</sup>) KORSCHOLT, E.: Beobachtungen und Versuche an *Ctenodrilus monostylos*. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre Bd. 2. 1917. — KORSCHOLT, E.: Über die natürliche und künstliche Teilung des *Ct. monostylos*. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 45. 1919.

<sup>2</sup>) CHILD, C. M.: Asexual breeding and prevention of senescence in *Planaria velata*. Biol. Bull. Bd. 26. 1914. — THIENEMANN, A.: Hydrobiologische Studien an Quellen. Zool. Jahrb., Syst. Bd. 46. 1923. — HARTMANN, M.: Über den dauernden Ersatz der ungeschlechtlichen Fortpflanzung durch Regeneration. Biol. Zentralbl. Bd. 42. 1922.

<sup>3</sup>) LUTHER, A.: *Protohydra Leuckarti* bei Tvärminne. Acta soc. fauna et flora fennica Bd. 52. 1923. — KORSCHOLT: Ungeschlechtliche Fortpflanzung. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 117. 1917.

hältnissen gerecht zu werden, so ist es nicht zu umgehen, den zur Zeit für die Pflanzen geltenden Begriff des Generationswechsels nach Möglichkeit festzulegen und den von den Tieren bekannten Erscheinungen entgegenzustellen.

Besonders klar tritt der Generationswechsel bei den Farnen hervor, weshalb man von ihm auszugehen pflegt. Die eine, und zwar die am meisten in die Augen fallende und umfangreichste Generation ist die Farnpflanze mit ihren bekannten Wedeln. An ihr entstehen die Sporen, die hier den Ausgangspunkt bilden sollen. Wenn die Spore auf eine geeignete Unterlage gelangt, so entwickelt sie bei günstigen Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnissen einen erst zungen-, dann gewöhnlich herzförmigen Zellenkörper, das Prothallium, das der Unterlage

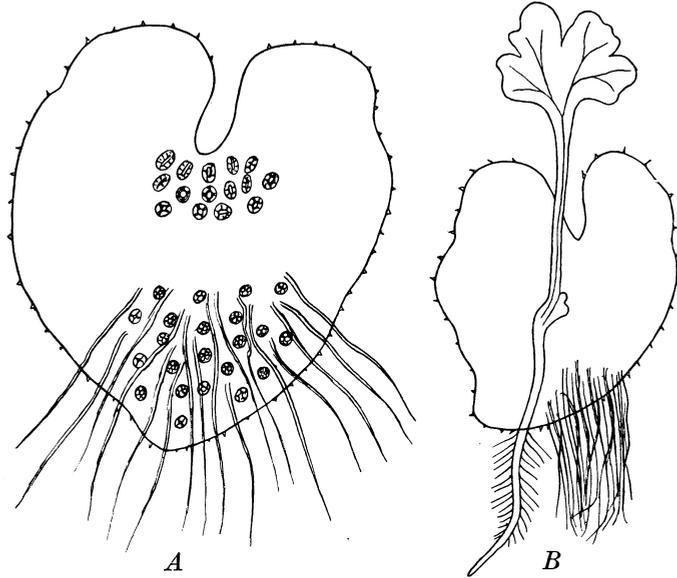
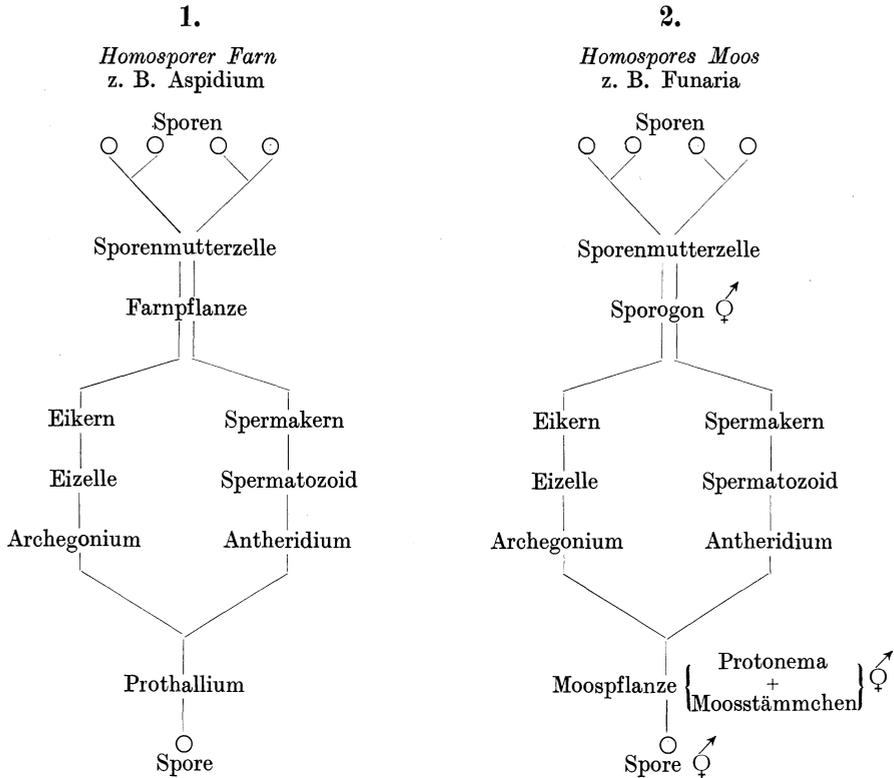


Abb. 68. Farnprothallium (*Aspidium*). *A* Unterseite mit Archegonien (oben) und Antheridien (unten zwischen den Rhizoiden), *B* mit dem ersten Blatt und der Wurzel der Farnpflanze, daneben die Rhizoide des Prothalliums.

flach aufliegt und feine Wurzelfäden in sie aussendet (Abb. 68, *A*). Außerdem ist es grün und kann sich also selbst ernähren. An seiner Unterseite erzeugt es in besonderen Organen, den Antheridien und Archegonien, die männlichen und weiblichen Keimzellen, weshalb diese Generation als Gametophyt (zum Unterschied von dem Sporophyt) bezeichnet wird.

Das Antheridium entläßt später die gereiften, bewimperten Spermatozoiden, welche das Archegonium aufsuchen und von dessen dafür geeigneten besonderen Vorrichtungen unterstützt, bis zu der an seinem Grunde gelegenen Eizelle eindringen, um mit ihr zu verschmelzen und die Befruchtung zu vollziehen. Aus der Zygote entwickelt sich durch Zellteilungen der Embryo, der zur Bildung eines Stengels, eines Blattes und einer Wurzel übergeht, wodurch er sich allmählich von der Ernährung durch das Prothallium unabhängig und selbständig macht (Abb. 68, *B*). Dieses kann dann zugrunde gehen, denn an der Farnpflanze entwickeln sich nun die Farnblätter, an deren Unterseite die Sporangien und in ihnen die Sporen je zu vieren aus einer Sporenmutterzelle entstehen [Schema 1]<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Dieses wie die folgenden Schemata sind in der Hauptsache der Arbeit von P. CLAUSEN (Fortpflanzung im Pflanzenreich. 1915) entnommen oder im gleichen Sinn hergestellt.



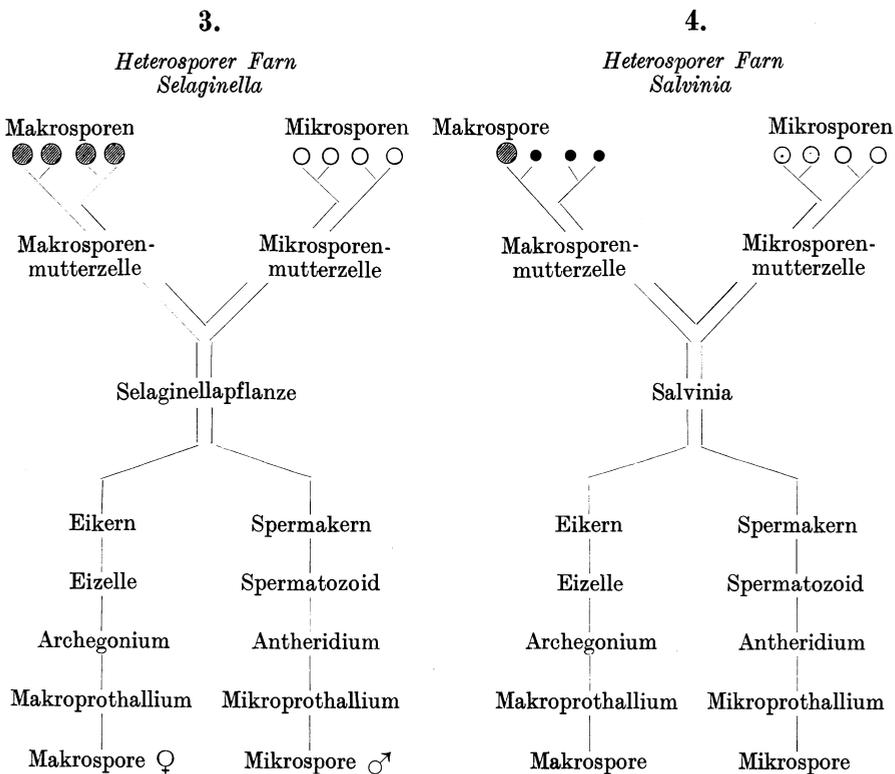
Bei der Teilung der Sporenmutterzelle in die Sporen findet die Reduktion der Chromosomenzahl statt, so daß die Sporen ebenso wie das Prothallium (der Gametophyt) durch die halbe Chromosomenzahl ausgezeichnet sind. Da bei der Befruchtung die Summierung der Chromosomenzahl des männlichen und weiblichen Kernes erfolgt, so gilt von da an, d. h. für die Zygote und die daraus hervorgehende Farnpflanze (den Sporophyten) die diploide Zahl. Durch diesen Unterschied im cytologischen Verhalten der beiden Generationen wird deren Wechsel noch mehr verstärkt, bis dieses Verhalten geradezu als Erkennungszeichen für sie benützt und das Vorhandensein eines Generationswechsels daraus erschlossen wurde (Schema 1).

Im Anschluß an die Farne soll auch den Moosen eine kurze Betrachtung gewidmet werden, weil bei ihnen die beiden Glieder des Generationswechsels (die geschlechtliche und die ungeschlechtliche Generation) im allgemeinen gut erkennbar sind. Aus den Sporen entstehen die verzweigten, teils über, teils unter der Erde kriechenden Fäden, das Protonema, auf dem sich die Moospflanze als Stämmchen mit Blättern erhebt. Hier ist dieser auffallendste Teil der Pflanze der Gametophyt, denn er bringt an geschützter, von Blättern umgebener Stelle Antheridien und Archegonien hervor. Aus der befruchteten Eizelle entwickelt sich im Archeogonium der Embryo, der zur gestielten Mooskapsel, dem Sporophyten, auswächst. In diesem Sporogon entstehen die Sporenmutterzellen, und aus ihnen in Vierergruppen die Sporen (Schema 2). Dabei vollzieht sich die Reduktion und bei der Befruchtung die Summierung der Chromosomenzahl, so daß

In ähnlicher Weise werden sie in BUDERS Bearbeitung des Generationswechsels der Pflanzen (1916) verwendet. Seine und besonders die von CLAUSSEN gegebene Darstellung des Generationswechsels liegen in der Hauptsache den obigen Ausführungen zugrunde.

auch hier der Gametophyt durch die halbe, der Sporophyt durch die ganze Chromosomenzahl ausgezeichnet ist.

Der Einfachheit wegen wurden zunächst solche Pflanzen gewählt, deren Sporen gleichartig sind, doch stehen diesen homosporen Farnen (*Lycopodium*, *Aspidium*) andere, heterospore, wie *Selaginella*, *Salvinia*, gegenüber, die zweierlei Sporen hervorbringen. Die aus ihnen entstehenden Zellenkörper (Prothallien) sind getrennt geschlechtlich; die größeren (Makro-)Sporen lassen weibliche Prothallien mit Archegonien entstehen. Das Schema 3 erläutert diese Verhältnisse und zeigt im übrigen die Übereinstimmung mit dem für einen homosporen Farn und die Moose gegebenen Schema. Nun kommt aber ein weiterer wichtiger Unterschied hinzu, nämlich das Überwiegen einer Makrospore gegenüber den anderen zurücktretenden Sporen, entsprechend der Vierzahl ihrer Entstehung, so bei *Salvinia* (Schema 4).

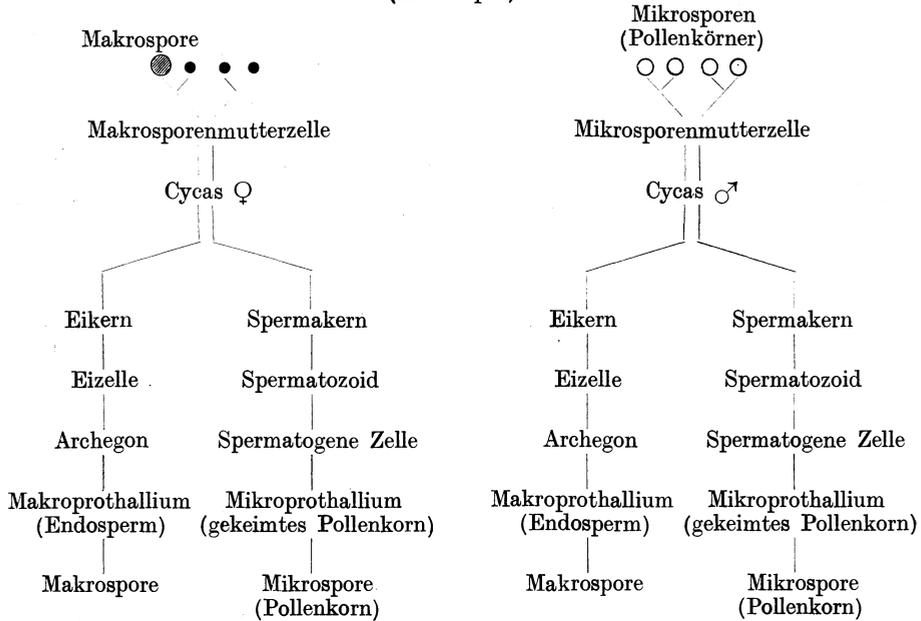


Die für höhere Kryptogamen durchgeführten Vergleiche lassen sich mit Erfolg auch auf die Phanerogamen übertragen, und zwar zunächst auf die Cycadeen. Die Pollenkörner entsprechen hier den Mikrosporen; aus ihnen geht das Mikroprothallium hervor, indem das Pollenkorn auskeimt, während das Makroprothallium aus einer Zelle des Nucellus entsteht, die der Makrospore entspricht und im Makrosporangium (dem Nucellus) ihren Ursprung hat. Das auf die Samenanlage (Makrosporangium) übertragene Pollenkorn keimt aus, dringt in den Nucellus und entwickelt hier einen Zellenkörper, aus dem (als Antheridium) die bewimperten Spermatozoiden hervorgehen. Diese vereinigen sich mit der im Archegonium des Makroprothalliums gelegenen Eizelle, die sich nach vollzogener Befruchtung zum Embryo und zur Cycaspflanze entwickelt,

an deren Staub- und Fruchtblättern die Pollenkörner und Samenanlagen entstehen (Schema 5).

## 5.

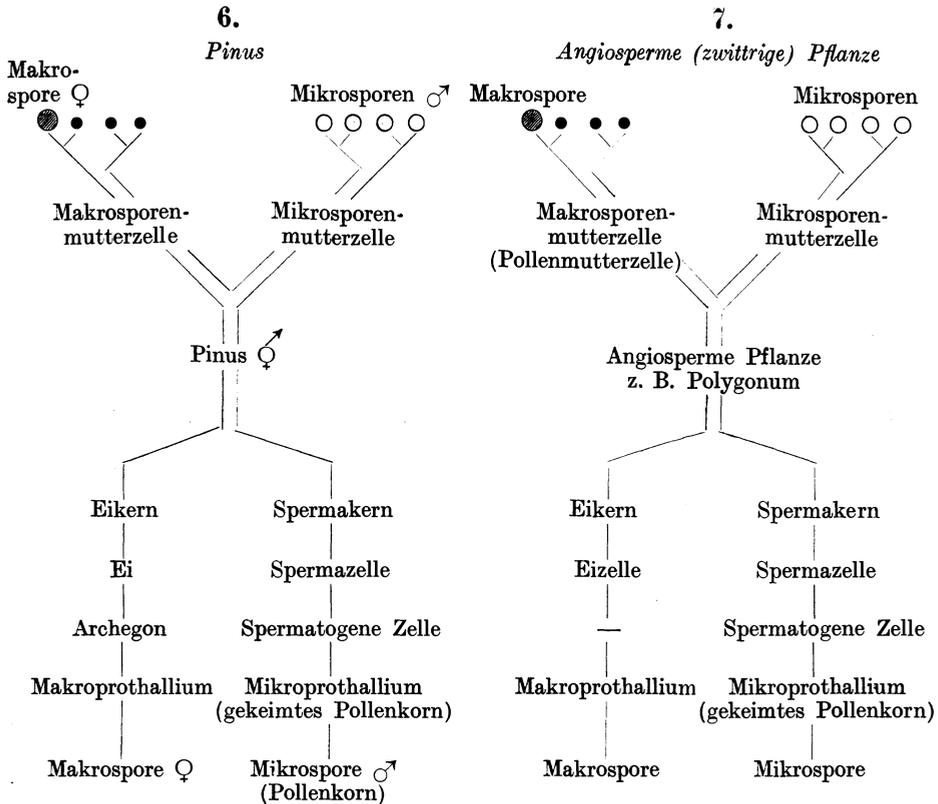
*Cycas* (Cycadee)  
(Heterospor)



Bewimperte Spermatozoiden sind auch bei Ginkgo noch vorhanden, weiterhin fehlen sie. Bei den Coniferen bilden sich in dem auskeimenden Schlauch des Pollenkorns (der Mikrospore) bestimmte Zellen, die nach Eindringen des Schlauchs in das Archegonium des Makroprothalliums einen Kern an die Eizelle abgeben, der als Spermakern mit ihrem Kern verschmilzt. Aus der befruchteten Eizelle entwickelt sich der Embryo und weiterhin die Coniferenpflanze, der Sporophyt, der an derselben Pflanze in Mikro- und Makrosporophyllen sowohl Mikro- wie Makrosporen erzeugen kann (Schema 6). Sowohl bei den Cycadeen wie bei den Coniferen bilden die Makrosporen auf der sie erzeugenden Pflanze die Prothallien aus, und ebenfalls erfolgt hier, gewissermaßen parasitierend, wie man es ausgedrückt hat, die Entwicklung der Mikrosporen. Der Gametophyt tritt also gegenüber dem sich aus der befruchteten Eizelle entwickelnden Sporophyten (der Cycadeen- oder Coniferenpflanze) sehr stark zurück. Man hält dennoch den Generationswechsel für diese Pflanzen fest, und „die Erzeugung der Geschlechtszellen bleibt Eigentümlichkeit der Gametophytengeneration, trotzdem diese im Sporophyten steckt“, P. CLAUSSEN (1915).

Dementsprechend werden bei den Angiospermen ebenfalls die Staubblätter den Mikrosporophyllen und die Fruchtblätter den Makrosporophyllen gleichgesetzt. Auf die Keimung der Mikrosporen und Makrosporen zur Ausbildung der vermeintlichen Prothallien wie auf die beim Befruchtungsvorgang eingetretenen Abänderungen (Ausbildung der Synergiden, Antipoden und Polkerne, des Embryosacks, Endosperms usw.) kann hier nicht eingegangen werden; es sei nur erwähnt, daß man die Auffassung als Generationswechsel (zwischen Gametophyt und Sporophyt) auch bei diesen höchstentwickelten Pflanzen aufrechterhält. Ersterer tritt freilich noch mehr zurück, indem das keimende

Pollenkorn (die Mikrospore) im Pollenschlauch nur noch 3 Zellen (zwei generative und eine vegetative) aufweist, während der Embryosack als Entwicklungsergebnis der Makrospore neben der Eizelle die beiden Synergiden, am entgegengesetzten Pol die drei Antipoden und dazwischen die zwei Polkerne zeigt (Abb. 67, S. 76), so daß der weibliche Gametophyt aus 8, der männliche aus 3 Zellen besteht. Der aus der befruchteten Eizelle nach der Embryonalentwicklung entstehende Sporophyt (die Angiospermenpflanze, Schema 7) ist um so ansehnlicher; in der von ihm hervorgebrachten Samenknospe gänzlich verborgen liegt der Gametophyt.



Während bei den Moosen der Gametophyt (Protonema und Moospflanze) sehr umfangreich ist und der Sporophyt (gestielte Mooskapsel) dagegen ziemlich zurücktritt, wird bei den übrigen Pflanzen von den Farnen aufwärts der Gametophyt immer unscheinbarer, um schließlich gegenüber den sich immer mehr ausbreitenden Sporophyten beinahe ganz zu verschwinden. Der durch die haploide Chromosomenzahl des Gametophyten und die diploide Zahl des Sporophyten gegebene Phasenwechsel und die Übereinstimmung, welche in dieser Beziehung zwischen den Pflanzen von den Moosen und Farnen bis zu den Angiospermen besteht, scheint für die Richtigkeit der Annahme dieses Generationswechsels auch bei denjenigen (höheren) Pflanzen zu sprechen, bei denen er im übrigen kaum mehr erkennbar ist.

#### D. Die Auffassung des Generationswechsels bei Pflanzen und Tieren.

In dem naheliegenden und daher sehr verständlichen Bestreben, die Vorgänge in der gesamten Organismenwelt einer einheitlichen Betrachtung zu

unterwerfen, versuchte man dies auch mit den im Pflanzen- und Tierreich als Generationswechsel bezeichneten Erscheinungen. Freilich haben die daraufgerichteten Bemühungen einstweilen zu keinem recht befriedigenden Ergebnis geführt.

Der Generationswechsel der Tiere erscheint uns als eine Aufeinanderfolge geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Generationen (Metagenesis) oder rein geschlechtlicher und parthenogenetischer Generationen (Heterogonie). Diese sich auf verschiedene Weise fortpflanzenden Generationen sind selbständig und leben jede für sich; nicht selten sind sie von abweichender Gestalt (Polyp und Meduse, geflügelte und ungeflügelte Gallwespen usw.). Ihnen lassen sich die Generationen niederer Pflanzen, besonders der Farne und Moose (im Sinne des alten HOFMEISTERSCHEN Generationswechsels) gegenüberstellen, bei denen es sich ebenfalls um die Aufeinanderfolge sich auf verschiedene Weise fortpflanzender und verschieden gestalteter Generationen handelt. Die ziemlich allgemein geltende Tatsache, daß die verschiedenen Generationen miteinander verbunden bleiben, erklärt sich aus den besonderen Wachstums- und Lebensverhältnissen der Pflanzen. Gerade dieses Verhalten führt zu einer immer enger werdenden Verbindung der beiderlei Generationen, bis die eine schließlich in der anderen aufgeht. Wenn bei den Tieren die Geschlechtsgeneration mit der ungeschlechtlichen verbunden bleibt, so ist das eine sekundäre Erscheinung, d. h. die Umwandlung und auch Rückbildung einer vorher frei und selbständig lebenden Generation, wie z. B. das Verhalten der am Polypenstock zu Gonophoren werdenden Medusen ganz besonders deutlich erkennen läßt.

Von der erfolgreichen Durchführbarkeit des Vergleiches zwischen dem tierischen und pflanzlichen Generationswechsel hat sich die Auffassung des letzteren deshalb immer weiter entfernt, weil bei ihr die Verbindung mit dem Phasenwechsel eine immer engere und das Gewicht des letzteren ein stetig zunehmendes wurde. Als sich herausstellte, daß die beiden Generationen durch den Besitz verschiedener Chromosomenzahlen ausgezeichnet sind, wurde die Geltung der Haplo- und Diplophase für die Beurteilung der Aufeinanderfolge des Gametophyten und Sporophyten geradezu maßgebend. Eine wie große Übereinstimmung zwischen Generations- und Phasenwechsel besteht und in welcher konsequenten Weise sie sich von den niederen Pflanzen (Farnen und Moosen) bis zu den Angiospermen erweisen läßt, wurde schon vorher gezeigt (S. 93 ff.). Es fragt sich nur, inwieweit diese Vorgänge auch für die niedersten Pflanzen (Algen und Pilze) gelten und auf die Tiere übertragbar sind. Wenn sie allgemeine Gültigkeit haben, so sollten sie auch den niedersten Pflanzen zukommen, aber schon bei den Algen sind selbst die Botaniker bedenklich. Allerdings gibt es auch unter den Algen wie Pilzen solche, die sich dem vorher für die Pflanzen geschilderten Verlauf des Generationswechsels unbedenklich einfügen lassen, wofür die Braunalge *Dictyota* ein gutes Beispiel liefert. Sie tritt in dreierlei, sich verschieden, d. h. männlich, weiblich und ungeschlechtlich fortpflanzenden Individuen auf, die aber im morphologischen Verhalten ihres Thallus völlig übereinstimmen (Abb. 69, A). An dem bandförmigen, dichotomisch gegabelten Thallus sitzen entweder Oogonien oder Antheridien und im dritten Fall Tetrasporen (Abb. 69, B—E). Bei der Bildung der Tetrasporen erfolgt die Reduktionsteilung. Aus den Sporen gehen die (haploiden) Geschlechtspflanzen hervor, welche Eier und Spermatozoiden erzeugen. Diese vereinigen sich in der Befruchtung zur Zygote, die sich zur ungeschlechtlichen (diploiden) Sporenpflanze entwickelt (Schema 8). Gametophyt und Sporophyt wechseln also hier in Gestalt (voneinander) unabhängiger Pflanzen in einem Generationswechsel ab, der sich zwanglos sowohl mit dem Generationswechsel der übrigen Pflanzen wie mit dem der Tiere vergleichen läßt.

Ehe auf das Verhalten anderer Algen eingegangen wird, sei darauf hingewiesen, daß sich auch dasjenige von Pilzen in das Schema des Generationswechsels

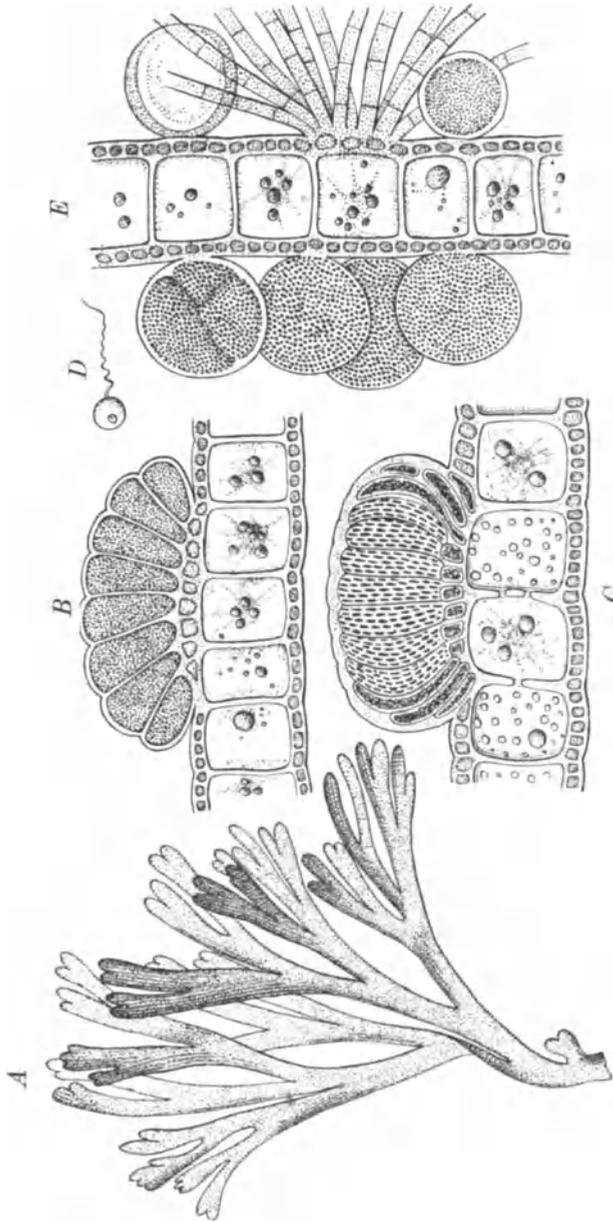


Abb. 69. *A Dictyota dichotoma*. *B—E* *A* Thallusquerschnitte, *B* mit Oogoniengruppe, *C* mit Antheridiengruppe, *D* Spermatozoid, *E* mit Tetrasporangien (aus OLTMANN: Algen, 1923).

einordnet, wie P. CLAUSSEN<sup>1)</sup> zeigte. Der von ihm untersuchte Ascomycet *Pyronema* bildet Sporen, die zum Mycel auswachsen. An diesem entstehen

<sup>1)</sup> CLAUSSEN, P.: Zur Entwicklungsgeschichte der Ascomyceten. Zeitschr. f. Botanik Bd. 4. 1912. — CLAUSSEN, P.: Fortpflanzung im Pflanzenreich. Kultur d. Gegenwart, Allg. Biol. III, IV. 1915.

Antheridien und Ascogonien, die keine Geschlechtszellen, sondern nur Geschlechtskerne enthalten (Abb. 70). Durch die vom Ascogon ausgehende Trichogyne wandern die ♂-Kerne in das Ascogon ein, um sich mit den ♀-Kernen paarweise anzuordnen, aber erst zu verschmelzen, wenn sie in die vom Ascogon erzeugten Hyphen eingewandert sind und sogar bereits eine Teilung erfahren haben. Nach der Befruchtung erfolgt die Reduktionsteilung, und zwei weitere Teilungen führen zur Bildung der 8 Sporen (Abb. 70 und Schema 9), also auch hier die Aufeinanderfolge eines haploiden Gametophyten und diploiden Sporophyten. Die diploide Phase ist kurz und umfaßt nur wenige Zellen; bei den Phycomyceten ist sie gar nur auf eine einzige Zelle beschränkt, auf die Zygospore, bei deren Auskeimen die Reduktion erfolgt. Die haploide Phase umfaßt hingegen die ganze Vegetationsdauer des Pilzes.

Ähnlich verhalten sich unter den Algen die Conjugaten und wohl auch die Grünalgen, z. B. *Coleochaete*, bei denen der vegetative Körper, d. h. der durch die Fäden usw. dargestellte Thallus, die haploide Generation ist, die diploide hingegen nur der Zygote entspricht. Eine weitere Ausbreitung der haploiden Phase wurde schon vorher für die Moose festgestellt, aber schon unter

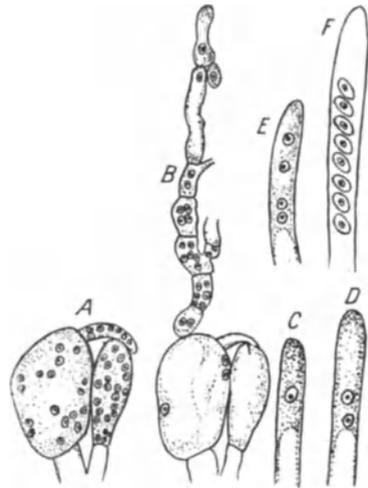
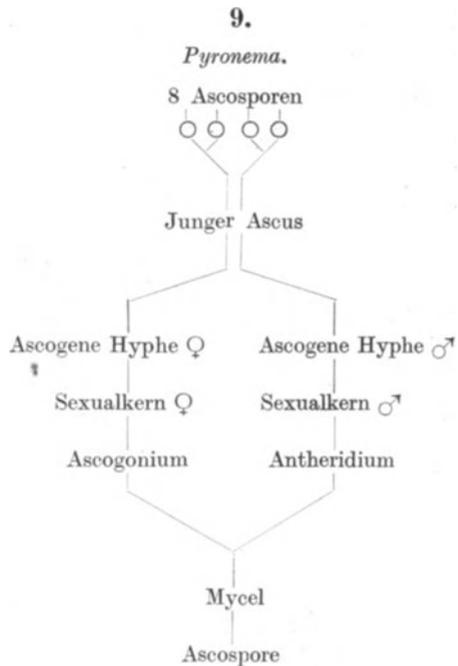
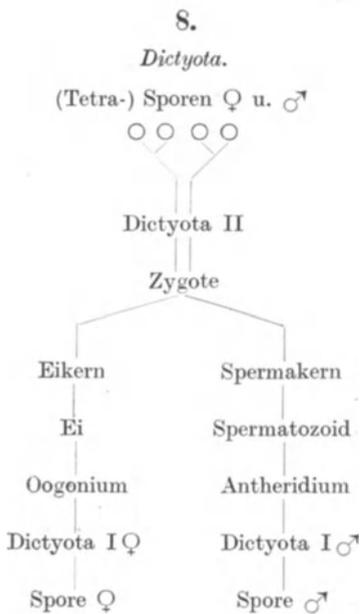


Abb. 70. *Pyronema*. A Ascogon mit Trichogyne und Antheridium (rechts), B aus dem Ascogon kommende ascogene Hyphen mit Kernpaaren, oben einkerniger Ascus, C-E ein-, zwei- und vierkerniger Ascus, F ziemlich reifer Ascus mit 8 Sporen (nach CLAUSSEN).



den Algen gibt es solche, für welche dies nicht zutrifft, indem bei anderen Braunalgen als der oben behandelten *Dictyota*, nämlich bei den Fucaceen, die haploide Phase auf wenige Teilungsschritte der Spermatogenese und Oogenese beschränkt, die ganze Pflanze aber diploid ist (CLAUSSEN, BUDER). Durch dieses Zurückdrängen der Gametophyten und starkes Überwiegen des Sporophyten ergeben sich bereits Verhältnisse, wie sie bei den Farnen eingeleitet und bei den höheren Pflanzen weitergeführt wurden (S. 94 ff.).

Ohne zunächst darauf einzugehen, ob es berechtigt ist, einen Generationswechsel anzunehmen, wenn die eine der beiden Generationen nur durch wenige Zellen oder eine einzige Zelle dargestellt wird, sei die andere wichtige Frage ins Auge gefaßt, ob und inwieweit die bei den Pflanzen so stark verbreiteten Erscheinungen auch für die Tiere Geltung haben. Da die Reduktionsteilungen den Tieren ebenso wie den Pflanzen zukommen, liegt die Vermutung einer noch weitergehenden Übereinstimmung und die Geltung dieser Art von Generationswechsel für das gesamte Organismenreich zum mindesten recht nahe. Dementsprechend wurde der Versuch gemacht, die für die Pflanzen geltenden Begriffe auf die Fortpflanzung der Tiere zu übertragen, oder es wurde wenigstens gefordert, daß dies geschehen müsse [JANET, GOELDI und FISCHER, C. BÖRNER<sup>1</sup>].

Unternimmt man einen Versuch nach dieser Richtung, so empfiehlt es sich, die Sporozoen herauszugreifen, da sie in dem Verdacht der Verwandtschaft mit pflanzlichen Organismen stehen (BÖRNER, 1923). Vorbedingung ist die möglichst genaue Kenntnis des ganzen Fortpflanzungsganges, besonders der dabei obwaltenden cytologischen Vorgänge. Das trifft einigermaßen zu für Coccidien und ihnen nahestehende Sporozoen [nach den Untersuchungen von SCHELLACK, REICHENOW, DOBELL, JAMESON u. a.<sup>2</sup>]. Hier seien die unlängst von REICHENOW behandelten Hämococcidien der Eidechsen als Beispiel gewählt.

Im Blut der Eidechse erfolgt die Vermehrung durch Schizogonie. Der junge schlanke Schizont nimmt ovale Gestalt an; durch Einlagerung von Reservestoffen wird er groß und unförmlich; aus ihm gehen durch multiple Teilung 8—30 Merozoitien hervor, die sich in gleicher Weise verhalten, d. h. zu Schizonten werden, heranwachsen und sich durch Teilung vermehren. Aus ihnen entstehen schließlich die Geschlechtsindividuen, Makro- und Mikrogameten. Diese voneinander wenig verschiedenen Individuen legen sich zusammen, worauf eine Teilung des Mikrogameten erfolgt und der eine von beiden in den unterdessen stark gewachsenen Makrogameten eindringt. Durch die Vereinigung der Kerne kommt es zu einer Summierung der Chromosomenzahl, die bei einer anderen Coccidie (*Aggregata*) nach DOBELL und JAMESON im Syncarion 12, vorher 6 und nach der Reduktion wieder 6 beträgt. Die Zygote ist also der diploide Zustand, und bei ihrer nun eintretenden ersten Teilung erfolgt die Zurückführung

<sup>1</sup>) JANET, CH.: Le sporophyte et le gamétophyte du végétal. Le soma et le germen de l'Insect. Limoges 1912. — JANET, CH.: Considerations sur l'être vivant. I u. II. Beauvais 1920 u. 1921. — GOELDI, E. A. u. E. FISCHER: Der Generationswechsel im Tier- und Pflanzenreich usw. Naturforsch. Ges. Bern 1916. — BÖRNER, C.: Die natürliche Schöpfungsgeschichte als Tokontologie. Leipzig 1923. — BÖRNER, C.: Die Folge der Reifungsteilungen im Licht der tokontologischen Analyse der Organismenentwicklung. Zool. Anz. Bd. 59. 1924.

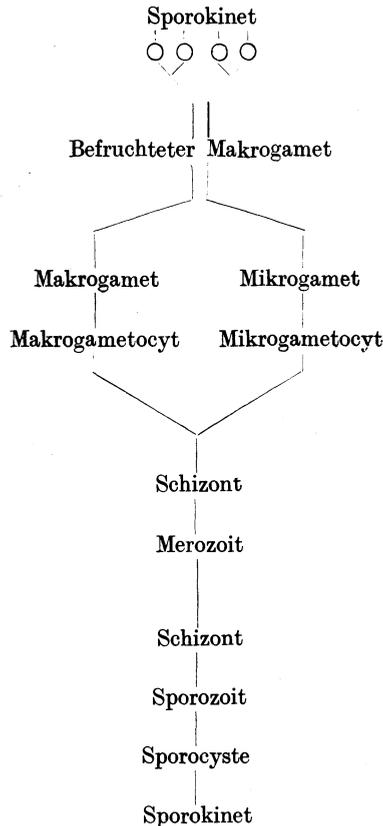
<sup>2</sup>) SCHELLACK, C. u. E. REICHENOW: Coccidien-Untersuchungen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 44, 45 u. 48. 1912—1915. — REICHENOW, E.: Die Hämococcidien der Eidechsen. Arch. f. Protistenkunde Bd. 42. 1921. — DOBELL, C. u. A. P. JAMESON: The chromosome cycle in Coccidia and Gregarines. Proc. of the roy. soc. of London Bd. 89. 1915 (Arch. f. Protistenkunde Bd. 42. 1921). — JAMESON, A. P.: The chromosome cycle of Gregarines. Quart. journ. of microscop. science Bd. 64. 1920 (Arch. f. Protistenkunde Bd. 42. 1921).

auf die Normalzahl. Diese wird beibehalten, wenn die Teilungen weitergehen und eine große Zahl von Sporokineten entsteht. Letztere gelangen beim Blutsaugen in den Darm der Milben und von da in deren Eier, wo sie sich abkugeln und encystieren. Durch Teilung entstehen in dieser Sporocyste 20—30 Sporozoit, die, wenn die jungen Milben von den Eidechsen gefressen werden, aus deren Darm als junge Schizonten in den Blutkreislauf gelangen (Schema 10).

## 10.

*Hämococcid Karyolysus*

nach dem Ergebnis der Untersuchungen von REICHENOW.

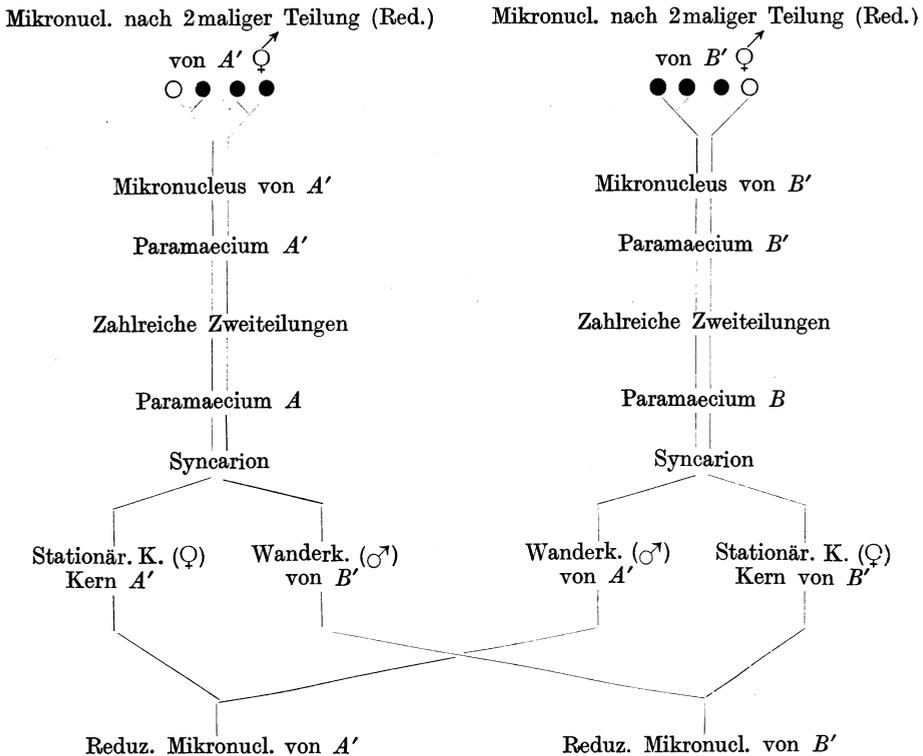


Wenn diese Darstellung zutrifft, so würde bei den Hämococcidien wie bei anderen Sporozoen (Coccidien und Gregarinen nach DOBELL und JAMESON) eine große Zahl haploider Generationen aufeinander folgen und sodann der kurze diploide Zustand der Zygote. Das lange Zeit währende vegetative, durch zahlreiche Teilungen ausgezeichnete vegetative Leben verläuft demnach im haploiden Zustand wie bei niederen Algen und Pilzen. Vermutlich gilt das gleiche für andere Sporozoen und wird sich weiter auf die Protozoen ausdehnen lassen. Aber freilich stellt sich bei ihnen das Bild auch anders dar, z. B. bei den Ciliaten. Bei ihnen sind die vegetativen Zustände, d. h. die zahlreichen, durch Teilung auseinander hervorgehenden Individuen diploid (Schema 11). Bei der zweimaligen Teilung des Mikronucleus erfolgt die Reduktion, wobei drei der Teilprodukte zugrunde gehen. Nach abermaliger Teilung des Mikronucleus zur Bildung

des stationären und Wanderkernes, durch deren Vereinigung (bei der Konjugation der Infusorien, Schema 11) das Syncarion gebildet wird. Hier geht also die Reduktion der Befruchtung voraus wie bei den Metazoen.

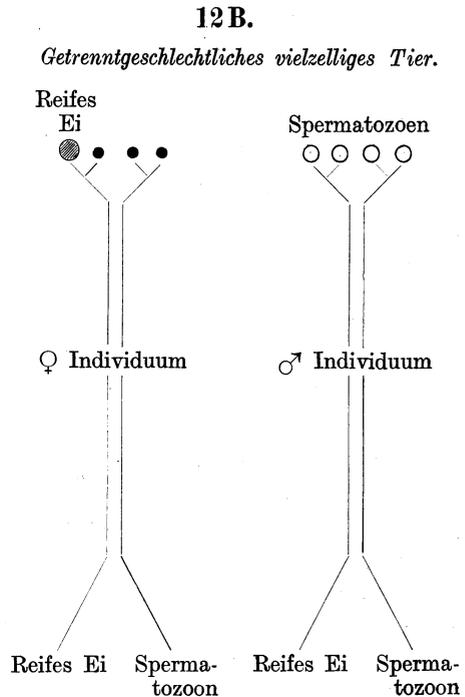
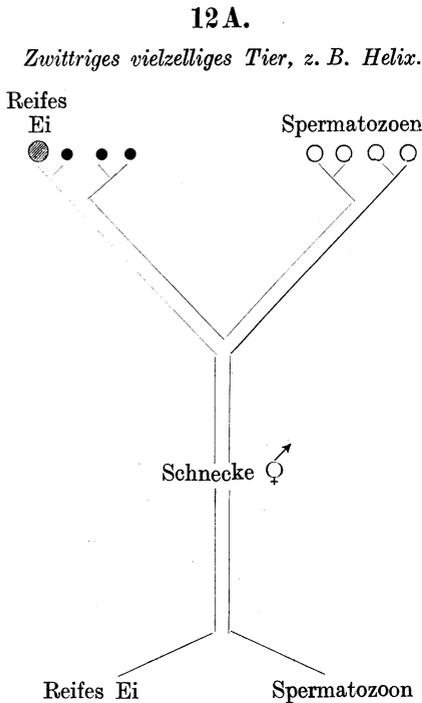
## 11.

*Paramecium caudatum* (isogame Konjugation).



Um auch das Verhalten der vielzelligen Tiere noch kurz zu betrachten und etwa bei einem zwittrigen Tier von der reduzierten Ei- und Samenzelle auszugehen (Schema 12A), so reicht die haploide Phase nur bis zur Befruchtung, die zur Herstellung der Normalzahl führt. Letztere gilt dann für das gesamte Leben bis zum Wiederauftreten der Reduktionsteilungen bei der Ei- und Samenbildung (Schema 12A u. B). Ein Phasenwechsel im Sinne der Botaniker findet also auch hier statt, und zwar gilt dies für alle Tiere, von den niedersten bis zu den höchsten. Der diploide Zustand überwiegt ganz bedeutend und umfaßt ungefähr das ganze Leben des Organismus, während der haploide Zustand ausschließlich auf die Keimzellen vor der Befruchtung beschränkt ist. Trotzdem hat man darin in Übereinstimmung mit dem Verhalten der Pflanzen einen Generationswechsel im Sinne der Botaniker sehen wollen. Begreiflicherweise sind die Meinungen hierüber sehr geteilt.

Einstweilen liegt kein Grund vor, den bisher für die Tiere verwendeten Begriff des Generationswechsels aufzugeben. Dieser besteht in der Aufeinanderfolge sich auf verschiedene Weise fortpflanzender und nicht selten auch verschieden gestalteter Generationen. In der vorangehenden Darstellung wurde versucht, soweit als möglich die zwischen Pflanzen und Tieren bestehende Übereinstimmung festzulegen. Sie ist ohne Zweifel auch im Sinne des HOFMEISTER-



schen Generationswechsels vorhanden, wie dies besonders aus dem Verhalten der Braunalgen, Farne und Moose hervorgeht. Dieser typische, ohne weiteres in die Augen fallende Generationswechsel wird mit steigender Organisationshöhe durch das Zurücktreten des Gametophyten immer weniger augenscheinlich. Nachweisbar ist er jedoch durch das vorher festzustellende und erhaltenbleibende Zusammenfallen des Phasenwechsels mit den beiden Generationen. Dieses Zusammentreffen ist es nun, welches dem früheren Begriff des Generationswechsels einen neuen Inhalt gab und zu seiner Anwendung auf solche Fortpflanzungsverhältnisse führte, bei denen man sonst an einen Generationswechsel nicht gedacht hätte, so bei den niederen Algen, Pilzen und den meisten Metazoen. Der Gewinn der Einheitlichkeit, welche diese Anschauungsweise für die Fortpflanzungsverhältnisse in den beiden Reichen der Organismenwelt gewährt, erscheint freilich von recht zweifelhaftem Wert, wenn bei der Mehrzahl der durch geschlechtliche Fortpflanzung sowie Reduktionsteilungen und infolgedessen auch durch „Generationswechsel“ ausgezeichneten Organismen die eine Generation sozusagen in ein Nichts verschwindet.

Auf den typischen Generationswechsel der Metazoen, etwa den der Cölenteraten, angewendet, führt diese Auffassung dazu, die aufeinanderfolgende, durch ungeschlechtliche und geschlechtliche Fortpflanzung sowie durch recht verschiedene Gestaltung ausgezeichnete Polypen- und Medusengeneration als bloße Erscheinungsformen der diploiden Phase anzusehen, auf welche schließlich die kurze Gametophytenphase der haploiden Keimzellen folgt. Eine Einheitlichkeit ist zwar infolge dieser Betrachtungsweise der Dinge hergestellt, aber der Begriff des Generationswechsels ist verlorengegangen, obwohl doch ganz bestimmt (im Sinne des früheren Generationswechselbegriffes) eine Aufeinanderfolge sich verschieden fortpflanzender Generationen vorhanden ist. Wer die Übereinstimmung zwischen Phasenwechsel und Generationswechsel, wie er sich bei den Pflanzen offenbarte, besonders hoch bewertet, sieht in jenem

sich für die Tiere herausstellenden Ergebnis weiter keinen Verlust, aber die allgemeine Anschauung ist dies nicht einmal unter den Botanikern.

Die Darlegungen von GOEBEL, OLTMANN'S, RENNER, BUDER, TISCHLER<sup>1)</sup> u. a. zu dieser Frage zeigen, daß sie die hohe Bedeutung der Übereinstimmung zwischen Phasen- und Generationswechsel zwar anerkennen, hinsichtlich der überwiegenden oder ausschließlichen Bewertung des ersteren als Generationswechsel jedoch sehr zurückhaltend, wenn nicht ablehnend und dabei der Meinung derjenigen Zoologen sind, die wie M. HARTMANN einer so hohen Einschätzung des Phasenwechsels nicht zustimmen. Einen sehr entschiedenen Ausdruck findet diese Auffassung für die vielzelligen Tiere in dem Satz von RENNER (S. 352): „Das Fehlen eines Generationswechsels bei normalem Kernphasenwechsel und diploidem Soma ist das typische Verhalten der Metazoen.“

Gewiß muß es unser Bestreben sein, die Übereinstimmung des Verlaufs der Lebensvorgänge im Organismenreich aufzusuchen und ihre Einheitlichkeit nach Möglichkeit festzustellen. Eine solche ist in bezug auf die hier besprochenen Vorgänge insofern vorhanden, als die Reduktionsteilungen sowohl den Pflanzen wie Tieren zukommen. Der Vollzug der Befruchtung verlangt bei einzelligen und vielzelligen Tieren ebenso wie bei den niederen und höheren Pflanzen die Zurückführung der Chromosomenzahl auf das diesen Vorgang ermöglichende Maß. Allerdings ist die Einheitlichkeit keine ganz vollständige und erscheint dadurch etwas gestört, daß die Reduktion entweder direkt vor der Befruchtung erfolgt wie bei den Metazoen, Protozoen und Pennaten (Diatomen) oder nachher vor sich geht wie bei den Centricae (Diatomeen), Coccidien, Conjugaten und anderen Pflanzen. Bei den beiden Abteilungen der Diatomeen führt dieses Verhalten zu dem Ergebnis, daß bei den Pennaten die gewöhnlichen vegetativen Zellen diploid, bei den Centricae hingegen haploid sind. Bei zwei so nahestehenden Gruppen ergibt sich der Vergleich und damit auch der auffallende Unterschied von selbst. Ähnliche Verhältnisse finden sich in anderen Abteilungen, wie aus der vorhergehenden Darstellung zu entnehmen ist. Ob und inwieweit man dadurch die Einheitlichkeit dieser Vorgänge für gestört halten und ihre Allgemeingültigkeit in Frage gestellt sehen will, ist mehr oder weniger Auffassungssache. Tatsache bleibt immer der Vollzug der Reduktionsteilung, zu welcher Zeit und an welcher Stelle sie auch stattfindet.

Vom cytologischen Standpunkt gesehen, verschiebt sich das Bild infolge dieser Unterschiede. Inwieweit dadurch ein Einfluß auf die betreffenden Ausbildungszustände geübt wird, ist eine nicht unwichtige, aber schwer zu entscheidende Frage, die dadurch an Bedeutung gewinnt, daß man den Chromosomen (als den Trägern der vererblichen Eigenschaften) eine wichtige Rolle zuschreibt. In dieser Beziehung fällt es auf, daß sehr erhebliche Unterschiede in der Chromosomenzahl bestehen können, ohne daß der Ausbildungszustand ihrer Träger davon im geringsten beeinflußt erscheint. Man denke an die beiden anscheinend nur durch die Zahl der Chromosomen unterschiedenen Rassen des Pferdespulwurms, *Ascaris megalocephala bivalens* und *univalens*, von denen irgendwelche andere Verschiedenheiten in der Organisation nicht bekannt sind.

Eine eingehendere Behandlung der Frage nach der Bedeutung und Verbreitung des Generationswechsels bei Pflanzen und Tieren, die an dieser Stelle nicht gegeben werden

<sup>1)</sup> GOEBEL, K.: Organographie der Pflanzen. 3 Bde. 2. Aufl. Jena 1923. — OLTMANN'S, F.: Morphologie und Biologie der Algen. 3 Bde. 2. Aufl. Jena 1923. — RENNER, O.: Zur Terminologie des pflanzlichen Generationswechsels. Biol. Zentralbl. Bd. 36. 1916. — BUDER, J.: Zur Frage des Generationswechsels im Pflanzenreich. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 34. u. Monatshefte f. naturwiss. Unterr. Bd. 9. 1916. — TISCHLER, G.: Besprechung neuerer Arbeiten über Generationswechsel. Zeitschr. f. Botanik Bd. 9. 1917 u. Arch. f. Protistenkunde Bd. 38. 1918. — HARTMANN, M.: Allgemeine Biologie der Protisten. Kultur d. Gegenwart III, IV. 1915.

kann, findet sich in den schon vorher erwähnten Arbeiten von CLAUSSEN, M. HARTMANN, BUDER, RENNER, JANET, GOELDI und FISCHER, C. BÖRNER, G. KLEBS (Der Generationswechsel der Thallophyten. Biol. Zentralbl. Bd. 19. 1899), E. KORSCHOLT (Ungeschlechtliche u. geschl. Fortpflanzung. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 117. 1917. — KORSCHOLT u. HEIDER (Lehrb. d. vergl. Entwicklungsgesch. Allg. Teil. Ungeschlechtliche Fortpflanzung. Jena 1910), B. SLOPOLSKY (Die Begriffe der Cytometagenesis u. der geschl. Fortpflanzung u. ihre Anwendung in der Biologie. Biol. Zentralbl. Bd. 37. 1917), H. KYLIN (Zur Frage des Generationswechsels der Algen. Zeitschr. f. Botanik Bd. 8. 1916), F. J. MEYER (Generationswechsel bei Pflanzen und Tieren als Wechsel verschiedener Morphoden. Biol. Zentralbl. Bd. 38. 1918), V. FRANZ (Die phylogenetische Stellung der Protisten. Arch. f. Protistenkunde Bd. 39. 1919), N. SVENDELIN (Generationswechsel u. Reduktionsteilung. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 39. 1921), H. HEMLEBEN (Generationswechsel, Abstammung und Geschlechtsverhältnisse der Zygnemales. Zeitschr. f. induct. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 31. 1923), H. RICHTER (Zum Problem des Generationswechsels u. seine biologische Bedeutung bei den Protozoen. Jen. Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 60. 1924) u. a.

Beim Lesen der Korrektur eines Teiles der vorstehenden Ausführungen, sowie beim Entwerfen der Schemata fand ich die freundliche Unterstützung des Herrn Dr. O. MATTES, Assistent am Zool. Institut, wofür ich ihm auch an dieser Stelle bestens danken möchte.

# Problem der Entwicklungserregung.

## Reifung und physiologische Eigenschaften der Geschlechtselemente, Physiologie der Befruchtung, Bastardierung, Polyspermie.

Von

**EMIL GODLEWSKI**

Krakau.

Mit 44 Abbildungen.

### Zusammenfassende Darstellungen.

LOEB, J.: Untersuchungen über künstliche Parthenogenese und das Wesen des Befruchtungsvorganges. Leipzig: J. A. Barth 1906. — LOEB, J.: Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin: Julius Springer 1909. — GODLEWSKI jun., E.: Physiologie der Zeugung. Handb. d. vergl. Physiol., hrsg. von Winterstein, Bd. III, 2. Jena: G. Fischer 1910—1914. — LOEB, J.: Artificial, parthenogenesis and fertilization. Chicago, Ill. 1913. — LOEB, J.: The Organism as a Whole. From a Physicochemical Viewpoint. New York: G. P. Putnam's Sons 1916.

### Einleitung.

Die geschlechtliche Fortpflanzung, die sowohl bei Protozoen wie bei Metazoen vorkommt, hat ihren morphologischen Ausdruck in der Kopulation der in den Geschlechtsdrüsen produzierten Elemente. In die in den Eierstöcken entstehenden Eier dringen die Spermatozoen ein, die Kerne der Geschlechtszellen verschmelzen zu einem einheitlichen Kopulationskern, und bald darauf beginnt der Entwicklungsvorgang des befruchteten Eies; es wird damit die Anlage der neuen Generation erzeugt. Im Verlaufe der Entwicklung derselben äußern sich die Merkmale der beiden die betreffende Generation zeugenden Eltern.

Daraus ist ersichtlich, daß durch den Befruchtungsvorgang zwei biologische Erscheinungen zur Realisation gelangen: die Entwicklungserregung und die Übertragung der elterlichen Charaktere auf die gezeugte Nachkommenschaft, mit anderen Worten die Vererbung. Das Vererbungsproblem soll in einem der nächsten Aufsätze näher diskutiert werden. Deshalb werden wir hier nur die Erscheinung der Entwicklungserregung besprechen, bei der sich die Bildungspotenz der lebendigen Materie so eklatant manifestiert wie sonst bei keinem anderen biologischen Geschehen.

Um das Wesen der Befruchtung kennenzulernen und die Auslösung der Entwicklungspotenz zu analysieren, müssen wir die *Vorbereitungsvorgänge* besprechen, die die Geschlechtselemente durchmachen müssen, um zum Befruchtungsprozeß reif zu sein. Da der Kopulation das Annähern der Geschlechtszellen vorausgeht, muß erörtert werden, ob gewisse Mechanismen vorhanden sind, die das Zusammentreffen des Eies mit dem Spermatozoon erleichtern;

endlich soll *der Verlauf der Befruchtung* geschildert und deren *kausale Analyse* durchgeführt werden.

An der Befruchtung des Eies nehmen in der Regel die Spermatozoen der nämlichen Tierart teil. Es kommt jedoch vor, daß die Samenfäden artfremder Tiere in die Eier eindringen, sie zur Entwicklung anregen und dadurch die Anlage einer Bastardgeneration durch eine Kreuzbefruchtung bilden. Die *Bastardierung* ist also auch eine Befruchtungserscheinung und soll demnach ebenfalls in unserem Kapitel besprochen werden.

Endlich muß noch auf die sog. *Polyspermie* eingegangen werden, die bei gewissen Tierarten als Regel, also als physiologische Erscheinung, bei anderen als Abnormität vorkommt, die jedoch in biologischer Beziehung von großer Bedeutung ist.

## Die Vorbereitung der Geschlechtszellen zum Zeugungsprozeß. Physiologie der Reifung.

Die Geschlechtszellen werden in den Genitaldrüsen gebildet, und die Elemente, aus welchen die Eier und Spermatozoen entstehen, werden in der Embryologie als Oogonien und Oocyten resp. Spermatogonien, Spermatocyten und Spermatiden bezeichnet. Es würde uns zu weit führen, wollten wir die Spermatogenese und Oogenese hier genau schildern — ich verweise in dieser Beziehung auf die Lehr- und Handbücher der Embryologie und Histologie. An dieser Stelle möchte ich nur darauf hinweisen, daß die Geschlechtselemente, bevor sie funktionell leistungsfähig werden, die Reifungsprozesse durchmachen müssen.

Die Reifung der spermatogenetischen Elemente verläuft stets in der männlichen Geschlechtsdrüse, die Eireifung dagegen verläuft je nach der Tierart entweder im Eierstock oder außerhalb des Eierstockes, und zwar vor oder nach dem Eindringen des Spermatozoons in das Ei.

*Die Reifung des Samenfadens* ist nach jetzigen Kenntnissen auf den Zellkern der spermatogenetischen Zellen beschränkt, und die Reduktionsteilungen der Spermatocyten bilden den wahrnehmbaren Kulminationspunkt dieser Erscheinung. Der Verlauf der Reduktionsteilungen ist aus der Embryologie wohlbekannt, und die Schilderung dieses Prozesses gehört nicht zum Vortrag der Physiologie. Ich möchte hier nur daran erinnern, daß die Reifung in der Periode verläuft, während der innerhalb der männlichen Geschlechtsdrüsen gerade die spermatogenetischen Zellen sich vermehren. Sie bilden eine Reihe sog. Spermatogonien, deren letzte Generation Spermatocyten I. Ordnung, sodann Spermatocyten II. Ordnung erzeugt, die sich in je zwei Spermatiden teilen. Die Spermatiden wandeln sich direkt in Samenfäden um. Die eigentliche Reifung vollzieht sich während der aufeinanderfolgenden Teilungen der Spermatocyten. Die Karyokinese verläuft hier in etwas modifizierter Weise, so daß die Anzahl der Chromosomen und die absolute Chromatinmasse auf die Hälfte herabgesetzt werden. Darin besteht der sog. Chromatinreduktionsprozeß. Von irgendwelchen inneren Veränderungen in der Zusammensetzung des Protoplasmas der Spermatide ist bisher nichts bekannt, und aus den neuen Untersuchungen von SKOWRON<sup>1)</sup> scheint hervorzugehen, daß der Austausch der Bestandteile des Protoplasmas und des Kernes keine bleibende Änderung des reifen Geschlechtselementes zur Folge hat. Die Reifungsprozesse der männlichen Geschlechtszellen bestehen demnach hauptsächlich in Chromatinreduktion und in der Änderung der Kernplasmarelation, welche hauptsächlich auf die Diffusion des Kernsaftes aus dem Kernapparat zurückzuführen ist.

<sup>1)</sup> Bull. de l'aead. polon. des sc. 1924.

Anders verläuft die *Reifung der weiblichen Geschlechtselemente*. Je nach der untersuchten Tierart verläuft die Reifung entweder in der weiblichen Gonade, oder sie vollzieht sich an der sog. Oocyte unmittelbar nach ihrer Ausstoßung in das Seewasser oder endlich erst nach dem Eindringen des Eies in das unreife Ei, also dicht vor der Befruchtung resp. gleichzeitig mit der Befruchtung.

Den Verlauf der Morphologie der Eireifung können wir hier nicht genauer schildern, und es muß in dieser Beziehung auf die Lehr- und Handbücher der Entwicklungsgeschichte hingewiesen werden. Hier möchte ich nur erwähnen, daß man den Verlauf der Reifung durch die Bildung der sog. Polkörperchen (oder Richtungkörperchen) erkennen kann. Die durch die letzte Spermatogoniengeneration erzeugte Oocyte I. Ordnung teilt sich nämlich auf zwei der Größe nach recht differente Zellen: die eine größere ist die Oocyte II. Ordnung, die andere ganz kleine: I. Richtungkörper. Durch mehrmalige Teilung der Oocyte II. Ordnung wird das reife Ei und II. Richtungkörperchen erzeugt.

Während dieser zwei aufeinanderfolgenden Teilungen der oogenetischen Zellen vollzieht sich die Reifung des Eies, welcher große physiologische Bedeutung für das Ei und sein künftiges Schicksal zukommt. Die nähere Analyse der Reifung läßt folgende Prozesse unterscheiden: 1. Die Chromatinreduktion der Oocyte, 2. die Wechselbeziehung der Kernsubstanz zu dem Protoplasma, 3. spezifische Protoplasmareifungserscheinungen.

Diese erste hier erwähnte Erscheinung, d. i. die *Chromatinreduktion* der Oocyte, besteht in der Herabsetzung der Chromosomenanzahl und der absoluten Chromatinmenge auf die Hälfte der ursprünglichen Quantität, was durch die Modifikation der karyokinetischen Kernteilungen der zwei Oocytengenerationen zustande kommt<sup>1)</sup>.

Gleichzeitig mit dem Reduktionsprozeß vollzieht sich bald nach dem Beginn der ersten Reduktionskaryokinese vom Moment der Auflösung der Kernmembran der Oocyte der I. Ordnung an der *Substanzaustausch zwischen dem Kern und Protoplasma*. Aus den Untersuchungen von CONKLIN, GODLEWSKI, SCHAXEL geht deutlich hervor, daß die große Quantität des Kernsaftes während der Reifung in das Protoplasma übergeht. Außerdem läßt sich beim Studium der Oogenese feststellen, daß bei der Auflösung des Kernes, welche jeder Reifungskaryokinese vorangeht, das Chromatin in das Ooplasma überwandert. Es wurde cytologisch nachgewiesen, daß die Färbbarkeit des Protoplasmas während der Reifung zunimmt. Man kann besonders eine Zunahme der Affinität zu den Kernfarbstoffen (Hämatoxylin) konstatieren, was sich ebenfalls auf die Dispersion des Chromatins im Protoplasma zurückführen läßt. Demnach besteht die Wechselbeziehung der Kernsubstanz zu dem Protoplasma, wenigstens in morphologischer Hinsicht, in der Durchtränkung des Protoplasmas mit dem Kernsaft und in der Auswanderung des Chromatins in die Protoplasmamasse in Form des Chromidiums.

Der dritte Prozeß der Reifung, d. h. die *spezifische plasmatische Reifung des Eies*, läßt sich nach der Änderung der physiologischen Eigenschaften des Eies beurteilen. DELAGE<sup>2)</sup> hat festgestellt, daß die kernlosen Bruchstücke der Eier des Seesternes *Asterias* erst dann befruchtungsfähig werden, wenn die die Reifung begleitenden Plasmaveränderungen sich vollzogen haben. Bei diesem Tiere verläuft die Reifung nicht im mütterlichen Organismus, sondern im Seewasser, wohin die Oocyten ausgestoßen werden. Solche Eier können künstlich fragmen-

<sup>1)</sup> Näheres darüber s. in den Lehrbüchern der Embryologie.

<sup>2)</sup> DELAGE, Y.: Etudes expér. sur la maturation cytoplasmique et sur la parthénogénèse artif. chez les Echinodermes. Arch. de zool. exp., Ser. 3, Bd. 9. 1901.

tiert werden. Aus den Arbeiten von BOVERI war bekannt, daß sowohl die kernhaltigen als kernlosen Eifragmente nach Besamung nur dann die Befruchtung erfahren, wenn die Fragmentation *nach vollzogener Aufklärung der Membran* des Oocytenkernes stattgefunden hat. Es ist beachtenswert, daß nicht der Moment der Ausstoßung der Richtungskörperchen, sondern der Moment der Auflösung der Kernmembran als Kriterium für die Befruchtungsfähigkeit maßgebend ist. Diese Tatsache beweist, daß es sich hier um Erleichterung der Wechselbeziehung zwischen Kern und Protoplasma handelt. Dieser Moment löst auch die Veränderungen in der Ooplasmaeinordnung aus, was die Reorganisation der inneren Eistruktur zur Folge hat. Die Reorganisation des Eies verändert die innere Struktur des Protoplasmas, und daher lassen sich die Eifragmente erst nach seiner Vollziehung befruchten.

Ähnliche Beobachtungen hat WILSON an dem Nemertineei von *Cerebratulus* gemacht. Er hat festgestellt, daß das Ei dieses Tieres zwei kritische Perioden durchmacht: als *erste* dem Moment des Verschwindens der Keimbläschenwand (Kernmembran der Oocyte) angesehen werden. Von diesem Momente an lassen sich die Eifragmente befruchten, und sie haben sich auch als entwicklungsfähig erwiesen. Diese Periode entspricht der plasmatischen Reifung. Die *zweite* Periode tritt zur Zeit der Befruchtung des Eies ein, von welchem Zeitpunkte an die Eifragmente nicht wieder befruchtungsfähig sind.

Es wäre sehr interessant zu wissen, welche Veränderungen diesem Reifungsprozesse des Eies zugrunde liegen und welche äußeren Bedingungen zur Reifung erforderlich sind. Unsere Kenntnisse in dieser Beziehung sind recht spärlich, da die Erforschung des Problems auch dadurch erschwert ist, daß die Reifung oft in der Gonade verläuft oder erst durch Eindringen des Samenfadens ausgelöst wird. Sehr wichtig für die Erkenntnis des Wesens der Reifungsvorgänge wurden die Beobachtungen von TH. BOVERI<sup>1)</sup>. Es gelang ihm, das Material zu finden, an dem der Vorgang der plasmatischen Organisation des Eies direkt beobachtet werden konnte. Die Eier des Seeigels *Paracentrotus lividus* gewinnen während der Reifung eine wahrnehmbare polare Plasmaorganisation. Das läßt sich sofort aus dem Vergleich der Dislokation des Orangepigmentes im Protoplasma der Oocyte und des reifen Eies erkennen. Abb. 71 stellt die Oocyte I. Ordnung dar, in welcher das orangefarbige Pigment ungefähr gleichmäßig im Protoplasma verteilt ist. Abb. 72 und 73 geben den Reifungsprozeß mit der Ausstoßung der Richtungskörperchen wieder. An dem in Abb. 74 abgebildeten reifen Ei kann man dagegen erkennen, daß sich dieses Pigment in einer Schicht angehäuft hat, welche bei der Beobachtung des Eies von außen in Form eines Pigmentringes erscheint. Dadurch macht sich auch die Polarität des Eies kenntlich.

Bei diesem Objekt konnte also wegen des Vorhandenseins des Pigmentes die Organisation des Eiprotoplasmas cytologisch festgestellt werden. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß in vielen anderen Objekten — in denen keine wahrnehmbaren Kennzeichen einzelner Plasmateilchen existieren — eine ähnliche Umgruppierung der Plasmateilchen stattfindet.

Die zweite, ebenfalls wichtige Erscheinung, welche der plasmatischen Reifung zugrunde liegen muß, ist die Sättigung des Ooplasmas mit dem aus dem Kern ausgewanderten Chromatin. Aus den Untersuchungen von GODLEWSKI<sup>2)</sup>, der die Kernplasmarelation der Oocyten, der reifen Eier und der Embryonen aus den Furchungsstadien (Blastomeren) ermittelte, geht deutlich hervor, daß

<sup>1)</sup> BOVERI, TH.: Polarität der Ovocyte, Ei und Larve des *Strongylocentrotus lividus*. Zool. Jahrb. Bd. 14. 1901.

<sup>2)</sup> GODLEWSKI jun., E.: Der Eireifungsprozeß im Lichte der Untersuchungen der Kernplasmarelation bei Echinidenkeimen. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 44. 1918.

der Kernapparat während der Reifung so stark abnimmt, daß die Größe des Verlustes absolut nicht durch die Annahme einer Verwendung des Kernmaterials zur Erzeugung der neuen Kerne in den aus der Oocyte produzierten Richtungskörperchen erklärt werden kann. Die Abnahme des Kernvolumens erklärt sich durch die Translozierung der Kernsubstanz in das Ooplasma. Das Protoplasma des reifen Eies ist demnach sehr reich an Chromatin. Das Entgegengesetzte vollzieht sich nach der Befruchtung: jetzt wird der Keim mit dem neu organisierten Kernapparat ausgestattet, der jedoch nicht mehr aus einem Kern (wie in der Oocyte), sondern aus einer größeren Anzahl derselben zusammengesetzt wird. Je länger die Furchung dauert, desto mehr nimmt die Kernanzahl des Keimes zu. Wenn man das Gesamtvolumen des ganzen Kernapparates des am

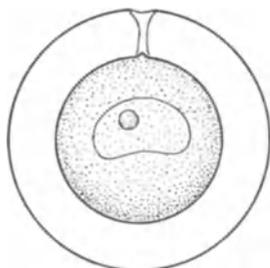


Abb. 71.

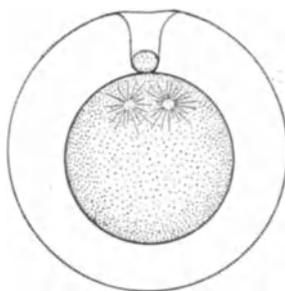


Abb. 72.

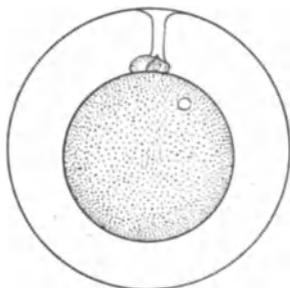


Abb. 73.

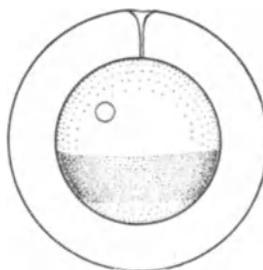


Abb. 74.

Abb. 71—74. Die Reifung des Eies von *Paracentrotus lividus*. Abb. 71. Unreifes Ei mit gleichmäßig im Protoplasma verteiltem Pigment. Abb. 72—73. Reifung mit der Bildung der Polkörperchen. Abb. 74. Reifes Ei mit Pigmentring. (Nach BOVERI.)

Ende der Furchung stehenden Keimes mit dem Volumen des Kernes der Oocyte vergleicht, so ergibt sich ungefähr derselbe Wert. Man gewinnt den Eindruck, daß dieser Kernapparat rekonstruiert worden ist, und zwar aus dem Material, welches aus dem Protoplasma geschöpft wurde, aber dorthin vom Keimbläschen (Kern der Oocyte) gelangte. Daß dieses Kernmaterial nicht in einem, sondern gewöhnlich in mehr als 1000 Kernen gruppiert ist, hat für das Embryo den Vorteil, daß dadurch die Oberfläche des Kernapparates sehr stark vergrößert worden ist, was die Wechselbeziehung zwischen Protoplasma und Kernen sehr erleichtert.

Aus diesen Untersuchungen von GODLEWSKI wäre zu schließen, daß die Aufgabe des Reifungsprozesses in der Vorbereitung des Bildungsmaterials im Eiprotoplasma für die Erzeugung des Kernapparates des künftigen Embryos besteht.

So viel ist bisher über die Natur der Reifungsvorgänge bekannt.

Die Untersuchungen über die Bedingungen der Reifung verdanken wir J. LOEB, welcher an Seesterneiern experimentierte, die außerhalb der Gonade im Seewasser die Reifung durchmachen.

Die Seesterneier wurden in eine Reihe von Lösungen gebracht, denen einzelne Bestandteile des Seewassers fehlten. Es stellte sich dabei heraus, daß in Eiern, welche in Lösungen mit freien Hydroxylionen lagen, die Reifung alsbald eintrat, dagegen in Lösungen ohne Hydroxylionen unterblieb. LOEB hat aber gefunden, daß die Hydroxylionen nicht den einzigen Bestandteil bilden, welcher die Reifung bedingt — auch der Sauerstoff ist zur Reifung unumgänglich notwendig: werden die unreifen Eier in Glasdosen gebracht, aus denen der Sauerstoff durch Wasserstoff verdrängt wurde, oder fügt man dem Seewasser, in welchem die unreifen Eier liegen, etwas KCN hinzu, so unterbleibt die Reifung der Oocyten, trotz der Gegenwart der Hydroxylionen.

Aus den Untersuchungen von J. LOEB<sup>1)</sup>, welcher auch die Beschaffenheit der reifenden Geschlechtselemente ermitteln wollte, geht hervor, daß die Resistenz der reifenden Eier gegen die äußeren Faktoren sehr gering ist und nach vollzogener Reifung noch abnimmt. Die dem Seewasser überlassenen reifen Eier fallen bald der Degeneration anheim. Will man das Leben solcher Geschlechtselemente verlängern, so kann dies entweder durch Verhinderung des Reifungsprozesses (Neutralisierung des Seewassers, das dadurch die Hydroxylionen verliert, oder Vertreibung des Sauerstoffes) oder durch Befruchtung der reifen Eier geschehen.

Die Bedeutung der im Seewasser enthaltenen Metalle für die Reifung der Seesterneier hat DALCQ<sup>2)</sup> untersucht. Besonders wichtig hat sich hier der Einfluß des Calciums erwiesen. In entsprechend konzentrierten Calciumchlorid-Lösungen reifen die Eier bedeutend früher als im Seewasser oder in MgCl<sub>2</sub>-Lösungen.

Wird einmal die Reifung in Gang gesetzt, so schreiten die sich dabei abspielenden Prozesse immer weiter fort, verlaufen jedoch in solchen Bahnen, daß das Ei nach kurzer Zeit zugrunde geht. Daraus läßt sich schließen, daß die der Eireifung zugrunde liegenden Prozesse destruktiver Natur sind, so daß das Ei sie nicht unbegrenzt lange vertragen kann, ohne abzusterben. Durch die Befruchtung werden diese Vorgänge rektifiziert; deshalb kann der Befruchtungsvorgang als lebensrettender Prozeß für das Ei betrachtet werden.

Daß die Mehrzahl der Eier erst nach dem Eindringen des Samenfadens zu reifen beginnt, kann als für das Ei sehr günstige Erscheinung gelten. Solange die Geschlechtselemente nicht reif sind, haben sie größere Resistenz und können leichter längere Zeit auf die Befruchtung warten.

In der Reifungszeit der Geschlechtselemente gelangen ihre physiologischen Eigenschaften zur Entwicklung, welche als Bedingung der Befruchtung zu betrachten sind. Diese Eigenschaften müssen wir noch eingehender besprechen.

## Physiologische Eigenschaften der Geschlechtselemente.

Bei dem Befruchtungsvorgang kommt den männlichen Geschlechtselementen, d. i. den Spermatozoen, die aktive Rolle zu; die Eier benehmen sich mehr passiv, obschon auch sie auf die Spermatozoen anlockend oder agglutinierend einwirken

<sup>1)</sup> LOEB, J.: Über Eireifung, natürlichen Tod und Verlängerung des Lebens beim unbefruchteten Seesternei usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93. 1902.

<sup>2)</sup> DALCQ, A.: Le rôle des principaux métaux de l'eau de mer dans l'activation de l'œuf en maturation. Bull. d'histol. appl. à physiol. et pathol. Bd. 1, Nr. 11. 1924.

können. Wir müssen die Eigenschaften der beiden Kategorien der Geschlechtszellen besprechen.

### Physiologische Eigenschaften der Spermatozoen<sup>1)</sup>.

Die *Bewegungsfähigkeit* der Spermatozoen bildet ihre längst bekannte Eigentümlichkeit, welche den Samenfäden die Annäherung an die Eier und das Eindringen in dieselben erleichtert. Mit der Beweglichkeit im Zusammenhang steht die Reizbarkeit der Samenfäden; infolge deren gewisse Faktoren auf die Spermatozoen bewegungsrichtend einwirken können. Die Untersuchung der Bewegungsart bei verschiedenen Tierformen (Myriopoden, Dekapoden, Nematoden) ergab, daß sie sich durch Einziehen und Ausstrecken der plasmatischen Ausläufer fortbewegen; man konstatierte hier also die amöboiden Bewegungen (O. ZACHARIAS). Diese Bewegungen scheinen jedoch keine besondere Leistungsfähigkeit in der Lokomotion zu erzielen.

Die Spermatozoen der Mehrzahl der Tierformen tragen flagellenartigen Charakter, und ihre Bewegungsart steht der Flimmerbewegung am nächsten.

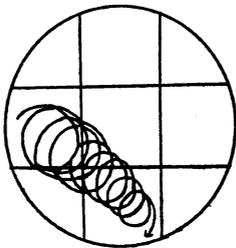


Abb. 75.  
Bahn eines Spermatozoons von *Coccegonus maraena* in stromloser;

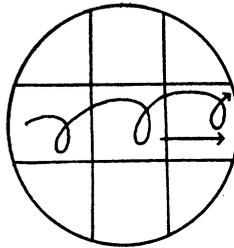


Abb. 76.  
dasselbe in strömender Flüssigkeit (nach ADOLPHI).

Es wurde hier diskutiert, ob die Geißel sich in einer Ebene bewegt oder ob sie eine spiralförmige Bewegung ausführt. Aus den Beobachtungen von ADOLPHI geht hervor, daß beide Typen der Bewegungen vorkommen können. Bei Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugetieren wurde je nach der untersuchten Art wellenartige Bewegungen der Schwänze beobachtet, oder es wurden Spiraltouren und Bogenlinien festgestellt. Die Strömung des umgebenden Mediums

ist auch nicht ohne Bedeutung für die Gestalt des von dem Samenfaden zurückgelegten Weges, was aus dem Vergleich der Abb. 75 mit Abb. 76 zu ersehen ist.

Die *Geschwindigkeit* der Spermatozoenbewegung ist auch recht verschieden. So beträgt sie bei den *Fischen*, und zwar bei der Muräne,  $180 \mu$  in einer Sekunde, beim Hecht (*Esox lucius*) bis 100 n. Bedeutend langsamer bewegen sich die Samenfäden der *Amphibien*, z. B. des Frosches  $33 \mu$ , die der *Reptilien*, wie an der Kreuzotter festgestellt wurde, ca.  $60 \mu$ ; die Spermatozoen der *Vögel*, z. B. der Taube, können  $20 \mu$ , die der Säuger: der Maus ca. 50, des Menschen  $60 \mu$  in einer Sekunde zurücklegen. Es ist zu diesen Ziffern zu bemerken, daß sie gewisser Korrekturen bei denjenigen Tierarten bedürfen, bei denen innere Besamung stattfindet, da sich die Samenfäden vor dem Befruchtungsakt in höherer Temperatur bewegen, als es während der Laboratoriumsbeobachtungen geschah.

Die Analyse der motorischen Organe, welche den Spermatozoenbewegungen dienen, hat zu scharfen Kontroversen geführt, da ein Teil der Autoren mit BALLOWITZ an der Spitze den Achsenfaden des Spermatozoon als aktives Organ betrachtet und die fibrilläre Struktur des Achsenfadens als Beweis der Contractilität desselben zitiert, während andere, wie BENDA, PÜTTER u. a., dem Achsen-

<sup>1)</sup> Literaturverzeichnis für dieses und das nächste Kapitel vgl. die monographische Darstellung von GODLEWSKI: Physiologie der Zeugung: in Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. III, 2, S. 642.

faden nicht die Rolle eines Motors zuschreiben, sondern ihn als passive Treibstange für den Kopf und das Perforatorium ansehen. In diesem Falle müßte dem den Achsenfaden umgebenden Protoplasma resp. dem Spiralfaden die aktive Rolle zukommen, und diese Bestandteile müßten sich durch Contractilität auszeichnen.

Die Bewegungen der Spermatozoen sind von der Temperatur abhängig, und hier kommt sicher die VANT HOFFSche Regel in Betracht.

Die chemische resp. physikalische Natur des umgebenden Mediums wirkt auf die Spermatozoen ein, und in gewissen Fällen ist die Auslösung der Aktivität der Samenfäden davon abhängig. So hat CANO beobachtet, daß die sonst unbeweglichen Spermatozoen der Dromidengruppe, der Dekapoden erst, nachdem sie auf passive Weise in die weiblichen Geschlechtswege hineingebracht worden waren, sich hier lebhaft zu bewegen begannen.

Das alkalische Medium soll die Bewegungen begünstigen. Die narkotischen Mittel können sie hemmen resp. vollständig zum Stillstand bringen.

Aus den Versuchen von MALESCHOTT und RICCETTI wie auch aus den Untersuchungen von GALBOTTI geht hervor, daß nicht nur die chemische Natur des Mediums, sondern auch sein physikalischer Zustand, besonders der osmotische Druck der umgebenden Lösung auf die Bewegungen der Spermatozoen einwirkt. Es ist denkbar, daß durch diese äußeren Einflüsse der Zustand des Samenfadens verändert wird, was natürlich auch die Bewegungseigentümlichkeit beeinflußt.

### Bewegungsrichtende Wirkungen bei Spermatozoen.

Es kann für die Anlockung der Spermatozoen und das Zustandekommen der Befruchtung von prinzipieller Bedeutung sein, daß die äußeren Faktoren nicht nur die Bewegungsfähigkeit beeinflussen, sondern auch bewegungsrichtend auf die Samenfäden wirken können, was mit der Reizbarkeit der Spermatozoen im innigsten Zusammenhang steht. Diese Reizbarkeit kann sich bei der Einwirkung der mechanischen und chemischen Faktoren manifestieren. Zu der ersten Form der Reizbarkeit sind die Erscheinungen der *Rheotaxis* und *Thigmotaxis* der Spermatozoen zu rechnen. Die bewegungsrichtende Reaktion auf chemische Reize wird als *Chemotaxis* bezeichnet.

$\alpha$ ) *Rheotaxis* gehört bekanntlich zu denjenigen Eigentümlichkeiten der lebendigen Materie, die sich durch Bewegungsreaktion auf einseitige Änderung der Druckwirkung äußert. Die einseitige Druckwirkung wird hier durch den Strom der sich bewegenden Umgebungsflüssigkeit ausgeübt. Diese Erscheinung, welche vorher bei Infusorien beobachtet wurde, wurde an Spermatozoen von ROTT, HANSEN, LOTT, WINTERSTEIN und besonders von ADOLPHI an umfangreichem Material studiert. Aus allen diesen Beobachtungen geht hervor, daß die Spermatozoen, die sich in strömender Flüssigkeit finden, sich darin gegen den Strom bewegen, vorausgesetzt, daß dieser nicht zu stark ist. Nach Beobachtungen von ADOLPHI bewegen sich die Spermatozoen der Taube in ruhiger Flüssigkeit nach allen möglichen Richtungen lebhaft, die Bewegung hat jedoch „den Charakter der Unentschlossenheit; sie schwingen sehr lebhaft hin und her, kommen aber nur wenig von der Stelle und ändern die Richtung, in der sie schwimmen, beständig“. Wird eine schwache Strömung in der Flüssigkeit durch einen aus Fließpapier zurechtgeschnittenen Sauger, der am Rande des Präparates wirkt, hervorgebracht, so ändert sich das Verhalten der Spermatozoen mit einem Schlage: die allermeisten schwimmen jetzt gegen den Strom, wobei sie oft eine ganz beträchtliche Geschwindigkeit entfalten. Diese Wirkung des Stromes auf die Richtung der Spermatozoenbewegung läßt sich nur bei denjenigen Tieren

beobachten, deren Samenfäden sich geradlinig bewegen. Bei Spermatozoen, welche in Spiraltouren schwimmen, läßt sich die Erscheinung der Rheotaxis nicht beobachten. Solche Spermatozoen beschreiben meist weite Bogenlinien, geradeso häufig mit dem Strome wie gegen den Strom; nur die Bahn des Spermatozoons ist natürlich eine Resultante von Strom und Eigenbewegung.

Der Rheotropismus der Samenfäden kann für die Chancen der Befruchtung der Eier nicht ohne Bedeutung sein, und zwar bei den Tieren mit innerer Besamung. Die Spermatozoen werden hier in den weiblichen Genitaltraktus eingeführt. Da der Genitalkanal mit Flimmerepithel ausgekleidet ist, welches mit seiner Flimmerbewegung den leichten Strom des Schleimes auf der Schleimhautoberfläche veranlaßt, und zwar mit der Richtung nach außen, so kann dieser Strom von richtendem Einfluß auf die Spermatozoen sein, die sich gegen die Eierstöcke bewegen und im proximalen Abschnitte der Tube den Eiern begegnen können. Diese theoretische Vermutung hat KRAFT durch direkte Beobachtung bestätigt. Er sah nämlich die Spermatozoen eines 24 Stunden zuvor getöteten Kaninchens bei 30° Temperatur nur schwache Bewegungen ausführen. Dieselben Samenfäden zeigten, auf ein Stückchen der Tube einer Kuh gebracht, eine überraschende Lebendigkeit offenbar unter dem Einfluß der Flimmerbewegung. Vielen von diesen Samenfäden gelang es, „sich stromaufwärts zu schaffen, wobei sie sich meist ziemlich knapp an den flimmernden Saum hielten“.

β) *Thigmotaxis* ist die Bewegungsreaktion, die ebenfalls auf mechanischen Reiz erfolgt, die sich nämlich bei dem Kontakt der lebendigen Substanz mit festen Körpern äußert. Diese Erscheinung wurde von DEVITZ bei den Samenfäden der Küchenschwabe *Periploneta orientalis* beobachtet. Die Spermatozoen dieses Insektes, welche in physiologischer Kochsalzlösung beobachtet werden, sammeln sich an der unteren und oberen Seite des Präparates, bleiben also stets im Kontakt mit dem festen Körper (Glas), während die übrige Flüssigkeit von Spermatozoen vollständig frei bleibt. MASSART hat dieselbe Erscheinung an Froschsamenfäden studiert und festgestellt, daß diese Spermatozoen, solange sie lebendig sind, im hängenden Tropfen an allen festen Körpern haften bleiben. Daraus schließt er, daß kompakte Substanzen auf lebendige Spermatozoen anlockend wirken.

Von DUNGERN wurde die Thigmotaxis bei Echiniden- und Asteridenspermatozoen beschrieben. Er hat das Verhalten der genannten Samenfäden gegenüber den Gelatinekügelchen beobachtet. „Die Spermatozoen“ — sagt er — „sammeln sich nach kurzer Zeit auf der die Flüssigkeit begrenzenden Oberfläche ebener oder kugelförmiger Körper an und beschreiben hier fortgesetzt kleine Kreise. Die Drehungsrichtung kann dabei bei sämtlichen die gleiche sein, sie erfolgt bei den Samenfäden von *Arbacia pustulosa*, *Echinus microtuberculatus* ebenso wie bei denen der großen Küchenschwabe immer umgekehrt wie der Uhrzeiger, wenn man von der Flüssigkeit aus auf die Grenzfläche blickt.“

γ) *Chemotaxis* ist die bewegungsrichtende Reaktion verschiedener chemischer Stoffe auf die Spermatozoen. Diese Eigentümlichkeit wurde zuerst an pflanzlichem Material beobachtet und sodann viel in der biologischen und embryologischen Literatur diskutiert, da es nahe lag, anzunehmen, daß die Eier gewisse Stoffe ausscheiden, welche die Samenfäden anlocken können.

Die ersten klassischen Beobachtungen stammen von dem Botaniker PFEFFER, welcher seine Experimente an Farnen und Moosen angestellt hat. Er beobachtete, daß die Samenfäden von Farnen im Wasser geradlinige Bewegungen ausführen; befindet sich jedoch das Archegonium in der Nähe, so machen sie eine plötzliche Drehung, dringen in seinen Hals ein, wonach die Kopulation mit dem Eikern erfolgt. Diese Beobachtung gab Anlaß zu der Vermutung, daß von

Archegonienzellen gewisse Substanzen produziert werden, welche auf die Spermatozoen anlockend wirken. Zur Prüfung dieser Annahme verfuhr PFEFFER folgendermaßen: In kleine, mit Wasser gefüllte Glasgefäße, in denen die Farnspermatozoiden sich befanden, brachte er Capillarröhrchen mit Apfelsäure (0,01—0,5%) ein. Es zeigte sich, daß die Apfelsäure auf die Spermatozoiden der Farnen anlockend wirkte, da dieselben in die Glascapillaren hineinschwammen und nach kurzer Zeit sich eine ansehnliche Zahl Samenfäden in der Apfelsäurelösung der Capillare ansammelte. In Anbetracht dessen, daß durch andere chemische Substanzen sich der Erfolg der Anlockung der Spermatozoiden nicht erzielen läßt, kann man schließen, daß er nicht auf erhöhten osmotischen Druck, sondern auf chemische Beschaffenheit der Lösung zurückzuführen ist.

Beachtenswert ist, daß die Erhöhung der Konzentration der Lösung, wodurch auch die Acidität zunimmt, die positive Chemotaxis in negative umändert, so daß die Spermatozoen nicht angelockt, sondern repulsiert werden. PFEFFER hat in seinen Versuchen weiter nachgewiesen, daß die Samenfäden nicht mit einem Reaktionsvermögen ausgestattet sind, das ihnen ermöglicht, alle schädlichen Medien zu vermeiden. Bringt man neben der positiv chemotaktisch wirkenden Apfelsäure noch Sublimat in die Capillare, so dringen die Spermatozoen trotzdem in die Capillaren ein, wo sie selbstverständlich von Sublimat getötet werden.

Für die Spermatozoen anderer Arten haben sich auch andere Substanzen als chemotaktisch erwiesen. So hat das schon PFEFFER für Rohrzucker gegenüber Spermatozoen der Laubmoose nachgewiesen. Aus den Experimenten von BULLER geht hervor, daß die Metallionen von K und Rb positiv chemotaktisch gegenüber Spermatozoiden der Farne *Gymnogramme Martensii* wirken.

Aus der Reihe von Arbeiten, welche sich mit den chemotaktischen Eigenschaften der Spermatozoen befassen, möchte ich hier die recht wichtigen Resultate von SHIBATA zitieren. Er prüfte an Spermatozoiden von *Equisetum*, *Isoetes*, *Salvinia*, *Osmunda* und *Gymnogramme* die chemotaktische Wirkung verschiedener chemischer Substanzen wie organischer Säuren (Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure u. a.), sodann die der Metallionen, der H- und OH-Ionen, sodann die Reizwirkung der Alkaloide und anderer organischer Basen. Durch diese Versuche wollte SHIBATA entscheiden, welche chemischen Gruppen der untersuchten Substanzen hier wirksam sind und ob die Spermatozoen sich durch eine oder mehrere Arten der Sensibilität auszeichnen. Bei diesen Untersuchungen stützte sich SHIBATA auf die Feststellung der Beziehung zwischen Reiz- und Reaktionsgröße. Bereits PFEFFER hat nachgewiesen, daß das WEBER-FECHNERSche Gesetz: „Bei Zunahme des Reizes in geometrischer Progression wächst die Reaktion in arithmetrischer Progression, und dementsprechend ist die Reaktion proportional dem Logarithmus des Reizes“ — hier vollständige Anwendung findet. Nachdem SHIBATA in mehreren Versuchen diese PFEFFERSche Entdeckung bestätigt hatte, konnte er auf Grund dieses Gesetzes tiefer in das Wesen der ganzen Reizerscheinung eindringen. Bei weiteren Forschungen stützte er sich auf die von ROTHERT festgestellte Tatsache, daß manche lebende Körper (in der ROTHERTSchen Arbeit *Amylobacter*) sich nicht durch eine einzige Reizbarkeit auszeichnen, sondern daß die Reizbarkeitserscheinungen auf zwei verschiedene gesonderte Sensibilitäten zurückgeführt werden müssen. Davon hatte sich ROTHERT überzeugt, indem er bei seinem Untersuchungsobjekt feststellte, daß die zwei chemotaktisch wirksamen Körper Äther und Fleischextrakt, keine gegenseitige Abstumpfung der Reizbarkeit bewirken. Diese Untersuchungsmethode wandte SHIBATA auf Spermatozoen an, und da die Anwendung des WEBER-FECHNERSchen Gesetzes auch die Entscheidung über eventuelle

Abstumpfung zuließ, so konnte er auf Grund dieser Versuche auch die Frage nach der Anzahl der Sensibilitäten der Spermatozoen ermitteln.

Aus diesen sehr geistreich erdachten und gründlich durchgeführten Versuchen geht hervor, „daß man bei den *Pteridophytensamenfäden* drei Kategorien von chemotaktischen Sensibilitäten unterscheiden muß, und zwar: 1. die Sensibilitäten für die Anionen der Apfelsäure und der verwandten chemotaktisch wirksamen Dicarbonsäuren, 2. diejenigen für OH-Ionen, 3. diejenigen für die Kationen (Metall- und H-Ionen) und Alkaloide. Diese Sensibilitäten sind voneinander vollständig unabhängig, obschon sie mehr oder minder gemeinsame Züge aufweisen.“

Für die allgemeine Reizphysiologie haben die oben besprochenen Forschungsergebnisse unzweifelhaft große Bedeutung; jedoch vom Standpunkte der Befruchtungslehre muß man bemerken, daß in dieser ganzen bisherigen botanischen Literatur kein direkter Beweis erbracht worden ist, daß diese Eigentümlichkeiten der Spermatozoen von den Eiern zur Anlockung der Samenfäden verwendet werden können. Es ist ja sehr verlockend anzunehmen, daß die Tatsache der Chemotaxis der Spermatozoen eine große Bedeutung bei der Befruchtung habe. Das Herankommen der Spermatozoen an die Eier könnte eben darauf zurückgeführt werden. Es ist hier jedoch zu beachten, daß die definitive Entscheidung dieses Problems erst dann möglich erscheint, wenn die chemotaktisch auf die Spermatozoen wirkenden Substanzen in den Eiern nachgewiesen worden sind oder wenn man festgestellt hat, daß die Eier solche Stoffe auszuschcheiden vermögen.

So gründlich und streng analytisch durchgeführte Versuche über die chemotaktische Reizphysiologie, wie über pflanzliche Spermatozoen, liegen bisher bei tierischen Objekten nicht vor. Was auf diesem Gebiete bisher geleistet wurde, hat man eigentlich mehr vom Standpunkte der Physiologie der Zeugung als von dem der Physiologie der Reizbarkeit der Spermatozoen aus unternommen. J. MASSART untersuchte das Verhalten der Samenfäden des Frosches hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch das Ei derselben Spezies. Er bediente sich dabei der Methode PFEFFERS und brachte in die Capillaren eine aus zerquetschten Froscheiern bereitete Substanz. Nie wurde jedoch dabei ein Eindringen der Spermatozoen in die Röhrchen beobachtet. Auch verschiedene von ihm auf die chemotaktische Wirkung hin geprüfte Substanzen ergaben ebenfalls negative Resultate. MASSART glaubt aus seinen Versuchen schließen zu können, daß die Froscheier keine Substanzen ausscheiden, welche auf die Spermatozoen anlockend wirken können. Man könnte aber vielleicht den oben geschilderten Versuchen vorwerfen, daß die Produktion der Eier nur bei vollständig normaler Organisation derselben möglich ist und daß dieselbe durch Zerquetschung ruiniert worden ist. Aber auch andere Experimente, in denen das vermieden worden ist, ergaben negative Resultate.

So hat BULLER zahlreiche Experimente an Spermatozoen der Echinodermen (*Echinoidea*, *Asteroidea*, *Holothuroidea*, *Crinoidea*) angestellt. Er ging dabei von der Voraussetzung aus, daß, wenn die Eier gewisse chemotaktisch wirkende Substanzen produzieren, diese sich in dem die Eier umgebenden Wasser ansammeln müssen, da sonst ihre Wirkung auf gewisse Entfernung undenkbar wäre. Er beließ also die Eier von *Arbacia*, *Sphaerechinus* und *Echinus* in einer kleinen Seewassermenge 2—12, meist aber 6 Stunden lang, filtrierte es sodann und füllte damit die Capillaren. Diese Glasröhrchen wurden sodann in kleine, Seewasser enthaltende Schalen gebracht, in welchen sich Spermatozoen befanden. Es zeigte sich, daß das in Capillaren enthaltene Seewasser keinerlei Einfluß auf die Spermatozoen ausübte. Die Experimente mit Asparagin, Glycerin,

Zucker, Kaliumnitrat, Alkohol, Diastasen usw. ergaben ganz negative Resultate.

Es ist beachtenswert, worauf BULLER hingewiesen hat und was ich auf Grund eigener Beobachtungen vollauf bestätigen kann, daß sich Spermatozoen der Echiniden oft massenhaft um unreife Eier, also bei Echiniden um befruchtungsunfähige Elemente ansammeln. Er fand auch, daß sie ebenfalls die mit Osmium abgetötete Eier angreifen, also die Elemente, die nichts mehr sezernieren können. Aus allen diesen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß das Ansammeln der Spermatozoen um die Eier der Echiniden nichts mit der Chemotaxis zu tun hat, vielmehr mit der Thigmotaxis im Zusammenhang steht. Die Spermatozoen der Echiniden schwimmen nach der Angabe BULLERS, wenn sie mit keinem festen Gegenstand in Kontakt geraten, in Spiralen. Gelangen sie jedoch z. B. auf eine Glasoberfläche, so verändern sie sofort ihre Bewegungsart; sie blieben mit den Köpfen an dem Glas haften und führen mit den Schwänzen zirkuläre Bewegungen aus. Ein solches Spermatozoon, welches einmal z. B. ein mikroskopisches Deckgläschen berührt hat, ist nicht imstande, es wieder zu verlassen und bewegt sich nur längs seiner Oberfläche. Wenn das Spermatozoon die das Ei umgebende gallertige Hülle berührt, so gibt es die spiralige Bewegung auf, bewegt sich nur in fast gerader Richtung fort, und in den meisten Fällen werden die Spermatozoen in Berührung mit der Eiperipherie gebracht. Es ist charakteristisch, daß die Samenfäden, welche in tangentialer Richtung in die Gallerte eindringen, oft an der anderen Seite der Gallerte heraustreten. Daraus ist ersichtlich, daß die Eier nicht einmal diejenigen Spermatozoen anzulocken vermögen, welche innerhalb ihrer Gallerte sich befinden.

Bei höheren Tieren wurden Experimente über die Chemotaxis der Spermatozoen von O. Löw angestellt. Er prüfte die chemotaktische Wirkung der Schleimhäute aus verschiedenen Abschnitten der weiblichen Genitalwege auf die Spermatozoen derselben Tierart (Ratte, Kaninchen). Das Experiment wurde derart angestellt, daß gleichzeitig die Gewebe mehrerer Bestandteile des Genitaltraktes einwirken konnten; man war dadurch imstande, auch die relative chemotaktische Wirksamkeit verschiedener Organe zu beurteilen. Die Spermatozoen wurden in physiologischer Kochsalzlösung und bei 37° untersucht, und man fand, daß die chemotaktische Wirkung der Schleimhäute verschiedener Organe nicht gleich ist. Die Scheidenschleimhaut wirkte schädlich, die Uterin- und Tubenschleimhaut dagegen sehr stark chemotaktisch auf die Spermatozoen, so daß sie sich an solchen Schleimhäuten wie ein Belag anschmiegten.

Diese Art der Chemotaxis, welche Löw beschrieben hat, ist von den früher besprochenen prinzipiell verschieden, da sie nicht auf der Sekretion des zweiten an der Befruchtung teilnehmenden Partners, d. i. des Eies, zurückzuführen ist.

Fassen wir zusammen, was über Chemotaxis gesagt worden ist, so können wir sagen, daß wir in der bisherigen Literatur keine Anhaltspunkte für die Behauptung finden, daß die Spermatozoen der Tiere von den Eiern angelockt werden, da positive Beweise für chemotaktische Wirkung der durch Eier produzierten Substanzen nicht vorliegen; vielmehr kann nur festgestellt werden, daß die Eier die an sie gelangten Samenfäden zu beeinflussen vermögen. Das könnte sich in thigmotaktischer Wirkung auf die Eier äußern und noch mehr in der sog. Agglutinationserscheinung, welche wir jetzt näher besprechen werden.

## Physiologische Tätigkeit der Eier, ihre Einwirkung auf Spermatozoen. Agglutinationserscheinungen der Spermatozoen unter dem Einfluß der durch die Eier ausgeschiedenen Substanzen. Dauerhaftigkeit der Geschlechtselemente.

In neuerer Zeit wurde durch breit angelegte, gründliche Untersuchungen des amerikanischen Forschers F. R. LILLIE<sup>1)</sup> festgestellt, daß die Spermatozoen — in der Umgebung der Eier angelangt — von ihnen derartig beeinflußt werden, daß sie Flocken bilden, lockerer oder fester miteinander gruppenweise verschmelzen, sich zusammenballen, so daß wir den Eindruck gewinnen, eine aus der Bakteriologie wohlbekannte Erscheinung vor uns zu haben, welche als Agglutination bezeichnet wird.

Die nähere Erforschung der Erscheinungen, welche als Folge der Einwirkung der Eier auf die Spermatozoen zu betrachten sind, ließ LILLIE verschiedene Typen derselben unterscheiden, und zwar:

1. die Aktiviation,
2. die Aggregation,
3. die echte Agglutination,
4. die Massenkoagulation (mass-coagulation).

Wir werden diese Typen einzeln besprechen.

1. Die Spermatozoen, welche langsame Bewegungen ausführen, angelangt in der unmittelbaren Nähe der Eier, beginnen sich lebhaft zu bewegen, sie werden also durch den Einfluß der Eier *aktiviert*.

2. Die *Aggregation* der Spermatozoen äußert sich durch Ansammlung derselben in Gruppen, welche jedoch miteinander nicht verschmelzen und bei der leichtesten Bewegung des umgebenden Wassers, z. B. beim Schütteln der Glasdose, auseinandergehen. F. R. LILLIE und J. LOEB rechnen diese Erscheinung zu den tropistischen Phänomenen; die Spermatozoen erfahren dabei keine physikalische Veränderungen.

3. Die *Agglutination* der Samenfäden beansprucht eine physikalische Verschmelzung der Spermatozoen miteinander, so daß z. B. in den Fixierungsflüssigkeiten die Gruppen der Samenfäden weiter konsolidiert bleiben. Die Agglutination wäre demnach eine Funktion der Konzentration des agglutinierenden Mediums. Die Agglutination ist nicht toxisch für Spermatozoen, beeinträchtigt nicht ihr Leben; sie ist eine reversible Erscheinung, und ihre Dauer hängt von der Konzentration des agglutinierenden Mediums ab. Die Agglutination kann jedoch für dieselben Spermatozoen nach Vollendung der Reaktion nicht wiederholt werden.

4. Die *Massenkoagulation* der Spermatozoen sieht äußerlich betrachtet ähnlich wie die Agglutination aus, ist aber eine irreversible, stets lokale Erscheinung. Sie kann auftreten unter dem Einfluß stärkerer Lösungen von NaOH, von KOH oder den von den Eiern fremdklassigen Arten ausgeschiedenen Substanzen. Bei genauer Beobachtung erkennt man auch äußere Differenzen gegenüber der Agglutination: bei der Massenkoagulation nämlich nehmen die koagulierten Spermatozoengruppen gewöhnlich sphärische Formen oder Ballengehalt an. Sie bilden Anastomosen mit benachbarten Gruppen, so daß dann ein Netz daraus entsteht.

<sup>1)</sup> LILLIE, F. R.: Studies of fertilization. I, II. Journ. of morphol. Bd. 22. 1910; III, IV. Journ. of exp. zool. Bd. 12. 1912; V. Ebenda Bd. 14; VI. Ebenda Bd. 16. 1916; VIII, IX. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 90. 1921.

Betrachtet man die Spermatozoen, welche sich in unmittelbarer Nähe der Eier finden, so kann man besonders die drei ersten Kategorien der eben beschriebenen Erscheinungen an ihnen wahrnehmen, und bei Erwägung der kausalen Momente drängt sich die Vermutung auf, daß die Eier Substanzen sezernieren, durch die sie die Samenfäden beeinflussen. Die Versuche von F. R. LILLIE haben diese Vermutung bestätigt. Die von J. LOEB aufgestellte Hypothese, daß die Agglutinationserscheinungen nicht von Eisekreten hervorgerufen sind, sondern daß die Eihüllen sie herbeiführen, läßt sich nicht aufrechterhalten, da F. R. LILLIE die Agglutination der Spermatozoen auch in der Nachbarschaft der Eier gesehen hat, welche durch Einwirkung der entsprechend konzentrierten Salzsäure von den Eihüllen befreit waren. Diese die Agglutination veranlassende Substanz hält F. R. LILLIE im Gegensatz zu J. LOEB für identisch mit derjenigen, welche nach ihm die wesentliche Rolle bei der Befruchtung spielt, und die er als *Fertilizin* bezeichnet.

Erwägt man die Bedeutung der oben besprochenen Phänomene besonders der drei ersten Typen für die Befruchtungslehre, so ist ersichtlich, daß die Aktivierung die Beweglichkeit der Spermatozoen erhöht und dadurch auch die weitere Annäherung der Geschlechtselemente erleichtert.

Die Aggregation und die reversible Agglutination veranlaßt die massenhafte Ansammlung der Samenfäden um die Eier, erschwert das Vorüberschwimmen der Spermatozoen bei den Eiern, und da hierdurch die Spermatozoen zeitweilig aufgehalten werden, können sie an der Befruchtung des betreffenden Eies teilnehmen.

Die Massenkoagulation der Spermatozoen kommt als Schutzvorrichtung gegen die Bastardbefruchtung in Betracht, worauf wir noch weiter unten eingehen werden.

Aus Bisherigem ist ersichtlich, daß nach unseren jetzigen Kenntnissen den Eiern keine spezifischen Einrichtungen zur Verfügung stehen, die Spermatozoen besonders aus größerer Entfernung anlocken zu können. Deshalb muß das Zusammentreffen der Geschlechtselemente, welches auf den Zufall zurückgeführt ist, mit folgenden Momenten in Zusammenhang stehen: 1. ob die Produzenten der Geschlechtselemente sich vor ihrer Entleerung einander nähern, resp. das Zusammentreffen der Sexualprodukte erleichtern, 2. mit der Anzahl der produzierten Geschlechtszellen, 3. mit der Dauerhaftigkeit der Sexualzellen resp. Beständigkeit ihrer physiologischen Eigenschaften.

Das erste Moment ist mit dem Problem der *Besamung* identisch. Wir wissen, daß die Geschlechtselemente entweder vom elterlichen Organismus nach außen entleert oder auf die verschiedenste Weise in den weiblichen Organismus eingeführt werden. Es würde uns zu weit führen, möchten wir hier die Besamungsmethoden bei den verschiedenen Tierarten schildern. Ich verweise in dieser Beziehung auf die monographische Darstellung dieses Problems, welche ich für WINTERSTEINS Handbuch der vergleichenden Physiologie (Bd. III, 2. Hälfte) bearbeitet habe, und MEISENHEIMERS Monographie.

Die Quantität der produzierten Geschlechtszellen hängt von der untersuchten Art ab. Im allgemeinen kann man sagen, daß je schwerer die Bedingungen des Zusammentreffens der Geschlechtselemente sind, je schwieriger sich die Entwicklungsbedingungen für das embryonale Wesen gestalten, desto reichlicher die Produktion der Sexualelemente ist. Die Tiere mit äußerer Besamung, wo das Zusammentreffen der Eier mit Spermatozoen, z. B. im Meere, recht problematisch ist, die Parasiten, deren Embryonen oft ihren Wirt wechseln müssen

und ihn oft recht schwer finden, produzieren in der Regel eine große Anzahl Geschlechtselemente.

Endlich ist auch die Beständigkeit der Geschlechtselemente zu besprechen. Diese wurde bisher in drei Hauptrichtungen untersucht, und zwar kommt hier die Befruchtungs- und Vererbungs-fähigkeit in Frage, wie auch die Beweglichkeit der Samen-fäden. Was die Befruchtungs- und Vererbungs-fähigkeit betrifft, so ist dieses Problem von prinzipieller Wichtigkeit besonders für die Vererbungslehre. Man hat vermutet, daß in den Geschlechtselementen die Fähigkeit der Befruchtung stärker als diejenige der Vererbung ist. Wäre diese Vermutung richtig, so könnten wir nach Belieben die Prävalenz der männlichen oder der weiblichen elterlichen Charaktere bei der Nachkommenschaft hervorrufen. Betrachtet man das Geschlecht als erbliches Merkmal, so könnte durch Beeinträchtigung des Elementes eines Geschlechtes das entgegengesetzte Geschlecht bei den Nachkommen hervorgerufen werden. Bei der Erwägung des Problems der Geschlechts-genese kann man leicht feststellen, daß diese Vermutung in der Tat zahlreichen Hypothesen zugrunde liegt. Ist sie aber berechtigt? C. HERBST hat sehr eingehende experimentelle Untersuchungen an Echinidengeschlechtselementen durchgeführt. Die Spermatozoen der Echiniden wurden auf verschiedenste Weise künstlich geschädigt, z. B. durch Süßwasser, Natronlauge, kalkfreies Seewasser, Temperatur usw., und alle diese Versuche, durch Schädigung der Geschlechtsprodukte die Fähigkeit der letzteren, elterliche Eigenschaften zur Entfaltung zu bringen, oder wenigstens in merklicher Weise abzuschwächen, sind sämtlich negativ ausgefallen. Solange die Spermatozoen ihre Befruchtungsfähigkeit bewahren, vermögen sie auch die Eigenschaften ihres Erzeugers auf die Nachkommenschaft zu übertragen.

Die Experimente von GÜNTHER und PAULA HERTWIG über Beeinflussung der Spermatozoen durch Radiumpräparate werden später genauer besprochen werden. Hier sei nur bemerkt, daß dieser Einfluß sich doch an den Entwicklungsprodukten kennzeichnet.

Die Zeit, durch welche die Spermatozoen ihre Befruchtungsfähigkeit erhalten, fällt ungefähr mit der Dauer ihrer Beweglichkeit zusammen. O. und R. HERTWIG haben nachgewiesen, daß die Spermatozoen der Echinodermen nach 24 Stunden dauerndem Aufenthalt im Seewasser ihre physiologischen Eigenschaften beibehalten. Diese Beobachtung wurde später von T. BOVERI bestätigt. J. BURY untersuchte in meinem Laboratorium die Abhängigkeit der Dauer der Bewegungen und der Befruchtungsfähigkeit von der Temperatur des umgebenden Mediums bei den Spermatozoen von *Paracentrotus lividus* und fand, daß die Samen-fäden ihre Befruchtungs- und Bewegungsfähigkeit bei niedrigerer Temperatur länger behalten. So wurde festgestellt, daß, wenn bei 16–17° die Samen-fäden nach ungefähr 36 Stunden zugrunde gehen, sie beim Aufenthalt bei einer Temperatur von 0° noch nach *sieben Tagen* befruchtungsfähig bleiben.

Bei den Insekten wurde festgestellt (DRIERZON, SIEBOLD, LEUCKART), daß z. B. im Receptaculum seminis der Bienenkönigin das bei einmaligem Coitus eingeführte Sperma über 3 Jahre im befruchtungsfähigen Zustande verweilen kann.

Bei Vögeln soll das Sperma über 3 Wochen sich in gesundem Zustande erhalten. BARFURTH vertritt die Meinung, daß bei dem Huhn erst diejenigen Eier, die 40 Tage nach der Isolierung von Hahn gelegt wurden, sicher als unbefruchtet angesehen werden können.

Bei Säugern bewahren die Spermatozoen ihre Lebhaftigkeit bedeutend länger auf, wenn sie in den weiblichen Geschlechtswegen verweilen. Es ist z. B. längst bekannt, daß bei der Fledermaus die Begattung im Herbst, die Befruch-

tung der Eier erst im Frühjahr stattfindet, so daß die Spermatozoen durch den ganzen Winter im Uterus des Weibchens befruchtungsfähig aufbewahrt werden. Das Sperma des Menschen kann sich in den weiblichen Geschlechtswegen, wie aus den Angaben von DÜHRSEN hervorgeht, sicher über 3 Tage, wahrscheinlich aber mehr als 3 Wochen halten, ohne daß die Spermatozoen ihre Beweglichkeit einbüßen.

Diese Dauerhaftigkeit der Samenfäden hat bei der inneren Besamung auch aus dem Grunde hohe Bedeutung, weil die Eier in bestimmten, oft verhältnismäßig langen Zeitabständen vom Eierstock entfernt werden. Werden die Spermatozoen auch mehrere Tage vorher vom Männchen in die weiblichen Geschlechtswege eingeführt, so können sie dank ihrer Dauerhaftigkeit in dem Geschlechtsapparat des Weibchens Eier im befruchtungsfähigen Zustande halten und die später produzierten Eier befruchten.

## Befruchtung.

Als Befruchtung wird der Vorgang bezeichnet, bei welchem die Kopulation des Spermatozoons mit dem Ei stattfindet.

Die Morphologie des Befruchtungsprozesses kann hier nicht gründlich geschildert werden, und es muß in dieser Beziehung auf die Hand- und Lehrbücher der Entwicklungsgeschichte hingewiesen werden. Ich werde nur versuchen, die wesentlichsten Punkte hervorzuheben und besonders diejenigen, welche bei der kausalen Analyse der Entwicklungserregung verwertet werden müssen.

Das Studium des Befruchtungsvorganges hat besonders bedeutende Fortschritte gemacht, seitdem O. und R. HERTWIG die künstliche Befruchtung der Echiniden gelang und sodann die einzelnen Befruchtungsstadien auch cytologisch untersucht wurden.

Das Spermatozoon kann entweder in ein reifes Ei oder in die Oocyte I. Ordnung eindringen; das hängt von der Art des untersuchten Tieres ab. Die eine Kategorie der Tiere entfernt aus dem Eierstock die reifen Eier (Echiniden); bei anderen werden die Oocyten I. Ordnung ausgestoßen, welche entweder vor der Befruchtung, z. B. im Seewasser, reifen (Seesterne), oder erst nach dem Eindringen des Samenfadens ihre Polkörperchen bilden (viele Mollusken, Würmer, Säugetiere usw.). In letzterem Fall verlaufen die Reifungsteilungen, welche die Oocyte in das reife Ei umwandeln, in Anwesenheit des Spermatozoons innerhalb des Eies.

Einfacher verläuft der Befruchtungsvorgang bei denjenigen Tieren, bei welchen die Spermatozoen in die in den Gonaden vor der Befruchtung reif gewordenen Eier eindringen. Diesen Verlauf möchte ich vorher kurz schildern, und zwar an dem klassischen Material von Echiniden, bei denen die Befruchtung sich künstlich in dem Uhrgläschen durchführen läßt und sowohl in vivo als auch an den Schnittpräparaten untersucht werden kann. Das erste, was man nach dem Eindringen des Spermatozoons wahrnehmen kann, ist die Abhebung der sog. Dottermembran, welche das Ei umgibt und von ihm durch den Perivittelinraum getrennt ist. Am lebenden Ei läßt sich sodann die Entstehung der plasmatischen Strahlung im Ei konstatieren; die Wanderung des Spermakerns gegen den weiblichen Kern läßt sich nur aus der Verschiebung im Eiprotoplasma eines hellen Fleckchens erschließen, worauf die Teilung des Eies in zwei Blastomere erfolgt.

Gründlicher läßt sich der Vorgang an Schnittpräparaten studieren. Ich lasse hier an der Hand der Abbildungen, welche die Präparate des Befruchtungs-

vorganges wiedergeben, eine kurze Beschreibung der aufeinanderfolgenden Stadien folgen. Abb. 77 stellt ein Ei gleich nach dem Eindringen des Spermatozoons dar. Wir sehen, daß die Geißel in diesem Fall nicht eingedrungen ist. Nach der Mehrzahl der Autoren trennt sie sich von dem Spermakopf ab und bleibt außerhalb des Eies. Später haben RIESS und DANTON das Eindringen der Geißel in das

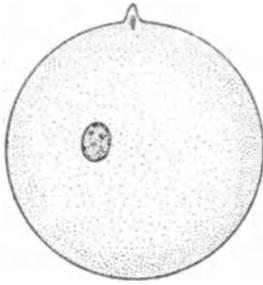


Abb. 77.

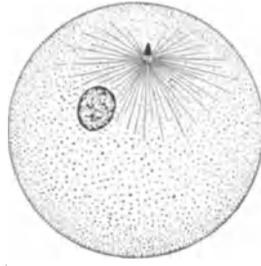


Abb. 78.

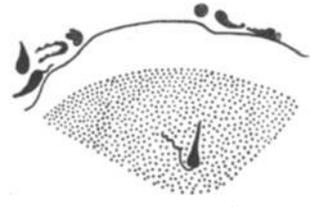


Abb. 79.

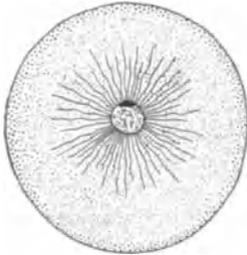


Abb. 80.

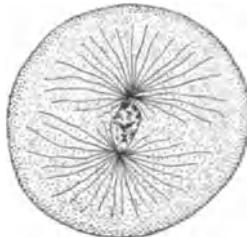


Abb. 81.

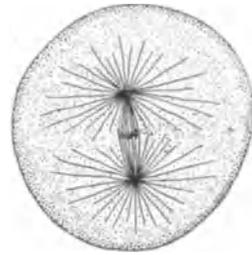


Abb. 82.

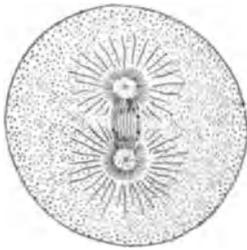


Abb. 83.

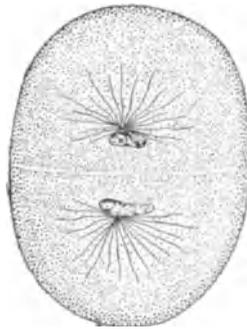


Abb. 84.

Abb. 77—84. Befruchtung des Echinideneies. Abb. 77—78. Das Ei von *Echinus* gleich nach dem Eindringen des Spermatozoons. (Nach v. KOSTENECKI.) Abb. 79. Befruchtung von *Paracentrotus lividus*. Das ganze Spermatozoon samt Geißel ist im Ei wahrnehmbar. (Nach DANTON.) Abb. 80—84. Aufeinanderfolgende Befruchtungsstadien von *Echinus microtuberculatus*. (Nach den Präparaten des biol.-embryol. Institutes in Krakau.)

Ooplasma genau beobachtet. Abb. 79 stellt einen Teil des Paracentratuseies dar, in welchem der ganze Samenfadentypus enthalten ist. Der Kopf des Spermatozoons, welcher samt dem das Centrosom enthaltenden Mittelstück und eventuell der Geißel in das Ooplasma eingedrungen ist, und zwar mit dem Vorderende (Perforatorium) gegen das Eizentrum gerichtet, dreht sich um und wendet sich mit dem hinteren Ende (Mittelstück) gegen den Eikern (Abb. 78). Gleichzeitig erscheint in dem Eiprotoplasma die Strahlung, welche auf das Zentriol des Spermatozoons zentriert ist (Abb. 78). Der Samenkopf verschiebt sich im Eiprotoplasma

und nähert sich dem Eikerne immer mehr. Während dieser ganzen Wanderung rückt das immer deutlicher wahrnehmbare Zentriol samt der Plasmastrahlung an den Kopf heran. Die beiden Vorkerne, d. h. der weibliche und der männliche Geschlechtskern legen sich aufeinander (Abb. 80) und verschmelzen (Abb. 81) zu einem ungefähren einheitlichen morphologischen Gebilde. Die Derivate einzelner Vorkerne lassen sich noch eine Zeitlang in dem neuentstandenen Kerne, welcher als Furchungskern bezeichnet wird, verfolgen. Nachdem die Vorkerne den Furchungskern ausgebildet haben, wird das dem Spermatozoon entstammende Zentriol geteilt. Die zwei aus dieser Teilung hervorgegangenen neuen Zentriolen rücken auseinander (Abb. 81); zwischen ihnen erscheint eine aus achromatischen Fäden bestehende Spindel, und gleichzeitig schwindet die Kernmembran des Furchungskernes, die einzelnen Chromosomen sondern sich, so daß sie vollkommen voneinander abgetrennte Chromosomensegmente bilden, die in die Furchungsspindel einrücken. Die männliche und weibliche Chromosomengruppe läßt sich, wie erwähnt, noch am Anfang der Karyokinese abgetrennt verfolgen. Jetzt beginnt die gewöhnliche Karyokinese, welche nach dem bekannten Mitosetypus verläuft (Abb. 82, 83). Als Resultat dieser Karyokinese ergibt sich die Ausbildung von zwei ersten Furchungszellen, die wir als Blastomeren bezeichnen (Abb. 84). Die Blastomeren stellen die primitivsten Bestandteile des embryonalen Organismus dar, dessen Entwicklung auf den aufeinanderfolgenden Teilungen und Differenzierungen der Blastomeren beruht.

Der zweite Typus des Befruchtungsprozesses umfaßt diejenigen Tiere, bei welchen das Spermatozoon in das unreife Ei, d. i. in die Oocyte, eindringt. Das Eindringen des Spermatozoons löst hier sowohl die Reifung als auch die Befruchtung aus, so daß diese beiden Vorgänge sich gleichzeitig am Ei abspielen. Ich möchte diesen Befruchtungstypus am Beispiele der Befruchtung des Meer-schweinchens nach der schönen Arbeit von LAMS<sup>1)</sup> illustrieren. Untersucht man das Ei 10 Stunden nach der Kopulation der Tiere, so trifft man auf die Bildung der Richtungskörperchen, was bekanntlich als Ausdruck des Reifungsprozesses gelten muß. Die Reifung wird durch das Eindringen des Samenfadens ausgelöst. Abb. 85—87 stellt die Reifung mit der Bildung der Polkörperchen im Ei dar, in welchem der Samenfaden samt dem Schwanz im Eiprotoplasma wahrnehmbar ist. Das nach der zweiten Reifungsteilung zurückgebliebene Chromatin organisiert sich in dem weiblichen Vorkern (pronucleus). Die beiden Vorkerne, d. i. der weibliche und männliche, schwellen stark auf (Abb. 87), nähern sich einander, verschmelzen zu einem einheitlichen Furchungskern, welcher demnächst in die Karyokinese eintritt. Diese Furchungsmiose (Abb. 88) ergibt zwei Blastomeren (Abb. 89), bei denen noch unter der ursprünglichen Eimembran die beiden Richtungskörperchen (Abb. 89 Rk.) wie auch die vom Eidotter abgeschnürten kernlosen Dotterkörperchen (Abb. 89 d) sichtbar sind. Damit ist der echte Entwicklungsprozeß angefangen.

## Die Befruchtung als entwicklungsregendes Moment<sup>2)</sup>.

Der Befruchtung bei *Protozoen* folgt entweder ein Ruhestadium nach, oder es beginnt eine Differenzierung (Flagellaten), bei welchen eine wesentliche

<sup>1)</sup> LAMS, H.: Etude de l'œuf de Cobaye aux premierstades de l'embryogenèse. Arch. de biol. Bd. 28. 1913.

<sup>2)</sup> Die in diesem Kapitel besprochenen Arbeiten sind in den von J. LOEB verfaßten Monographien (s. Verzeichnis der Monographien am Anfang dieses Aufsatzes) bibliographisch zusammengestellt. Vgl. auch Literaturverzeichnis in der Monographie von GODŁĘWSKI auf S. 906—914.

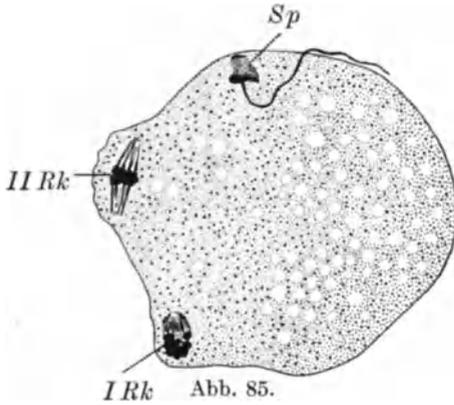


Abb. 85.

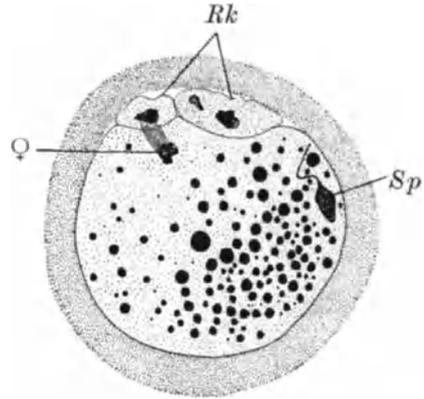


Abb. 86.

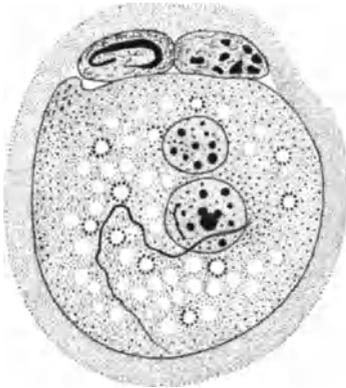


Abb. 87.

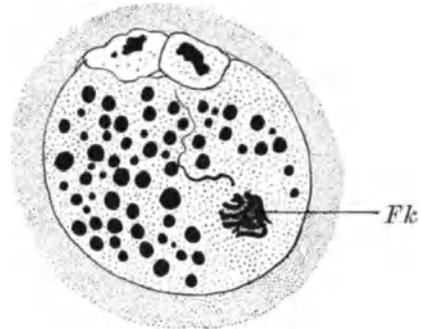


Abb. 88.

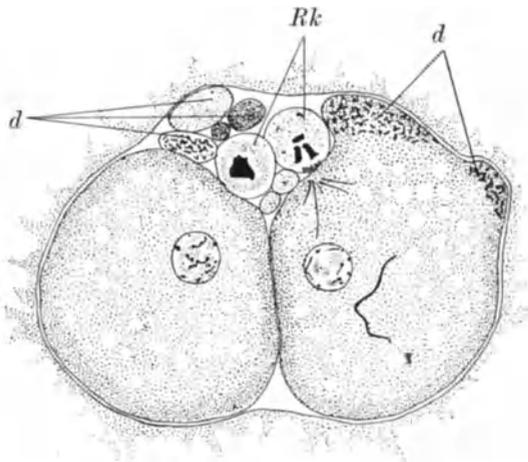


Abb. 89.

Abb. 85—89. Befruchtungsvorgang beim Meerschweinchen, zugleich die Reifung der Oocyte. (Nach LAMS.)  
 Abb. 85. Die Oocyte des Meerschweinchens 10 Stunden nach dem Coitus. Oben Samenfadenschwanz. *I Rk* I. Richtungskörperchen vom Ooplasma nicht abgeschnürt. *II Rk* die Bildung des II. Richtungskörperchens. —  
 Abb. 86. Oben zwei Richtungskörperchen (rechts das erste, links das zweite). *Sp*. Samenfadenschwanz, 12 Stunden nach dem Coitus. —  
 Abb. 87. Das reife Ei 19 Stunden nach dem Coitus, mit zwei Richtungskörperchen. Die beiden Vorkerne liegen beieinander. An den männlichen ist der Schwanz des Spermatozoons angeheftet, über den männlichen Vorkern liegt der Eikern. —  
 Abb. 88. Das reife Ei mit zwei Richtungskörperchen 31

Stunden nach der Kopulation. *Fk*. Chromatin der ersten Furchungsteilung, an welcher das Chromatin des Eies und Spermatozoons teilnimmt. Oberhalb des Chromatins die Überreste des Schwanzes des Samenfadens. —  
 Abb. 89. Zwei Blastomerenstadien 48 Stunden nach der Kopulation. *Rk*. Richtungskörperchen; *d* kernlose Dotterkugeln vom Ooplasma abgeschnürt. In der rechten Blastomerenzelle der Überrest des Samenfadenschwanzes.

Umgestaltung des Körpers stattfindet, was schon an die Entwicklungserscheinungen erinnert. Endlich können auch die Entdifferenzierungserscheinungen durch die Befruchtung veranlaßt werden, welche allerdings auch zu den Gestaltungsänderungen zu rechnen sind, und die, z. B. bei Infusorien, nach der Encystierung, die der Konjugation nachfolgt, beobachtet wurden.

Der Befruchtungsvorgang bei den *Metazoen* bildet bekanntlich das Auslösungsmoment für die Entwicklungsvorgänge, d. i. für den Ablauf derjenigen morphologischen Erscheinungen und physiologischen Differenzierungen, welche zur Ausgestaltung der definitiven Organisation, ähnlich derjenigen der Elternorganismen, führen. Daraus ist ersichtlich, daß die Befruchtung die Aktivierung der Bildungspotenz des Eies zur Folge hat (Entwicklungs-erregung), zugleich aber auch die Richtung der Entwicklung bestimmt (Vererbungsproblem). Uns wird in diesem Kapitel das erste Problem interessieren.

Die Erforschung der kausalen Momente der Entwicklungs-erregung beruht auf experimentellen Untersuchungen, und zwar hat man die Versuche mit künstlich veränderten Geschlechtszellen angestellt und in anderer Versuchsreihe danach gestrebt, den Befruchtungsvorgang zu imitieren, d. h. die Eier künstlich so zur Entwicklung anzuregen, daß der Verlauf die natürliche Entwicklung treu nachahme.

### Experimente mit geschädigten Geschlechtszellen.

Bei der Analyse der Entwicklungs-erregung drängt sich zuerst die Frage auf, ob der Anteil der ganzen Keimzellen an dem Befruchtungsprozeß unumgänglich notwendig ist, um die Embryogenese zu veranlassen. Die Entscheidung dieser Frage ist aus dem Grunde von großer Bedeutung, weil hier die Lokalisation der die Entwicklung erregenden resp. zur normalen Entwicklung anregbaren Substanz zu ermitteln wäre.

### Die Befruchtung der Eifragmente (Merogonie).

Man hat zuerst am botanischen Material zu entscheiden gesucht, ob auch Eifragmente befruchtungsfähig sind. J. ROSTAFIŃSKI hat als erster nachgewiesen, daß Fragmente von Fucus-Eiern sich tatsächlich befruchten lassen. Eine analoge Erscheinung haben O. und R. HERTWIG bei den Echiniden festgestellt; sie schüttelten die Eier der Echiniden in einem Reagensglas stark durch und besamten sodann sowohl die Eier als auch die Eifragmente mit Sperma; aus den so angestellten Kulturen entwickelten sich normal große, dabei aber auch kleinere Embryonen, so daß aus diesen Versuchen die Autoren schließen konnten, daß auch Fragmente der Eier sich befruchten lassen und daraus entwicklungsfähige Keime resultieren. Die wichtige Frage aber, ob auch kernlose Eifragmente entwicklungsfähig sind, hat erst TH. BOVERI entschieden, indem er Versuche an *isolierten* kernhaltigen und kernlosen Fragmenten anstellte. Es ist ihm gelungen den Beweis zu liefern, daß „das Fragment des Seeigelleies bis herab zu einer Größe von  $\frac{1}{20}$  des ursprünglichen Eivolumens die formative Wichtigkeit des ganzen Eies besitzt“. Durch die bedeutsame Arbeit von DELAGE wurden die von BOVERI erhaltenen Resultate bestätigt und erweitert. DELAGE hat nämlich gezeigt, daß sich die durch Zerschneiden der Eier gewonnenen kernlosen Fragmente der Echinideneier befruchten lassen und bis zum Pluteusstadium entwickeln. DELAGE hat ähnliche Experimente auch an Anneliden und Moluskeneiern mit dem nämlichen Resultate durchgeführt. Analoge Versuche wurden später auch von anderen Autoren (WINKLER, WILSON, KRAHELKA, YATSU, PETRUNKEWITSCH, GODLEWSKI u. a.)

an verschiedenem Material angestellt, und es geht daraus zur Genüge hervor, daß durch Schädigung der Eier sie ihrer Befruchtungs- und Entwicklungspotenz nicht beraubt würden. Daraus ergibt sich jedoch noch ein anderer, und zwar bedeutend wichtigerer Schluß. Man ersieht nämlich aus den Resultaten der oben beschriebenen Versuche, daß *die Kernverschmelzung*, welche bei der normal verlaufenden Befruchtung in den Vordergrund dieser Erscheinung tritt, *nicht das Wesen der Entwicklungserregung bildet*. Ohne Karyogamie kann das Ei resp. das Eifragment zur Entwicklung angeregt werden.

### Partielle Befruchtung.

Daß die Karyogamie der Vorkerne keine Vorbedingung resp. kein kausales Moment der Entwicklung ist, geht auch aus der Analyse der Erscheinung hervor, welche als partielle Befruchtung bezeichnet wurde. Aus den Arbeiten von BOVERI und seinen Schülern, besonders aus der Arbeit von TEICHMANN, geht hervor, daß in gewissen Fällen das Spermatozoon in das Ei eindringt, sein Kopf jedoch mit dem weiblichen Vorkern nicht kopuliert resp. erst mit dem Kern eines der Blastomeren verschmilzt und trotzdem die Entwicklung in Gang gesetzt wird. Die partielle Befruchtung bildet also wieder einen Beweis dafür, daß die Verschmelzung der Geschlechtskerne mit der Entwicklungserregung nichts zu tun hat: wir haben nämlich gesehen, daß die Entwicklung bereits begonnen hat, bevor noch die Kernverschmelzung stattgefunden hat. Aus der partiellen Befruchtung geht der Keim hervor, welcher sich nur dadurch von normal erzeugten Keimen unterscheidet, daß ein Teil des Keimes die Kerne enthält, welche aus der Verschmelzung des Spermakernes mit einem Blastomerenkern herkommen (amphikaryotische Blastomeren), die übrigen Keimteile enthalten ausschließlich Kerne rein weiblichen Ursprungs (thelykaryotische Blastomeren).

### Centriolhypothese der Befruchtung.

In Anbetracht dessen, daß die Hypothese über die hohe Bedeutung der Kernverschmelzung bei dem Befruchtungsvorgang durch die oben beschriebenen Versuchsergebnisse hinfällig geworden ist, hat man andere bei der Befruchtung auffallende morphologische Erscheinungen zum Ausgangspunkt der kausalen Analyse der Entwicklungserregung genommen. Schon aus unserer kurzen Skizze des morphologischen Verlaufes der Befruchtung geht hervor, daß die erste Andeutung der Aktivität des Ooplasmata sich zunächst in der Umgebung des Spermazentriols äußert. Um das Spermazentriol, welches sich in dem Mittelstück des Spermatozoons befindet, ist die Strahlung des Eiprotoplasmas gruppiert. Diese Strahlen entsprechen nach unseren jetzigen cytologischen Anschauungen den Diffusionsströmen im Protoplasma. Bei dem Zellteilungsprozeß, welcher doch der ganzen embryologischen Entwicklung zugrunde liegt, sollen die Centriolen eine sehr wichtige Rolle spielen, da sie den Teilungsapparat der Eizelle bilden. Die Centriolen des befruchteten Eies, durch deren Teilung die Centriolen der Blastomeren entstehen, stammen nach den Angaben von VAN BENEDEN, BOVERI, VON KOSTANECKI u. a. vom Spermatozoon her, und so leiten sich alle Centrosomen des neuen Individuums von dem Spermazentrum her. „Das Ei ist an ihrer Konstituierung — sagt BOVERI — ganz unbeteiligt; sein Centrosoma bildet sich, wie dies für einige Fälle direkt verfolgbare werden konnte, vor der Befruchtung zurück.“

Daß das Centrosoma des Spermatozoons an der Entwicklungserregung sich beteiligt, glaubte BOVERI auch aus seinem Verhalten bei der partiellen

Befruchtung schließen zu können. Trotzdem hier bei der Befruchtung keine Annäherung und Verschmelzung der Geschlechtskerne stattgefunden hat, konnte das Abtrennen des Spermiozentrums vom männlichen Vorkerne und das Verschieben dieses Centriols zum Eikern, und zwar mit Begleichung der plasmatischen Strahlung erfolgen.

Endlich hat man auch das Verhalten der Centrosomen während der polyspermischen Befruchtung als Argument der dirigierenden Rolle der Centrosomen zitiert. Bei dieser Befruchtung dringen abnormerweise zwei oder drei Spermatozoen samt ihren Zentren zugleich in das Ei hinein. Nun hat BOVERI festgestellt, daß in solchen Fällen die Zentren der einzelnen Spermatozoen sich so verhalten, als wenn jedes von ihnen allein da wäre. Sie bilden zwei- oder mehrpolige Mitosen, und ihr ganzes Verhalten beweist nach BOVERI, „daß die Konfiguration des Teilungsapparates ausschließlich eine Funktion des Spermatozoons ist; das Ei hat auf seine Konstitution gar keinen Einfluß“.

Auf Grund der obenerwähnten Angaben hat BOVERI die Entwicklungserregung des Eies durch das Spermatozoon folgendermaßen zusammengefaßt:

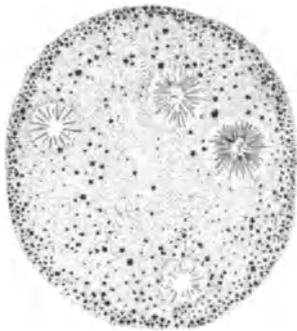


Abb. 90.

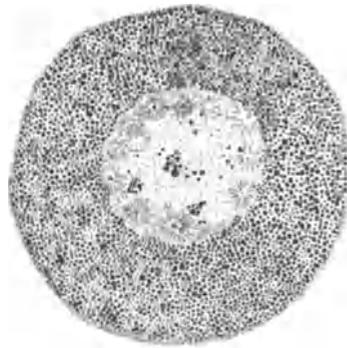


Abb. 91.

Abb. 90 und 91. Die kernlosen Eifragmente von *Cerebratulus* mit künstlich hervorgeführten Centrosomen und Plasmastrahlungen. (Nach YATSU.)

„Das reife Ei besitzt alle zur Entwicklung notwendigen Organe und Qualitäten, nur sein Centrosoma, welches die Teilung einleiten könnte, ist rückgebildet oder in einen Zustand der Inaktivität verfallen. Das Spermatozoon umgekehrt ist mit einem solchen Gebilde ausgestattet, ihm aber fehlt das Protoplasma, in welchem dieses Teilungsorgan seine Tätigkeit zu entfalten imstande wäre. Durch die Verschmelzung beider Zellen im Befruchtungsakte werden alle für die Entwicklung nötigen Zellorgane zusammengeführt; das Ei erhält ein Centrosoma, das nun durch seine Teilung die Embryonalentwicklung einleitet.“

Um jedoch den bei der natürlichen Parthenogenese sich vollziehenden Tatsachen Rechnung zu tragen, war eine Hilfhypothese notwendig, und zwar die, daß ein zur natürlichen Parthenogenese fähiges Ei imstande ist, einen solchen Teilungsapparat selbst zu bilden, resp. daß das Centriol dieses Eies nicht zugrunde geht, sondern wieder aktiv werden kann.

Noch schwerer wäre mit der Centriolenhypothese die cytologischen Beobachtungsergebnisse zu vereinbaren, welche nach der Entdeckung der künstlichen Parthenogenese gemacht wurden. Von MORGAN, WILSON, YATSU u. a. war festgestellt, daß unter dem Einfluß der hypertonen Lösungen, welche die künstliche Parthenogenese der Eier hervorrufen, im Eiprotoplasma zugleich

mehrere Centrosomen mit kleinen plasmatischen Strahlungen (Astrosphären) de novo entstehen. Diese Entdeckung hat der von BOVERI angenommenen Voraussetzung seiner Hypothese den Grund entzogen, daß die neuen Centrosomen nur durch Teilung der Centrosomen entstehen können. Hier haben wir ihre Entstehung im Protoplasma de novo festgestellt.

Später wurde von YATSU an *Cerebratulus* nachgewiesen, daß auch in kernlosen Eifragmenten die Centrosomen frei entstehen können (Abb. 90, 91), sogar wenn die Fragmentierung während der Reifung stattgefunden hat, also in der Zeit, in welcher die Centriolen bei der Bildung der Reifeteilungsmitosen engagiert waren.

Sehr wichtig sind auch die Versuchsergebnisse von F. R. LILLIE an den in Befruchtung begriffenen Eiern des Wurmes von *Nereis*. LILLIE hat zunächst festgestellt, daß bei diesem Tiere das Mittelstück des Samenfadens, welches in der Regel das Spermatozooncentrosoma enthält, außerhalb der Eimembran bleibt und in das Ei nicht eindringt. Die Strahlung, welche gewöhnlich auf das Mittelstück zentriert ist, ist hier auf den hinteren Abschnitt des Spermatozoonkopfes gerichtet. Diese Tatsache ließe sich aber noch mit der BOVERISCHEN Hypothese insoweit vereinbaren, als uns bekannt ist, daß in gewissen Samenfäden die hinteren Abschnitte der Köpfe centrosomalen Ursprungs sind. LILLIE hat jedoch experimentell die Fragmentierung des Spermakopfes während der Befruchtung durchgeführt: in dem Momente, als die Samenfäden mit ihren Perforatorien sich an die Eier hafteten resp. in verschiedenen Stadien des Eindringens in die Eier sich befanden, hat LILLIE die Eier mit den Spermatozoen sehr stark zentrifugiert, wobei die Spermatozoen an verschiedenen Stellen des Kopfes abgebrochen wurden. Infolgedessen drangen in den Eileib nur Fragmente der Spermaköpfe ein. Je früher nach der Besamung das Ei zur Zentrifugierung kam, desto kleiner war die Spermakernportion, welche eingedrungen war. Es zeigte sich, daß auch die Fragmente der Spermakerne die Astrosphären hervorrufen und das Ei zur Entwicklung anregen können. Berücksichtigt man, daß oft nur das Vorderstück des Spermatozoons die Astrosphären erzeugt, so geht ohne weiteres hieraus hervor, daß die Erzeugung der plasmatischen Strahlung nicht mit dem Mittelstück in Relation zu stehen braucht resp. mit dem Centrosom der Spermatozoon. In Anbetracht dessen, daß die spermatische Astrosphäre regelmäßig in der Nachbarschaft des männlichen Vorkerns, und zwar an seiner basalen Seite, liegt, glaubt LILLIE, daß die Stelle, an der die Astrosphäre entsteht, durch die Polarität des Spermakernes determiniert ist.

Diese Versuchsergebnisse von LILLIE lassen sich schon mit der BOVERISCHEN Hypothese nicht in Einklang bringen.

In Anbetracht aller dieser oben angeführten Errungenschaften der modernen Biologie läßt sich das Problem der Entwicklungserregung nicht so einfach, wie man das früher glaubte, auf morphologischem Wege ermitteln. Daß mit dem Spermatozoon gewisse entwicklungserregende Stoffe in das Ei eingeführt werden, unterliegt keinem Zweifel. Die modernen biologischen Versuchsergebnisse sprechen jedoch dafür, daß es sich dabei nicht um Ergänzung des Eies mit einem morphologisch präzisierten Zellorgan handelt, sondern um Einführung gewisser chemischer, die Entwicklung erregender Stoffe. Auf diesem Prinzip basieren die Hypothesen, welche aus den Versuchen über künstliche Parthenogenese deduziert wurden.

## Die Hypothesen über die Entwicklungserregung, welche sich auf die Resultate der Erforschung der künstlichen Parthenogenese stützen.

In einem der vorhergehenden Kapitel dieses Buches wurde die Erscheinung der künstlichen Parthenogenese geschildert. Ich nehme an, daß die Ergebnisse der Untersuchungen über dieses Problem schon bekannt sind und möchte nur daran erinnern, daß die unbefruchteten Eier der Echinodermen, Würmer, Mollusken, Insekten und sogar Wirbeltiere durch verschiedene künstliche Eingriffe zur Entwicklung angeregt werden können. Wir wissen, daß es sowohl die chemischen Veränderungen des äußeren Mediums, wie auch die physikalischen Modifikationen desselben (Erhöhung des osmotischen Druckes), die mechanischen Reize, die Kombinationen einzelner Eingriffe, wie z. B. Anstechen des Eies des Frosches mit nachfolgender Implantation des Blutkörperchens verwendet werden konnten. Infolge der Einwirkung dieser Reize wurde die Entwicklung des unbefruchteten Eies in Gang gesetzt, und zwar wurde eine mehr oder weniger treue Imitation der normalen Entwicklung hervorgerufen. Die cytologischen Untersuchungen solcher zur künstlichen Parthenogenese angeregten Eier erlaubte zu konstatieren, inwiefern diese Entwicklung der durch das Spermatozoon angeregten Embryogenese entsprach, resp. von ihr verschieden war. Man hat dabei sowohl die Bildung der Eimembran, das Verhältnis des weiblichen Kernes im Ei, das Entstehen der sog. Astrosphären, d. i. der Centriolen samt ihren Strahlungen, die karyokinetischen Figuren, den Typus der Furchung und weiterer Gestaltung des embryonalen Organismus gründlich geprüft und daraus Schlüsse über die Exaktheit der Imitation der normalen Entwicklung gezogen.

Wir wissen, daß in den ersten Versuchsserien die Erscheinung des Erhebens der Eimembran mit der Ausscheidung des Perivitelins wenig berücksichtigt wurde; es wurden aber gleich in ersten Publikationen die Astrosphärenbildungen konstatiert, und zwar die Bildung der Centriolen „de novo“ nicht durch Teilung des vorhandenen Centrosoms. Auf Grund dieser Erscheinung, welche auf die Veränderungen der kolloidalen Substanzen im Eiprotoplasma zurückgeführt wurde, haben M. FISCHER und W. OSTWALD die entwicklungsregenden Momente zu ermitteln gesucht. Die Autoren gehen von der Annahme aus, daß die Veränderungen der kolloidalen Substanzen in physikalischer Hinsicht die Hauptrolle bei der Entwicklungserregung spielen. Die plasmatische Substanz des Eies ist als eine kolloidale Materie zu betrachten, die in zwei Haupttypen: als *Sol* und *Gel*, auftritt. Die erste Kolloidart ist löslich, die andere unlöslich. Sol kann durch Gerinnung in Gel übergehen, Gel sich durch Verflüssigung in Sol umwandeln. Betrachtet man aufmerksam diejenigen Mittel, durch welche Sol in Gel übergeführt wird, so ergibt sich, daß sie gerade diejenigen Reize bilden, welche die künstliche Parthenogenese zu veranlassen vermögen. Temperaturveränderungen, Wirkung der Säuren, Alkalien, Salze sowie andere Kolloide sind eben als jene Mittel bekannt. Bei solchen Gerinnungen, auf denen die Umwandlung von Sol in Gel beruht, gruppieren sich diejenigen Partikelchen, in denen sich die Gerinnung vollzogen hat, in Form von sternförmigen Gebilden, welche an die bei der Parthenogenese und Befruchtung sich bildenden Strahlungen, Astrosphären, erinnern. Die Astrosphärenbildung, welche wir bei Beginn der entlösten Entwicklung bemerken, soll eine konstante Begleiterscheinung sein, ein sichtbarer Ausdruck derjenigen Veränderungen, welche das Wesen der Entwicklungserregung, der Überführung des Sols in Gelsubstanzen bilden.

Der normalen Befruchtung soll nach OSTWALD und FISCHER die nämliche Erscheinung zugrunde liegen. Das Spermatozoon führt in das Ei gewisse Salze und gewisse Kolloidsubstanzen ein; diese Substanzen veranlassen die Umwandlung von Sol in Gel und führen dadurch auch die Entwicklungserregung herbei.

Die Hypothese von FISCHER berücksichtigt aus der ganzen Reihe wahrnehmbarer Entwicklungsphänomene fast nur und allein die Astrosphärenbildung bei den ersten Entwicklungsstadien. Es ist daraus überhaupt nicht ersichtlich, wie sich eigentlich die Kernveränderungen in dem sich entwickelnden Ei erklären lassen und wie diese Prozesse in Gang gesetzt werden. Unerklärt bleibt auch das ganze Wechselverhältnis zwischen Kern- und Protoplasma, worauf die moderne Cytologie, Entwicklungslehre und Physiologie das Hauptgewicht legt. Auch die Überführung der Gel- in Solsubstanzen, also der reversible Prozeß, findet hier keine Erklärung; man müßte nämlich die Verflüssigung der vorher geronnenen Kolloidsubstanz als rezessiven Prozeß betrachten, was mit dem irreversiblen Charakter des Überganges des Sol in Gel nicht gut stimmt.

In Anbetracht dessen hat man sich an den Ergebnissen der Untersuchungen über künstliche Parthenogenese gehalten, und zwar hat man sich bemüht, die normale Entwicklung so treu wie möglich nachzuahmen.

Wir wissen, daß die Versuche von R. HETWIG, MORGAN und die erste Serie der Experimente von J. LOEB ergeben haben, daß durch den Einfluß des hypertonen Seewassers die Eier der Seeigel zur Entwicklung angeregt werden, obschon bei jener Tierart die Entwicklung normalerweise durch die Befruchtung ausgelöst wird. Die künstlich veranlaßte Entwicklung bildet jedoch eine nicht ganz getreue Imitation des Entwicklungsvorganges. Man hat nämlich festgestellt, daß bereits in den ersten Entwicklungsstadien der künstlichen Parthenogenese sehr wichtige Unterschiede zwischen dem Entwicklungsvorgang und der durch Befruchtung hervorgerufenen Entwicklung hervortreten. Die Morphologie des Befruchtungsprozesses ergibt, daß der Teilungsapparat vom Spermatozoon her stammt und sich beim Fortschreiten der Furchung immer durch Zweiteilung vermehrt, um von einer Generation auf die nächste überzugehen. Diese Tatsache hat bekanntlich BOVERI seiner Befruchtungshypothese zugrunde gelegt. In der parthenogenetischen Entwicklung entstehen die Centrosomen frei im Eiprotoplasma.

Wir wissen weiter, daß bei der durch Spermatozoen hervorgerufenen Entwicklung sofort nach dem Eindringen des Samenfadens sich das Ei mit einer Membran, der sog. Befruchtungsmembran, umgibt. Dieser Prozeß der Membranbildung trat nie bei den durch hypertone Lösungen zur Entwicklung angeregten Eiern auf. LOEB machte weiter die Wahrnehmung, daß die aus den befruchteten Eiern hervorgegangenen Larven gewöhnlich an der Oberfläche des Wassers schwimmen, daß sich dagegen parthenogenetische Larven oft nicht vom Boden erheben können. Die Mortalität der parthenogenetischen Larven war auch stets bedeutend größer als die der durch Befruchtung zur Entwicklung angeregten Embryonen. Die getreue Imitation der normalen Entwicklung erreichte J. LOEB<sup>1)</sup> in einer Arbeit, deren Resultate im Jahre 1905 veröffentlicht wurden: die Eier der Seeigel, welche für 1–3 Minuten in eine Mischung von 50 ccm Seewasser + 2,8 ccm einer einbasischen n/10 Fettsäure (Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure usw.) eingebracht wurden, bilden nach Übertragung in normales Seewasser die Befruchtungsmembran, vorausgesetzt, daß sie nicht zu lange und nicht zu kurz in dem angesäuerten Seewasser geblieben waren. Auch

<sup>1)</sup> LOEB, J.: On an improved Method of artificial Parthenogenesis. I., II., III. *Comun. Univ. of Calif. Publ. Physiol. Dep.* Bd. 1. 1905.

die Kohlensäure resp. das mit Kohlensäure gesättigte Seewasser wirkt ganz ähnlich wie die Fettsäuren. Dieser der Membranbildung zugrundeliegende Vorgang ist der primäre entwicklungserregende Akt; die cytologische Untersuchung von HERBST und die Beobachtungen in vivo bestätigen, daß auch im Kern die Veränderungen beginnen. Sodann konnten manchmal besonders die ersten Furchungsstadien beobachtet werden, und zwar mit ganz normal ausgestalteten Blastomeren. Das Blastulastadium überschritten sie aber nicht. In der Regel jedoch bildeten sich in dem Eiprotoplast nur die Astrosphären, oder es teilt sich der Kern, aber die Entwicklung erreicht nicht einmal die ersten Furchungsstadien. Es muß also ein Grund vorhanden sein, warum die so begonnene Entwicklung nie zu weiteren Entwicklungsstadien führt. LOEB beantwortet diese Frage dahin, „daß in diesen Eiern, bei denen man die künstliche Membranbildung hervorgerufen hat, zwar die Entwicklung eintritt, daß aber bald auch ein Zerfallsprozeß beginnt, der der Entwicklung des Eies ein Ende bereitet“. Der Zerfallsprozeß hat sich bei näherer Untersuchung als Cytolyse herausgestellt, welche zuerst die oberflächlichen Eischichten angreift, sodann in das Eiinnere immer tiefer fortschreitet, so daß das Ei allmählich in kleine Kügelchen aufgelöst wird. Nach LOEB'S Untersuchungen liegen der Membranbildung und der Cytolyse die nämlichen Prozesse zugrunde. Berücksichtigt man diese Tatsache, so leuchtet ohne weiteres ein, warum die Anregung durch membranbildende Substanzen keine weiterschreitende Entwicklung veranlassen kann. Der Grund liegt darin, daß das die Membranbildung veranlassende Agens zwar ausreicht, um das Ei zur Entwicklung anzuregen, daß es jedoch das Ei in einem pathologischen Zustande zurückläßt. Bekanntlich gelang es LOEB, die Eier aus diesem pathologischen Zustand zu befreien, indem er die zur Membranbildung künstlich angeregten Eier entweder in sauerstofffreien<sup>1)</sup> oder in hypertonen Lösungen<sup>2)</sup> exponierte.

Die Entwicklungserregung wird demnach durch zwei Akte veranlaßt: 1. die Hervorrufung der Membranbildung und der Oxydationserregung (Fettsäurenwirkung), und 2. Rektifikation dieser Prozesse durch sauerstofffreies oder hypertones Seewasser.

Die Hauptresultate, zu denen LOEB auf Grund seiner Versuche über künstliche Parthenogenese gelangt ist, lassen sich für das Problem der Entwicklungserregung folgendermaßen verwerthen:

Die künstliche Membranbildung genügt, um die Entwicklung in Gang zu setzen. Aber der Membranbildungsprozeß läßt das Ei in einem geschädigten oder abnormen Zustande zurück. Wenn es sich nun in diesem Zustand zu entwickeln beginnt, so geht es rasch an Cytolyse zugrunde. Durch Exposition in einer Lösung, in welcher die Oxydationsvorgänge gehemmt sind, oder durch den Einfluß der hypertonen, sauerstoffhaltigen Lösung wird das Ei von dieser Nebenwirkung befreit. Das Wesen der Entwicklung besteht in der Transformation der plasmatischen Substanz in die Kernsubstanz, welche im Laufe der Entwicklung, schon während der Furchung beginnt. Die Berechnung der Zunahme der Kernsubstanzmasse [GODLEWSKI<sup>3)</sup>, KOEHLER<sup>4)</sup> u. a.] ergab, daß dieser Prozeß besonders während der Furchung stattfindet und seine Intensität im Blastulastadium den Kulminationspunkt erreicht.

<sup>1)</sup> Durch das Seewasser wurde zu diesem Behuf entweder längere Zeit Wasserstoff durchgeleitet oder, um die Absorption des Sauerstoffes zu verhindern, wurde das Seewasser mit KCN versetzt (auf 50 ccm Seewasser 2 ccm  $\frac{1}{10}$ proz. KCN).

<sup>2)</sup> Das Seewasser mit Zusatz von NaCl (auf 100 ccm Seewasser 15 ccm  $2\frac{1}{2}$ n-NaCl).

<sup>3)</sup> GODLEWSKI: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 26. 1908.

<sup>4)</sup> KOEHLER: Arch. f. Zellforsch. Bd. 8. 1912.

Um diese auf morphologischem Boden erreichten Befunde mit chemischen Methoden zu begründen, hat MASING<sup>1)</sup> Bestimmungen des Nucleinphosphors und der Purinbasen an Eiern und Blastulakeimen von *Arbacia pustulosa* ausgeführt. Das Hauptresultat dieser Forschungen war folgendes: die unbefruchteten Eier enthielten pro 0,1 g N 3,8 mg Nuclein-P, befruchtete ungefurchte 4,1 und 4,1 mg, gefurchte, aus annähernd 500—1000 Zellstadien bestehende 3,9, 3,7, 4,1 mg Nuclein-P; ferner sowohl ungefurchte als gefurchte pro 0,1 g N 4,6 mg Purin-N. Daraus ist zu ersehen, daß trotz der großen Zunahme der Kernmasse während der Furchung keine Zunahme der Nucleinsäure feststellbar ist. MASING zieht folgende Schlüsse aus seinen Untersuchungen:

1. Das ungefurchte Ei des Seeigels enthält eine relativ bedeutende Menge Nucleinsäure, und sie ist aller Wahrscheinlichkeit nach im Protoplasma enthalten.

2. Die so kolossale Vermehrung der Kernmasse, wie sie bei der Furchung stattfindet, hat keine wahrnehmbare Zunahme des Nucleingehaltes im Keime zur Folge.

In Anbetracht dieser äußerst wichtigen Befunde läßt sich die Auffassung der Transformation der Plasmasubstanz im Kernapparat als Synthese der Nucleinsäure (J. LOEB) nicht aufrechterhalten. Wir müssen vielmehr annehmen, daß der ganze zum Aufbau des gesamten Kernapparates des Keimes nötige Vorrat an Nucleinsäure im Ooplasma präformiert war.

Die weiteren Untersuchungen, welche GODLEWSKI<sup>2)</sup> auf diesem Gebiete vornahm, ergaben, daß im unreifen Ei die Kernsubstanz im großen Eikern angesammelt ist. Während der Reifung, wenn die Oocyten I. und II. Ordnung die Richtungskörperchen bilden und in reife Eier übergehen, vermindert sich das Kernvolumen fast um das Vierzigfache. Das hat nicht nur in der Bildung der Kerne der Pollkörperchen ihre Begründung, sondern ist auch auf die Überwanderung der Kernsubstanz in das Plasmateritorium der Eier zurückzuführen. Das Ooplasma des reifen Eies weist auch eine stärkere Affinität des Protoplasmas zu den Kernfarbstoffen auf, was auch als Ausdruck des größeren Gehaltes des Plasmas an Chromatin aufzufassen ist. Im Laufe der Furchung wird dieser im Protoplasma angesammelte Chromatinvorrat zur Organisation eines immer größeren Kernapparates des Keimes verwendet. Die Furchung sistiert von selbst, wenn dieser Vorrat erschöpft ist.

Die Theorie von J. LOEB hat die Anregung zur näheren Untersuchung des Befruchtungsreizes und der einzelnen Phasen des Befruchtungsprozesses gegeben. Aus den Versuchen von J. LOEB war die ganz besondere Bedeutung der Eimembranbildung ersichtlich. J. LOEB hat sie als Zusammenfließen mehrerer auf der Eioberfläche sich bildenden Perivittelinbläschen beschrieben. Später hat E. E. JUST<sup>3)</sup> diesen Vorgang untersucht und nachgewiesen, daß die Membranerhebung von demjenigen Punkte aus beginnt, an welchem das Spermatozoon in das Ei eingedrungen ist. Sodann verschiebt sich die Membranerhebung *kontinuierlich* beiderseits um das Ei bis zum der Verletzungsstelle entgegengesetzten Eipunkte. Abb. 92—101 illustriert die Bildung der Membran, die also nicht aus einzelnen Bläschen zusammengesetzt wird, sondern kontinuierlich sich um das Ei herum erstreckt. JUST hat weiter beobachtet, daß die Stelle der

<sup>1)</sup> MASING: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 67. 1910.

<sup>2)</sup> GODLEWSKI: Arch. f. Entwicklunsgmech. Bd. 44. 1918.

<sup>3)</sup> JUST, E. E.: The fertilization reaction in *Echinarachnius parma*. Cortical response of the egg to insemination. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 36. 1919.

Verletzung durch Spermatozoon für andere Spermatozoen „negativ“ ist, während gleichzeitig der entgegengesetzte Eipol noch passierbar, also positiv ist.

Aus der Arbeit von L. H. HYMAN<sup>1)</sup> ersieht man, daß dieser Autor beim *Strongylocentrotus franciscanus* dieselbe Art der Membranbildung gesehen hat, obschon er die Einmischung der corticalen Substanz zu der perivittelinären Flüssigkeit nicht annimmt. Sehr interessant ist die Beobachtung von HYMAN,

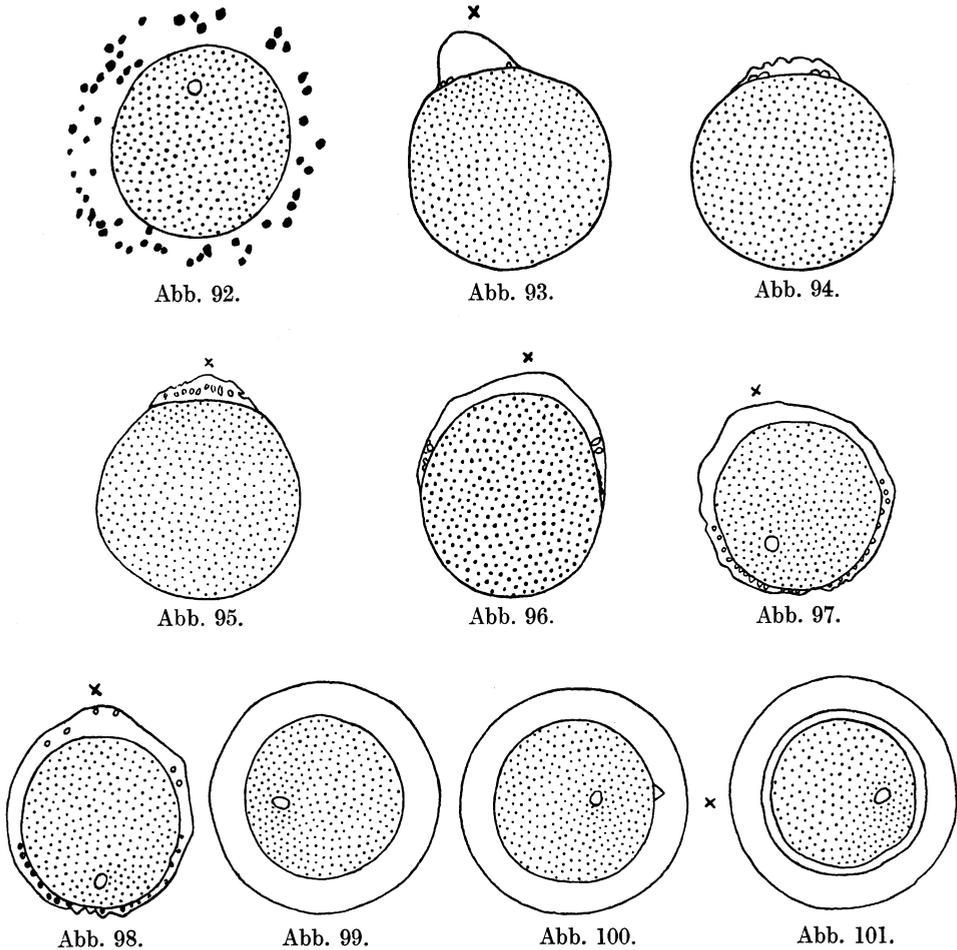


Abb. 92—101. Die Erhebung der Befruchtungsmembran auf der Oberfläche des Eies des Seeigels *Echinarachnius parma*. Mit dem kleinen Kreuz ist die Eintrittsstelle des Samenfadens bezeichnet. (Nach JUST.)

daß an den Eifragmenten die Membran nur an derjenigen Fragmentoberfläche sich erhebt, welche vor der Fragmentation auch cortical gelegen ist. Auch aus den Versuchen von JUST<sup>2)</sup> ist ersichtlich, daß die Corticalschicht des Eies für die Membranbildung unerläßlich ist. Diese Anschauung steht im Gegensatz zu der

<sup>1)</sup> HYMAN, L. H.: Some notes on the fertilization reaction in echinoderm eggs. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 45. 1923.

<sup>2)</sup> JUST, E. E.: The fertilization reaction in *Echinarachnius parma*. VI. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 44. 1923.

Meinung von ELDER<sup>1)</sup> und KITE<sup>2)</sup>, nach welchen die Entstehung der Dottermembran mit der die Eier umgebenden Gallerte in genetischen Zusammenhang steht. Auch die Untersuchungen von W. E. GARREY<sup>3)</sup> sprechen für die Bildung der Befruchtungsmembran *de novo*.

HEILBRUNN<sup>4)</sup> hat in seinen Arbeiten versucht, die physikalische Natur des Prozesses der Erzeugung der Befruchtungsmembran zu ermitteln. Er hat nachgewiesen, daß alle Substanzen, welche die Membran an der Eioberfläche erzeugen, die Eigentümlichkeit haben, die Oberflächenspannung zu erniedrigen. Daraus hat er den Schluß gezogen, daß der Membranbildung die Herabsetzung der Oberflächenspannung zugrunde liegt. Dieser Vorgang scheint auch bei der Verhinderung der Polyspermie maßgebend zu sein, und seine Realität wird auch trotz der Gegenargumente von JUST von HEILBRUNN aufrechterhalten.

In Anbetracht dessen, daß J. LOEB die Membranbildung und die Cytolyse als verwandte Prozesse betrachtet hat, ist es auch für die Entwicklungserregung, welche bekanntlich in der Membranbildung ihren ersten Ausdruck findet, nicht ohne Bedeutung, die Natur der Cytolyse kennenzulernen. HYMAN<sup>5)</sup> vertritt die Meinung, daß die Cytolyse in der irreversiblen Koagulation des Ooplasmas besteht und durch Veränderung der Beschaffenheit der Eioberfläche hervorgerufen ist. Das Ei verliert unter dem Einfluß der cytolytischen Faktoren die Resistenz seiner Oberfläche, was Rupturen und Verletzungen der äußeren Eischichte zur Folge hat und die Koagulation der inneren Eipartien herbeiführt.

Das zweite Problem, welches bei der künstlichen Entwicklungserregung zu erwägen wäre, ist die Einwirkung des hypertonen Seewassers. Das ist nicht nur bei der künstlichen Parthenogenese von Bedeutung, sondern kommt auch bei der Analyse des Entwicklungsreizes in Betracht. Das Wesen dieser Einwirkung kennenzulernen, wäre aus dem Grunde sehr wichtig, weil diese Phase des Entwicklungsreizes ein korrigierendes Agens in der Entwicklungserregung darstellt.

Nach HEILBRUNN<sup>6)</sup> veranlaßt das hypertone Seewasser die Koagulation des Protoplasmas; er betrachtet die mitotische Spindel als Resultat der Koagulationsveränderungen, und zwar nicht kompletten Koagulation. JUST<sup>7)</sup> tritt gegen die Analogie zwischen den Veränderungen, welche das hypertone Seewasser und das Spermatozoon im Ei hervorruft, auf. Er analysiert selber das korrigierende Agens, welches das hypertone Seewasser mit sich bringt, kommt aber nach meiner Überzeugung zu vollständig negativem Resultat und verzichtet auf eine Erklärung mit folgenden Worten: „While it seems to me, in the present state of our knowledge of this subject, far more profitable to collect data than to theorize . . . (JUST, S. 397). Obschon JUST auch gegen die Theorie von J. LOEB und seine Anschauungen über die korrigierende Rolle des hypertonen Seewassers Bedenken erhebt, vermag er keine bessere Interpretation

<sup>1)</sup> ELDER, J. C.: The Relation of Zona pellacida to the Formation of the Fertilization Membrane in the Egg of Sea-Urchin (*Strongylocentrotus purp.*). Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 35. 1913.

<sup>2)</sup> KITE: Science N. S. Bd. 36. 1912.

<sup>3)</sup> GARREY, W. E.: The Nature of the fertilization Membrane of *Arterias* and *Arbacias* eggs. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 37. 1919.

<sup>4)</sup> HEILBRUNN, L. V.: The Surface Tension Theory of Membrane Elevation. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 46. 1924.

<sup>5)</sup> HYMAN, L. H.: Some notes on the Fertilization-Reaction in Echinoderm Eggs. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 45. 1923.

<sup>6)</sup> HEILBRUNN, L. V.: Studies in Artificial Parthenogenesis. II. Physical Changes in the Egg of *Arbacia*. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 29. 1915.

<sup>7)</sup> JUST, E. E.: Initiation of Development in the Egg of *Arbacia*. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 43. 1922.

an dieser Stelle zu liefern und nimmt seine Zuflucht zu der Hypothese von LILLIE, welche wir noch unten näher besprechen werden.

Die Versuche über die künstliche Parthenogenese der Wirbeltiere, besonders der Frösche, welche von BATAILLON veröffentlicht wurden, haben dem genannten französischen Forscher den Anlaß gegeben, die Frage der Entwicklungserregung auch bei diesen Tieren zu prüfen. Das Verfahren von BATAILLON<sup>1)</sup> beruhte bekanntlich darauf, daß er die Eier von *Rana fusca*, *Bufo vulgaris*, *Bufo calamita*, *Pelobates vulgaris*, welche dem Eierstock in steriler Weise entnommen wurden, mit einer Glas-Manganin- oder Platinnadel anstach, so daß ganz kleine Extrarate an der verletzten Stelle entstanden. Solche Eier begannen nach 4 Stunden ihre Furchung, und ein Teil der Eier ergab weit fortgeschrittene Entwicklungsstadien; ja, mit der Methode von BATAILLON wurden sogar metamorphosierte Frösche mit differenziertem weiblichen Geschlecht erhalten. BATAILLON erklärt die Wirkung des Anstiches für

nicht ausreichend, um die echte Entwicklung zu veranlassen. Er glaubt, daß nur diejenigen Eier sich wirklich entwickeln können, in denen die Verletzung durch „eine Einimpfung des nucleären Materials kompliziert wird“. Was wird eigentlich in das Ei eingepflegt? BATAILLON vertritt die Meinung, daß in der Eigallerte sich gewisse wandernde Elemente finden, welche beim Anstechen des Eies in dessen Inneres durch die Operationsnadel hineingebracht werden. Durch solche Spuren von Blut oder andere morphologische Zellelemente, welche in das Ei eingeführt werden, kann nach BATAILLON die Embryogenese veranlaßt werden. Je mehr solche Elemente sich zufälligerweise in der unmittelbaren Umgebung des Eies finden, desto häufiger werden solche Fälle der Embryogenese vorkommen.

Die Richtigkeit der BATAILLONschen Versuchsergebnisse wurde von den amerikanischen Autoren LOEB und BANCROFT bestätigt, welche mit der BATAILLONschen Methode metamorphosierte Frösche mit ausgebildeten weiblichen Gonaden (Abb. 102) gewonnen haben. BOGUCKI<sup>2)</sup> hat die Versuchsergebnisse



Abb. 102. Schnitt durch die Gonade des parthenogenetisch erzeugten Frosches.  
(Nach LOEB und BANCROFT.)

<sup>1)</sup> BATAILLON, E.: L'embryogénese complète provoquée chez les Amphibiens par piqure de l'œuf vierge, larves parthénogénétiques de *Rana fusca*. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 150. 1910. — BATAILLON, E.: Le problème de la fécondation circonscrit par l'imprégnation sans amphimixie et la parthénogénese traumatique. Arch. de zool. exp. et gén., Sér. 5, Bd. 6. 1910. — BATAILLON, E.: Le deux facteurs de la parthénogénese traumatique chez les Amphibiens. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 152. 1911. — BATAILLON, E.: La parthénogénese expérimentale chez *Bufo vulgaris*. Ebenda. — BATAILLON, E.: L'embryogénese provoquée chez l'œuf vierge d'Amphibiens par inoculation de sang ou de sperme de Mammifère. Parthénogénese traumatique et l'imprégnation sans amphinurie. Ebenda. — BATAILLON, E.: La parthénogénese des Amphibiens et la fécondation chimique de Loeb (Étude analytique). Ann. des science nat. zool. 1912.

<sup>2)</sup> BOGUCKI, M.: Przyczynek do analizy dzieworodztwa traumatycznego (Contribution à l'analyse de la parthénogénese traumatique). Travaux du laborat. de physiol. de l'inst. M. Nencki, Varsovie 1921.

von BATAILLON bestätigt und dahin erweitert, daß die Aktivität der Blutkörperchen mit ihrer Nucleinsubstanz im Zusammenhang steht. Die Blutkörperchen büßen aber ihre Aktivität durch 30 Minuten dauernde Erwärmung bis 55° ein. In denselben Verhältnissen büßen auch die Spermatozoen ihre entwicklungs-erregenden Eigenschaften ein. BOGUCKI<sup>1)</sup> hat ferner nachgewiesen, daß dieselbe Wirkung, welche in den Versuchen von BATAILLON die Blutkörperchen ausübten, auch die zerriebenen Embryonen des Frosches von Gastrula- und Blastulastadium haben können. Die unbefruchteten Froscheier, welche vor dem Anstechen mit der Substanz der zerriebenen Froschembryonen befeuchtet wurden, haben sich in 64% entwickelt. Dieser die Entwicklung aktivierenden Eigentümlichkeit entbehren die unbefruchteten Eier wie auch die Embryonen aus den ersten Furchungsstadien.

In der Analyse des Entwicklungserregungsproblems, welche BATAILLON an der Hand seiner oben geschilderten Versuche über die künstliche Parthenogenese durchführte, nimmt auch er zwei Hauptphasen der Entwicklungserregung an. Die erste Phase, welche dem Prozeß der Membranbildung der Echiniden entspricht, nennt er *Aktivierungsphase* (l'activation). Diese Aktivierungsphase zeichnet sich beim Froschei durch Orientierung der Eier innerhalb ihrer Gallerten durch Unmöglichkeit der Befruchtung und abortiven Segmentationserscheinungen aus. Diese Vorgänge vermochten jedoch nicht die Embryogenese hervorzurufen; das Ei, welches diesem Zustande überlassen ist, stirbt in der Regel ab.

Soll das Ei zur Embryogenese angeregt werden, so muß es in die zweite Phase der Entwicklungserregung übergeführt werden. Diese Phase nennt BATAILLON „*Karyokatalyse*“ (caryocatalyse, accélération engandrée par une substance nucléaire étrangère). Diese Phase ist also mit dem Vorgang identisch, welcher von J. LOEB als Rektifikation der bereits früher begonnenen Oxydationsvorgänge aufgefaßt wird. BATAILLON jedoch, welcher die Karyokatalyse durch Einimpfung organisierten Materials in das unbefruchtete Ei veranlassen konnte, betrachtet diesen Vorgang als katalysierten Prozeß des Kernes, „weil die Orientierung des Hyaloplasmas in dem eingepfunden Material erfolgt und weil sich das Gel in der Ebene des weiblichen Pronucleus wie ein Präcipitat ausbildet, was das Erscheinen des dizentrischen Teilungssystems und normale Furchung zur Folge haben kann“. Diese Erklärung scheint zu hypothetisch zu sein.

Auf Grund seiner Forschungsergebnisse kommt BATAILLON zu der Überzeugung, daß die Entwicklungsreize die Permeabilität des Eies steigern, „die eliminative Reaktion hervorrufen“, welche das Eindringen der befruchteten Elemente verhindert und einen neuen Gleichgewichtszustand im Ei bewirkt. Das Wesen der zweiten Phase besteht in der Einführung eines fremden Katalysators, welcher in der Regel kernartig ist. In den Fällen, in denen kein kernartiger Katalysator eingeführt ist und trotzdem die Entwicklung ausgelöst wurde, ist sie auf die Autokatalyse zurückzuführen.

Aus den oben geschilderten Versuchen von BOGUCKI geht hervor, daß dieser Katalysator in der Nucleinsubstanz enthalten ist.

## Schlüsse aus der parthenogenetischen Entwicklungserregung auf die bei der Befruchtung wirkenden Reize.

Die Analyse der künstlichen Hervorrufung der Entwicklung dient uns als Grundlage zur Aufstellung der Hypothesen über das Wesen des Befruchtungs-

<sup>1)</sup> BOGUCKI, M.: Dalsze badania nad dzieworódtwem sztucznie. (Nouvelles recherches sur la parthénogenèse expérimentale.) Travaux du laborat. de physiol. de l'inst. M. Nencki, Varsovie 1922.

vorganges. J. LOEB hat die sog. Lysintheorie der Befruchtung aufgestellt. Nach dieser Theorie enthält das Spermatozoon zwei besondere Stoffe, von denen der *eine* die Anregung zur Entwicklung gibt, die Membranbildung hervorruft und die Oxydationsvorgänge in Gang setzen soll. Der *andere* soll eine Art von Oxydase bilden und reguliert qualitativ die ausgelösten Oxydationsvorgänge.

Die entwicklungs-erregende Wirkung des Spermatozoons auf das Ei besteht dagegen im Lichte der Forschungen von BATAILLON in der Einführung eines Stoffes, welcher die Elimination gewisser Substanzen veranlaßt. Diese Elimination löst schon die Entwicklung aus und bewahrt das Ei vor der Invasion anderer Spermatozoen (Verhütung der Polyspermie). Das Spermatozoon führt weiter im kernartigen, eingedrungenen männlichen Kerne den Katalysator hinein, welcher Karyokatalyse herbeiführt. Die Kernsubstanzmasse wird vermehrt, ein Teil des Hyaloplasmas in Gel umgewandelt, die Kernplasmarelation reguliert und dadurch die Embryogenese ausgelöst.

### F. R. Lillies Fertilisin-Theorie der Befruchtung.

Auf der Basis der EHRLICHschen Seitenkettentheorie hat F. R. LILLIE versucht, die Entwicklungserregung des Eies zu ermitteln. Zu diesem Versuch der Erklärung des Entwicklungsreizes<sup>1)</sup> von ganz anderem Standpunkte hat ihm das Stadium des Einflusses, welchen die Eier auf die Spermatozoen ausüben, Anlaß gegeben.

Wie ich in einem der vorhergehenden Kapitel auseinandergesetzt habe, wirkt das Ei auf die sich annähernden Spermatozoen auch derart ein, daß es die Agglutination derselben hervorruft (vgl. S. 120). F. R. LILLIE, welcher diese Erscheinung gründlich erforscht hat, führt sie auf den Einfluß der von dem Ei sezernierten Substanz zurück, welche bekanntlich als „*Agglutinin*“ oder „*Spermizoagglutinin*“ bezeichnet wird. Bei weiteren Forschungen ist F. R. LILLIE zu dem Schluß gekommen, daß diese Substanz auch für den Befruchtungsprozeß unentbehrlich ist. In dieser speziellen Funktion soll die in Rede stehende Substanz als *Fertilisin* bezeichnet werden und wie ein Amboceptor (im Sinne der Seitenkettentheorie von EHRLICH) beschaffen sein. Sie soll also zwei Seitenketten besitzen, deren eine sich an dem Receptor des Spermatozoons (spermophile Kette), der andere sich an dem Receptor des Eies (ovophile Kette) verankern kann.

Die Wirkung der vom Ei produzierten Substanz soll sich also in doppelter Weise manifestieren, und zwar soll sie agglutinierende und befruchtende Wirksamkeit entwickeln; was auch durch zwei verschiedene Benennungen derselben Substanz: *Agglutinin* und *Fertilisin*, ausgedrückt wird.

Das Fertilisin ist in der Eigallerte enthalten; es wird jedoch auch weiter produziert, solange das Ei lebendig und unbefruchtet bleibt. Sofort nach der vollzogenen Befruchtung sistiert die Produktion des Fertilisins, was teilweise auf die Bindung dieser Substanz durch das im Ei enthaltene *Antifertilisin* zu-

<sup>1)</sup> LILLIE, F. R.: Studies of Fertilization in Nereis. I. Cortical changes in the egg. II. Partial Fertilization. Journ. of morphol. Bd. 22. III., IV. Journ. of exp. zool. Bd. 12. 1912. — LILLIE, F. R.: Studies of Fertilization. V. The behavior of the spermatozoa of Nereis and Arbacia with special reference to egg-extractives. Journ. of exp. zool. Bd. 14. 1913. — LILLIE, F. R.: The mechanism of Fertilization Science. N. S. Bd. 38. — LILLIE, F. R.: Studies of Fertilization. VI. The Mechanism of Fertilization in Arbacia. Journ. of exp. zool. Bd. 16. 1914. — LILLIE, F. R.: Studies of Fertilization. VIII. On the Measure of Specificity in Fertilization between two associated Species of the Sea-Urchin Genus *Strongylocentrotus*. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 40. 1921.

rückzuführen ist, hauptsächlich aber auf die Bindung der spermophilen Seitenkette durch die Spermatozoen.

Das Fertilisin besitzt, wie oben erwähnt wurde, noch die andere Seitenkette von *ovophilem* Charakter. Die ovophile Seitenkette des Fertilisins wird durch Vereinigung mit dem Spermatozoon aktiviert. Sie verbindet sich mit dem Ei-receptor, wodurch die Befruchtung zustande kommt.

Nach dieser Auffassung ist das Spermatozoon nur sekundär ein befruchtendes Agens im Sinne der Initiative der Entwicklung, und dem Ei könnte das Vermögen der Selbstbefruchtung zugeschrieben werden.

Die Hypothese von F. R. LILLIE nimmt also an, daß ein Molekül des Fertilisins, welches als Amboceptor wirkt, sich mit dem Receptor des Spermatozoons und dem Receptor des Eies verbinden kann. Das Ei fungiert demnach — im Sinne der EHRLICHschen Seitenkettentheorie — als Antigen, das Spermatozoon als Komplement. Es ist aber schwer, die ganze Zelle (Spermatozoon oder Ei) als eine Substanz aufzufassen und sie gewissermaßen mit dem Fertilisin, das im Eiplasma entsteht resp. in der Eigallerte enthalten ist, gleichzustellen. Solche Verbindungen zwischen isolierten Substanzen lassen sich denken, aber die Verbindung einer in der Zelle (Ei) enthaltenen Substanz mit dieser Zelle und mit dem zweiten cellulären Element (Spermatozoon) scheint wenig einleuchtend zu sein. Das beigeschlossene Diagramm (Abb. 103) erleichtert das Verständnis dieser Theorie.

Als eifriger Anhänger dieser Hypothese hat sich E. JUST in seinen Arbeiten<sup>1)</sup> erklärt. Er hat nachgewiesen, daß die *Echinarachniuseier* in das Seewasser eine Substanz sezernieren, welche die *Echinarachniusspermatozoen* agglutinieren. Diese Substanz, welche der Verfasser mit LILLIE als Fertilisin bezeichnet, ist reichlich in den reifen Eiern enthalten und kann durch mehrmaliges Auswaschen aus den Eiern entfernt werden.

Fertilisingehalt ist auch maßgebend für die Befruchtungsfähigkeit der Eier. Nach gründlichem Auswaschen der Eier nimmt sowohl die Agglutinations- wie auch Befruchtungsfähigkeit ab. Er bestätigt auch die andere Beobachtung von LILLIE, daß mit der Bildung der Befruchtungsmembran die Produktion des Fertilisins sistiert.

JUSTS Versuche mit der Kombination der Befruchtung mit dem Einflusse der Buttersäure auf die *Echinarachniuseier* und die Kombination dieses Agens mit dem hypertonen Seewasser haben, nach meiner Beurteilung, keine neuen Tatsachen ergeben, und die aus den LOEBschen Versuchen wohlbekannten Erscheinungen werden hier nur im Sinne der LILLIEschen Hypothese interpretiert.

Im Zusammenhang mit der Hypothese von LILLIE stehen auch diejenigen Versuche von JUST, welche die Beeinflussung der Spermatozoen durch das Blut betreffen. Ich werde die Resultate dieser Experimente in einem späteren Kapitel besprechen.

Gegen die Theorie von F. R. LILLIE hat J. LOEB<sup>2)</sup> recht wichtige Einwände erhoben. Er wendet sich zuerst gegen die Identifizierung der die Agglutination und Befruchtung veranlassenden Substanz. J. LOEB weist u. a. darauf hin,

<sup>1)</sup> JUST, E. E.: The Fertilization Reaction in *Echinarachnius parma*. II. The Rôle of Fertilization in strength and Cross Fertilization. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 36. 1919. — JUST, E. E.: The Fertilization Reaction in *Echinarachnius parma*. III. The Nature of the Activation of the Egg by Butyric Acid. Ebenda. — JUST, E. E.: Initiation of Development in the Egg of *Arbacia*. III. Effect of *Arbacia* Blood on the Fertilization Reaction. Ebenda Bd. 43. 1922. — JUST, E. E.: The Fertilization Reaction in *Echinarachnius parma*. VII. The Inhibitory Action of Blood. Ebenda Bd. 44. 1923.

<sup>2)</sup> LOEB, J.: On the Nature of the Conditions which determine or prevent the Entrance of the Spermatozoon in to the Egg. Americ. naturalist Bd. 49. 1915.

daß er die sog. heterogenen Befruchtungsprozesse ohne Agglutination verlaufen sah. Auch seine anderen Beobachtungen sprechen gegen den Zusammenhang zwischen Befruchtungs- und Agglutinationsvermögen des Eies.

Auch nach meiner Beurteilung können die Anschauungen von F. R. LILLIE eigentlich nur als Arbeitshypothese gelten, die zwar das Wesen der Entwicklungserregung beschreibt, nicht aber wirklich zu erklären vermag. Ich habe in einer meiner früheren Arbeiten, die F. R. LILLIE kennt (da er sie zitiert),

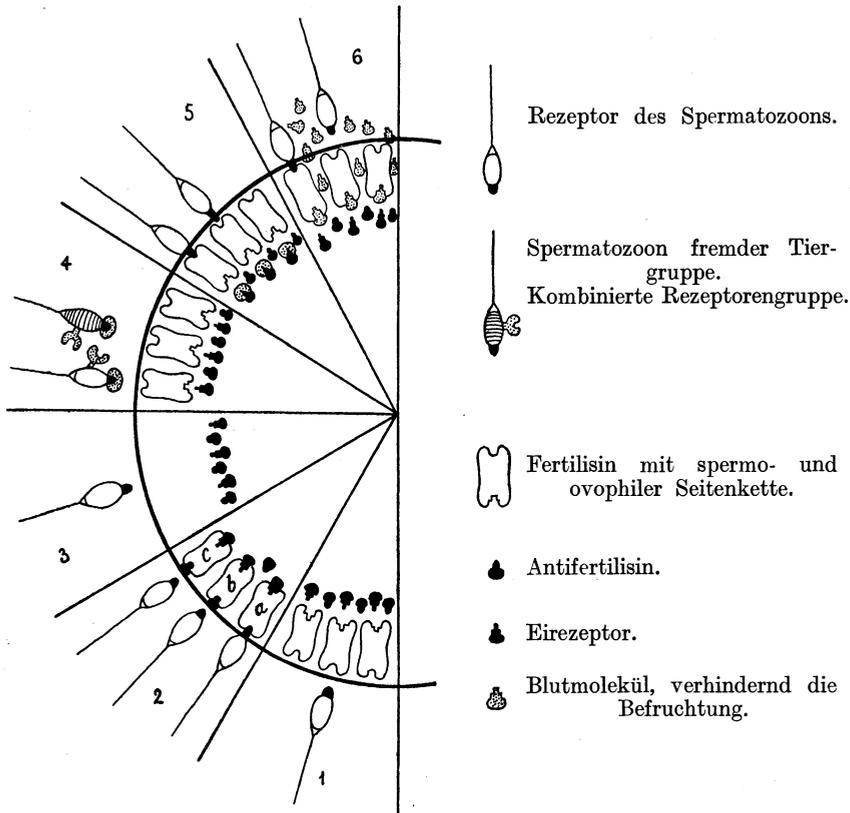


Abb. 103. F. R. LILLIES diagrammatische Darstellung des Mechanismus der Befruchtung und des Blockierens bei der Befruchtung. *Sektor 1.* Die Gruppierung der Substanzen im unbefruchteten Ei und im befruchtungsfähigen Spermatozoon. *Sektor 2.* Mechanismus der normalen Befruchtung. *a* Spermareceptor bildet die spermophile und Eireceptor die ovophile Seitenkette des Fertilisins. *b, c* Moleküle des Antifertilisins kombinieren sich mit der spermophilen Seitenkette des Amboreceptors und blockieren den Zutritt der überzähligen Samenfäden. Das Fertilisin bindet zugleich den ovophilen Receptor. *Sektor 3.* Aufhebung der Befruchtung durch Verlust des Fertilisins. *Sektor 4.* Theoretische Darstellung des Antagonismus der fremdstämmigen Spermatozoen. *Sektor 5.* Verhinderung der Befruchtung durch Okkupation des Eireceptors. *Sektor 6.* Aufhebung der Befruchtungsfähigkeit durch Blutwirkung. (Aus Journ. of exp. zool. Bd. 16. 1919.)

noch vor LILLIE bei der Diskussion der Erscheinung des Antagonismus der fremdstämmigen Spermien (s. unten) auf die Möglichkeit der Verwertung der Seitenkettentheorie für die Befruchtungsprobleme resp. für die Momente der Verhinderung der Befruchtung hingewiesen. Bei näherer Erwägung jedoch muß man gestehen, daß weder in der Serologie und noch weniger in der Befruchtungslehre die Seitenkettentheorie von EHRlich eine Erklärung, sondern höchstens eine bildliche Darstellung der Tatsachen gibt.

## Bastardierung und heterogene Befruchtung.

Der Begriff der Bastardierung kann auf verschiedene Weise aufgefaßt werden. Im weitesten Sinne des Wortes sollte als Bastardierung oder Kreuzung jede Befruchtung bezeichnet werden, welche nicht Selbstbefruchtung oder wenigstens Inzucht ist. Bei der so aufgefaßten Bastardierung entsteht die neue Generation nicht als streng kontinuierliche Fortsetzung genau derselben lebendigen Substanz, sondern es kommt etwas von fremder lebender Materie Beigemischtes hinzu.

Gewöhnlich jedoch wird der Begriff der Kreuzung für die Befruchtungskombinationen reserviert, an denen sich zwei voneinander beträchtlich unterscheidende Tierformen beteiligen. Die Differenzen zwischen den beiden Eltern können entweder den Rang: Rassen der Arten — der Gattungen — der Familien oder sogar der Klassenmerkmale haben. Im letzten Fall sprechen wir von heterogener Kreuzung [J. LOEB<sup>1</sup>].

Es ist hinlänglich bekannt, daß die Kreuzung nicht in jeder Kombination ausführbar ist. Oft ist es auf die morphologische Konstitution zurückzuführen. Als physiologische Isolation wird bekanntlich in der Abstammungslehre die Undurchführbarkeit der Besamung und Befruchtung bezeichnet, welche durch Volumendifferenzen der Begattungsorgane der beiden Partner begründet ist. Das bezieht sich aber auf die Typen, bei denen die Begattung in der Einführung des Spermas in die weiblichen Geschlechtswege besteht. Diese Hindernisse lassen sich oft durch künstliche Besamung beseitigen.

Bei den Tieren dagegen, welche eine äußerliche Befruchtung kennzeichnet, liegt die Undurchführbarkeit der Kreuzbefruchtung in der Natur der Geschlechtselemente selbst, die sie miteinander, wenigstens unter gewöhnlichen Verhältnissen, nicht kopulieren. Die Schwierigkeiten der Durchführung der Kreuzbefruchtung lassen sich oft nicht mit der phylogenetischen Verwandtschaft resp. phylogenetischer Entfernung in Zusammenhang bringen. Man könnte z. B. erwarten, daß, wenn sich zwei Spezies kreuzen lassen, die Bastardierung der Rassen innerhalb einer von diesen Spezies noch leichter sein dürfte. Das ist aber nicht immer der Fall. So hat VERNON auf Grund seiner Kreuzungsversuche an Echiniden nachgewiesen, daß die Kreuzung in der Kombination *Sphaerechinus* ♀ — *Paracentrotus* ♂ sehr gut und leicht gelingt, während die Fruchtbarkeit der Kombination von zwei Varietäten der sich nur durch ihre Farbe unterscheidenden *Sphaerechinus*-Spezies beträchtlich geringer ist. Auffallend ist weiter, daß in ein und derselben zur Kreuzung verwendeten Artenkombination die Fruchtbarkeit davon abhängen kann, welche von beiden Arten als Vater und welche als Mutter fungiert. Ich habe mehrmals Gelegenheit gehabt zu erfahren, daß man bei der Kombination *Strongylocentrotus* ♂ — *Echinus* ♀ bis 100% Plutei erhält, daß dagegen bei umgekehrter Kombination nur wenige Eier befruchtet werden und die daraus resultierten Embryonen eine stark herabgesetzte Entwicklungsfähigkeit aufweisen. Bei vielen Kreuzungskombinationen werden die Chromosomen, welche mit dem männlichen und weiblichen Vorkern eingeführt werden, im Furchungskern eingeschlossen und in weiteren Karyokinesen fortgeführt. Das hat z. B. BALTZER für die Kombination *Sphaerechinus* ♀ — *Strongylocentrotus* ♂ festgestellt. In der reziproken Kombination dagegen, d. i. *Strongylocentrotus* ♀ — *Sphaerechinus* ♂, wie auch in der Kreuzung *Arbacia* ♀ — *Sphaerechinus* ♂ werden die männlichen Chromosomen während der zwei ersten

<sup>1</sup>) LOEB, J.: Untersuchungen über künstliche Parthenogenese und das Wesen des Befruchtungsvorganges. Leipzig 1906.

Karyokinesen aus der Zusammensetzung des Kernes eliminiert. Sie gelangen in das Ooplasma und gehen hier zugrunde. Nach BALTZER ist die Elimination der fremdartigen Chromosomen darauf zurückzuführen, „daß sich die Tochterchromosomen, in welche sich die Elemente spalten, nicht voneinander lösen können“. Was aber diese Lösung stört, bleibt unerklärt. GODLEWSKI vermutete, daß es vielleicht durch ungeeignete osmotische Verhältnisse, welche im fremdartigen Protoplasma herrschen, bedingt ist.

Noch ärger gestalten sich die physiologischen Bedingungen für diejenigen Kreuzungskombinationen, bei denen die Geschlechtselemente von fremdklassigen Tieren herkommen. Hier kann als Regel gelten, daß in der Natur die Befruchtung zwischen zwei Tierklassen sich nicht vollzieht, daß die Spermatozoen in die Eier fremder Tierklassen nicht eindringen. Die Erforschung der kausalen Momente, welche diesen Vorgang unmöglich machen, hat DUNGERN angefangen. Versuche über die Kreuzung resp. Unmöglichkeit der Kreuzung der Asteriden und Echiniden haben ihn zu dem Schluß geführt, daß in den Eiern der Seesterne gewisse Substanzen enthalten sind, welche die Spermatozoen der Echiniden schon in recht geringen Dosen abtöten, die Seesternspermatozoen dagegen nicht beeinflussen. Das Gift läßt sich nach v. DUNGERN aus den Eiern der Asteriden z. B. dadurch gewinnen, daß man sie in der Reibschale fein zerreibt, die schaumige Masse mit Wasser verdünnt und dann absetzen läßt. Die auf diese Weise erhaltene Substanz ist für die Spermatozoen der Echiniden auch in sehr schwacher Konzentration sehr giftig. Diese Erklärung kann jedoch keinen Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben: GIARD ist es gelungen auf der Zoologischen Station in Wimreux die Eier von *Psammechinus miliaris* mit Seesternsperma (*Asterias rubens*) zu den ersten Entwicklungsstadien anzuregen. Vielleicht ist dies Ergebnis auf die Differenzen in der Beschaffenheit des Materials und des Seewassers an der neapolitanischen und französischen Meeresküste zurückzuführen.

v. DUNGERN hat noch darauf hingewiesen, daß die von den Eiern produzierten Substanzen die Spermatozoen derartig zu beeinflussen vermögen, daß sie eine bestimmte Aufrechtstellung zu der Eioberfläche einnehmen, was nach v. DUNGERN zur Vollziehung der Befruchtung erforderlich ist. Da die Samenfäden auf fremdklassige Eier nicht derartig reagieren, vermögen sie auch die heterogene Befruchtung nicht durchzuführen.

Epochemachend waren auf diesem Gebiete die Arbeiten von J. LOEB. Dieser geniale amerikanische Forscher ist von der Voraussetzung ausgegangen, daß das Zustandekommen der Befruchtung nicht nur von der inneren Beschaffenheit der Geschlechtselemente, sondern auch von der äußeren Umgebung resp. der Zusammensetzung derjenigen Flüssigkeit bedingt ist, in welcher die Befruchtung sich vollziehen soll. Aus der kurzen Notiz von GIARD, in welcher die oben erwähnten Resultate des französischen Forschers veröffentlicht wurden, ist nicht zu ersehen, auf welche Weise die äußeren Bedingungen in GIARDS Experimenten geändert wurden. In den Versuchen von J. LOEB wurde die peinlichste Aufmerksamkeit auf die Zusammensetzung der Flüssigkeit verwandt und zu diesem Behuf hat J. LOEB anstatt des natürlichen Seewassers die VANT' HOFFsche Lösung benutzt. In dieser Lösung sind die Bestandteile in folgender relativen Konzentration enthalten: 100 NaCl, 7,8 MgCl<sub>2</sub>, 3,8 MgSO<sub>4</sub>, 2,2 KCl; hierzu muß noch 2 CaCl<sub>2</sub> hinzugesetzt werden. Zu den Versuchen von J. LOEB wurden die der ungefähren Konzentration des benutzten Seewassers entsprechenden  $\frac{1}{2}$  grammolekularen ( $m/2$ ) Lösungen verwendet, und zu dieser Flüssigkeit mußten, um die Befruchtung zu ermöglichen, auf je 100 ccm wenigstens 0,1 ccm einer  $\frac{11}{10}$  Lösung NaOH oder NaHCO<sub>3</sub> hinzugesetzt werden. Eine solche Lösung

muß also eine gewisse Quantität hydrolytisch abgespaltener Hydroxylionen enthalten. Bei dieser geringen Konzentration der Hydroxylionen kann in der VANT' HOFFSchen Flüssigkeit zwar die Befruchtung der Echinideneier mit dem gleichartigen Sperma zustande kommen, die heterogene Befruchtung ist jedoch nicht möglich. J. LOEB hat weiter nachgewiesen, daß die Erhöhung der Konzentration der Hydroxylionen im umgebenden Seewasser bei einer gewissen Anzahl der Eier die heterogene Befruchtung (*Strongylocentrotus* ♀ — *Asterias* ♂) ermöglicht. Auch im natürlichen Seewasser mit Zusatz von NaOH läßt sich die heterogene Bastardierung durchführen. Durch den Grad der Konzentration der OH-Ionen ist die Anzahl der heterogen befruchteten Eier bedingt. Aus den Versuchen von J. LOEB schien weiter hervorzugehen, daß diejenige OH-Ionenkonzentration, welche die heterogene Befruchtung ermöglicht, die Befruchtung mit gleichartigem Sperma beeinträchtigt. Das kann z. B. aus folgender, aus der LOEBschen Arbeit entnommenen Tabelle hervorgehen:

Natur der Lösung	Prozentsatz der befruchteten Seeigeleier bei Zusatz von:	
	Seesternsamen	Seeigelsamen
100 ccm Seewasser . . . . .	0%	100%
100 „ „ + 0,1 ccm $\frac{11}{10}$ NaOH . . . . .	0%	50%
100 „ „ + 0,2 „ „ . . . . .	3%	20%
100 „ „ + 0,3 „ „ . . . . .	80%	0,01%
100 „ „ + 0,4 „ „ . . . . .	30%	0%

Aus diesem Versuchserfolg schließt J. LOEB, daß die Erhöhung der OH-Ionenkonzentration im Seewasser die inneren Bedingungen der fremdartigen Geschlechtselemente derart verändert, daß die heterogene Befruchtung ermöglicht wird, daß dagegen die Befruchtungsfähigkeit mit gleichartigem Sperma ausgeschlossen oder herabgesetzt wird.

Dieser letzte Schluß läßt sich jedoch in Anbetracht der späteren Versuchsergebnisse nicht aufrechterhalten.

J. LOEB hat später noch die Echinideneier durch Sperma des Schlangenternes zur Entwicklung angeregt.

Ob bei dieser Entwicklungserregung wirklich die Karyogamie stattgefunden hat, konnte aus den Versuchen von J. LOEB nicht ersehen werden, da die cytologische Untersuchung nicht durchgeführt wurde. Diese Tatsache ist auch aus dem Grunde von großer Bedeutung, weil es auch denkbar wäre, daß das fremdartige Sperma die Entwicklung auf dem Wege der künstlichen Parthenogenese herbeiführt.

Was den Entwicklungsverlauf anbetrifft, so hat J. LOEB nach 24 Stunden gewichtige Differenzen zwischen der reinen und heterogenen Kultur notiert. Die Larven der ersten schwimmen gewöhnlich bereits herum, während die heterogen befruchteten Keime erst im Übergang zum Blastulastadium sich befinden. Die einzelnen Embryonen sind auch ungleich weit in der Entwicklung vorgeschritten: eine Anzahl beginnt schon zu blastulieren, die anderen sind noch in Furchung begriffen, was auf ungleichzeitiges Zustandekommen der Befruchtung einzelner Eier zurückzuführen ist. Noch schlagender ist der Unterschied nach zweitägiger Befruchtung: Die reinen *Strongylocentrotus*larven gehen meist in Pluteustadium über, während die heterogenen Larven selbst im besten Falle im Übergang zur Gastrula sich befinden. Nach 3 Tagen sind die heterogenen Bastarde fast alle tot, die reinen Kulturen schwimmen alle als ausgestaltete Plutei herum.

Die Experimente von GODLEWSKI<sup>1)</sup> ergaben, daß die Änderung der Zusammensetzung des umgebenden Mediums (LOEBsche Methode) auch die Kreuzung zwischen Echiniden ♀ (*Echinus*, *Paracentrotus*, *Sphaerechinus*) und Crinoiden ♂ (*Antedon*) ermöglicht. Der große Prozentsatz der befruchteten Eier kann erreicht werden, wenn sowohl die Eier wie die Samenfäden mit NaOH-haltigem Seewasser behandelt werden. Die von GODLEWSKI durchgeführte cytologische Untersuchung der mit Membran sich umgebenden Eier ergab, daß man es hier wirklich mit einer echten Befruchtung zu tun hat. Die Karyogamie vollzieht sich (Abb. 104—107) wie bei der reinen Kultur; an der Karyokinese beteiligen sich die Chromosomen der Comatulide, und die Bestimmung der Kerngrößen in den am

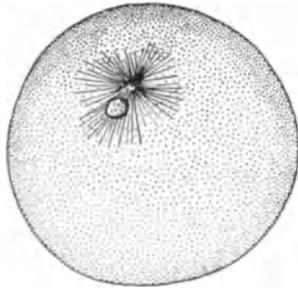


Abb. 104.

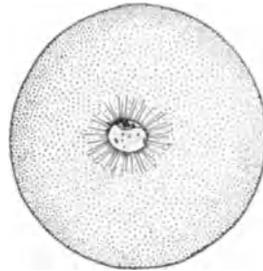


Abb. 105.

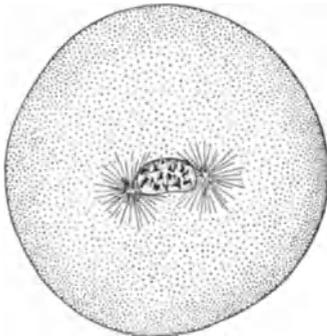


Abb. 106.

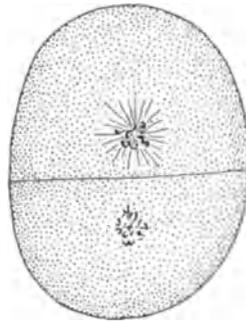


Abb. 107.

Abb. 104. Das Ei von *Echinus* mit dem Spermatozoon von *Antedon* im Eiprotoplasma. — Abb. 105—106. Kopulation der Vorkerne (♀ *Echinus*, ♂ *Antedon*). — Abb. 107. Endstadium der Furchungsmitose nach der heterogenen Befruchtung. (Nach GODLEWSKI.)

weitesten vorgerückten Entwicklungsstadien ergab, daß die männliche Kernsubstanz bis zu Larvenstadien mitgeführt ist. Daraus ist zu ersehen, daß hier nicht die künstliche Parthenogenese, sondern karyogamische Befruchtung sich vollzogen hat, und daß während der Entwicklung das männliche Chromatin nicht eliminiert worden ist. Dieser Befund von GODLEWSKI wurde von BALTZER in seiner cytologischen Arbeit vollauf bestätigt und noch auf spätere Entwicklungsstadien erweitert. Dieser Autor wies bei verschiedenen Kreuzungskombinationen die Elimination des väterlichen Chromatins nach, für die Kombination *Echinus* ♀ — *Antedon* ♂ aber konnte er das Antedonchromatin als Bestandteil des Kernapparates des Keimes in späten Entwicklungsstadien konstatieren.

<sup>1)</sup> GODLEWSKI, E., jun.: Untersuchungen über die Bastardierung der Echiniden und Crinoiden. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 20. 1906.

Interessant erwies sich auch die Entwicklungs- und Lebensfähigkeit der heterogen erzeugten Keime, und zwar ist hier ein ausgesprochener Unterschied zwischen diesen zwei Eigentümlichkeiten der embryonalen lebenden Materie zum Vorschein gekommen. Die heterogen erzeugten Embryonen entwickeln sich normal bis zum Blastulastadium, sodann wird die Entwicklung sistiert. Man gewinnt den Eindruck, daß die Keime ein kritisches Stadium der Entwicklung hier durchmachen, welches für gewisse Kreuzungskombinationen resp. für gewisse Individuen schwer zu überstehen ist. Das zweite kritische Stadium ist die Gastrula: in der Bastardierung der *Sphaerechinuseier* mit dem *Antedonsperma* vermag kein einziger Keim dieses Stadium zu passieren. Die Embryonen leben mehrere Tage, sie schwimmen im Kulturglas munter herum, ohne jedoch in der Entwicklung vorzurücken. Die Lebensfähigkeit ist also stärker als die Entwicklungsmöglichkeit. In anderen Kreuzungskombinationen (*Echinus* ♀ — *Antedon* ♂, *Paracentrotus* ♀ — *Antedon* ♂) stirbt auch der weitgrößte Teil der Embryonen im Gastrulastadium ab, man gewinnt jedoch eine Anzahl von Plutei. In diesem Fall haben also gewisse Keime die beiden kritischen Stadien der Blastula und Gastrula überschritten.

GODLEWSKI hat in seinen Experimenten auch kernlose Echinideneierfragmente mit *Antedonsperma* befruchtet und Gastrulae aus dieser Kreuzung gewonnen.

Weitere heterogene Kreuzungskombinationen verdanken wir den Versuchen von KUPELWIESER<sup>1)</sup>, welcher die Eier von *Strongylocentrotus purpuratus* mit Sperma des Mollusken *Mytilus* zur Entwicklung angeregt hat. Das geschah auf zweifache Weise: das Mytilusperma selbst konnte die Embryogenese hervorrufen, oder es wurde die Kombination der Spermawirkung mit dem Einfluß der hypertonischen Lösung verwendet.

Auf Grund der cytologischen Studien der mit fremdklassigem Sperma besamten Echinideneier hat sich KUPELWIESER überzeugt, daß das eingedrungene Spermatozoon sich anfangs so verhält wie der Samenfaden bei der gewöhnlichen Befruchtung: er wandert also durch das Ooplasma und wird durch die auf das männliche Centrosom zentrierte Strahlung begleitet, der Spermakern gelangt aber nicht zur Kopulation mit dem weiblichen Vorkerne, bleibt unverändert an einem der Pole der Spindel und gelangt während der Furchung in eine der Blastomeren, wo er wahrscheinlich einer Degeneration anheimfällt.

Die Diskussion, ob man bei solchen Versuchen mit der Erscheinung der heterogenen Befruchtung oder mit der parthenogenetischen Entwicklungserregung zu tun hat, läßt sich vielleicht am besten durch die Annahme entscheiden, ob in gegebenem Falle das männliche Chromatin in den Furchungskern aufgenommen und bei der Embryogenese fortgeführt wird. Es ist nämlich auch die Elimination des fremdklassigen Chromatins während der Entwicklung möglich.

In den Versuchen, welche GODLEWSKI<sup>2)</sup> über die Entwicklungserregung der Echinideneier mit dem Sperma der Annelide *Chaetopterus* durchgeführt hat, konnte durch die Einwirkung dieses Samens die Membranerzeugung an allen Eiern beobachtet werden. Es bildete sich die monozentrische Strahlung, die aber nie in bizentrische überging, und das Ei ging an schwarzer Cytolyse zugrunde. Die durch fremdstammiges Sperma gegebene Entwicklungserregung ist offenbar zu schwach. Wurde dieses zu schwach zur Entwicklung angeregte Ei sodann

<sup>1)</sup> KUPELWIESER, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 27. 1909 u. Arch. f. Zellforsch. Bd. 8. 1912.

<sup>2)</sup> GODLEWSKI, E.: Studien über die Entwicklungserregung. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 33. 1911.

mit dem hypertonischen Seewasser (LOEB'S Methode der künstlichen Parthenogenese) behandelt, so konnten sich solche Eier weiterentwickeln und eventuell normalgestaltete Plutei ergeben. Die cytologische Untersuchung des Entwicklungsverlaufes der obgenannten Kreuzbefruchtung hat das Eindringen des Spermakopfes in das Eiprotoplasma erwiesen. Der Spermakern schwillt stark auf, nähert sich dem Eikern (Abb. 108), die Karyogamie vollzieht sich normal (Abb. 109), sodann bildet sich aber monozentrische Mitose, und die Entwicklung wird sistiert. Die mit Chaetopterus-sperma besamten und mit hypertonischem Seewasser behandelten Eier bilden die bizentrische Mitose und entwickeln sich normal weiter. Vor der ersten Furchungsmitose aber wird das männliche Chromatin eliminiert (Abb. 110). Charakteristisch ist, daß das väterliche Chromatin

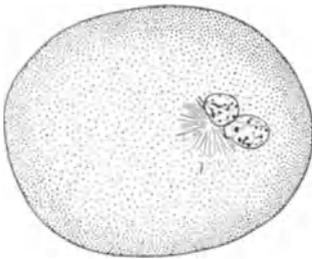


Abb. 108.

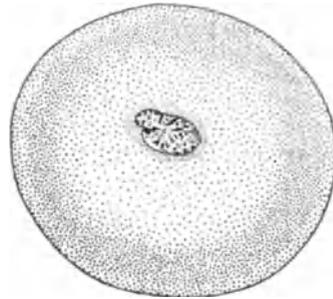


Abb. 109.

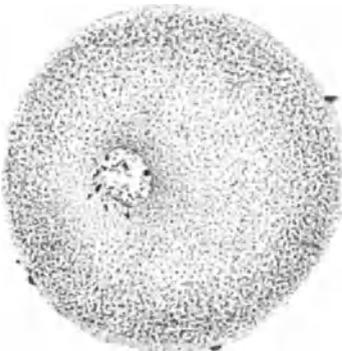


Abb. 110.

Abb. 108. *Sphaerechinusei* befruchtet mit *Chaetopterus*-sperma; die Vorkerne liegen beieinander. — Abb. 109. Kopulation der Vorkerne in der heterogenen Befruchtung (*Sphaerechinus* ♀—*Chaetopterus* ♂). — Abb. 110. Elimination des männlichen Chromatins aus dem Furchungskern. (Nach GODLEWSKI.)

oft nicht in der Form organisierter Chromosomen, sondern als Chromatinklumpen an dem Bau des Furchungskernes teilnimmt, später jedoch eliminiert wird. Entwickeln sich daraus die Plutei, so führen sie nur weibliches Chromatin in ihren Kernen (thelykaryotische Plutei).

Wir haben im vorhergehenden gesehen, daß die Wirkung des fremdstämmigen Spermats die Entwicklungserregung hervorruft, welche entweder den Charakter der künstlichen Parthenogenese oder der Kreuzbefruchtung hat. Wir haben gehört, daß die so hervorgerufene Entwicklung sehr oft den Keim des Todes der Embryonenkultur in sich trägt. Diese ungenügende Entwicklungspotenz scheint auch die künstliche Parthenogenese zu kennzeichnen, kommt jedoch hier in eigentümlicher Form zum Vorschein. Die Experimente von LOEB, GODLEWSKI und KUPELWIESER ergaben übereinstimmend, daß die Kulturen wie vergiftet aussehen; die ganze Kultur stirbt oft auf einem Stadium ab, in anderen Fällen bleiben die Embryonen mehrere Tage am Leben, ohne in der Entwicklung vorzuschreiten, da offenbar die Entwicklungsfähigkeit schwächer als die Lebensfähigkeit ist.

Die kausalen Momente dieser Erscheinung anzugeben, ist nicht ganz leicht, und man muß sich in dieser Beziehung auf Hypothesen beschränken. KUPELWIESERS Anschauung, welcher die Erkrankung der Keime auf eine wahrscheinlich mechanische Störung der ersten Mitose zurückführt, „die eine ungleichmäßige Verteilung der Chromosomen verursacht“, kann ich nicht zustimmen: ich habe selber ganz normal verlaufende erste Mitose beobachtet, und die Kultur wurde später in der Entwicklung aufgehalten und ist sodann zugrunde gegangen. Nach meiner Überzeugung ist der Entwicklungsreiz quantitativ und qualitativ nicht ausreichend. Ich stütze mich hier auf die LOEBSCHE Theorie der Entwicklungserregung, nach welcher bekanntlich die Oxydationsvorgänge gleichzeitig mit der Membranbildung ausgelöst werden, welcher Vorgang auch die erste Phase der Befruchtung bildet. Das zweite essentielle Moment der Befruchtung besteht in der Regulierung der in der ersten Phase inszenierten Oxydation. Die Mittel für die Initiative der Oxydationsvorgänge besitzt jede Art. Sie sind also auch im fremdstämmigen Spermatozoon enthalten; wenn es sich jedoch darum handelt, diese Oxydation in richtige Bahnen zu lenken, so leidet schon der Prozeß am Mangel des spezifischen Stoffes. Besonders reicht er in dem Stadium nicht aus, wo die Nucleinsäure neugebildet werden muß. Im Ooplasma enthaltenes Material für die Bildung des Chromatins erschöpft sich im Blastula- resp. Gastrulastadium — es ist sehr auffallend und für die Beurteilung der Sterblichkeit der Kultur sehr wichtig, daß eben dieselben Stadien für heterogene Kulturen als kritisch betrachtet werden müssen. Hier können aber auch die qualitativen Unterschiede der fremden Eiweißarten in Betracht kommen. Die heterogene Kreuzung ist gewissermaßen mit der heteroplastischen Transplantation analog. Es ist nämlich aus der Transplantationslehre wohl bekannt, daß die Arteigentümlichkeiten des fremdstämmigen Eiweißes oft unüberwindliche Hindernisse für die Implantation fremdstämmigen Gewebes oder Transfusion fremdstämmigen Serums bildet. Das fremdstämmige Spermatozoon ist bei der heterogenen Kreuzung in dieselbe Lage versetzt wie fremdes Gewebe oder fremdes Serum bei der Transplantation oder Transfusion. Wir wissen weiter, daß die Transfusion fremdstämmigen Serums den Tod des Tieres veranlassen kann. Vielleicht ist auch die Erkrankung der heterogenen Kulturen auf dieselben Eiweißartenunterschiede zurückzuführen, welche keine harmonisch wirkende Kombination darstellen.

*Nach meiner Überzeugung ergibt die heterogene Befruchtung keine normale längerdauernde Entwicklung, weil das fremdstämmige Spermatozoon keine entsprechenden Mittel besitzt, und zwar nicht eine hinreichende Menge der Substanzen in das Ei einführt, die es ihm erlauben würden, die Oxydationsvorgänge richtig und dauernd derartig zu regulieren, daß die Kernsubstanzsynthese, besonders die Nucleinsäuresynthese, richtig durchgeführt werden könnte; außerdem wird durch die fremden Samenfäden fremdstämmiges Eiweiß zu dem Eiprotoplasma zugemischt, welches mit ihm keine harmonische Kombination entfaltet. Diese Faktoren führen endlich die Autointoxikation der Kultur herbei. Die Kultur kann durch Exposition in hypertonischen Lösungen, wenn sie rechtzeitig geschieht, vom Tode gerettet werden.*

### **Kreuzbefruchtung mit den durch Radiumstrahlen beeinträchtigten Spermatozoen.**

Eine sehr interessante Ergänzung der hier besprochenen Kreuzungsversuche bilden die Experimente des Berliner biologischen Institutes von OSCAR, GÜNTHER

und PAULA HERTWIG<sup>1</sup>). Den Ausgangspunkt zu diesen Versuchen hat der Gedanke O. HERTWIGS gegeben, daß der Unterschied in der Entwicklung der reinen und der Bastardkulturen darin besteht, daß in den Bastardkulturen nach der Vereinigung der Kernapparate von fremden Gattungen eine disharmonische Idioplasmaverbindung zustande kommt, welche den Tod der Keime herbeiführt. Nun könnte man auf die normale Entwicklung rechnen, wenn es gelänge, das Chromatin eines der Eltern vermehrungsunfähig zu machen.

Es war bereits aus den Versuchen von BORN und PFLÜGER bekannt, daß die Kreuzung zwischen *Rana fusca* und *Bufo vulgaris* gelingt, daß jedoch die Keime in ihrer Entwicklung innehalten und absterben. GÜNTHER HERTWIG hat zur Durchführung dieser Kreuzungskombination das Sperma der *Rana fusca* verwendet, welches vorher mit *Mesothorium*präparaten und *Radiumbromid* einige Stunden lang bestrahlt wurde. Das Resultat war, daß die Larven bedeutend länger sich entwickelt haben und überhaupt stärkere Resistenz aufwiesen, obschon sie im Vergleich zu der reinen Kultur bedeutend kleiner waren. Dasselbe konnte man auch an den Larven feststellen, welche O. HERTWIG durch Befruchtung der Tritoneier mit Tritonsperma gewonnen hat, welches vorher mit Radiumstrahlen behandelt wurde. In dieser einen und der anderen von HERTWIG angestellten Kreuzungskultur (Triton ♀ — *Salamandra maculosa* ♂) [Sperma bestrahlt] wurden auch andere krankhafte Merkmale konstatiert; die Entwicklung aber ging länger vor sich, als wenn man vorher unbestrahltes Sperma verwendete.

HERTWIGS betrachten die so gewonnenen Larven als parthenogenetisch erzeugte, da die Kerngröße der Larven den parthenogenetischen Keimen entsprach und von PAULA HERTWIG die Vermehrungsfähigkeit des männlichen radiumbestrahlten Chromatins ermittelt wurde.

Ich würde diese Zeugungsart nicht als Parthenogenese bezeichnen; die Larven sind doch durch Kreuzbefruchtung erzeugt und werden erst im Laufe weiterer Entwicklung so beschaffen wie die parthenogenetischen Larven, aber ihre Genese ist nicht parthenogenetisch.

## Gegenseitige Hemmungswirkung fremdstämmiger Spermaarten in der Entwicklungserregung.

Nachdem festgestellt worden ist, daß die Eier der Echiniden durch fremdstämmiges Sperma zur Entwicklung angeregt werden kann (J. LOEB, GODLEWSKI, KUPELWIESER, TENNENT, BALTZER u. a.), hat man auch die Wirkung der Spermagemische geprüft. GODLEWSKI<sup>2</sup>) hat dabei die Beobachtung gemacht, daß ein Gemisch von gleichen Mengen ungefähr gleich konzentrierter Spermien von *Sphaerechinus* und *Chaetopterus*, welches nach der Herstellung 10—15 Minuten stehengelassen und sodann zur Besamung verwendet wurde, kein einziges Ei zur Membranbildung zu veranlassen vermag. Das Sperma von *Chaetopterus* allein kann bekanntlich die *Sphaerechinuseier* befruchten, selbstverständlich auch das Sperma von *Sphaerechinus*. Wir haben es hier also mit der hemmenden Wirkung des fremdstämmigen Spermas zu tun. HERLANT<sup>3</sup>) hat die Resultate von GODLEWSKI<sup>4</sup>) bestätigt und auch für andere Tiere als gültig erwiesen (*Patella*,

<sup>1</sup>) HERTWIG, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 77. 1911; Bd. 72, Abt. 2. 1912; Bd. 81, Abt. 2. 1913. — HERTWIG, O.: Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 40. 1911; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 77. 1911; Bd. 82, Abt. 2. 1913. — HERTWIG, P.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 81. 1913.

<sup>2</sup>) GODLEWSKI: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 33. 1911.

<sup>3</sup>) HERLANT, M.: Anat. Anz. Bd. 42. 1912; Bull. de la soc. roy. Bruxelles 1912.

<sup>4</sup>) GODLEWSKI, E.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. 1924.

*Tapes, Ciona, Mytilus*). In seinen neuen Versuchen hat GODLEWSKI im ROSKOFFschen Laboratorium festgestellt, daß diese Erscheinung der antagonistischen Wirkung der fremdstämmigen Spermien eine fast allgemein gültige Erscheinung ist, und wenn nur genügend lange die beiden Spermaarten miteinander im Gemisch verbleiben, die Aufhebung der Befruchtungsfähigkeit stattfindet. Es wurde weiter festgestellt, daß nicht nur das fremdstämmige Sperma, sondern auch das Blut der phylogenetisch fernliegenden Tiere die Befruchtungsfähigkeit des gleichartigen Spermas sistiert. Es ist nicht leicht, die Faktoren zu ermitteln, welche die Befruchtungsfähigkeit des Spermas unterdrücken; GODLEWSKI hat in seiner ersten Arbeit vermutet, daß hier gewisse Analogien mit den serologischen Erscheinungen vorkommen und auch die Seitenkettentheorie EHRLICHS herangezogen. Im Anschluß an eine privat von Prof. BORDET geäußerte Meinung hat HERLANT große Vorsicht in dieser Beziehung empfohlen.

Diese EHRLICHSche Hypothese hat aber F. R. LILLIE<sup>1)</sup> für das Befruchtungproblem adoptiert (vgl. S. 139—141), gründlicher ausgearbeitet und dabei auch den Antagonismus der fremdstämmigen Spermien damit zu erklären gesucht. Ich habe in einem der vorhergehenden Kapitel diese Theorie in ihren Hauptzügen skizziert und möchte im Anschluß daran noch bemerken, daß LILLIE die antagonistische Wirkung der fremdstämmigen Spermaarten durch die Annahme der Okkupation des Spermareceptors durch fremdstämmiges Spermatozoon zu erklären versucht. Diese „occupancy of sperm-receptor“ stellt LILLIE auf dem in seiner Arbeit angegebenen Diagramm (vgl. Abb. 103, Sektor 4) dar. Wie jedoch diese Okkupation stattfindet, ist schwer zu verstehen. Mir scheint das wieder mehr eigentlich als bildliche Darstellung denn als Erklärung zu gelten.

Dasselbe kann man von dem die Befruchtung verhindernden Einfluß des Blutes sagen. Sowohl aus der Arbeit von GODLEWSKI als aus den späteren Publikationen von ROBERTSON<sup>2)</sup>, F. R. LILLIE, JUST<sup>3)</sup> ist bekannt, daß das Blutserum, zum Sperma beigemischt, die Aktivität desselben vollständig aufheben kann. LILLIE erklärt das durch Okkupation der ovophilen Seitenkette des Fertilizinamboceptors durch Moleküle des Blutes. Auch JUST vertritt die Meinung, daß die Verhinderungswirkung des Blutes in der Bindung des Fertilizins besteht, so daß sie mit dem Eiereceptor nicht in Reaktion treten kann.

HERLANT, welcher sich, wie oben hervorgehoben wurde, mit dem Problem des Antagonismus der fremdstämmigen Spermaarten befaßte, vermutete, daß das Gemisch von zwei Spermaflüssigkeiten, abgesehen von der Einwirkung der Spermatozoen als solchen, ein bisher unbekanntes Moment „x“ hervorrufen muß, welchem die Fähigkeit zukommt, die Eioberfläche so zu modifizieren, daß das Spermatozoon dort nicht einzudringen vermag. Im Lichte dieser Hypothese würde es sich eigentlich hauptsächlich „um rein humorale Mechanismen“ handeln.

J. LOEB hat ebenfalls die Meinung vertreten, daß die Eioberfläche in diesen Spermagemischen derart modifiziert wird, daß sie das Spermatozoon nicht eindringen läßt.

In seiner neuen Experimentenserie hat GODLEWSKI<sup>4)</sup> zu entscheiden gesucht, ob eine solche Sistierung der Befruchtungsfähigkeit auf die Schädigung der

<sup>1)</sup> LILLIÉ, F. R.: Journ. of exp. zool. Bd. 16. 1914.

<sup>2)</sup> ROBERTSON, T. B.: Studies in the Fertilization of the eggs of sea-urchin (*Strongylocentrotus purpuratus*) by blood, sera, sperm, spermextract and other fertilizing Agens. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 35. 1912.

<sup>3)</sup> JUST, E. E.: The Fertilization Reaction in *Echinarachnius Parma*. VII. The Inhibitory Action of Blood. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 44. 1923.

<sup>4)</sup> GODLEWSKI: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92. 1924.

Eier oder der Spermatozoen zurückzuführen ist. Die erste Vermutung hat sich nicht als stichhaltig erwiesen: man kann sich leicht überzeugen, daß die Eier befruchtungsfähig bleiben und nur das Spermagemisch sie nicht zu befruchten vermag. Fügt man nämlich zu den Eiern der Echiniden, welche sich in einem Spermagemisch befinden und unbefruchtet bleiben, etwas Echinidensperma hinzu, so werden alle Eier sofort befruchtet. Das neu hinzugegossene Sperma, welches mit dem fremdstämmigen Samen nicht in Kontakt verblieb und seine Befruchtungspotenz nicht eingeübt hat, kann die im Spermagemisch verbleibenden Eier befruchten, mögen sie auch 12 Stunden lang in dieser Flüssigkeit gelegen haben.

Beobachtet man hingegen das Verhalten der Spermatozoen im Spermagemisch, so fällt es gleich auf, daß die Samenfäden stark agglutiniert werden. Diese Agglutination tritt erst nach einiger Zeit auf; sie tritt früher oder später, je nach den zu den Spermagemischen verwendeten Arten ein. Die erhöhte OH-Ionenkonzentration des umgebenden Mediums beschleunigt und verstärkt die Agglutination der Spermien. Die Agglutination kann so stark sein, daß das Spermagemisch eine einheitliche Masse bildet. Die Spermatozoen werden so stark zusammengeklebt, daß sie in ihrer Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt resp. paralytisch werden. Ich bin überzeugt, daß eben die Agglutination der Spermatozoen ihre Befruchtungsfähigkeit aufhebt. Bringt man zu solcher Kultur neue Spermaportion hinzu, so können die Spermatozoen, bevor sie agglutiniert werden, die im Kulturglas sich befindenden Eier befruchten.

Zusammenfassend kann man, glaube ich, behaupten, daß die Aufhebung der Befruchtungsfähigkeit durch fremdstämmiges Sperma sich auf die Agglutination der Spermatozoen zurückführen läßt.

## Polyspermie.

Aus der in einem der vorhergehenden Kapitel angegebenen Beschreibung des Befruchtungsprozesses ist bekannt, daß aus der beträchtlichen Anzahl der Spermatozoen, welche sich zur Befruchtung dem Ei nähern, in der Regel nur ein einziges Spermatozoon in das Ei gelangt und die Befruchtung herbeiführt. Das Ei wird durch das Eindringen des Spermatozoons in einen Zustand versetzt, welcher das Eindringen mehrerer Samenfäden nicht zuläßt. Es sind jedoch Tierarten bekannt, bei welchen regelmäßig mehrere Spermatozoen in das Ei eindringen, und diese Erscheinung wird in der Zeugungsphysiologie als *physiologische Polyspermie* bezeichnet. Wenn man bei anderen Tierformen auch der Mehrbefruchtung (Polyspermie) manchmal begegnet, so tritt sie hier als anomale Erscheinung auf, und zwar entweder, indem zwei Spermatozoen oder mehr *auf einmal, gleichzeitig* in das Ei eindringen oder nacheinander, wenn das Ei derart verändert ist, daß nachträgliches Eindringen der Samenfäden nach bereits erfolgter Befruchtung möglich ist.

Die *physiologische Polyspermie* wurde zuerst von RÜCKERT<sup>1)</sup> bei den Seelachern entdeckt (Abb. 111) und genau beschrieben; sodann wurde sie auch bei vielen anderen Wirbeltieren und Wirbellosen beobachtet. OPEL hat sie bei Reptilien, PATTERSON und HARPER bei Vögeln; nach den Angaben von FICK und BRAUNS soll sie auch bei Urodelen vorkommen. Wir sehen daraus, daß bei polyecytalen Eiern, in denen eine größere Dentoplasmamenge vorhanden ist, auch die *physiologische Polyspermie* vorkommt.

<sup>1)</sup> RÜCKERT, J.: Über physiol. Polyspermie bei merobl. Eiern. Anat. Anz. Bd. 7. 1892.  
— RÜCKERT, J.: Die erste Entwicklung des Eies der Elasmobranchier. Festschr. f. Kupffer. Jena: Fischer 1899. — RÜCKERT, J.: Über Polyspermie. Anat. Anz. Bd. 37. 1910.

Bei Wirbellosen hat die physiologische Mehrbefruchtung HENKING bei Insekten und MONTGOMERY bei Spinnen, K. BONNEVIE bei Bryozoen gesehen.

Bei den Tierformen, bei welchen die physiologische Polyspermie vorkommt, gelangt nur ein Spermatozoenkopf zur Kopulation mit dem weiblichen Vorkerne,

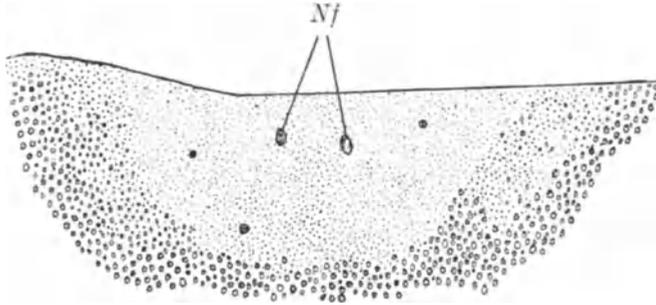


Abb. 111. Schnitt durch die Keimscheibe eines Selachierembryos. p. n. pronuclei, m. überzählige Spermaköpfe. (Nach RÜCKERT.)

während die anderen Spermatozoen nur eine ganz sekundäre Rolle spielen. Sie werden von sog. *Merocytenkernen* (Abb. 111), welche natürlich eine reduzierte Chromosomenanzahl enthalten. Umgeben von besonderen Plasmaterritorien, stoßen sie einander ab. Nach der zweiten Furchungsteilung verlassen die Spermakerne, welche bei der polyspermen Befruchtung in das Ei gelangt sind und die mit dem Eikern nicht kopuliert haben, die Keimscheibe. Sie werden von den Sphären der Furchungskerne in das Dotterterritorium hinausgedrängt, wo sie bald zugrunde gehen.

Die *abnorme Polyspermie* ist entweder durch Zufall veranlaßt, indem zugleich mehrere Spermaköpfe in das Ei gelangen, oder sie kann auch künstlich hervorgerufen werden. *Polyspermie* kann nach den Angaben von O. und R. HERTWIG durch chemische, thermische und mechanische Eingriffe herbeigeführt werden, und zwar wird die Zahl der befruchtenden Spermatozoen in demselben Maß vermehrt, als man die Intensität und die Einwirkungsdauer der angewandten Agenzien gesteigert hat. Nur bei Erwärmung scheint der Punkt einzutreten, von welchem ab die Vermehrung der Spermatozoen nicht allein aufhört, sondern die Befruchtung sogar ganz unterbleibt, ein Punkt, der übrigens noch genauer verfolgt zu werden verdient [O. und R. HERTWIG<sup>1</sup>], S. 135].

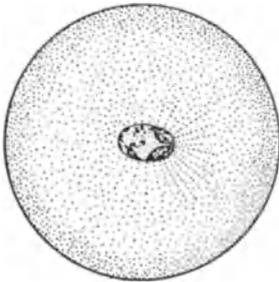


Abb. 112. Disperm befruchtetes Echinusei. Kopulation der drei Vorkerne. (Nach dem Präparat des embryol.-biol. Inst. der Jug. Univ. in Krakau.)

Bei Echiniden gelangen in der Regel die Spermatozoen, welche in das Ei eingedrungen sind, zur Kopulation mit dem Eikern, so daß hier nicht Monokaryogamie, sondern Polykaryogamie stattfindet.

Abb. 112 stellt die Kopulation von zwei Spermaköpfen mit dem weiblichen Vorkern des Echinideneies dar.

BOVERIS<sup>2</sup>) klassische Arbeit, welche eine wirklich musterhafte Analyse

<sup>1</sup>) HERTWIG, O. u. R.: Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluß äußerer Agenzien. Jena 1887.

<sup>2</sup>) BOVERI, T.: Zellenstudien. VI. Die Entwicklung dispermer Seeigeleier. Jena: Fischer 1907.

der von ihm erhaltenen Resultate enthält, hat das Problem gelöst, warum man bei polysperm erzeugten Keimen fast nie auf normale Entwicklung rechnen kann. Die gründliche Erforschung des Entwicklungsverlaufes ergab, daß das Eindringen mehrerer Spermatozoen ins Ooplasma mehrere Spermazentren hineinführt und infolgedessen die Entwicklung statt mit der bipolaren mit der mehrpoligen Mitose beginnt. Es erscheint in solchem Ei ein Triaster oder Tetraaster, und die Chromosomen, welche vom Furchungskern abstammen, „sind nicht für bestimmte Zentrenpaare prädestiniert, sondern ihre Einordnung zwischen die Sphären einer mehrpoligen Figur ist Sache des Zufalls“ (BOVERI). Die Chromosomen sind voneinander qualitativ verschieden. Diese anomale Verteilung von verschiedenwertigen Chromosomen an die Tochterkerne, also abnorme Kombinationen der Chromosomen, und der daraus folgende Mangel an allen zur normalen Entwicklung erforderlichen chromatischen Elementen liegen der Pathologie der dispermen Keime zugrunde.

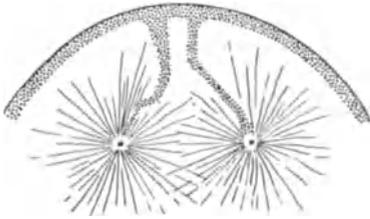


Abb. 113. Froschei, disperm befruchtet mit Pigmentbahnen der Spermaköpfe.



Abb. 114. Froschei, disperm befruchtet mit 3 Synergiden. (Nach BRACHET.)

Sehr interessant sind die Resultate der Arbeiten der belgischen Forscher BRACHET<sup>1)</sup> und HERLANT<sup>2)</sup> über die Polyspermie bei Anuren. Durch erhöhte Spermakonzentration konnte BRACHET veranlassen, daß bei der Besamung in das Froschei 2—100 Spermatozoen hineindringen. Mit solchen Spermatozoen dringt auch das oberflächliche Pigment ein, so daß die Bahn, welche von Spermaköpfen passiert wurde, sich eklatant markiert (Abb. 113). Bei der Entwicklung solcher polysperm befruchteten Eier konnten Regulationserscheinungen beobachtet werden, welche den schlimmen uns bereits bekannten Folgen der Polyspermie vorzubeugen suchen: die einzelnen Spermaköpfe verschmelzen nicht wie bei Echiniden mit weiblichem Vorkern und bilden keine mehrpoligen Mitosen, sondern bemächtigen sich besonderer Plasmateritorien, die in dieser einheitlichen Plasmamasse voneinander unabhängige Bereiche bilden. BRACHET hat für diese Gebilde den Namen *spermatischer Synergiden* eingeführt (Abb. 114). Es ist sehr interessant, daß hier bei Amphibien, obschon nur ein Spermakern mit dem weiblichen Vorkern kopuliert, die anderen in das Ei eingedrungenen Spermakerne hier nicht wie bei Selachiern zugrunde gehen, sondern als Kernapparat in dem weiteren Entwicklungsverlauf mitwirken. Die Karyokinesen verlaufen gleichzeitig in allen Synergiden. Die meisten daraus herstammenden

<sup>1)</sup> BRACHET, A.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 30. 1910; Arch. de zool. exp. et gén. Ser. 5, Bd. 6. 1910; Arch. de biol. Bd. 26. 1911.

<sup>2)</sup> HERLANT, M.: Recherches sur l'œufs di- et trispermiques de grenouille. Arch. de biol. Bd. 26. 1911.

Embryonen sterben ab, eine Anzahl von ihnen aber entwickelt sich wenigstens 4 Tage und kann ausgeschlüpfte, fast normale Larven ergeben.

Die cytologische Untersuchung der durch Polyspermie zur Entwicklung angeregten Froschkeime, welche HERLANT durchgeführt hat, hat zur näheren Ermittlung der kausalen Momente der Sterblichkeit der Embryonen und ihrer Asymmetrie beigetragen. Die Hypothese von BRACHET, daß die Entwicklungsschwierigkeiten entweder auf die Armut an Chromatin in den Zellen, welches von reduzierten Spermakernen her stammt, oder auf die Manifestation von spezifischen Eigentümlichkeiten, die jedem Spermatozoon inhärieren, zurückzuführen sind, hat durch HERLANTS Untersuchungen eine weitere Stütze gewonnen. Nähere Besprechung dieser Arbeit ist hier nicht möglich.

Wir müssen noch auf das Problem eingehen, welche Faktoren und Einrichtungen in den monosperm befruchteten Eiern die Polyspermie verhüten, d. i. das Eindringen anderer Samenfäden in das bereits befruchtete Ei verhindern.

In Anbetracht dessen, daß nach dem Eindringen des ersten Spermatozoons in das Ei sich sofort an der Eioberfläche die Dottermembran abhebt, welche für die Spermatozoen undurchdringlich ist, drängt sich die Vermutung auf, daß diese Membran das Ei vor der Polyspermie bewahrt. Diese Erklärung hat sich jedoch nicht als stichhaltig erwiesen. Es ist bekannt, daß die Dottermembran sich von den Eiern einige Minuten nach der Befruchtung oft abschütteln läßt, was sehr leicht, z. B. an Echinideneiern, durchführbar ist.\* Wäre nur die Dottermembran das einzige Mittel, die Eier mechanisch vor der Polyspermie zu schützen, so müßte man erwarten, daß solche der Dottermembran beraubte Eier sich sofort polyspermisch befruchten lassen. Das ist jedoch nicht der Fall, und solche Versuche haben stets negative Resultate ergeben. Daraus geht hervor, daß nicht die Dottermembran selbst, sondern die Veränderungen, welche in dem Ooplasma nach dem Eindringen des ersten Samenfadens stattfanden, das Ei befruchtungsfähig gemacht haben. DELAGE hat darauf schon längst hingewiesen, daß das Ei zwei kritische Phasen durchmacht: die Reifungsphase, von welchem Moment an das Ei befruchtungsfähig wird, und den Moment des Eindringens des ersten Spermatozoons, von welchem ab die anderen Samenfäden nicht mehr einzudringen vermögen. DELAGE hat diese Erscheinung auf die Veränderungen im Protoplasma zurückgeführt. E. WILSON hat diesen Befund in seinen an Nemertineiern angestellten Experimenten noch erweitert: nicht nur ganze Eier, sondern auch kernlose Eifragmente, welche also nur das Protoplasma enthalten, sind vor der Reifung und *nach* der Befruchtung nicht mehr befruchtungsfähig.

Das, was wir hier gesagt haben, ist nur Negatives in bezug auf die Bedeutung der Dottermembran und Konstatierung der Tatsache, daß das veränderte Ei-protoplasma das weitere Eindringen der Samenfäden ausschließt. Was sind das aber für Modifikationen? HERLANT, welcher bekanntlich die repulsive Wirkung der um die Spermaköpfe gruppierten Protoplasmaabereiche annahm, vertritt die Meinung, daß es eben die Spermatozoen sind, welche der Polyspermie entgegenarbeiten. Das Abstoßungsvermögen innerhalb einer Synergide soll hier einen verhindernden Einfluß auf andere Samenfäden ausüben. In gewissen Fällen kann dieser Einfluß eine Bedeutung haben, sie scheint mir aber sehr beschränkt zu sein: sogar bei den polylecythalen Eiern, wo diese repulsive Aktion doch am stärksten auftritt, ist die Polyspermie die Regel; bei den Echiniden wieder, bei denen die Polyspermie als Anomalie auftritt, kann man die Repulsion nicht wahrnehmen. Ich will den Ansichten von BRACHET und HERLANT nicht widersprechen, aber mir scheint mit dieser Annahme das Problem nicht voll-

ständig gelöst zu sein. Die Repulsion in Synergiden ist höchstens nur ein Moment, aber nicht das Wesen der Sache.

Die Befruchtungshypothese von F. R. LILLIE erklärt die Monospermie der Eier durch die Bindung des im Ei enthaltenen Fertilisins. Das Fertilisin wirkt nach LILLIE bekanntlich als Amboceptor und verbindet sich während der Befruchtung mit dem Receptor des Eies und des Spermatozoons. Das Spermatozoon fungiert also als Komplement. Diese bildliche Darstellung ist jedoch für mich keine Erklärung des Problems. Außerdem kann sie absolut nicht auf die polylecythalen Eier erweitert werden, in denen bekanntlich physiologische Befruchtung als Regel gilt. Außerdem hält diese Hypothese nicht stand, wenn wir beachten, daß die Polyspermie durch künstliche Eingriffe herbeigeführt werden kann (vgl. S. 152). In meinem Laboratorium hat J. BURY<sup>1)</sup> künstlich die Polyspermie durch niedere Temperatur hervorgerufen: die Echinideneier wurden 30–40 Minuten nach der Befruchtung, bei welcher die Dottermembran erzeugt wurde, auf eine Temperatur von 0° C gebracht. Bei dieser Temperatur drangen in die bereits monosperm befruchteten Eier mehrere Spermatozoen ein, und ihre Köpfe erfuhren im Eiinnern den Vakuolisierungsprozeß. Die Eigenschaft der Unfähigkeit zur Befruchtung wurde hier rückgängig gemacht.

Mir scheint die Lösung des Problems mit der Erkenntnis der Erscheinung der Plasmamodifikationen zusammenzuhängen, welche der Membranerzeugung zugrunde liegen. Es wurde nämlich festgestellt, daß nicht nur die durch Eindringen des Samenfadens hervorgerufene Membranbildung das Ei vor der Polyspermie schützt, sondern auch die künstliche Anregung des Ooplasmas zur Dottermembranerzeugung die Veränderungen im Ooplasma herbeiführt, welche das Ei befruchtungsunfähig machen. Behandelt man das Ei mit fettsäure- oder CO<sub>2</sub>-haltigem Seewasser und bringt es sodann in normales Seewasser zurück, so wird dadurch das Ooplasma zur Membranbildung angeregt. Ein solches Ei kann nicht mehr befruchtet werden, auch wenn man es vor der Besamung von der Membran befreit.

Die Veränderungen, die sich im Protoplasma gleichzeitig mit der Membranbildung abspielen, haben sowohl chemisch-physiologischen als physikalischen Charakter. Aus den Studien von J. LOEB, WARBURG<sup>2)</sup> und BURGE<sup>3)</sup> ist bekannt, daß in diesem Moment die Oxydationsprozesse, also dissimilatorische Vorgänge, sehr beträchtlich gesteigert sind. Aber für unser Problem scheinen mir die physikalischen Veränderungen der Plasmaeigenschaften von größter Bedeutung zu sein: Die Untersuchungen von HEILBRUNN<sup>4)</sup>, welcher nachgewiesen hat, daß alle Substanzen, welche die Membranbildung veranlassen, die Oberflächenspannung erniedrigen, sollen hier auch beachtet werden. Die Änderung der Oberflächenspannung kann wahrscheinlich für das Eindringen des Samenfadens maßgebend sein. Diese Erniedrigung der Oberflächenspannung könnte vielleicht durch gewisse äußere Faktoren gehemmt werden, was die künstliche Polyspermie hervorrufen könnte.

<sup>1)</sup> BURY, J.: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 36. 1913.

<sup>2)</sup> WARBURG, O.: Über Oxydation in lebenden Zellen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66. 1910.

<sup>3)</sup> BURGE, W. E., u. E. L. BURGE: An explanation for the Variations in the intensity of oxidation in the life-cycle. Journ. of exp. zool. Bd. 32. 1921.

<sup>4)</sup> HEILBRUNN: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 46. 1924.

# Physikalische und chemische Eigenschaften des Spermas und der Eisubstanzen, nebst Umbau von Körperorganen in Generationsorgane<sup>1)</sup>).

Von

**H. STEUDEL**

Berlin.

## Zusammenfassende Darstellungen.

Frühere Zusammenstellungen und ältere Literatur findet man u. a. in W. NAGEL: Handb. d. Physiol. d. Menschen. Bd. II, S. 46 u. 86. Braunschweig: F. Vieweg & Sohn 1907. — OPPENHEIMER: Handb. d. Biochem. Bd. II, 1, S. 268; Bd. III, 1, S. 344 u. 433. Jena: G. Fischer 1910. — ASHER-SPIRO: Ergebn. d. Physiol. Jg. III, 1, S. 48. 1904; Jg. V, S. 768. 1906. Wiesbaden: J. F. Bergmann.

Den Untersuchungen über die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Spermas und der Eisubstanzen sind meist enge Grenzen gezogen, denn das Material, an Menge fast immer sehr gering, ist nur schwierig zu beschaffen, gewöhnlich nur zu ganz bestimmten Jahreszeiten während der Brunstperiode: auch dann lassen sich nur in ganz besonders günstig liegenden Fällen genügende Quantitäten lebend-frischen reifen Materials sammeln.

So sind denn auch die Angaben über die Eigenschaften des Spermas und der Eisubstanzen, was die große Mehrzahl der Tiere anbetrifft, höchst aphoristisch, und nur über die Geschlechtsprodukte einzelner weniger Tierarten ist man genauer unterrichtet. Die Spermatozoen und Eier verschiedener Fischarten, besonders des Herings, und die Eier aus unserem Geflügelhofe, vor allem des Haushuhns, haben das Material geliefert, an dem die meisten Untersuchungen über das *chemische* Verhalten gemacht sind. Soweit sich die *physikalischen* Eigenschaften mit Hilfe geringer Mengen bestimmen ließen, sind auch andere Tierarten untersucht. Ein zusammenhängendes Bild läßt sich aber aus den einzelnen Beobachtungen nur schwer konstruieren, zumal große Unsicherheit darüber besteht, ob die bei einer Tierart gewonnenen Resultate ohne weiteres verallgemeinert werden dürfen. So ist es erklärlich, daß wir morphologisch mit Hilfe des Mikroskops über die feinsten Einzelheiten des Baues und der Entwicklung der Geschlechtsprodukte unterrichtet sind, daß wir aber über die stofflichen Grundlagen der Formen und ihre Veränderung nicht in gleichem Maße orientiert

---

<sup>1)</sup> Eine vollständige Aufzählung aller Arbeiten, die sich mit dem in der Überschrift genannten Thema beschäftigen, würde weit den hier zur Verfügung stehenden Raum überschreiten. Es ist deshalb auf eine Wiederholung aller schon in früheren Handbüchern zusammengestellten Beobachtungen verzichtet. Ältere Angaben sind nur da aufgenommen, wo sie durchaus zum Verständnis der neuen Resultate notwendig waren; von den neueren Arbeiten sind ebenfalls nur die allerwichtigsten besprochen worden.

sind. Dabei bleibt es noch eine offene Frage, ob die Funktion einer Zelle, hier einer Geschlechtszelle, sich nicht ändern kann, auch wenn morphologisch keine Veränderung nachweisbar ist.

## 1. Das Sperma.

### a) Physikalische und chemische Eigenschaften des menschlichen Spermas.

Die bei einer Ejaculation entleerte Menge beträgt im Durchschnitt 3—5 ccm. Es sind im Maximum 5—6 ccm beobachtet; bei rasch aufeinanderfolgenden wiederholten Entleerungen nimmt die Menge anscheinend ab, um sich aber sehr bald wieder (nach 12 Stunden) auf den Normalzustand einzustellen.

Das ejaculierte Sperma ist von weißer oder weißlich-gelber *Farbe*, hat ein milchiges Aussehen und eine dickflüssige Beschaffenheit. In den ersten Minuten nach der Entleerung gelatiniert die fadenziehende klebrige Flüssigkeit, um sehr bald wieder dünnflüssiger zu werden. Die weiße Farbe rührt wie bei der Milch von der Lichtreflexion an den im Sperma suspendierten körperlichen Bestandteilen her, einige wollen dabei auch dem im Spermaserum vorhandenen Lecithin und dem Eiweiß eine Rolle zuschreiben.

Das *spezifische Gewicht* wird von LODE<sup>1)</sup> zu 1021—1040 (im Mittel 1036) angegeben, SLOWTZOFF<sup>2)</sup> hat es zu 1021—1040 bestimmt. Die *Reaktion* ist schwach alkalisch und entspricht nach SLOWTZOFF einer 0,147—0,148proz. Natronlauge.

Das Sperma hat einen schwachen charakteristischen Geruch, den man früher der Gegenwart des Spermins zugeschrieben hat. Der Geruch ist aber ähnlich dem mancher Amine, und da solche Körper unter den Eiweißaporrhogenen vorkommen (es riecht z. B. das freie Arginin und das freie Lysin spermaähnlich), so ist es naheliegend anzunehmen, daß der spezifische Spermageruch durch Eiweißabkömmlinge basischer Natur verursacht wird. Am Heringssperma ist jedenfalls nachgewiesen, daß der charakteristische Spermageruch durch das Agmatin verursacht wird [STEUDEL und SUZUKI<sup>3)</sup>].

Da das Sperma eine Suspension von Spermatozoen in einem Sekret der akzessorischen Geschlechtsdrüsen ist, so können chemische Analysen des gesamten Spermas nur einen sehr bedingten Wert haben. Über die aus älteren Zeiten stammenden, wenig sagenden Bestimmungen von löslichen und unlöslichen sog. Eiweißfraktionen ist man denn auch nicht hinausgekommen. Es sind z. B. von SLOWTZOFF folgende Analysenzahlen veröffentlicht worden:

In 100 Teilen frischen menschlichen Spermas sind enthalten:

Wasser . . . . .	90,32
Trockensubstanz . . . . .	9,679
Salze (wasserlöslich) . . . . .	} 0,901
„ (wasserunlöslich) . . . . .	
Organische Substanzen . . . . .	8,778
Ätherextrakt . . . . .	0,169
Wasser- und alkohollösliche Extraktivstoffe . . . . .	6,109
Hitzekoagulable Eiweißkörper . . . . .	2,092

Die Zusammensetzung der Asche des Spermas wird von SLOWTZOFF wie folgt angegeben: Auf 100 Teile Asche kommen 29,05% NaCl, 3,12% KCl, 11,72%

<sup>1)</sup> LODE, A.: Untersuchungen über die Zahlen- und Regenerationsverhältnisse der Spermatozoiden bei Hund und Mensch. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50, S. 278. 1891.

<sup>2)</sup> SLOWTZOFF, B.: Zur Chemie des menschlichen Spermas. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35, S. 358. 1902.

<sup>3)</sup> STEUDEL, H. u. K. SUZUKI: Zur Histochemie der Spermatogenese. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 1. 1923.

SO<sub>4</sub>, 22,40% CaO und 28,79% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. ALBU<sup>1)</sup> gibt folgende Werte an: 17,2% Cl, 3,17% S, 9,828% P, 1,91% Ca, 2,14% Mg, 0,269% K und 9,34% Na.

Die von SCHREINER aus menschlichem Sperma gewonnene und als Spermin beschriebene Base konnte von vielen Nachuntersuchern nicht wiedergefunden werden; der letzte, der sich mit dem Nachweis des Spermins beschäftigte, WREDE<sup>2)</sup>, hat zwar aus menschlichem Sperma geringe Mengen einer Base isolieren können, die sich aber nicht wie Spermin verhielten, und die vor allen Dingen auch keine für Spermin stimmenden Analysenzahlen lieferten. In der Arbeit von WREDE findet man eine gute Übersicht über die bisherige Sperminliteratur.

### b) Physikalische und chemische Eigenschaften des Pferdespermas.

Außer dem menschlichen Sperma hat man in ähnlicher Weise, wie eben beschrieben, noch das Sperma einiger Tierarten untersucht, aber die Untersuchungen sind nicht vollständig durchgeführt, schon wegen Materialmangels, und sie haben auch nichts wesentlich anderes ergeben wie die Untersuchung des menschlichen Spermas. Nur am *Pferde* sind aus praktischen Gründen der Tierzucht in Japan von YAMANE<sup>3)</sup> größere Reihen von Untersuchungen angestellt, die manches Interessante ergeben haben. Das Sperma war auf einer Deckstation von den dort stationierten Hengsten mit Hilfe der Condommethode gewonnen. Diese Art der Gewinnung des Spermas ist entschieden die beste; um die Samenflüssigkeit rein zu erhalten ist es aber wichtig, den Penis mit warmem Wasser zu waschen und von Smegma zu befreien. Zentrifugiert man den Condominhalt, so findet man, daß es schwierig ist, absolut reines Sperma zu gewinnen. Meist liegt trotz der angewandten Mühe eine kleine Menge graulichen Smegmas am Boden des Zentrifugiergefäßes. Das Sperma des Pferdes ist im allgemeinen dünnflüssig, bildet beim Schütteln mit Luft einen sehr schwer verschwindenden Schaum und hat einen salzigen Geschmack. Das frische Sperma hat einen eigentümlichen, aber nicht unangenehmen Geruch, der an Pferdeharn erinnert, bei seiner Zersetzung wird jedoch der Geruch stechend und sehr unangenehm. Die Reaktion ist gegen Lackmus und Methylorange alkalisch, aber gegen Phenolphthalein neutral. Die Farbe des Spermas ist milchweiß; mit Beimengungen von Smegma wird sie grauweiß oder bräunlichweiß. Das milchige Aussehen des Spermas rührt einerseits von den darin suspendierten Spermatozoen und andererseits von den Eiweißstoffen der Zwischenflüssigkeit her. Beim Stehen sinken die Spermatozoen allmählich zu Boden, und nach einigen Stunden trennt sich die weiße Spermatozoenmasse von der fluorescenten Zwischenflüssigkeit ab.

Die bei einer Ejaculation abgegebene Spermamenge schwankt innerhalb weiter Grenzen; sie soll bis zu 300 ccm betragen können, gewöhnlich findet man aber Mengen von 50—100 ccm. Zwischen jungen und alten Tieren ist in dieser Beziehung kein Unterschied zu konstatieren. Bei täglich ein- bis zweimaliger Deckung wird die Spermamenge nicht merklich verringert. Das spezifische Gewicht des Spermas liegt zwischen 1,0100—1,0155; die Menge der Trockensubstanz zwischen 1,7860 und 3,7827. Die niederen Werte, die durch auf-

<sup>1)</sup> ALBU: Über den Aschengehalt einiger Sekrete des Körpers (Magensaft, Faeces, Sperma). Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 5, S. 17. 1908.

<sup>2)</sup> WREDE, F. u. E. BANIK: Zur Kenntnis des Spermins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 131, S. 38. 1923.

<sup>3)</sup> YAMANE: J.: Studien über die physikalische und chemische Beschaffenheit des Pferdespermas mit besonderer Berücksichtigung der Physiologie der Spermatozoen. Journ. of the Coll. of agriculture, Hokkaido imp. univ., Bd. 9, S. 161. 1921.

einanderfolgende Deckungen verursacht werden, können nach einer mehrtägigen Pause sich wieder erhöhen. Die Spermamenge hat aber an und für sich nichts mit dem spezifischen Gewicht und dem Wassergehalt zu tun. Trennt man durch Zentrifugieren die Spermatozoen ab, so erhält man das sog. *Spermaserum*, das nur noch eine geringe Menge Prostatakörner enthält.

#### α) *Spermaserum*.

Das *Spermaserum* des Pferdes ist normalerweise dünnflüssig, weißlich getrübt und deutlich fluoreszierend. Der Geruch, Geschmack und die Reaktion des Serums sind natürlich die gleichen wie die des ganzen Spermas. Das spezifische Gewicht liegt zwischen 1,0099 und 1,0143, der Gehalt an Trockensubstanz zwischen 2,396 und 2,684%. Die Menge anorganischer Bestandteile des Serums ist ziemlich konstant und beträgt rund 0,9% des frischen Serums resp. 35% der Trockensubstanz. Qualitativ handelt es sich um die allgemein im Tierkörper vorhandenen Aschenbestandteile Na, K, Ca, Mg, Cl, SO<sub>4</sub>, CO<sub>3</sub> und PO<sub>4</sub>. Auf 100 Teile Asche wurden gefunden im Durchschnitt: 13,40 K<sub>2</sub>O, 38,11 Na<sub>2</sub>O, 3,71 CaO, 1,57 MgO, 1,87 SO<sub>4</sub>, 48,88 Cl und 3,89 PO<sub>4</sub>. Das Verhältnis von K und Na beträgt 1:2,5; das Verhältnis von Ca zu Mg ist 3:1; dasjenige von PO<sub>4</sub>:CaO 1:1. Die größtmögliche Konzentration von NaCl beträgt 0,672 g pro 100 ccm frischen Serums. Über die Samenzwischenflüssigkeit beim Lachse, die von MIESCHER<sup>1)</sup> untersucht ist, siehe S. 163. Von organischen Bestandteilen des Spermaserums des Pferdes sind spärliche Mengen von Eiweißkörpern gefunden worden, unter denen sich nicht nur Albumin, Globulin, Mucin, sondern auch Albumosen befanden. [Nach SLOWTZOFF<sup>2)</sup> kommen im Pferdesperma 0,537% des frischen Spermas an Albumosen vor.] Zucker ist im Spermaserum nicht nachweisbar; die Menge des Ätherextraktes ist ganz minimal, sie scheint von der Häufigkeit der Deckungen abhängig zu sein.

Bei Verwendung von Methylorange als Indicator fand sich eine titrierbare Alkalescenz von 0,081—0,155% NaOH. Durch täglich aufeinanderfolgende Deckungen wird die Alkalescenz verringert. Ein beträchtlicher Teil der Säure wird für die nicht dialysable Fraktion, d. h. die Eiweißkörper des Spermas, verbraucht, um den Farbumschlag mit Methylorange zu erreichen. Diese Menge beträgt etwa  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  vom Gesamtalkali. Es ist also erklärlich, daß die titrierbare Alkalimenge sich bei aufeinanderfolgenden Deckungen erniedrigt, da sie vom Gehalt an Eiweißkörpern in hohem Grade beeinflußt wird, und da die Menge der Eiweißkörper durch häufige Deckungen sich verringert.

Die aktuelle Alkalescenz ist sehr gering, die Wasserstoffionenkonzentration liegt etwa bei  $10^{-7}$  (Neutralrot und *p*-Nitrophenol als Indicator). Die Reaktion des Spermaserums ist also nicht weit von der absoluten Neutralität entfernt.

Die Gefrierpunktserniedrigung beträgt für das Serum des Pferdespermas im Durchschnitt 0,608° (für den Menschen gefunden: 0,550°, für den Hund 0,603°—0,59°, für das Pferd 0,557°) [SLOWTZOFF<sup>3)</sup>]. Wenn die Werte auch ziemlich variabel sind, so liegen die niedrigsten doch noch höher als diejenigen für das Blut; das Sperma stellt also dem Blute gegenüber immer eine hyperosmotische Flüssigkeit vor.

Läßt man einen Tropfen Pferdesperma auf dem Objektträger an der Luft antrocknen, so bekommt man ausnahmslos zahlreiche, schon mit unbewaffnetem Auge erkennbare, farblose farnblattartige Krystalle, die sehr hygroskopisch

<sup>1)</sup> MIESCHER, F.: Histochemische Arbeiten. Leipzig: F. C. W. Vogel 1897.

<sup>2)</sup> SLOWTZOFF, B.: Zitiert auf S. 157.

<sup>3)</sup> SLOWTZOFF, B.: Sur la composition biochimique du liquide supermatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, S. 5. 1916.

sind und nichts anderes als die wasserlösliche Aschenportion des Spermas vorstellen. Die Krystalle bestehen aus Na, K, Ca, Mg, Cl, SO<sub>4</sub> und PO<sub>4</sub>. Außer den krystallisierten Salzen treten keine anderen, den BÖTTCHERSCHEN ähnliche Krystalle im Pferdesperma auf. Auch SLOWTZOFF konnte kein Spermin im Pferdesperma auffinden. Weder die FLORENCESCHE noch die BARBERIOSCHE<sup>1)</sup> Reaktion tritt im Pferdesperma auf, mag es sich um frisches oder verdorbenes Material handeln.

### β) Spermatozoen.

Die mikroskopische Untersuchung des ejaculierten Spermas zeigt, daß es normalerweise folgende morphologische Elemente enthält: 1. Spermatozoen, 2. Prostatakörner, 3. Leukocyten, 4. Epithelien.

Was die Prostatakörner des Pferdes anbetrifft, so sind es runde, farblose und homogene Gebilde, welche kaum die halbe Größe eines roten Blutkörperchens zeigen. Sie kommen in ziemlich reichlichen Mengen im Pferdesperma vor und bewegen sich tänzelnd und glitzernd im Gesichtsfelde umher; doch fehlt ihnen die Eigenbewegung. Nach YAMANE bestehen die Prostatakörner beim Pferde nicht aus Lecithin, weil sie in Alkohol und Äther unlöslich sind und durch Osmiumsäure und Sudan III nicht gefärbt werden. FÜRBRINGER<sup>2)</sup>, POSNER und RAPAPORT hatten das früher angenommen. Sie bestehen auch nicht, wie BERING<sup>3)</sup> meinte, aus Calciumcarbonat, noch stellen sie Corpora amylacea vor, weil sie weder beim Trocknen auskrystallisieren noch sich mit Jodschwefelsäure färben. YAMANE möchte sich vorläufig aber auch noch nicht der Meinung BJÖRLINGS<sup>4)</sup> anschließen, der viele Prostatakörner, vielleicht alle, für Teilchen von Leukocyten ansieht.

Die Spermatozoen sind schwerer als das Serum und sinken deshalb in dieser Flüssigkeit unter. Sie ballen sich bald zu Klumpen zusammen. Das spezifische Gewicht solcher Klumpen, nach der Methode von HAMMERSCHLAG bestimmt, stellt sich auf 1096—1099. Ein Spermatozoenklumpen wird in ein Gemisch von Chloroform und Benzol von etwa dem spez. Gewicht 1050 gebracht und die Mischung durch weiteren Zusatz von Chloroform oder Benzol so eingestellt, daß der Klumpen gerade in der Mitte schwebt. Hierauf wird das Gewicht der Mischung mit dem Araometer bestimmt.

Die Feststellung der Zahlenverhältnisse der Spermatozoen wurde im Sperma zuerst von LODE<sup>5)</sup> beim Hunde und Menschen mittels des THOMA-ZEISSCHEN Blutkörperchenzählapparates unternommen.

Nach seinen Ermittlungen sinkt die Zahl der Spermatozoen stetig, wenn die Spermaentziehungen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführt werden; dieselbe beträgt am 3. Tage kaum mehr als die Hälfte der Zahl vom 1. Versuchstage. Ferner wurde gefunden, daß der Gehalt an Spermatozoen bei den innerhalb weniger Stunden vorgenommenen Spermaentziehungen viel schneller sinkt und schon in der dritten Periode verschwindend klein ist. In der vierten Periode finden sich überhaupt keine Spermatozoen mehr.

<sup>1)</sup> BARBERIO, M.: Neuer Beitrag zu meiner Spermareaktion. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 5. 1911.

<sup>2)</sup> FÜRBRINGER, P.: Untersuchungen über die Herkunft und klinische Bedeutung der sog. Spermakrystalle. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. 1881.

<sup>3)</sup> BERING, F.: Untersuchungen über Prostatasekret, insbesondere die Corpora amyloidea. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 75. 1905.

<sup>4)</sup> BJÖRLING, E.: Woraus bestehen die Prostatakörner? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 103. 1910.

<sup>5)</sup> LODE, A.: Zitiert auf S. 157.

Ähnliche Beobachtungen machte IWANOFF<sup>1)</sup> auch an einem Hengste, wo bei häufig aufeinanderfolgenden Deckungen die Anzahl der Spermatozoen in einem Gesichtsfeld von über 50 bis auf 2 oder 3 herabsinkt.

LEWIS<sup>2)</sup>, der zuerst zahlenmäßig die Spermatozoen beim Pferde bestimmt hat, teilt mit, daß die Zahl der Spermatozoen in 1 ccm bei einem Hengste, der täglich einmal deckte, am 1. Versuchstage 131750 betrug, welche Zahl am 9. Tage bis auf 5840 sich verminderte. Bei an aufeinanderfolgenden Tagen täglich zweimal wiederholten Deckungen betrug die Zahl der Spermatozoen pro Kubikzentimeter Sperma zuerst 68 500 und im 20. Versuchsfalle 23 000.

Nach YAMANE schwankt bei einmaliger Deckung pro Tag das Volumverhältnis zwischen Spermatozoen und Sperma als Ganzem innerhalb 0,009—0,035. Das absolute Volumen der Spermatozoen, welches bei einer Ejaculation abgegeben wird, schwankt zwischen 0,455—1,750 ccm.

Die Zahl der Spermatozoen pro Kubikmillimeter schwankt zwischen 92 600 bis 283 400. Die Gesamtzahl der Spermatozoen in einem Ejaculat schwankt zwischen  $3704 \cdot 10^6$ — $14\,460 \cdot 10^6$ ; bei einem anderen Hengste  $6908 \cdot 10^6$  bis  $22\,672 \cdot 10^6$ . Der Gehalt an Spermatozoen und das spezifische Gewicht des Spermas verlaufen, wie auch LODE<sup>3)</sup> gefunden hat, überhaupt nicht parallel. Der Gehalt an Spermatozoen sowohl in 1 cmm Sperma als auch in der ganzen Menge von Sperma steht in sehr inniger Wechselbeziehung zur Häufigkeit der Deckungen; volumetrisch und numerisch ist der Spermatozoengehalt schon am 3. oder 4. Versuchstage um ca. die Hälfte verringert. Nach einer mehrtägigen Pause wird jedoch die frühere Zahl wieder erlangt. Es bestehen aber sichtlich trotz dieser großen Schwankungen auch noch individuelle Verschiedenheiten. Folgen die Deckungen innerhalb weniger Stunden aufeinander, so zeigen sowohl die Spermamenge wie die Zahl der Spermatozoen erhebliche Schwankungen. Einen annähernd parallelen Verlauf dagegen zeigen die Werte für die Zeiträume zwischen den Ejaculationen und die Gesamtzahl der Spermatozoen in diesen Ejaculaten. So sank der Gehalt an Spermatozoen in einem Ejaculate 7 Stunden nach der ersten Deckung schon auf  $\frac{1}{3}$ , 17 Stunden danach vermehrte er sich etwas, nach weiteren 7 Stunden sank er wieder, 17 Stunden später war er etwa aufs Doppelte angestiegen, fiel aber 10 Minuten danach auf  $\frac{1}{5}$ .

Die zur Reproduzierung der Spermatozoen erforderliche Zeit schätzte LODE<sup>3)</sup> beim Hunde auf 3—4 Tage. Nach den Versuchen von YAMANE scheint die Regenerationszeit nicht immer so lang zu sein; denn bei zweimaliger Deckung pro Tag zeigt schon 17 Stunden nach der letzten Deckung die Zahl immer eine Zunahme.

Die *chemischen Reaktionen der Pferdespermatozoen* gegen verschiedene Reagenzien, wie Alkalien, Säuren, Farbstoffe und Pepsinsalzsäure, ergeben eine völlige Übereinstimmung mit den schon von KÖLLIKER<sup>4)</sup>, MIESCHER<sup>5)</sup>, ZACHARIAS<sup>6)</sup> u. a. in bezug auf das Stiersperma usw. gemachten Angaben. Die Behauptung MIESCHERS, daß die gewebsbildende Grundlage der Stierspermatozoen zu den resistentesten Gewebssubstanzen gehöre, hat auch bei den Pferdespermatozoen ihre Gültigkeit.

<sup>1)</sup> IWANOFF, E.: De la fécondation artificielle chez les mammifères. Arch. sci. biol. Bd. 12, Nr. 4 u. 5. 1907. — IWANOFF, E.: Le processus d'éjaculation du Sperme chez les animaux domestiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80, Nr. 4. 1917.

<sup>2)</sup> LEWIS, L. L.: The vitality of reproductive cell. Oklahoma Stat. Bull. 1911, Nr. 96

<sup>3)</sup> LODE, A.: Zitiert auf S. 157.

<sup>4)</sup> KÖLLIKER, A.: Physiologische Studien über die Samenflüssigkeit. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 7. 1856.

<sup>5)</sup> MIESCHER, F.: Zitiert auf S. 159.

<sup>6)</sup> ZACHARIAS, E.: Die chemische Beschaffenheit von Protoplasma und Zellkern. Prograssus rei botanicae Bd. 3. 1910.

Von KÖLLIKER<sup>1)</sup> ist folgende Analyse der Pferdespermatozoen aus den Nebenhoden und dem Samenleiter angegeben worden: Wasser 81,960%; feste Stoffe 18,060%; organische Substanz 16,449%; anorganische Substanz 1,611%. Unter den anorganischen Substanzen sind nach YAMANE Calcium- und Magnesiumphosphat vorherrschend, während die Alkalichloride in verschwindend kleiner Menge auftreten. Das Verhältnis zwischen Mg und Ca beträgt 1:2,7, und dasjenige zwischen CaO und PO<sub>4</sub> 1:6,5. Die überwiegende Menge der Phosphorsäure ist natürlich auf die Nucleinsubstanzen, den Hauptbestandteil der Spermatozoenköpfe, zurückzuführen. Eisen konnte qualitativ nachgewiesen werden, aber ebensowenig wie die Alkalien quantitativ bestimmt werden.

### e) Physikalische und chemische Eigenschaften der Lachs- und Heringspermatozoen.

Von anderen Tieren hat man besonders die Spermatozoen des *Lachses* und des *Herings* untersucht.

Das Lachssperma gewinnt man nach MIESCHER<sup>2)</sup> von den geschlechtsreifen Tieren (im November) als rahmige Flüssigkeit, die man als „Lachsmilch“ bezeichnet. Am reinsten, als blendendweiße Creme, erhält man das Sekret vom lebenden Tier; bei toten Fischen fließt häufig etwas Galle, Harn oder Blut mit aus. Der Samen der Fische ist ein vollkommen einheitliches Produkt, keine akzessorischen Drüsen mengen ihre Produkte dem Sekret der Testikel bei, es handelt sich nur um Spermatozoen, suspendiert in einer verdünnten Salzlösung. Für manche Zwecke kann man sogar die Testikel ohne weiteres verwenden, denn in den enorm erweiterten Kanälen der Testikel sind solche Mengen von Spermatozoen angehäuft, daß man praktisch das ganze Organ einfach als Sperma ansehen kann. Die Testikel eines 20 pfündigen Lachses, im März ca. 15–20 g wiegend, betragen im November 300–400 g und darüber.

Die morphologische Struktur der Samenzellen kann hier nicht beschrieben werden; es sind im allgemeinen die gleichen Gebilde wie bei den übrigen Wirbeltieren. Sie bestehen aus Kopf, Schwanz und Mittelstück; der größte Längendurchmesser der Köpfe beträgt 3,3  $\mu$ , die größte Breite ist 2,5  $\mu$ , die Dicke etwa 1,3  $\mu$ .

Die physikalischen Verhältnisse der Lachsspermatozoen bieten nichts Besonderes, dagegen sind die Spermien das klassische Objekt geworden, an dem chemische Untersuchungen über die Zusammensetzung der Spermien angestellt worden sind. Denn da die Köpfe der Spermien morphologisch nur aus Kernsubstanzen bestehen, so ist in den Spermien ein Material gegeben, an dem man nicht nur in bezug auf das Sperma selbst und auf die chemische Physiologie der Fortpflanzung Untersuchungen anstellen konnte, sondern es lassen sich auch von ganz allgemeinen histochemischen Gesichtspunkten Untersuchungen über die Zusammensetzung der Zellkerne anstellen. In dieser Beziehung sind die Untersuchungen, die an den Fischespermien gemacht worden sind, von einer fast beispiellosen Fruchtbarkeit gewesen, und die Arbeiten, in denen FR. MIESCHER<sup>3)</sup> zuerst die Spermien des Lachses und einiger anderer Wirbeltiere untersucht hat, werden dauernd einen Ehrenplatz unter den physiologischen Untersuchungen einnehmen.

Sieht man sich geschlechtsreife männliche Lachse näher an, so findet man die enorm vergrößerten Hoden fast völlig blutleer. Der Blutgehalt des Organes,

<sup>1)</sup> KÖLLIKER, A.: Zitiert auf S. 161.

<sup>2)</sup> MIESCHER, F.: Zitiert auf S. 159.

<sup>3)</sup> MIESCHER, F.: Zitiert auf S. 159.

während der Entwicklungsperiode das Jahr hindurch oft sehr bedeutend, nimmt bei herannahender Geschlechtsreife sehr ab. Die Anämie erreicht schließlich einen solchen Grad, daß Oberfläche und Schnittfläche schneeweiß werden, und daß das Wasser, mit welchem eine solche Drüse zerrieben wird, nach Absetzung der Formelemente nur ganz schwach rötlich gefärbt ist. Die völlige Ausreifung findet man zuerst im oberen Teil des Hodens, von wo sie dann rasch nach unten fortschreitet. Es kann daher das Organ seiner größten Masse nach noch etwas bluthaltig sein, während das Vas deferens schon fertiges Sekret aus den obersten Partien enthält. Immer sind aber auch dann die Spermatozoen durch das ganze Organ fertig gebildet. Beim Karpfen sind die Unterschiede in der Reife zwischen verschiedenen Abteilungen der Drüse viel größer. Dieses Absperren der Blutzufuhr ist gewiß nicht ohne Bedeutung für die Reifung der Samenelemente und namentlich für die Loslösung derselben von ihrer Keimstätte.

Die chemische Untersuchung der Spermatozoen direkt im frischen Zustand bietet wenig Erquickliches. Man hat eine resistente Substanz vor sich, die fast allen Lösungsmitteln schwer zugänglich ist. Kalilauge und Sodalösung geben trübe Gallerten, durch Säuren in Fetzen fällbar, im Überschuß unlöslich. Reste von unzerstörten Samenzellen bleiben noch lange Zeit in der Gallerte suspendiert. Viel intensiver zerstörend als selbst kochende Kalilauge oder heiße konzentrierte Salzsäure wirkt Kochsalz- oder Salpeterlösung von 10—15%. Man schüttelt nur einen Augenblick, und sofort hat man einen durchscheinenden, schleimigen Gallertklumpen, der sich fast mit der Schere schneiden läßt und bei der mikroskopischen Prüfung keine erhaltenen Spermatozoen mehr zeigt. Unter dem Mikroskop läßt sich beobachten, daß es bei der Einwirkung des Kochsalzes die dicke Hülle des Kopfes ist, welche erblaßt, enorm aufquillt und schließlich unsichtbar wird. Mittelstück und Schwanz dagegen bleiben unverändert, erhalten sich sogar besser als in Wasser. In der gequollenen Masse sieht man meist ein oder mehrere runde glänzende Körnchen oder Tröpfchen ohne bestimmte Stellung. Dieselben sind nicht präformiert gewesen, sondern durch chemische Einwirkung des Salzes entstanden. Die durch Kochsalzlösung erhaltene Gallerte wird durch Wasser gefällt in durchscheinenden Fetzen, die allmählich schrumpfen und undurchsichtig werden. Mit angesäuertem Wasser erhält man völlig undurchsichtige, dichte, faserige, zäh elastische Massen; die Struktur der Samenzellen ist nicht wiederhergestellt.

Während so das frische Sperma für chemische Untersuchungen wenig geeignet ist, hat sich das mit Alkohol und Äther extrahierte Sperma als ein sehr dankbares Untersuchungsobjekt erwiesen. Man kann durch wiederholtes Waschen und Zentrifugieren mit destilliertem Wasser die Spermien von der Zwischenzellenflüssigkeit, die nur sehr wenig anorganische Salze und organische Verbindungen enthält, befreien. Bei dieser Operation gehen auch die Bestandteile des Schwanzes und des Mittelstücks in Lösung, und man erhält nach etwa dreibis viermaligem Zentrifugieren ein schweres, blendend weißes Pulver, das nur aus den völlig isolierten reinen Köpfen der Spermatozoen besteht. Extrahiert man dasselbe mit heißem Alkohol und Äther so lange, bis die Lösungsmittel nichts mehr aufnehmen, so erhält man die reinen Köpfe aus weißem, staubendes Pulver, das unbegrenzt lange aufgehoben werden kann. Das Alkoholätherextrakt der Spermien enthält wenig Fett, Lecithin und Cholesterin. In 100 Teilen trockenen Samens sind rund 14 Teile in Äther lösliche Stoffe enthalten, und von 100 Teilen Ätherextrakt kommen 53 Teile auf Lecithin und Cholesterin, 47 Teile auf Fett.

In der Samenzwischenflüssigkeit, die von MIESCHER<sup>1)</sup> untersucht ist, sollen

<sup>1)</sup> MIESCHER, F.: Zitiert auf S. 159.

Erdalkalien und Phosphorsäure fehlen. Das wäre ein völliger Gegensatz zu den Verhältnissen beim Pferdesperma. Außer an den Spermien des Lachses hat man auch an anderen Fischspermien Untersuchungen über den chemischen Aufbau angestellt. Bei den meisten Fischen ist aber Sperma immer nur in sehr beschränkten Quantitäten zu erhalten; es sind nur wenige Fische, die so massenhaft gefangen werden, daß eine Verarbeitung des Spermas möglich ist. Die Laichperiode muß ferner in die kältere Jahreszeit fallen, damit der Versand der Testikel ohne Gefahr des Verderbens stattfinden kann. Ein verständnisvolles Entgegenkommen der Fanganstalt gehört natürlich gleichfalls zu den notwendigen Voraussetzungen.

Am meisten ist aus den vorgenannten Gründen das Sperma des *Herings* verarbeitet worden, dessen Laichzeit in die erste Frühlingszeit fällt. Man kann zu dieser Zeit reife Heringstestikel fast in unbegrenzten Mengen erhalten. Aus den Testikeln lassen sich die Spermatozoen fast auf die gleiche Weise rein erhalten wie beim Lachse. Schwemmt man die isolierten Spermien in Wasser auf, so kann man ihr spezifisches Gewicht bestimmen, und wenn man nun im THOMAZEISSschen Blutkörperchenzählapparat ein bestimmtes Volumen auszählt, so kann man ungefähr das Gewicht einer einzelnen Spermie berechnen. Es ist auf diese Weise gefunden<sup>1)</sup> worden, daß ein Spermatozoon rund  $0,5 \cdot 10^{-14}$  g wiegt. Es ist wichtig, daß man diese Zahl wenigstens ihrer Größenordnung nach kennt, denn sie muß die Grundlage bilden, auf der man sich Vorstellungen über die bei der Befruchtung in Betracht kommenden Mengenverhältnisse der in Reaktion tretenden Massen machen kann. Die Trockensubstanz der Spermatozoen ist recht groß, beträchtlich größer, wie sonst bei tierischen Geweben gefunden wird. Es beträgt die Trockensubstanz eines Spermatozoons rund  $0,29 \cdot 10^{-14}$  g, das sind 54% des Gesamtgewichtes.

Zentrifugiert man die Spermien wiederholt mit destilliertem Wasser, so gehen wie beim Lachs die Bestandteile der Schwänze völlig in Lösung, und man behält die reinen Köpfe als schneeweißen, schweren, pulverigen Rückstand. Sie lassen sich leicht mit heißem Alkohol und Äther von geringen Mengen Fett und Lipoiden befreien, und man hat dann als Rückstand, analog wie bei den Lachsspermien, die absolut reine Kernsubstanz. An ihr sind nun sehr sorgfältige quantitative Bestimmungen ausgeführt. Sie zeigt eine sehr konstante Zusammensetzung; so wurde z. B. von MATHEWS<sup>2)</sup> gefunden, daß das Produkt im Mittel 6,07% P und 21,06% N enthält. Von mir<sup>3)</sup> sind als Mittel zahlreicher Analysen 6,42% P und 20,78% N gefunden. Vergleicht man damit die Zahlen, die MIESCHER für die reinen Köpfe der Lachsspermien angibt, so findet sich eine sehr nahe Übereinstimmung; MIESCHER gibt 5,43—5,83% P und 21,03—21,73% N an. Wählt man eine andere Methode der Isolierung der Köpfe, z. B. die Fällung mit Essigsäure, so werden nicht alle löslichen Eiweißkörper aus den Köpfen entfernt, und man erhält dann natürlich andere Werte. Ein solches Präparat liefert z. B. 3,28—3,60% P und 17,41—17,87% N. Daß in solchen Präparaten tatsächlich Eiweißkörper vorhanden sind, die in den mit Wasser ausgewaschenen Köpfen fehlen, kann man daran erkennen, daß die mit Essigsäure gefällten Präparate schwache MILLONSche Reaktion geben, was die reinen Köpfe nicht tun.

<sup>1)</sup> STEUDEL, H.: Gewichtsanalytische Versuche an mikroskopischen Objekten. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 136. 1923.

<sup>2)</sup> MATHEWS, A.: Zur Kenntnis der Spermatozoen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. S. 399. 1897.

<sup>3)</sup> STEUDEL, H.: Zur Histochemie der Spermatozoen. I. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 305. 1911; II. Bd. 73, S. 471. 1911.

Untersucht man nun solche rein isolierten Köpfe, so findet man sämtlichen Phosphor in Form von Nucleinsäure wieder. Die Bestimmung des Protamins ist nicht so ohne weiteres möglich, weil das Protamin mit Säuren extrahiert werden muß und die Nucleinsäure gegen freie Säure sehr empfindlich ist und sehr leicht zerstört wird. Man kann aber das Protamin indirekt bestimmen dadurch, daß man das bei der Säurespaltung gewonnene Arginin quantitativ bestimmt. Da der Arginingehalt des Protamins des Herings (des Clupeins) von KOSSEL<sup>1)</sup> sehr genau festgelegt ist, so kann man aus dem Arginingehalt die Menge des Protamins berechnen. Auf diese Weise konnte bewiesen<sup>2)</sup> werden, daß die reinen Köpfe, mit Wasser gewaschen und mit Alkohol und Äther bis zur Erschöpfung extrahiert, aus rund 69% Nucleinsäure und 23% Protamin bestehen. Rechnet man sich den Nucleinsäuregehalt aus, der nach meiner Nucleinsäureformel  $C_{43}H_{57}N_{15}O_{32}P_4$  verlangt ist, so findet man 73% Nucleinsäure. Die Menge Protamin, die für ein neutrales Salz der Nucleinsäure mit dem Protamin verlangt ist, ist 27%. Die Übereinstimmung zwischen den experimentell gefundenen Werten und den theoretisch verlangten ist also sehr befriedigend, wenn man bedenkt, daß komplizierte Isolierungsverfahren angewandt werden müssen, um zu solchen Zahlen zu kommen. MIESCHER hatte seinerzeit gemeint, daß noch eine andere Substanz in den wie oben beschriebenen Zellkernen vorhanden sei, weil seine analytischen Ergebnisse keine glatte Aufrechnung gestatteten. Das ist nach meinen Untersuchungen nun nicht der Fall; damals, als MIESCHER seine Untersuchungen anstellte, waren naturgemäß die Isolierungsverfahren der einzelnen Substanzen noch recht unvollkommen, und ferner waren die Substanzen selbst noch recht ungenügend bekannt. Erst mit der genaueren Erkenntnis und Formulierungsmöglichkeit der Nucleinsäure und der besseren Einsicht in den Bau der Protamine konnte man an die exakte Auflösung der Zellkernsubstanz mit besserem Erfolg herangehen. Daß diese Substanz tatsächlich ein neutrales Salz der Nucleinsäure mit dem Protamin ist, kann man in der Weise beweisen<sup>2)</sup>, daß man äquivalente Mengen von nucleinsaurem Natrium und von Protaminsulfat zusammenbringt; man erhält dann einen Niederschlag, der dieselben Analysenzahlen gibt wie das natürliche Produkt. Die beiden Körper unterscheiden sich nur in gewissen physikalischen Einzelheiten, ein Zeichen dafür, daß vielleicht die Molekulargrößen bei ihnen verschieden sind.

Da die Köpfe der Spermien histologisch und entwicklungsgeschichtlich aus Kernsubstanzen bestehen, so haben diese chemischen Untersuchungen über die Spermien weitgehende Konsequenzen für unsere Anschauungen über den chemischen Aufbau der Zellkerne überhaupt, und die Untersuchungen über die Spermien sind der Ausgangspunkt gewesen für eine Reihe von Arbeiten, die neues Licht in viele schwebenden Fragen der Zellkernchemie gebracht haben. So konnte man z. B. die Fragen nach den der Kernfärbung mit basischen Farbstoffen zugrunde liegenden Ursachen in exakter Weise nähertreten, und ich habe für diesen Zweck zunächst die Salze der Nucleinsäure mit basischen Farbstoffen, wie Malachitgrün, Krystallviolett und Methylblau, näher untersuchen lassen. Hierbei entstehen<sup>3)</sup> in Wasser äußerst schwerlösliche Verbindungen von intensiver Farbe, in denen die Nucleinsäure als vierbasische Säure genau wie in ihren anderen

<sup>1)</sup> KOSSEL, A.: Über die Konstitution der einfachsten Eiweißkörper. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 25, S. 165. 1898.

<sup>2)</sup> STEUDEL, H.: Zur Histochemie der Spermatozoen. III. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 83, S. 72. 1913.

<sup>3)</sup> FEULGEN, R.: Das Verhalten der echten Nucleinsäure zu Farbstoffen. I. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 73. 1912; II. Bd. 84, S. 309. 1913.

Salzen auftritt. Man kann nun<sup>1)</sup> colorimetrisch bestimmen, wieviel Farbstoff von den Spermienköpfen oder z. B. von nucleinsaurem Protamin aufgenommen wird, und berechnen, wieviel Farbstoff verlangt wird, wenn sich eine doppelte Umsetzung zwischen dem Farbsalz und dem nucleinsauren Protamin abspielen würde. Die experimentell gefundenen Zahlen sprechen nun in der Tat für solche Umsetzungen<sup>2)</sup>; für einfache Adsorptionen liegen die erhaltenen Zahlen für die aufgenommenen Farbstoffmengen viel zu hoch. Außerdem kommt hinzu, daß die Färbung durch Adsorption ganz anders aussieht wie die Färbung durch Salzbildung. Man kann sehr leicht Adsorptionsfärbungen erhalten, wenn man Nucleinsäure aus Farbstofflösungen mit Salzsäure ausfällt. Die Fällungen sind nur äußerst schwach gefärbt, und die Elementaranalysen solcher Niederschläge unterscheiden sich nicht von den Resultaten, die man bei der Analyse reiner Nucleinsäure erhält. Das ist ein Zeichen, daß die adsorbierten Farbstoffmengen nur sehr klein sein können. Auch colorimetrisch kommt man zu demselben Resultat. Ein Haupterfordernis bei *allen Färbungsversuchen* ist aber, daß man *analysenreine* Farbstoffe und wohlbekannte Gewebssubstanzen in Arbeit nimmt. Diese Forderung, die ja eigentlich ganz selbstverständlich ist, hat man leider bei den Untersuchungen über Zellfärbung gewöhnlich nicht befolgt, und so ist es erklärlich, daß wir über die Verhältnisse bei der Färbung eine so große Kontroverse und so verschiedene Ansichten haben.

Die handelsüblichen Farbstoffe sind meist für technische Zwecke „eingestellt“, d. h. sie sind mit Zusätzen versehen, die die Beständigkeit der Färbung erhöhen oder in anderer Weise die Brauchbarkeit des betreffenden Farbstoffes verbessern sollen. So erhalten gewisse Farbstoffe Zusätze von Dextrin, oder sie werden als Doppelsalze von anorganischen Basen in den Handel gebracht. Die Gegenwart von Aluminium- oder Zinksalzen in den Farbstoffen ist sehr häufig, und man kann natürlich mit solchen Substanzen, deren genaue Zusammensetzung man nicht kennt, auch keine klaren Resultate erhalten, wenn man versucht, mit ihnen so komplizierte Fragen, wie das Wesen der Zellfärbung, zu ergründen. Die bisherigen Versuche über Vitalfärbung leiden ebenfalls an diesem Mangel.

In ihrer weiteren Auswirkung haben die Untersuchungen über die Spermien den Anstoß gegeben, auch andere Zellkerne zu untersuchen und die Gruppe der „Nucleoproteide“ näher zu charakterisieren. Der Erfolg dieser Arbeiten<sup>3,4)</sup> ist der, daß wir heute sehr viel klarere und bestimmtere Anschauungen über die chemischen Bestandteile der Zellkerne haben. Die Nucleoproteide sind Salze der Nucleinsäuren mit basischen Eiweißkörpern, und der alte Streit über die Art der Bindung der Nucleinsäuren in den Nucleoproteiden konnte in einfacher Weise so entschieden werden, daß man künstlich z. B. aus nucleinsaurem Natrium und Histonsulfat einen Niederschlag erzeugte, der sich genau so verhielt wie das natürliche, aus den Kernen der Thymuszellen gewonnene Produkt.

Daß darüber hinaus auch die Untersuchungen auf die Chromoproteide und die Chondroproteide ausgedehnt wurden, und daß diese Körper auch als Salze basischer Eiweißkörper mit dem Hämochromogen z. B. oder der Chon-

<sup>1)</sup> STEUDEL, H. u. S. OSATO: Chemische Untersuchungen über Kernfärbung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 124, S. 227. 1922.

<sup>2)</sup> Siehe dazu auch SCHUHMACHER, J.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 73, S. 337. 1922.

<sup>3)</sup> STEUDEL, H.: Über das Nucleohiston. I. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 87, S. 207. 1913; II. Bd. 90, S. 291. 1914.

<sup>4)</sup> STEUDEL, H. u. E. PEISER: Über Nucleinsäure-Eiweißverbindungen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 298. 1922.

droitinschwefelsäure erkannt wurden, sei hier nur ganz kurz erwähnt<sup>1)</sup>. Außer den Heringsspermien und denen des Lachses sind noch eine ganze Reihe von anderen Tierspermien untersucht. Dabei hat sich ergeben, daß sich bei allen bisher untersuchten Tierklassen Nucleinsäure hat nachweisen lassen. Dagegen zeigt die basische Komponente manche Verschiedenheiten: bei manchen Fischarten ist statt des Protamins ein Histon gefunden; bei den höheren Tieren und beim Menschen steht die nähere Charakterisierung der Eiweißkomponente noch aus. Von KOSSEL<sup>2)</sup> sind eine ganze Anzahl von Analysen der basischen Komponenten einer Reihe von Fischen gemacht, auf die hier nur verwiesen werden kann.

Was den übrigen Anteil der Fischspermien anbetrifft, d. h. den Teil der Substanzen, die in Wasser, Alkohol oder Äther löslich sind, so bieten diese durchaus nicht das Interesse, das die eben beschriebenen Körper besitzen. In Wasser löslich ist ein Teil der anorganischen Salze, etwas Eiweiß, und im Alkohol- und Ätherextrakt findet man wenig Fette, Lecithin und Phosphatide, die nichts Besonderes bieten. Während man im allgemeinen in jedem tierischen Organ eine gewisse Menge Glykogen findet, ist bisher von einem Glykogenvorrat der Spermien noch niemals die Rede gewesen. Es haben sich bei näherer Untersuchung auch keine Anzeichen finden lassen, daß wesentliche Mengen von Glykogen in den Spermien vorhanden sind. Daraus ergeben sich für den Stoffwechsel der Spermien gewisse interessante Folgerungen, die bisher noch nicht näher verfolgt sind. Denn die Spermien z. B. des Herings sind unter günstigen Verhältnissen bis zu 8 Tagen lebensfähig und zeigen während dieser ganzen Zeit meist lebhafte Eigenbewegung. Das Betriebsmaterial für den Arbeitsstoffwechsel kann in diesem Falle nun nicht von den Kohlenhydraten herkommen; in welcher Weise überhaupt die Ausgaben ihres Stoffwechsels von den Spermien bestritten werden, ist bisher noch nicht untersucht.

Bei beginnender Reife wird bei den Fischen die Blutzufuhr zum Hoden fast abgestellt. Solche reifen Testikel sind fast blutleer; schneidet man sie durch, so erhält man ein weißes, rahmiges Sekret, das nur aus reifen Spermien besteht; denn auch das Bindegewebe ist bis auf geringe Reste verschwunden resp. spielt gegenüber den massenhaften Spermien gar keine Rolle. Wenn man solche Testikel verarbeitet und die Spermien durch Zusatz geringer Mengen von Essigsäure zur Koagulation bringt, so erhält man ein Filtrat, das den größten Teil der Extraktivstoffe der Testikel enthält. An einem solchen Filtrat lassen sich Untersuchungen anstellen über die Vorgänge, die sich bei der Entwicklung der Spermien im Hoden abgespielt haben müssen. Denn bei der fast abgestellten Blutzirkulation müssen in diesem Filtrat noch wesentliche Mengen von Eiweißbausteinen vorhanden sein, die bei der Umformung des zirkulierenden Eiweiß in Spermaeiweiß, also größtenteils Protamin, abgefallen sein müssen. Das Clupein z. B. ist aufgebaut aus Arginin, Alanin, Valin, Serin und Prolin; im Filtrat der Testikel dagegen sind gefunden<sup>3)</sup> außer geringen Mengen von Alanin Leucin, Tyrosin, Cystin, Tryptophan, Lysin und ein Körper, von dem es noch nicht entschieden ist, ob er Histidin oder Histamin ist. Weder Arginin noch Valin, Serin oder Prolin konnten in dem Filtrat gefunden werden. Es waren interessanterweise

---

<sup>1)</sup> STEUDEL, H. und E. PEISER: Experimentelle Beiträge zur rationellen Systematik der Eiweißkörper I. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 136, S. 75. (1924.) TAKAHATA, T.: Dasselbe II. Ebenda Bd. 136, S. 82. (1924.)

<sup>2)</sup> KOSSEL, A.: Weitere Mitteilungen über die Protamine der Fischspermien. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 163. 1913.

<sup>3)</sup> STEUDEL, H. u. K. SUZUKI: Zur Histochemie der Spermatogenese. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 1. 1923.

aber im Filtrat noch Kreatinin und ein Derivat des Arginins, das Agmatin, in beträchtlichen Mengen vorhanden, ein Zeichen, daß außer den gewöhnlich angenommenen Umsetzungen wohl auch noch unbekanntere Stoffumwandlungen bei der Reifung der Spermatozoen stattfinden. Das Kreatin wird gewöhnlich, weil sein Vorkommen in den Muskeln am auffallendsten ist, mit dem Stoffumsatz in diesem Organ in Zusammenhang gebracht; man muß aber doch wohl annehmen, daß es in jeder Drüse bei der Arbeit entsteht, trotzdem wir über seine Muttersubstanz noch ganz im unklaren sind. Da auch das Agmatin in nicht unbeträchtlichen Mengen gefunden wurde, so scheint auch ein gewisser Teil des Arginins noch weiteren Veränderungen zu unterliegen.

Man hat gelegentlich aus theoretischen Gründen und im Hinblick auf die bekannte BUNGESche Hämatogonhypothese auf das Vorkommen von Eisen im Sperma und Ei großen Wert gelegt. Die bei den Fischen gefundenen Mengen sind aber so gering, daß sie analytisch sich nicht genau bestimmen lassen<sup>1)</sup>.

#### d) Allgemeine Physiologie der Spermatozoen.

In der ejaculierten Spermasse befinden sich die Spermien in lebhafter Bewegung, und man hat vielfach den Einfluß von Änderungen des Milieus auf die Lebensfähigkeit und Beweglichkeit der Spermien untersucht. Am eingehendsten hat YAMANE<sup>2)</sup> diese Verhältnisse am Pferdesperma studiert, dessen Resultate hier kurz wiedergegeben sein mögen. Sucht man sich über die Wirkung des osmotischen Druckes auf die Spermien zu orientieren, so findet man, daß die Spermatozoen des Pferdes in einer 6proz. Dextroselösung, welche  $\Delta = 0,62^\circ$  gibt, etwa  $2\frac{1}{2}$ mal länger leben und ihre lebhaftesten Bewegungen 10mal länger dauern wie im natürlichen Sperma. Aus den kryoskopischen Bestimmungen der Gefrierpunkterniedrigungen an zahlreichen Spermaseren und aus den obigen Beobachtungen geht hervor, daß die für Pferdespermien isosmotische Lösung diejenige ist, die  $\Delta = 0,62^\circ$  gibt. Das Natriumchlorid wirkt auf die Lebensdauer und die Beweglichkeit ungünstiger in isosmotischen Lösungen als in hypotischen, was den Ionenwirkungen zuzuschreiben ist.

Die schädliche Wirkung von Säuren und die zügige Beeinflussung der Spermatozoen durch Alkalien ist schon seit langen Zeiten bekannt. Nach HIROKAWA<sup>3)</sup> beträgt die optimale Alkalimenge für die Lebensdauer der Rattenspermien 0,002—0,004% NaOH, was von OCHI<sup>4)</sup> wieder bestätigt worden ist. Der letztgenannte Autor fand auch, daß schon 0,02% HCl momentane Bewegungshemmung herbeiführt. Für die Pferdespermien wurde von SATO<sup>5)</sup> die Alkalinität entsprechend 0,001—0,002% KOH als optimal angegeben. Nach YAMANE wirkt bei geringer Konzentration die alkalische Reaktion auf die Lebensdauer der Spermatozoen günstiger als neutrale, aber auf die Dauer der lebhaftesten Bewegung ungünstiger. Bei höherer Konzentration als  $\frac{5}{1000}$  oder  $\frac{1}{200}$  m-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> wirkt sie immer ungünstig. Die saure Reaktion wirkt bei allen Konzentrationen

<sup>1)</sup> SAUERLAND, F.: Über den Eisengehalt der echten Nucleinsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, S. 16. 1909. — MASING, E.: Zur Frage der Bedeutung des Eisens für die tierischen Oxydationen. Ebenda Bd. 66, S. 262. 1910. TAKAHATA, T.: Über den Eisengehalt der Nucleoproteide. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 136, S. 214. (1924.)

<sup>2)</sup> YAMANE, J.: Zitiert auf S. 158.

<sup>3)</sup> HIROKAWA, W.: Über den Einfluß des Prostatasekretes und der Samenflüssigkeit auf die Vitalität der Spermatozoen. Biochem. Zeitschr. Bd. 19, S. 291. 1909.

<sup>4)</sup> OCHI, S.: Physiological studies in spermatozoon, especially its life-duration. Acta scholae med. Imp. univ. in Kyoto Bd. 1, Nr. 341. 1916.

<sup>5)</sup> SATO, S.: On the life-duration of horse-spermatozoon outside the body. Acta scholae med. Imp. univ. in Kyoto Bd. 1, Nr. 361. 1916.

ungünstig sowohl auf die Lebensdauer als auch auf die Dauer der lebhaftesten Bewegung, und zwar um so ungünstiger, je stärker die Konzentration ist. Eine merkwürdige Erscheinung tritt bei den Änderungen der Reaktion häufig ein: die sog. Haufenbildung. Diese Erscheinung besteht darin, daß sich mehr als zwei Spermatozoen an ihren Kopfen vereinigen und mit ihren radiär gestellten Schwänzen frei bewegen, wobei der ganze Haufen ballenartig herumschwimmt. Diese Haufenbildung der Spermatozoen ist ganz unabhängig vom osmotischen Druck und wird nicht durch Nichtelektrolyte wie Traubenzucker, Rohrzucker und Harnstoff, sondern durch Elektrolyte, z. B. Natriumchlorid, hervorgerufen. Sie tritt auch auf bei Einwirkung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , aber erst bei einer Konzentration von  $\frac{1}{50}$  m- $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; bei geringerer Konzentration tritt sie nicht auf. Durch  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  wird die Haufenbildung bei allen Konzentrationen herbeigeführt, und ihre Intensität und Eintrittszeit ist eine Funktion der Konzentrationsstärke. Die einwertigen Ionen setzen die Lebensdauer der Spermien mehr herab als die zweiwertigen. Dabei besteht nachfolgende Reihenfolge für die Herabsetzung der Lebensdauer:  $\text{Cl} > \text{SO}_4$ ;  $\text{Li} > \text{K} > \text{Na} > \text{Ba} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{Sr}$ . Für die Erregung der Bewegung ergibt sich die Anionenreihe:  $\text{Cl} > \text{SO}_4$ , doch ist der Unterschied sehr gering. Dagegen sind die Kationen sehr verschieden; davon wirken die einwertigen, mit Ausnahme der Li-Ionen, bewegungserregend und die zweiwertigen hemmend, und zwar in der Reihenfolge:  $\text{Na} > \text{K} > \text{Mg} > \text{Ca} > \text{Sr} > \text{Ba} > \text{Li}$ . Bei der Haufenbildung spielt die Wertigkeit der Ionen eine große Rolle, und zwar in der Reihenfolge:  $\text{Ba} > \text{Sr} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{K} > \text{Na} > \text{Li}$ ;  $\text{SO}_4 > \text{Cl}$ . Die Anionen sind jedoch von geringem Einfluß. Die spezifischen Wirkungen einzelner Salze auf die Lebensdauer und die Lebhaftigkeit der Spermatozoen werden durch Zusatz von einem anderen Salz modifiziert; durch Zugabe eines dritten Salzes werden diese Wirkungen weiterhin beeinflußt. Im Spermaserum scheint ein zweckmäßiger Antagonismus der Salze vorhanden zu sein, so daß, soweit Lebensdauer und Lebhaftigkeit der Spermatozoen in Frage kommt, das Spermaserum als eine physiologisch-äquilibrierte Salzlösung bezeichnet werden darf.

Über die merkwürdige Erscheinung der Haufenbildung, die darin besteht, daß mehrere Spermatozoen mit den Kopfen sich zu einem Haufen vereinigen und mit radial gestellten Schwänzen sich herumbewegen, ist wenig bekannt. Die Zahl der Spermatozoen, die sich zu einem Haufen zusammenlegen können, ist sehr schwankend; manchmal besteht dieser nur aus zwei oder drei, manchmal aus mehr als zehn Spermien. Oft vereinigt sich ein Haufen mit einem anderen, um einen größeren Ballen zu bilden. Die gebildeten Ballen sind so fest, daß sie durch Schütteln nicht zu trennen sind. Die Haufenbildung kommt im normalen Sperma sofort nach der Ejaculation nicht vor, wohl aber bei langem Stehen in dicht geschlossenen Gefäßen. Wenn ferner die Dichtigkeit der Spermatozoen im Sperma abnorm groß ist, tritt diese Erscheinung selbst sofort nach der Ejaculation auf. Sehr ausgeprägt ist die Erscheinung in einigen künstlichen Medien. Bei anderen Säugetieren ist über die Haufenbildung wenig bekannt. DEWITZ<sup>1)</sup> hat die Reaktion bei der Maus beschrieben, LOEW<sup>2)</sup> bei der Ratte und BALLOWITZ<sup>3)</sup> bei einer Gürteltierart (*Dasypus villosus*, Desm.). Nach YAMANE handelt es sich nicht dabei um einen positiven Chemotropismus. Etwas Ähnliches wie die Haufenbildung beim Pferdesperma und dem der anderen Säugetiere ist von

<sup>1)</sup> DEWITZ: Was veranlaßt die Spermatozoen, in das Ei einzudringen? Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 100.

<sup>2)</sup> LOEW, O.: Die Chemotaxis der Spermatozoen im weiblichen Genitaltrakt. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 109, H. 7, Abt. 3. 1903.

<sup>3)</sup> BALLOWITZ, E.: Über Syzygie der Spermien beim Gürteltier. Anat. Anz. Bd. 29. 1906.

LILLIE<sup>1)</sup> und LOEB<sup>2)</sup> an Seeigelspermien beobachtet worden, die es „sperm agglutination“ oder „cluster formation“ genannt haben. Da sich bei den Seeigelspermien das Phänomen aber nur in Gegenwart von Eiern zeigt, so muß es vorläufig dahingestellt bleiben, ob beides dasselbe ist. Nach YAMANE wird die Haufenbildung von Elektrolyten beeinflusst, dagegen ist der osmotische Druck ohne Wirkung. Die Reaktion spielt eine große Rolle; H-Ionen wirken beschleunigend, OH-Ionen sind nur bei gewissen Konzentrationen wirksam. In Neutral-salzlösungen sind die Kationen von Bedeutung, und zwar scheint es auf die Wertigkeit derselben anzukommen. Zur Haufenbildung ist ferner die Eigenbewegung der Spermatozoen eine notwendige Vorbedingung. Endlich ist die Haufenbildung reversibel; mit absteigender Bewegungsenergie werden die Spermatozoen allmählich gelockert. Die Haufenbildung ist nicht artspezifisch, denn selbst artfremde Spermien können sich zu ein und demselben Haufen vereinigen. Die Kaninchenspermien übertreffen an Kopfgröße etwa zweimal die Pferdespermien, können also unter dem Mikroskop leicht voneinander unterschieden werden. Wenn man nun die Spermatozoen der beiden Tierarten in isosmotischer Dextroselösung zusammenmischt, so tritt keine Haufenbildung ein. Auf Zusatz des gleichen Volumens einer isosmotischen CaCl<sub>2</sub>-Lösung zu dieser Spermamischung beginnt aber sofort eine lebhafte Haufenbildung, und die Spermien beider Tierarten vereinigen sich ganz wahllos zu ein und demselben Haufen. Eine einfache Ausflockung kann die Erscheinung auch nicht sein, diese erzeugt ganz andere Bilder, so daß vorläufig nur die Beziehung zu den Elektrolyten das einzig Positive ist, was sich darüber aussagen läßt.

Die Art der Eigenbewegung der Spermien ist von LOTT und HENSEN und von ROTH<sup>3)</sup> näher untersucht worden. Besonders ROTH hat die Erscheinung eingehend untersucht, und nach seinen Resultaten, die von ADOLPHI<sup>4)</sup> bestätigt werden konnten, richten sich alle Körper mit Eigenbewegung in Richtung der Längsachse gegen den Strom. Eine wesentliche Vorbedingung hierfür ist ein räumlich möglichst eingegrenzter Strom. Diese Bedingung ist für die Spermien in den Tuben gegeben, und so ist die Tatsache erklärlich, daß die Spermien dem Tubenstrom entgegen wandern und auf den Ovarien verweilen, ohne von dem Strom zurückgeschwemmt zu werden.

## 2. Das Ei.

Die Untersuchungen der chemischen und physikalischen Eigenschaften der Eisubstanzen sind größtenteils am Hühnerei ausgeführt, als an dem Objekt, das am leichtesten und in den größten Mengen jederzeit zu beschaffen war. Die Eier anderer Tiere sind nur gelegentlich untersucht, meist sind es dann Eier von Fischen gewesen, die ja auch in relativ größeren Quantitäten unter günstigen Verhältnissen gelegentlich zu haben sind.

<sup>1)</sup> LILLIE, F. R.: Studies of fertilisation. V. The behavior of the spermatozoon of Nereis and Arbacia with the special reference to egg-extractives. Journ. of exp. zool. Bd. 14. 1913. — LILLIE, F. R.: The fertilisation power of sperm dilutions of Arbacia. Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Bd. 1. 1915. — LILLIE, F. R.: Sperm agglutination and fertilisation. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 28. 1915.

<sup>2)</sup> LOEB, J.: Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorgangs. Leipzig 1908 (Zusammenfassende Übersicht).

<sup>3)</sup> ROTH, A.: Über das Verhalten beweglicher Mikroorganismen in strömender Flüssigkeit. Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 15. — ROTH, A.: Zur Kenntnis der Bewegung der Spermien. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, S. 366.

<sup>4)</sup> ADOLPHI, A.: Die Spermatozoen der Säugetiere schwimmen gegen den Strom. Anat. Anz. Bd. 26, S. 549. 1905.

Gute Zusammenstellungen über die physikalischen und chemischen Verhältnisse, soweit sie mit den älteren Methoden erforscht werden konnten, findet man in vielen älteren Lehr- und Handbüchern. Es findet sich z. B. im Lehrbuch von NEUMEISTER eine gute Zusammenstellung über das Verhalten und die Bestandteile der Eier der verschiedensten Tierklassen, auf die hier verwiesen werden muß. Manche der Angaben freilich sind sehr verbesserungsbedürftig. Die älteren Untersucher haben aber mit ihrer manchmal recht unvollkommenen Methodik und ihren wenigen Kenntnissen über die Eiweißstoffe doch recht beachtenswerte Resultate erzielt, so daß ihre Beobachtungen auch heute noch die Grundlage für viele Anschauungen über die Verhältnisse bei den Eiern bilden.

Alle Eier der Wirbeltiere sind von einer Schalenhaut umgeben, die bei den verschiedenen Spezies wechselt, meist aber aus Keratin bestehen soll.

Nach den Ergebnissen der neueren Untersuchungen am Heringsei trifft das hier aber nicht zu<sup>1)</sup>. Hier scheint nach den Elementaranalysen sowohl wie nach der quantitativen Analyse der Mono- und Diaminosäuren eine unlösliche Modifikation des gleichen Eiweißkörpers vorzuliegen, der in den Eiern selbst die Hauptmenge ausmacht.

Was die Pigmente anbelangt, die die verschiedenen Färbungen der Vogeleischalen bedingen, so ist von H. FISCHER<sup>2)</sup> ein großer Teil derselben in kristallinischer Form erhalten worden und sowohl durch die Elementaranalyse wie durch spektroskopische Untersuchung als Derivate des Blutfarbstoffs erkannt. Die alten Ansichten von SOBRY, LIEBERMANN und KRUKENBERG haben also eine glänzende Bestätigung gefunden.

Bei den Vögeln sowie bei einigen Sauriern und Hydrosauriern wird die organische Grundsubstanz der Eischalen vollkommen von Kalksalzen überkleidet. Die Analysen derselben haben im allgemeinen ergeben, daß die Eischalen neben 3—6% organischer Substanz über 90% Calciumcarbonat enthalten. Daneben können noch Magnesiumcarbonat und Calciumphosphat vorkommen, doch scheint die Art der Nahrung einen gewissen Einfluß auf die Zusammensetzung der Eischalensalze auszuüben. Bei den Wirbellosen besteht die Eihülle wohl vorwiegend aus Chitin oder Skeletinen.

Die Größe der Eier ist davon abhängig, ob die Embryonalentwicklung intra- oder extrauterin erfolgt. Die intrauterinen Eier pflegen im allgemeinen sämtlich sehr klein zu sein; bei den extrauterin sich entwickelnden Eiern ist die Größe bedingt durch den Nahrungsbedarf des sich entwickelnden Embryos. Während ein Hühnerei durchschnittlich 40 g wiegt, ist das Gewicht eines Heringseies nur 0,45 mg. In beiden Eiern ist aber so viel Nährstoff enthalten, daß der Embryo bis zur Fähigkeit der selbständigen Nahrungsaufnahme und sogar noch eine gewisse Zeit darüber hinaus versorgt ist.

Nach HEINROTH<sup>3)</sup> stehen Eigröße und Brutdauer nicht in einer einfachen mechanischen Beziehung. Eine nähere chemische Beschreibung der im Ei vorkommenden Eiweißkörper, der Fette und Kohlenhydrate ist Sache der physiologisch-chemischen Handbücher und kann hier nicht gegeben werden. Da die eigentliche Keimscheibe nur sehr klein ist, so fällt sie der Menge nach bei der

<sup>1)</sup> STEUDEL, H. u. E. TAKAHASHI: Über die Zusammensetzung der Heringseier. I. Das Ichthulin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 210. 1923. — STEUDEL, H. u. S. OSATO: Über die Zusammensetzung der Heringseier. II. Die Eischalen. Ebenda Bd. 127, S. 220. 1923. — OSATO, S.: Über die Zusammensetzung der Heringseier. V. Die Monoamino-säuren der Eischalen. Ebenda Bd. 131, S. 151. 1923.

<sup>2)</sup> FISCHER, H. u. F. KÖGL: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. IV. Über das Ooporphyrin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 131, S. 241. 1923.

<sup>3)</sup> HEINROTH, O.: Beziehungen zwischen Körpergewicht, Eigewicht, Gelegegewicht und Brutdauer. Verhandl. d. Berlin. physiol. Ges. 1920, S. 5.

chemischen Untersuchung der Eier gar nicht ins Gewicht, und die Beschreibung der Körper des Eiinhaltes ist nur eine Beschreibung der Nahrungsstoffe des Embryos. Beim Hühnerei bildet die Hauptmenge des Eierweißes das Ovalbumin, ein krystallisierbarer Eiweißkörper, der vielleicht noch ein Gemenge mehrerer nahestehender Substanzen ist. Daneben enthält das Hühnereierweiß noch einen den Mucinen verwandten Körper, das Ovomuroid. Von CARL TH. MÖRNER<sup>1)</sup> liegt eine größere Reihe von Untersuchungen vor über das Verhalten des Vogeleierklars zu Percaextract (einem Auszug aus unreifen Barscheiern), mit dem das Ovomuroid einen charakteristischen Niederschlag gibt. Die Barscheier selbst enthalten im reifen Zustande einen Eiweißkörper von stark adstringierendem Geschmack, das Percaglobulin<sup>2)</sup>. Endlich kommen im Hühnereierweiß noch Globuline und eine sehr geringe Menge von Traubenzucker vor. Im Eigelb ist ein den Globulinen verwandter Eiweißkörper enthalten, der möglicherweise mit Lecithin eine lockere Verbindung eingeht. Man kann nämlich das Vitellin nur durch energisches Auskochen mit Äther vom Lecithin befreien während man Beimengungen von Lecithin im allgemeinen auch durch Extrahieren mit Äther in der Kälte entfernen kann. Das Fett des Eidotters ist ein Gemenge von einem festen und einem flüssigen Fett. Die Zusammensetzung des Dotterfettes ist übrigens von der Nahrung abhängig, indem das Nahrungsfett in das Ei übergehen kann. Neben den Fetten kommen noch verschiedene Phosphatide im Eidotter vor, und endlich ist der gelbe Farbstoff des Eidotters, das Lutein, von WILLSTÄTTER und ESCHER<sup>3)</sup> näher untersucht. Man kann den Farbstoff in krystallinischer Form erhalten; er erwies sich als dem von WILLSTÄDTER und MIEG<sup>4)</sup> analysierten Pflanzenfarbstoff Carotin (C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>) nahestehend. Das Lutein hat die Formel C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub>, die gleiche Formel hat ein Pflanzenfarbstoff, das Xanthophyll.

Die durchschnittlichen Gewichtsverhältnisse beim Hühnerei sind etwa folgende: Das ganze Ei wiegt 40—60 g, es kann bis zu 70 g betragen. Die Schale wiegt feucht etwa 5—8 g; das Eierweiß 23—34 g, es enthält 850—880 ‰ Wasser, 100—130 ‰ Eiweiß, 7 ‰ Salze und 5 ‰ Glucose. Der Eidotter wiegt 12—18 g; davon sind 472 ‰ Wasser, 156 Eiweiß, 228 Fett, 107 Lecithin, 17 Cholesterin und 8 Salze.

An anderen Eiern sind derartig genaue Bestimmungen bisher nicht vorgenommen, schon weil man sie nicht in genügenden Mengen erhalten konnte. Seitdem aber besonders durch die Arbeiten von FOLIN die physiologische Chemie um elegante colorimetrische Mikromethoden bereichert ist, sind auch kleinere Objekte einer quantitativen Untersuchung zugänglich geworden. Das Heringsei z. B. wiegt im Durchschnitt 0,4419 mg. Die frischen reifen Eier enthalten rund 71,71% Wasser, also 28,29% Trockensubstanz mit 13,59% N. Dieser Stickstoffgehalt verteilt sich auf die Eischale und ihren Inhalt. Der Hauptbestandteil des Eiinhaltes ist ein Eiweißkörper, der den sog. Ichthulinen nahesteht; er enthält 52,59—52,09 % C, 7,98—7,28% H, 14,09% N, 0,014% S und ist eisenfrei. Der Phosphorgehalt ist niedriger wie bei den bisher untersuchten Ichthulinen; das hat vielleicht darin seinen Grund, daß das Präparat einer sehr energischen

<sup>1)</sup> MÖRNER, C. TH.: Über Ovomuroid und Zucker in dem Weißen der Vogeleier. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 430. 1912.

<sup>2)</sup> MÖRNER, C. TH.: Percaglobulin, ein charakteristischer Eiweißkörper aus dem Ovarium des Barsches. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 429. 1903.

<sup>3)</sup> WILLSTÄTTER, R. u. E. ESCHER: Über das Lutein des Hühnereidotter. Hoppe-Seylers Arch. f. physiol. Chem. Bd. 76, S. 214. 1912.

<sup>4)</sup> WILLSTÄTTER, R. u. MIEG: Über das Carotin. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 355, S. 1. 1907.

Extraktion mit Äther unterworfen worden war. Die trockenen Eischalen liefern fast die gleichen Analysenzahlen wie der Eiweißkörper, auch bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure werden fast die gleichen Mengen Diaminosäuren gefunden, so daß die Annahme nahe liegt, daß hier ein und derselbe Eiweißkörper in zwei verschiedenen Modifikationen vorliegt, einer löslichen und einer unlöslichen. Daß in der Tat aus löslichen Eiweißkörpern unlösliche entstehen können, ist ja eine alte Erfahrung der physiologischen Chemie, und auch die moderne Industrie hat sich diese Eigenschaft der Eiweißkörper zunutze gemacht und kann z. B. durch Kondensation von Casein hornähnliche Massen darstellen, die zu allen möglichen Gebrauchsgegenständen sich verarbeiten lassen. Der Gehalt der Heringseier an Extraktivstoffen ist nur gering<sup>1)</sup>, auf 100 Eier berechnet erhält man z. B. einen Ammoniak-N-Gehalt von 0,0054 mg, der Harnstoff-N beträgt 0,1054 mg und der Kreatinin-N 0,0023 mg, wobei es noch zweifelhaft bleibt, ob diese verschwindend kleine Menge, die sich colorimetrisch bestimmen läßt, wirklich Kreatinin ist. Die Menge der reduzierenden Substanz beträgt, auf Glucose berechnet, in 100 Eiern 0,2 mg; auch dies ist ein äußerst niedriger Wert, der aber den Werten, die man beim Hühnerei gefunden hat, im großen und ganzen entsprechen würde. Die Gesamtmenge der reduzierenden Substanzen im Hühnerei beträgt nach den Literaturangaben 0,069—0,15 g auf Glucose berechnet. Von KATO<sup>2)</sup> sind Bestimmungen über die Glykogenmenge im Eierstock des Frosches zur Laichzeit gemacht. Es lassen sich aber aus den Zahlen leider nicht die Mengen Glykogen bestimmen, die auf ein Ei entfallen. Es scheint also der tierische Embryo nur sehr geringe Mengen von Kohlenhydraten mitzubekommen und zu seiner Entwicklung zu gebrauchen. Das wäre ein fundamentaler Unterschied gegenüber den Verhältnissen beim pflanzlichen Embryo; bei diesem bilden die Kohlenhydratvorräte einen Hauptbestandteil seines Nahrungsvorrates. Der Stoffwechsel des tierischen Embryos ist also größtenteils ein Umsatz von Eiweiß und Fett, während der pflanzliche Embryo daneben noch einen bedeutenden Kohlenhydratstoffwechsel hat. Möglicherweise hat das seinen Grund darin, daß der pflanzliche Embryo gezwungen ist, sofort ein großes Cellulosegerüst aufzubauen; der tierische Embryo braucht diese Arbeit ja nicht zu leisten und braucht also auch kein Material dafür.

Für das Vorkommen von höheren Kohlenhydraten, etwa Glykogen, in erheblicheren Mengen in den Eiern liegen bisher gar keine Anhaltspunkte vor, ebensowenig wie etwa in den Eiern anderer Tiere größere Vorräte von Kohlenhydraten aufgefunden worden sind. Von den Histologen wird gelegentlich das Vorkommen von Glykogen im Ei auf Grund von Färbemethoden behauptet. Meist dienen als Beweis die Bilder, die die Carminmethode von BEST liefert. Solche Bilder, die z. B. von GOLDMANN veröffentlicht worden sind, können aber nicht recht überzeugen. Wäre alles Rotgefärbte Glykogen, so müßte es sich auch chemisch nachweisen lassen. Die bisherigen chemischen Untersuchungen auf Glykogen haben aber keine großen Erfolge zu verzeichnen.

Eine Untersuchung<sup>3)</sup> der wasserlöslichen Extraktivstoffe der reifen Heringseier unter den gleichen Bedingungen wie bei den Spermien ergab das Vorhanden-

<sup>1)</sup> STEUDEL, H. u. S. OSATO: Über die Zusammensetzung der Heringseier. III. Untersuchung der Eier mit minimetrischen Methoden. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 131, S. 60. 1923.

<sup>2)</sup> KATO, K.: Über das Verhalten des Glykogens im Eierstocke der Frösche zu den verschiedenen Jahreszeiten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 132, S. 545. 1910. — BLEIBTREU, M.: Glykogen im Froscheierstock. Ebenda Bd. 132, S. 580. 1910.

<sup>3)</sup> STEUDEL, H. u. E. TAKAHASHI: Über die Zusammensetzung der Heringseier. IV. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 131, S. 99. 1923.

sein von Guanin, Adenin, Histidin, Arginin, Lysin und Cystin in nachweisbaren Mengen; daneben ließen sich noch sehr kleine Mengen von Tyrosin, Tryptophan, Leucin und Kreatinin nachweisen. Besonders auffallend war die große Menge von Cystin, die sich aus dem Extrakte isolieren ließ. Nimmt man an, daß ähnlich wie die Eiweißkörper der Spermien auch diejenigen der Eier beim Hering aus einem der Eiweißkörper aufgebaut werden, die in ihrer Zusammensetzung den Eiweißkörpern der Muskeln nahestehen, so könnte man sich vorstellen, daß das Cystin beim Abbau eines myosinähnlichen Körpers entstanden sei. Denn das Myosin der Muskeln enthält nach CHITTENDEN und CUMMINS 1,27% S, während das Ichthulin der Heringseier nur 0,89% S enthält. Beim Umbau von Myosin in Ichthulin würde also eine große Menge Cystin abfallen können.

Im Sperma sowohl wie im Ei sind eine Reihe von Fermenten vorhanden, die aber meist erst im Lauf der Bebrütung oder Entwicklung wirksam werden. Die Verhältnisse, die an keimenden Pflanzen sehr genau von SCHULZE und seinen Mitarbeitern untersucht sind, sind für den tierischen Organismus noch recht ungeklärt und für eine kurze übersichtliche Darstellung nicht geeignet.

### 3. Umbau von Körperorgansubstanz in Generationsorgane.

Die Untersuchung der Geschlechtsprodukte, Sperma und Ei, hat nicht nur unsere Kenntnis von der Zusammensetzung dieser Stoffe als solchen gefördert, sondern man ist weiter zu Resultaten gelangt, die über diese Gebiete hinaus auf Fragen der allgemeinen Stoffwechselfysiologie, der Bilanz und des Umbaus von Körperorganen führen. Auf diese Probleme ist man durch die eigenartigen Ernährungsverhältnisse beim Lachs während seines Süßwasseraufenthaltes gekommen. Es war den Fischern schon lange bekannt, daß der Rheinlachs, der zum Laichen aus dem Meere steigt und bis fast zu den Quellen des Rheins wandert, während dieser ganzen monatelangen Reise keine Nahrung zu sich nimmt. MIESCHER<sup>1)</sup> hat in sehr gründlichen Untersuchungen festgestellt, daß bei den im Rhein gefangenen Lachsen sich so gut wie niemals Mageninhalt findet. Es wird auch kein wirksamer Verdauungssaft sezerniert, und der ganze Verdauungskanal zeigt schon grobanatomisch die Zeichen der Nichtbenutzung. Nach MIESCHER halten sich nun die Lachse mindestens 6—9 Monate im Rhein auf, ja einige bringen es auf 9—12 Monate, und in extremen Fällen kann der Aufenthalt im Süßwasser bis zu 15 Monaten betragen. Während dieser ganzen langen Hungerperiode entwickeln nun die Tiere aus winzigen Anlagen ihre Geschlechtsorgane. Ein Hoden, der als verschumpftes, unscheinbares Riemchen beim Meerlachs  $\frac{1}{1000}$ — $\frac{1}{700}$  des Körpergewichts ausmacht, wiegt bei dem geschlechtsreifen Tier etwa 25% des Körpergewichtes. Im März wiegen z. B. die Testikel eines 20 pfündigen Lachses ca. 15—20 g, dagegen im November 300—400 g. In gleicher Weise beträgt das Gewicht der Eierstöcke beim Winterlachs etwa 0,4% des Körpergewichtes, beim Laichlachs dagegen 25%. Dementsprechend ist auch das Aussehen des dem Meere entstiegene Lachses wesentlich von dem Aussehen des geschlechtsreifen Tieres verschieden. Durch sorgfältige zahlreiche Wägungen und Analysen hat MIESCHER nun festgestellt, daß das Material für den Stoffwechsel des Süßwasserlachses und für den Aufbau der Geschlechtsorgane von den großen Seitenmuskeln der Tiere geliefert wird. Das Gewicht eines reifen Eierstocks beträgt etwa 19—27% des Körpergewichtes mit 35—40% Trockensubstanz, wovon nicht ganz ein Viertel öliges Fett gleich 9% des frischen Eierstocks ist. Die Muskelmasse hat zu dieser Zeit nur ca. 20%,

<sup>1)</sup> MIESCHER, F.: Zitiert auf S. 159.

oft noch weniger Trockenrückstand, der Fettbestand der Eingeweide ist fast ganz geschwunden; es ist daher die Annahme wohl begründet, daß etwa ein Drittel aller festen Bestandteile des Körpers sich zur Laichzeit im Eierstock befindet. Rechnet man nun den Eiweißverlust der Rumpfmuskulatur aus, so findet man, daß der Seitenrumpfmuskel allein vollauf hinreicht, um den ganzen Eiweißkonsum der letzten vier Fünftel des wachsenden Eierstocks zu bestreiten. Die Kopf- und Flossenmuskeln nehmen fast nicht an diesen Umsetzungen teil. Von MIESCHER ist diese Einschmelzung der Muskulatur als „Liquidation“ bezeichnet, und er schreibt der Milz und der Blutzirkulation eine hervorragende Rolle bei der Regulation dieses Umbaus zu. Die Samendrüsen brauchen zu ihrem Wachstum weit weniger Eiweißstoffe wie die weiblichen Tiere für den Eierstock, es macht das Gewicht der Hoden etwa 5% vom Körpergewicht des geschlechtsreifen Tieres aus. Das Organ enthält dann etwa 25% Trockensubstanz mit 11,3% Phosphorsäure. Von WEISS<sup>1)</sup> ist nun im KOSSELSCHEN Laboratorium berechnet worden, daß ein Lachs, dessen Gewicht zur Laichzeit 9 kg beträgt, 27 g Protamin mit 22,8 g Arginin in seinen Testikeln besitzt. Das Muskeleiweiß enthält nach seinen Bestimmungen 5,67% Arginin; es müßten also bei einem derartigen männlichen Lachse 402 g Eiweiß während der Periode der Testikelbildung zersetzt worden sein, um diese Argininmenge zu liefern. Nun berechnet MIESCHER den Eiweißverlust eines weiblichen Lachses vom Endgewicht 8208 g auf 554,6 g. Für einen Fisch von 9000 g würde hiernach der Eiweißverlust auf ca. 600 g zu schätzen sein. Diese zerstörte Eiweißmenge würde also genügen, um den Argininbedarf der wachsenden Testikel zu decken, selbst unter der Annahme, daß beim männlichen Lachse die Eiweißzersetzung nur zwei Drittel der aus den Muskeln des weiblichen Tieres auswandernden Eiweißmenge beträgt. Ob die dem Muskeleiweiß entlehnten Bausteine des Protamins in demselben Zusammenhange bleiben, den sie im Eiweißmolekül haben, ist eine bisher ungelöste Frage. Die Berechnungen können deswegen auch nicht ganz richtig sein, weil neuerdings gefunden ist<sup>2)</sup>, daß in den Hoden als Extraktivkörper eine nicht unbeträchtliche Menge von Agmatin vorhanden ist. Dieser Körper ist ein Derivat des Arginins, und es muß also die Menge des liquidierten Arginins größer sein als die im Protamin gebundene. Endlich ist bei den Berechnungen nicht der Bedarf an Eiweiß für den mehrmonatigen Erhaltungs- und Arbeitsstoffwechsel der Tiere eingeschätzt. Die beim Umbau des Muskeleiweiß in Protamin zu Abfall gehenden Aminosäuren sind von mir in den Wasserextrakten der Hoden größtenteils aufgefunden worden. Es steht nur noch der Nachweis einiger weniger aus. Der Stoffwechsel des Eierstocks muß ganz entschieden ein anderer sein, denn die aus den Ovarien darstellbaren Aminosäuren sind durchaus andere wie die aus den Testikeln gewonnenen.

---

<sup>1)</sup> WEISS, F.: Untersuchungen über die Bildung des Lachsprotamins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 52, S. 107. 1907.

<sup>2)</sup> STEUDEL, H. u. K. SUZUKI: Zitiert auf S. 167.

# Vergleichendes über Kohabitation und Masturbation.

Von

U. GERHARDT

Halle a. S.

Mit 4 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

a) Allgemeines. Siche vor allem MEISENHEIMER, J.: Geschlecht und Geschlechter im Tierreiche. Bd. 1. Jena 1921 (mit ausführlicher Literaturübersicht). — HESSE-DOFLEIN: Tierbau und Tierleben. Bd. 1. Leipzig 1910. — BERGMANN, C. u. R. LEUCKART: Vergleichende Physiologie und Anatomie. Stuttgart 1852. — MILNE-EDWARDS, A.: Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée. Bd. 8. Paris 1863.

b) Masturbation und Verwandtes. MENGE, A.: Über die Lebensweise der Arachniden. Neueste Schriften d. naturforsch. Ges. Danzig Bd. 4. 1843. — MENGE, A.: Preußische Spinnen. Ebenda N. F. Bd. 1—4. 1866—1880. — MONTGOMERY, T. J.: Studies of the habits of spiders, peculiarly of the mating period. Proc. of the acad. of natur. sciences of Philadelphia Bd. 55. 1903. — GERHARDT, U.: Vergleichende Studien über die Morphologie der männlichen Taster und die Biologie der Kopulation der Spinnen. — GERHARDT, U.: Weitere sexualbiologische Untersuchung an Spinnen. Arch. f. Naturgesch. Jg. 87 u. 89. 1921 u. 1923. — GERHARDT, U.: Versuch einer Analyse des männlichen Geschlechtstriebes der Tiere. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 25. 1924. — HEYMONS, R.: Biologische Untersuchungen an asiatischen Solifugen. Anhang. Abhandl. d. Akad. d. Wiss., Berlin 1901/02. — KOENIKE, F.: Seltsame Begattung unter den Hydrachniden. Zool. Anz. Jg. 14. 1891. — PIERSIG, R.: Deutschlands Hydrachniden. Zoologica 1897/1900, H. 22. — FABRE, L.: Organes reproducteurs et développement des Myriapodes. Ann. des sciences nat. zool. (4) Bd. 3. 1855. — VOM RATH, O.: Fortpflanzung der Diplopoden. Ber. d. naturforsch. Ges. Freiburg Bd. 5. 1891. — VERHOEFF, K. W.: Zur physiologischen Bedeutung der Glomeriden-Telopoden. Biol. Zentralbl. Bd. 36. 1916. — KEW, H. W.: The pairing of Pseudoscorpiones. Proc. of the zool. soc. London 1912, Tl. 1.

*Kopulationsvorgänge* finden sich unter den Metazoen weit verbreitet, nicht nur bei getrenntgeschlechtlichen, sondern auch bei hermaphroditischen Formen. Naturgemäß wird sich eine echte Begattung fast immer da finden, wo die Eier innerhalb des weiblichen Organismus (oder innerhalb des weiblichen Geschlechtsapparates eines Zwitter) befruchtet werden, und sie wird fehlen, wo sich dieser Vorgang außerhalb des Organismus abspielt. Doch muß dazu bemerkt werden, daß 1. innere Befruchtung nicht nur durch eine Begattung erreicht werden und daß 2. Befruchtung der Eier außerhalb des mütterlichen Körpers von begattungsähnlichen Handlungen begleitet sein kann, wie überhaupt eine Anzahl von Vorgängen, die sich zwischen den Geschlechtern, besonders bei manchen Krebsen, abspielen, an der Grenze dessen stehen, was man als Begattung bezeichnen kann. Daher ist die *Definition* dieses Vorganges auch nur in ausgeprägten Fällen leicht zu geben: Die enge körperliche, zeitlich begrenzte Vereinigung

zweier andersgeschlechtlicher tierischer Organismen oder zweier Zwitter, während deren in den weiblichen Körper (oder beim Zwitter in den weiblichen Apparat) Sperma zur Befruchtung der Eier eingeführt wird.

Die niedersten Meeresorganismen (Schwämme, Cölenteraten) haben keine Begattung. Dagegen findet sich eine solche ganz allgemein verbreitet, sogar, für die rezenten Formen übergangslos, bei den *Plattwürmern* (*Platodes*) unter Ausbildung eines außerordentlich komplizierten (zwitterigen) Genitalapparates, wie er von den Trematoden und Cestoden her bekannt ist. Die viel weiter in der allgemeinen Organisation fortgeschrittenen *Nemertinen* und die meisten der marinen Borstenwürmer (polychäte Anneliden) zeigen dagegen wiederum den Mangel einer inneren Befruchtung<sup>1)</sup> und demgemäß einer Begattung, während eine primitive Leitung des Spermas von dem zwitterigen Genitalapparat eines Individuums zu dem des anderen bei den landbewohnenden *Oligochäten* (*Regenwürmern*), eine echte Zwitterbegattung mit Inmissio penis bei den *Kieeregeln* (*Hirudo medicinalis*) statthat. Ein anderer, später noch zu besprechender Modus (subcutane Befruchtung) findet sich bei einem Teil der *Rüsselegel*, überraschenderweise auch bei den den Anneliden vielleicht irgendwie nahestehenden *Rädertieren* (*Rotatorien*).

Unter den *Weichtieren* (*Mollusca*) haben die *Muscheln* keine, die meisten *Schnecken* eine wohl ausgeprägte Begattung mit Ausbildung von zuweilen sehr komplizierten Reiz- und Begattungsapparaten, und zwar finden wir bei den marinen *Hinterkiemern* (*Opisthobranchia*), sowie bei den terrestrischen *Lungenschnecken* (Pulmonata, Stylommatophoren) gegenseitige Kopulation zweier Hermaphroditen, bei den Süßwasserpulmonaten (Basommatophoren, z. B. *Limnaea*, *Planorbis*) trotz des auch hier vorhandenen Hermaphroditismus eine mit einseitiger Aktivität verbundene Begattung zweier derartiger Zwitterindividuen, bei den *Vorderkiemern* (*Prosobranchia*) fast durchweg Geschlechtstrennung mit Begattung. Die höchst organisierten Mollusken (*Cephalopoda*, *Tintenfische*) zeigen insofern etwas sehr Eigenartiges, als uns bei ihnen, in dieser Übersicht zum erstenmal, Begattung mittels eines *akzessorischen Kopulationsorgans* begegnet, als welches meist ein Arm des Männchens [seltener zwei oder mehr, bei *Nautilus* ein ganzes Armbüchel (Spadix)] entwickelt ist. Bei einer kleinen Gruppe von octopoden Formen (Tremoctopodidae und Argonautidae, bekanntestes Beispiel *Argonauta argo*) ist dieser Begattungsarm des Männchens (der *Hectocotylus*) imstande, nach seiner bei der Begattung erfolgenden Losreißung vom männlichen Körper in der Mantelhöhle des Weibchens die Befruchtung zu vollziehen.

In dem großen Tierstamme der *Gliederfüßler* (*Arthropoda*) herrscht fast ausnahmslos Geschlechtertrennung und bei allen luftatmenden Formen (*Arachnoidea*, *Diplopoda*, *Chilopoda*, *Hexapoda* oder *Insecta*) findet innere Befruchtung, demgemäß fast stets Begattung statt, während unter den wasserbewohnenden *Krebstieren* (*Crustacea*) begattungsähnliche Handlungen, die nicht eigentlich als echte Kopulationen aufzufassen sind, überwiegen. Doch kommen (Cirripedia, kurzschwänzige Dekapoden) auch hier echte Begattungen vor. Bei den diplopoden Tausendfüßlern, den echten (Web-) Spinnen und den Libellen unter den Insekten treffen wir wieder akzessorische Kopulationsorgane an, von deren Verwendung noch zu sprechen sein wird.

Bei den *Echinodermen*, *Chätognathen*, *Enteropneusten*, *Tunicaten* und *Cephalochordiern* (*Amphioxus*), also denjenigen Wirbellosen, die in der Entwicklung, die zwei (oder sogar drei?) letzten auch im Bau, Beziehungen zu den *Vertebraten* aufweisen, findet sich *keine Begattung*, und dies gibt den Schlüssel für das Verständnis der Tatsache, daß auch innerhalb der Wirbeltiere selbst fast alle primitiveren, wasserbewohnenden Klassen einer inneren Befruchtung und somit einer Kopulation entbehren. Doch zeigen uns die *Knochenfische* (Teleostier) hier und da Anläufe zu Viviparität und vorangehender Kopulation (Zahnkarpfen), und während Cyclostomen, Ganoiden, Dipnoer äußere Befruchtung aufweisen, sehen wir bei den *Selachiern* (Haien, Rochen und Chimären) durchweg echte Kopulation. Der Stamm der Knochenfische ist insofern besonders instruktiv für die Vorstellungen, die man sich vom historischen Zustandekommen der Begattung bei den Wirbeltieren machen kann, als wir unter ihnen die verschiedensten Stufen enger und enger körperlicher Annäherung zwischen Männchen und Weibchen während der Ausstoßung ihrer Geschlechtsprodukte sehen.

Die *Amphibien* zeigen in den bekanntesten Formen, den *Anuren* (Frösche, Kröten) (Abb. 115), dasselbe, was soeben für die Knochenfische als möglich angegeben wurde, nunmehr aber als Regel: Unter enger Umklammerung des Weibchens mit Hilfe seiner Vorderfüße besamt das Männchen dessen Eier, wenn sie die weibliche Geschlechtsöffnung bereits verlassen haben. Fälschlich wird diese Vereinigung der Geschlechter oft als „Begattung“ bezeichnet, verdient aber diesen Namen zweifellos nicht. Sehr eigentümlich, abgesehen von ganz sporadischen Analogiefällen (Pseudoskorpione, vielleicht Chilopoden), isoliert im Tier-

<sup>1)</sup> Über die wenigen Ausnahmen s. MEISENHEIMER l. c.

reich stehend, ist der Besamungsmodus der *geschwänzten Amphibien (Urodelen)*, zu denen Axolotl, Wassermolche und Feuersalamander gehören. Hier haben wir einen der seltenen und seltsamen Fälle vor uns, in denen *innere Befruchtung nicht die Folge einer Begattung*, sondern aktiver Aufnahme des vom Männchen in fester Form (als Spermatophore) abgesetzten Spermas durch das Weibchen selbst ist. Eine kleine, landbewohnende Amphibienordnung endlich (Cöcilia) hat eine echte Begattung, die aber bisher nur aus dem Bau des in Betracht kommenden Organes (der umstülpbaren Kloake des Männchens) gefolgert, aber nicht beobachtet worden ist.

*Alle Amnioten (Reptilien, Vögel, Säuger) haben eine echte Begattung*, die teils, und das ist die Regel, unter Einführung eines spezifischen Kopulationsorganes, teils (*Hatteria*, die meisten Vögel) nur unter Aneinanderlegung der beiden Geschlechtsöffnungen stattfindet.

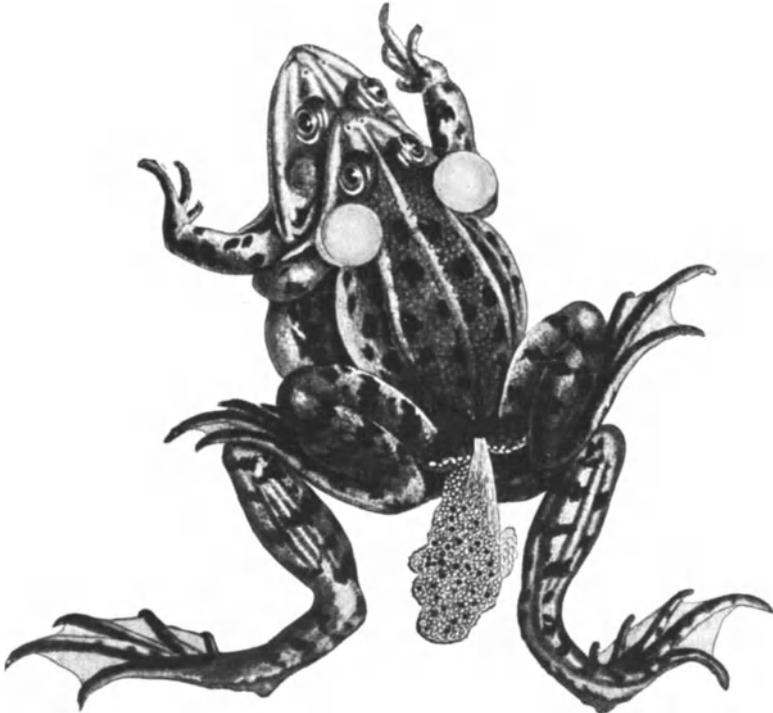


Abb. 115. Paarung von *Rana esculenta* (nach ROSEL v. ROSENHOF aus MEISENHEIMER).

Dieser kurze Überblick zeigt, daß die Begattung sich allgemein bei den höchstentwickelten Gruppen aller Tierstämme findet (Mollusken, Arthropoden, Vertebraten), daß sie aber in primitiveren, besonders wasserbewohnenden Tierstämmen überwiegend fehlt. Daraus wird der Schluß gezogen werden können, daß verschiedene Tierstämme *unabhängig voneinander*, aus biologischen Bedürfnissen heraus, die Begattung aus einfacheren phylogenetischen Vorstufen der Eibesamung heraus erworben haben. Diese Überlegung ist notwendig, wenn man nicht nur die sehr bedeutenden prinzipiellen *Unterschiede* (morphologischer und physiologischer Natur), sondern auch die oft frappanten, durch Konvergenz bedingten *Analogien* im Ablauf der Begattung in verschiedenen, nicht näher miteinander verwandten Tiergruppen richtig beurteilen will. Es haben sich, selbstverständlich immer im engsten Anschluß an das morphologische Substrat, dieses aber ihrerseits zweifellos in seiner Formbildung beeinflussend, in verschiedenen Tierstämmen sehr verschiedene Typen der Begattung ausgebildet,

die nur so weit miteinander vergleichbar sind, wie es die zugehörigen Tierformen selbst sind. So ist z. B. die Begattung der Säugetiere, deren Typus der Mensch im wesentlichen folgt, durch Besonderheiten den anderen Wirbeltieren gegenüber, die des Menschen aber ihrerseits wieder durch spezielle Eigentümlichkeiten ausgezeichnet, und bei einer Vergleichung der menschlichen Kohabitation mit der der Tiere können alle Stämme, außerhalb der Säugetiere, selbst die übrigen Amnioten, nur in ganz allgemein biologischem Sinne herangezogen werden. Dagegen wird eine Vergleichung zwischen dem Coitus des Menschen und dem anderer Mammalien nicht nur möglich, sondern zum Verständnis des menschlichen Spezialfalles sogar unerlässlich sein.

Was nun die *Verschiedenheiten* der Begattungsvorgänge im Tierreiche anbelangt, so erstrecken sie sich auf eine ganze Reihe von Einzelheiten, von denen hier nur die wichtigsten betrachtet werden sollen. Es ist zunächst selbstverständlich, daß der sehr verschiedene Bauplan der verschiedenen Tierkategorien angehörenden Organismen, insbesondere die relative Lage der Geschlechtsöffnungen, sehr verschiedene *Stellungen* notwendig macht, um die Applikation des Spermas an die geeigneten Körperstellen des Weibchens zu ermöglichen. Die Fülle dieser Unterschiede ist schwer übersehbar und entzieht sich naturgemäß einer *allgemeinen* vergleichenden Nebeneinanderstellung, eben wegen der prinzipiellen Ungleichartigkeit des morphologischen Substrats. Ebenso verschieden ist die *Zeitdauer*, die der Begattungsvorgang im Einzelfall in Anspruch nimmt. Es sind vor allem zwei Momente, die für raschere oder langsamere Erledigung der Paarung in Frage kommen: die Dauer des Ablaufes der Reflexvorgänge, durch die die Abgabe des Spermas bewerkstelligt wird, und die Beschaffenheit des abgegebenen männlichen Produktes, das die Spermien enthält, ob fest, zäh- oder dünnflüssig. *Flüssige* Form des Ejaculates ist sehr verbreitet im Tierreich, seine größere oder geringere Konsistenz wird durch die Beimengung von Drüsensekreten der Geschlechtswege zu dem eigentlichen im Hoden produzierten Sperma bedingt. *Feste* Beschaffenheit des abgegebenen männlichen Genitalproduktes findet sich teils da, wo nur Ballen von zusammenklebenden Spermatozoen geliefert werden, vor allem aber bei den männlichen Tieren, die echte *Spermatophoren*, d. h. in Sekrethüllen ganz bestimmter, für die Art charakteristischer Form verpackte Spermamassen abgeben. Spermatophoren sind recht verbreitet im Tierreich. Nicht zu berücksichtigen sind hier diejenigen von ihnen, die frei nach außen abgesetzt werden, da in solchen Fällen keine Begattung zustande kommt (Pseudoskorpione, urodele Amphibien). Äußerliches Ankleben von Spermaballen an die Umgebung der weiblichen Genitalöffnung ist weitverbreitet unter den *Crustaceen*. Besondere Bedeutung gewinnen die Spermatophoren der *Rüsselegel*<sup>1)</sup> bei deren subcutaner Begattung. Die mit einem besonderen Samenreservoir und von den männlichen Genitalwegen geformten Ausführungskanälen ausgestatteten Sekretkapseln (s. Abb. 116) werden in gegenseitiger Begattung eines Zwitterpaares dem Partner an die Haut geheftet, bei manchen an einem prädestinierten „Kopulationsfeld“. Es kommt sogar Einbohrung der Spermatophore in die Haut vor. In jedem Fall wird das Sperma nach der Trennung beider Tiere aus der Spermatophore in das Körpergewebe des Egels ausgetrieben und gelangt, zum Teil durch besondere präformierte Gewebsstränge, zum Ovarium und damit an das Ziel. Erwähnt sei, daß der seltsame Vorgang der subcutanen Befruchtung sich auch bei den getrenntgeschlechtlichen *Rädertieren*, dort aber ohne Zwischenschaltung von Sperma-

1) Vgl. BRANDES, G.: Die Begattung der Hirudineen. Abh. d. naturforsch. Ges. Halle Bd. 22. 1901.

tophoren, vielmehr durch direkte Injektion flüssigen Spermas in das Parenchym des weiblichen Körpers, findet. (Abb. 116.)

Spermatophoren finden sich verbreitet bei *Mollusken*, und zwar bei Schnecken und bei Tintenfischen. Bei der Zwitterbegattung der Weinbergschnecke, der nackten Wegschnecke (*Arion*) und anderer verwandter Formen wird eine feste, sehr charakteristisch geformte, hornförmige (daher Capreolus genannte) Spermatophore in die weibliche Genitalöffnung des Partners eingebracht. Bei *Limax maximus* ist ein Spermatophore (keine eigentliche Spermatophore) neuerdings durch FISCHER nachgewiesen worden. Die *Cephalopoden* zeigen außerordentlich hochentwickelte Spermatophoren, die sog. NEEDHAMSchen Schläuche, die aus einer hohlen Röhre mit Spermakapsel und Austreibungsapparat bestehen und, in die Mantelhöhle des Weibchens durch den Hectocotylusarm des Männchens eingebracht, dort explosiv das Sperma entleeren.

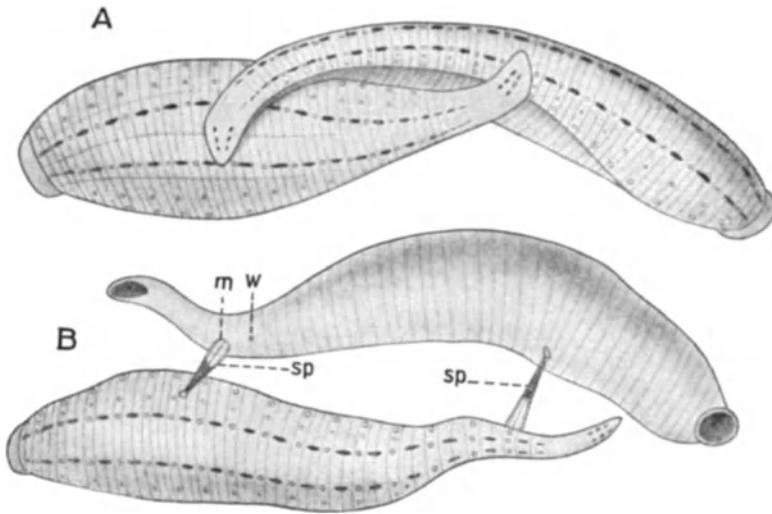


Abb. 116. Übertragung der Spermatophoren bei dem Igel *Glossosiphonia complanata*.  
*m* männliche, *w* weibliche Geschlechtsöffnung, *sp* Spermatophore (nach BRUMPT  
 aus MEISENHEIMER).

Auch im Formenkreis der *Arthropoden* begegnen uns echte, wohl organisierte Spermatophoren, von denen die beiden vollkommensten Typen hier erwähnt sein sollen. Bei den *Protracheaten* (Onychophoren), die, strenggenommen, noch nicht als echte Arthropoden zu betrachten sind, sich vielmehr zu einem Teil von ihnen etwa so verhalten wie Amphioxus zu den Wirbeltieren, sehen wir schlauchförmige Spermatophoren, die denen der Cephalopoden an Entwicklungshöhe nichts nachgeben. Unter den *Insekten* sind es die unter sich nahe verwandten *Grillen* und *Laubheuschrecken* (Locustiden), die einen offenbar ursprünglich einheitlichen Spermatophorentypus nach zwei verschiedenen Richtungen hin weiterentwickelt haben: bei den Grylliden ist ein unpaares Samenreservoir mit einem zum Teil durch äußere Anhänge komplizierten Ausführungskanal versehen, bei den Locustiden ist diese Spermakapsel fast stets paarig und, gleichfalls fast durchweg, mit einem eigentümlichen Anhängsel zum Teil riesiger Sekretmassen behaftet, das als weithin sichtbares weißes „Begattungszeichen“ aus der Vulva des frischbegatteten Weibchens hervorragt, in die die Spermatophore bei dem an sich sehr primitiven Kopulationsvorgang eingeführt worden

war. Diese Sekrethülle der eigentlichen Spermakapsel wird vom Weibchen gefressen, während das Sperma in die Samentasche wandert, und erst nach Beendigung dieser Wanderung wird schließlich auch die entleerte Kapsel selbst aus der Vulva gezogen und verzehrt.

Bei *Wirbeltieren*, die eine echte Begattung ausüben, finden sich zwar keine Spermatothoren, in 2 Fällen unter den Säugetieren aber doch Anklänge an die Ausbildung von solchen. Bei *simplicidentaten Nagern* (also nicht beim Hasen und Kaninchen, dagegen bei der Maus, Ratte, Meerschweinchen usw.) wird bei der Begattung nach der Ejaculation des eigentlichen, auch hier flüssigen Spermas ein zäher, alsbald gerinnender Sekretpfropf („Bouchon vaginal“) entleert, der die Vagina ausfüllt, dem Sperma den Rückweg aus dem Uterus versperrt und nach längerer Zeit (24—48 Stunden) ausgestoßen wird. Ferner erstarrt bei den sich im Herbst begattenden *Fledermäusen* in den weiblichen Geschlechtswegen das Ejaculat des Männchens zu einem festen Klumpen, der erst nach vollzogenem Winterschlaf im Frühjahr durch das Uterinsekret erweicht wird und nun erst die Befruchtung ermöglicht.

Es ist nun begreiflich, daß die Abgabe fester Spermamassen oder die echter Spermatothoren dann die Begattungsdauer verlängern wird, wenn die Abscheidung der nötigen Sekretmassen während der Kopulation selbst erfolgt. Die sehr lange, viele Stunden dauernde Begattung mancher Schmetterlinge (Spinner) ist auf diesen Grund zurückzuführen. Wo aber die Spermatothore schon vor der Begattung fertiggestellt war, kann diese sehr rasch verlaufen, wie manche *Grillen* lehren, im Gegensatz zu der viel länger dauernden Kopulation der *Locustiden*, die ihre Spermatothoren erst intra copulam herstellen. —

Mit Ausnahme der beiden erwähnten Fälle weisen alle sich begattenden Wirbeltiere flüssiges Sperma auf, und daher sind extrem lange (mehrere Stunden oder Tage) dauernde Begattungen bei ihnen nicht zu verzeichnen. Die Beschaffenheit des Ejaculates ist gerade hier in hohem Maße abhängig von der der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, die besonders bei den *Säugetieren* hohe Grade der Entwicklung erreichen können. Von den großen Anhangsdrüsen des männlichen Apparates (Prostata, Glandulae vesiculares und COWPERSche Drüsen) können (Cetaceen, Pinnipedier) alle bis auf die Prostata reduziert sein, während zuweilen noch besondere Glandulae vasis deferentis entwickelt sind. Beim *Hunde* fehlen die „Samenblasen“ (die richtiger als Glandulae vesiculares zu bezeichnen sind), beim *Schwein* erreichen sie wie bei manchen Nagern eine exzessive Entwicklung. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß, wie auch immer die akzessorischen Drüsen angeordnet und in welcher Zahl sie vorhanden sein mögen, sie jedesmal bei der Ejaculation des Spermas in ihrer Gesamtheit in Tätigkeit treten, wenn auch nicht notwendig streng gleichzeitig (vgl. das über den Scheidenpfropf der Nager Gesagte).

Bei den *Sauropsiden* ist die Dauer der Begattung sehr verschieden. Die *Schildkröten* und *Krokodile*, von denen aber in dieser Hinsicht noch wenig bekannt ist, kopulieren, wie auch die *Eidechsen* und *Schlangen*, länger als die *Vögel*, bei denen in den allermeisten Fällen die Kopulation nur Sekunden währt. Ausnahmen bilden Strauß und (in geringerem Maße) einige Entenvögel, doch beruht hier die Besonderheit auf der Anwesenheit eines Kopulationsorgans, das der ganz überwiegenden Mehrheit der Vögel fehlt. Bei den *Säugetieren* kann die Dauer der Begattung ganz kurz (Wiederkäuer außer den Tylopoden) sein, sie kann mehrere Minuten (Tapir, Schwein), halbe bis ganze Stunden (Ursiden, Känguruhs) währen, bei manchen (Caniden, vielleicht auch manche Viverriden) durch ein Nachspiel verlängert werden.

Um die Unterschiede in der Begattungsdauer bei den Säugetieren zu ver-

stehen, ist es nötig, die charakteristischen Eigentümlichkeiten gerade dieses Kopulationsmodus zu kennen, und dies ist nur möglich unter Berücksichtigung der morphologischen Voraussetzungen.

Unter den Wirbeltieren finden wir mehrere Typen von Kopulationsorganen, die miteinander nichts oder nur wenig zu tun haben. Bei den *Selachiern* ist ein medianer Strahl der Bauchflossen zum akzessorischen Organ (Pterygopodium) geworden, das jederseits unmittelbar neben der Genitalöffnung gelegen ist und mit ihr direkt durch eine Rinne verbunden, wohl ein Leitungsorgan für das Sperma sein dürfte (MEISENHEIMER faßt es als eine Spreizvorrichtung auf). Bei den *Cöcilien* unter den Amphibien ist, wie schon erwähnt, die männliche Kloake als Rohr ausstülpbar. Unter den *Reptilien* finden wir bei *Hatteria* keine, bei Schlangen, Eidechsen usw. (Plagiotremen) paarige Kopulationsorgane, umstülpbare Schläuche, die in ihrer morphologischen ursprünglichen Bedeutung noch immer nicht ganz klar sind, und von denen nur eines bei jeder Begattung verwendet wird. Das ganz abweichend gebaute, intrakloakale, median gelegene, massive, unpaare Kopulationsorgan der Schildkröten und Krokodile stellt einen ganz anderen Typus dar, der mit dem vorigen höchstens den nichts beweisenden Charakter der Leitung des Spermas in einer Rinne der Schleimhaut gemein hat. Auch der Penis der wenigen *Vögel*, die einen solchen besitzen, dürfte sich hier anschließen, mindestens der des *Straußes* und wohl auch der von *Apteryx* und *Tinamus*. *Liebe* hat gezeigt, daß bei dem mit umstülpbarem, rinnentragenden Endteil versehenen Penis der *Anatiden* (und wohl sicher auch bei dem sich anschließenden von *Rhea*, *Dromaeus* und *Casuarinus*) die *Erektion* des Organes durch *Lymphfüllung* geschieht. Bei den *Säugetieren* (soweit bekannt; gerade bei den Monotremen wissen wir über die kritische Frage nichts) ist dieser Modus der Vergrößerung des Penis zum Zweck der Begattung verlassen und der der *Blutfüllung* an seine Stelle getreten.

Sehr häufig sehen wir im Tierreich die Erscheinung, daß das Kopulationsorgan außerhalb der Zeiten seiner Tätigkeit die Körperoberfläche nicht überragt. Starre, dauernd äußerlich sichtbare Penisbildungen kommen vor, sind aber selten (prosobranchiate Schnecken). Von den Arten der Instandsetzung des Kopulationsorgans für die Begattung sind besonders zu nennen: 1. Umrollung nach Art eines Handschuhfingers (erwähnte Sauropsidenformen, Platoden, Gasteropoden, z. B. Weinbergschnecke), 2. Hervorstreckung eines in den Körper in der Ruhe zurückgezogenen Rohres durch Muskelwirkung (Insekten), 3. Erektion durch Schwellung mit Körperflüssigkeit (Blut oder Lymphe). Dieser Modus kann mit 1. oder 2. kombiniert angewendet werden.

Für die *Säugetiere* gilt nun der Satz, daß die *morphologisch* schon bei Sauropsiden (Schildkröten, Krokodile) nachweisbaren Hauptbestandteile des Kopulationsorganes (*Corpus fibrosum*, *Corpus spongiosum*) sich wiederfinden und zur temporären Aufnahme von Blut stärker mit Gefäßen versorgt und dadurch erektil werden, während der gesamte Penis seinen Ort im Laufe der Stammesgeschichte insofern ändert, als er vom Innern der Kloake (in der er bei den Schnabeltieren noch liegt) an die Körperoberfläche rückt; in der Ruhe ist sein Endteil in der Präputialhöhle verborgen, aus der er durch die Volumenzunahme des zylindrischen Penis bei der Erektion hervortritt. Nur selten (Primaten, besonders *Mensch*, in noch höherem Maße bei manchen *Fledermäusen*) wird die Präputialkavität rudimentär, und der Penisschaft hängt als *Penis pendulus* frei herab. Trotz neuerdings erhobener Einwände dürfte diese Tatsache mit aufrechter Körperhaltung zusammenhängen.

Die *erektilen Gebilde des Säugetierpenis* sind nicht gleich in ihrer histologischen Beschaffenheit. Das *Corpus fibrosum* (= Corpora cavernosa penis der menschlichen Anatomie) ist relativ weniger stark kavernös, seine Scheide (wo vorhanden, auch sein medianes Septum) ist stark fibrös. Das *Corpus spongiosum* (= C. cavernosum urethrae) dagegen ist zartwandig und in höchstem Maße vascularisiert. Ein Cutanschwellkörper an der Penisspitze (*Glans penis*) kann mächtig ausgebildet, sogar mit akzessorischen Bildungen (z. B. Bulbus glandis des Hundepenis) ausgestattet sein, aber auch fast oder ganz fehlen (Wiederkäuer, Wale). Das Corpus fibrosum neigt in seiner Scheide und, wenn es paarig auftritt, auch in seinem Septum zur Verknöcherung, der Bildung des *Os penis*, das, beim Menschen fehlend, den übrigen Primaten, auch den Anthropoiden, zukommt, bei Pinnipediern, Caniden, Musteliden usw. eine extreme Größe und Stärke erreicht und den Huftieren durchweg fehlt. Beim Haushund ist der vom Corpus fibrosum gebildete Penisschaft auch bei maximaler Erektion biegsam, das Os penis versteift die stark entwickelte Glans, die allein intromittiert wird. Durch die Schwellung des akzessorischen Bulbus glandis wird das bekannte Hängen der Hunde post copulam verursacht. Hier, wie auch anderwärts (z. B. *Equus*), erigiert sich durch den

verstärkten Blutzufuß erst das Corpus fibrosum, wodurch der Penis die zur Einführung in die Vagina nötige Rigidität gewinnt, sodann erst der spongiöse Apparat, der aus dem die Harnröhre begleitenden Corpus spongiosum und der mit ihm zusammenhängenden Glans besteht, so daß die Eichel ihren maximalen Umfang erst intra coitum erreicht. Umgekehrt kollabiert nach der Begattung das Corpus fibrosum eher als die Glans.

Die *Vollziehung der Begattung* besteht nun bei den Säugetieren sehr häufig (nicht immer) darin, daß der erigierte Penis in der Vagina rhythmische Friktionsbewegungen ausführt, durch die der gesamte Turgor des Organs verstärkt und schließlich die Ejaculation herbeigeführt wird. Außer bei *Homo* werden diese Bewegungen bei den *Affen, Canis, Equus, Nagern* usw. beobachtet. Sie fehlen bei *Tapirus, Sus*, den *Wiederkäuern*. Somit ist der Auslösungsmechanismus des Endeffektes, der Ejaculation, nicht überall bei Säugetieren gleich, und die zentripetalen wie zentrifugalen Reflexvorgänge, die sich zwischen der gereizten Haut der Pars libera penis und dem Ejaculationszentrum des Rückenmarks abspielen, müssen sehr verschieden verlaufen. Ein Beispiel, die Vergleichung zweier dem Leben der Haustiere entnommenen Fälle, möge zeigen, welche Faktoren für das Zustandekommen eines bestimmten Kopulationsmodus bei Säugetieren in Betracht kommen. Beim *Stier* (auch beim Schaf- und Ziegenbock) dauert der „Sprung“ wenige Sekunden, und eine einzige starke Kontraktion der Muskeln des Penis (*M. bulbocavernosus* und *ischiocavernosus*) schleudert das Sperma aus der Harnröhre. Der *Eber* verharrt während der Begattung (7–10) Minuten lang regungslos, während die rhythmischen Kontraktionen seiner Damm-muskulatur die stattfindende Ejaculation anzeigen. Beim Rinde finden wir im Vergleich zum Schwein nur gering entwickelte akzessorische Geschlechtsdrüsen; das Sperma ist flüssiger als das zähe des Ebers, zu dessen Zusammensetzung riesig entwickelte Drüsenkomplexe beisteuern. Diese verschiedene Menge und Konsistenz des Spermas im Verein mit dem verschiedenen Reflexablauf bis zur und bei der Ejaculation bedingen den so verschiedenen Verlauf der Kopulation in beiden Fällen.

Bei Paarzehlern und Walen muß der Erektionsmechanismus eine in der Ruhe vorhandene S-förmige Krümmung des Penisrohres ausgleichen, die nachher durch Wirkung besonderer Muskeln (*Retractores penis*) wiederhergestellt wird.

Die *Stellung* der Säugetiere während der Begattung ist im allgemeinen die von den Haustieren her bekannte („more canino“), die nur selten aus mechanischen Gründen (Wale) einer anderen (Bauch gegen Bauch gekehrt) weichen muß. Daß der Bau der menschlichen Begattungsorgane in beiden Geschlechtern noch Hinweise dafür bietet, daß auch hier früher die allgemeine Säugetierstellung eingenommen worden sein muß, ist verschiedentlich betont, auch (*LIONARDO DA VINCI*) bekämpft worden. Geringe Besonderheiten in der Begattungsstellung finden sich bei Katzen und Tylopoden.

Besondere Ausgestaltung der Oberfläche der Glans (Besatz mit Zähnen, Stacheln usw.) kann für die Friktionswirkung auf die Wand der weiblichen Vagina nicht gleichgültig sein. Bei den Katzen scheint die Schmerzäußerung und das aggressive Verhalten der Weibchen kleinerer Arten gegen das Männchen unmittelbar nach der Kopulation mit der Anwesenheit rückwärtsgerichteter Stachel am Endteil des Penis zusammenzuhängen.

Das Gesamtverhalten der Säugetiere während des Kopulationsaktes ist nicht überall gleich. Bei Feliden gibt das Männchen während der Ejaculation Lautäußerungen von sich, die bei Leoparden und Jaguaren ein Gurren oder Knurren, beim Löwen ein lautes Gebrüll darstellen. Kaninchenmännchen fallen mit einem dem Niesen ähnlichen Laut auf die Seite, wie überhaupt bei Nagern

(Hausmaus) solche Erscheinungen völliger Erschlaffung des Männchens während der Ejaculation vorkommen.

Eine häufige Wiederholung der Begattung während der Brunst eines Weibchens kommt bei vielen Arten vor (Beispiele: Affen, Hirsche, alle Katzenarten, Kaninchen). Bei Tapirus erschöpft eine Begattung das Männchen für den ganzen Tag, ebenso bei der Hausmaus, bei der außerdem das Weibchen wegen des Verschlusses der Scheide (s. o.) durch den vom Männchen gelieferten Sekretpfropf zu nur einer Kopulation während einer Brunst fähig ist.

Der biologische Anteil des Weibchens an der Begattung besteht bei den Säugetieren meist in völliger Passivität, doch ist aktives Reizen des Männchens durch das Weibchen, das jenes zu besteigen sucht, nicht nur bei Haustieren häufig, auch muß bei manchen Formen mit langem Perinaeum (*Canis*, *Elephas*) das Weibchen aktiv die Vulva heben, um die Immsisio penis zu ermöglichen. Daß auch beim Weibchen die Genitalöffnung mit erektilen Gewebe umgeben ist, ist bekannt (vgl. besonders KOBELT). Eigentümlich ist, daß gerade die extrem großen Clitorisbildungen (*Hyaena*, *Ateles*) kein oder wenig erektilen Gewebe aufweisen.

Über den *Brunstrhythmus der weiblichen Säugetiere* und seine Beziehungen zur menschlichen *Menstruation* wird an anderer Stelle ausführlich zu sprechen sein.

Einer Reihe von Besonderheiten ist noch zu gedenken, die sich bei solchen Tieren vorfinden, deren Begattung mit Hilfe der bereits kurz erwähnten *akzessorischen Organe* vor sich geht. Wo diese Organe in voller Ausbildung bestehen, liegt, in physiologischer Beziehung, die Notwendigkeit vor, einen mehr oder minder weit von der männlichen Geschlechtsöffnung entfernten, meist in einem Lokomotionsorgan, paarig oder unpaar, untergebrachten Samenbehälter vor der Begattung durch einen besonderen Akt mit Sperma zu füllen; in einem zweiten Akt, der Begattung selbst, wird dies dort deponierte Spermaquantum dann in die Genitalwege des Weibchens eingebracht.

Es besteht also hier neben der eigentlichen Begattung, deren Ablauf sich im einzelnen nach dem Bau und der Lage der für sie in Anspruch genommenen Organe richtet, eine zweite, ihr vorangehende Handlung, der wir unser Augenmerk zuwenden müssen.

Eine vergleichende Betrachtung der in Frage stehenden Vorgänge würde folgendes Bild ergeben: Bei *Tintenfischen* (*Cephalopoden*) muß das Männchen, wenigstens in den extrem ausgebildeten Fällen, einen in seinen Begattungsarm (Hectocotylus) gelegenen Behälter mit Spermaphoren aus der Geschlechtsöffnung füllen, der Hectocotylus besorgt bei *Argonauta* und Verwandten sodann, in die Mantelhöhle des Weibchens eingebracht, selbständig die Übertragung der Spermaphoren. Anders spielen sich die Vorgänge ab, in denen flüssiges Sperma in akzessorische Kopulationsorgane eingebracht werden muß, wie bei einigen *Arthropodengruppen*, nämlich den meisten *diplopoden Tausendfüßlern*, den *echten Spinnen* (Araneae) und den *Libellen* (Odonaten) unter den Insekten. Doch verhalten sich die drei Gruppen in biologischer Beziehung bei der Ausführung dieses Füllaktes unter sich nicht gleich.

Bei den *Diplopoden* (*Julus*, *Polydesmus*) und auch bei den *Libellen* bringt das Männchen durch ventrale Einkrümmung seines Körpers das Kopulationsorgan in direkte Berührung mit der Geschlechtsöffnung, aus der es das Sperma in seinen Behälter übernimmt. Bei den Diplopoden münden die Geschlechtsorgane am 2., die „Kopulationsfüße“, Gonopoden, liegen am 7. Körpersegment, also nicht übermäßig weit davon entfernt. Bei den Libellen dagegen muß das Männchen sein Hinterleibsende (die Hoden münden am 9. Segment nach außen) bis zum 2. Segment, also dicht an die Bauchwurzel, krümmen, wo das, hier unpaare, Kopulationsorgan sitzt. Diese Füllung geschieht, während das Männchen mit seinen Hinterleibszangen das Weibchen am Genick hält, erst nach ihrer Beendigung wird die bekannte seltsame Kopulationsstellung dadurch erreicht,

daß das Hinterleibsende des Weibchens an das erwähnte bauchständige Kopulationsorgan des Männchens angelegt wird. (Abb. 117.)

Am schärfsten gesondert aber ist dieser Vorbereitungsakt des Männchens bei den *Spinnen*, bei denen das akzessorische Kopulationsorgan weit vorn am Körper, in einem Anhang des *Kiefertasters* (Palpus) untergebracht ist, während die Geschlechtsöffnung, wie übrigens auch die des Weibchens, an der Bauchwurzel gelegen ist. Das Sperma hat also auch hier einen verhältnismäßig weiten Weg schon vor der Begattung zurückzulegen, und diese Wanderung geschieht unter ganz besonderen Umständen. Um den Akt der Tasterfüllung zu vollziehen, beginnt das Spinnenmännchen mit einer Tätigkeit, die anscheinend gar nichts mit dieser Handlung zu tun hat, es spinnt ein kleines Gewebe, das, oft dreieckig oder bandförmig gestaltet, eine freie, scharfe Kante besitzt; dies Gespinst dient

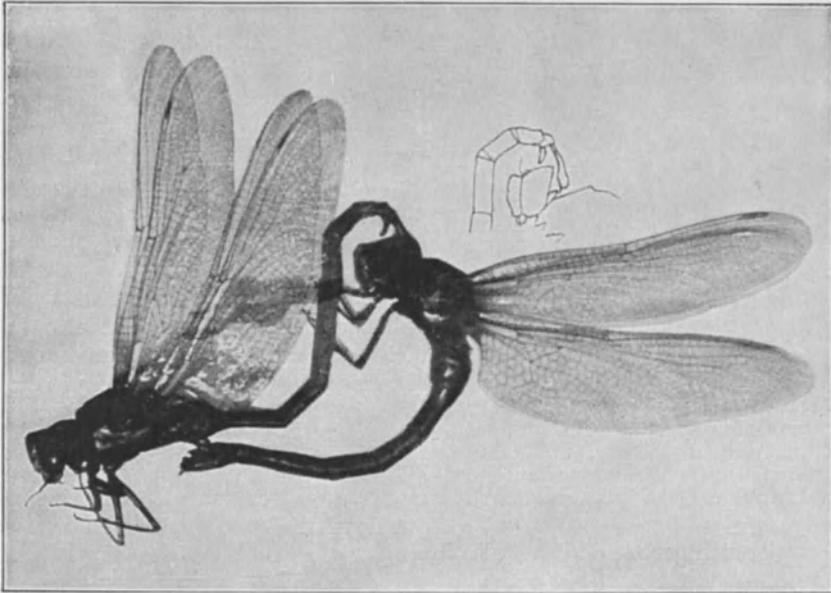


Abb. 117. *Aeschna constricta* in Begattung (nach CALWERT aus WESENBERG-LAND).

zwei verschiedenen Zwecken: einmal wird die von Sinnespapillen umgebene, wie erwähnt, an der Bauchwurzel des Männchens gelegene Geschlechtsöffnung entweder, wie in der großen Mehrzahl der Fälle, über diesem Gespinst rhythmisch hin und her gestrichen, oder (nur bei den Pholciden) ein Gespinstfaden wird mit Hilfe eines (des III.) Beinpaars über die Geschlechtsöffnung hin und her gezogen. Beides führt nach einiger Zeit zu dem gleichen Enderfolg: aus der Geschlechtsöffnung tritt ein *Tropfen flüssigen Spermas* aus. Nun zeigt sich, daß das Gewebe außerdem dazu dient, diesen Tropfen aufzufangen. Somit hat hier ein Vorgang stattgefunden, der wohl als ein Akt *physiologischer Masturbation* bezeichnet werden muß. Das so ins Freie gelangte Sperma wird nun erst mit beiden Tastern (die meist abwechselnd angelegt werden) aufgetupft, und zwar so, daß die Samenflüssigkeit, lediglich durch Capillaritätswirkung, in den in jedem als *Bulbus genitilis* bezeichneten Begattungsanhang des Tasters vorhandenen Samenbehälter, den Spermophor, eingesogen wird (Abb. 118). Damit ist nun das akzessorische Kopulationsorgan erst in Bereitschaft gesetzt, und es kann nun die Begattung

vollzogen werden, was dadurch geschieht, daß das Männchen, teilweise unter Annahme sehr seltsamer Stellungen, den Ausführungsgang (Embolus) des Begattungsorganes in die weiblichen Genitalwege (meist in einen besonderen Samentaschengang, seltener in die Vagina, ferner meist beide Taster abwechselnd, nur selten beide simultan) einführt, und unter Zuhilfenahme eines oft hochkomplizierten Austreibungsapparates das Sperma in die weiblichen Samentaschen eingeführt wird.

Ganz abgesehen von der Merkwürdigkeit der Begattungsvorgänge bei allen Tierformen mit akzessorischen männlichen Kopulationsorganen tritt uns hier in dem vorbereitenden *Masturbationsvorgang* eine Eigentümlichkeit der Spinnen entgegen, die uns bei diplopoden Tausendfüßern und Libellen nicht begegnet und die eine besondere Besprechung verlangt. Wenn in diesem Zusammenhange das Wort „*Masturbation*“ gebraucht wird, so geschieht dies deshalb, weil objektiv der gleiche Vorgang vorliegt, der im menschlichen Sexualleben mit diesem



Abb. 118. Männchen der amerikanischen Vogelspinne *Eurypelma hentzi* Giard, auf dem Spermagewebe sitzend und einen Samentropfen mit den Tastern aufsaugend (nach PETRUNKOVITCH aus GERHARDT).

Namen bezeichnet wird. Dagegen unterscheidet sich der Ejaculationsakt der Spinnenmännchen von der Masturbation im gewöhnlichen Sinne dadurch, daß er hier einen integrierenden Bestandteil der Geschlechtshandlungen des Männchens darstellt, daß er nicht ein *Surrogat* der Begattung bildet, sondern ihre unerläßliche Vorbedingung. Ist die Tasterfüllung nicht in der geschilderten Weise vollzogen worden, so ist das Männchen nicht nur nicht imstande zu kopulieren, es reagiert nicht einmal auf die Anwesenheit eines geschlechtsreifen Weibchens. Der Akt der Tasterfüllung wird vom Männchen, wenn es seine letzte Häutung durchgemacht hat, vollzogen, auch wenn es isoliert gehalten wird,

und erweist sich gerade dadurch als ein in gewissem Sinne rein masturbatorischer Vorgang.

Es ist klar, daß sich dieser Modus der Füllung des akzessorischen Kopulationsorganes bei Spinnen und bei den vorher erwähnten Tausendfüßlern und Libellen nur graduell unterscheidet, doch tritt uns bei den Letzgenannten die Übernahme des Spermas aus der Geschlechtsöffnung in das Kopulationsorgan, weil sie direkt, ohne den Umweg ins Freie, geschieht, nicht als Masturbationshandlung entgegen. Aber strenggenommen geschieht in allen 3 Fällen das gleiche, wenn auch in starken Modifikationen.

Weitere Fälle derartiger *physiologischer* Masturbation als Teilerscheinung des Sexuallebens männlicher Tiere bei Vorhandensein einer echten Begattung sind wohl nicht bekannt; eben wegen ihrer Isoliertheit und Seltenheit sind die geschilderten von besonderem biologischen Interesse. Wo keine eigentliche Begattung vorkommt, ist die Abgabe von Sperma durch das Männchen in seine Umgebung (fast immer das Wasser) das Normale, führt aber dann unmittelbar zur Befruchtung der Eier und wird *statt*, nicht *vor* der Begattung ausgeführt. In einem wenigstens peripheren Konnex zu engeren Beziehungen zwischen den Geschlechtern steht der Fall der männlichen *Tardigraden* (Bärtierchen, bisher zu Unrecht meist den Arachniden zugezählt), bei denen die Männchen die in die abgestreifte Körperhaut eines Weibchens abgelegten Eier dort mit

Sperma übergießen und befruchten, nachdem sie diese Haut von außen angebohrt haben (HENEICKE).

Wo uns sonst im Tierreiche masturbatorische Handlungen begegnen, sind sie dem entsprechenden Vorgange beim Menschen direkt zu parallelisieren und stellen *Surrogaterscheinungen* für die Begattung dar. Im Freien, d. h. bei Tieren, die unter normalen Außenbedingungen leben, wird man nicht viel dergleichen finden, und wie beim Menschen handelt es sich um Domestikationserscheinungen oder um solche, die durch Mangel an Gelegenheit zur Ausführung der Kohabitation bedingt sind, jedenfalls um subnormale oder sogar schon um pathologische Erscheinungen. Davon auszunehmen ist das Benehmen von Wildtieren (Ziegen, Hirschen), deren Männchen während der in ihrer Dauer sehr beschränkten, an eine bestimmte Jahreszeit gebundenen Brunst so große Mengen von Sperma produzieren, daß weit mehr davon vorhanden ist als auf dem normalen Wege, durch Begattungen, verausgabt werden kann. In solchen Fällen treten *zwischen* den Begattungen Handlungen auf, die nur als Masturbation gedeutet werden können und die zu einer Ejaculation von Sperma außerhalb der Begattung führen. Hier liegt zweifellos nichts Krankhaftes vor, und es ist bekannt, daß z. B. *alle* männlichen Edelhirsche zur Brunstzeit vor der Präputialöffnung den „Brunstschild“ tragen, d. h. eine dunkle Färbung der Bauchhaut, die durch die häufige Befeuchtung dieser Region mit Sperma verursacht ist. Gerade der Umstand, daß solche Dinge bei allen Individuen der in Betracht kommenden Arten beobachtet werden, nimmt ihnen jede pathologische Bedeutung.

Ganz anders aber steht es mit der Masturbation *domestizierter* und *gefangener* Tiere. Für die eben besprochenen wild lebenden Säuger war es charakteristisch, daß die masturbatorischen Handlungen der Männchen nur in der Brunstzeit auftreten, die sich ihrerseits nach der primären der Weibchen richtet. Aus diesem Grunde ist das Männchen außerhalb dieser Zeiten gar nicht geschlechtlich erregt, und schon daher kommt eine Masturbation außer der Begattungszeit gar nicht in Frage. Unter den Haustieren kommt es aber, wie schon kurz erwähnt, bei einigen Arten zu solchen Abnormitäten in der Periodizität des Sexuallebens, daß sie für das Männchen ganz verwischt werden und eine dauernde sexuelle Reizbarkeit und Begattungsfähigkeit an ihre Stelle treten kann. Bei dieser kontinuierlichen Produktion von Sperma, das oft nicht in entsprechendem Maße abgegeben werden kann, kann es häufig zu einer Reizung der sexuellen (Erektions- und Ejaculations-)Zentren im Rückenmark kommen und dadurch Masturbation veranlaßt werden. Auch hier würde es also eine Überproduktion von Sperma sein, die den gleichen Vorgang veranlaßt wie bei Wildtieren, aber unter ganz anderen zeitlichen Bedingungen und unter dem Einfluß erzwungener sexueller Abstinenz trotz des Vorhandenseins von Sperma in den Genitalorganen.

Stierhalter machen ganz allgemein die Erfahrung, daß Masturbationshandlungen bei Bullen sehr häufig früh nach dem Erwachen vorgenommen werden, und es wird angegeben, daß Stiere bei Stallhaltung mehr Samen durch Masturbation als durch Begattungen verlören.

Bekannt ist ferner Masturbation von *Hengsten* und *Hausebern*, die naturgemäß aus den gleichen Gründen erfolgt, wie bei Stieren. Aber weit mehr als bei diesen domestizierten Huftieren ist echte Masturbation zu beobachten bei dem, wenigstens in manchen Rassen, domestiziertesten aller Haustiere, dem *Hunde*. Es ist ja bekannt, wie häufig derartige Handlungen männlicher Hunde zu beobachten sind. Von dem wohl am wenigsten durch Domestikation beeinflussten Haussäugetier dagegen, der *Hauskatze*, sind derartige Dinge wohl nicht bekannt.

Angaben von Masturbationshandlungen bei Hausgeflügel, die zuweilen auftauchen, sind auf ihre Richtigkeit schwer zu beurteilen.

Von *gefangenen* Säugetieren in Menagerien und zoologischen Gärten sind es ganz besonders männliche *Affen* verschiedener Arten (soweit zu beurteilen,

aber wohl alles altweltliche, also katarhine Formen), bei denen die Masturbation als Unart oder schlechte Gewohnheit eine so große Rolle spielt, daß sie nach übereinstimmender Aussage von Tiergärtnern und Wärtern zu einer Schädigung der Gesundheit führen soll, obwohl es meines Erachtens schwer sein wird, festzustellen, wieweit die Gesundheit mit dieser Gewohnheit behafteter Tiere sonst normal gewesen wäre. Fragen wir, was notwendig erscheint, wie es kommt, daß die Masturbation gerade bei Primaten so verbreitet ist und so abstoßende Form annimmt, wie häufig bei Affen, so werden zwei Momente dafür in Frage kommen: die dauernde Geschlechtsbereitschaft der männlichen Tiere (wie auch bei den Haussäugetieren), und ferner die Ausbildung der Vorderextremitäten zur *Hand*, dem zur Manustupratio im wörtlichen Sinne jederzeit verfügbaren Werkzeug, das bei Quadrupeden fehlt. Dazu kommt in dem hier herangezogenen Fall die Untätigkeit und Langeweile des Aufenthaltes in der Gefangenschaft und meist das Fehlen begattungsbereiter Weibchen. Doch kommt trotz deren Vorhandensein, sogar neben dem Vollzug der normalen Begattung, bei denselben Männchen gelegentlich Masturbation vor.

Die Möglichkeit, die auch für Tiere, in deren normalem Sexualleben eine echte Begattung vorkommt, eine Befriedigung des Geschlechtstriebes durch anderweitige Entleerung von Sperma zuläßt, besteht insofern für den *Menschen* in noch höherem Maße, als hier vielleicht ein neues Moment hinzukommt. Es ist wohl möglich und sogar wohl wahrscheinlich, daß der Mensch das verhängnisvolle Erbe der leichten Befriedigung des Geschlechtstriebes auf manustuprativem Wege von seinen Primatenvorfahren übernommen hat. Durch die hohe Ausbildung seiner Psyche und durch deren Einfluß auf das menschliche Sexualleben ist der bloßen *Vorstellung* sexueller Reize eine besondere Rolle in diesem eingeräumt, und es ist bekannt, daß gerade die Phantasie den wesentlichen Faktor bei dem Zustandekommen masturbatorischer Akte beim Menschen bildet.

Die Frage, wieweit Masturbation bei Tieren als normal zu betrachten sei, ist wohl kurz etwa folgendermaßen zu beantworten: Wenn man nur das im Geschlechtsleben der Tiere als „normal“ beurteilt, was unmittelbar und notwendig zur Erhaltung der Art geschehen muß, so wird lediglich der physiologische Masturbationsakt der Spinnenmännchen, wie er als Vorbereitung zur Begattung unerläßlich ist, hierher zu rechnen sein. Nur wird man, trotz aller am Tage liegenden und sich geradezu aufdrängenden Analogie mit menschlichen Dingen, die Frage vielleicht mit Recht aufwerfen können, ob man ebendiese physiologischen Vorgänge, wie das zur Zeit GRABER schon getan hat, als Masturbation bezeichnen soll.

Ein weiterer Fall aus dem Insektenleben, der schon an der Grenze des absolut Normalen steht und seinerseits ein gewisses Analogon darstellt zu dem, was von wildlebenden Säugetieren über die Abgabe überschüssigen Spermas gesagt worden war: es handelt sich um die — bisher nur in Gefangenschaft — von allen Untersuchern an Grillenmännchen beobachtete Tatsache der gelegentlichen Ausstoßung zur Begattung im männlichen Genitaltrakt bereitliegender Spermatophoren in solchen Fällen, in denen das Weibchen nicht auf die Werbungen des Männchens reagiert. Beobachtet wurden derartige Dinge von LESPÈS, GRABER und GERHARDT bei *Gryllus campestris* und *Nemobius sylvestris*. In beiden Fällen, besonders deutlich erkennbar bei *Nemobius*, trägt das begattungsbereite, eifrigst zirpende Männchen im distalen Teil seiner Genitalorgane (bei *Nemobius* äußerlich weithin sichtbar) eine trockene, für die Art in ihrer Form sehr charakteristische Spermatophore, die (s. oben) normalerweise dem Weibchen von unten her in die ventral von der Legeröhrenwurzel befindliche Begattungsöffnung eingeführt werden soll — oder sollte. Wenn das umworbene Weibchen, dem hier bei der Einleitung der Begattung (da es das Männchen besteigen muß) eine höchst aktive Rolle zufällt, nicht geneigt ist, dies zu tun, so wird die Spermatophore vom Männchen nicht unbegrenzte Zeit in dem Ausführungsgang der Geschlechtsorgane behalten, sondern nach längerem frustrierten Zirpen (beim *Nemobius* etwa nach 20 Minuten) preßt das Männchen die Spermatophore aus der Geschlechtsöffnung hervor und frißt sie auf. Nach

Ablauf einiger Stunden produziert es dann eine neue und versucht wieder sein Heil mit der Werbung um ein Weibchen. Dieser Vorgang wird sich vermutlich auch im Freien zuweilen abspielen; er beruht — wenigstens macht es nach den Beobachtungen an Gefangenen den Eindruck — wohl in seinen Ursachen größtenteils auf Ermüdungserscheinungen bei Weibchen, die schon mehrfach Begattungen erfahren haben. Wenigstens wurde bei *Nemobius* die ganze Erscheinung stets gegen Ende der Begattungszeit im späten Herbst beobachtet, während vorher durchweg normale Begattungen erfolgten. Auch bei *Gryllus campestris* lag die Sache so, daß bei einem Paare, das sich wochenlang täglich mehrfach begattete, anscheinend der Begattungstrieb in den Perioden, die der (mehrfach erfolgenden) Eiablage jedesmal vorangingen, beim Weibchen nachließ oder erlosch, während er beim Männchen in gewohnter Stärke erhalten blieb. Es muß ausdrücklich betont werden, daß es sich bei dieser Beobachtung wiederum um Tiere handelt, die unter abnormen Bedingungen (ein Paar dauernd zusammengesperrt) gehalten wurden. Doch dürfte mit Bestimmtheit anzunehmen sein, daß auch im Freien gelegentlich solche Ausstoßungen von Spermatophoren vorkommen, die zweifellos für das Tier belanglose, seine sonstige Geschlechtstätigkeit in keiner Weise beeinflussende Zwischenfälle darstellen. Das absolut Normale aber stellen sie keinesfalls dar, ohne daß sie als eigentlich pathologisch zu bezeichnen wären, also, soweit solche Ausdrücke sich auf freilebende, wirbellose Tiere in vollem Umfange überhaupt anwenden lassen, etwa als *subnormale* Vorgänge zu bezeichnen wären.

Was wir dagegen bei *Wirbeltieren*, speziell bei Säugern, an masturbatorischen oder masturbationsähnlichen Handlungen sehen, muß einer anderen Beurteilung unterliegen wegen der in ganz besonderer Richtung spezialisierten Struktur und Funktionsweise des sexuellen Mechanismus beim männlichen Tier. Damit soll nicht nur der Bau und die Tätigkeit des Sexualapparates selbst gemeint sein, sondern vielmehr auch alle die sehr verwickelten nervösen Schaltungen, die zwischen cutanen Sinnesorganen, Zentralnervensystem und dem zentralen (produktiven) Genitalapparat bestehen. Zwar könnten ähnlich komplizierte Anordnungen und Abläufe auch bei Tieren ganz anders organisierter Stämme vorkommen, aber es ist einleuchtend, daß es in dieser Hinsicht Strukturen morphologischer (und nervöser) Natur gibt, die masturbatorische Vorgänge begünstigen. Auch innerhalb des Säugetierstammes ist je nach der Sekretionsweise der Hoden sowohl wie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen die Anlage zur Entwicklung masturbatorischer Handlungen in verschiedenem Maße bei einzelnen Ordnungen und Familien gegeben.

Was bei Wildtieren geschildert wurde, dürfte wohl kaum als pathologisch angesehen werden können. Alle Fälle aber, die bei Haustieren und Gefangenen zu verzeichnen sind, gehören zweifellos in das Gebiet des nicht mehr Normalen.

Erwähnt seien noch zur Ergänzung des bisher Geschilderten jene ganz kurz berührten Fälle im Tierreich, in denen zwar eine innere Befruchtung im weiblichen Genitaltraktus, aber keine Begattung stattfindet. Derartige Fälle von Übertragung von Männchen abgesetzter Spermatophoren durch aktive Übernahme von seiten des Weibchens kommt bei fast allen Schwanzmolchen (Urodelen) vor und läßt sich bei Axolotln und Tritonen an Gefangenen unschwer beobachten. Unter Zeichen größter Erregung preßt das unmittelbar vor dem Weibchen über den Boden des Aquariums kriechende Männchen eine je nach der Art verschieden geformte Spermatophore aus seiner Kloake hervor. Dies Produkt besteht aus einem gelatinösen Halter und dem darin eingelassenen Spermastift, den das dem Männchen unmittelbar nachfolgende Weibchen mit Hilfe seiner Kloakenlippen aufliest und so den voneinander gelösten Spermatozoen Zutritt zu den Eileitern verschafft.

FABRE hatte eine Besamungsmethode, die ein seltsames Analogon zu der eben beschriebenen darstellen würde, für die Chilopoden unter den Tausendfüßlern beschrieben. Es sollen hier nach dieser Schilderung vom Männchen Spermatophoren in Kapselform an Gespinstfäden (auf trockenem Boden) abgesetzt und nachher von den darüberkriechenden Weibchen in ihre Geschlechtsöffnungen aufgenommen werden. Indessen wird neuerdings (HEYMONS) die Richtigkeit dieser Aufgaben für die Scolopender bezweifelt, allerdings werden keine neuen positiven dafür gemacht.

Wir haben in solchen Fällen in gewissem Sinne einen Übergang zwischen reiner Ejaculation des Samens ins Freie, wie dies bei äußerer Befruchtung die Regel ist, zu Begattungshandlungen; denn wir wissen, daß bei manchen Salaman-

drinen die Spermatophoren unter Aneinanderlegen der Kloaken beider Geschlechter auch *direkt* vom Männchen auf das Weibchen übertragen werden können. Somit kann Ejaculation von Sperma in die freie Umgebung im Tierreich erfolgen: 1. ohne innere Befruchtung bei äußerer Besamung der Eier bei vielen Meertieren, Fischen, Amphibien usw., 2. ohne Begattung, aber vor einer inneren Befruchtung, bei den geschwänzten Amphibien; 3. als Vorbereitungsakt für eine echte Begattung zum Zweck der Füllung eines akzessorischen Kopulationsorgans (bei den Spinnen); 4. bei Tieren, die sich normaliter begatten als gelegentliches, meist aber durch Gefangenschaft, Domestikation oder Ziviliation bedingtes, subnormales oder pathologisches Vorkommnis (echte Masturbation).

# Libido, Orgasmus und Kohabitation.

(Allgemeines.)

Von

U. GERHARDT

Halle a. d. S.

Mit 1 Abbildung.

## Zusammenfassende Darstellungen.

Ausführliche Literaturangaben bei MEISENHEIMER: Geschlecht und Geschlechter im Tierreich. Bd. I. Jena 1920. — MOLL, A.: Untersuchungen über die Libido sexualis. Berlin 1897. — GERHARDT, U.: Versuch einer Analyse des männlichen Geschlechtstriebes der Tiere. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 25. 1924.

## Libido sexualis, Vergleichendes.

Wenn wir die Verbreitung und die Abwandlungen des „Geschlechtstriebes“ im Tierreich verfolgen wollen, so wird es zweckmäßig sein, zunächst zu fragen, was wir unter einem „Trieb“ im allgemeinen, und im besonderen unter dem „Geschlechtstrieb“ zu verstehen haben. Das Wort „Trieb“ kommt von treiben, es soll ein zwangsläufiges Getriebenwerden eines tierischen Individuums zur Ausführung einer bestimmten Handlung oder eines Handlungskomplexes bedeuten, dem dieses Individuum in gleicher Weise unterworfen ist wie alle seine Artgenossen.

Während nun derartige „Triebe“ in der Mehrzahl der Fälle zur Erfüllung einer für das *Individuum* lebenserhaltenden Handlung führen (wie der Trieb zur Aufnahme fester und flüssiger Nahrung usw.), nimmt der Geschlechtstrieb insofern eine Sonderstellung ein, als seine Befriedigung unbedingt notwendig ist für die Erhaltung der *Art*, nicht aber für die des Individuums, dessen Lebensdauer im Gegenteil, wie vielfache Experimente beweisen, in sehr verschiedenen Tierstämmen dadurch verlängert werden kann, daß man die Tiere daran hindert, ihrem Geschlechtstrieb zu genügen.

Wenn wir einen tierischen „Trieb“ in seiner Beschaffenheit beurteilen wollen, so müssen wir uns klar darüber sein, daß die Verwendung des Wortes mit verschiedenen Fehlerquellen behaftet sein kann. Wir kennen vom menschlichen Leben her die Empfindungen, die das Auftreten und die Befriedigung der Libido sexualis hervorrufen. Wir kennen diesen einen Spezialfall und sind, was andere Organismen anbelangt, auf Analogieschlüsse angewiesen. Es liegt daher die Gefahr sehr nahe, die entsprechenden Geschehnisse im *tierischen* Leben allzu anthropomorphistisch zu betrachten und Tieren Triebe und Empfindungen unterzulegen, von denen wir nicht wissen, ob sie sie tatsächlich in einer solchen Form besitzen. Wir sind aber selbstverständlich außerstande, über Qualität und Quantität der psychischen Faktoren etwas auszusagen, die wir als Begleiterscheinungen der somatischen Lebenserscheinungen der Tiere uns denken können.

Das Wort „Trieb“ enthält nun zweifellos einen psychologischen Faktor insofern, als eine *Intention* des Gesamtorganismus auf eine ganz bestimmte Handlungskette hin damit bezeichnet werden soll, es setzt eine Aktivität des Organismus voraus, die durch einen bestimmten Reiz ausgelöst wird. Unter dem Worte „Geschlechtstrieb“ wird nun zunächst der auf einen inneren (Sekretions-)Reiz hin auftretende Faktor verstanden, der einen tierischen Organismus veranlaßt, sich seiner Geschlechtsprodukte *aktiv* zu entledigen. Das gilt für primitive tierische Organismen. Dann aber wird unter dem gleichen Wort auch das Aufsuchen des einen Geschlechts durch das andere verstanden, also nicht einfach der Trieb zur Geschlechtstätigkeit schlechthin, sondern der Trieb zum anderen Geschlecht. Wir werden sehen, daß diese beiden Bedeutungen des Wortes für später zu treffende Unterscheidungen von Wichtigkeit sein werden.

Mit der zunehmenden Organisationshöhe der tierischen Organismen in den verschiedenen Stämmen kann die Form der Handlungen, aus denen sich der vorhandene Geschlechtstrieb folgern läßt, aus sehr einfachen sich zu sehr komplizierten entwickeln. Dabei kann, entsprechend der morphologischen, zum Teil allerdings nicht völlig konform mit ihr, eine physiologische Differenzierung und Spezialisierung dieser Handlungen eintreten, die die Motive für die einzelnen Teilhandlungen oft schwer erkennbar machen kann. Es kann das Geschlechtsleben der Tiere aus sehr komplexen, zu längeren Ketten zusammengeschlossenen, sich untereinander gegenseitig bedingenden Reflexhandlungen bestehen, und diese Handlungsketten pflegen innerhalb der Spezies, soweit es sich um ungestörten, normalen Verlauf handelt, mit einer oft überraschenden Stereotypie abzulaufen.

Es ist nun nur zum kleinsten Teile möglich, die Gründe, aus denen heraus der Organismus sich zur Vollziehung dieser komplexen Handlungen anschickt, zu verstehen oder gar zu erklären. Es liegt eben immer bei der Beurteilung der Motive einer tierischen Handlung die große Gefahr vor — und sie ist, zumal in älteren Betrachtungen und Schilderungen, oft genug nicht vermieden worden —, daß allzusehr auch hier der Mensch das Maß aller Dinge abgibt. Es wird die Aufgabe objektiver Betrachtung sein müssen, den Tieren keine komplexen, aus der menschlichen Psychologie entlehnten Motive unterzulegen. Auf der anderen Seite aber läßt sich die Einführung psychologischer Komponenten in der Diskussion des hier vorliegenden Gegenstandes schon aus dem Grunde nicht vermeiden, weil das in Rede stehende Thema einen notwendigen psychologischen Bezug hat.

So ist der an sich wenig scharf umrissene Begriff des „Triebes“ gleichfalls eingestellt auf eine psychologische Betrachtungsweise. Er will sagen, daß das Motiv der Handlung eines Organismus nicht Produkt einer „Überlegung“ im menschlichen Sinne sei, also nicht sowohl von der bewußten Intention des Individuums abhängen, als vielmehr einen innerhalb der Art vererbten, zwangsläufig in Aktion tretenden Faktor darstelle, von dem alle Individuen einer Art in gleicher Weise beeinflußt und zu den gleichen Verrichtungen „getrieben“ werden.

Aufgabe der folgenden Zeilen soll es nicht sein, die Erscheinungen, die wir als Libido sexualis und Orgasmus bezeichnen, in ihren psychologischen Bezügen zu analysieren, sondern diese Erscheinungen selbst vergleichend-physiologisch zu betrachten. Es wird sich dabei nicht vermeiden lassen, aus der Literatur überkommene, allgemein gebräuchliche Termini zu verwenden, obwohl sie nur einen sprachlichen Ausdruck, keine Erklärung dessen geben, was den zu betrachtenden Vorgängen zugrunde liegt.

Wenn also im folgenden wie in der bisherigen Literatur das Wort „Geschlechtstrieb“ verwendet und als aus mehreren wohlunterscheidbaren Komponenten bestehend betrachtet wird, so geschieht das durchaus in dem Bewußtsein, daß damit keinerlei eigentliche Erklärung des Begriffes gegeben ist. Es soll aber versucht werden, die Äußerungen des Geschlechtstriebes innerhalb des Tierreiches von seinen phyletischen Anfängen an kurz vergleichend zu skizzieren und den Weg vom Einfacheren zum Komplizierten durch die Reihe der Tierstämme nach Möglichkeit zu verfolgen.

Ein für uns erkennbarer ausgesprochener „*Geschlechtstrieb*“ existiert nicht überall im Tierreich. Die einfachsten Metazoen, sämtlich wasserbewohnende Formen, entleeren ihre Geschlechtsprodukte in das umgebende Wasser, und zwar trifft dies gewöhnlich für beide Geschlechter zu. Bei den Spongien allerdings können die Spermien mit dem Wasserstrom durch das Kanalsystem des weiblichen Organismus durchgeschwemmt werden und die Eier in dessen Inneren

befruchten. Es ist nicht nötig und auch nicht wahrscheinlich, daß der tierische Organismus in solchen Fällen irgendwie *aktiv* an der Austreibung der Geschlechtsprodukte beteiligt sei, sondern die nachrückenden reifenden Keimzellen drücken die bereits fertiggestellten aus den Gonaden hinaus. Allerdings kann auch bei diesem Modus, wie es scheint, bereits eine gewisse *Periodizität* in der Reifung und Ausstoßung der Keimprodukte vorhanden sein. Es sind zwar vor allem stationäre oder doch nur wenig bewegliche Tiere (sessile Cölenteraten, Echinodermen, Tunicaten usw.), bei denen sich diese *Art* der Ausstoßung der Geschlechtszellen ohne besondere Aktivität des Gesamtorganismus findet, aber selbst bei beweglichen Tierformen kann er *im wesentlichen* beibehalten werden. Bei manchen (sessilen) Ascidien geschieht die Ausstoßung der Eier und des Spermas verschiedener (hermaphroditischer) Individuen *synchron*, und darin könnte man die erste und lockerste Anbahnung einer Kooperation der Geschlechter erkennen. In allen einfachsten Fällen ist für die Entleerung der Gonaden kein bestimmter Ort erforderlich, sie erfolgt da, wo das Tier sich gerade befindet. Dies Verhalten ändert sich dann, wenn Tiere zur Absetzung ihrer Genitalprodukte *aktiv* bestimmte Örtlichkeiten aufsuchen müssen, zuweilen aus Notwendigkeiten heraus, die dem menschlichen Verständnis nicht zugänglich sind. Es wirken anscheinend in solchen Fällen zwei Faktoren auf den Organismus ein: 1. der Zwang, sich seiner Geschlechtsprodukte zu entledigen, der *Detumescenztrieb* in dem Sinne, wie MEISENHAIMER (in einem gewissen Gegensatz zu MOLL) ihn anwendet, 2. ein *Migrationstrieb*, der das Tier (in beiden Geschlechtern) zwingt, zur Erreichung der Detumescenz ganz bestimmte Örtlichkeiten aufzusuchen. Es sei nur an die ans Unglaubliche grenzenden, hierher gehörigen Laichwanderungen des gemeinen Aales (*Anguilla vulgaris*) erinnert. Es muß durchaus fraglich bleiben, ob in diesem Falle, wie auch in ähnlichen, ein tatsächlicher *Trieb des einen Geschlechtes zum anderen* besteht, der eine niedere, primitive Stufe des „*Kontrektationstriebes*“ darstellen würde, eines Triebes, der nicht, wie der Detumescenztrieb, durch einen *endogenen* Reiz, sondern durch einen solchen ausgelöst wird, der vom entgegengesetzten Geschlecht ausgeht, also durch den *exogenen heterosexuellen Reiz*, der für den typischen „Geschlechtstrieb“ unerlässlich ist.

Es sind besonders niedere Wirbeltiere, die große Masse der als „Fische“ zusammengefaßten Wasserbewohner mit nur wenigen Ausnahmen (Selachier, einige lebendgebärende Knochenfische) und die ungeschwänzten Amphibien, die uns deutlich zeigen, wie Detumescenz- und Kontrektationstrieb bereits da vorhanden sein und zusammenwirken können, wo eine eigentliche Begattung gar nicht ausgebildet ist, da hier, in einem eben durch den Kontrektationstrieb angestrebten, mehr oder weniger engen körperlichen Vereinigungsakt der Geschlechter, die Eier während oder unmittelbar nach ihrer Ablage durch das vom Männchen ergossene Sperma befruchtet werden. So wird während eines immerhin schon recht komplexen Kontrektationsaktes die Detumescenz, und zwar bei beiden Geschlechtern, in einer sehr primitiven Form herbeigeführt.

Es ist für die kommende Betrachtung von Wichtigkeit, die beiden bisher erwähnten, in der Literatur unterschiedenen Komponenten des Geschlechtstriebes, den (primären) Detumescenz- und den (sekundär dazugekommenen) Kontrektationstrieb scharf auseinanderzuhalten, da sie, bei allen Tieren mit engerer Kooperation der Geschlechter, bei der Befruchtung der Eier vorhanden sind. Doch werden für die beiden Geschlechter dann verschiedene Bedingungen gesetzt (und sie können auf den Geschlechtstrieb nicht ohne Wirkung bleiben), wenn die Eier innerhalb des weiblichen Körpers befruchtet werden, also zwar die männliche Geschlechtstätigkeit mit dem Akt der Detumescenz bei der Befruchtung erledigt ist, für das Weibchen aber eine weitere Tätigkeit beginnt,

die in der Ovulation, der Aufbewahrung und eventuellen Entwicklung der Eier bis zum *Legeakt*, besteht. Während also in solchen Fällen für das männliche Tier Detumescenz und Kontrektation in einem einzigen Akt stattfinden, gilt dies für das Weibchen keineswegs, sondern nur der Paarungs- (Kontrektations-) Trieb wird bei der Begattung gestillt, die Detumescenz der Gonaden erfolgt erst mit und bei der Eiablage.

Noch eine zweite Änderung wird aber mit der Erwerbung einer *Begattung* gesetzt: Bisher waren nur zwei deutlich vorhandene Komponenten des Geschlechtstriebes unterschieden worden. Mit der Ausbildung eines Begattungsapparates, also unter dem Einfluß der fortschreitenden Entwicklung *morphologischer Zustände*, wird eine weitere Form der Äußerung des Haupttriebes erkennbar, die ihrerseits an eine morphologische Neuerung geknüpft ist. Dadurch, daß der Kontrektationstrieb nicht mehr nur zu einer lockeren Vereinigung der Geschlechter führt, sondern daß eine Befruchtung der Eier im Innern des weiblichen Körpers durch Begattung herbeigeführt wird, ist (wenigstens in der ganz überwiegenden Mehrheit der Fälle) die Notwendigkeit der Ausbildung eines *kopulatorischen Apparates* gegeben. Nicht allein das, was grob morphologisch als „Kopulationsorgan“ imponiert, kommt hierbei in Betracht, sondern auch dessen ganze Versorgung mit spezifischen Sinnesorganen, zu- und ableitenden Nervenbahnen und Gefäßen, ja, es kann zuweilen nur durch solche besondere Ausstattung eine sonst morphologisch indifferente Region des Körpers als Begattungsorgan gekennzeichnet sein, wie z. B. die Kloake der meisten männlichen Vögel, denen ein morphologisch greifbares „Kopulationsorgan“ (Penis) fehlt.

Es ist in physiologischer Beziehung bei solchen Tieren, bei denen eine Begattung vorkommt, dieser aus miteinander in Reflexbogen verbundenen Sinnesorganen, Nerven und Gefäßen bestehende Apparat das körperliche Substrat für einen bei sexueller Erregung (durch Wirkung der Anwesenheit des anderen Geschlechtes) auftretenden *Turgor* des vasomotorischen und sensorischen Begattungsapparates, und dieser Turgor verlangt eine *Deturgescenz*, die zwar meist (Ausnahmen werden uns besonders beschäftigen müssen) gemeinsam mit dem primären *Detumescenztrieb* auftritt und befriedigt wird, aber nicht mit ihm verwechselt werden darf.

Auf den Unterschied zwischen diesen beiden Komponenten, die der Geschlechtstrieb höherer Tiere mit Kopulation ganz allgemein außer der dritten, dem Kontrektationstrieb, noch aufweist, muß nun hier deshalb etwas genauer eingegangen werden, weil Verwechslungen in der Literatur dadurch in der Tat hervorgerufen worden sind, daß das bisher allein gebräuchliche Wort „Detumescenz“ von verschiedenen Autoren in verschiedenem Sinne angewandt worden ist, eben den beiden hier unterschiedenen Begriffen der Detumescenz und Deturgescenz entsprechend.

In *zoologischen* Werken ist das Wort Detumescenztrieb neuerdings<sup>1)</sup> in der ihm hier beigelegten Bedeutung gebraucht worden, also in der des ursprünglichsten sexuellen Triebes, der lediglich die Entleerung der Geschlechtsprodukte anstrebt. Anders in den Werken über die Libido sexualis beim Menschen<sup>2)</sup>. Hier wird unter Detumescenz im wesentlichen die Entspannung des sensorischen und vasomotorischen Apparates verstanden, also das, was wir Deturgescenz nannten, und die Detumescenz im ersten Sinne mehr als eine selbstverständliche Begleiterscheinung dieser Entspannungsvorgänge betrachtet. *Es ist aber nicht nötig, daß Detumescenz- und Deturgescenztrieb im gleichen Akt befriedigt werden*, und aus der Tatsache, daß diese Spaltung, wenn auch selten, im Tierreich ver-

<sup>1)</sup> Vgl. MEISENHEIMER: Geschlecht und Geschlechter im Tierreiche. Bd. I. Jena 1920.

<sup>2)</sup> Vor allem A. MOLL: Untersuchungen über die Libido sexualis. Berlin 1897.

wirklicht sein kann, geht allein schon die Verschiedenheit dieser beiden Triebe hervor.

Es ist gewiß nicht leicht, in solchen Fällen, wie auch beim Menschen, wo Detumescenz- und Deturgescenztrieb eng miteinander verknüpft sind, sie scharf zu trennen und sie so getrennt zu betrachten. Dagegen gibt es andere Fälle im Tierreich, in denen sich die Art der Verschiedenheit beider Triebe und vor allem ihre ungleiche morphologische Verknüpfung klar erkennen läßt, beim Detumescenztrieb nämlich die mit dem zentralen, produktiven Anteil des Genitalapparates (den Gonaden), beim Deturgescenztrieb die mit seiner peripheren (kopulatorischen) Partie. Der am klarsten liegende und auch wohl der am eingehendsten analysierte Fall dieser Art findet sich bei den echten *Spinnen* (Araneae) unter den Arachniden. Die physiologischen Besonderheiten sind mit den morphologischen hier auf das engste verknüpft, die auf dem Vorhandensein eines weit von der Geschlechtsöffnung des Männchens entfernten, besonders paarigen *akzessorischen Kopulationsorganes* in den Endgliedern der II. Extremität (Kiefertaster, Palpen) beruhen. Auf die Tatsache, daß alle Spinnenmännchen einen vorbereitenden Akt ausführen müssen, um ihre Taster zur Kopulation in Bereitschaft zu setzen, ist in dem Artikel „Kohabitation und Masturbation, Vergleichendes“ hingewiesen worden, und hier sollen diese Vorgänge insofern unter einem wesentlich anderen Gesichtswinkel betrachtet werden, als nur die verschiedenen Phasen des „Geschlechtstriebes“ beim Männchen ins Auge gefaßt werden sollen. Der *Kontrektationstrieb* der Spinnenmännchen fehlt vollständig, solange das Kopulationsorgan nicht mit Sperma gefüllt ist. Zeitlich geht nach der Erlangung der Reife beim Männchen als erste Äußerung eines auf Sexualhandlungen sich beziehenden Triebes die reflektorisch und automatisch ausgelöste Notwendigkeit der Füllung der Taster mit Sperma voraus. Vorher kümmert sich das reife Männchen um kein Weibchen, auch nicht in dessen nächster Nähe.

Der *Füllungsvorgang* der Taster setzt als zeitlich vorausgehenden die Absetzung eines Spermatropfens auf ein Gespinst, also eine Entleerung des Gonadeninhaltes, einen *Detumescenzvorgang* im engsten Sinne voraus. Was wir sonst nur unter ganz anderen Bedingungen bei sehr primitiven Tieren sehen, Absetzung des Spermas ins Freie, auch bei gänzlicher Abwesenheit des Weibchens, finden wir hier bei sehr hoch spezialisierten Arthropoden verwirklicht. Der Trieb, der das männliche Tier zu den recht komplizierten Handlungen veranlaßt, die die Entleerung des Spermas und dessen Aufnahme in die Taster begleiten, ist nicht durch den *exogenen*, heterosexuellen Reiz ausgelöst, den wir sonst bei hochorganisierten Tieren überall als wirksam vorfinden; vielmehr ist hier nur ein *endogener* Faktor wirksam, und der Trieb, der das Männchen zur Detumescenz veranlaßt, hat zunächst keinerlei Richtung nach dem anderen Geschlecht hin. Zu seiner Befriedigung ist ein eigener, morphologisch nachweisbarer Reflexapparat (mit besonderen Sinnesorganen in der Umgebung der Geschlechtsöffnung) vorhanden, der nur bei diesem Vorgang der Samenabgabe in Tätigkeit gesetzt wird. Es ist also hier der *Detumescenztrieb* eine zeitlich scharf begrenzte, wohlumschriebene Äußerung des „Geschlechtstriebes“, die weder zum Deturgescenz- noch zum Kontrektationstrieb in direkter Beziehung steht. Beide aber setzen ein, sobald, unmittelbar im Anschluß an die Befriedigung des Detumescenztriebes, das Kopulationsorgan mit Sperma versorgt ist. Während vorher das Männchen vom geschlechtsreifen Weibchen keinerlei Notiz nahm, äußert sich sein *Kontrektationstrieb* nun in heftigster Weise und, mit diesem Trieb zu einem Ganzen vereinigt, der zur Deturgescenz des ja hier vom produktiven Teil des Geschlechtsapparates räumlich getrennten Kopulationsorganes führt. Es wird also hier in deutlich erkennbarer Weise, je nach dem Ort des

für die Kopulation in Betracht kommenden Spermaquantums, der Detumescenztrieb (*a*), der Trieb zur Füllung der Taster (*b*) und dann erst der zur Begattung, d. h. der Kontraktions- und Deturgescenztrieb, ausgelöst (*c*). (Abb. 119)

Die Innervation der Kopulationsorgane, die von ganz anderer Stelle des Zentralnervensystems aus erfolgt als die der Gonaden und ihrer Leitungswege, versorgt einen analogen, hochkomplizierten vasomotorischen Apparat, wie er auch an primären Kopulationsorganen anderer Tiere vorkommt. Diese gänzliche Trennung zweier Innervationsgebiete für den zentralen und den peripheren Teil des gesamten Geschlechtsapparates oder, wie es auch ausgedrückt werden kann, für dessen produktiven und kopulatorischen Anteil, also eine *morphologische* Spezialisierung, geht in außerordentlich deutlicher Weise Hand in Hand mit der *physiologischen* Spaltung des Geschlechtstriebes in zwei Äußerungsphasen.

Nirgends sonst im Tierreich findet sich, soweit bekannt, eine derartig klare Scheidung zwischen Detumescenz und Deturgescenz, obwohl naturgemäß weniger deutlich ausgeprägte, aber qualitativ gleiche Erscheinungen sich auch bei den übrigen Tieren mit akzessorischen Kopulationsorganen finden.

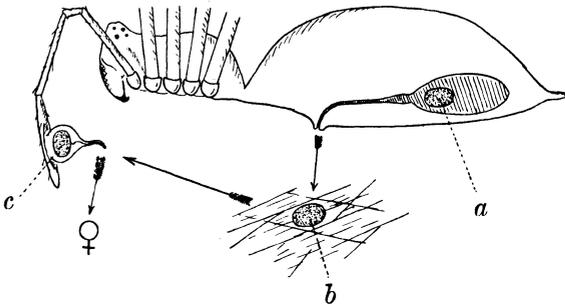


Abb. 119. Die Etappen des Weges, den das Sperma männlicher Spinnen zurücklegen muß. Ein Spermotropfen *a* in der Gonade, *b* auf dem Spermagewebe, *c* in Kopulation (Tastubelbus) des Männchens. (Schema nach GERHARDT).

Nur auf einen in diesem Zusammenhange wohl recht interessanten Fall soll hier noch kurz hingewiesen werden: Bei den *Odonaten* (Libellen) als einzigen unter den Insekten, treffen wir gleichfalls ein akzessorisches Begattungsorgan beim Männchen, das am 2. Bauchring, im Gegensatz zu der im 9. gelegenen Geschlechtsöffnung, seinen Sitz hat. Auch hier muß dies Organ in einem besonderen, der eigentlichen Begattung vorangehenden Akt *gefüllt* werden, aber dieser Akt findet in diesem Falle erst dann statt, wenn das Männchen bereits das Weibchen aufgesucht und mit seinen Hinterleibszangen im Genick ergriffen hat. Die Reihenfolge, in der die verschiedenen Komponenten des Geschlechtstriebes hier einsetzen, ist also insofern anders als bei den Spinnen, als zeitlich zuerst sich der Kontraktionstrieb, allerdings nur zur Ergreifung eines Weibchens, äußert. Erst dann treten Detumescenz- und — nach Füllung des Kopulationsorganes — Deturgescenztrieb auf, zwischen beiden der zur engeren Gestaltung der Kontraktion zwischen Männchen und Weibchen, der, im Verein mit dem Deturgescenztrieb, die eigentliche Begattung herbeiführt.

Bei einer *Betrachtung* der drei besprochenen Komponenten der Libido sexualis *im einzelnen* wäre etwa folgendes zu sagen:

1. Der Kontraktionstrieb als *exogen* durch den heterosexuellen Reiz ausgelöster Trieb setzt einen Reflexmechanismus voraus, durch den ein Sinnesindruck in den „Trieb“ umgesetzt wird, d. h. in den zentrifugalen Schenkel des Reflexbogens umgeleitet wird und uns nun als ein Anstreben eines Zieles, eine Intention, erscheint. Es ist daher nicht erstaunlich, daß alle erdenklichen Sinne in den Dienst dieses Triebes gestellt sein können und daß das männliche Tier, dem meist die Rolle des aktiv suchenden Geschlechtes zufällt (Ausnahmen

kommen vor, s. u.), daher sehr häufig mit stärker ausgebildeten Sinnesorganen ausgestattet ist als das Weibchen. Auch sonst aber sind bei Tieren, die eine Begattung ausüben, in großer Anzahl Organe vorhanden, die der Kontrektation dienen: stärkere Entwicklung der Lokomotionsorgane (Flügel, Füße usw.) ist beim Männchen etwas sehr Häufiges, und ihre Verkümmerng beim Weibchen braucht ihre volle Funktionsfähigkeit beim Männchen in keiner Weise zu beeinflussen (Strepsipteren, Frostspanner, Psychiden usw.). Ferner sind die zahlreichen Haft- und Greiforgane männlicher Tiere, die besonders bei Arthropoden so häufig vorkommen, zum Herbeiführen der körperlichen Vereinigung der Geschlechter da, und selbst die eigentlichen Begattungsorgane (die also im Gegensatz zu den bisher besprochenen sekundären, den *primären* Geschlechtsorganen zugerechnet zu werden pflegen) sind in letzter Linie morphologische Neuerwerbungen zur Ermöglichung der letzten Phase der Kontrektation.

Man hat, synonym und promiscue mit ihm, statt des Ausdrucks „Kontrektationstrieb“ den des Amplektionstriebes angewandt. Offenbar sind beide Termini berechtigt, und zwar deshalb, weil sie nicht ganz das gleiche bedeuten, also dementsprechend auch in verschiedenem Sinne angewandt werden sollten. Die „*Amplectatio*“ stellt eine fortgeschrittene Phase der bloßen „Kontrektation“ dar, die wohl schon einen einleitenden Teil der *Begattung* selbst bildet. Das Aufsuchen des anderen Geschlechts und sein tatsächliches Ergreifen sind natürlich zwei verschiedene Dinge. Selbstverständlich wird die Äußerungsform des Amplektionstriebes abhängig sein von dem Verlauf der *Amplectatio* selbst, der seinerseits wieder durch den morphologischen Bestand in seine für die Tiergruppe charakteristische Bahn gedrängt wird. Es wird die Verschiedenheit im Ablauf der Begattung und im Gebaren des Männchens vor und bei diesem Akt sehr beträchtlich sein zwischen Tieren, die ein zu intromittierendes differenziertes Kopulationsorgan besitzen, und solchen, die, wie die meisten männlichen Vögel, eines solchen ermangeln. Die große Menge der Teilerscheinungen wird dem Spezialisten, der sie innerhalb einer beschränkten Gruppe studieren kann, unter Umständen Anlaß geben zu einer für diesen Spezialfall gültigen besonderen Terminologie, während es für eine allgemein vergleichende Betrachtung des tierischen Geschlechtstriebes auf die Fixierung *allgemeingültiger* Begriffe ankommt.

Bisher war nur vom *männlichen* Kontrektationstriebe die Rede. Auch beim *Weibchen* ist er naturgemäß vorhanden, wenn er auch sehr häufig sich in ganz anderen Formen äußert, die dadurch bedingt sind, daß das weibliche Tier bei der Einleitung und Ausführung der Begattung eine passive Rolle spielt. Immerhin ist es z. B. eine aktive Tätigkeit, die die *Annäherung* des Männchens begünstigt, wenn ein Schmetterlingsweibchen seine Duftdrüsen an der Hinterleibsspitze rhythmisch ausstülpt und dadurch den Duftstoff in der Luft verbreitet, der die Männchen oft aus bedeutenden Entfernungen herbeizieht. *Aktiv* ist ferner, und zwar in fast genauer Umkehrung des eben herangezogenen Falles, das Verhalten mancher *Locustiden*weibchen (*Decticus*), die auf das Zirpgeräusch des Männchens reagieren, dieses aufsuchen und aktiv die Kopulation durch Besteigen des männlichen Rückens einleiten. Bei dieser Familie und der nahe verwandten der *Grylliden* trägt außerdem häufig das Männchen auch noch Drüsen auf seiner Rückenfläche, die vom Weibchen abgeleckt werden und offenbar einen direkten Anreiz zur Einleitung der Kopulation bilden. Das sind Ausnahmen, die Regel ist die, daß das Weibchen erst auf das aktiv werbende Männchen reagiert und die Begattung mehr duldet als selbst herbeiführt. Es ist aber zumeist kein Grund, anzunehmen, daß der weibliche Geschlechtstrieb quantitativ von dem des Männchens verschieden sei, die Bereitschaft zur Begattung muß im Interesse der

Arterhaltung bei beiden Geschlechtern im allgemeinen wohl ungefähr gleich stark vorhanden sein.

2. Während der Kontrektationstrieb also naturgemäß bei beiden Geschlechtern auf den gleichen Vorgang hinzielt und eine *synchrone* Befriedigung findet, liegt die Sache für den *Deturgescenztrieb* zwar ähnlich, für den *Detumescenztrieb* aber erheblich anders. Es wird zunächst die Frage aufzuwerfen sein, ob ein *Deturgescenztrieb auch beim Weibchen* vorkommen *kann* oder vorkommen *muß*. Das letztere ist nicht unbedingt der Fall, denn es sind Fälle denkbar, und sie kommen auch in Wirklichkeit vor, in denen das Weibchen zwangsweise vom Männchen gepackt und der Begattung unterworfen wird. Wieweit in diesen Fällen irgendein weiblicher „Trieb“ zur Kopulation vorhanden ist, entzieht sich naturgemäß völlig unserer Kenntnis. Überall da, wo auch im Weibchen ein *Turgor* des Genitalapparates oder, wahrscheinlich richtiger, in dessen kopulatorischen Abschnitt vorhanden ist, wird auch eine *Deturgescenz* angestrebt werden müssen, die bei der Begattung stattfinden muß. Das trifft z. B. mit Sicherheit zu im Falle der *Säugetiere*, bei denen sich ein ausgeprägter, dem des Männchens homologer Schwellapparat der Kopulationsorgane<sup>1)</sup> findet. Hier gerät, zunächst unter *endogenen* Einflüssen (Ovarialrhythmus, Brunst), der periphere Teil des Genitalapparates in einen Zustand erhöhten Turgors, und mit dieser Spannung kommt zugleich die Fähigkeit und Notwendigkeit zustande, auf die Werbungen männlicher Artgenossen durch eigene sexuelle Erregung zu reagieren. In welcher Weise die *Turgescenz* des Kopulationsapparates sowie der damit verbundene Erregungszustand des Gesamtorganismus und der Trieb zur Vereinigung mit dem anderen Geschlecht *empfunden* wird, ist selbst, soweit sich die Frage auf den weiblichen *Menschen* bezieht, für uns nicht zu entscheiden. Daß aber ein solcher Trieb vorhanden ist, kann selbstverständlich keinem Zweifel unterliegen. Doch besteht ein prinzipieller qualitativer Unterschied gegenüber dem männlichen Tier immer darin, daß bei diesem die *Deturgescenzvorgänge* sich gruppieren um einen Entleerungsvorgang, selbst im erwähnten Falle der Spinnen, bei denen ja auch das akzessorische Kopulationsorgan unter Einwirkung eines *Deturgescenztriebes* entleert wird.

Beim Weibchen aber ist dadurch, daß überall da, wo Begattung und Befruchtung im Innern des weiblichen Körpers stattfindet, der Legeakt von der Begattung zeitlich getrennt ist, zugleich eine Trennung zwischen den Vorgängen der *Deturgescenz* und *Detumescenz* gesetzt. Dabei wird nun in vielen Fällen die Abgabe der Genitalprodukte, also die Eiablage oder der Geburtsvorgang, sicherlich unter dem Zwange verschiedener „Trieb“ ausgeführt, aber, wie der eigentliche Geburtsmechanismus der *Säugetiere* beweist, kann auch der Organismus bei diesen Vorgängen mehr *passiv* in Anspruch genommen sein. Es wird niemandem einfallen, von einem „Geburtstrieb“ beim menschlichen Weibe zu sprechen, und ohnehin kann es noch in hohem Maße zweifelhaft sein, ob in diesem Falle die Geburt, also die Ausstoßung des schon weitentwickelten Foetus, oder ob nicht vielmehr der zeitlich weit vorangegangene Follikelsprung, also die Entlassung der Eizelle aus dem Gewebsverband der Gonade, den eigentlichen weiblichen *Detumescenzakt* darstelle. Zweifellos besitzen viele Insekten usw. einen ausgesprochenen „Legetrieb“, und man braucht nur z. B. Schlupfwespen, die in holzbohrende Larven anderer Insekten hinein ihre Eier legen, vor und bei diesem Vorgang zu beobachten, um festzustellen, welche beträchtlichen mechanischen Hindernisse durch diesen Trieb überwunden werden können. Wie in

<sup>1)</sup> Vgl. besonders KOBELT: Die männlichen und weiblichen Wollustorgane. Freiburg i. Br. 1844.

den primitiver liegenden Fällen der Eiablage mit äußerer Befruchtung können auch in den hier in Rede stehenden ausgesprochene *Wanderungen* zugunsten der Eiablage am geeigneten Ort angestellt werden, und es ist allgemein bekannt, wie prospektiv wirksame Instinkte der Sorge für die oft erst lange nach dem Tode des Muttertieres aktuell werdende Aufzucht der Jungen den Legeakt umgeben. So kann es wohl sicherlich auch einen weiblichen, von dem Kontraktionsvorgang gänzlich unabhängig arbeitenden Detumescenzakt geben, und diese Trennung, die bei männlichen Tieren sich nur sehr selten findet, ist bei den weiblichen die herrschende Regel.

Der Deturgescenztrieb des *männlichen* Tieres zielt auf die Entspannung des Turgors im peripheren (kopulatorischen) Anteil des Genitalapparates hin, und es gibt, wie schon angedeutet, wohl keinen Fall, in dem nicht mit dieser Entspannung gleichzeitig eine Entlastung des Geschlechtsapparates durch die definitive Ausstoßung der Geschlechtsprodukte verbunden wäre. Aber auch hier liegen die Dinge nicht vollkommen einfach und eindeutig. Nehmen wir den *menschlichen* Fall, so sehen wir Detumescenz und Deturgescenz auf das engste in einem Akt vereinigt. Ein exogener Reiz wird durch irgendwelche Sinneswahrnehmung (Tast-, Gesichts-, Gehör-, Geruchsinn) zentripetal geleitet, weckt den Kontraktions- und Deturgescenztrieb gleichzeitig, und zugleich mit der Entleerung des Genitalproduktes finden beide Triebe in *einem* Akt ihre Befriedigung.

Beim *Menschen* spielen *psychische* Begleiterscheinungen bekanntlich eine außerordentlich große Rolle beim Zustandekommen sexueller Erregungszustände, so daß die rein somatisch-reflektorischen Vorgänge für das eigene Bewußtsein stark in den Hintergrund treten können. Es kann, so paradox es zunächst klingt, der *exogene* primäre Reiz insofern *endogen* wirksam sein, als die bloße *Vorstellung* dieses Reizes genügen kann, um die Turgescenz des Kopulationsorgans und damit den Trieb zur Deturgescenz zustande kommen zu lassen. Notwendig zum Wirksamwerden des exogenen Reizes ist aber wohl stets das Vorhandensein tätiger Gonaden<sup>1)</sup>, und das in ihnen (oder, was in der Wirkung gleichbedeutend ist, in ihren Leitungswegen) angehäufte Sperma löst die Empfänglichkeit für exogene, heterosexuelle Reize und durch deren Wirkung den Deturgescenztrieb aus. Der eigentliche Detumescenztrieb wird also nicht direkt durch die Füllung der Gonaden angeregt, sondern erst auf dem Umwege über den Deturgescenztrieb. Auch da, wo die bloße *Vorstellung* eines sexuell wirkenden Sinnesreizes den Deturgescenztrieb in der angegebenen Weise anregt, ist der endogene von dem in den zentralen Teilen des Geschlechtsapparates lagernden Sperma primär bedingte Reiz derjenige, der allen Folgevorgängen kausal zugrunde liegt.

Für die von medizinischer Seite versuchte genauere Analyse der Komponenten, speziell des menschlichen Geschlechtstriebes<sup>2)</sup>, sind die Fälle von Bedeutung, in denen das auftritt, was bei den männlichen Spinnen das Normale ist, eine Befriedigung des Detumescenz- (hier auch des Deturgescenz-) Triebes *ohne die des Amplektionstriebes*, der allerdings durch Phantasievorstellungen trotzdem eine gewisse Rolle dabei spielen kann. Absolut als *normal* zu betrachten sind sie gewiß nicht, trotz der Häufigkeit ihres Vorkommens. Der *Detumescenztrieb* als solcher wird beim Menschen subjektiv sicherlich nur unklar und durch Amplektations- und Deturgescenztrieb verschleiert empfunden, jedenfalls nicht entsprechend seiner ausschlaggebenden und primären Rolle für die Fortpflanzung aller Tiere.

Dadurch nun, daß mit der Befriedigung des Amplektations- und Immissions-

<sup>1)</sup> Nach Kastration kann Libido sexualis bekanntlich noch eine Zeitlang fortbestehen, erlischt aber später.

<sup>2)</sup> MOLL, A.: Zitiert auf S. 194.

triebes die Turgescenz unter dem Einfluß der reflektorisch ausgelösten Bewegungen bei der Begattung der Säugetiere und des Menschen mehr und mehr steigt, wird schließlich die Detumescenz ausgelöst, und nach ihrem Vollzuge klingen Amplektations- und Deturgescenztrieb von selbst ab.

Man hat früher das Wort „Geschlechtstrieb“, das, wie wir sahen, einen sehr komplexen Sachverhalt bezeichnet, auch synonym mit „*Fortpflanzungstrieb*“ angewandt. Dazu muß nun bemerkt werden, daß *primär* wohl kein lebender Organismus von sich aus eine Begattung vollzieht, „um sich fortzupflanzen“, soweit damit ein subjektiver Faktor gemeint wäre. Lediglich die Stärke des Geschlechtstriebes und die Acme, mit der er schließlich sein Ende und seine Befriedigung findet, ist es, die die Individuen aller Spezies zur Fortpflanzung treibt, und wenn auch „alle Lust Ewigkeit will“, so ist doch selbst beim Menschen, die Befriedigung des Geschlechtstriebes, auch unter den normalsten Bedingungen, nicht eigentlich die eines *Fortpflanzungstriebes* im wörtlichen Sinne, sondern die Fortpflanzung ist das dem Tier selbst, menschlich gesprochen, unbekanntes Ergebnis der Erfüllung des Geschlechtstriebes. Allerdings kann beim *Menschen* eine gewisse Kulturhöhe vorausgesetzt, für das einzelne Individuum der Wunsch nach der Erzeugung von Nachkommen das Motiv zur Ausübung der Geschlechtshandlung darstellen. Daß außerdem die Befriedigung des Geschlechtstriebes nicht notwendig zur Fortpflanzung führen muß, zeigen verschiedene Erscheinungen der menschlichen Sexualpathologie im weitesten Sinne zur Genüge.

Daß für den *Menschen* die psychischen Seiten des Geschlechtslebens eine nach Kultur und individueller Veranlagung sehr verschiedene Rolle spielen, ist bekannt. Von vollständig animalem Triebleben bis zu den sublimiertesten Empfindungen können alle Übergangsstufen gegeben sein. MOLL hat in einem Schema die Beziehungen zwischen den somatischen und psychischen Zentren darzustellen versucht, die für den Vollzug des Geschlechtsaktes beim Manne in Betracht kommen. Es wären das nach seiner Vorstellung die Gonaden samt Zubehör, das Erektions- und Ejaculationszentrum im Zentralnervensystem und schließlich das „psychische Geschlechtszentrum“, das nach ihm in der Großhirnrinde zu lokalisieren wäre, das aber als untergeordnete Zentren seinerseits wieder eine Reizauslösungsstelle und einen Vorstellungsort voraussetzen würde. Die cerebrale Reizauslösungsstelle nun könnte durch psychische Vorstellungen, die entweder endogen entstanden oder durch Sinneseindrücke hervorgerufen sein können, oder durch Reize ausgelöst werden, die unmittelbar vom Genitalapparat ausgehen. Reizung der Sinnesorgane an der Glans würde imstande sein, auch ohne Intätigkeitsetzung des „Vorstellungszentrums“ im Hirn direkt die mechanischen (Erektions-, Ejaculations-)Zentren des Rückenmarks anzuregen; der von dem angehäuften Sperma verursachte (Gonaden-)Reiz kann sowohl die spinalen Zentren direkt oder (Träume!) das cerebrale Vorstellungszentrum in Tätigkeit setzen.

Beim Menschen lassen sich nun der zu postulierende Verlauf der zentripetalen und zentrifugalen Reflexbahnen, die bei der männlichen Geschlechtstätigkeit in Betracht kommen, und seine psychologischen Begleiterscheinungen mit genügender Sicherheit auf ihr tatsächliches Vorhandensein prüfen, und es ist vor allem die Möglichkeit gegeben, Auskunft zu erhalten über die entsprechenden Vorgänge bei anderen Individuen der Art. Es wird sich nun die Frage erheben, ob wir Grund haben, ähnliche oder wesensgleiche Vorgänge bei Tieren anzunehmen. Die Antwort muß ebenso lauten wie auf jede Frage nach der Vergleichung psychischer Erscheinungen bei Mensch und Tier: Soweit reine Reflexbahnen in Betracht kommen, läßt sich ihre Existenz für alle Tiere erschließen, da, wo ein dem des Menschen homologes Zentralnervensystem gegeben ist, sogar zum Teil experimentell nachweisen.

Nicht mit Bestimmtheit ist zu beantworten die Frage, wieweit *Lustgefühle* (*Orgasmus sexualis*) die Geschlechtshandlungen der Tiere begleiten und wieweit sie etwa den aus dem menschlichen Leben bekannten vergleichbar wären. Es ist für uns *schlechterdings unmöglich*, ein sicheres Urteil darüber zu haben, was für Lustempfindungen — um solche handelt es sich doch — auch nur ein anderes menschliches Individuum haben kann oder hat. Es wird ferner keinem Menschen möglich sein, sexuelle Lustempfindung so zu definieren, daß er sie einem anderen Menschen, der sie nicht kennen würde, begreiflich zu machen imstande wäre. Selbstverständlich wird dadurch die Unmöglichkeit noch größer, irgendein noch so unscharfes und ungefähres Bild davon zu gewinnen, ob und in welcher Weise Tiere während ihrer Sexualhandlungen spezifische eigene Empfindungen haben.

*Objektiv* dagegen läßt sich feststellen, daß Tiere während dieser Handlungen *Änderungen ihres Verhaltens* erkennen lassen, die als Zeichen einer Erregung zu deuten sind, wie beschleunigter Herzschlag und Atemrhythmus, Bewegungen, die zum Teil krampfartig verlaufen, Zittern, Stimmäußerungen, Sträuben von Haaren usw. Kurz, es zeigt sich sehr häufig, aber durchaus nicht immer, daß der ganze Organismus während seiner Sexualtätigkeit außerordentlich stark in Mitleidenschaft gezogen ist. Allerdings verläuft z. B. bei den Spinnern unter den Schmetterlingen, deren Männchen so außerordentlich lebhaft und auf so erstaunliche Entfernung ihre Weibchen aufsuchen, die Begattung anscheinend ohne stärkere Emotion des Gesamtorganismus und wird, wenigstens soweit für den Menschen erkennbar, in größter Ruhe ausgeführt. Doch ist natürlich auch in solchen Fällen, die unter Insekten häufig sind, zu bedenken, daß der anscheinend fehlende Ausdruck einer Erregung täuschen, und daß trotzdem irgendeine starke Empfindung in dem Tier vorhanden sein könnte, für die wir lediglich kein Erkennungsmerkmal besitzen.

Wir können also objektiv einmal für viele Tiere Zeichen starker Erregung bei der Kopulation (für Spinnenmännchen auch bei der vorangehenden Ejaculation) wahrnehmen, und noch ein zweiter Faktor ist hier in Betracht zu ziehen: die *Unwiderstehlichkeit des Geschlechtstriebes* für jedes Tier einer Art, bei der irgendeine Form der aktiven Sexualbetätigung vorkommt. Gleichfalls ganz objektiv können wir feststellen, daß der tierische Organismus zu einer Leistung zwangsmäßig hingetrieben wird (daher ja eben der Name *Trieb*), mit deren Ausführung bei ihm meist merkbare Zeichen der Erregung, beim Menschen erfahrungsgemäß Lustgefühle verbunden sind. Es ist wohl gewiß wahrscheinlich, daß der sexuelle Entspannungsvorgang, den der tierische Organismus notwendig braucht, mit irgendeiner für ihn angenehmen Empfindung verbunden sein wird, wenn wir sie auch nicht beweisen können, und es besteht ferner die Möglichkeit einer quantitativen Verschiedenheit solcher vorhandener Empfindungen in verschiedenen Tierstämmen.

Es ist, wie schon angedeutet, außerordentlich schwer, wenn nicht unmöglich, die Sexualempfindungen, wie sie beim Menschen bestehen, auch nur für das eigene, geschweige denn für das andere Geschlecht zu beschreiben oder zu definieren. Es kann sich hier auch im wesentlichen nur um eine möglichst objektive Besprechung der Beziehungen zwischen den bisher erörterten Komponenten des Geschlechtstriebes und dem *Orgasmus sexualis* als Begleiterscheinung der *Detumescenz* und *Deturgescenz* handeln.

Schon mit dem ersten Auftreten der *Turgescenz* des Kopulationsapparates (beim Menschen also der Erektion) ist — somatisch bedingt durch die Spannung der Haut der Glans und damit verbundene Reizung der in ihr vorhandenen Sinneskörper — eine bestimmte Empfindung vorhanden, die wohl am besten als eine unvollkommene Andeutung oder Vorstufe des *Orgasmus* bezeichnet werden kann,

da sie nur quantitativ, aber nicht qualitativ von ihm verschieden sein dürfte. Der Trieb nach der Steigerung dieser Empfindung durch die ersten Begattungshandlungen ist — so seltsam und paradox es klingen mag — doch gleichzeitig der nach ihrer Beseitigung durch Herbeiführung einer Acme, so daß der Deturgescenztrieb sich *zunächst* in maximaler Steigerung der Turgescenz, also des Gegenteils, äußert. Dadurch nun, daß die extreme Steigerung der sexuellen Lustempfindung auf das engste geknüpft ist an den rein somatischen Vorgang der Detumescenz (Ejaculation) und an deren gleichfalls rein somatische Einheiten (besonders die rhythmischen Kontraktionen der beiden Ejaculationsmuskeln), und daß der Zustand der Gereiztheit für die Genitalnervenkörperchen nach vasomotorischer, sekretorischer und Muskelentspannung aufhört, wird auf die kurze Zeit der Ejaculation die gesamte maximale Erregung des Gesamtorganismus konzentriert, die sich in den subjektiven Erscheinungen des Orgasmus äußert.

Normalerweise aber findet diese Entspannung statt im *Coitus*, und daher kommt zur Befriedigung des Detumescenz- und Deturgescenztriebes noch die des *Amplektionstriebes* hinzu. Daß auch er, der beim Kulturmenschen meist an subjektiv sehr verschiedene Außenbedingungen geknüpft ist, je nach der Erfüllung dieser Bedingungen im Einzelfalle in verschieden hohem Maße befriedigt werden kann, ist sicher, ebenso sicher aber auch, daß er wohl infolge einer cerebralen Ermüdung und der Erschlaffung des Gesamtorganismus mit dem Orgasmus und der Detumescenz zunächst erlischt.

Bei *Tieren* werden Erscheinungen, die als sexuelle Erregung zu deuten sind, auch bei solchen Formen unzweideutig beobachtet, die keine eigentliche oder überhaupt keine Begattung ausführen. Es sei nur an das Gebaren männlicher Fische bei der Besamung der vom Weibchen abgelegten Eier erinnert; von einheimischen Fischen ist eines der besten und leichtest zugänglichen Beispiele der Bitterling (*Rhodeus amarus*), dessen Männchen seine ganze schillernde Farbenpracht entfaltet, wenn es, unter Zittern und Spannung des ganzen Körpers, sein Sperma über die vom Weibchen unmittelbar vorher in die Kiemen einer Flußmuschel gelegten Eier ergießt. Es kann kein Zweifel sein, daß hier eine sehr hochgradige Spannung und Erregung bis zu einer Acme steigt und dann plötzlich abfällt.

Zeichen gespanntester Erregung lassen ferner die männlichen *Tritonen* erkennen, wenn sie ihre Spermatophoren nach langer Werbung um das Weibchen (es besteht also hier trotz der fehlenden Begattung ein primitiverer Kontraktions-, aber kein Amplektionstrieb!) vor diesem absetzen, und auch das Weibchen verrät eine allerdings sehr viel geringer anmutende Excitation, wenn es aktiv das Sperma mit seinen stark geschwollenen (Turgescenz ohne Begattung!) Kloakenlippen aufnimmt.

Selbstverständlich ist es nicht nötig, daß bei den früher angeführten Tieren niederer Organisationsstufe, die, oft stationär lebend, ihre Geschlechtsprodukte lediglich durch einen Sekretionsvorgang der Gonaden, ohne erkennbaren aktiven Anteil des Gesamtorganismus, nach außen absetzen, irgendwelche Erregungserscheinungen während dieser Tätigkeit vorhanden seien, ja, es ist vielleicht gar nicht wahrscheinlich. Trotzdem *könnte* mit der vollendeten Ausstoßung der Keimzellen eine Entspannung herbeigeführt worden sein, die möglicherweise vom Organismus *empfunden* würde.

Bei solchen Tieren, die eine „unechte Begattung“ im Sinne MEISENHEIMERS ausführen, bei denen z. B. die Männchen, wie bei vielen niederen Krebsen, während eines lockeren oder engeren Umklammerungsaktes dem Weibchen Spermatophoren an die Genitalöffnung ankleben, wird beim Männchen Amplektations- und Detumescenztrieb ähnlich entwickelt und nur graduell anders ausgebildet sein als bei den Formen (wie den Fröschen), bei denen in einem ähnlichen Umarmungsakt die Eier vom Männchen bei der Ablage, außerhalb des weiblichen Körpers, befruchtet werden. Daß das Männchen in solchen Fällen Zeichen größter Erregung erkennen lassen kann, ist bekannt, aber auch, daß bei den Fröschen die einmal eingeleitete Umklammerung fortgesetzt werden, und die Ejaculation des Spermas erfolgen kann, auch wenn das Männchen dekapitiert wird. Das *könnte* als ein Beweis dafür aufgefaßt werden, daß die Sexualvorgänge bei *Rana* automatisch-reflektorisch, ohne irgendwelche Beteiligung psychischer Zentren, sich abspielen können, vorausgesetzt, daß man über Vorhandensein und Lokalisation einer „Psyche“ bei den Amphibien etwas wüßte.

Die Tiere mit echter Begattung zeigen neben dem Deturgescenztriebe immer den von Fall zu Fall in seinen Komponenten und Auswirkungen sehr verschieden entwickelten,

immer aber unwiderstehlichen, zwingenden Trieb zur Vereinigung mit dem anderen Geschlecht, und in der angestrebten Amplektion (im wahrsten Sinne) erfolgt dann die Entspannung der Gonaden, des Kopulationsapparates und des Gesamtorganismus. Da naturgemäß, je nach der morphologischen Struktur der Organismen, die Form der Vereinigung der Geschlechter sehr verschieden sein kann (über die Fälle dieser realisierten Möglichkeiten s. vor allem MEISENHEIMER), locker, nur auf sehr kleine Partien der Körperoberfläche beschränkt oder eng und die Körper in größerer Ausdehnung miteinander in Berührung bringend, da aber in allen Fällen der Trieb zu dieser so verschiedenartigen, hier kurz, dort lange dauernden Vereinigung gleich stark ist, unabhängig von der Art der Ausführung der Begattung selbst, so geht daraus wohl hervor, daß der Trieb nach Entspannung überall anzunehmen ist, ganz unabhängig von der Höhe der bei der Begattung sich äußernden Erregung. In den nicht zahlreichen, an größerem Material daraufhin vergleichend beobachteten Tiergruppen (Säuger, Insekten, Spinnen) zeigt sich, daß oft von Art zu Art innerhalb einer begrenzten Untergruppe (Familie, Gattung) das Verhalten der männlichen Tiere sehr verschieden sein kann, was den erkennbaren Ausdruck ihrer Erregung anbelangt. Eines aber fällt gegenüber dem aus zahllosen Selbstschilderungen Kranker und Normaler bekannten, durchaus individuellen Verhalten des Menschen auf, und das ist die stereotype Art des Gebarens der Tiere während ihrer Sexualhandlungen. Wenn beim Menschen, wie angedeutet, es wohl gerade die schwer kontrollierbaren und so ungeheuer subjektiven *psychischen* Einschläge des Geschlechtslebens sind, die den Geschlechtsakt für den einen Menschen, zumal unter verschiedenen Außenbedingungen, nicht das gleiche Erlebnis sein lassen wie für den anderen, finden wir schon bei Säugetieren, sehr viel ausgesprochener aber bei Evertebraten, wie z. B. bei den in ihrer Gesamtorganisation gewiß hochstehenden Insekten unter den Arthropoden, eine sehr auffällige Uniformität in dem Ablauf der Begattung. Auch sonst ist ja diese Stereotypie in den Lebensäußerungen der Insekten Gegenstand wissenschaftlicher Erörterung gewesen, und die Literatur über die Frage, wieweit sich „psychische Fähigkeiten“ aus den zu beobachtenden Erscheinungen ableiten lassen, ist groß. Jedenfalls lehrt die Beobachtung, daß ein *individualisierender Faktor*, der beim Menschen in ausgeprägtem Maße vorhanden ist, bei diesen Tierformen fehlt oder doch für uns nicht erkennbar ist. Wenn die psychischen Begleiterscheinungen des Geschlechtslebens aber beim Menschen einen solchen Faktor darstellen, wahrscheinlich in sehr viel höherem Maße als bei irgendeinem anderen Organismus, so ist trotzdem daran nicht zu zweifeln, daß diese Besonderheit im Verlaufe der Stammesentwicklung des Menschen sich aus niederen Vorstufen entwickelt haben muß. Daß in der Primatenreihe die Anfänge dieser Erscheinungen aufgetreten sein werden, kann wohl mit Sicherheit angenommen werden, und so wird man auch wohl mit Recht qualitativ gleiche, wenn auch quantitativ vielleicht andersgeartete psychische Vorgänge, die die Geschlechtsverrichtungen begleiten, bei den Vorfahren des Menschen voraussetzen dürfen.

Für die niederen Wirbeltiere und noch mehr für die Wirbellosen sind wir auf Analogieschlüsse angewiesen, die auf den bereits besprochenen somatischen Äußerungen geschlechtlicher Erregung basieren. Wenn wir auch selbstverständlich nicht sagen können, was ein Mollusk, Insekt usw. für Sexualempfindungen hat, so steht uns doch, angesichts dieses unseres Unvermögens, nicht das Recht zu, derartige Empfindungen den Tieren abzusprechen.

Wir sahen aus den hier gegebenen Schilderungen, daß bei Tieren mit primitiveren Arten der Befruchtung einfachere Reflexhandlungen nötig waren, um die Keimzellen zur Vereinigung zu bringen, als bei solchen mit innerer Besamung der Eier und mit einer Begattungshandlung. Alle Einzelkomponenten des männlichen Geschlechtstriebes werden fast ausnahmslos (Spinnen, Libellen usw. bilden solche Ausnahmen) in dem *einen* Akt der Begattung durch seine Befriedigung zum Erlöschen gebracht, oft unter Erscheinungen einer ausgesprochenen Acme. Anders beim Weibchen. Während das männliche Tier seine sexuelle Funktion erfüllt hat mit der Ausübung der Begattung, beginnt für das Weibchen erst der wichtigere Teil von dessen Geschlechtstätigkeit: Eiblage, Brutpflege usw., und daher wird bei der Kopulation für dieses Geschlecht nur der Begattungstrieb im engeren Sinne (bestehend aus Kontrektations- und Deturgescenztrieb) befriedigt.

Für die meisten männlichen wie weiblichen Tiere wird der Reflexapparat, der bei der Kopulation in Tätigkeit gesetzt wird, nach einer verschieden langen, zum Teil an den allgemeinen Sexualrhythmus anknüpfenden Erholungszeit wieder leistungsfähig, und die Begattung kann mehrmals, oft sogar in sehr

kurzer Zeit sehr oft, wie bei allen Katzenarten, wiederholt werden. Die Libido kann also in kürzeren oder längeren Pausen durch den exogenen heterosexuellen Reiz neu erregt werden. Doch ist es unter den Wirbellosen (besonders bei Insekten) ein häufiges Vorkommnis, daß, entweder für beide Geschlechter oder nur für eines, der gesamte Reflexmechanismus der Kopulation nur einmal im Leben in Tätigkeit tritt. Doch hat sich in neuerer Zeit herausgestellt, daß gerade für die Insekten die von LACORDAIRE aufgestellte Regel nur einmaliger Begattung (für beide Geschlechter) in viel geringerem Umfange gilt, als man früher annahm. Seltsam ist, daß bei manchen Schmetterlingsweibchen (Bombyciden) mit nur einmaliger Begattung der Kopulationstrieb nur sehr kurze Zeit dauert und dann, auch ohne Deturgescenzakt, von selbst erlischt, worauf, also bei ausgebliebener Befruchtung, die Ablage der Eier erfolgt. Die Einmaligkeit der Begattung vieler Insekten erklärt sich aus der Zusammendrängung des gesamten Geschlechtslebens auf das kurze Imaginalstadium im Gegensatz zu den rein vegetativen vorausgehenden Entwicklungsstufen des Individuums. Bei den anderen Tieren, mit längerer Lebensdauer des Reifestadiums, ist der sexuelle Rhythmus einmal zumeist an die Jahreszeit gebunden, wie ja in letzter Linie auch der Brunstrhythmus der weiblichen Säugetiere. Bei den Letztgenannten aber liegen die Dinge insofern sehr ungleich, als bei einigen weiblichen Formen (simplicidentate Nager) durch den vom Männchen sezernierten Scheidenpfropf (s. Artikel „Kohabitation, Vergleichendes“) die Begattung innerhalb einer weiblichen Brunstperiode nur einmalig sein kann, bei anderen (Katzen) innerhalb der gleichen Zeit Hunderte von Malen ausgeübt werden kann. Die männlichen Tiere zeigen gleichfalls Schwankungen in ihrem Verhalten, was die Häufigkeit der Begattung anbelangt. Männliche Hausmäuse sind, wie auch die Weibchen, bei jeder Brunst nur *einer* Begattung fähig. Im übrigen richtet sich einerseits naturgemäß die Häufigkeit der Begattungsfähigkeit eines Männchens nach der Dauer der Brunst des Weibchens oder, bei polygamen Tieren, der Weibchen, andererseits tritt innerhalb einer solchen weiblichen Brunstperiode je nach der Tiergruppe die Wiederholung der Begattung sehr verschieden häufig auf (bei Katzen und manchen Wiederkäuern vielleicht am häufigsten).

Da beim Menschen die Libido sexualis an keine Jahreszeiten und, wenigstens in gewissem Sinne, auch nicht mehr an den Ovarialrhythmus gebunden ist, da ferner die Sexualtätigkeit beider Geschlechter sich normalerweise über Dazennien erstreckt, so ist die Möglichkeit für sehr häufig wiederkehrende Erregung der Libido und deren Befriedigung gegeben.

Nicht richtig scheint es, zwischen Mensch und Säugetier in bezug auf den Sexualrhythmus und seine Beziehungen zu Libido und Kohabitation allzu große *prinzipielle* Unterschiede annehmen zu wollen. Freilich können solche vortgetäuscht werden, wenn man Säugetiere aus solchen Stämmen zur Vergleichung heranzieht, die weit von den Primaten entfernt stehen, wie Kaninchen, die großen Haustiere usw. Da spielt sich allerdings vieles wesentlich anders ab als beim Menschen. Aber schon bei einer Vergleichung (HEAPE) zwischen dem weiblichen Ovarialrhythmus bei Makaken und dem Menschen ergeben sich im wesentlichen Übereinstimmungen, und es ist zu erwarten, daß das noch so wenig und kaum an Gefangenen erforschte Sexualleben der Anthropomorphen diese Übereinstimmungen in noch höherem Maße zeigen wird.

Jedenfalls ist mit aller Bestimmtheit zu sagen, daß im *somatischen* Geschlechtsleben der Menschen gegenüber dem der Säugetiere nichts *qualitativ* Neues vorhanden sein wird, während für die psychische Seite des Sexuallebens allerdings die Dinge wesentlich anders liegen, zum mindesten für die Menschen, die auf einer gewissen Zivilisations- und Kulturhöhe stehen.

# Kastration bei wirbellosen Tieren.

Von

**JÜRGEN W. HARMS**

Tübingen.

Mit 7 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

BIEDL: Innere Sekretion. 2. Aufl. 1916. — HARMS, J. W.: Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen und deren Beziehung zum Gesamtorganismus. Jena: Gustav Fischer 1914. — KORSCHULT, E.: Regeneration und Transplantation. Jena: Gustav Fischer 1907. — MEISENHEIMER, JOH.: Soma- und Geschlechtsdifferenzierung. Erster Beitrag. Jena: Gustav Fischer 1909.

Die Trennung der generativen von den somatischen Zellen ist bei wirbellosen Tieren in zweierlei Hinsicht von Interesse. Einmal kann man dadurch feststellen, ob etwa bei wenig differenzierten Tieren somatische Zellen Keimzellen neu zu bilden vermögen, dann aber auch läßt sich dadurch feststellen, ob und in welcher Weise sekundäre Geschlechtscharaktere und Keimzellen oder -drüsen voneinander abhängig sind.

In der Entwicklung der Metazoen sprechen wir von einer Keimbahn, d. h. es sondern sich schon sehr früh, während der Furchung, in mehr oder weniger ausgeprägter Weise, die Keimzellen von den somatischen Zellen. Am einwandfreiesten hat das BOVERI<sup>1)</sup> beim Spulwurm nachgewiesen.

Immer beobachten wir nun, daß sich bei den Metazoen die Keimzellen zu Samenzellen und Eizellen differenzieren, auch ohne daß dafür ein besonderes Organ, die Keimdrüse, im Körper angelegt wird. Bei derartigen Tieren, Poriferen und vielen Cölenteraten, ist naturgemäß eine operative Trennung der somatischen Zellen von den generativen Zellen nicht möglich. Diese Tiere scheiden also bei unserer Betrachtung aus. Die übrigen wirbellosen Tiere haben lokalisierte Keimdrüsen, meist auf zwei Geschlechter verteilt, häufig aber auch in einer Zwitterdrüse vereint, oder alternierend in aufeinander folgenden Segmenten oder in sonstigen Regionen des Körpers auftretend. Erst wenn bei getrennt geschlechtlichen Tieren die Beziehung der Geschlechter beim Fortpflanzungsakt enger wird, so daß sich allmählich eine Begattung herausbildet, treten sekundäre Geschlechtsmerkmale auf, die dann Männchen und Weibchen auch äußerlich erkennbar machen, was bei vielen wirbellosen Tieren nicht der Fall ist. Geschlechtlich stark differenzierte Tiere sind die Arthropoden, Nematoden und manche Mollusken.

---

<sup>1)</sup> BOVERI, TH.: Die Entwicklung von *Arcaris megalcephala* usw. Festschr. f. C. v. KUPFFER. 1899.

Bei allen Kastrationsversuchen ist eine wichtige Fragestellung die, ob somatische Zellen im embryonalen oder erwachsenen Zustand erneut Keimzellen zu bilden vermögen.

Während des Furchungsprozesses ist es meist technisch unmöglich, die Keimzellen aus dem Verband der somatischen Zellen zu entfernen. Mir ist nur ein Fall bekannt, wo eine Entfernung von Keimzellen erreicht worden ist, ohne daß der Embryo in seiner Entwicklung gestört wurde: HEGNER<sup>1)</sup> ist es 1908 gelungen, bei Insekten, die eine wohlausgeprägte Keimbahn haben, die Polzellen zu entfernen. Ihm gelang es, bei Chrysomeliden den hinteren granulierten Teil des Eies, an dem die Keimzellen als Polzellen liegen, auf dem Stadium der superfiziellen Furchung (Blastodermbildung) zu entfernen und die Eier trotzdem zur Entwicklung zu bringen. Es resultierten Embryonen ohne Urgeschlechtszellen, so daß es zur Bildung einer asexuellen Larve kam. Dadurch ist bewiesen, daß bei den Insekten die Somazellen auch in frühen Bildungsstadien schon so weitgehend differenziert sind, daß sie Keimzellen nicht mehr aus sich hervorgehen lassen können. Die Entwicklung ist bei diesen Tieren hochgradig determiniert, d. h. jede Zelle ist ein in sich geschlossenes regulatorisches System. Ich werde späterhin bei der Schilderung der Kastrationsexperimente eingehender darauf eingehen.

Bei den parasitischen Hymenopteren kommt es normalerweise zur Bildung einer geschlechtslosen Larve, so daß hier das Experiment HEGNERS als Naturexperiment wiederholt wird.

Die Eier der parasitischen Hymenopteren werden in dem Körper anderer Tiere abgelegt, die Eizelle furcht sich, und bei der dann auftretenden Embryogenie liefert der hintere Teil des Keimes eine einzige geschlechtslose Larve, die wahrscheinlich den geschlechtlichen Larven, die in großer Zahl in der vor deren Partie des Eies entstehen, den Weg durch das Gewebe des Wirtstieres bahnt.

Teilbare Tiere, d. h. solche, die sich auch noch auf ungeschlechtlichem Wege fortpflanzen können oder deren Körper man in viele Teilstücke zerschneiden kann, mit dem Resultate, daß aus jedem Teilstücke wieder ein neues Tier regeneriert, verhalten sich ganz anders als die determinierten Tiere. Wir können sie als die Regulationstiere bezeichnen.

Diese Tiere behalten zeitlebens in ihrem Körper indifferente Zellen, die omnipotent sind und aus denen sowohl somatische wie generative Zellen hervorgehen können. Für unsere Fragestellung sind nun besonders interessant die verschiedenen Formen der Anneliden, von denen manche noch im hohen Maße teilbar sind, andere dagegen schon mehr zu den determinierten Tieren überleiten. Bei den Anneliden kommt es zur Lokalisation von Keimdrüsen in bestimmten Segmentregionen oder in bestimmten, in der Zahl nach genau festzulegenden Segmenten. Beim Regenwurm z. B. liegen die Hoden im 10. und 11. Segment, die Ovarien im 13. Bei manchen Formen ist noch ein rudimentäres Ovar im 14. Segment vorhanden. Alle übrigen Segmente des Körpers enthalten keinerlei Keimzellelemente.

Alle Anneliden sind nun in mehr oder weniger hohen Grade regenerationsfähig. Wählt man die regenerierenden Stücke so, daß sie nicht der Keimdrüsenregion angehören, so haben wir hier eine primitive Art der Kastration vor uns. Es fragt sich nun, ob in den sich vollständig somatisch regenerierenden Tieren wieder von neuem Segmente mit Keimdrüsen gebildet werden.

---

<sup>1)</sup> HEGNER, R. W.: The Germ.-Cell. Cycle in Animals. New York 1914.

Trotz ausgedehnter Regenerationsversuche ist es erst JANDA<sup>1)</sup> und TIRALA<sup>2)</sup> bei *Criodrilus*, einem zu den Oligochäten gehörenden Süßwasser-Glossoscoleciden gelungen, die Regeneration auch der Geschlechtssegmente, wenn auch oft in etwas unvollkommener Weise, zu erzielen (Abb. 120 a—c). *Criodrilus* regeneriert nach Verlust der vorderen 17—30 Körperringe von neuem die im 9.—15. Segment liegenden Geschlechtsapparate. Es werden nicht nur die Ovarien und Hoden neu gebildet, sondern auch Ei- und Samenleiter, Eier und Samensäcke usw. Die Keimdrüsen regenerieren sich aus dem Peritonealepithel. Sie entstehen auch in Segmenten, die unter normalen Umständen keine Geschlechtsdrüsen besitzen. Bei

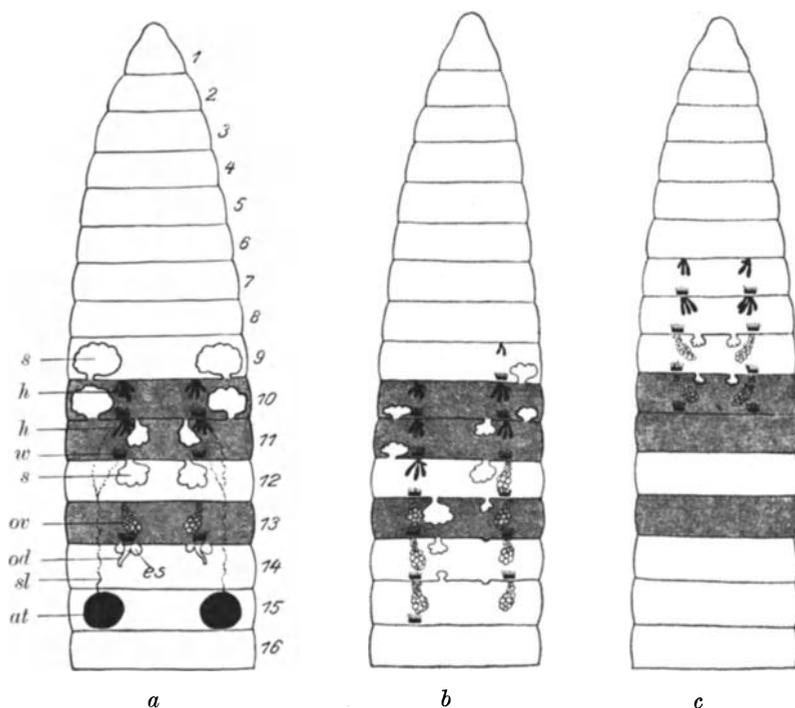


Abb. 120. a Normales Vorderende von *Criodrilus*, at Atrien, h Hoden, od Oviducte, es Eierstöcke, ov Ovarien, s Samensäcke, sl Samenleiter, w Wimpertrichter. b, c Regenerate mit neugebildeten Teilen des Geschlechtsapparates. Die Samenleiter und Eileiter sind weggelassen. Die Segmente, in welchen bei normalen Tieren die Gonaden liegen, sind durch dunklere Färbung gekennzeichnet. (Nach JANDA.)

unbeeinflussten normalen Tieren liegen die Hoden paarig im 10. und 11. Segment und die Ovarien im 13. (Abb. 120 a.) Es kommen indessen Variationen vor. In den regenerierten Vorderenden können bis zu 24 Gonaden vorhanden sein gegenüber der normalen Zahl 6. Die normale Zahl 4 der Hoden wird zuweilen um das Doppelte überschritten, dagegen können sie ganz fehlen, wenn Ovarien vorhanden sind, so daß dann statt Zwitter rein weibliche Tiere resultieren. In einem solchen Falle waren einseitig 9 Ovarien vorhanden gegenüber der normalen Zahl 1. Die

<sup>1)</sup> JANDA, VIKTOR: Die Regeneration der Geschlechtsorgane bei *Rhynchelmis limosella* Hoffm. Zool. Anz. Bd. 59. 1924.

<sup>2)</sup> TIRALA, L. G.: Regeneration und Transplantation bei *Criodrilus*. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 35, S. 523. 1912.

Mindestzahl der Ovarien war unter 23 operierten Tieren 4. Auf die Segmente verteilt, lagen die Hoden am häufigsten im 8. und 9. Segment, konnten aber nach vorn bis zum 4., nach hinten bis zum 12. gefunden werden. Die regenerierten Ovarien lagen am häufigsten im 11. Segment, kamen aber auch noch bis zum 16. und 18. Segment vor. Die Bildungsstelle einer Gonade ist also nicht an eine bestimmte Stelle der Segmente gebunden. Ähnliche Resultate erzielte JANDA 1924 auch bei *Rhynchelmis limosella*.

Tiere mit Kopfregeneraten werden auch in der freien Natur gefunden und sind ebenfalls bei Lumbriculiden beobachtet worden. Bei letzteren, und zwar bei *Stylaria lacustris*, ist gleichfalls eine Regeneration von Keimdrüsen nach Amputation der Geschlechtssegmente von LIPPS 1920<sup>1)</sup> und ORTMANN 1921<sup>2)</sup> festgestellt worden. *Stylaria* pflanzt sich ungeschlechtlich und geschlechtlich fort. Amputiert man bei Geschlechtstieren die ersten 10 Segmente, die die Keimdrüsen enthalten, so ist in Wärmekulturen und nur in diesen, nach ungefähr 3 Wochen die Gesamtbildung des Geschlechtsapparates im Regenerat vollendet, während dieser Zeit erfolgen keine ungeschlechtlichen Teilungen. Bei gewöhnlicher Temperatur jedoch erfolgt ungeschlechtliche Fortpflanzung durch Teilung nach der Regeneration, ohne daß die Geschlechtsorgane neu gebildet werden. Auch bei ungeschlechtlich sich fortpflanzenden Stylarien, die also keine Keimdrüsen besaßen, konnte ORTMANN, nach Amputation der ersten 10 Segmente eine, wenn auch langsamere Ausbildung von Geschlechtstieren erzielen. Allerdings auch nur in Wärmekulturen. Ob für die Ausbildung der Geschlechtsorgane in den Regeneraten wirklich nur die Temperatur verantwortlich zu setzen ist, wie das die beiden Autoren tun, scheint mir zweifelhaft zu sein. Die erhöhte Temperatur wird lediglich einen erhöhten Stoffwechsel bedingen, unter dessen Einfluß sich die Keimdrüsen herausdifferenzieren.

Es wäre nun wichtig zu erfahren, wie sich die Keimzellen in den vorhin beschriebenen Regeneraten bilden und von welchen Zellen sie abstammen. Es gibt hier nur zwei Möglichkeiten. Entweder es haben die somatischen Zellen die Fähigkeiten, auf dem Wege der Rückentwicklung sich zu Keimzellen zu differenzieren, oder es sind latente Keimzellen vorhanden. Die erste Annahme macht große Schwierigkeiten, weil sie schwer mit der Keimbahnlehre in Einklang zu bringen ist. Die zweite Annahme hat insofern sehr viel für sich, als bei Anneliden häufig in den Segmenten hinter der eigentlichen Geschlechtsregion noch rudimentäre Keimdrüsen angetroffen werden. So finden wir bei den hochdifferenzierten Oligochäten im 14. Segment, also hinter dem 13. Ovarialsegment, rudimentäre Ovarien. Nach Untersuchungen von KRECKER 1923<sup>3)</sup> spielen bei der Regeneration der Anneliden, speziell bei Lumbriculus und Limnodrilus, sogenannte Neoblasten eine große Rolle. Im normalen Tier sind diese Zellen in Ruhe; erst bei der Regeneration wandern sie aus den Septen heraus und wachsen heran. Sie sollen nach KRECKER das neue Mesoderm bilden. Es wäre also nicht ausgeschlossen, daß unter ihnen sich auch undifferenzierte Urkeimzellen befinden können. Jedenfalls muß als bewiesen angesehen werden, daß bei wenig differenzierten teilbaren Tieren, auch bei solchen mit lokalisierten Keimdrüsen, diese nach der ungeschlechtlichen Fortpflanzung und auch bei Regenerationsvorgängen

<sup>1)</sup> LIPPS, W.: Experimentelle Untersuchungen über den Fortpflanzungswechsel bei *Stylaria lacustris*. (Material und Methoden.) Biol. Zentralbl. Bd. 40, Nr. 7, S. 289. 1920.

<sup>2)</sup> ORTMANN, K.: Ein Beitrag zur Kenntnis des äußeren postoperativen Regenerationsprozesses bei *Stylaria lacustris* L. (Nais proboscidea Müll.) Lotus, naturwiss. Zeitschr. Bd. 69, S. 245. Prag 1921.

<sup>3)</sup> KRECKER, H.: Origin and Activities of the Neoblasts in the Regeneration of Microdrilous Annelida. Journ. of exp. zool. Bd. 36. 1923.

sich neu bilden können [*Lumbriculus*, *Ctenodrilus* (KORSCHOLT<sup>1</sup>) und *Criodrilus Rhynchelmis* und *Stylaria* (JANDA und TIRALA, LIPPS und ORTMANN)].

Bei den am weitesten differenzierten Oligochäten-Anneliden, den Regenwürmern, liegen nun die Verhältnisse schon etwas anders. Bei ihnen bahnt sich die Abhängigkeit der sekundären Geschlechtsmerkmale von den Keimdrüsen an, so daß wir hier den Übergang zu den Wirbeltieren haben. Bei ihnen sind auch, wie das zahlreiche Regenerationsversuche und eigene Versuche über Keimdrüsenextirpation ergeben haben, nicht mehr regenerierbar im Gegensatz zu den vorher geschilderten Lumbriculiden. KORSCHOLT z. B. konnte feststellen, daß in Vorderregeneraten des Regenwurmes das Wiederaufleben von irgendwelchen Teilen des Geschlechtsapparates nicht stattfindet. Das ist wohl auf das recht mangelhafte Regenerationsvermögen am Vorderende der Lumbriciden und die infolgedessen verhältnismäßig beschränkte Zahl der wirklich gewonnenen genügend langen Vorderregenerate zurückzuführen.

Als sekundäres Geschlechtsmerkmal ist bei den Regenwürmern das Clitellum anzusehen. Es ist das eine drüsige lederbraune Hautverdickung zwischen dem 32. und 37. Segment bei *Lumbricus herculeus*. Das Clitellum dient der Begattung, indem beide Partner mit den Bauchflächen aneinander gefügt werden und durch ausgeschiedene Sekrete des Clitellums miteinander verkleben. Dadurch, daß elastische Bänder erzeugt werden, werden die Körper der kopulierenden Tiere gegeneinander gepreßt. Weiterhin dient der Sattel dann noch bei der Eiablage zum Ausscheiden der Hüllen für die Eikokons.

Da die Regenwürmer Zwitter sind, so ist zu entscheiden erstens, ob das Clitellum als sekundäres Geschlechtsmerkmal von den Keimdrüsen überhaupt abhängig ist und zweitens, ob die Hoden oder die Ovarien seine cyclische Ausbildung bedingen. In dem Clitellum haben wir ein typisches cyclisches Geschlechtsmerkmal insofern, als es sich nur in der Geschlechtsperiode in seiner höchsten Ausbildung zeigt, in der übrigen Jahreszeit aber reduziert wird, obwohl es immer gut erkennbar bleibt.

Auf experimentellem Wege ließ sich nun feststellen (HARMS<sup>2</sup>), daß eine Ovariectomie das Clitellum in seinem Zyklus nicht beeinflusste, auch regenerierten die excidierten Ovarien nicht. Damit war schon in gewisser Weise bewiesen, daß durch die Ovariectomie rein männlich gemachte Tiere das sekundäre Geschlechtsmerkmal in Form eines Clitellums beibehalten. Handelt es sich nun hier um ein männliches sekundäres Geschlechtsmerkmal, so muß nach Hodenextirpation, einerlei, ob die Ovarien im Tier noch vorhanden sind oder nicht, das Clitellum sich zurückbilden. Die männliche Kastration wurde so vorgenommen, daß die männlichen Geschlechtssegmente 7/8 bis 13/14 entfernt wurden und die Kopfsegmente wieder angenäht wurden. Es bleibt bei derartig operierten Tieren das Clitellum nicht erhalten, so daß man wohl annehmen kann, daß es die Hoden sind, die die Ausbildung des Clitellums beeinflussen. Manche Tiere wurden 1 Jahr lang nach der Operation gehalten. Es bildete sich trotz guter Ernährung das Clitellum nicht heraus. Es wäre zu wünschen, daß diese Versuche noch im größeren Umfange weiter durchgeführt würden.

Die Versuche werden indessen in gewisser Weise durch Beobachtungen von SOLLAS 1911 bestätigt, der unter einer Menge von *Lumbricus-herculeus*-Formen Tiere feststellt, denen das Clitellum fehlt. Als Ursache stellte sich heraus, daß

<sup>1</sup>) KORSCHOLT, E.: Zum Wesen der ungeschlechtlichen Fortpflanzung nebst Bemerkungen über ihre Beziehungen zur geschlechtlichen Fortpflanzung. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 117, S. 361. 1918.

<sup>2</sup>) HARMS, J. W.: Überpflanzung von Ovarien in eine fremde Art. I. Mitt. Versuche an Lumbriciden. Arch. f. Entwicklungsmech. 34, H. 1, 1912.

die männlichen Keimzellen durch Parasiten zerstört worden waren, während die Ovarien verschont blieben. Auch aus dieser parasitären Kastration wäre zu schließen, daß das Clitellum ein besonderes männliches Merkmal ist und von den männlichen Keimzellen abhängt.

Sehr merkwürdig ist, daß die stark regenerationsfähige *Turbellaria* scheinbar ihre Keimdrüsen nicht mehr neuzubilden vermag. ZWEIBAUM 1915<sup>1)</sup> beobachtete bei *Polycelis nigra*, daß Körperteile dieses Strudelwurmes ohne Ovarialanteile wohl regenerieren, auch mehrmals; aber es bildet sich nie mehr ein Ovar aus.

Sehr widerspruchsvoll sind scheinbar die Ergebnisse der Keimdrüsenexstirpation, sei es parasitärer oder experimenteller Art, bei den Arthropoden, wo scheinbar die Crustaceen im scharfen Gegensatz zu den Insekten stehen. Bei ersteren ist eine Abhängigkeit der sekundären Geschlechtsmerkmale von den Keimdrüsen nachzuweisen, bei letzteren dagegen nicht. Wir lassen hier zunächst die Versuche selbst sprechen, um dann noch auf die Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache eingehen zu können. Leider sind die Untersuchungen gerade bei den Crustaceen, die ein sehr günstiges Objekt darstellen, noch in den allerersten Anfängen. Folgerungen lassen sich hier nur aus den Ergebnissen, die bei parasitärer Kastration aufgedeckt worden sind, ziehen. Die parasitäre Kastration ist aber nur ein Naturexperiment, das in seiner Erscheinung komplexer Art ist und daher die Korrelationen zwischen Soma und generativen Zellelementen nicht so klar zum Ausdruck bringt als wie die experimentelle Kastration.

Die parasitäre Kastration wurde von GIARD<sup>2)</sup> entdeckt. An die noch zu schildernden künstlichen Kastrationsversuche schließen sich Naturexperimente an, die oft so exakt sind, daß sie einer analytischen Kritik standhalten.

GIARD stellte fest, daß die zu der Gruppe der Rankenfüßler gehörende *Sacculina Fraissea* in den Krebsen (*Stenorhynchus phalangium*, *Eupagurus Bernhardus*, *Gebia stellata*, *Palaemon*, *Hippolyte* u. a.) parasitiert und namentlich die Geschlechtsdrüsen fast oder vollständig zum Schwinden bringt. Die sekundären Merkmale des betreffenden Geschlechtes werden durch diese Kastration im Gegensatz zu den Insekten reduziert, und in manchen Fällen können die Charaktere des entgegengesetzten Geschlechtes bei den untersuchten Individuen auftreten. Diese parasitäre Kastration ist nun, wie sich weiter herausgestellt hat, im Tier- und Pflanzenreich ziemlich weit verbreitet. In neuerer Zeit ist sie bei *Lumbricus herculeus*, vielen Insekten (Ohrwurm, Erdbiene, Papierwespe), auch bei Mollusken und Echinodermen (JULIEN und WHEELER 1894, 1910) gefunden worden. Im Pflanzenreiche kommt sie vor bei *Lychnis dioica*, bei der die Anteren durch *Ustilago antherarum* vernichtet werden. Dasselbe soll von *Saponaria officinalis* gelten, die von *Ustilago saponariae* befallen wird.

In neuerer Zeit ist die Frage der parasitären Kastration von G. SMITH<sup>3)</sup> und POTTS<sup>4)</sup> eingehender studiert worden. Besonders häufig wird *Inachus mauritanicus* (Abb. 121 a, b u. 122 a, b) von *Sacculina neglecta* infiziert. Der Parasit haftet sich

<sup>1)</sup> ZWEIBAUM, JULES: La régénération des ovaires chez *Polycelis nigra* (Ehrenb.). Arch. f. Ent. mech. d. Organismen. Bd. 41, H. 3, S. 430—471. 1915.

<sup>2)</sup> BIARD, A., et JULIEN, CH.: La castration parasitaire et ses conséquences biologiques chez les animaux et les végétaux. Rev. gén. de sciences, ann. V, Nr. 15, 26. août 1904.

<sup>3)</sup> SMITH, G.: Studies in the Experimental Analysis of Sex. Tl. 10: The Effect of *Sacculina* on the Storage of Fat and Glycogen, and on the Formation of Pigment by its Host. Quart. Journ. of Microscop. Science Bd. 59, T. 2. 1913.

<sup>4)</sup> POTTS, F. A.: The modification of the sexual characters of the hermit crab caused by the parasite *Peltogaster* (castration parasitaire of Giard). Quart. Journ. micr. science, 50. 1906. Some phenomena associated with parasitism. Parasitology II. 1909.

im Larvenstadium an ein Haar der Außenseite seines Wirtes an und läßt eine kleine Gruppe von Zellen in den Körper des Wirtes eindringen, die sich dann durch Wucherung in alle Teile des Körpers der Krabbe verteilen. Eine besonders starke Entwicklung erfährt der Parasit in der Verbindung von Thorax und Abdomen, wo sich ventral die Geschlechtsorgane befinden. Es wird so eine

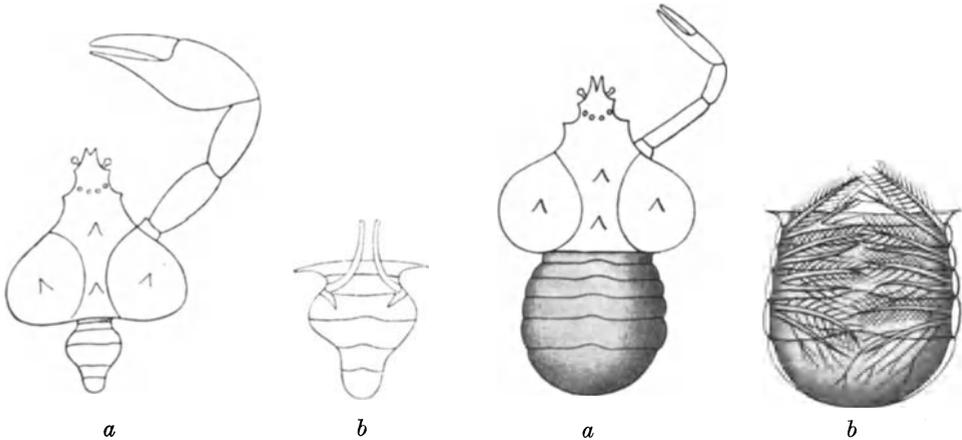


Abb. 121. *a* Erwachsenen Männchen von *Inachus mauretanicus*. *b* Unterseite desselben erwachsenen Männchens. (Nach SMITH.)

Abb. 122. *a* Erwachsenen Weibchen von *Inachus mauretanicus*. *b* Unterseite desselben erwachsenen Weibchens, um die plumpe Gestalt des Abdomens und die Anhänge zu zeigen. (Nach SMITH.)

vollständige oder partielle Atrophie der inneren Organe mitsamt ihren Ausführungsgängen bewirkt, und dadurch werden auch wieder beim Männchen die äußeren sekundären Geschlechtsmerkmale umgewandelt. (Abb. 121 *a, b* u. 122 *a, b*).

Das Männchen unterscheidet sich vom Weibchen durch stark verlängerte und verdickte Scheren und einem viel kleineren Abdomen mit nur zwei Anhängen, von denen das erste Paar als Kopulationsorgan dient. Bei den mit

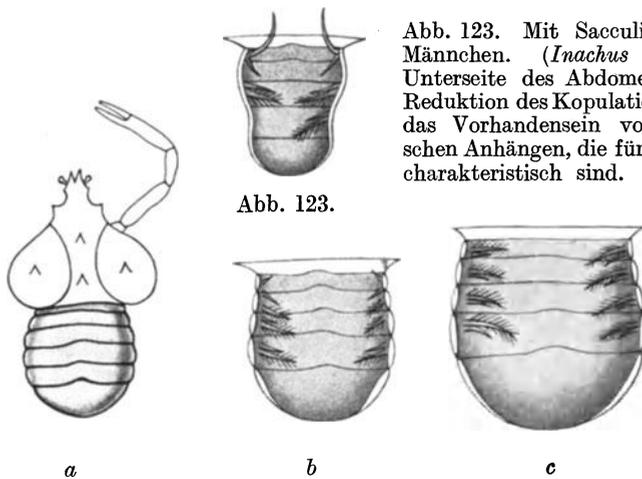


Abb. 123. Mit *Sacculina* infiziertes Männchen. (*Inachus maur.*) Die Unterseite des Abdomens zeigt eine Reduktion des Kopulationsstiletts und das Vorhandensein von asymmetrischen Anhängen, die für das Weibchen charakteristisch sind. (Nach SMITH.)

Abb. 123.

Abb. 124. *a* mit *Sacculina* infiziertes ♂, das gänzlich weiblichen Typus bekommen hat. *b* Unterseite des betreffenden ♂, zeigt das zurückgegangene Kopulationsstilet und kleine weibliche Anhänge. *c* Infiziertes Weibchen. (*Inachus maur.*) Nur die Abdominalanhänge sind reduziert (vgl. Abb. 122 *b*).

Sacculina infizierten Krabben läßt sich nun in allem die Annäherung an den weiblichen Typus feststellen dadurch, daß die sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale sich zurückbilden (Abb. 123 und 124 a, b, c). Als einziges Merkmal männlichen Charakters ist nur noch das Kopulationsstilet vorhanden, das aber auch mitunter bis zu einem kleinen Knopf reduziert ist (Abb. 123 und 124 a, b, c).

Wird der Krebs von seinen Parasiten befreit, so regenerieren die Keimdrüsen aus dem restierenden undifferenzierten Keimepithel nicht nur männliche, sondern auch weibliche Keimzellregenerationen, so daß die früher männlichen Tiere nun Zwitterdrüsen bekommen. Dieselben Beobachtungen machte POTTS auch bei Einsiedlerkrebsen.

SMITH erklärt den Schwund der männlichen sekundären Geschlechtsmerkmale durch hypothetische formative Reize, während CUNNINGHAM<sup>1)</sup> innere Sekretion annimmt. Nach BIEDL erklärt sich der Vorgang der Umstimmung dadurch, daß der Parasit immer ein Weibchen ist, das erst im Wirt geschlechtsreif wird. Da nun die Hoden des Wirtes, bis auf undifferenzierte Keimzeller, rückgebildet werden, so würde damit eine Kastrationsatrophie der männlichen sekundären Geschlechtsmerkmale verbunden sein, während die weiblichen Merkmale durch den Einfluß des Ovars des Parasiten zur Entwicklung kommen. Mit dieser Annahme stimmt auch überein, daß ganz junge noch nicht geschlechtsreife Krabbenweibchen durch eine Infektion mit *Sacculina* vorzeitig die Merkmale von ausgewachsenen Weibchen annehmen, obwohl die Ovarien des Wirtes durch die Parasiten zerstört sind.

Durch diese parasitäre Kastration wird bewiesen, daß die männlichen Krabben auch die weiblichen Anlagen latent enthalten, denn es entwickeln sich in ihnen ja nach Aufhören des Parasitismus neben den Samenzellen auch Eizellen. Nach SMITH soll die Umstimmung in weiblicher Richtung durch die vom Parasiten bedingte Mobilisation von Fettsubstanzen bedingt sein, die ihm zur Ernährung dienen. Diese Stoffwechseländerung wird aber jedenfalls auf Rechnung des weiblichen Parasiten zu setzen sein, so daß damit auch der Stoffwechsel des Wirtes in einen weiblichen umschlägt, dadurch wird dann auch die latente weibliche Anlage manifest, und die undifferenzierten Keimzellen können sich nun auch in weiblicher Richtung zu Eiern entwickeln. Diese Annahme findet seine Stütze in der physiologischen Geschlechtsumstimmung bei Kröten [HARMS 1923<sup>2)</sup>].

Alle diese Fragen bei Crustaceen können erst der Lösung nähergebracht werden, wenn Kastrations- sowie Transplantationsexperimente bei diesen Tieren vorgenommen werden, was meines Wissens bisher nicht geschehen ist.

Bei den Insekten sind in neuer Zeit ausgedehnte Kastrationsversuche vorgenommen worden. Bei diesen Tieren ist mit der Befruchtung definitiv alles auf das Geschlecht Bezügliचे determiniert. Mit der Befruchtung ist also entschieden, welches Geschlecht mit der Gesamtheit seiner Attribute sich entwickeln wird. Eine jede Zelle, die sich aus dem befruchteten Ei differenziert, ist somit unwiderruflich sexuell determiniert, und irgendeine Beeinflussung ist ausgeschlossen, es sei denn, daß der Gewebestand geändert wird.

Die sekundären Geschlechtsmerkmale werden also konform mit dem Geschlecht vererbt. Die Geschlechtsdrüse selbst hat darauf keinerlei Einfluß. Ausgedehnte Versuche an Schmetterlingsraupen (*Bombyx mori*, *Lymantria dispar*

<sup>1)</sup> CUNNINGHAM, J. T.: The heredity of secondary sexual characters in relation to hormones. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 26, S. 372, 1908.

<sup>2)</sup> HARMS, J. W.: Die physiologische Geschlechtsumstimmung. Verhandl. d. Deutschen Zool. Ges., Bd. 28, 1923.

(Abb. 125 *a, b*), *Lasiocampa quercus*), die von OUEMANS<sup>1)</sup>, KELLOGG<sup>2)</sup>, KOPEÇ<sup>3)</sup>, KLATT<sup>4)</sup>, PRELL<sup>5)</sup> aus mit großer Übereinstimmung angestellt worden sind, haben das erwiesen. (Abb. 125 *a, b*.)

Bei den Schmetterlingen wie auch bei vielen anderen Insekten sind die Geschlechtsdrüsen schon im frühen Raupenstadium völlig differenziert, lange bevor die erst im Schmetterling auftretenden äußeren Geschlechtsdifferenzen sichtbar werden. Beim Schwammspinner, bei dem von MEISENHEIMER und KOPEÇ die ausgedehntesten Versuche angestellt worden sind, bestehen sie darin, daß das große Weibchen weiße Flügel mit unscharfen dunklen Binden besitzt, während das kleine Männchen braun gezeichnete Flügel aufweist. Das Männchen hat außerdem dunkelbraunge stark gekämmte Fühler (Abb. 126 *a u. c*.)

Die Geschlechtsdrüsen liegen beim Schwammspinner im fünften Segment des Raupenkörpers

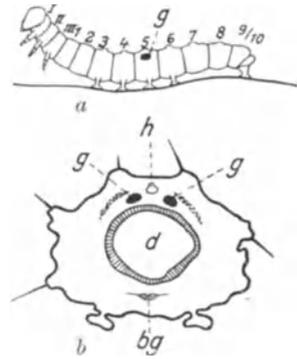


Abb. 125. *a* Seitenansicht einer Raupe von *Lymantria dispar*. *b* Querschnitt durch das fünfte Abdominalsegment einer jungen Raupe von *Lymantria dispar*. *bg* Bauchganglion, *d* Darm, *g* Geschlechtsdrüse, *h* Herz, *I* bis *III* die drei Thorakalsegmente, *1—10* die zehn Abdominalsegmente. (Nach MEISENHEIMER.)

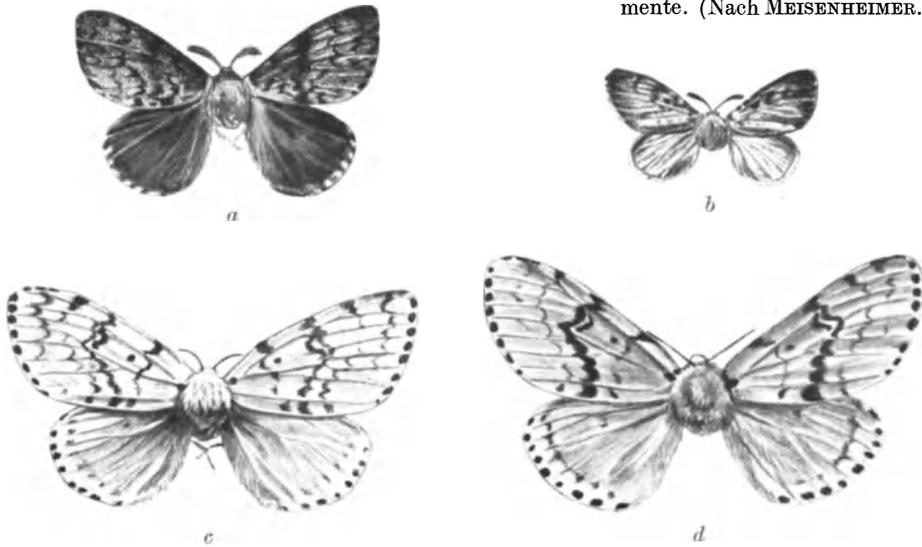


Abb. 126. *a* Normaler männlicher Falter von *Lym. dispar* L. *b* Kastrierter männlicher Falter von *Lym. dispar* L. *c* Normaler weiblicher Falter von *Lym. dispar* L. *d* Normaler weiblicher Falter von *Lym. dispar* L. mit stark bräunlichem Anflug der Flügelfarbe (auf dem Raupenstadium kastriert). (Nach MEISENHEIMER.)

<sup>1)</sup> OUEMANS, J. Th.: Falter aus kastrierten Raupen. Zool. Jahrb. XXII, S. 71, 1898.

<sup>2)</sup> KELLOGG, V. L.: Influence of the primary reproduction organs on the secondary sexual characters. Journ. of exp. Zool. 1904.

<sup>3)</sup> KOPEÇ, Sr.: Untersuchungen über Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 33, S. 1. 1912.

<sup>4)</sup> KLATT, B.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Kopulation und Eiablage beim Schwammspinner. Diss. Leipzig 1913. — KLATT, B.: Beiträge zur Sexualphysiologie der Schwammspinner. Zool. Museum Hamburg. Biol. Zentralbl. 1920.

<sup>5)</sup> PRELL, H.: Über den Einfluß der Kastration auf den Antennenbau des Eichen-spinners. Zool. Anz. Bd. 44, Nr. 4. 1914.

(Abb. 125 *a, b*). Sie wurden bei den Versuchen entweder auf dem jüngsten Raupenstadium galvanokaustisch vollständig zerstört oder bei älteren direkt durch einen Ausschnitt mit einer feinen Augenschere entfernt. Da die sekundären Geschlechtsmerkmale hauptsächlich in den Flügeln liegen, so wurden auch deren Anlagen bei einigen Versuchen mit entfernt, um bei den sich regenerierenden Flügeln eventuell auftretende Ausfallserscheinungen deutlich erkennen zu können. Bei allen diesen Versuchen ergab sich, daß die Geschlechtsdrüsen keinerlei Einfluß auf die Ausprägung der sekundären Merkmale haben (Abb. 226 *b u. d*). Diese haben ein durchaus selbständiges Differenzierungsvermögen. Bei weiblicher Kastration zeigte sich eine Hypertrophie der Geschlechtsgänge, jedoch zeigten diese verlängerten Ovidukte histologisch insofern Abweichungen vom typischen Verhalten, als ihr auskleidendes Epithel stark verflacht und vakuolisiert, ihre Muskulatur gelockert und reduziert war.

Auch der Geschlechtstrieb des kastrierten Falles ist in keiner Weise verändert. Bei den Männchen ist der Begattungstrieb genau so heftig wie bei den normalen, indessen kommt es bei dem Weibchen nach der Kopulation nie zu einer rudimentären Eiablage, wie das sonst bei nichtbegatteten Weibchen der Fall ist. Läßt man das von einem Kastraten begattete Weibchen nachher noch von einem normalen Männchen befruchten, so erfolgt eine normale Eiablage KOPEÇ hat allerdings bei Weibchen, die von Kastraten begattet wurden, eine normale Eiablage beobachtet. Die Ausführungsgänge der Keimdrüsen bei kastrierten Männchen und Weibchen atrophieren, allerdings haben wir es hier wahrscheinlich mit einer Inaktivitätsatrophie zu tun.

Bei primitiven Insekten (*Gryllus campestris*) sind mit dem gleichen Erfolge (REGEN)<sup>1)</sup> Kastrationsversuche ausgeführt wie bei Schmetterlingen.

Die Versuche an Insekten zeigen mit Sicherheit, daß Geschlechtsdrüsen und bestimmte, für das Geschlecht charakteristische somatische Eigenschaften vollständig unabhängig voneinander sein können. Die Insekten sind determinierte Tiere, und die Differenzierung jeder einzelnen Zelle ist durch den Erbgang festgelegt. Zu ihnen stehen im Gegensatz die Anneliden und die ihnen verwandten Crustaceen und in besonders charakteristischer Weise die Wirbeltiere. Bei diesen Regulationstieren entwickeln sich die sekundären Geschlechtsmerkmale in Abhängigkeit von den Keimdrüsen. Bei manchen Merkmalen, vor allem bei den Wirbeltieren, ist eine gewisse Unabhängigkeit der Entwicklung mancher sekundärer Geschlechtsmerkmale von den Keimdrüsen festzustellen, so daß es als wahrscheinlich anzusehen ist, daß auch bei diesen Tieren die sekundären Merkmale einen eigenen Erbgang bekommen und sich dann unabhängig von den Keimdrüsen zu entwickeln vermögen.

<sup>1)</sup> REGEN, G.: Kastration und ihre Folgeerscheinungen bei *Gryllus campestris* L. I. Mitt. Zool. Anz. 34. 1909, II. Mitt. Ibid. 1910.

# Die Kastration bei Wirbeltieren und die Frage von den Sexualhormonen.

Von

**KNUD SAND**

Kopenhagen.

Mit 12 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

(Wesentlich Standardliteratur mit größeren Verzeichnissen.)

ATHIAS: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 18. 1919. — BIEDL: Innere Sekretion. Berlin u. Wien 1913—1922. — BOUIN u. ANCEL: Cpt. rend. de l'Ass. des Anatomistes 1924. — BREHM: Tierleben. Bd. VII u. IX. 1911—1913. — BUCURA: Geschlechtsunterschiede beim Menschen. Wien 1913. — CAULLERY: Les problèmes de la sexualité. Paris 1913. — COURRIER: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 668. 1921. — FOGES: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93. 1903. — GIARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 104, S. 1113. 1887. — GLEY u. PÉZARD: Arch. internat. de physiol. Bd. 16, S. 363. 1921. — GOLDSCHMIDT: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. 1920. — GOODALE: Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 20. 1910. — GOODALE: Americ. naturalist 1913. — GOODALE: Carnegie Institution Publications 1916. — HALBAN: Arch. f. Gynäkol. Bd. 70. 1903. — HARMS: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133. 1910. — HARMS: Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Jena 1914. — HERBST: Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901. — HIRSCHFELD: Sexualpathologie. Bd. I. Bonn 1917. — KAMMERER: Fortschr. d. naturw. Forsch. Bd. 5, S. 62—91. 1912. — LACASSAGNE: Thèse de Lyon. 1913. — LIPSCHÜTZ: Die Pubertätsdrüse. Bern 1919. — LIPSCHÜTZ: Internal Secretions of the Sex Glands. London 1924. — MEISENHEIMER: Geschlecht und Geschlechter. Jena 1921. — MORGAN: Carn. Inst. Publ. 1919. — MORGAN: Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 39. 1920. — NUSSBAUM: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 126. 1909. — PÉZARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 153, S. 1027; Bd. 154, S. 1183. 1911—1912. — Bd. 158, S. 513; Bd. 160, S. 260. 1914—1915. — PÉZARD: Le conditionnement phys. des caract. sex. sec. chez les oiseaux. Edition du Bull. biol. de la France et de la Belgique. Paris 1918. — PÉZARD: Endocrinology. Bd. IV, S. 527. 1920. — PÉZARD: Journ. of gen. physiol. Bd. 3. 1922. — PÉZARD, SAND und CARIDROIT: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1923—1924; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923—1926; Ugeskrift for Laeger (Kopenhagen) 1923—1926. — POLL: Sitzungsber. d. Ges. naturforsch. Freunde, Berlin 1909. — SAND: Experiment. Studier over Könnskarakterer (Experimentelle Studien über Geschlechtscharaktere bei Säugetieren). Kopenhagen 1918. — SAND: Pflügers Arch. Bd. 173. 1918. — SAND: Journ. de Physiol. et de Path. gén. 1921—1922. — SAND: Endocrinology. S. 273. März 1923. — SELLHEIM: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 1. 1908. — STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56. 1894; Bd. 144. 1912. — STEINACH: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. 1910; Bd. 25. 1911. — TANDLER und GROSZ: Die biologische Grundlage des sekundären Geschlechtscharakters. Berlin 1913. — TANDLER und GROSZ: Einfluß der Kastration auf den Organismus. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 1909—1910. — ZAWADOWSKY: Das Geschlecht und die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale. Moskau 1922.

Die *Kastration* — Beseitigung der Geschlechtsdrüsen eines Organismus — ist ein Eingriff, der seit den ältesten Zeiten bekannt und ausgeführt ist, und zwar besonders beim männlichen Geschlecht. In der griechischen Mythologie ist davon die Rede, wo die Priester der Göttin Kybele sich selbst verstümmelten; sowohl HERODOT wie auch ARISTOTELES erwähnen die Kastration von Sklaven bei den Griechen, und auch in der Bibel begegnet man der Kastration als einem bekannten Begriff. Die Kastration von Frauen scheint ebenfalls bekannt gewesen zu sein.



Abb. 127. *Eunuchoider Hochwuchs* mit Disproportion des Skelettes. Unterlänge 78 cm, Oberlänge 77 cm. Offenbleiben der Epiphysenfugen. (Nach TANDLER und GROSZ.)

Übrigens hat die Kastration verschiedenen Zwecken gedient. Eine religiöse Grundlage dafür hat vom Altertum bis zur Neuzeit bestanden, wo sie heute noch von der Sekte der Skopzen, die dadurch eine gute Grundlage für das moderne Studium von den Wirkungen der Kastration bilden, ausgeübt wird (TANDLER und GROSZ<sup>1)</sup> u. a.); ihre Bedeutung im Haremswesen zur Hervorbringung von Eunuchen sowie ihre Anwendung als Strafmittel und Racheakt sind altbekannt. Modern ist ihre Anwendung im Dienste der Rassenhygiene. Zu den genannten Zwecken war es auf die Emaskulierung, also auf die Zerstörung der generativen Funktion, d. h. darauf abgesehen, die Individuen fortpflanzungsunfähig zu machen. Aus anderen Beweggründen wurde die Kastration mit Nutzen angewandt einerseits in der ärztlichen Therapie als Kastration bei Tuberkulose und anderen pathologischen Prozessen in den Geschlechtsdrüsen, bei der Behandlung der Prostatahypertrophie und ähnlichen, andererseits für landwirtschaftliche Zwecke. Hier kam es darauf an, aus einigen der eigentlichen Geschlechtscharaktere Nutzen zu ziehen. Die Folgen der Kastration, das ruhige Gemüt und das sanfte Wesen des Tieres, dem alle Gewaltbarkeit des Männchens fehlt, haben den Ackerbauer wohl zuallererst zur Ausführung dieses Eingriffs getrieben; kastrierte Tiere (Pferd, Ochse, Hammel, Eber) eigneten sich besser für das mühselige Dasein der Haustiere unter den Menschen. Die Natur selbst zeigt uns ja z. B. an den Arbeiterinnen der Bienen die vortreffliche Eignung geschlechtstoter Individuen für ein der Arbeit gewidmetes Dasein. Auch in anderer Hinsicht zieht die Landwirtschaft Nutzen aus der Kastration, und zwar bei der Mästung des

<sup>1)</sup> TANDLER u. GROSZ: Arch. f. Entwicklungsmech. 1909—1910.

Geflügels aus der häufig sehr starken Fettbildung und der feineren Beschaffenheit des Fleisches.

Den letzteren Kategorien der Kastration liegt in Wirklichkeit eine dunkle, unbewußte Vorstellung von den Allgemeinfunktionen der Geschlechtsdrüsen, ihrer inneren Sekretion, zugrunde. Hierauf beruht eigentlich der historische Nimbus, womit die Kastration für den Biologen umgeben ist: Instinktiv ausgeführt, durch Jahrtausende fortgesetzt, repräsentiert die Kastration das erste „Experiment“ für den ganzen, jetzt so großen Abschnitt der Physiologie, der unter dem Namen „Innere Sekretion“ — Endokrinologie — geht und die Grundlage dieser ganzen Wissenschaft bildet. Groß ist denn auch die Zahl der theoretischen und experimentellen Arbeiten, durch die man in dem letzten Menschenalter die Wirkungen der Kastration gedeutet hat.

Indem wir auf diese hinsichtlich der Wirbeltiere näher eingehen, sei gewisser Abnormitäten, die auch zur Physiologie der Geschlechtsdrüsen Beiträge geliefert haben, kurz Erwähnung getan. *Agenesie der Gonaden* (Anorchie, Anovarie) ist beschrieben worden, jedoch sind die wenigen bekannten Fälle nicht einwandfrei festgestellt. Eine gewisse, besonders bei Säugetieren bekannte Hypoplasie bewirkt stärkere oder schwächere Konstitutionsanomalien, die sich den durch Kastration verursachten annähern. Zumeist handelt es sich um Infantilismus, eine unvollkommene und verspätete Entwicklung des Individuums, die beim Menschen insbesondere von TANDLER und GROSZ<sup>1)</sup> unter dem Namen *Eunuchoidismus* beschrieben ist und zwei Formen, nämlich den eunuchoiden Hochwuchs (Abb. 127) mit Disproportion des Skelettes und den eunuchoiden Fettwuchs (Abb. 128) umfaßt. Phänomene ähnlicher Art können bei früher normalen Individuen infolge von Traumen oder Krankheiten der Gonaden entstehen. Eine besondere Stellung nimmt der bei vielen Säugetieren bekannte *Kryptorchismus*, das mangelhafte Niedersteigen des Hodens ein, dessen Folgen je nach dem morphologischen Verhalten der Testikel sich in verschiedener Weise äußern; es wird davon unten noch ausführlich die Rede sein. In dieser Verbindung sei die physiologische *Altersinvolution* der Geschlechtsdrüsen erwähnt, deren Einfluß besonders auf den Menschen unter der Bezeichnung *Climacterium virile* und *femininum* allbekannt ist. Bei dem Menschen setzt diese Periode um das 40. bis

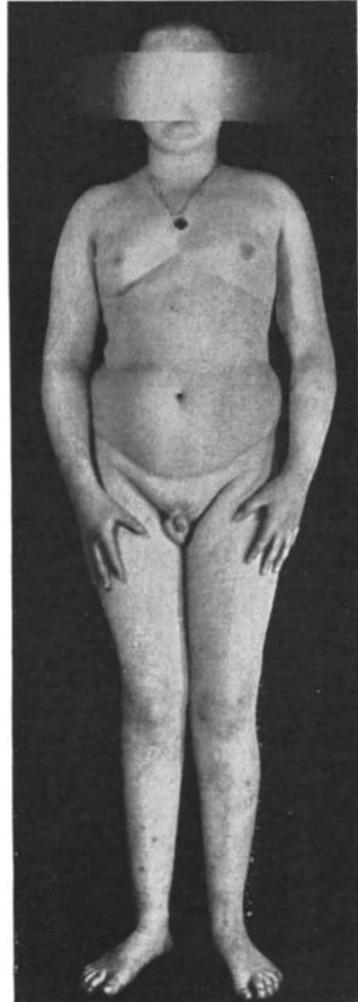


Abb. 128. *Eunuchoider Fettwuchs*, Fettanhäufungen an den Brüsten, in der Unterbauchregion und an den Pelvisregionen. Hypoplasie der Genitalien. (Nach FALTA.)

<sup>1)</sup> TANDLER u. GROSZ: Zitiert auf S. 216.

60. Lebensjahr ein und wird durch eine Reihe somatischer und psychischer Symptome manifest. Charakteristisch für diese Periode beim Weibe, bei welchem sie meist ausgeprägter ist als beim Manne, sind außer den sie begleitenden schweren seelischen Kämpfen das Aufhören der Menstruation, die Involution der Genitalia interna, welche sich vollständiger Atrophie nähert und eine Verwandlung des ganzen Körpergeprägtes, die in einer Vergrößerung der Züge und des Körperbaues und häufig in Fettbildung zum Ausdruck gelangt. Dazu kommen eigentümliche Phänomene, ein stärkeres Wachstum der Bartanlage und der Körperbehaarung, eine tiefere Stimme, wodurch sich der senile Weibertypus dem männlichen nähert; ein Punkt, der für die Theorie von der Artform, der „neutralen“ Speziesform (s. u.) von Interesse ist. Alle diese Altersphänomene stehen mit den durch das Klimakterium eintretenden Veränderungen in den Gonaden in Verbindung.

Verschiedene andere Einflüsse können bedeutende Veränderungen in den Gonaden und damit gewisse Kastratenphänomene hervorrufen, darunter verschiedene akute Infektionskrankheiten, die die Spermatogenese schnell zum Aufhören bringen (HANSEMANN 1895, KYRLE, CORDES 1898, KASAI 1908), sowie generelle Einwirkungen, z. B. Mästung (einerseits in der Landwirtschaft, andererseits durch Experimente [STIEVE] bekannt) und Vergiftungen, besonders durch Alkohol, welche eine Atrophie der Samenkanäle herbeiführen (KOSTISCH 1921). Das sind jedoch lauter Prozesse, die eine Schädigung nicht nur des Samenepithels, sondern auch der interstitiellen Zellen der Drüsen, ja in Wirklichkeit des ganzen Organismus in sich begreifen. Man hat es tatsächlich mit generell kranken Individuen zu tun, deren Zustand zur physiologischen Beurteilung einzelner Organe, geschweige denn einzelner Zellsysteme, nicht geeignet ist.

Etwas anders verhält es sich mit *Strahleneinwirkungen*, besonders von *Röntgenstrahlen*, die sich, gerade weil sie lokal dosiert werden können, besser beurteilen lassen und in der Physiologie und Pathologie der Gonaden eine gewisse Verwendung gefunden haben.

Einer der Pioniere der Röntgenstrahlen, ALBERS-SCHÖNBERG<sup>1)</sup>, hatte schon (1903) ihren schädlichen, Sterilität verursachenden Einfluß auf die Hoden, bei Bewahrung der Potenz, beobachtet. Die Frage wurde danach von einer Reihe von Forschern [VILLEMIN<sup>2)</sup>, BOUIN und ANCEL<sup>3)</sup>, BERGONÉ und TRIBONDEAU, SIMMONDS<sup>4)</sup> u. a.] untersucht, welche eine Atrophie der Kanäle und gleichzeitig eine Vermehrung der interstitiellen Zellen fanden. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten TANDLER und GROSZ durch Versuche an Rehböcken, deren Geschlechtscharaktere unbeeinflußt blieben.

Sowohl SIMMONDS als KYRLE sehen die Sache mit anderen Augen an, indem sie meinen, daß das Samenepithel regeneriert, und zwar vermutlich mit trophischer Hilfe der hyperplastischen Leydigzellen. Die Frage, die ja in hohem Grade von der Dosierung, der Stärke, der Dauer, dem Zeitpunkt usw. abhängig ist, ist noch nicht ganz geklärt.

Ähnliches gilt von dem Verhalten der Röntgenstrahlen zu dem Ovarium, welches ebenfalls von vielen [BOUIN und ANCEL, VILLEMIN, SPECHT, BIEDL<sup>5)</sup>, LACASSAGNE<sup>6)</sup>, HUSSY und WALLART, ASCHNER u. a.] untersucht, jedoch auf Grund ungleichartiger Versuchsbedingungen auch noch nicht völlig aufgeklärt

<sup>1)</sup> ALBERS-SCHÖNBERG: Münch. med. Wochenschr. 1903.

<sup>2)</sup> VILLEMIN: Thèse de Paris 1908; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1906, S. 1076.

<sup>3)</sup> BERGONÉ u. TRIBONDEAU: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1904—1905.

<sup>4)</sup> SIMMONDS: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1909—1910.

<sup>5)</sup> BIEDL: Innere Sekretion. 1913—1922.

<sup>6)</sup> LACASSAGNE: Thèse de Lyon 1913.

ist. Wenn man die Ergebnisse einer Kritik unterzieht, so erscheint jedenfalls sicher, daß auch im Ovarium vorzugsweise das generative Gewebe, die Follikel, zuerst und am stärksten geschädigt werden. Doch sind auch hier die verschiedenen Stadien, die Primär-, Sekundär- und Tertiärfollikel ungleich röntgenempfindlich. Die Wirkung äußert sich besonders in einer vermehrten und beschleunigten Atresierung der Follikel mit Vermehrung des durch Atresie gebildeten interstitiellen Zellgewebes, ein Phänomen, welches STEINACH und HOLZKNECHT<sup>1)</sup> als Stütze der Theorie von der Eigenschaft dieses Gewebes als besonderen Hormonproduzenten herangezogen haben; sie fanden nämlich bei Versuchen an Meerschweinchen in Verbindung mit einer starken Atresierung der Follikel kräftige Anzeichen einer beschleunigten und potenzierten Hormonwirkung mit Hypertrophie der Gebärmutter und der Brustdrüsen mit Milchabsonderung. Auch das Corpus luteum ist recht empfindlich (BOUIN und ANCEL). Im großen ganzen sind sicher alle Gewebe des Eierstocks beeinflussbar, an letzter Stelle wohl das interstitielle Zellgewebe; rein elektiv ist die Wirkung nicht. Besonders scheinen systematische Versuche von LACASSAGNE zu einer endgiltigen Lösung führen zu sollen. Auf die therapeutische Anwendung der Röntgenstrahlen in der Gynäkologie, wo ihre Einwirkung auf die Gebärmutter wohl wesentlich indirekt durch den Eierstock stattfindet, kann hier nicht eingegangen werden. Es sei noch hinzugefügt, daß andere Strahlen, z. B. die des Mesothoriums, eine ähnliche Wirkung auf die Gonaden ausüben wie die Röntgenstrahlen.

Ehe wir zu den Wirkungen der Kastration übergehen, sind hier einige Bemerkungen über ihre *Technik* am Platze. In der Regel wendet man das einfache chirurgische Vorgehen durch den Hodensack oder in der Leistengegend an. Bei tieferstehenden Säugern, besonders bei den gebräuchlichen Versuchstieren, z. B. Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten, ist es am einfachsten, sie durch einen kleinen Bauchschnitt, einen Eingriff, der nur wenige Minuten erfordert, zu bewerkstelligen. Bei den Vögeln muß daran erinnert werden, daß die Hoden im Abdomen, nahe bei den Nieren gelegen sind, und daß das Ovarium, wovon in der Regel nur das linke vorhanden ist, ebenfalls intraabdominal in der Nähe der Nieren und der großen Gefäße liegt, ein Umstand, der vielen Experimentatoren unüberwindliche Schwierigkeiten bereitet hat und schuld daran ist, daß die totale Ovariectomie nur wenigen gelungen ist. Bei den Vögeln muß man sich deshalb bei Kastrationen seitlich zwischen den Rippen und durch den Luftsack nach den Gonaden hin arbeiten [PÉZARD]. Auf diese Weise wird die totale Kastration erzielt (s. auch unter „Experimenteller Hermaphroditismus“).

Die *Wirkungen der Kastration* äußern sich bei den verschiedenen Klassen der Wirbeltiere auf verschiedene Art und Weise.

Wir werden uns hier wesentlich mit der Kastration der Säuger, insbesondere mit der Kastration des Menschen beschäftigen, müssen aber hinzufügen, was für die Probleme hinsichtlich der Kastration der übrigen Wirbeltierklassen (Vögel, Kriechtiere, Lurche und Fische) von Belang ist, und übrigens in bezug auf Einzelheiten auf die einschlägigen Spezialwerke verweisen.

Die Hauptwirkungen der Kastration werden dem ganzen Geschlechtsgepräge des Individuums, seinen Geschlechtscharakteren gegenüber, manifest; sie übt aber außerdem einen nicht geringen Einfluß auf den Organismus als Ganzes aus. Von diesen Allgemeinwirkungen sind die Beeinflussung des Stoffwechsels, des Wachstums und der übrigen endokrinen Organe am wichtigsten. Der allgemeine Stoffwechsel wird durch die Kastration bedeutend herabgesetzt, und zwar, nach LOEWY und RICHTERS Untersuchungen, auf Grund verminderter Oxydationsprozesse, die bis 20% des ursprünglichen Wertes betragen. Entgegengesetzte Versuche mit Injektionen von Hoden- und besonders von Ovarialschubstanz ergaben eine starke Steigerung. Es ist besonders der Fettstoffwechsel, der herab-

<sup>1)</sup> STEINACH u. HOLZKNECHT: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 42. 1916.

gesetzt wird, und die Folge davon ist die obenerwähnte Kastratenbelebtheit. Die Fettablagerungen sind oft regionär (Mammae, Nates, Unterbauchgegend, Mons veneris, Cristae iliacae, Hüfte) und verleihen dem Individuum jenes besondere Kastratengepräge, welches den männlichen und den weiblichen Kastraten einem gemeinsamen Typus nähert. In geringerem Grade scheint der Kohlenhydratstoffwechsel affiziert zu sein und der Eiweißstoffwechsel überhaupt nicht.

Die Einwirkung der Kastration auf das Knochensystem ist sehr ausgeprägt, denn die Unreife, die dem ganzen Bau des Kastraten das Gepräge gibt, ist hauptsächlich auf den Einfluß derselben auf das Knochenwachstum zurückzuführen.

Seit ECKER (1864) sind die Untersuchungen hierüber an vielen Tierarten von einer Reihe von Forschern weitergeführt worden. Grundlegende Untersuchungen an Kühen liegen vor von TANDLER und KELLER<sup>1)</sup> (Abb. 129). In neuester Zeit (1922) hat MOORE solche an Meerschweinchen und Kaninchen aufgenommen.

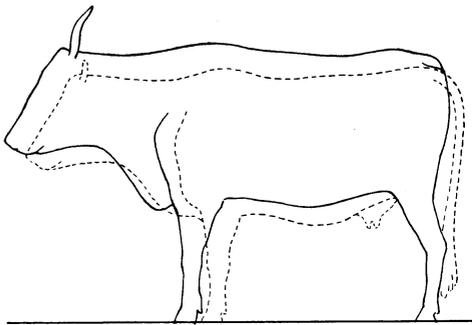


Abb. 129. Profilskizze einer normalen und einer kastrierten Kuh: ----- normal, Mitteldurchmesser von 100 Tieren; ——— kastriert, Mitteldurchmesser von 11 Tieren. (Nach TANDLER und KELLER.)

Es handelt sich um ein verspätetes Schließen der Epiphysenfugen mit dem Resultat, daß das Knochenwachstum länger dauert und dadurch bedeutend vermehrt wird. Dies äußert sich besonders in bezug auf die Extremitäten, so daß sich ein gewisses Mißverhältnis zwischen Rumpf- und Extremitätenlänge bildet. Wie oben erwähnt, begegnet man dem gleichen Phänomen bei hypoplastischen Zuständen der besonders an den sogenannten Eunuchoiden (siehe Abb. 127 u. 128) studierten Keimdrüsen. Im großen ganzen steht der Abschluß des Knochenwachstums im Verhältnis

zu der sexuellen Entwicklung; Beispiele hierfür sind die kleinen Proportionen bei Frühreife (Pubertas praecox), die wiederum in der geringen Körpergröße der früh geschlechtsreifen Völker, Südländer z. B. im Vergleich mit Nordländern, zum Ausdruck kommt.

Sowohl in bezug auf den Stoffwechsel als auch auf das Knochenwachstum muß daran erinnert werden, daß die Geschlechtsdrüsen in Wechselbeziehung zu den übrigen endokrinen Organen stehen, daß die Kastration, wie wir unten sehen werden, diese auch beeinflusst, und daß die genannten Wirkungen also auch sehr wohl Ausdruck eines sekundären oder kombinierten Einflusses sein können. Für die übrigen Organe offenbart sich die Kastrationswirkung entweder durch eine Hyper- oder Hypoplasie derselben mit daraus folgender Hyper- oder Hypofunktion.

Die meisten Forscher finden denn auch eine Vergrößerung der Hypophyse; dasselbe gilt vom Thymus übereinstimmend mit der bei fortschreitendem Alter übrigen physiologischen Involution dieses Organs sowie von der Nebenniere, wo die Hyperplasie besonders in der Rindenschicht stattfindet. Das Gegenteil geschieht mit der Glandula thyreoidea und Glandula pinealis, die beide kleiner werden. In der Bauchspeicheldrüse findet eine Hyperplasie der LANGERHANSschen Inseln statt.

<sup>1)</sup> TANDLER u. KELLER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 31, S. 289. 1910.

Wenn man die Frage umkehrt, zeigt es sich, daß die Exstirpation dieser verschiedenen Drüsen andererseits Einfluß auf die Größe und Funktion der Gonaden hat. Man sieht also, wie ungeheuer schwierig es ist, das Zusammenspiel zwischen diesen beiden zu deuten, um so mehr, als Abnormitäten in den verschiedenen endokrinen Organen wiederum mittelbar oder unmittelbar auf das Gebiet hinübergreifen, welches man sonst geneigt ist, für das eigentliche Hauptgebiet der Gonaden anzusehen, nämlich die Geschlechtscharaktere.

Indem wir unsere Aufmerksamkeit nun darauf richten, werden wir die *Geschlechtscharaktere* eines Individuums als die Eigenschaften, welche dasselbe als einem der beiden Geschlechter, dem männlichen oder dem weiblichen, zugehörig kennzeichnen, kurz definieren. Von einer näheren Beschreibung des bunten Bildes der verwickelten Verhältnisse der Geschlechtscharaktere bei den verschiedenen Tierklassen muß hier abgesehen werden, es muß aber für diesen wie für die folgenden Abschnitte aus den vielen im Lauf der Zeiten zur Anwendung gekommenen eine bestimmte *Nomenklatur* ausgewählt werden.

Eine gute *Einteilung der Geschlechtscharaktere* ist die POLLsche<sup>1)</sup>, die rein deskriptiv ist und einen kausalen Zusammenhang nicht von vornherein in sich schließt. Wie viele andere habe ich sie seit einer langen Reihe von Jahren mit Befriedigung angewandt.

POLL stellt folgendes Schema auf:

Differentiae sexuales:

1. essentialia sive germinales (die Gonaden);
2. accidentales;
  - a) genitales subsidiariae;
    - α) internae: ausführende Kanäle, akzessorische Nebendrüsen;
    - β) externae: Organe für die Paarung und für die Pflege der Jungen;
  - b) extragenitales;
    - α) internae: Stimmorgane, psychische Unterschiede, Geschlechtstrieb;
    - β) externae: Behaarung, Bewaffnung, Farbe usw.

Man unterscheidet also zwischen zwei Hauptgruppen von Geschlechtscharakteren: den *essentiellen* (den Geschlechtsdrüsen) und den *akzidentellen* (all den übrigen Geschlechtsmerkmalen); mit dieser Gruppierung werden wir uns wesentlich zu beschäftigen haben, und zwar sowohl hier bei der Kastration, wo wir die Wirkung der Beseitigung der essentiellen auf die akzidentellen Geschlechtsmerkmale erörtern wollen, als auch später bei Transplantation, Hermaphroditismus usw.

Über die Wirkung der Kastration auf die Geschlechtssphäre muß zunächst als selbstverständlich angeführt werden, daß sie Sterilität herbeiführt. Obwohl man kurze Zeit nach dem Eingriff Spermatozoen in den Ausführungsgängen finden kann, so ist die praktische Folge davon doch eine sichere und unwiderfliche Befruchtungsunfähigkeit, ein Umstand, der in bezug auf den Menschen eine ungeheure psychische Rolle spielt, welche sogar das, was wir die eigentlichen endokrinen Ausfallssymptome nennen, in den Schatten zu stellen vermag.

Die Wirkung der Kastration auf die akzidentellen Geschlechtscharaktere ist für alle Wirbeltiere von durchgreifender Art; sie ist so bekannt, daß es sich erübrigt, auf Einzelheiten näher einzugehen.

Bei den *Säugetern* hat eine Reihe von Autoren, u. a. SELLEHEIM<sup>2)</sup>, MARSHALL, PIRSCHKE, STEINACH<sup>3)</sup>, TANDLER und GROSZ<sup>4)</sup>, RICHON und JEANDELIZE, ROERIG, und spätestens besonders LIPSCHÜTZ<sup>5)</sup> die Frage methodisch unter-

1) POLL: Sitzungsber. d. Ges. naturforsch. Freunde, Berlin 1909.

2) SELLEHEIM: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 1. 1908.

3) STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1894; Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. 1910.

4) TANDLER u. GROSZ: Zitiert auf S. 216.

5) LIPSCHÜTZ: Int. secr. London 1924.

sucht. Die Wirkung ist etwas verschieden, je nachdem die Kastration vor oder nach der Geschlechtsreife, prae- oder postpuberal, ausgeführt wird; es versteht sich jedoch von selbst, daß der nach der Pubertät ausgeführte Eingriff

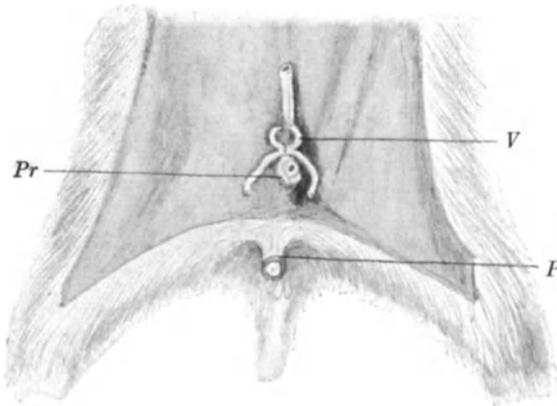


Abb. 130. Frühkastrat (1 Monat alt kastriert; 8 Monate alt (Ratte). Accidentelle Geschlechtsmerkmale [Samenblasen (*V*), Prostata (*Pr*), Penis (*P*)] auf der infantilen Stufe der Entwicklung stehen geblieben; nach der Kastration nicht weiter gewachsen. (Nach STEINACH.)

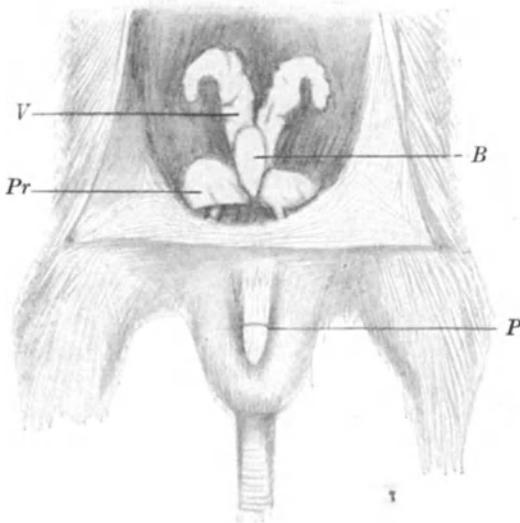


Abb. 131. Normales Männchen; 8 Monate alt (Ratte). Accidentelle Geschlechtsmerkmale [Samenblasen (*V*), Prostata (*Pr*), Penis (*P*)] voll entwickelt. *B* Harnblase. (Etwas schematisiert nach STEINACH.)

indem sie nur mit dem allgemeinen Körperwachstum parallel wachsen. Vagina, Uterus (Abb. 132 u. 133) und Tuben findet man atrophisch, ja fast rudimentär; die Muskelschichten sind ganz dünn, die Drüsen klein und an Zahl gering, das Epithel flacher, und alle die verschiedenen cyclischen Prozesse in den weib-

schwächere Veränderungen in dem nun voll entwickelten Charactersystem herbeiführen muß als der präpuberale, welcher mehr oder weniger unentwickelte Merkmale beeinflusst. Die präpuberale Kastration bewirkt eine mangelhafte oder ganz ausbleibende Entwicklung der akzidentellen Charaktere, und zwar in erster Reihe die Entwicklung der genitalen subsidiären, sowohl der internen wie auch der externen Merkmale. Bei dem Männchen (Abb. 130) bleibt der Penis atrophisch, d. h. er behält etwa seine infantile Größe; die Corpora cavernosa entwickeln sich nicht, und das Membrum läßt sich nicht hervorstülpen. Die bei normalen Tieren (Abb. 131) mit gerinnungsfähigem Sekret strotzend gefüllten Samenblasen sind wie die Prostata ganz klein und sekretleer. Die extragenitalen internen und externen Merkmale, z. B. die Stimmorgane, Behaarung, Bart- und anderer Schmuck, die männlichen Verteidigungsorgane, besondere Farben usw., bilden sich nicht aus. Dazu kommen noch die früher erwähnten Kastrationswirkungen mehr konstitutioneller Art; all dies verhindert die Entwicklung des männlichen Habitus und trägt jedes seinestils zu der Formung des Kastratengepräges bei.

Bei den präpuberal kastrierten Säugern verharren die weiblichen akzidentellen Charaktere in ähnlicher Weise auf einem infantilen Stadium,

lichen Geschlechtsorganen (Menstruation, Brunstsekrete usw.) bleiben aus. In bezug auf die Brustdrüse sind die Angaben etwas verschieden, was offenbar auf die anscheinend besonders komplizierte Physiologie der Mamma zurückzuführen ist. Meist findet eine vollständige Atrophie statt, doch hat man auch Fälle von Mammawachstum und sogar solche mit Milchabsonderung beobachtet (SELLHEIM, LINGEL); es ist besonders interessant, daß die Brustdrüsen beim Weibe während der Schwangerschaft von einer Kastration nicht beeinflußt werden, sondern ihre Funktion mit der Lactation vollenden.

Auf die psycho-sexuellen Charaktere, Kampflust, Geschlechtstrieb und Geschlechtsakt, wirkt die präpuberale Kastration in hohem Grade entwicklungshemmend. So kann man bei Männchen, wie STEINACH sowohl wie SAND<sup>1)</sup> bei Versuchen mit Meerschweinchen und Ratten beobachtet haben, bei der Pubertät wohl mitunter schwach ausgesprochene Neigungen, wie das Beschnupern und leichtere Verfolgung der Weibchen, bemerken, zu dem eigentlichen Geschlechtsakt kommt es jedoch nie. In der Regel bewahren sowohl männliche wie weibliche Präpuberalkastraten in geschlechtlicher Hinsicht ein indifferentes, apathisches Gepräge. Vom Menschen gilt wesentlich dasselbe; doch können sogar präpuberal kastrierte Eunuchen und Skopzen eine gewisse Fähigkeit zur Erektion und damit eine meist schwache Kohabitationsfähigkeit besitzen.

Die postpuberale, nach der Geschlechtsreife ausgeführte Kastration hat stets eine deutliche, obwohl weniger auffällige Wirkung auf die akzidentellen Merkmale. Es gilt als allgemeine Regel, daß die Wirkung im umgekehrten Verhältnis zum Alter steht, ihre Wirkung ist also um so schwächer, je später die Kastration erfolgt, je nachdem die akzidentellen Charaktere in ihren morphologischen und physiologischen Äußerungen allmählich mehr und mehr ausgebildet und fixiert werden. Die Wirkung zeigt sich auch bei der postpuberalen Kastration als eine nach und nach einsetzende Atrophie der akzidentellen Charaktere. Diese behalten jedoch teilweise ihre einmal erlangte Größe, sie kehren also nicht zu dem rudimentären Standpunkt zurück, wie nach dem präpuberalen Eingriff; hingegen fallen Turgor und Sekretion fast ganz fort. Auch die psychischen Merkmale bewahren einigermaßen ihr Gepräge; dies gilt ebenfalls von der Libido sexualis. Postpuberal kastrierte Männchen zeigen während eines variierenden Zeitraumes eine gewisse Libido; dies ist bei Ratten 4—6 Monate nach der Kastration beobachtet worden (STEINACH); ähnlich verhält es sich bei Kaninchen. Auch bei postpuberal kastrierten Haustieren ist dies Verhalten zu beobachten. Tierärzte geben an, daß Pferde Libido und Potenz nach 2—3 Jahren verlieren; nur 2—3% sollen beides bis zu einem gewissen Grade bewahren können. In bezug auf den Menschen hat man denn auch gesehen, daß die Libido bei Spätkastraten, sowohl Männern wie Frauen, erhalten sein kann, ein Umstand, der u. a. vielerorts Bedenken erregt hat, die in gewissen amerikanischen Staaten übliche Spätkastration bei Unzuchtsverbrechern und im Dienste der Eugenik anzuwenden. Im allgemeinen muß doch gesagt werden, daß die Libido sowohl bei kastrierten Männern wie Frauen sehr geschwächt wird. Es sei noch hinzugefügt, daß auch die eigentlichen psychischen Leistungen oft einen Abbruch erleiden. Einige Autoren geben an, daß die Masse des Gehirns abnimmt; die Energie vermindert sich, alle Reaktionen werden träger, das Geistesleben wird oft ärmer und stumpf ab. Immer ist das jedoch nicht der Fall, und aus der Geschichte kennt man nicht wenige kastrierte Personen, die auf geistigem Gebiete Hervorragendes geleistet haben.

<sup>1)</sup> SAND: Exp. Stud. üb. Gesch. bei Säugetieren. Kopenhagen 1918.

Bei der Beurteilung des Verhaltens beim Menschen (s. auch u. Hermaphroditismus S. 299) muß man doch in noch höherem Maße als bei anderen Säugetieren darauf Rücksicht nehmen, daß die „Erotisierung“ der sexuellen Reflexe und cerebralen Vorstellungen in der verflössenen postpuberalen Periode so stark fixiert worden ist, daß diese Momente allein imstande sind, Libido und Potenz kürzere oder längere Zeit aufrechtzuerhalten. Zudem sind die erotogenen Faktoren im menschlichen Geschlechtsleben so sehr viel komplizierter, daß bei der Beurteilung der Prognose der postpuberalen Kastration weit mehr Umstände in Betracht kommen.

Wenn wir nun von der Kastration der Säugern zu den *Vögeln* übergehen, werden wir finden, daß das Verhalten dieser von dem jener in vieler Hinsicht abweicht.

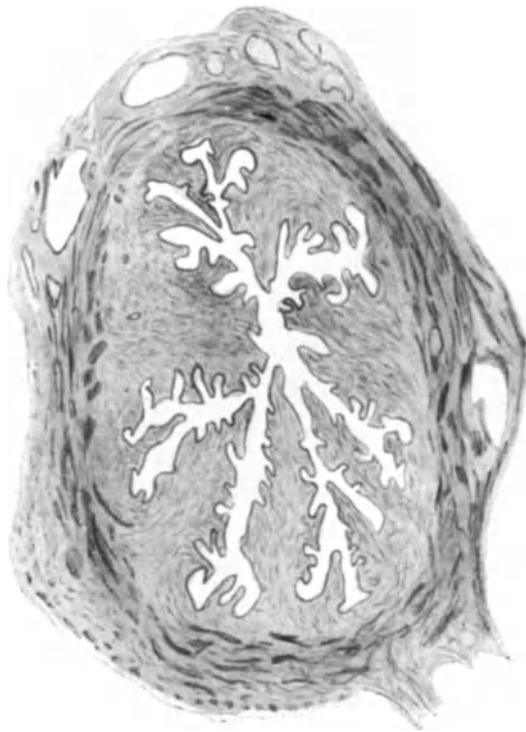


Abb. 132. Typische Kastrationsatrophie des Uterus beim Kaninchen, 74 Tage nach der Ovariexstirpation. (Nach BUCURA.)

Auch hier kann man den aus wirtschaftlichen Gründen ausgeführten Eingriff bis ins ferne Altertum zurück verfolgen. Schon im Jahre 1827 gibt YARELL interessante Beschreibungen von präpuberalen Kastrationen von Hühnern. Später finden sich Beschreibungen bei BERTHOLD<sup>1)</sup> (1849), HANAU<sup>2)</sup> (1896), FOGES<sup>3)</sup> (1898—1902) und PIRSCH (1901). Die Ergebnisse stimmen, vermutlich weil die Kastrationen nicht vollständig waren, nicht ganz überein. Erst die späteren exakteren Versuche von SELLEHEIM (1898—1901), POLL (1909) und ganz besonders die modernen Versuche von GOODALE<sup>4)</sup> (1910 bis 1917) und PÉZARD<sup>5)</sup> (1911 bis 1918), die hauptsächlich an Hühnern und Enten ausgeführt wurden, haben die Frage am schönsten aufgeklärt.

Auch bei den Vögeln hat die präpuberale Kastration eine einschneidende Wirkung auf den Stoffwechsel, auf die Entwicklung der inneren Organe und auf das Knochensystem; in dieser

Beziehung sind die Folgen wesentlich dieselben wie bei den Säugern. Am interessantesten ist das Verhalten der akzidentellen Geschlechtscharaktere.

Als *Prototyp* sei hier nach PÉZARD das Verhalten bei Hahn, Henne und Kapaun (kastrierter Hahn oder Henne) der Leghornrasse angeführt (Abb. 135). Normal entwickeln

<sup>1)</sup> BERTHOLD: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Bd. 42. 1849.

<sup>2)</sup> HANAU: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 65. 1896.

<sup>3)</sup> FOGES: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93. 1902.

<sup>4)</sup> GOODALE: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 20. 1910; Americ. naturalist 1913; Carnegie Inst. Publ. 1916.

<sup>5)</sup> PÉZARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 153, S. 1027. 1911; Bull. biol. de la France et Belg. 1918.

die Geschlechtscharaktere bei Hühnervögeln sich am Ende des 2. Monats. Der normale Hahn zeichnet sich durch einen gut entwickelten, aufgerichteten, strotzenden roten Kamm, durch große Bart- und Ohrlappen und lange Sporen aus. Sein Federkleid zeigt eine Farbenpracht, welche das der Henne nicht besitzt; der Halskragen und die Lanzettfedern (in der Dorsolumbalgegend) sind orangefarben, zugespitzt, niederhängend; die Sichelfedern des Schwanzes sind metallgrün, Brust und Bauch sammetschwarz, die Flügeldeckfedern orangerot und metallgrün. Er hat kräftigen männlichen Geschlechtstrieb, Hahnenruf und Kampflust.

Die normale Henne hat auch einen recht entwickelten, jedoch dünnen und seitlich niederhängenden Kamm, mittelgroße Bart- und Ohrlappen; die Federn des Halskragens haben eine schwarze Achse und einen hellgelben Rand. Kehle, Bauch und Schenkel sind hell-rotgelb. Die Dorsolumbalgegend hat keine zugespitzte, sondern abgerundete Federn von feinpunktierter, grauer Farbe. Die Schwanzfedern sind gerade und nach hinten gerichtet, nicht groß und gekrümmt wie die prächtigen Sichelfedern des Hahns. Sie hat keine Sporen, kräht nicht und zeigt keine Kampflust.

Es hat sich nun herausgestellt, daß vollständige Kastration von Hahn oder Henne den gleichen Kastratentypus (Kapaun) hervorbringt: Kamm sowie Bart- und Ohrlappen sind ganz klein. Der Kamm wächst isogonisch (konkordant) mit dem übrigen Körper und nicht, wie beim Hahn, schneller, heterogonisch (diskordant) im Verhältnis zu dem selben (PÉZARD). Ganz anders reagieren Federkleid und Sporen, die männlich beibehalten werden, das Federkleid kann sogar noch prächtiger werden als das des Hahns. Hingegen besitzt der Kapaun weder Geschlechtstrieb noch Hahnenruf oder Kampflust.

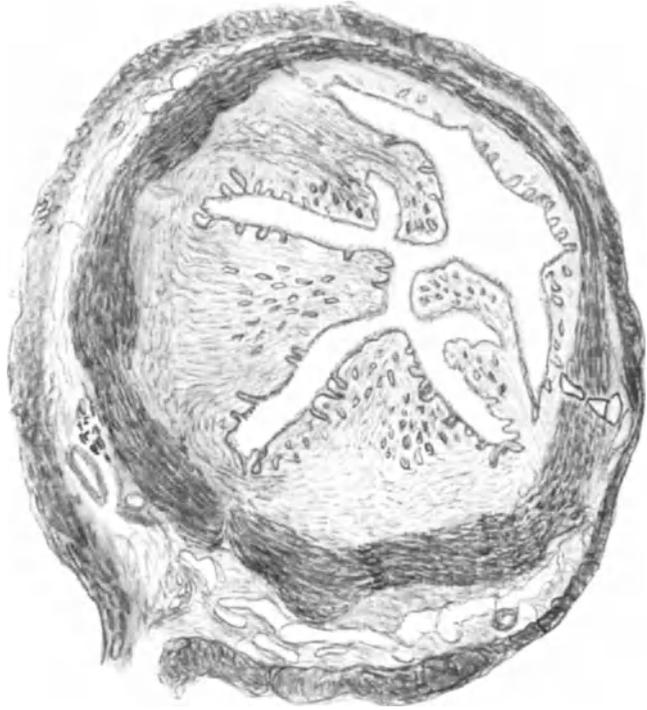


Abb. 133. Normales Uterushorn eines gleichaltrigen Kaninchens. (Nach BUCURA.)

Die Kastration von Hahn und Henne führt also zu dem gleichen Typus; an dem sich ergebenden Kastratentyp ist es sogar Experten unmöglich zu unterscheiden, ob das Tier, von dem er stammt, ursprünglich Hahn oder Henne gewesen ist. Ähnlich verhält es sich bei Enten (GOODALE).

Wir stehen bei den Vögeln also dem eigentümlichen Phänomen gegenüber, daß das sogenannte „männliche“ Federkleid und die „männlichen“ Sporen nur scheinbar männliche Merkmale sind; sie sind beim Männchen dem Einfluß des Hodens nicht unterworfen, beim Weibchen hingegen durch den Eierstock beeinflusst. Das Hahnenfederkleid und die Sporen stellen in Wirklichkeit „neutrale“, für die Art spezifische Merkmale dar, und wenn diese bei der Henne nicht zum Vorschein kommen, so rührt das von einem Hemmungseinfluß, einer „Blockierung“ durch den Eierstock her (s. u.). Die Mauser vollzieht sich bei Kastraten

in der Regel normal, doch finden sich auch Ausnahmen, und zwar besonders bei Enten. (Die gleichen Erscheinungen wie bei der operativen Kastration hat PÉZARD bei Hühnern dadurch hervorgerufen, daß er sie ausschließlich mit Fleisch ernährte, die sogenannte „alimentäre“ Kastration.)

Dies höchst eigentümliche Verhalten bei den Vögeln, welches auch in bezug auf Transplantationsversuche zu sehr interessanten Ergebnissen geführt hat, ist jedenfalls sehr kompliziert.

Bei der Beurteilung solcher Verhältnisse ist wahrscheinlich auch die bei den verschiedenen Tierklassen verschiedene Homo- oder Heterozygotie der re-

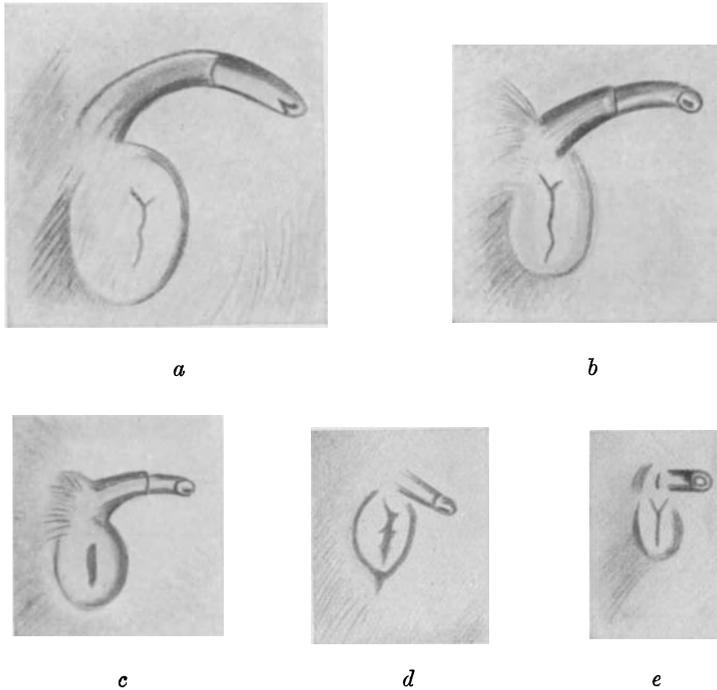


Abb. 134. *Penis des Meerschweinchens*, kastriert in verschiedenem Alter. *a* Normal, 12 Monate alt. *b* Kastriert im Alter von 6 Monaten, Autopsie im Alter von 12 Monaten. Penis kürzer. *c* Kastriert im Alter von  $1\frac{1}{2}$  Monat, Autopsie im Alter von 9 Monaten. Penis kürzer als bei *b*. *d* Kastriert im Alter von  $\frac{1}{2}$  Monat, Autopsie im Alter von 7 Monaten. Penis sehr kurz, aber mehr ausgewickelt als ein infantiler Penis (*e*). *e* Normaler, infantiler Penis im Alter von  $\frac{1}{2}$  Monat. (Nach LIPSCHÜTZ.)

spektiven Geschlechter zu berücksichtigen. Indem ich mich in diesem wichtigen Punkte W. JOHANNSEN anschließe, sei hier folgenden Ausführungen Platz gegeben:

Sowohl cytologische Daten (die Geschlechtschromosomen) als die Erfahrungen über geschlechtskorrele Vererbung sagen aus, daß das Geschlecht eines gegebenen Organismus prinzipiell, d. h. genotypisch, bestimmt ist im Momente der Vereinigung der Gameten — insofern nicht Störungen, etwa in der typischen Beschaffenheit der Gameten, eingetreten sind.

Die genotypische Geschlechtsbestimmung ist derart beschaffen, daß das eine Geschlecht homozygot, das andere heterozygot veranlagt ist. Das homozygot bestimmte Geschlecht bildet Gameten, die alle die betreffende Geschlechtsbestimmung haben; bei dem heterozygoten Geschlecht kommen

aber zweierlei Gameten vor, sowohl männlich bestimmte als weiblich bestimmte. Bei Vögeln und Schmetterlingen sind die Männchen homozygot männlich geschlechtsbestimmt; die Weibchen sind heterozygot geschlechtsbestimmt. Bei den meisten Tiergruppen sowie bei den bis jetzt näher untersuchten diöcischen Pflanzen hingegen sind die Weibchen homozygot weiblich, die Männchen aber heterozygot geschlechtsbestimmt.

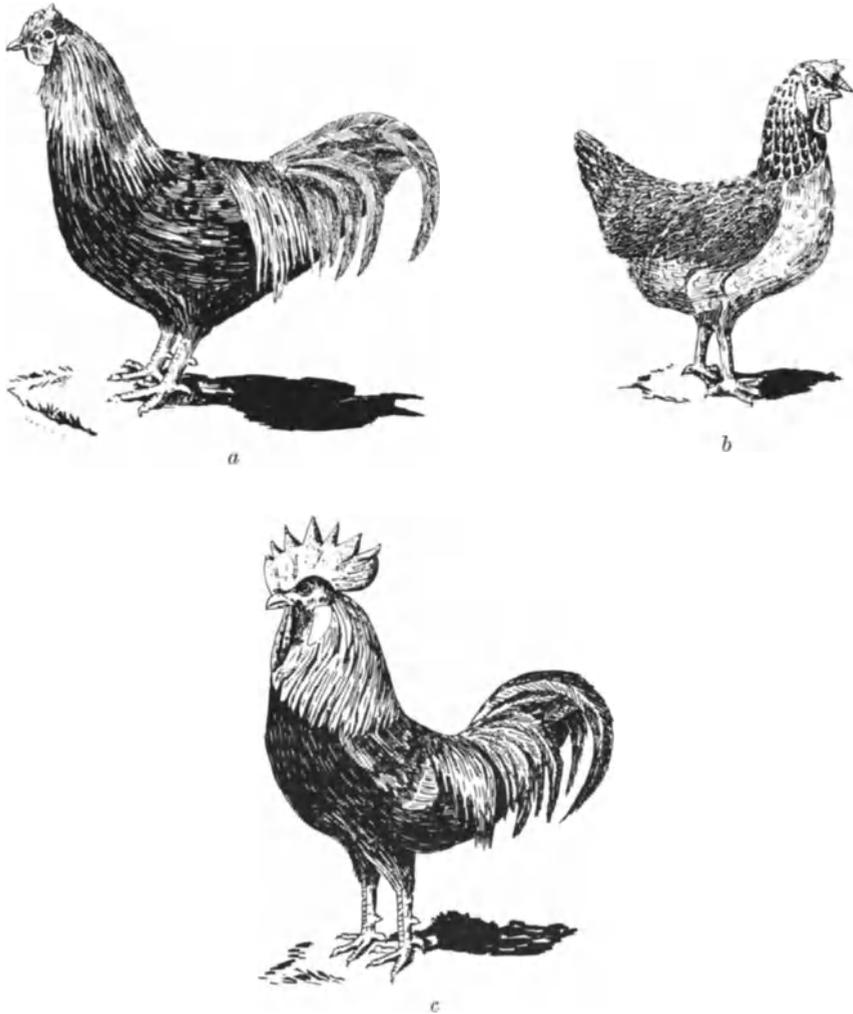


Abb. 135. *a* Kastrierter Leghorn-Hahn (oder Henne) mit vollem Hahnengefieder (Kapaun). *b* Normale Leghorn-Henne. *c* Normaler Leghorn-Hahn. (Originalzeichnung von PEZARD.)

Daraus folgt, daß bei Vögeln und Schmetterlingen die weibliche Geschlechtsbestimmung normalerweise über die männliche dominiert; die männliche ist hier also rezessiv. Umgekehrt z. B. bei den Säugern; hier ist die weibliche Bestimmung rezessiv, die männliche aber dominant.

Nun wissen wir aber aus der Vererbungsforschung, daß die Verwirklichung der genotypisch gegebenen Möglichkeiten von der Lebenslage abhängig ist; besondere äußere Umstände oder Störungen in der Ontogenese können in vielen

Fällen das endgültige Resultat verschieben. So kennt man nicht wenige Beispiele von „wechselnder Dominanz“; d. h. eine genotypische Bestimmung, die in der Regel dominant ist (sich also im Phänotypus manifestiert, auch wenn sie nur heterozygot vorliegt), kann unter besonderen Umständen rezessiv werden.

Eine heterozygote genotypische Bestimmung kann nicht so stark sein, muß somit wohl leichter unterdrückbar sein als die homozygote Bestimmung. Demnach ist zu erwarten, daß z. B. bei Vögeln die weiblichen Charaktere als in letzter Linie heterozygot bedingt leichter unterdrückt werden als die — homozygot bedingten — männlichen Charaktere. Umgekehrt z. B. bei den Säugern, wo die männlichen Charaktere heterozygot bedingt sind. Damit dürfte es zusammenhängen, daß nach Kastration bei Vögeln die größten Veränderungen in den Charakteren der Weibchen hervortreten, während die Kastration von Hähnen das „männliche“ Gepräge nicht wesentlich ändert; umgekehrt bei Säugern.

Dabei ist jedoch nicht zu übersehen, daß die akzidentellen Geschlechtscharaktere des heterozygot bestimmten Geschlechts von der „Speziesform“<sup>1)</sup> stärker abweichen als die Charaktere des homozygoten Geschlechts.

Wenn aber auch das heterozygot bedingte Geschlecht eine „schwächere Bestimmung“ besitzt und diese deshalb wohl am leichtesten umgestimmt werden kann, so kennt man doch Beispiele einer Umstimmung der homozygot bedingten Geschlechtsbestimmung. So hat man bei Fröschen Individuen beobachtet, die, obwohl homozygot weiblich bestimmt, sich zu Männchen entwickelten. Die von einem solchen Männchen produzierten Spermatozoen hatten aber alle weibliche Geschlechtsbestimmung — wie die Eier normaler Weibchen.

Die ganze Frage der primären genotypischen Geschlechtsbestimmung ist wohl verwickelter, als man eine Zeitlang anzunehmen geneigt war. Hier haben wir aber darauf nicht näher einzugehen.

Durch fortgesetzte Untersuchungen werden diese Phänomene bei den Vögeln, welche überhaupt eine gute Basis für das Studium der Geschlechtsmerkmale bilden, sicher noch weiter aufgeklärt werden.

Was die nächste Klasse der Wirbeltiere, die *Kriechtiere (Reptilien)* anbetrifft, so liegen meines Wissens keine Erfahrungen über die Kastration solcher Tiere vor. Hingegen ist die Kastration bei den *Lurchen (Amphibien)*, und zwar besonders bei den Anuren und Urodelen, Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen.

Das Verhalten bei den Anuren ist von STEINACH<sup>2)</sup> (1894), NUSSBAUM (1909), HARMS<sup>3)</sup> (1910), MEYNS und MEISENHEIMER<sup>4)</sup> (1912) untersucht worden. Man hat sich gewisse, mit den Brunstperioden in Verbindung stehende Merkmale, nämlich die Vergrößerung der sog. Daumenschielen der vorderen Extremitäten die Hypertrophie der Vorderarmmuskeln und den Umklammerungsreflex zunutze gemacht, wobei es sich gezeigt hat, daß nicht nur die Geschlechtsorgane, sondern auch diese eigentümlichen Brunsterscheinungen bei den Männchen von den Gonaden abhängig sind und verschwinden, wenn zwischen zwei Perioden die Kastration ausgeführt wird; indessen können dem Verhalten bei Säugern entsprechende Reminiszenzen übrigbleiben; normale Brunstphänomene entwickeln sich jedoch nach der Kastration nie.

<sup>1)</sup> „Speziesform“ (s. S. 235—239): der durch Kastration des Männchens wie des Weibchens hervorgerufene, als fast neutral zu bezeichnende, äußere Phänotypus, der in beiden Fällen weitgehend übereinstimmend ist.

<sup>2)</sup> STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1894.

<sup>3)</sup> HARMS: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1910.

<sup>4)</sup> MEISENHEIMER: Exp. Studien usw. Jena 1909—1914.

Die Urodelen sind u. a. besonders von ARON<sup>1)</sup> und CHAMPY<sup>2)</sup> studiert worden. ARON hat drei Verfahren angewandt, und zwar Kastration durch Operation, durch Radium und durch Hunger. Die Versuche sind hauptsächlich an Triton cristata und Triton alpestris ausgeführt worden.

Das Verhalten ist ziemlich kompliziert, und die beiden letzteren Verfahren erscheinen zur Erzielung einwandfreier Resultate wenig geeignet; es hat sich aber immerhin gezeigt, daß die Entwicklung und Aufrechterhaltung der akzidentellen Merkmale sowie die Phänomene der Brunst von den Gonaden beherrscht werden.

Bei den Fischen ist die Kastration nur von KOPEÇ (1918) an einem kleinen Flußfisch, Cyprianus phoxinus, ausgeführt worden, wodurch die Entfaltung der Geschlechtscharaktere verhindert wurde.

Von den Kastrationsverhältnissen bei den Wirbellosen ist an anderer Stelle die Rede, und zwar besonders von den eigentümlichen Verhältnissen bei den Insekten (R. GOLDSCHMIDT, HARMS, MEISENHEIMER) und dem seltsamen Phänomen der parasitären Kastration bei gewissen Krabben (GIARD, SMITH, POTTS). Hier soll nur hervorgehoben werden, daß unter anderm z. B. gerade der Umstand, daß sich bei der sexuellen Ontogenese bei den Insekten ganz andere Faktoren geltend zu machen scheinen als die Gonaden, irgendwelcher Parallelisierung der sexualendokrinen Verhältnisse zwischen den verschiedenen Tierklassen gegenüber zur größten Vorsicht mahnt.

Bisher ist von der totalen, bilateralen Kastration die Rede gewesen. Die unilaterale Kastration übt keinerlei Einfluß aus; die übriggebliebene Gonade übernimmt die ganze Funktion, und zwar hypertrophiert sie in mehr oder weniger hohem Grade, was sowohl durch pathologische Verhältnisse wie durch Experimente nachgewiesen ist; dies gilt sowohl für die Hoden wie für das Ovar. Während einige Forscher [RIBBERT<sup>3)</sup>, NOTHNAGEL<sup>4)</sup>, SAND<sup>5)</sup>] meinen, daß es sich hier ebenso wie z. B. bei der einseitigen Nephrektomie um eine kompensatorische Hypertrophie handelt, glaubt LIPSCHÜTZ<sup>6)</sup>, daß nur von einem beschleunigten Wachstum die Rede ist. Er hat hinsichtlich der partiellen Kastration, die er besonders untersucht hat (1921), nachgewiesen, daß  $\frac{1}{140}$  der normalen Hodenmasse genügt, um den Organismus normal zu entwickeln, Untersuchungen, die mit den früheren Angaben FOGES', STEINACHS und SANDS übereinstimmen, wonach selbst ein minimaler Transplantationsrest zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Geschlechtscharaktere genügt. Auf diese Frage kommen wir unten noch zurück.

Wir haben nunmehr die wichtigsten Punkte der Kastration durchgenommen und können an der Hand des Versuchsmaterials in bezug auf die Wirbeltiere feststellen, daß das Fehlen oder der Wegfall von Keimdrüsen, Kastration in engerem Sinne, bei infantilen Tieren eine verspätete Reife des Individuums bewirkt und die Geschlechtscharaktere desselben an der vollen Entwicklung hindert. Zwischen den essentiellen (den Gonaden) und den akzidentellen Geschlechtscharakteren besteht also eine Relation, die sich dadurch äußert, daß die essentiellen einen gewissen Einfluß auf die akzidentellen Merkmale ausüben.

Diese früh erkannte Tatsache rief eine Reihe neuer Probleme ins Leben, und zwar in erster Linie zwei Fragen, die lange Zeit Anlaß zu weitläufigen Erörterungen darüber gaben: welcher Natur die Wirkung der Gonaden sei und wann dieselbe einsetze.

<sup>1)</sup> ARON: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 57 u. 482. 1921.

<sup>2)</sup> CHAMPY: Arch. de morph. gen. et exp. 1922.

<sup>3)</sup> RIBBERT: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 120. 1890.

<sup>4)</sup> NOTHNAGEL: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11.

<sup>5)</sup> SAND: Exp. Studien. Kopenhagen 1919.

<sup>6)</sup> LIPSCHÜTZ: Int. secr. London 1924.

In bezug auf *die Natur der Wirkung der Gonaden* auf die akzidentellen Charaktere wurde [z. B. von PFLÜGER<sup>1)</sup>] eine Zeitlang angenommen, daß sie Ausdruck gewisser Nervenimpulse seitens der Gonaden sei.

Diese „nervöse“ Theorie wurde durch GOLTZ<sup>2)</sup> (1874) erschüttert, der bei einer Hündin nach Durchschneiden des Lumbalnerven Brunst, Trächtigkeit und Geburt einen normalen Verlauf nehmen sah. Mit seiner Annahme, daß vom Ovarium aus Stoffe ins Blut übergangen, die vielleicht durch eine Beeinflussung des Gehirns mit Hilfe eines Reflexapparates die Ovarienfunktion auf die Geschlechtscharaktere übertragen, befand er sich tatsächlich auf dem Wege zu einer Auffassung nach der inneren Sekretion hin, für die sich nach und nach immer mehr Anhaltspunkte herausstellten.

BERTHOLD hatte bereits 1849 den Grundstein dazu gelegt, indem er nach Hodentransplantationen (s. diesen Artikel) zu wirklicher Erkenntnis des Kernpunktes in diesem Problem gelangte; aber erst seit den Mitteilungen BROWN-SÉQUARDS (1889) von dem „liquide testiculaire“ und im folgenden Jahre von dem Einfluß des Ovars gewann der Gedanke von der Wirkung als einem Ausschlag der inneren Sekretion der Gonaden festeren Boden, und später wurde diese Theorie besonders durch Transplantationsversuche (KNAUER<sup>3)</sup>, JAYLE, HALBAN<sup>4)</sup>, RIBBERT [u. a. durch seine Transplantation von Brustdrüse auf dem Ohre mit folgender Sekretion], STEINACH u. a.) so sicher begründet, daß die „nervöse Theorie“ hinfällig wurde.

Der positive Erfolg einer Transplantation gilt im allgemeinen als Beweis von der endokrinen Wirkung eines Organs, und zwar gelegentlich zu Unrecht, da das Transplantat ja mit Nerven versehen wird. Die Transplantationsversuche sind deshalb durch die oben erwähnten stringenteren Injektionsversuche, besonders an Fröschen, vervollständigt worden; durch solche konnten die genannten Verfasser bei kastrierten Fröschen dadurch verschiedene Brunstmerkmale („Daumenschwielen“, „Umklammerungsreflex“) hervorrufen, daß sie Hodensubstanz in den Lymphsack einführten oder Hodengrütze einspritzten.

Diese grundlegenden Versuche sind in den letzten Jahrzehnten so überzeugend, wovon in den folgenden Kapiteln die Rede sein wird, vermehrt worden, daß die inkretorische oder „hormonale Theorie“, wonach die Gonaden gewisse chemische Stoffe, die Hormone, an das Blut abgeben und dadurch — vielleicht mit den Nerven als Zwischenglied — auf die akzidentellen Charaktere und auf den Organismus als Ganzes einwirken, als allgemeingültig betrachtet werden muß.

Das Beweismaterial ist von solcher Art, daß niemand mehr daran zweifeln kann; lange Zeit wurden freilich zwei Phänomene immer wieder gegen diese Theorie ins Treffen geführt, und zwar das Verhalten bei den Insekten und der sog. „halbseitige Hermaphroditismus“. Bei den Insekten zeigte es sich, daß ganz andere Verhältnisse vorliegen, es muß also angenommen werden, entweder daß die „Somazellen“ bei diesen Tieren gleichsam als „Keimzellen“ sexuell bestimmt sind, und daß diese keinen formativen Einfluß auf jene haben, oder aber daß die bei den Wirbeltieren bekannte endokrine Wirkung der Gonaden bei den Insekten nach anderen Organen hin verlegt ist. Die Geschlechtsfixierung ist bei letzteren in einem sehr frühen Stadium beendet; die sog. Leydigzellen, die bei den Wirbeltieren für die Hormonproduktion wahrscheinlich von höchster Bedeutung sind, sollen in den Hoden der Insekten fehlen. Wie gesagt, kann man in dieser Hinsicht nicht alle Tierklassen gleichstellen, und die Theorien der Ver-

1) PFLÜGER: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 116. 1907.

2) GOLTZ: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1874.

3) KNAUER: Zentralbl. f. Gynäkol. 1896.

4) HALBAN: Wiener klin. Wochenschr. 1899, Nr. 49.

hältnisse bei den Wirbeltieren sollten durch Phänomene bei den Wirbellosen nicht beeinflußt werden.

Das Phänomen des „halbseitigen Hermaphroditismus“ mit männlichen Gonaden und männlichen akzidentellen Charakteren auf der einen Seite, mit weiblichen Gonaden und weiblichem Gepräge auf der anderen Seite der Mittellinie des Körpers sieht man recht häufig bei Insekten (Wespen, Schmetterlingen), aber auch bei Vögeln sind viele solche Beispiele bekannt (WEBERS Buchfinke, der Dompfaff von HEINROTH und POLL); es erschien unmöglich, solche Fälle mit der Hormontheorie in Einklang zu bringen, denn daß gewisse, in der Blutbahn zirkulierende Hormone die beiden Körperhälften in diametral entgegengesetzter Weise sollten beeinflussen können, schien mit besagter Theorie ganz unvereinbar. HALBAN<sup>1)</sup> und PFLÜGER glaubten, es handle sich um Individuen mit hermaphroditischer Mißbildung in der Anlage sowohl der Gonaden als auch der akzidentellen Geschlechtscharaktere. Nach W. JOHANNSEN<sup>2)</sup> müssen wahrscheinlich Unregelmäßigkeiten bei der Befruchtung angenommen werden; er führt z. B. Fälle an, wo das Ei (beim Harlekinschmetterling, Doncaster) zwei Kerne besaß, die je mit einem Samenzellkern in Verbindung getreten waren. Die Entwicklung des Fetus beginnt hier also damit, daß zwei Kernpaare sich an dem Prozeß beteiligen, und wenn diese Paare verschieden geschlechtsbestimmt sind, so ist es nur natürlich, daß der Fetus auf der einen Seite männlich und auf der anderen weiblich wird. In dem Kapitel über „experimentellen Hermaphroditismus“ werden wir auf diese interessante Frage zurückkommen und sehen, wie es PÉZARD, SAND u. CARIDROIT<sup>3)</sup> vor kurzem gelungen ist, dies seltsame Phänomen auf experimentellem Wege in vielen Abstufungen bei den Vögeln ausschließlich auf hormonaler Basis hervorzurufen. Diese Experimente haben den Gegnern der hormonalen Theorie die letzte Stütze aus der Hand genommen.

In den folgenden Kapiteln können wir uns denn auch überall, wo von der Wechselbeziehung zwischen Gonaden und akzidentellen Geschlechtscharakteren die Rede ist, darauf beschränken, mit einer Wirkung der *Sexualhormone*, deren chemische Zusammensetzung unbekannt ist, die aber sicher in den Geschlechtsdrüsen produziert werden, zu arbeiten. Von der Verbindung derselben mit anderen endokrinen Organen und den Störungen, die durch Abnormitäten in dem wechselseitigen Zusammenwirken für den normalen Verlauf hervorgerufen werden können, ist an anderer Stelle die Rede.

Ehe wir zu der durch die Kastrationsresultate aufgerollten nächsten Frage übergehen, müssen wir die *Hypothesen oder Gesetze*, nach denen sich die Sexualhormone, wie man glaubt, richten und die mit den nachfolgenden Problemen verknüpft sind, kurz besprechen.

Es ist soeben erwähnt worden, wie eine Reihe von Forschern bei *Säugetern* (FOGES, STEINACH, SAND und spätestens LIPSCHÜTZ) beobachtet hatten, daß ganz kleine Mengen hormonproduzierenden Gonadengewebes zur Entfaltung und Erhaltung der Hormonwirkung genügte. SAND<sup>4)</sup> äußert denn auch (1918): „Für eine nachweisbare Hormonwirkung ist ein gewisses Mindestmaß an wirksamem Hormongewebe erforderlich.“ Bei den *Vögeln* hat PÉZARD<sup>5)</sup> (1918 usw.) ausgedehnte systematische Untersuchungen über das Verhältnis zwischen der Hodenmasse

<sup>1)</sup> HALBAN: Arch. f. Gynäkol. Bd. 70. 1903.

<sup>2)</sup> W. JOHANNSEN; Element. d. exact. Erblchkeitslehre. Jena 1909. — Arvelighed. Kopenhagen 1923.

<sup>3)</sup> PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922—1926; Ugeskrift f. Laeger 1922—1926.

<sup>4)</sup> SAND: Exp. Studien. Kopenhagen 1918.

<sup>5)</sup> PÉZARD: Les conditionnements. Ed. d. Bull. biol. de France et Belg., Paris 1918; Endocrinology 1920.

und der Entwicklung der Geschlechtscharaktere, und zwar besonders des Kammes beim Hahn, angestellt.

Betreffs der interessanten Einzelheiten sei auf die Originale hingewiesen; PÉZARD kommt zu dem Ergebnis, daß im Erscheinen und Entwicklung der Charaktere im Verhältnis zur Hodenmasse eine „neutrale, hormonostabile Zone“ ausgeschieden werden kann, wo die minimale Hodenmasse ohne nachweisbare Wirkung ist; danach setzt bei einem gewissen Minimum („le minimum efficace“ oder „le seuil global“), das für den Hahn 0,5 g beträgt, eine „hormonostabile oder kritische Zone“ ein, wo sich der Kamm sehr schnell entwickelt, ein Beweis, daß die „sexuelle, hormonostabile Zone“ erreicht ist.

Die Verhältnisse erhellen aus dem Schema Abb. 136. Hiernach stellt PÉZARD für die Vögel das Gesetz vom „Alles oder Nichts“ auf: „Unter einem gewissen Minimum, einem gewissen niedrigen Stufenwert (seuil) der Geschlechtsdrüsenmasse (le minimum efficace) ist die Wirkung derselben gleich Null, aber eine minimale Vermehrung der Masse über diese Grenze hinaus genügt zur Entfaltung der azkidentellen Geschlechtscharaktere und zur Sicherstellung

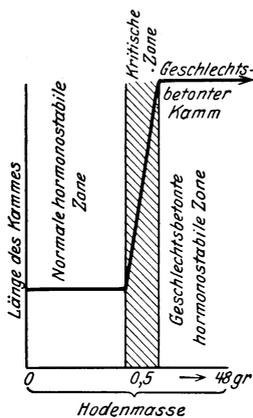


Abb. 136. Graphische Darstellung des „Alles-oder-Nichts“-Gesetzes. Siehe Text. (Originalzeichnung von PÉZARD.)

ihrer vollen Entfaltung.“ Untersuchungen von ARON und von CHAMPY bei den Batrachiern scheinen darzutun, daß dies Gesetz, mutatis mutandis, auch hier Gültigkeit hat. In bezug auf die Säuger erscheint die Sache verwickelter und noch nicht ganz klar. Während PÉZARDS Untersuchungen bei den Vögeln, die ja vielleicht den anderen Klassen gegenüber gewisse Sondereigenschaften besitzen, bestimmt gegen eine Proportionalität zwischen der Entwicklung der Geschlechtscharaktere und den Gonadenmassen unter und über der kritischen Zone sprechen, so sprechen in bezug auf die Säuger verschiedene Untersuchungen von BOUIN und ANCEL, STEINACH, SAND u. a. in einiger Weise für diese Proportionalität, und es ist unrichtig, die Vögel in dieser Hinsicht mit den Säugern ganz vergleichen zu wollen. Jedoch scheint das „Nichts“ des Gesetzes PÉZARDS, welches mit SANDS obengenanntem Satz übereinstimmt, auch hier Gültigkeit zu haben; nach allem, was vorliegt, zu urteilen, ist aber die Möglichkeit bei den Säugern eine Hypo-

entwicklung, intermediäre Stadien und sogar eine Hyperentwicklung — Hypermuskulierung oder Hyperfeminierung — hervorzurufen, nicht bestimmt abzuweisen. Man vergleiche z. B. die vermehrte Brunst (immerhin eine schwer meßbare Sache) bei Kryptorchismus und Vasoligatur, die gewaltige Mammaentwicklung bei Feminierungs- und Hermaphroditismusversuchen; Versuche bei normalen Weibchen, die ich im Gange habe, scheinen in dieselbe Richtung zu weisen, aber die „Hyperwirkung“ läßt sich mit dem „Alles“ des Gesetzes, welches über eine , potenzierte Hormonwirkung“ ja nichts aussagt, an und für sich sehr gut in Einklang bringen.

Im Anschluß an dies Gesetz stellt PÉZARD auch für die Vögel das Gesetz von der „stufenweisen Differenzierung des Soma“ auf (Abb. 137), ein stringentes Gesetz.

In Übereinstimmung mit den Äußerungen und Beobachtungen anderer Verfasser, die mit Säugetieren gearbeitet haben, wie z. B. STEINACH, SAND, LIPSCHÜTZ, führt PÉZARD für die Vögel aus: „Wie schnell die Pubertätskrise beim Hahn auch sei, so ist sie in bezug auf alle von den Sexualhormonen abhängigen Geschlechtscharaktere immerhin nicht genau synchronistisch. Beim Orpingtonhahn z. B. beobachten wir eine regelrechte Stufenteilung hinsichtlich des Kammes, des Krähens und der Kampflust: eine unbestreitbare Spaltung beim Beginn des se-

kundären sexuellen Ganzen. Dies ließe sich möglicherweise damit erklären, daß entweder jeder der Charaktere von einem besonderen in einem gegebenen Augenblick erscheinenden Hormon regiert würde, wofür wir freilich keinen histologischen Anhaltspunkt finden (die histochemischen kennen wir nicht), oder daß sich nur ein Hormon findet, aber die Reaktionsfähigkeit bei dem somatischen Substrat (der Kamm, der infantile Stimmapparat, die nervösen Zentren usw.) ist nicht zur selben Zeit gleich weit; oder die chronologische Spaltung könnte schließlich davon herrühren, daß die verschiedenen Charaktere im Rahmen des ‚wirksamen Minimums‘ wachsende Hormonmengen erforderten.“

Die Experimente sprechen zugunsten der letzteren Erklärung: Wenn wir die nacheinander auftretenden Charaktere (Abb. 137) mit  $a$ ,  $b$  und  $c$  bezeichnen, so hat PÉZARD Tiere gehabt, die im Besitz der Charaktere  $a$  waren, andere, die  $a$  und  $b$  aufwiesen, und schließlich einige, die im Besitz von  $a$ ,  $b$  und  $c$  waren, während er den Charakter  $c$  nie ohne  $b$ , und  $b$  nie ohne  $a$  beobachtet hat. Die respektiven Hodenmassen wurden gemessen und die Quantitäten  $m$ ,  $m'$  und  $m''$  erwiesen sich in dem Maße, die Entwicklung von  $a$ ,  $a + b$ ,  $a + b + c$  sicherzustellen, denn  $m < m' < m''$ . Die Differenz  $m'' - m$  entsprach der kleinsten Ausdehnung der „kritischen Zone“.

Das Gesetz von der „stufenweisen Differenzierung des Soma“ („loi des seuils différentiels“) lautet alsdann: „Das wirksame Minimum ist nicht ganz gleich für alle die von den Geschlechtsdrüsen abhängigen Charaktere. Die Unterschiede zwischen den notwendigen Stufenwerten sind sehr klein und durch Abwägen kaum meßbar, sie genügen aber, das Einsetzen der verschiedenen Charaktere herbeizuführen. Die Bestimmung der Stufenwerte ist praktisch unmöglich und muß in der Tat durch die Feststellung des Zeitpunktes für das Erscheinen der Charaktere ersetzt werden.“

Nach den bisherigen Erfahrungen scheint das Gesetz, das für die Vögel exakt bewiesen ist, auch für die Säuger Gültigkeit zu haben (SAND), und nach Untersuchungen von ARON stimmt es auch in bezug auf die Tritonen: bei diesen hat ARON als Gegenprobe konstatiert, daß die Reihenfolge, in der die Charaktere zurückgingen, im umgekehrten Verhältnis zu derjenigen stand, in der sie erschienen waren, ein Phänomen, welches mit gewissen, von GOLDSCHMIDT<sup>1)</sup> bei Schmetterlingen gemachten Beobachtungen übereinstimmt. — Wir werden bei dem experimentellen Hermaphroditismus ein Beispiel von der Bedeutung des Gesetzes zur Lösung des Problems: halbseitiger Gynandromorphismus bei den Vögeln, sehen.

Wir wenden uns jetzt einer anderen Hauptfrage zu, nämlich: *Zu welchem Zeitpunkt beginnt die Wirkung der Gonaden auf die akzidentellen Charaktere?* Ist sie sowohl morphogenetisch als auch formativ oder nur das letztere? Diese Fragen werden erst in Arbeiten von HERBST<sup>2)</sup>, HALBAN<sup>3)</sup>, TANDLER und GROSZ u. a. eingehend erörtert.

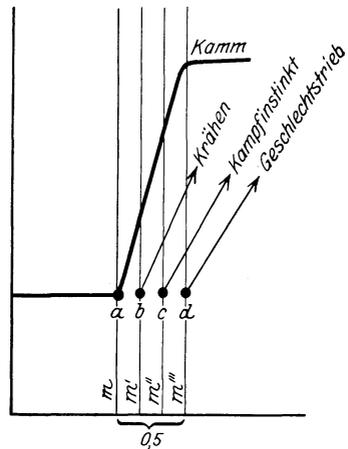


Abb. 137. Graphische Darstellung des Gesetzes von der „stufenweisen Differenzierung des Soma“. Siehe Text. (Originalzeichnung von PÉZARD.)

<sup>1)</sup> GOLDSCHMIDT: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbildung. Berlin 1920.

<sup>2)</sup> HERBST: Formative Reize usw. Leipzig 1901.

<sup>3)</sup> HALBAN: Arch. f. Gyn. 1903.

Es wird gewöhnlich angenommen, daß die Geschlechtsbestimmung progam oder jedenfalls syngam ist, daß der Fetus und somit jedenfalls die Geschlechtsdrüsenanlage von dem Befruchtungsaugenblick an geschlechtsbestimmt ist.

Die embryologischen Verhältnisse hinsichtlich der in jedem Säugerorganismus doppelten Anlage der genitalen akzidentellen Charaktere sowie das WOLFFSche und das MÜLLERSche System werden als bekannt vorausgesetzt. Es scheint, als ob die Differenzierung der Gonadenanlagen einen gewissen Vorsprung vor der Ausformung der genitalen Charaktere habe, und dies in noch höherem Grade in bezug auf die übrigen Eigenschaften, die zu akzidentellen Charakteren werden und für die bei allen Individuen der betreffenden Art Anlagen (Mamma) vorhanden sind, die aber erst noch später ihr wahrnehmbares, geschlechtsspezifisches Gepräge erhalten. Man könnte daher eine primäre, morphogenetische Fähigkeit bei den zuerst differenzierten, den Gonaden, vermuten.

Die Frage war also, genauer formuliert: Haben die Geschlechtsdrüsen einen Einfluß auf das Entstehen der übrigen (akzidentellen) Geschlechtscharaktere selbst, sind diese schon in ihrer ersten Ausformung von jenen abhängig oder sind die akzidentellen Charaktere, in weiterem Sinne alle Somazellen ab origine ebenso wie die Geschlechtsdrüsen geschlechtsbetont, so daß sie sich in einer bestimmten Richtung, und zwar normalerweise parallel mit den Geschlechtsdrüsen entwickeln, die alsdann erst allmählich die Oberherrschaft über ihre vollständige Entwicklung erhielten?

In bezug auf Einzelheiten in den weitläufigen Diskussionen, in denen man von Erfahrungen über Anomalien, Kastration und Transplantation Gebrauch gemacht hat, sei auf die genannten Verfasser hingewiesen; aber obgleich die Frage — wie HALBAN bemerkt — auf experimentellem Wege kaum endgültig zu entscheiden sein dürfte, wenn man nicht auf einem sehr frühen Stadium vor der Ausdifferenzierung der Genitalien bei einem Embryo eine Kastration ausführt und die Gravidität alsdann ihren vollen Verlauf nehmen läßt, so sind die theoretischen Anschauungen immerhin so interessant, daß sie kurz skizziert seien.

HERBST kommt zu dem Ergebnis, daß die sekundären Geschlechtscharaktere wohl anfangen können, sich unabhängig von den Geschlechtsdrüsen zu entwickeln, jedoch ohne dieselben nie zu voller Entwicklung gelangen; die Geschlechtsdrüsen rufen sie nicht hervor, sie haben aber einen „formativen“ Einfluß auf dieselben. HERBST stellt ferner die Behauptung auf, daß die Geschlechtsdrüsen außer dieser positiven auch eine negative Wirkung entfalten, indem sie das Hervortreten der heterologen Geschlechtscharaktere hindern.

HERBST kommt in einer umfangreichen Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen; das Entstehen der akzidentellen Charaktere hängt nicht von den Gonaden ab, sondern diese üben während der weiteren Entwicklung einen „protektiven“ Einfluß auf dieselben aus; diese Einwirkung besteht bereits beim Embryo und wird besonders während der Pubertät stärker.

Insofern stimmt HALBAN also mit HERBST überein; er kann aber der Ansicht des letzteren von der Hemmungswirkung der Gonaden auf die heterologen Charakteranlagen nicht beistimmen. Z. B. müßte man alsdann ja erwarten, daß zwischen den zahllosen Kastrationen doch hin und wieder Fälle vorkämen, wo die heterologen Charaktere nach derselben hervorträten. Sicherer liegt hierüber nicht vor. Die Gonaden haben weder eine die Entwicklung auslösende Wirkung auf die homologen noch eine die Entwicklung hemmende Wirkung auf die heterologen Charaktere.

HALBAN äußert schließlich: Sowohl in den Anlagen der Gonaden als auch in denen der übrigen Geschlechtscharaktere muß sich ein geschlechtsbestimmender Einfluß geltend machen; aber ebensowenig wie wir vor einem gewissen frühen Zeitpunkt des Fetallebens das Geschlecht der Gonaden zu bestimmen vermögen, ebensowenig sind wir imstande, mit den jetzigen Hilfsmitteln vor Eintritt eines weit späteren Zeitpunktes zu erkennen, welche Geschlechtsrichtung die anscheinend indifferenten WOLFFSchen und MÜLLERSchen Organe nehmen. Strenggenommen kann von einem indifferenten Stadium gar nicht die Rede sein, denn in jeder befruchteten Eianlage findet sich ein „monosexuelles Prinzip“.

Von diesem Gesichtspunkte aus erklärt HALBAN alle Abnormitäten: Physiologisch ist eine gleichartig geschlechtsbetonte, doppelseitige Anlage vorhanden; wenn aber im „Prinzip“ eine Störung eintritt, so erhalten wir z. B. ein Individuum mit einem Hoden auf der einen

Seite und einem Ovar auf der anderen Seite, d. h. einen Hermaphroditismus verus. Durch Störungen in der Anlage der akzidentellen Charaktere wird von der Regel, daß einer gewissen Geschlechtsdrüsenanlage homologe Geschlechtscharakteranlagen entsprechen, abgewichen; auf die Weise entstehen die verschiedenen Formen von Pseudohermaphroditismus. Durch solche Anlagestörung wird die weitere Entwicklung in der Regel mangelhaft. Das Entstehen des Hermaphroditismus muß auf einen doppelten, bei den monosexuellen Individuen oft schwächeren Geschlechtsimpuls zurückgeführt werden; deshalb findet man bei Hermaphroditen häufig hypoplastische Geschlechtscharaktere. Also: Ein einzelner Geschlechtsimpuls ergibt ein normales Individuum, ein doppelter ergibt einen Hermaphroditen.

Diese von HALBAN bereits 1903 geäußerten Anschauungen findet man später recht verbreitet, und BUCURA<sup>1)</sup> stimmt denselben (1913) in einer theoretischen Arbeit in der Hauptsache bei. Auch in der Erbllichkeitsforschung macht sich die Auffassung, daß die ganze Individualanlage ursprünglich geschlechtsbetont ist, anscheinend geltend; so schreibt W. JOHANNSEN, daß „der primäre, anlage-typische Geschlechtsfaktor unzweifelhaft als in allen Zellen des Individuums vorhanden betrachtet werden muß.“

Eine andere Gruppe von Forschern betrachtet das Soma (= die Geschlechtsdrüsenanlage) eher als etwas Indifferentes, welches erst unter dem Einfluß der Gonaden geschlechtsbetont wird.

TANDLER und GROSZ<sup>2)</sup> fassen „die sekundären Geschlechtscharaktere“ als ursprüngliche, einer bestimmten Art oder Ordnung der Säuger eigentümliche und erst allmählich durch einen Funktionswechsel in den Dienst der Geschlechtsfunktion genommene „Speziescharaktere“ auf.

Z. B. ist die Mamma ursprünglich aus einer Schweißdrüsenbildung, die erst nach und nach (phylogenetisch) ihre Funktion geändert hat und in die Geschlechtssphäre einbezogen ist, entstanden. Hiernach muß die Frage von der „Präexistenz“ der Geschlechtscharaktere bejaht werden, jedoch nur insofern, als sie quasi als Systemmerkmale in dem befruchteten Ei als präexistent angenommen werden müssen. Die Systemmerkmale werden alsdann von den Gonaden zu Geschlechtsmerkmalen ausgebildet, und zwar teils intra-, teils postembryonal, und gerade diejenigen derselben, die sich zuletzt bemerkbar machen, sind mithin bereits zu einem frühen embryonalen Zeitpunkt von den wirksamen Geschlechtsdrüsenhormonen am abhängigsten. Und je nachdem Eigenschaften für die Geschlechtssphäre mehr oder weniger stark in Gebrauch genommen werden, werden sie in stärkerem oder schwächerem Grade geschlechtsgeprägt und treten als mehr oder weniger deutliche Geschlechtscharaktere hervor.

KAMMERER betrachtet alle Geschlechtscharaktere als Speziescharaktere und wiederum alle Speziescharaktere als Geschlechtscharaktere. Auch BIEDL<sup>3)</sup> scheint TANDLER und GROSZ' Betrachtungsweise zuzuneigen. STEINACHS<sup>4)</sup> Anschauungen gehen in dieselbe Richtung, und er meint, daß seine Transplantationsversuche, in denen es ihm gelang, akzidentelle Charaktere in heterologer Richtung umzustimmen, gegen die Annahme sprechen, daß die sekundären Geschlechtscharaktere von Anbeginn in männlicher oder in weiblicher Richtung angelegt sind. LIP-SCHÜTZ<sup>5)</sup> Anschauungen stehen auch wesentlich im Einklang mit TANDLER und GROSZ' Theorie, die in seinen Arbeiten nach vielen Richtungen hin unter der Bezeichnung der „asexuellen Embryonalformen“ beleuchtet worden ist. In bezug auf die Vögel ist diese Theorie besonders exakt von PÉZARD [und kürzlich von ZAWADOWSKY<sup>6)</sup>] ausgebaut worden. Die Theorie ist ursprünglich sowie auch später besonders auf Erfahrungen von Kastration aufgebaut, wobei es sich erwies, daß

1) BUCURA: Geschlechtsunterschiede. Wien 1913.

2) TANDLER u. GROSZ: Biol. Grundlagen. Wien 1913.

3) BIEDL: Innere Sekretion. 1916.

4) STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912.

5) LIP-SCHÜTZ: Die Pubertätsdrüse. Bern 1919.

6) ZAWADOWSKY: Das Geschlecht. Moskau 1922.

dieselbe in bezug auf beide Geschlechter eine Tendenz der Annäherung an einen gemeinsamen, „neutralen“ („indifferenten“, „infantilen“, „asexuellen“ oder „bisexuellen“), beiden Geschlechtern gemeinsamen Typus, an eine „Speziesform“ herbeiführte, die die ursprüngliche Form verkörpert und sich je nach dem differenzierten Gonadengeschlecht des Individuums in männlicher oder in weiblicher Richtung entwickelt.

In bezug auf die Säuger ist dies durch mancherlei Verhältnisse von TANDLER und GROSZ (1913) beleuchtet worden, und neuerlich (1922) hat ZAWADOWSKY durch seine Antilopenversuche, wo beispielsweise das graue *Portas-pictus*-Männchen infolge der Kastration die fuchsrote Färbung des Weibchens annahm, weitere veranschaulichende Beiträge geliefert. Die Weibchen bewahrten nach der Kastration ihre Tracht. Im Gegensatz zu dem Verhalten bei den Vögeln entspricht die „spezifische“ Tracht bei Antilopen (und vielleicht bei allen Säugern,

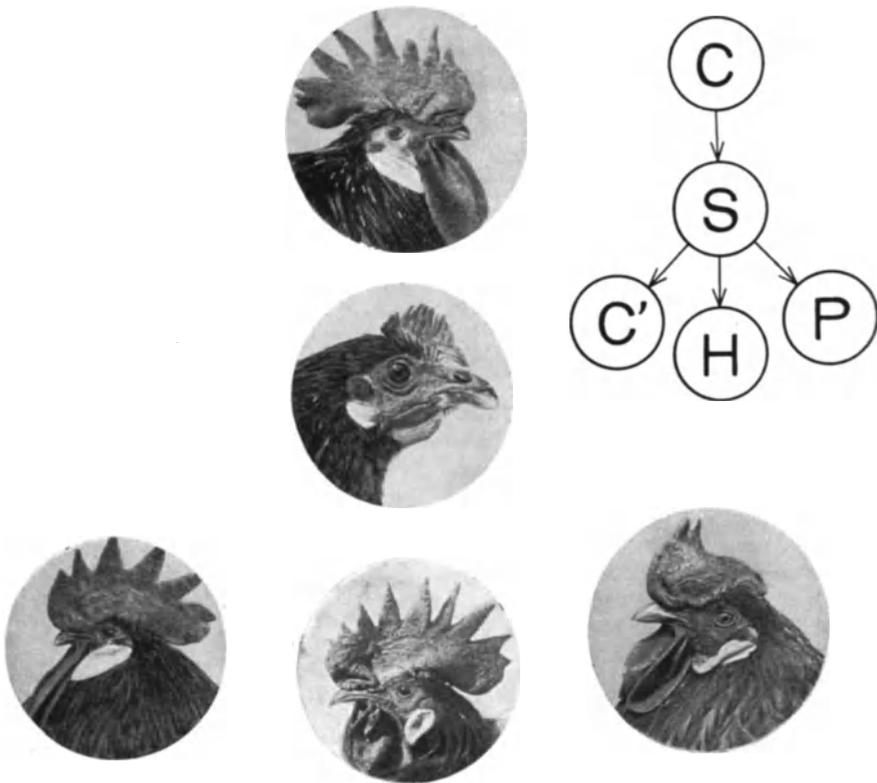


Abb. 138. I. Die Potentialitäten des Hahnes. (Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT. C. R. Acad. d. Sciences 10. 6. 1924).

*C* Erwachsener, normaler Hahn (Gold-Leghorn): Die vaskulären Organe sind entwickelt. *S* Hahn (Gold-Leghorn), nach der Pubertät kastriert: Die vaskulären Organe klein, abschuppig blaß (Hahnengefieder). *C'* Hahn (Gold-Leghorn), nach der Pubertät kastriert (Rückbildung des Kammes; erhielt danach Hodentransplantate von einem Hahn): Erneute, jetzt vollendete Entwicklung des Kammes. *H* Erwachsener Hahn (Gold-Leghorn). Erhielt als intratestikuläre Transplantation (a. m. Sand) ein Ovar von einem (weißen Leghorn-) Küchlein: Kopf wie der eines normalen Hahnes, Gefieder in der Dorsolumbalregion weiblich, ein Symptom der ovariellen Tätigkeit. *P* Hahn (Gold-Leghorn), kastriert, danach im Alter von 2 Jahren durch Transplantation eines Hennenovars feminisiert: Nach der Implantation augenblicklich Entwicklung des Kammes, der nach 2 Monaten das für die eierlegende Henne charakteristische Aussehen, Form, Faltung (Hennengefieder) annahm.

wo die Versuche möglich sind) der Tracht des Weibchens; hier sind es die Hoden, die den geschlechtslosen Typus der Decke modifizieren.

Bei den Vögeln haben besonders PÉZARD, GOODALE und letzthin ZAWADOWSKY nachgewiesen, daß die „spezifische“ Tracht der Tracht des Männchens gleicht; hier ist es der Eierstock, der die Speziespigmente des Gefieders verändert. Wie oben bereits erwähnt wurde, muß dieser prinzipielle Unterschied wahrscheinlich damit in Verbindung gebracht werden, daß bei ersteren das männliche, bei letzteren hingegen das weibliche das heterozygotische Geschlecht ist.

Vor kurzem (1924) haben PÉZARD, SAND und CARIDROIT das Verhalten durch eine Zusammenstellung ihrer verschiedenen Versuche innerhalb der sexuellen Hormonlehre veranschaulicht, was aus den Abb. 138, I u. II erhellt. Aus denselben (es handelt sich um erwachsene Tiere) ist ersichtlich, wie alle

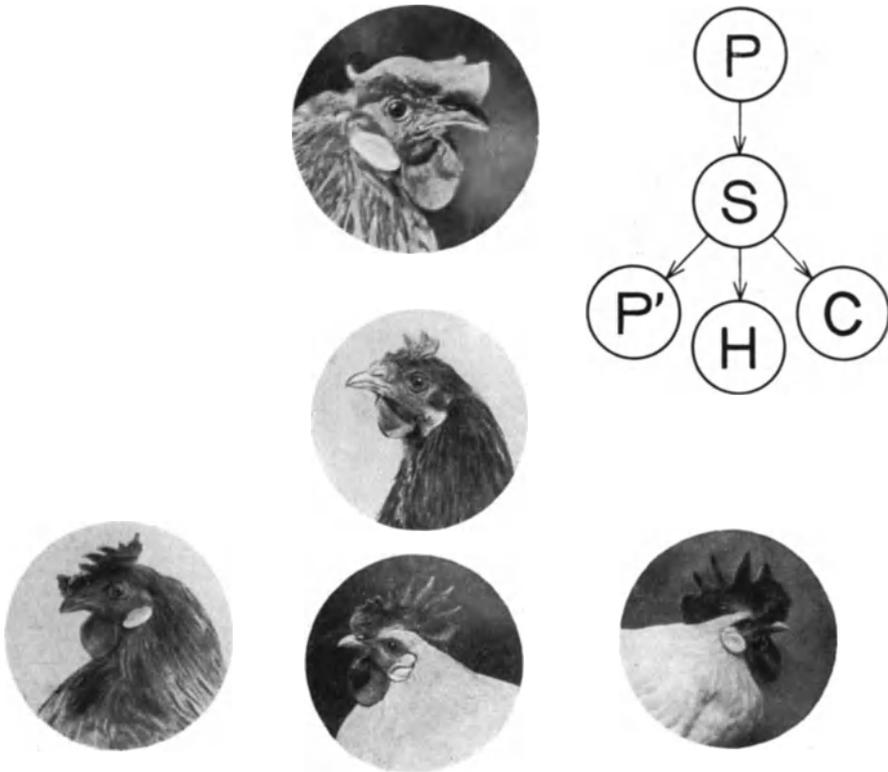


Abb. 138. II. Die Potentialitäten der Henne. (Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT. C. R. Acad. d. Sciences 10. 6. 1924.)

*P* Erwachsene, normale Henne (Gold-Leghorn): Der Kamm entwickelt, dünn, hängend. *S* Ovariectomierte Henne (Gold-Leghorn): Der Kamm klein, abschuppend, blaß, dem des Kapauns ähnlich (Abb. 138 I.) Ovariectomie einer eierlegenden Henne führt ebenso wie bei dem kastrierten Hahn augenblickliche Rückbildung des Kammes herbei. (Gefieder und Sporen wie beim Hahn.) *P*<sup>1</sup> Henne (Gold-Leghorn). Erhielt nach der Ovariectomie Ovarientransplantate: Zuerst Rückbildung, danach Neuentwicklung des Kammes (der Hals weist schwarze Federstreifen auf, die nach der Ovariectomie maskulinisiert sind, ehe die Transplantate zur Wirkung gelangt sind). *H* Henne, weiße Leghorn-, durch Hodentransplantation zum Hermaphroditen gemacht: Kopf wie der eines Hahnes (Gefieder wie das einer Henne). *C* Weiße Leghorn-Henne, durch Ovariectomie und Hodentransplantation maskulinisiert: Kopf wie der eines Hahnes (Gefieder wie das einer Henne). *C* Weiße Leghorn-Henne, durch Ovariectomie und Hodentransplantation maskulinisiert: Kopf wie der eines Hahnes (Gefieder im Begriff, sich in den Hahnentypus zu verwandeln; Sporen).

sexuellen Versionen sich sowohl in bezug auf den Hahn wie auf die Henne um einen für beide gleichen *Kastratentypus*, ein „*equipotenzielles*“, „*neutrales*“, die Charaktere der Art repräsentierendes Individuum, die „*Artform*“ („*forme spécifique*“), gruppieren. Von all den anderen Formen (den normalen Tieren, den homolog transplantierten Tieren, den transformierten Tieren und den hermaphroditischen Tieren) aus können wir zu jenen übergehen — und umgekehrt können wir nach Belieben zu all den anderen hin gelangen, gleichviel, ob wir es mit einem Hahnen- oder Hennenkastraten zu tun haben. Beide können *durch unsere willkürlichen Hormoneinwirkungen zu irgendeinem Zeitpunkt des Lebens nach der männlichen, nach der weiblichen oder nach der Hermaphroditenform hin gedreht werden.*

Mit anderen Worten: Unter dem Einfluß neuer Hormonbedingungen ändern sich die akzidentellen Geschlechtscharaktere bei erwachsenen Tieren in derselben Weise wie bei jungen; das Alter hat die Potentialität der Tiere, die ihnen innewohnenden Charaktere, die man durch Variierung der homosexuellen Bedingungen bei denselben hervorrufen kann, nicht vermindert.

Das Männchen oder das Weibchen, gleichviel ob alt oder jung, stellt nach der Kastration eine identische, equipotentielle Form, die *Artform* („*forme spécifique*“) dar, *von der aus die sexuellen Modifikationen nach allen Richtungen hin hergestellt werden können, gleichviel, ob man den männlichen oder den weiblichen Kastraten zum Ausgangspunkt wählt.*

Die Ergebnisse stärken und erweitern TANDLER und GROSZ' *Theorie von der Speziesform* — den Geschlechtscharakteren als ursprünglichen Speziescharakteren.

Die in den letzten Jahren von einigen Verfassern bei der Erörterung dieser „*neutralen*“ Form benutzte Benennung „*asexuelle Embryonalform*“ erscheint weniger glücklich gewählt. Die Speziesform ist weder etwas Abstraktes noch etwas Künstliches, sondern eine morphologische Realität. Sie enthält das Gemeinsame, was der Hahn und die Henne derselben Art und Rasse ererbt haben, oder vielmehr, sie stellt die Grundlage dar, auf welcher sich der definitive Organismus durch einen allmählich hinzukommenden Chemismus (die Hormone) aufbaut. PÉZARD, SAND und CARIDROIT<sup>1)</sup> behaupten, daß man die Bezeichnung spezifische Artform („*la forme spécifique*“), die den Begriff nach allen Seiten hin deckt, anwenden muß.

Die oben geäußerte, anscheinend entgegengesetzte Anschauung, daß das ganze Individuum mit all seinen Speziescharakteren ursprünglich geschlechtsbetont und der primäre, anlagetypische Geschlechtsfaktor folglich in allen seinen Zellen vorhanden ist, läßt sich m. E. an und für sich sehr wohl mit der soeben geäußerten Anschauungsweise von der Speziesform in Einklang bringen. Man muß alsdann nur annehmen, daß *die Speziescharaktere trotz ihrer Geschlechtsbetonung immerhin so „hormonsensibel“ sind, daß sie sich nach anderen als der anlagetypisch bestimmten Richtung drehen lassen. Ihre dominierende Geschlechtstendenz ist mithin nicht einmal in erwachsenem Zustande stärker fixiert, als daß sie sich nicht zu irgendeinem Zeitpunkt von gleichviel welchen vorhandenen Sexualhormonen beeinflussen und eventuell überwinden ließe.* [SAND<sup>2)</sup> 1918.]

Diese Anschauungsweise scheint mir die herrschenden Meinungsverschiedenheiten, die im wesentlichen nur ein Streit um Worte sind, zu überbrücken. Gleichviel, ob man sich alle Somazellen durch den anlagetypischen Geschlechtsfaktor ursprünglich, wenn auch in verschiedenem Grade, geschlechtsbetont denkt, so daß einige Organe, die Gonaden, durch ihre Hormonwirkung die Vorherrschaft

<sup>1)</sup> PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 2011. 1924.

<sup>2)</sup> SAND: Exp. Studien. Kopenhagen 1918.

über die endgültige sexuelle Ausbildung des übrigen Körpers erhält, oder aber ob man annimmt, daß die Geschlechtsbestimmung sich ursprünglich nur in der Geschlechtsdrüsenanlage geltend macht, und die Hormonwirkung der letzteren erst das übrige Geschlechtsgepräge des Individuums bestimmt, so ist man doch im Kern der Sache einig, nämlich daß die Wirkung der Gonaden die Hauptsache ist, und daß die primäre, anlagetypische Geschlechtsbetonung — bei den Wirbeltieren jedenfalls — der Hormonwirkung gegenüber, die sehr bald die unumschränkte Herrschaft über die Geschlechtsentwicklung gewinnt, nur eine unbedeutende Rolle spielt. (SAND 1918.)

Eine experimentelle Entscheidung des Zeitpunktes, wo die Hormonwirkung einsetzt, erfordert den von HALBAN vorgeschlagenen Versuch, den A. MAYER übrigens neuerlich (1921) an einem Hunde und SAND bei Meerschweinchen vergeblich zu verwirklichen gesucht hat. In dieser Verbindung sei der später besprochenen Untersuchungen über „free-martin“ von LILLIE<sup>1)</sup> und KELLER<sup>2)</sup> gedacht, die zu beweisen scheinen, daß eine Inversion des Geschlechts bei Säugtierembryonen stattfinden kann; dasselbe hat MINOURA<sup>3)</sup> (1921) auf andere Weise in bezug auf Vogelembryonen nachzuweisen versucht. Aber auch ohne den eigentlichen HALBANSchen Versuch ist man allgemein der Ansicht, daß besagter Zeitpunkt bei den Wirbeltieren sehr früh eintritt, was aus den embryonal bereits deutlichen Geschlechtsunterschieden in vielen Geweben und Organen hervorgeht.

In bezug auf diese Verhältnisse kann man — besonders nach den bei Insekten gemachten Erfahrungen — nicht ohne weiteres alle Tierklassen gleichstellen, denn die Fixierung der Geschlechtscharaktere scheint zu etwas verschiedenen Zeitpunkten stattzufinden und von verschiedener Stärke zu sein, und die Ausformung dürfte kaum bei allen Tieren in gleichem Grade von den Gonaden abhängig sein.

Bei den Wirbeltieren entwickelt sich gewöhnlich ein homogen geschlechtiges Individuum, dessen gesamte Körperbeschaffenheit mit allen akzidentellen Charakteren mit dem Geschlecht der Gonaden im Einklang steht. Zur Erklärung verschiedener abnormer, hermaphroditischer Zustände müssen Unregelmäßigkeiten in den Befruchtungsprozessen wahrscheinlich mit in Betracht gezogen werden; wie sich später zeigen wird, ist man jetzt auch in bezug auf die Abnormitäten geneigt, diese in ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis zu der Hormonwirkung der Geschlechtsdrüsen zu setzen.

Im Anschluß an die in obigem besprochenen erstand eine Reihe neuer Probleme, nämlich: die Spezifität der Hormone, ihr Einfluß auf den heterologen Organismus, der Produktionsort der Hormone in den Gonaden, ihre chemische Zusammensetzung und schließlich ihre praktische Anwendung.

Bei der Frage der *Spezifität der Sexualhormone* handelt es sich darum, ob sie identisch sind, also ob z. B. weibliche Hormone auch auf männliche Charaktere ausformend wirken oder nicht.

Wenn sie identisch wären, müßte man ja in jedem Organismus eine Entwicklung sowohl männlicher als auch weiblicher akzidenteller Charaktere (einen „Pseudohermaphroditismus secundarius“, HALBAN) erwarten; im großen ganzen ist, wie wir sehen werden, durch viele Versuche nachgewiesen, daß die *Hormonwirkung spezifisch* ist, d. h. daß eine gewisse Hormonwirkung nur die homologen Charaktere zur Entwicklung bringt. Hierüber ist man sich allgemein einig.

<sup>1)</sup> LILLIE: Science Bd. 43, S. 611. 1916; Journ. of exp. zool. Bd. 23, S. 371. 1917.

<sup>2)</sup> KELLER: Wiener tierärztl. Monatsschr. Bd. 7, S. 146. 1920.

<sup>3)</sup> MINOURA: Journ. of exp. zool. Bd. 33. 1921.

Die nächste Frage ist alsdann, ob die spezifische Hormonwirkung sich nur in dem homologen oder ob sie sich auch in dem heterologen Organismus kundtun kann, mit anderen Worten, ob die akzidentellen Charaktere in heterologer Richtung umstimmbare sind, so daß man, indem man die *Hormone in dem heterologen Organismus wirken* läßt, eine *Umwandlung* desselben hervorrufen kann.

Endlich kam noch die wichtige Frage hinzu, ob man durch *kombinierte Hormone* imstande wäre, kombinierte, hermaphroditische Geschlechtszustände herzustellen.

Schließlich erstand die Frage nach dem *Produktionsort der Sexualhormone in den Gonaden* aus der wachsenden Erkenntnis heraus, daß in denselben außer den generativen Elementen — dem Testisparenchym und dem Follikelgewebe — noch andere Gewebe vorhanden sein müßten, die bei der Bewertung der inneren Sekretion der Geschlechtsdrüsen mit in Betracht gezogen werden müßten.

Es handelte sich also um die Frage: Welchem Gewebe oder welchen verschiedenen Geweben in den Gonaden ist die Produktion der Sexualhormone zuzuschreiben? Hierauf kommen wir später zurück.

Von der chemischen Zusammensetzung und der Herstellung der Hormone ist an anderer Stelle die Rede.

Wir haben nun die Entwicklung der Kastration im Lauf der Zeiten genau verfolgt und gesehen, daß sie die Fähigkeit besitzt, eine Reihe für die Biologie, die Physiologie und ganz besonders für die Endokrinologie außerordentlich bedeutungsvoller Probleme ins Leben zu rufen, die mehr oder weniger alle in die Frage von den Sexualhormonen ausmünden. In den folgenden Kapiteln, in denen wir die wichtigsten dieser Probleme wesentlich unter einem experimentellen Gesichtswinkel betrachten wollen, wird nachgewiesen werden, in welcher Weise die Sexualhormone den Faktor bilden, der sie alle zu einem geschlossenen Ganzen zusammenkettet.

# Keimdrüsentransplantation bei wirbellosen Tieren.

Von

**JÜRGEN W. HARMS**

Tübingen.

Mit 12 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

HARMS, W.: Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen und ihre Beziehungen zum Gesamtorganismus. Jena: Fischer 1914. — KLATT, B.: Keimdrüsentransplantationen beim Schwammspinner. Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Vererbbarkeit erworbener Eigenschaften. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 22, H. 1. 1919. — KOPEÇ, ST.: Untersuchungen über Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 33, H. 1/2. 1911. — MEISENHEIMER, J.: Experimentelle Studien zur Soma- und Geschlechtsdifferenzierung. I. Beitr. Jena: Fischer 1909.

Um die Bedeutung der Keimdrüsen in ihrem Verhältnis zum Soma darzustellen, sind neben Kastrationsversuchen namentlich Transplantationsversuche von Hoden oder Ovarien vorgenommen worden, meist nach vorhergegangener totaler Kastration. Dabei ist Voraussetzung, daß die Kenntnis der Folgeerscheinungen bekannt ist. Wie sich nun bei den Kastrationsversuchen zwei Gegensätze in den Resultaten auftaten, entweder Ausfallserscheinungen, die Geschlechtsmerkmale betreffend, oder keinerlei Einfluß auf diese und das Soma überhaupt (Insekten), so trifft das auch für die Transplantationsversuche zu.

Transplantationen von Keimdrüsen sind nur an verhältnismäßig wenigen wirbellosen Tieren vorgenommen worden. Es kommen nur Versuche an Oligochäten (HARMS<sup>1</sup>) und solche an Insekten (MEISENHEIMER, KOPEÇ<sup>2</sup>), KLATT<sup>3</sup>) und PRELL<sup>4</sup>) in Betracht.

<sup>1</sup>) HARMS, W.: Überpflanzung von Ovarien in eine fremde Art. I. Mitt.: Versuche an Lumbriciden. Arch. f. Entw.mech. d. Organismen. Bd. 34, H. 1. 1912.

<sup>2</sup>) KOPEÇ, ST.: Nochmals über die Unabhängigkeit der Ausbildung sekundärer Geschlechtscharaktere von den Gonaden bei Lepidopteren (Fühlerregenerationsversuche mit Kastration und Keimdrüsentransplantation kombiniert). Zool. Anz. Bd. 43, Nr. 2. 1913. — KOPEÇ, ST.: Physiological self-differentiation of the wing-germs grafted on caterpillars of the opposite sex. 1922.

<sup>3</sup>) KLATT, B.: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der Erbanlagen durch den Körper. Sitzungsber. d. Ges. naturforsch. Freunde, Berlin, Jg. 1919, Nr. 2. — KLATT, B.: Beiträge zur Sexualphysiologie des Schwammspinners. Biol. Zentralbl. Bd. 40, Nr. 11/12. 1920.

<sup>4</sup>) PRELL, H.: Über die Beziehungen zwischen primären und sekundären Sexualcharakteren bei Schmetterlingen. I. Zool. Jahrb., Abt. f. Zool. u. Physiol. Bd. 35, H. 3. 1915. — PRELL, H.: Über die Beziehungen zwischen primären und sekundären Sexualcharakteren bei Schmetterlingen. II. Ebenda Bd. 35, H. 4. 1915. — PRELL, H.: Die Abhängigkeit der „sekundären“ Geschlechtsmerkmale von den Keimdrüsen. Monatshefte f. d. naturw. Unterr. Leipzig: Teubner 1915.

Bei den Insekten (*Lymantria dispar*) wurden Transplantationen von Geschlechtsdrüsen, sowohl Übertragungen von Hodenanlagen (Abb. 140) in Tiere weiblichen Geschlechts, als auch von Ovarialanlagen in Tiere männlichen Geschlechts vorgenommen (Abb. 139 u. 142). Beide Versuchsmethoden gelangen vollkommen, die transplantierten Organe entwickelten sich in Individuen des entgegengesetzten Geschlechts sehr gut und normal (Abb. 141 b).

Es konnten sogar künstliche Zwitter (Abb. 142—145) erzielt werden mit Ausführungsgängen für Hoden und Ovarien

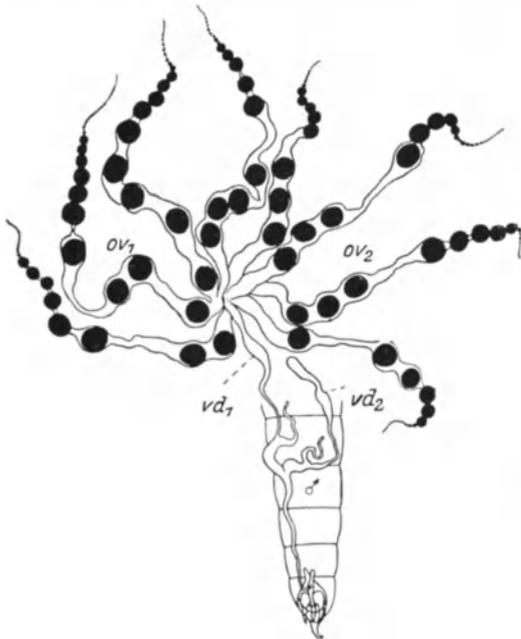


Abb. 139. Innere Zwitterorganisation eines männlichen Falters von *Lym. dispar*. Vergrößerung 5. *ov* Ovarien, *vd* Vasa deferentia (nach MEISENHEIMER).



Abb. 140. Innere Zwitterorganisation eines weiblichen Falters von *Lym. dispar*, dem auf der dritten Raupenperiode eine Hodenanlage eingepflanzt wurde. Vergr. 5. *ho* Hoden, *ov* Ovarien (nach MEISENHEIMER).

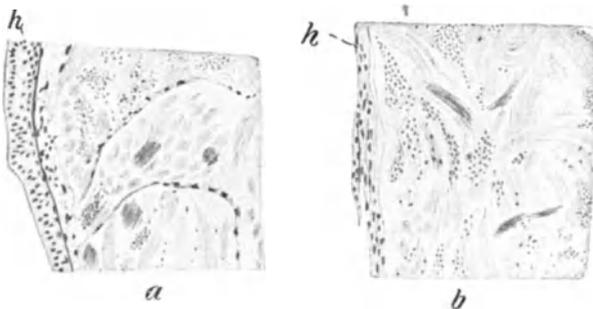


Abb. 141. Teilstücke von Schnitten durch fertig ausgebildete Hoden. *a* von einem normalen Hoden, *b* von einem in ein weibliches Individuum transplantierten Hoden. Vergrößerung 120. *h* äußere Hülle (nach MEISENHEIMER).

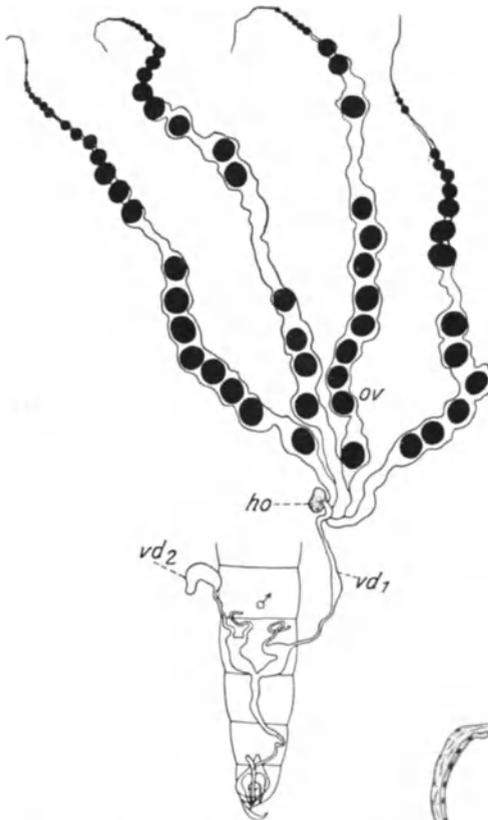


Abb. 142. Innere Zwitterbildung eines männlichen Falters von *Lym. dispar*. Vergr. 5. *ho* Hoden, *ov* Ovarien, *vd* Vasa deferentia (nach MEISENHEIMER).

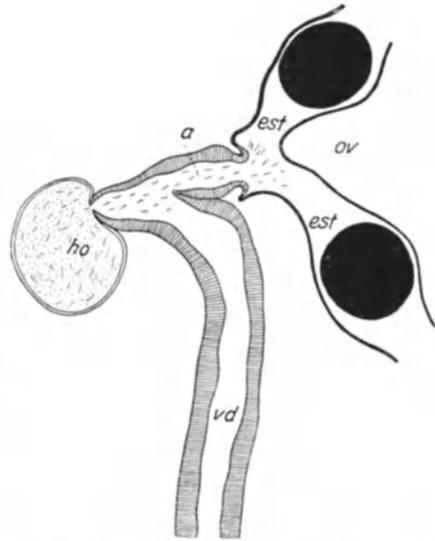


Abb. 143. Aus Schnitten kombiniertes Rekonstruktionsbild der an der Vereinigungsstelle von Hoden, Ovarium und Vas deferens herrschenden Verhältnisse im Falle des in Abb. 140 dargestellten Falters. Vergr. 24. *a* Verbindungsgang zwischen Vas deferens und Ovarium, *est* Eiröhrenstiele, *ho* Hoden, *ov* Ovarium, *vd* Vas deferens (nach MEISENHEIMER).



Abb. 144u. 145. Längsschnitte durch die Verwachsungsstellen zwischen transplantierten Ovarien und männlichen Genitalgängen. Abb. 144 (a) von einem Falter, dessen männliche Geschlechtsmerkmale normal bis auf die fehlenden Hoden, mit 1 großen und 1 kleinen Ovarium von je 4 Ovarialschläuchen; das kleinere mit 1 Vas deferens verwachsen. Abb. 145 (b) ebenfalls von einem Falter mit normalem männlichen Geschlechtsapparat bis auf die fehlenden Hoden, 2 großen miteinander und mit den beiden Vasa deferentia verwachsenen Ovarien von je 4 Ovarialschläuchen. Vergr. 48. *bg* bindegewebige Hülle, *est* Eiröhrenstiele, *vd* Vas deferens, *vw* Verwachsungsstelle (nach MEISENHEIMER).

Abb. 144 (a) von einem Falter, dessen männliche Geschlechtsmerkmale normal bis auf die fehlenden Hoden, mit 1 großen und 1 kleinen Ovarium von je 4 Ovarialschläuchen; das kleinere mit 1 Vas deferens verwachsen. Abb. 145 (b) ebenfalls von einem Falter mit normalem männlichen Geschlechtsapparat bis auf die fehlenden Hoden, 2 großen miteinander und mit den beiden Vasa deferentia verwachsenen Ovarien von je 4 Ovarialschläuchen. Vergr. 48. *bg* bindegewebige Hülle, *est* Eiröhrenstiele, *vd* Vas deferens, *vw* Verwachsungsstelle (nach MEISENHEIMER).

(Abb. 142 u. 143). Diese verhielten sich stets so, daß sie ihre ursprünglich angelegten Geschlechtscharaktere beibehielten, trotz der Überpflanzung einer Keimdrüse des anderen Geschlechts. Ebenso behielten die kastrierten weiblichen Tiere mit männlichen Geschlechtsorganen und umgekehrt ihren ursprünglichen Charakter bei. Auch hier wurden die heterologen Keimdrüsen bis zur Reife ausgebildet und traten auch in normale Beziehung zu den heterologen Ausführgängen (Abb. 144 u. 145).

Ebensolche Resultate ergab *Orgyia gonostigma*, ein Schmetterling mit einem kaum zu überbietenden Grad von Geschlechtsdimorphismus. Die Raupen überwintern hier sogar, so daß die Einwirkungsdauer eine besonders lange sein konnte.

Um die so gewonnenen Resultate noch einwandfreier zu machen, suchten MEISENHEIMER und KOPEČ noch den Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die regenerierenden Sexualcharaktere festzustellen. Gleichzeitig mit der Kastration bzw. Transplantation der Geschlechtsdrüsen aus einem Individuum vom entgegengesetzten Geschlecht wurden die Flügelanlagen entfernt, um sie zur Regeneration zu ver-

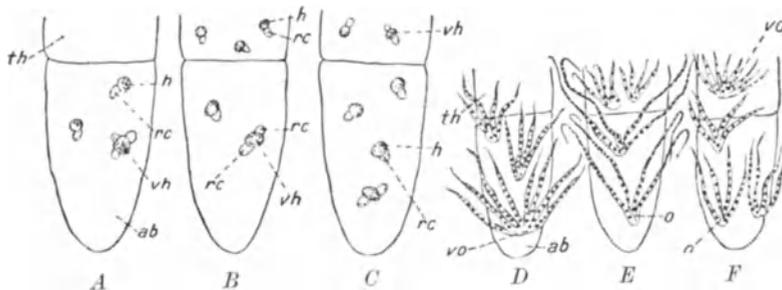


Abb. 146. Schematische Darstellung nach Lage und Zahl transplantiert anderer Geschlechtlicher Gonaden bei *Dispar*. *th* Thorax, *ab* Abdomen, *h* einfache, *vh* zusammengewachsene Hoden, *rc* regenerierte Calcies, *o* einfache, *vo* zusammengewachsene Ovarien, *A-C* ♀♀, *D-F* ♂♂. (Ovarien im Verhältnis zu der Kontur männlicher Körper stark verkleinert.) (Nach KOPEČ.)

anlassen. Es stellte sich heraus, daß sowohl in den Fällen, in denen die Neubildung der Flügel während der regenerativen Entwicklung ohne irgendwelche Einwirkung einer Geschlechtsdrüse, als auch in solchen Fällen, wo die Regeneration unter Gegenwart der Keimdrüse des entgegengesetzten Geschlechts erfolgte, sich auch nirgends nur eine Andeutung von irgendeinem Einfluß bemerken ließ.

Wie schon OUDEMANS, MEISENHEIMER und KOPEČ feststellten, wird auch der Geschlechtstrieb der kastrierten Falter in keiner Weise verändert. Auch die männlichen Falter (Abb. 139), die an Stelle der Hoden Ovarien in ihrem Leibe beherrgten, gingen eine Kopula mit einem Weibchen ein und verharrten darin in normaler Stellung bis zu drei und vier Stunden, wie es den normalen Verhältnissen entspricht.

MEISENHEIMER kommt, wie auch alle anderen Bearbeiter dieses Gebietes, zu dem Schluß, daß eine Wechselwirkung zwischen dem primären Geschlechtsapparat und sekundären Merkmalen oder Geschlechtsinstinkten in keiner Form und in keinem Grade stattfindet.

Für den Begattungstrieb nach Kastration liegen weiter noch neue Versuche von BERNHARD KLATT (1913 und 1921) vor, der eine wesentliche Abschwächung der Kopulationswirkungen bei einem normalen Weibchen nach Begattung mit

einem Kastraten beobachten konnte. Während die Kopulation ebenso lange und eifrig wie eine normale betrieben wird, kommt es beim Weibchen am Morgen nach der Begattung nur zu einer rudimentären Eiablage wie bei nicht begatteten Weibchen. Läßt man das von einem Kastraten begattete Weibchen nachher noch von einem normalen Männchen befruchten, so erfolgt eine normale Eiablage.

Wie jedoch neuere Untersuchungen von KLATT 1920 ergaben, kommt eine normale Eiablage nur bei Anwesenheit von Spermien zustande, die beweglich zu sein scheinen müssen. Läßt man also ein normales Weibchen mit einem kastrierten Falter begatten, so erfolgt nur eine rudimentäre Eiablage, die durch rein taktile Reize, die mit der Einführung des Penis verbunden sind, zustande kommen. Welchen Reiz nun die Spermien ausüben, um eine normale Eiablage auszulösen, ist nicht ganz geklärt. Der Weg vom Reiz zur Reaktion scheint aber über das Zentralnervensystem zu gehen. Dafür sprechen die Ergebnisse von KOPEČ, der bei Exstirpation bestimmter Hirnteile des Schwammspinners eine Störung der geordneten Eiablage fand, die der rudimentären zu vergleichen ist. Das Benehmen der kastrierten Weibchen ist genau so wie bei normalen; es findet eine allmähliche Steigerung der Kopulationsgier mit dem Alter statt. Die reihenweise Ablagerung der Eier wird hier natürlich nur markiert, und zwar auch bei implantierten Tieren, die ihre Eier, hervorgerufen durch Verwachsung der Ausführungsgänge, oft nicht abzulegen vermögen. Die Anwesenheit der Eier ist nach KLATT ohne ursächliche Bedeutung auf das Verhalten der Weibchen.

Zu ganz ähnlichen Resultaten wie MEISENHEIMER kommt auch KOPEČ. Er stellt zunächst fest, daß einseitige Kastration eine Hypertrophie der zurückgelassenen Gonade bewirkt, ein Befund, der mit dem an den Wirbeltieren gewonnenen übereinstimmt. Die von MEISENHEIMER beobachtete Hypertrophie der Ausführungsgänge in bezug auf ihre Länge nach Kastration kann auch KOPEČ feststellen. Sie ist besonders beim Weibchen sehr häufig und außerordentlich stark. KOPEČ hat sogar Gonaden von mehreren Exemplaren in das Individuum des entgegengesetzten Geschlechts verpflanzt (Abb. 146). Der Bau der Transplantate bleibt stets normal, ja Hoden in Weibchen transplantiert können sich sogar unter starker Hypertrophie weiter entwickeln. Die Hoden können außerdem Verbindungen mit dem Ausführungsgang des kastrierten Weibchens eingehen, was auch MEISENHEIMER feststellte, so daß der Samen bis in das Vestibulum des Weibchens eindringen kann. Gleiches gilt für die in Männchen transplantierten Eierstöcke, nur daß diese sich wegen der engen Raumverhältnisse nicht so stark entwickeln. Die sekundären Geschlechtscharaktere erfahren keinerlei Änderung [Abb. 147 (I—6)].

KOPEČ untersuchte auch cytologisch das Verhalten der Gonade in dem Individuum des entgegengesetzten Geschlechts. Er konnte so feststellen, daß die Art und das Tempo des Verlaufs der Sperma- und Oogenese keine Modifikationen erleidet (Abb. 146 A—F und 148).

In einer weiteren Versuchsreihe führte KOPEČ auch Bluttransfusionen und Keimplasmatransplantationen durch, und zwar vom entgegengesetzten Geschlecht; wie auch in Individuen fremder Arten (Raupen von *Monacha*-, *Chrysothoea*-, *Neustria*-, *Quercifolia*-, *Salicis*-, *Pavonia*-, *Dispar*-Arten). Auch diese Blut- und Keimtransplantate, die der Phagocytose anheimfielen, hatten keinen Einfluß auf die Geschlechtsmerkmale.

KOPEČ konnte bezüglich der Geschlechtsinstinkte ebenfalls feststellen, daß die ausgeschlüpften operierten Falter weder durch Kastration noch durch Transplantation von Gonaden, Blut oder Keimplasma des anderen Geschlechts irgend-

welche Veränderungen zu erkennen gaben. Die operierten Falter kopulierten unter sich ebenso leicht, wie das unter normalen Stücken der Fall ist. Normale Weibchen sollen die gleiche Menge von Eiern ablegen, einerlei, ob sie befruchtet worden sind oder nicht, was im Widerspruch steht zu den Befunden von KLATT.

Aus den Insektenversuchen muß geschlossen werden, daß zwar geringe Korrelationserscheinungen vorhanden sind, die Hauptrolle jedoch die Auto-differentiationen spielen.

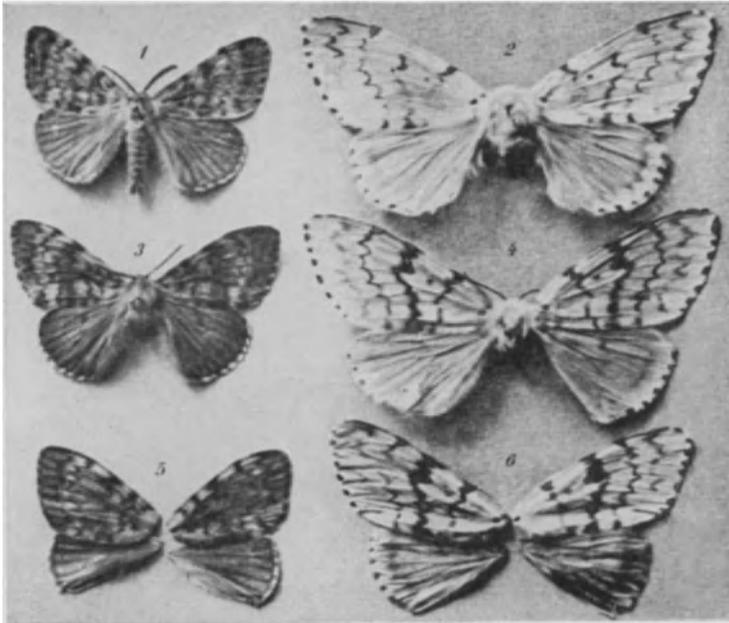


Abb. 147 (1—6). Photographische Aufnahmen ausgeschlüpfter Falter. (Natürl. Größe.)  
 1. Normales Männchen. Durchschnittliche Färbung. 2. Normales Weibchen. Durchschnittliche Färbung. 3. Kastriertes Männchen mit drei nach der ersten Raupenhäutung implantierten, im Abdomen entwickelten Ovarien. 4. Kastriertes Weibchen mit zwei nach der ersten und drei nach der dritten Raupenhäutung implantierten Hoden. 5. Flügel eines männlichen Kastraten mit drei nach der ersten Raupenhäutung in das Abdomen und zwei nach der zweiten in den Thorax implantierten Ovarien. 6. Flügel eines weiblichen Kastraten mit drei nach der ersten Raupenhäutung in das Abdomen und zwei nach der zweiten in den Thorax implantierten Testikeln. (Nach КОРЕЦ.)

Als Korrelation ist zu deuten die *Hypertrophie* der *Gonade* der einseitig kastrierten Raupen, ebenso die *Hypertrophie* bzw. besser die *Atrophie* der *Ausführungsgänge* bei total kastrierten Weibchen und Männchen.

Für Schmetterlinge ist also ziemlich sicher eine weitgehende Unabhängigkeit der Ausbildung der sekundären Merkmale festzustellen, wenigstens von den Keimdrüsen [Abb. 147 (1—6)]. Damit ist jedoch die Frage noch nicht definitiv entschieden, denn es können noch andere Gewebsgruppen in dem Insektenkörper für die Korrelationen eine Rolle spielen, so z. B. die Öncyten oder der Fettkörper. Sind es doch auch bei Wirbeltieren wahrscheinlich nicht die Keimzellen selbst, die die Korrelationen bedingen, sondern vielleicht die interstitiellen Zellen. Die Blut- und Keimplasma-Injektionen von КОРЕЦ können nicht als Beweise

herangezogen werden. Sie erfolgten nur ein- oder zweimal und konnten im günstigsten Falle eine vorübergehende biologische Umstimmung bedingen.

Die Versuche CRAMPTONS zeigen, daß zwei miteinander vereinigte Stücke von Puppen verschiedener Falter aufeinander eingewirkt haben. So hat in einem Falle das Vorderstück, das zu *Samia cecropia* gehörte, das Kolorit von *Telea polyphemus*, dem es aufgefropft wurde, angenommen, im zweiten Fall ein Hinterleib von *Callosamia promethea* die Färbung von *Philosamia Cynthia*.

Die Gonadentransplantation, die PRELL 1915 angestellt hat, geht von einem anderen Gesichtspunkt aus als die vorhergehenden. Temperaturexperimente bei Schmetterlingen haben gezeigt, daß die geschlechtsdimorphen Eigentümlichkeiten der Falter äußeren Reizen gegenüber nicht stets das gleiche Verhalten zeigen. Unter dem Einfluß der Kälte wird bei manchen Arten die Färbung nicht oder nicht nennenswert beeinflusst, bei anderen aber sehr stark verändert. Auf andere Charaktere als die Färbung und die Schuppung scheint eine mäßige Kälte keinen Einfluß zu haben.

PRELL führte nun Kastrations- und Transplantationsversuche bei einem Objekte durch, bei welchem durch Kälte die Färbung verändert wird, nämlich am Grasspinner (*Cosmotriche potatoaria* L.). Das Männchen ist hier dunkelviolettbraun, das Weibchen gelb. Durch Kälte werden beide Geschlechter in einen gleichartigen gelbbraunen Typus übergeführt. Wurden nun bei diesen Tieren Kastrationen und darauffolgende Transplantationen von heterologen Keimdrüsen ausgeführt, so zeigte sich, daß bei den Weibchen irgendeine nennenswerte Veränderung nicht nachzuweisen war, ein Teil der Männchen aber zeigte eine starke Aufhellung der Farbe, welche mit der Mittelform des Kälteexperimentes nahezu übereinstimmt.

Hier liegt nach PRELL wenigstens die Möglichkeit zur Annahme einer Beeinflussung durch den Mangel der eigenen, bzw. durch die Anwesenheit der heterologen Gonaden nahe, wenngleich die bisherigen Versuche dieselbe noch nicht einwandfrei erweisen konnten. Kastrationsversuche an dem termisch überaus labilen heimischen Eckflügel Falter hatten nicht den geringsten Einfluß auf die hier allerdings nicht geschlechtsdimorphe Färbung.

Von einer ganz anderen Fragestellung gehen die Versuche der heteroplastischen Keimdrüsentransplantation aus. Durch sie kann einmal eine sonst nicht mögliche Bastardierung erzielt werden, wie sie HARMS bei Versuchen an Regenwürmern verschiedener Art durchführte (1910), weiter aber läßt sich dadurch das alte Problem der Beeinflußbarkeit der Erbanlagen lösen.

Bei Insekten erwies sich eine artfremde Übertragung von Keimdrüsen als unmöglich (MEISENHEIMER, KOPEÇ, KLATT), weil die Transplantate innerhalb weniger Tage degenerieren (Abb. 149), während homoplastische Transplantate normale Keimzellen ergeben (Abb. 148). — MEISENHEIMER konnte als einziges positives Ergebnis dieser Art eine erfolgreiche Übertragung von ganz jugendlichen Raupen von *Lymantria dispar*, auch solche von *Lymantria japonica* ausführen. Beide Schmetterlinge stehen einander aber so nahe, daß sie auch als Varietäten aufgeführt werden.

Bei Regenwürmern gelingen dagegen heteroplastische Keimdrüsenverpflanzungen relativ leicht. Es wurden die Ovarien zwischen den beiden Familien *Lumbricus* und *Allolobophora* ausgetauscht, so z. B. zwischen *Lumbricus terrestris* und *Helodrilus longus*. Es wurden die eigenen Ovarien entfernt und dafür die artfremden eingesetzt (Abb. 150), die mit dem Erfolge einheilten, daß Eier abgelegt wurden (Abb. 150). Die Hoden wurden bei den zwittrigen Regenwürmern intakt gelassen. Es konnten auf diesem Wege Bastarde erzielt werden, die alle

Zwischenstufen in bezug auf die Merkmale beider Eltern darstellten, aber keineswegs in uniformer Weise. Die Eileiter blieben nach der Transplantation der artfremden Ovarien vollständig normal in ihrem Zyklus, während sie nach Kastration atrophieren. Eine Beeinflussung der gattungsfremden weiblichen Keimzellen von seiten der Nährmutter ist nicht sehr wahrscheinlich, denn sonst hätten die Bastarde der Nährmutter mehr ähneln müssen.

Bei gleichzeitig an Tritonen angestellten Versuchen, die hier nicht zur Erörterung stehen, da nur wirbellose Tiere behandelt werden sollen, war das letzte Resultat noch eindeutiger, denn die verschiedene Färbung der Eier der verschiedenen Tritonarten wurde auch bei heteroplastischer Transplantation des Ovariums nicht geändert, obwohl sie vollständig im artfremden Organismus herangewachsen und gereift waren.

Die Frage der Beeinflußbarkeit der Keimzellen von seiten der Stammutter

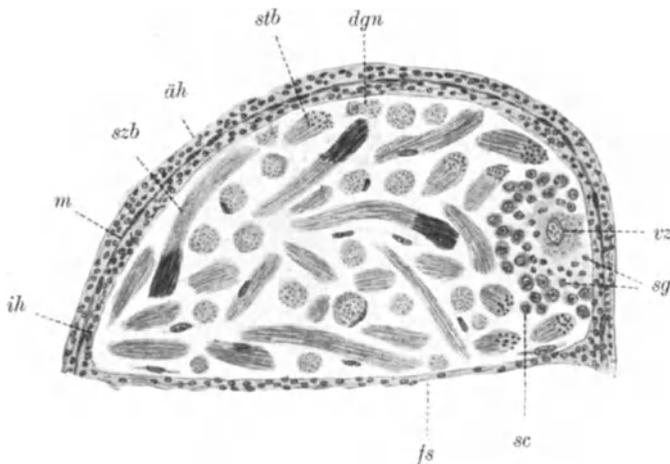


Abb. 148. Durchschnitt durch einen Follikel eines Dispar-Hodens, welcher aus der Raupe nach der 3. Häutung einem weiblichen Exemplar nach der letzten Häutung eingepflanzt und nach dem Ausschlüpfen des Falters fixiert wurde. *äh* äußere Hodenhülle, *ih* innere Hodenhülle, *m* Muskelschicht, *fs* Follikelseptum, *szb* Spermatozoenbündel, *stb* Spermatidenbündel, *vz* Versonsche Zelle, *sg* Spermatogonien, *sc* Spermatocyten, *dgn* Degenerationsprodukte der Geschlechtszellen. Obj. 5, Ok. 0. (Nach KOREČ.)

ist aber erst wirklich einwandfrei geklärt, wenn die im artfremden Organismus herangewachsenen Eizellen mit den Samenzellen der gleichen Art befruchtet werden. Solche Versuche hat nun KLATT 1919 ausgeführt. Allerdings nicht an Arten, sondern an Rassen des Schwammspinners. Er unterscheidet eine Gelbrasse, die wahrscheinlich eine Kreuzung zwischen *Lymantria dispar* und *japonica* ist, eine Normalrasse und eine Schwarzzrasse, die einen den Rücken entlangziehenden tiefschwarzen Längsstreifen besitzt. Aus Kreuzungsversuchen ergab sich, daß Schwarz sich als vollständig dominant erwies. Zwischen diesen drei Rassen wurde nun die Ovarialtransplantation vorgenommen.

Nach der zweiten, z. T. nach der dritten Häutung wurden die Keimdrüsen der recessiven in die dominanten Tiere übertragen, also Ovarien von Normal in Gelb und Normal oder Gelb in Schwarz. Es wurden von KLATT 700 geglückte Operationen durchgeführt, aber nur bei einem Bruchteil der Falter war eine Verwachsung der fremden Keimdrüse mit dem Ausführungsgang eingetreten. Die operierten Weibchen wurden meist mit normalen Männchen zur Kopulation

gebracht, da die Kopulation mit gleichartig operierten Männchen zu gewagt erschien wegen der Unsicherheit der Verwachsung der Hoden mit den Ausführ- gängen, es hatte also nur die weibliche Hälfte des der Nachkommen liefernden Erbmasse unter dem Einfluß eines rassenfremden Somas gestanden.

Als Resultat läßt sich feststellen, daß bei keiner der Raupen, die aus rasse- fremden transplantierten Ovarien hervorgegangen waren, an irgendeiner Stelle

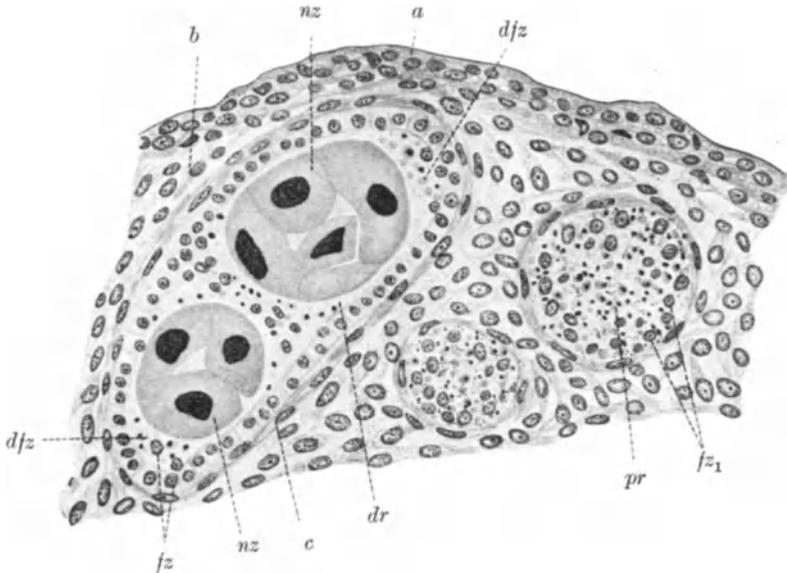


Abb. 149. Teil eines Schnittes durch ein Ovarium von *L. Monacha* L. nach der letzten Häutung, 4 Tage nach der Verpflanzung in eine Dispar-Raupe. *a* äußere Schicht der äußeren Ovarialhülle, *b* innere Schicht derselben, *c* innere Ovarialhülle, *dr* Längsschnitt durch den Distalabschnitt eines Eiröhrchens, *nz* Nährzellen mit zusammengeballtem Chromatin, *fz* normale Follikelzellen, *dz* degenerierte Follikelzellen, *pr* Durchschnitt durch den proximalen Abschnitt einer Eiröhre mit degenerierten Zellelementen und noch zum Teil intakten Follikelzellen (*fz*<sub>1</sub>). Apochr. 2 mm, Ok. 0. (Nach КОРБЪ.)

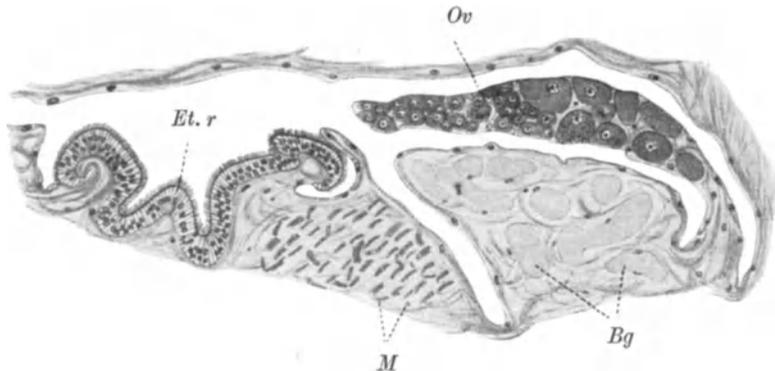


Abb. 150. Ovarium von *Lumbricus terrestris* auf *Helodrilus caliginosus* übertragen. Die Konservierung erfolgte 3 Monate nach der Transplantation. Der Schnitt zeigt die normale Lage des Ovariums zum Flimmertrichter *Et. r* an. *Ov* Ovarium, *M* Muskel- kästchen, *Bg* Blutgefäß. Vergr. Ok. 4, Obj. A. (Original.)

des Körpers zu irgendeiner Zeit der Entwicklung eine Abänderung im Sinne der Beschaffenheit derjenigen Rasse festgestellt werden konnte, die den Eiern der Pflegemutter gedient hatten. Dagegen scheinen die Nachkommen aus operierten Schwarztieren schnellwüchsiger zu sein und größere Dimensionen zu erreichen als gewöhnliche Tiere. Da die schwarze Rasse normal eine größere Wüchsigkeit hat, könnte hier vielleicht eine Beeinflussung der Eier durch das schwarze Soma vorliegen, wie ja auch bei den Pflanzen eine Beeinflussung nach dieser Richtung durch das Pfropfreis stattfindet. Auch bei meinen Tritonenversuchen waren die reifen Eizellen in der Größe denen der Nährmutter angeglichen.

# Transplantation der Keimdrüsen bei Wirbeltieren.

Von

**KNUD SAND**

Kopenhagen.

Mit 21 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen und besondere Spezialliteratur.

ANCEL: s. BOUIN. — ARON: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921/22. — ASHNER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 40, S. 565; Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, S. 446. 1914. — ATHIAS: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 410 u. Bd. 79, S. 553. 1915; Arch. de biol. Bd. 30, S. 89. 1919; Arch. internat. de physiol. Bd. 18, S. 296. 1921. — BENOIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922—1925. — BIEDL: Innere Sekretion. 2. u. 3. Aufl. Berlin-Wien 1916—1923. — BOUIN u. ANCEL: Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 1. 1903; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1903—1905; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903—1905; *ibid.* 1925, S. 175. — BORING u. PEARL: Anat. record Bd. 13, S. 253. 1917; Journ. of exp. zool. Bd. 25, S. 1. 1918. — BUCURA: Geschlechtsunterschiede beim Menschen. Wien 1913. — CHAMPY: Arch. de morphol. gén. et exp. 1922; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923. — FOGES: Keimdrüsen. Lehrb. d. Organotherapie. 1914. — FRAENCKEL: Normale und pathologische Sexualphysiologie des Weibes. In LIEPMANN: Handb. d. ges. Frauenheilk. Bd. III. Leipzig 1914. — GLEY: Quatre leçons sur les sécrétions internes. Paris 1921. — GOODALE: Science Bd. 41, S. 594. 1914; Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 30, S. 286. 1916; Journ. of exp. zool. Bd. 20, S. 421. 1916; Genetics Bd. 3. 1918. — GUYENOT u. PONSE: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1925. — HARMS: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133. 1910; Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen und deren Beziehung zum Gesamtorganismus. Jena 1914; Zool. Anz. Bd. 53, S. 253. 1921. — KAMMERER: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 17, S. 295. 1919. — LIPSCHÜTZ: Journ. of physiol. Bd. 51. 1917; Die Pubertätsdrüse. Bern 1919; The internal secretions of the sex glands. Cambridge and Baltimore 1924. — LIMON: Thèse de Nancy 1901. — MASSAGLIA: Endocrinology Bd. 4. 1921. — MARSHALL: The physiology of reproduction. London 1922; Physiol. review Bd. 3, S. 335. 1923. — MINOURA: Journ. of exp. zool. Bd. 33, S. 1. 1921. — MOORE: Journ. of exp. zool. Bd. 33, S. 129 u. 365. 1921. — MÜHSAM: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. — PÉZARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 153, S. 1027. 1911; Bd. 154, S. 1183. 1912; Travaux de la Stat. physiol. du Coll. de France 1913, S. 8—11 u. 11—12; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1914, S. 513—516; 1915, S. 260; 1917, S. 234; Le conditionnement physiologique des caractères sexuels chez les oiseaux. Paris 1918; Rev. d'hist. nat. appl. 1920, Nr. 10; Journ. of gen. physiol. Bd. 3. Baltimore 1922; Ann. sc. nat. zool. 1922, S. 83; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 1573 u. Bd. 175, S. 236. 1922; Journ. de physiol. et pathol. gén. 1922, S. 200 u. 495. — PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, S. 947; Ugeskrift for Læger Bd. 33. 1924. — RASMUSSEN: Endocrinology Bd. 2. 1918. — RIBBERT: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7, S. 688. 1898. — SAND: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173. 1918; Experimentelle Studien über Geschlechtscharaktere bei Säugetieren (Monographie). Kopenhagen 1918; Experiments on the Internal Secretion of the Sexual Glands, especially on Experimental Hermaphroditism. Journ. of physiol., Dezember 1919; Moderne

experimentelle Sexualforschung. Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 7, H. 6. 1920; Etudes expérimentales sur les Glandes sexuelles chez les Mammifères. Journ. de physiol. et pathol. gén. Juli 1921; Expériences sur la Résection du „vas deferens“ (Cryptorchidie expérimentale). Journ. de physiol. et pathol. gén., Okt. 1921; Vasektomie beim Hunde als Regenerations-experiment. Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 8, H. 12. 1922; Einige Geschlechtsprobleme. Umschau 1923, Nr. 40; Experiments on the Endocrinology of the Sexual Glands. Endocrinology Bd. 7, Nr. 2. 1923; Handwörterb. d. Sexualwiss. 1925 (s. auch unter PÉZARD, SAND u. CARIDROIT). — SIPPEL: Arch. f. Gynäkol. Bd. 118, S. 445. 1923. — STANLEY: Endocrinology Bd. 5, S. 708. 1921. — STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912; Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27. 1913; Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 42, S. 307. 1916. — STEINACH u. HOLZKNECHT: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 42, S. 490. 1916; Bd. 46, S. 553. 1920. — STEINACH u. KAMMERER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 46, S. 391. 1920. — TANDLER u. GROSZ: Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin 1913. — THOREK: The human testis. Philadelphia 1924. — UNTERBERGER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 110, S. 1. 1918. — WAGNER: Anat. Anz. Bd. 56, S. 559. 1923. — ZAWADOWSKY: Das Geschlecht und die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale. Moscow 1922.

Eine Transplantation wird verschieden *definiert*. Unter einer positiven Keimdrüsentransplantation ist hier zu verstehen: Eine in einem oder zwei Tempi ausgeführte Verpflanzung der aus ihrer natürlichen Lage entfernten Drüse nach einer anderen Stelle desselben oder eines anderen Organismus, mit Einheilung an dieser Stelle und auf jeden Fall endokriner Funktion derselben in ihrer neuen Lage.

Die *Nomenklatur* innerhalb der Transplantationslehre ist so verschiedenartig und oft so sinnlos, daß es unerlässlich ist, eine bestimmte Nomenklatur festzusetzen, und ich werde denn auch die folgende benutzen:

*Autotransplantation*: Transplantation einer Drüse von einer Stelle nach einer anderen an demselben Tier.

*Isotransplantation* (bei anderen Homo- oder Homoiotransplantation, Homoioplastik, Isoplastik, Heteroplastik usw.): Transplantation von einem Tier auf ein anderes derselben Art; zur Bezeichnung des Geschlechts füge ich die Adjektive homolog und heterolog bei, also: homologe Isotransplantation = Transplantation zwischen gleichgeschlechtigen Tieren; heterologe Isotransplantation = Transplantation zwischen Tieren verschiedenen Geschlechts.

*Allotransplantation* (homologe oder heterologe): Transplantation zwischen Tieren verschiedener Art. Diese Nomenklatur ist nicht nur sprachlich einwandfrei, sondern zugleich logisch und praktisch anwendbar.

Über die *Transplantation im allgemeinen* seien hier nur einige wenige Punkte hervorgehoben. Dieselbe ist kein Eingriff, mit dem sich leicht und sicher positive Resultate erzielen lassen. Viele Faktoren sind dabei von Bedeutung. Die Differenzierungshöhe des Transplantats macht sich nach zwei Richtungen hin geltend: Je höher man in der Tierwelt kommt und je mehr das Gewebe ausdifferenziert ist, um so größer werden die Schwierigkeiten. Drüsentransplantationen von Drüsen ohne Ausführungsgang verlaufen am leichtesten. Bei Drüsen mit Ausführungsgang degeneriert das spezifische Parenchymgewebe, wenn der Ablauf behindert wird [RIBBERT<sup>1)</sup>]. Es ist möglich, Drüsen mit sowohl externer wie interner Sekretion, wie z. B. die Hoden, zu verpflanzen, und zwar mit positivem Resultat in bezug auf die letztere Funktion allein. Das Alter des Gebers und des Empfängers sowie der Allgemeinzustand und vielleicht die Blutsverwandtschaft und die Isexualität derselben sind auch von Bedeutung. Die Aseptik ist selbstverständlich eine *Conditio sine qua non*. In der neuen Lage gilt es, die Ernährung möglichst schnell in Gang zu bringen (Scarifizierung, Punktur, Wärmeapplikation). Es ist von hervorragender Bedeutung, ob es sich um Auto-, Iso- oder Allotransplantation handelt; es besteht allgemeine Einigkeit darüber, daß die Schwierigkeiten in dieser Reihenfolge wachsen, was sicher auf biochemische Faktoren zurückzuführen ist. Bei mißlungenen Transplantationen kann man das Transplantat als Fremdkörper nekrotisch liegend vorfinden; oft wird es ganz resorbiert, oder es findet sich eine dem Transplantat entsprechende Bindegewebsformation. Die besonders bei Iso- und Allotransplantationen häufigen negativen Ergebnisse werden von einigen Autoren (RIBBERT, EHRLICH) mit einer dem Transplantat abgehenden Fähigkeit, die Stoffe des Empfängertieres zu verwerten, erklärt. Nach Verbrauch der eigenen Stoffe geht es zugrunde; oder aber es fehlen dem Empfänger gewisse für das Transplantat notwendige spezifische Stoffe („atrepische Immunität“). Andere Autoren nehmen primäre, cytotoxische Wirkungen zwischen Trans-

<sup>1)</sup> RIBBERT: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 6. 1897.

plantat und Empfänger an [LOEB, SCHOENE<sup>1</sup>]); wieder andere haben an Immunitätsreaktionen vielleicht anaphylaktischer Natur gedacht.

Die in der Chirurgie altbekannte *Transplantation* ist zu experimentell-biologischen Zwecken in verschiedenen Wissenschaften erst spät zur Verwendung gekommen.

Ebenso wie die Kastration, d. i. die Beseitigung der Geschlechtsdrüsen, das erste Experiment innerhalb der inneren Sekretion darstellt, so nehmen auch innerhalb des endokrinen Transplantationsgebietes die Geschlechtsdrüsen die führende Stellung ein.

Schon JOHN HUNTER (1786) war darin bewandert. Am glänzendsten jedoch stehen BERTHOLDS<sup>2</sup>) Versuche mit Hodentransplantationen auf Hähne (1849) da, gerade weil er augenscheinlich eine erstaunlich klare Vorstellung von dem hierin ruhenden endokrinen Problem hatte. Er stellte folgenden historisch gewordenen Satz auf: „Der fragliche Consensus wird durch das produktive Verhältnis der Hoden, d. h. durch deren Einwirkung des Blutes auf den allgemeinen Organismus überhaupt, wovon allerdings das Nervensystem einen sehr wesentlichen Teil ausmacht, bedingt.“ —

Trotz diesem Anfang unter so günstigen Auspizien sollte noch ein halbes Jahrhundert vergehen, ehe die Transplantation der Keimdrüsen in positive Bahnen gelenkt wurde.

Wir wollen nun eine Übersicht über die bisherige Entwicklung der Frage geben, und zwar zunächst über die Hoden- und danach über die Eierstocktransplantation bei den Wirbeltieren, mit besonderer Berücksichtigung der Säuger. Das Hauptziel der Keimdrüsentransplantationen in der experimentellen Biologie ist die vielseitige Beleuchtung der sich an die Geschlechtsentwicklung und insbesondere an die Geschlechtscharaktere knüpfenden Probleme.

Zur Beleuchtung der männlichen Geschlechtscharaktere fügen wir der Hodentransplantation eine kurze Besprechung von Eingriffen in das Vas deferens und des Kryptorchismus, Fragen, die in vieler Hinsicht damit verknüpft sind, bei. Schließlich werden wir diese Kapitel mit einer Orientierung über das, was sie uns über die Frage von den männlichen Sexualhormongeweben lehren, begleiten.

### Die Hodentransplantation.

Wie man sehen wird, steht die Hodentransplantation in jeder Hinsicht hinter der Eierstocktransplantation zurück, und zwar aus leicht verständlichen Gründen. Der Hoden ist im allgemeinen ein größeres Organ, und während der Bau des Eierstockes recht solid ist, ist die Struktur des Hodens eine der schwächsten des Organismus. Selbst bei größter Behutsamkeit in der angewandten Technik wird das Gewebe beschädigt; wenn die kräftige Albuginea unbeschädigt bleibt, so ist die Gefäßinvasion fast ausgeschlossen, und macht man kleine Einschnitte in das Organ oder spaltet dasselbe, so quillt das weiche Gewebe hervor, und die Struktur verschiebt sich. Schließlich ist der Hoden, wie RIBBERT hervorgehoben hat, im Gegensatz zum Eierstock eine Drüse *mit* Ausführungsgang, und da dieser bei der Transplantation beseitigt wird, so geht das eigentliche Parenchym, das generative Gewebe, früher oder später zugrunde.

*Technik:* Daher erschien die Hodentransplantation vielen unmöglich, und sie ergab, obwohl man die Schwierigkeiten auf mancherlei Weise zu überwinden versuchte, lange Zeit nur negative Resultate. Man hat ganze Hoden, halbe Hoden oder kleine Stückchen von solchen benutzt; man hat das Transplantat subcutan, intramuskulär, in die Milz, die Niere und intraperitoneal gebettet. Man hat den Hoden angenäht, in eine Tasche oder frei

1) SCHOENE: Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin 1912.

2) BERTHOLD: Transplantation der Hoden. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1849, S. 42.

in das Abdomen gelegt; aber keine der angewandten Methoden erwies sich als einer anderen überlegen. Unter dem Eindruck der schlechten Resultate und in Erkenntnis der großen Hindernisse, welche die Albuginea der Gefäßinvasion in den Weg legt, führte SAND<sup>1)</sup> (1914) eine einfache *Methode* ein, womit gute Resultate erzielt wurden, nämlich die *multiple Punctura testis*: mit einer scharfen Nadel wurden Reihen feiner Stiche oder kleiner Einschnitte in die Albuginea gemacht, wodurch ein leichtes und schnelles Eindringen der neuen Gefäße ermöglicht wurde, ohne dem Testisgewebe selbst zu schaden. SANDS Verfahren ist erst vor kurzem (1924) als „neue Methode“ von THOREK<sup>2)</sup> (Chicago) in Aufnahme gekommen; anstatt der Nadelstiche verwendet er Stiche durch Kauterisation, was natürlich wegen der dadurch entstehenden Schorfe, die immerhin eine gewisse Schranke bilden, nicht so günstig ist; er benutzt auch eine sog. „lantern-method“, wobei eine Art Fenster in der Albuginea hervorgebracht wird. Besser als alle anderen Kunstgriffe ist die sog. Testistransplantation in 2 Tempi (Abb. 151), die Wiederaufnahme der alten italienischen Stielmethode (Tagliacozza), die von STEINACH<sup>3)</sup> wie von SAND mit ausgezeichnetem Erfolg angewandt worden ist. (I. Tempo: Lagerung der Hoden mit unbeschädigtem Samenstrang gegen die scarifizierte Bauchwand; II. Tempo: 2—4 Wochen später erneute Laparotomie mit Durchschneiden des Funikels.) Aber dies Verfahren läßt sich ja nur bei Autotransplantation oder bei den überaus schwierigen Parabiosenversuchen anwenden.

Bei den Wirbeltieren ist die bei weitem größte Anzahl Hodentransplantationen an Säugern und Vögeln ausgeführt worden. Wir folgen hier wesentlich der historischen Entwicklung der Versuche, die die Sache in ein helleres Licht stellt als eine Scheidung in verschiedene Unterklassen.

Die grundlegenden Versuche von BERTHOLD<sup>4)</sup> (1849) wurden an 6 Hähnen ausgeführt; von diesen wurden 2 kastriert und die 4 anderen zu Auto- und Isotestistransplantationen verwendet, wobei die Hoden nur lose in das Abdomen gelegt wurden. Nach Verlauf von 2—5 Monaten erwiesen die letzteren Tiere sich als normale Hähne; die Hoden wurden eingeteilt gefunden, und zwar mitunter in ihrer alten Lage, und in 2 Fällen enthielt das Transplantat „wirklichen Samen mit Spermatozoiden“. BERTHOLD schließt daraus, daß Hodentransplantation möglich ist; in seinen Versuchen blieben die Geschlechtscharaktere auch bestehen. Er bemerkt, daß es also „keine spezifischen Samenerven“ gibt, und stellt den vorerwähnten Satz auf. Trotz aller Bewunderung der BERTHOLDSchen Versuche lassen sich dieselben schwer bewerten, und sie werden von vielen nicht für überzeugend gehalten; sie ermangeln auch einer erschöpfenden Mikroskopie und der Abbildungen. Viel spätere Forscher [HANAU<sup>5)</sup>, SELLHEIM<sup>6)</sup>, LODE] weisen auf die großen Schwierigkeiten bei der vollständigen Kastration von Hähnen hin; es kann jedoch nicht geleugnet werden, daß moderne Arbeiten es in hohem Grade wahrscheinlich machen, daß BERTHOLDS Versuche für seine Zeit technisch vortrefflich waren, und daß seine Resultate richtig gewesen sind. Hier soll sogleich bemerkt werden, daß zwischen der Lebensfähigkeit des Hodens nach der Transplantation bei Säugern und bei Vögeln sicher ein großer Unterschied besteht; wie sich zeigen wird, stimmen die Resultate auch gar nicht überein. Man stützt namentlich über die Stabilität des spermatischen Gewebes bei letzteren. Einige Autoren meinen indessen, daß, wo man in dem Transplantat Spermatozoen findet, es sich stets um fertig ausgebildete und erhalten gebliebene, also nicht um neu produzierte Samentierchen handelt. [So bemerkt ZALACHAS<sup>7)</sup> (1907) über seine Froschversuche, er habe nach einem Monat lebendigen Samen gefunden; er legt diesem Umstande aber keine Bedeutung bei, da er einen Kontrollhoden, der während des gleichen Zeitraums in einem sterilen Glas gelegen hatte, vollständig degeneriert, aber mit lebendigen Samentierchen fand!] Daß Spermatozoen Zellen von bedeutender Widerstandskraft sind, ist allerdings sicher genug.

Im Jahre 1851 wiederholte WAGNER<sup>8)</sup> diese Versuche mit negativem Resultat sowohl mit Auto- wie auch mit Iso- und Allotransplantationen, und von 1860 finden sich einige Froschversuche von MANTEGAZZA, der eine kurze Zeitlang Spermato-genese, danach aber

1) SAND: Experimentelle Studien (Monographie). Kopenhagen 1918; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918; Zeitschr. f. Sexualwiss., Febr. 1920; Journ. of physiol., Dez. 1919; Journ. de physiol. 1921—1922.

2) THOREK: Human Testis. Philadelphia 1924.

3) STEINACH: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 42. 1916 u. Bd. 46. 1920.

4) BERTHOLD: Zitiert auf S. 253.

5) HANAU: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 65. 1896.

6) SELLHEIM: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. 1898.

7) ZALACHAS: Médic. et hygiène 1907.

8) WAGNER: Göttinger gelehrte Anzeigen 1851.

schnell Degeneration fand. Damit geriet in einer Zeit, wo chirurgische Experimente schwierig und die Endokrinologie Terra incognita waren, BERTHOLDS sinnreiche Arbeit in Vergessenheit.

Erst gegen Ende des vorigen Jahrhunderts kamen Hodentransplantationen wieder in Aufnahme, nachdem BROWN-SÉQUARD<sup>1)</sup> die Frage der internen Sekretion angeregt und für die experimentelle Arbeit reif gemacht hatte.

LODE<sup>2)</sup> (1891—1895) erzielte ähnliche Resultate wie BERTHOLD durch Autotransplantation an Hähnen

HANAU führte (1896) erfolglose Hodentransplantationen an unvollständig ovariektomierten Hennen aus.

FOGES<sup>3)</sup> (1898—1908) erzielte positive Resultate in einigen intraperitonealen Autotransplantationen bei Hähnen, hebt aber die Unsicherheit der Versuche hervor. Viele Isotransplantationen an Hähnen, Kapaunen und Hennen verliefen negativ, wie auch Hodentransplantationen in die Milz.

EXNER (1898) erzielte bei kastrierten Fröschen eine gewisse, jedoch nur resorptive Wirkung der Hodentransplantation, und bei Fröschen hatte HERLITZKA (1899) nur negative Resultate von Hodentransplantationen in die Bauchhöhle bei sowohl männlichen wie bei weiblichen Tieren zu verzeichnen.

MEYNS<sup>4)</sup> (1910) Autotransplantationen in den Rückenlymphsack bei kastrierten Fröschen machen zum großen Teil einen positiven Eindruck. Die Transplantate heilten ein, regenerierten und bewirkten jedenfalls für einige Zeit das Auftreten der Daumenschwielen.

Während POLL (1909) durch subcutane Implantation von jungen Hoden bei älteren Kapaunen negative Resultate erzielte, teilt GUTHRIE<sup>4)</sup> (1910) mit, daß ihm Autotransplantationen von Hoden an ihren früheren Ort oder unter die Haut bei Hähnen gelungen sind.

Wenn wir die Säugetierversuche einer näheren Betrachtung unterziehen, so finden wir lange Zeit fast nur negative Resultate:

So machte CHEVEAU<sup>5)</sup> (1890) Versuche mit Autotransplantation bei Schafen, und GOEBELL<sup>6)</sup> (1898) legte ganze oder zerteilte Hoden frei in den Bauch von 5 Wochen alten Meerschweinchen. Schon nach 2 Tagen trat ausgebreitete Nekrose ein. RIBBERT<sup>7)</sup> (1898) transplantierte ganze Hoden intraperitoneal; sie gingen „ausnahmslos zugrunde“; hingegen war der Nebenhoden oft gut erhalten, eine Erfahrung, die auch SAND<sup>8)</sup> in vielen Fällen gemacht hat. LUBARSCH<sup>9)</sup> (1899) machte vergebliche Versuche mit den Nieren als Transplantationsort. und FOÀ<sup>10)</sup> (1901) hatte ebensowenig Erfolg bei Hunden durch Verwendung von embryonalen und reifen, ganzen und zerteilten Hoden. BUCURA<sup>11)</sup> (1907) fand bei Hodentransplantation an 2 erwachsenen, kastrierten Kaninchenweibchen, die er 58 Tage beobachtete, daß die männliche Gonade die Kastrationsatrophie des Uterus nicht verhindern kann, und schließt daraus, daß das wirksame Agens in Eierstock und Hoden nicht identisch sein kann. An eine Einwirkung in männlicher Richtung scheint er nicht gedacht zu haben; er meint, Hodentransplantation auf Weibchen sei möglich, und zwar auch mit Bildung von Spermatozoen. (Es kann sich hier aber wohl um solche handeln, die während der 58 Tage erhalten geblieben sind.) Er fügt hinzu, daß weibliche Kastraten mit Hodentransplantaten weniger an Gewicht zunehmen als gewöhnliche weibliche Kastraten. CEVOLOTTO<sup>12)</sup> (1909) hat besonders das histologische Verhalten zerteilter Autotransplantate studiert. Bereits nach 24 Stunden begann der Verfall der Spermatozoen und der Spermatozoen; nach 45 Tagen fand er zahlreiche Kanäle mit nur einschichtiger Zellenbekleidung und das Lumen mit losen Epithelzellen angefüllt. CASTLE und PHILLIPS<sup>13)</sup> (1911) gelangten in 32 Fällen trotz der Benutzung von Hoden neugeborener Tiere zu keinem positiven Resultat. Auch BARNABO<sup>14)</sup> (1913) kann keine positiven Resultate mitteilen.

1) BROWN-SÉQUARD: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1889.

2) LODE: Wien. klin. Wochenschr. 1891 u. 1895.

3) FOGES: Zentralbl. f. Physiol. 1898; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1902; Keimdrüsen, in JAUREGG u. BAYER: Lehrb. d. Organotherapie. 1914.

4) GUTHRIE: Journ. of exp. med. 1910.

5) CHEVEAU: Méd. mod. Paris Bd. I. 1890.

6) GOEBELL: Zentralbl. f. allg. Pathol. 1898.

7) RIBBERT: Zitiert auf S. 252.

8) SAND: Zitiert auf S. 254.

9) LUBARSCH: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 45. 1896.

10) FOÀ: Riv. di biol. gen. 1901.

11) BUCURA: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 28. 1907.

12) CEVOLOTTO: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1909.

13) CASTLE u. PHILLIPS: Carnegie Inst. Publ. 1911.

14) BARNABO: Policlinico 1913.

Parabiosenversuche sind ebenfalls angestellt worden, und zwar von POGANY, der die Hoden mit beibehaltenem Funikel in das andere Tier hinüberlagerte; sobald der Stiel durchschnitten wurde, nekrotisierte der Hoden. Parabiosenversuche dieser und anderer Art sind SAND ebensowenig gelungen; die technischen Schwierigkeiten werden nämlich immer komplizierter.

Wenn wir die bisherigen Versuche betrachten, so erhalten wir nur Auskunft über die Schwierigkeiten der Hodentransplantation und die Degeneration oder Resorption der Transplantate, während wertvolle Beiträge zu dem Verhalten der Geschlechtscharaktere oder dem Sitz der Hormonproduktion in keiner der vorhandenen Arbeiten zu finden sind. Erst die Arbeiten aus dem letzten Jahrzehnt mit ihren wirklich positiven Ergebnissen haben teilweise Licht auf diese wichtigen Punkte geworfen.

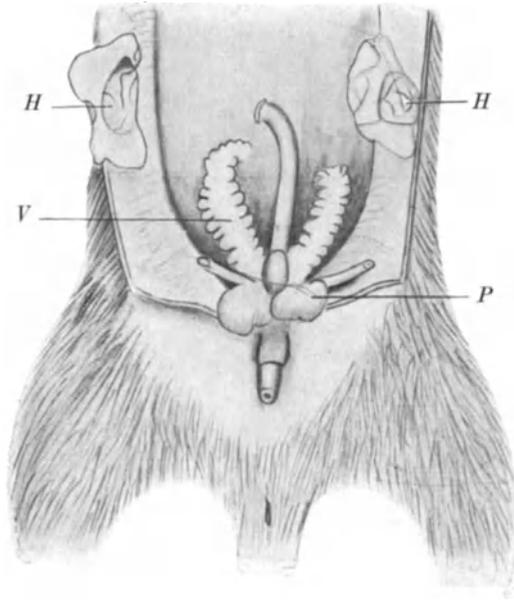


Abb. 151. Hodenautotransplantation in zwei Tempi bei Ratte. *H* Hodenautotransplantat; *V* Samenbläschen; *P* Prostata. — Alle akzidentellen Geschlechtsmerkmale normal entwickelt. (Nach STEINACH.)

Epithel. Die Leydigzellen waren normal vorhanden, aber in mächtigerer Entwicklung als gewöhnlich. Hierdurch wurde STEINACH veranlaßt, sich BOUIN und ANCELS<sup>2)</sup> Theorie anzuschließen, die darauf ausgeht, daß die Geschlechtscharaktere nicht an die Integrität des spermatogenen Gewebes gebunden sind, sondern daß die Hormonproduktion wahrscheinlich den Leydigzellen zuzuschreiben ist. Er findet die eigentliche Hauptfrage dadurch gelöst, daß die männliche Entwicklung von einem chemischen Einfluß auf das interne Testissekret bedingt wird („Die Erotisierung des Nervensystems“). STEINACH führt in der Hodentransplantation eine positive Ära ein und verwendet, nachdem er 1912 die Geschlechtsumwandlung durch seine Ovarientransplantationen (s. u.) verwirklicht hat, 1913 auch durch seine Arbeit über Maskulinierung von Weibchen, die Hodentransplantation zur Lösung dieser Frage. Die kurze Mitteilung über Hodentransplantation auf kastrierte Weibchen (Ratten und Meerschweinchen)

<sup>1)</sup> STEINACH: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. 1910.

<sup>2)</sup> BOUIN u. ANCEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903—1904.

Durch seine vorerwähnten Versuche über die Brunstmerkmale beim Frosch und über die akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei Säugern wurde STEINACH<sup>1)</sup> (1910) zu neuen Arbeiten über die Hodentransplantation ange-regt, nachdem er vergeblich ver-sucht hatte, durch Fütterung mit Hodensubstanz eine Wirkung zu erzielen. Von 44 Autotransplan-tationen an Ratten waren 27 posi-tiv, 9 teilweise und 8 ganz negativ. Aus einer späteren Mitteilung (1916) geht hervor, daß die ange-wandte Technik eine Transplan-tation in zwei Tempi gewesen ist (Abb. 151). In den positiven Fällen kamen alle die akzidentellen Merk-male zur Entwicklung. Die mi-kroskopische Untersuchung der Transplantate zeigte die Tubuli nur mit einem succulenten

zeigt eine Maskulinierung sowohl in bezug auf stärkeres Wachstum, gröbere Behaarung und das ganze männliche Gepräge wie auch den ausgeprägt männlichen Geschlechtstrieb; die transformierten Tiere agnoszierten Weibchen und kämpften mit Rivalen. Von Aufsprung und eigentlichem Coitus wird nichts mitgeteilt; merkwürdig genug auch nicht, ob eine Klitorishypertrophie beobachtet worden ist; erst später (1917) teilt LIPSCHÜTZ<sup>1)</sup> mit, er habe diese überaus wichtige, somatische Erscheinung an einem von STEINACHS Versuchstieren beobachtet.

STEINACHS Arbeiten repräsentieren einen bedeutenden Fortschritt für die Hodentransplantation und ein wichtiges Dokument für die Hormonlehre; sie stärken die Theorie von den Leydigzellen als Sitz der Hormonproduktion und haben das ganz neue Problem der Maskulinierung geschaffen.

SAND<sup>2)</sup> hat 1918 in diesen Beziehungen in seiner Monographie über die Geschlechtscharaktere bei Säugetieren eine umfassende Arbeit über Hodentransplantationsformen bei Anwendung verschiedenartiger Techniken (multiple Punktur der Albuginea, Transplantation in zwei Tempi (Abb. 151), gleichzeitige Auto- und Isotransplantationen an demselben Tier) geliefert. An Ratten und Meerschweinchen wurden außerdem homologe und heterologe Isotransplantationen ausgeführt, welche letztere also „Maskulinierungsversuche“ sind. Die Beobachtungszeit wechselte zwischen einigen Wochen bis zu  $\frac{1}{2}$  Jahr. Die Präparate sind nach der Osmierung mikroskopiert und die sexuellen Reaktionen der Tiere systematisch untersucht worden. SAND erzielte innerhalb aller Versuchsreihen positive Resultate. Ein ganz minimaler, erhalten gebliebener Hodenrest genügte, um bei dem infantil operierten Tiere alle Merkmale zu entwickeln. STEINACHS Maskulinierungsversuche wurden vollauf bestätigt, und SAND fand unabhängig von obengenannter Beobachtung, LIPSCHÜTZ' (bei einem Meerschweinchen) in einer Reihe von Rattenfällen als wichtiges somatisches Transformationszeichen eine bedeutende Klitorishypertrophie, einen „Peniculus“ (Abb. 152), der bei den psychisch ausgeprägt männlichen Tieren sich sub coitu als ein kleines, strotzendes Membrum hervorstülpte (Abb. 153).

Die Mikroskopie der wirksamen Hodentransplantate (Abb. 154—157) zeigte eine fast voll-

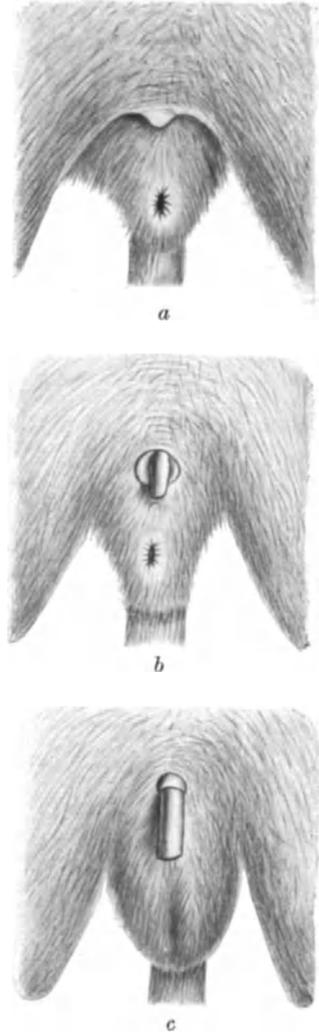


Abb. 152 a, b, c. zeigt die umgebenden Teile der Genitalia externa bei einem maskularisierten weiblichen Kastraten und bei Kontrolltieren.

a) Weiblicher Kastrat. Lageverhältnisse beim weiblichen Kastraten. Die in zwei Teile geteilte Hautfalte bedeckt die rudimentäre Clitoris, die nicht aus der Falte hervortritt. — b) Äußere Genitalsphäre beim weiblichen Kastraten, der durch heterologe Hodenisotransplantation maskulinisiert wurde. Aus den Hautfalten, die zur Seite gezogen sind, ragt die stark hypertrophierte Clitoris hervor, die wie ein kleiner Penis („Peniculus“) aussieht. — c) Normales Männchen. (Nach SAND.)

<sup>1)</sup> LIPSCHÜTZ: Journ. of physiol., Sept. 1917.

<sup>2)</sup> SAND: Zitiert auf S. 254.

ständige Degeneration der Kanäle und eine starke Hypertrophie normaler, mit osmierten Granula gefüllter Leydigzellen; wenn die Leydigzellen fehlten oder vermindert waren, fand sich keine Wirkung, selbst wenn recht gut erhaltenes, generatives Gewebe vorhanden war. SAND tritt daher der Theorie von der jedenfalls überwiegenden Bedeutung der Leydigzellen für die Hormonproduktion bei (s. u.).



Abb. 153. Ratte (natürl. Größe). *Positive heterologe Hodeniso-transplantation. Maskulinierter, weibl. Kastrat.* Die Photographie (Seitenansicht) zeigt die starke Clitorishypertrophie (C) bei dem Versuchstier; S Schwanz; B rechtes Hinterbein. (Nach SAND).

Nach den Versuchen von STEINACH und denjenigen von SAND sind alle Formen von Hodentransplantation bei Säugern in endokriner Hinsicht

mit vollwertigem physiologischen Resultat gelungen. Eine Funktion auch in generativer Beziehung wird aus technischen Gründen bei Säugern schwerlich

gelingen, da sie eine bis heute vergeblich versuchte Einsetzung des Ausführungskanals erforderlich macht. Aus den letzten Jahren liegen noch viele Hodentransplantationen, wie z. B. von MOORE<sup>1)</sup>, HABERLAND u. a., vor, die jedoch neue Momente vermissen lassen.

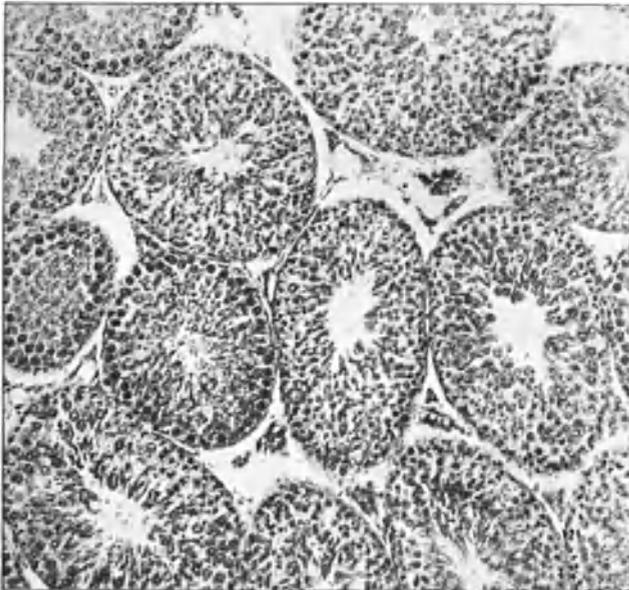


Abb. 154. Mikrophotographie *normalen Hodengewebes* von einem geschlechtsreifen *Meerschweinchen* (schwach vergrößert). Tubuli seminiferi sind beim Präparieren etwas voneinander abgesprengt; zwischen denselben sieht man ganz kleine Gruppen von Leydigzellen. (Nach SAND.)

Das Hauptinteresse konzentriert sich zur Zeit im Anschluß an die Säugetierexperimente um die in den letzten Jahren an *Menschen* versuchten Hodentransplantationen. Viele krankhafte Zustände machen sie erforderlich, und zwar nicht nur als Ersatz für die durch Kastration beseitigten Hoden (bei Tuberkulose, Tumoren, Traumata), sondern auch bei eigentlichen, geschlechtlichen Abnormitäten.

Wenn man nämlich modernen Theorien gemäß annimmt, daß solche abnorme Zustände nicht nur auf Abweichungen im Zentralnervensystem, sondern auch, und vielleicht in besonderem Grade, auf Unregelmäßigkeiten in den Gonaden der abnormen Individuen, bei näherer Betrachtung auf abnormer Morphologie und abnormem Biochemismus in dem Hormongewebe dieser Organe

<sup>1)</sup> MOORE: Journ. of exp. zool. Bd. 33.

beruhen, so muß man sich damit einer Substitutionstherapie nähern, mit deren Hilfe man die abnormen Gonaden der fraglichen Individuen entweder mit gesunden Organen supplierte oder durch solche ersetzte. Von einer solchen Therapie konnte die Rede sein allen „intersexuellen Stadien“ innerhalb der Sexualpathologie gegenüber, indem man den theoretischen Erwägungen folgte, welche von einer Reihe moderner Forscher [BIEDL<sup>1)</sup>, GOLDSCHMIDT<sup>2)</sup>, HIRSCHFELD<sup>3)</sup>, ROHLEDER, SAND<sup>4)</sup>, STEINACH<sup>5)</sup> u. a., s. auch u. Exper. Hermaphroditismus] aufgestellt worden sind. Die Hodentransplantation ist ferner bei Unzulänglichkeit anderer endokriner Drüsen, bei Impotenz und zu Restitutionszwecken (der sogenannten „Verjüngung“), wovon später die Rede sein wird, in Gebrauch genommen worden. Die ganze Frage befindet sich augenblicklich in einem Stadium starker Entwicklung.

Die Wahl des Materials sowie die Technik sind ständig Gegenstand der Diskussion. Einige empfehlen kryptorchere Hoden wegen ihres größeren Gehalts an Leydigzellen; andere ziehen Hoden von jüngeren, gesunden (20–40 jährigen) Männern vor; auf Grund der mit der Beschaffung von Material verbundenen Schwierigkeiten hat man auch Hoden von Toten (Hingerichteten; traumatische Todesfälle) angewandt, ja, einige haben sogar Versuche mit Allo-transplantation von Material von Tieren, wie z. B. Affen, Hammel, Ziegenbock, gemacht. Als Transplantationsstelle erscheint die Bauchmuskulatur am gebräuchlichsten; doch ist auch der Hodensack brauchbar.

Die erste Hodentransplantation am Menschen wurde von LESPINASSE<sup>6)</sup> (1913) mit Benutzung von Hodenstücken von einem erwachsenen Manne an einem 38jährigen Patienten, der beide Hoden verloren hatte, ausgeführt. Das Resultat soll 2 Jahre lang positiv gewesen sein. 1916 liegen Mitteilungen von LICHTENSTERN<sup>7)</sup> und von LYDSTON<sup>8)</sup> vor; ersterer hat noch später eine Reihe von Fällen mitgeteilt; u. a. hat er, der obengenannten Theorie zufolge, daß die eigenen Gonaden dieser Patienten in endokriner Hinsicht ge-

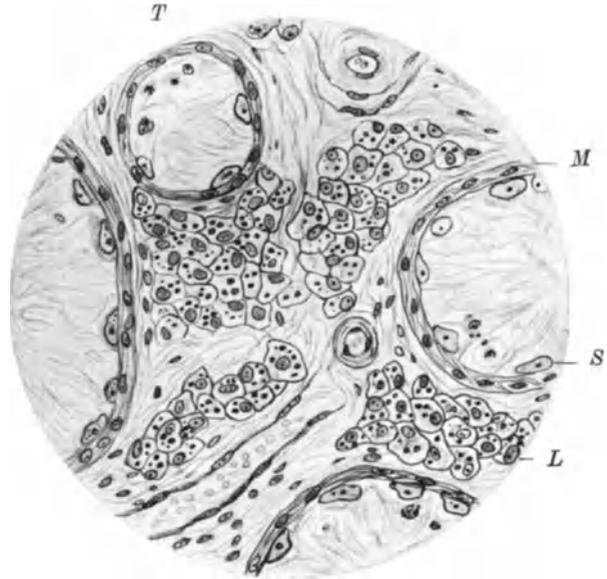


Abb. 155. Hodenautotransplantation in zwei Tempi (Meerschweinchen).

Zeichnung durch Immersion des Präparates von einem Hodentransplantat (mit Osmium behandelt), vier atrophische Tubuli (*T*) mit verdickter Membrana propria (*M*) zeigend, die teilweise degenerierte Sertolizellen (*S*) und eine amorphe, faserige Masse enthalten. Zwischen den Tubuli — um Gefäße herum gelagert — stark vermehrte Gruppen normaler Leydigzellen (*L*) mit reichlichen, osmierenden Granula. (Vgl. Abb. 154, Normalfigur.) (Nach SAND.)

1) BIEDL: Innere Sekretion. Berlin 1916.

2) GOLDSCHMIDT: Mechanismus usw. Berlin 1920.

3) HIRSCHFELD: Sexualpathologie. Bonn 1918.

4) SAND: Zitiert auf S. 254.

5) STEINACH: Zitiert auf S. 254 u. 256.

6) LESPINASSE: Journ. of the Americ. med. assoc. 1913.

7) LICHTENSTERN: Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 673.

8) LYDSTON: Journ. of the Americ. med. assoc. 1916.



Abb. 156. *Positive heterologe Hodenisotransplantation (Ratte). (Nach SAND.)*

Die Mikrophotographie zeigt ein Übersichtsbild einer Ecke des *Hodentransplantates* im Schnitt. Rechts, nach unten zu, sieht man ganz atrophische Tubuli im Zentrum; nach der Peripherie hin bleiben diese etwas besser erhalten, sind aber doch atrophisch und enthalten hauptsächlich nur Sertolizellen. Die Tubuli sind von außerordentlich hypertrophischen Streifen von Leydigzellen umgeben. Die mikroskopischen Verhältnisse erhellen deutlich aus nachfolgender Abbildung (Abb. 157 b).

kongenital Homosexuellen eine vorübergehende, unzweifelhafte Umkehrung zu Heterosexualismus und danach einen Übergang zu einem für den Patienten

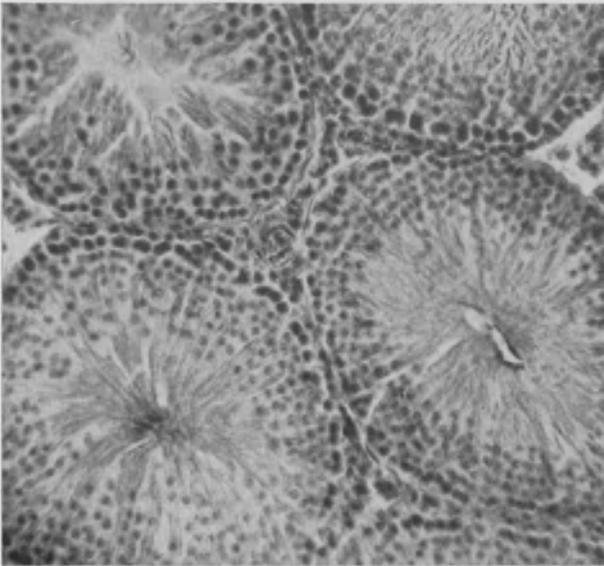


Abb. 157 a. Mikrophotographie *normalen Hodengewebes* von einer geschlechtsreifen *Ratte* (stark vergrößert). An der Kreuzungsstelle von vier Tubuli seminiferi sieht man Grüppchen weniger, um ein Gefäß gelagerter Leydigzellen. (Nach SAND.)

mischt sind und daher intersexuelle Individuen ergeben, mit STEINACH zusammen die Hodentransplantation als Mittel gegen Homosexualität versucht. Gleichzeitig mit der Isotestistransplantation hat man dann durch einseitige Kastration etwas von dem eigenen abnormen Hormongewebe der Patienten beseitigt. Zu der logischeren Totalkastration schreitet man ja nicht gern. MÜHSAM<sup>1)</sup> und andere haben auch Verdienstvolles auf diesem heiklen Gebiete geleistet. Die Erfolge sind gering, aber in einzelnen Fällen mit Umwandlung der abnormen Sexualität doch so positiv, daß sie fortgesetzt werden müssen. Außer negativen Fällen hat SAND bei einem 42 jährigen, ausgesprochen

recht angenehmen, neutralen Zustand gesehen. Eine weitere Reihe von Forschern und Chirurgen, wie z. B. STOCKER, KREUTER, PAYR, STANLEY u. a. m., haben bei verschiedenen Symptomen mit verschiedenartiger Technik und variierenden Ergebnissen, welche ungefähr gleichmäßig zwischen Erfolg und Mißerfolg geteilt sind, Hodentransplantationen ausgeführt. Einige, darunter FALCONE, VORONOFF und THOREK, haben auch Allotransplantation (Hammel-, Affenhoden) versucht; in einem neuerlichen

<sup>1)</sup> MÜHSAM: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30.

Buche mit ganz guten Ergebnissen faßt letzterer die Sache doch offenbar zu optimistisch auf. Andere Autoren haben die Möglichkeiten, die doch immerhin vorhanden sind, nach Mißerfolgen sofort abgelehnt.

Hier können keine Krankenberichte analysiert werden. Wenn man aber ein objektives Urteil über die vorliegenden, noch recht sparsamen und überaus ungleichartigen Hodentransplantationen bei Menschen fällen soll, so kann dasselbe wegen der sich daran knüpfenden Erwartungen nur zurückhaltend sein. — Die Schwierigkeiten, welche die Beschaffung brauchbaren Materials bereitet, werden nicht dadurch behoben, daß man seine Zuflucht zu Allotransplantationen nimmt. Jeder, der sich experimentell eingehend mit Hodentransplantation befaßt, die Transplantate beobachtet und mikroskopiert hat, weiß, wie schnell

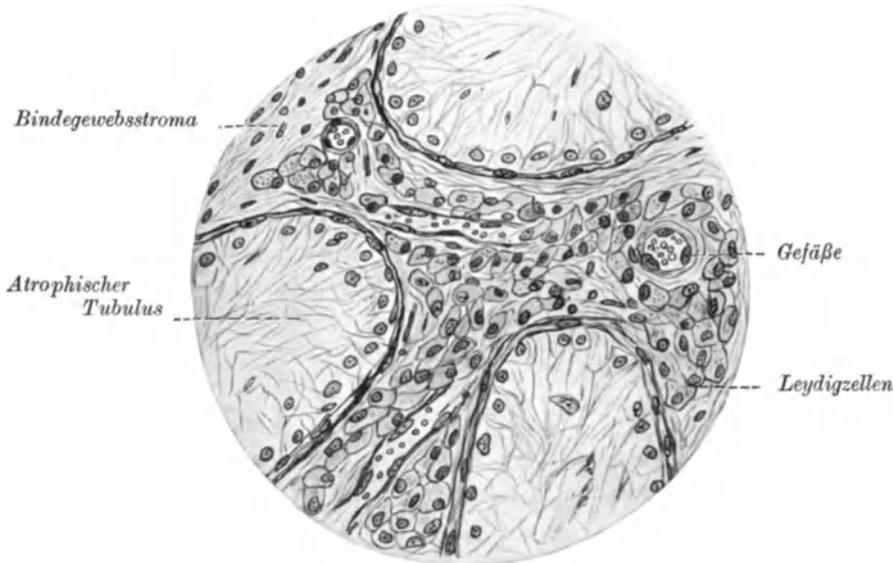


Abb. 157b. Zeichnung durch Immersion einer Partie aus obigem Schnitt Abb. 156.  
(Nach SAND.) (Vgl. Abb. 156 und Abb. 157a.)

sogar Autotransplantate selbst im Falle guter Einheilung und Funktion der Resorption verfallen und meist nach Verlauf von einigen Monaten bis zu einem Jahre entweder vollständig resorbiert oder mindestens stark reduziert werden; häufig werden sie mit Bindegewebe durchwachsen, mitunter auch nekrotisch vorgefunden. Diese Kalamitäten verstärken sich, je mehr man sich von den Autotransplantaten entfernt; die homologen, blutsverwandten Isotransplantate bieten bereits weit schlechtere Bedingungen, und wenn man ganz zu Allotransplantationen, selbst mit Material von nahestehenden Arten (Meerschweinchen → Kaninchen, Affe → Mensch) übergeht, so sind die Aussichten durchaus minimal. Viele dieser Mitteilungen machen denn auch einen populär-wissenschaftlichen Eindruck, der nicht irreleiten darf. In kurzer Zeit werden solche, selbst eingheilte Organe allen technischen Kunstgriffen zum Trotz sicher aufgesaugt, so daß von eigentlichen Dauererfolgen also nicht die Rede sein kann. — Etwas ganz anderes ist es, daß eine monatelang, ja vielleicht ein Jahr lang andauernde Wirkung in einzelnen günstigen Fällen von Hodentransplantation nicht ganz ausgeschlossen ist, und diese kann auf das fragliche Individuum sicher eine

hormonale Einwirkung ausüben, die auf seinen krankhaften Zustand den erwünschten Einfluß hat; in den allerersten Tagen beobachtet man sogar nicht selten auffallende Ausschläge, die nur durch eine starke Resorption von Hormonstoffen zu erklären ist. Schließlich sei noch hinzugefügt, daß die bei allen derartigen Eingriffen gegenwärtige Suggestion trotz aller Nüchternheit nie ganz ausgeschieden werden kann und die objektive Beurteilung stets in hohem Grade erschwert.

Mit diesen etwas negativistischen Betrachtungen will ich nur zu vorsichtiger Bewertung der Hodentransplantation bei Menschen mahnen, da dieselbe das Hauptergebnis vieler mühsamer, experimenteller Arbeiten sein sollte; es liegt jedoch in der Natur der Sache, daß sie leicht Gegenstand unkritischer Behandlung wird, und zwar mit unglücklichen Tendenzen, die mit Wissenschaftlichkeit nichts zu tun haben. Damit will ich das Problem aber nicht als hoffnungslos abstempeln; ich glaube, es enthält Möglichkeiten innerhalb bescheidener Grenzen, und es muß schließlich noch daran erinnert werden, daß der Eingriff so klein ist, daß eine oder mehrere Wiederholungen sehr wohl stattfinden können.

Wenn wir uns nun von den Säugern wieder den *Vögeln* und den niederen Wirbeltieren zuwenden, so liegen besonders in bezug auf die ersteren sehr wichtige, von PÉZARD<sup>1)</sup> (1912—1922) und von GOODALE<sup>2)</sup> (1913—1916) herrührende Untersuchungen vor.

Die früher erwähnten Vogelversuche trugen ein etwas unsicheres Gepräge, da die Kastration allen Forschern große Schwierigkeiten bereitete. Mit Hilfe einer guten Technik, die besonders schön von PÉZARD entwickelt ist, gelang es den letztgenannten Forschern, die Kastration vollständig zu machen und sowohl Auto- wie Isotransplantationen bei Hähnen und Enten auszuführen. Nach einer kurzen Regression des Kammes fing derselbe unter der Einwirkung des Transplantates und begleitet von einer normalen Entwicklung der übrigen männlichen Charaktere wieder an zu wachsen. Ferner ist hier ebenso wie bei den Säugern die Geschlechtsumwandlung durch Hodentransplantation gelungen, denn Hennen wiesen nach Kastration und Hodentransplantation nicht nur das Hahnengefieder (welches schon nach Kastration allein erscheint) auf, sondern auch die eigentlichen Hahnenmerkmale: Kamm, Instinkt usw.

Es ist bemerkenswert, daß die Transplantate sich meist ganz anders verhielten als bei den Säugetieren; während bei diesen das generative Gewebe unter Beibehaltung einiger Sertolizellen und Hyperplasie der Leydigzellen ganz degenerierte, sieht man bei den Vögeln die Hodentransplantate von fast normalem Bau mit Spermatogenese, ja sogar mit Spermatozoen. Ob diese nur erhalten geblieben sind oder wirklich beständig im Transplantat produziert werden, ist ungewiß; ersteres ist wohl am wahrscheinlichsten, aber bei den Vögeln sind die Hoden sicher bei weitem widerstands- und „transplantationsfähiger“ als bei den Säugern, gemäß dem allgemeinen Gesetz von der umgekehrten Proportionalität der Geweberesistenz im Verhältnis zu der Differenzierungshöhe des Individuums im Tierreich. Die Leydigzellen verhielten sich in den Transplantaten unverändert, waren also spärlich, aber stets vorhanden.

Diese Versuche an Vögeln sind später (1922) von ZAWADOWSKY<sup>3)</sup> bestätigt

<sup>1)</sup> PÉZARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 153. 1911; Bd. 160. 1915; Thèse de Paris 1918 (Ed. du Bull. de biol. France et Belg.); Journ. de physiol. et pathol. gén. 1922.

<sup>2)</sup> GOODALE: Americ. naturalist 1913; Science 1914 u. Genetics 1918.

<sup>3)</sup> ZAWADOWSKY: Das Geschlecht. Moskva 1922.

worden, und in den letzten Jahren (1922—1924) haben PÉZARD, SAND und CARIDROIT<sup>1)</sup> in Gemeinschaft die Hodentransplantationen als Glied einer Reihe von fortschreitenden Forschungen über eine Anzahl einschlägiger Probleme weitergeführt (s. Eierstocktransplantation und Exper. Hermaphroditismus).

Die niederen Wirbeltierklassen, wie z. B. *Reptilien*, *Batrachier* und *Fische*, haben nur verhältnismäßig wenige oder weniger fruchtbare Untersuchungen aufzuweisen. Große Schwierigkeiten für experimentelle Arbeit bei diesen Tierklassen beruhen einerseits darauf, daß ihre Geschlechtsverhältnisse sehr verwickelte Phänomene darbieten, und zwar besonders durch eigentümliche Brunsterscheinungen, andererseits darauf, daß die technischen Hindernisse oft unüberwindlich sind, was vor allem von den Fischen gilt, bei denen es ja erforderlich wäre, unter Wasser zu arbeiten. Hier soll nur ganz kurz auf diese noch bei weitem nicht klaren Versuche eingegangen werden.

Was die *Reptilien* anbetrifft, so liegen meines Wissens keine Transplantationsversuche an diesen Tieren vor.

Dasselbe gilt von den *Fischen*.

Die Klasse der *Batrachier* hat viele Beiträge geliefert. NUSSBAUM<sup>2)</sup>, HARMS<sup>3)</sup>, MEISENHEIMER<sup>4)</sup> und STEINACH<sup>5)</sup> haben nachgewiesen, daß man bei dem kastrierten Frosch durch Injektion (Implantation) von Hodensubstanz in den Rückenlymphsack die Geschlechtscharaktere desselben deutlich beeinflussen kann. Diese Versuche waren insofern wichtig, als dabei irgendwelcher Nerveneinfluß, der bei Transplantation unvermeidlich ist, von vorn herein ausgeschlossen war.

Auch durch eigentliche Hodentransplantation erzielte NUSSBAUM (1909) positive Erfolge. Die Arbeiten der letzten Jahre von CHAMPY<sup>6)</sup> (1922) und von ARON<sup>7)</sup> (1924) haben interessante Einzelheiten gebracht, sie haben aber wegen ihrer wechselseitigen Nichtübereinstimmung das Verhalten bei diesen Tieren, was Hodentransplantationen anbelangt, nicht ganz klargelegt. CHAMPY machte vergebliche Versuche mit Hodentransplantation an „alimentären Kastraten“, ein unzulängliches Verfahren, weil das ja keine absoluten Kastraten sind; die Tiere starben nach einer Woche auf Grund der großen Traumata. Die stärkste Reaktion bildete ein schwaches Anschwellen der Kloake. ARON hat eine Iso-transplantation bei Triton cristatus vergeblich versucht. Schwache Resultate ergaben einzelne Autotransplantationen, bei denen die Geschlechtsmerkmale einige Wochen lang erhalten blieben.

Geschlechtsumwandlungen sind bei diesen Tieren nicht ausgeführt worden; ein vereinzelter, spontaner Fall ist von CHAMPY beobachtet worden.

Im Anschluß an die Hodentransplantation muß ich zwei Wege kurz erwähnen, auf denen man außer dieser und der Kastration und der dabei erwähnten Röntgenisation die männlichen Geschlechtscharaktere und speziell ihr Verhältnis zu der inneren Sekretion des Hodens zu beleuchten gesucht hat: a) Eingriffe in den Ausführungskanal des Hodens, b) der Kryptorchismus.

1) PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922 bis 1926; Cpt. rend. hebdom. des séances d'acad. des sciences 1922—1925; Ugeskrift f. Laeger 1922—1926.

2) NUSSBAUM: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 129. 1909.

3) HARMS: Experimentelle Untersuchungen usw. Jena 1914.

4) MEISENHEIMER: Experimentelle Studien usw. Jena 1909.

5) STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1894.

6) CHAMPY: Arch. de morphol. 1922.

7) ARON: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922—1924.

### a) Eingriffe in den Ausführungskanal des Hodens [Vas deferens<sup>1)</sup>].

Es handelt sich wesentlich um Ligatur („*Vasoligatur*“) oder Resektion des Vas deferens (SAND hat auch die einfache Durchschneidung [transcisio] untersucht, die ebenso fungierte wie die Ligatur, indem sie schnell vernarbte).

Der Eingriff ist altbekannt; seit BRUGNONE (1785) und bis um das Jahr 1900 haben eine Reihe Forscher, wie z. B. BRISSAUD, COOPER, CURLING, GRIFFITHS u. a., sich mit der experimentellen Seite desselben beschäftigt, viele andere mit der therapeutischen, z. B. bei Tuberkulose und Prostatahypertrophie; letztere mit dem Studium im voraus kranker Organe ergeben keine sichere Basis. Aber selbst die vielen alten experimentellen Arbeiten stimmen so wenig überein, daß sie nur geringes Interesse haben, um so mehr, als sie nur das Studium der bald vorhandenen, bald nicht vorhandenen Tubulusdegeneration berücksichtigen, ohne zu den Geschlechtscharakteren Stellung zu nehmen.

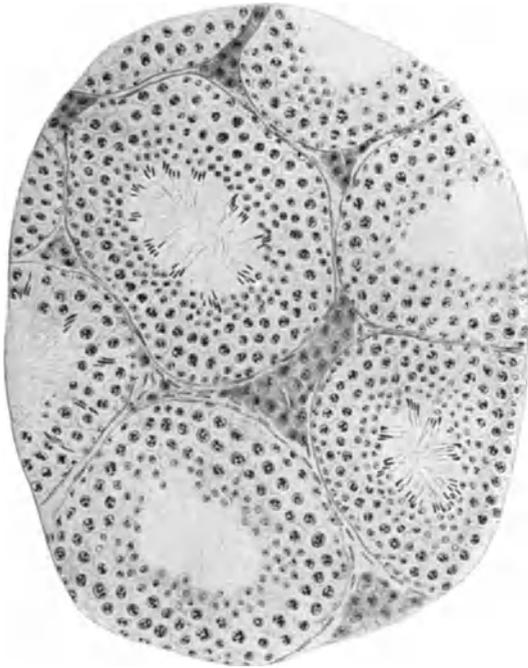


Abb. 158. Vasoligaturversuche von BOUIN und ANCEL.

Kontrollbild: Hoden eines erwachsenen Kaninchens. Normale Spermatogenese und spärliche interstitielle Leydigzellen. (Aus BIEDL: Innere Sekretion.)

Hunden im Pubertätsalter schwanden die Samenelemente der Reihe nach; nur die Sertolizellen blieben erhalten und die Leydigzellen beharrten; die Geschlechtscharaktere blieben erhalten, die Brunst war oft stärker. Nach diesen Versuchen schrieben BOUIN und ANCEL die Hormonproduktion natürlich entweder den Sertoli- oder den Leydigzellen zu, und zur Entscheidung zwischen diesen beiden machten sie sich das Phänomen der kompensatorischen Hypertrophie zunutze, indem sie an 6 monatigen Kaninchen unilaterale Vasoligatur

ausführten, ohne zu den Geschlechtscharakteren Stellung zu nehmen. Dasselbe gilt für BOUINS erste Arbeit (1897). MARASSINI (1902) meinte ebenso wie OBOLENSKY, VINCENT und COPEMAN und später BOUIN und ANCEL, daß die variierenden Resultate daher rührten, daß der N. spermaticus mitunter beschädigt würde; TOURNADE (1903) fand eine Erklärung darin, daß sich nach erfolgter Ligatur dem Hoden zunächst oft „Spermacysten“ bildeten, die SAND auch gefunden hat, und durch deren Bildung der schädliche retrograde Druck in den Tubuli, die Spermatase, entlastet wurde; wenn sie sich nicht bildeten, wirkte die Spermatase stärker; sie scheinen allerdings sehr inkonstant zu sein.

Im großen ganzen hat man sich das bekannte Phänomen, daß ein Drüsengewebe degeneriert, wenn man den Abfluß seines Sekrets hindert (RIBBERT) zunutze gemacht. Die grundlegenden Arbeiten zur Beleuchtung der Vasoligatur rühren von BOUIN und ANCEL her (1903 bis 1904 und später.) Durch doppel-seitige Vasoligatur bei 1—12 Monate lang beobachteten Kaninchen, Meerschweinchen und

<sup>1)</sup> In bezug auf Einzelheiten sei auf BOUIN und ANCELS Originalarbeiten in Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903—1904 hingewiesen; eine Übersicht von SAND findet sich in Exper. Stud. über Geschl. bei Säugetieren. Monographie, Kopenhagen 1918 und 1921 im Journ. de physiol. und ferner in Internal Sec. of the Sex Glands. London 1924, von LIPSCHÜTZ.

mit kontralateraler Kastration ausführten, geleitet von dem ingeniösen Gedanken, daß nur das Element, welches im Besitz der Hormonproduktion wäre, kompensatorisch hypertrophieren würde. Der Gedanke erwies sich als richtig: Nach 6–12 Monaten fanden sie in dem unterbundenen Hoden: bis vollständigen Schwund der Samenzellen, teilweise Degeneration der Sertolizellen und „kompensatorische Hypertrophie“ der Leydigzellen „durch Transformation der intertubulären Bindegewebezellen“ (Abb. 158 u. 159). Hiernach stellten sie ihre *Theorie* von den Leydigzellen („glande interstitielle“) als dem Sitz der Produktion der männlichen Sexualhormone auf, eine Theorie, die später trotz ihrem allerdings bedeutenden Interesse merkwürdig genug zu einem Zentrum in der sexuellen Endokrinologie und zum Gegenstand vieler recht nutzloser und übertriebener Erörterungen geworden ist.

Die von BOUIN und ANCEL gemachten Befunde wurden von TANDLER und GROSZ<sup>1)</sup> (1905) durch Versuche an erwachsenen und ein Jahr lang beobachteten Rehböcken bestätigt. 1918 nahm SAND<sup>2)</sup> sie in variierten Versuchsreihen an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten mit einer Beobachtungszeit bis zu einem Jahr wieder auf; SAND faßt sein Urteil dahin zusammen, daß die Vasoligatur ein launenhafter und langsam wirkender Eingriff ist, der erst nach der Pubertät durch die vorwärtsschreitende Spermastase zu wirken beginnt; oft vergeht ein halbes oder ein ganzes Jahr ohne Wirkung, die sogar ganz ausbleiben kann; er betont, daß seine Versuche über experimentellen Kryptorchismus weit schneller und sicherer

zum Ziele führen. In ein paar demonstrativen Fällen mit unilateraler Resektion und kontralateraler Kastration wurden BOUIN und ANCELS Befunde von äußerster Tubulusatrophie, gewaltiger Vermehrung der Leydigzellen, normalen Geschlechtscharakteren, einer sogar ungewöhnlich heftigen Brunst bestätigt, eine Beobachtung, die auch LACASSAGNE und KUNTZ gemacht haben; in diesen etwa ein Jahr beobachteten Fällen fand sich nicht einmal eine Andeutung von Regenerationsphänomenen, die von anderen Verfassern hingegen beobachtet wurden. SAND äußert, an dem letzteren Verfahren sei zu bemängeln, daß gleich-

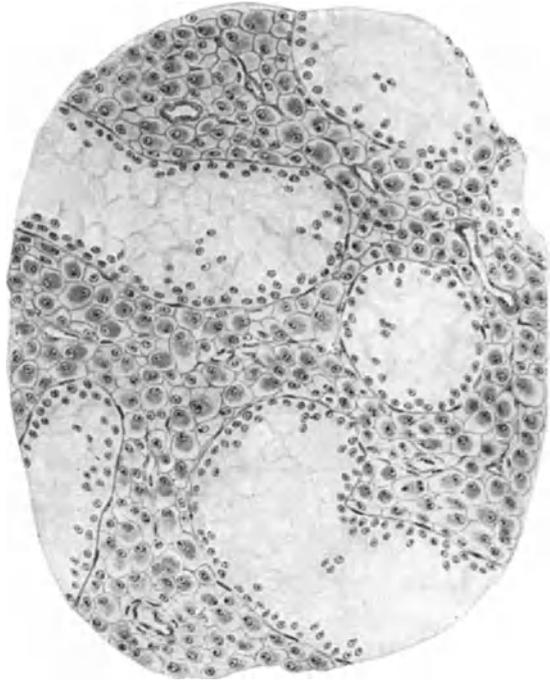


Abb. 159. Vasoligaturversuche von BOUIN und ANCEL:

*Hoden eines Kaninchens* einige Monate nach einseitiger Vasoligatur und gleichzeitiger kontralateraler Kastration. Die Samenkanälchen erweisen keine Spermato-genese, wesentlich nur Sertolizellen. Starke Hyperplasia der Leydigzellen. (Aus BIEDL: Innere Sekretion.)

<sup>1)</sup> TANDLER u. GROSZ: Biologische Grundlagen. Berlin 1913.

<sup>2)</sup> SAND: Zitiert auf S. 254.

zeitig zwei Eingriffe ausgeführt würden, die jeder für sich, die Ligatur sowohl wie die Kastration, eine ja fast immer bei irgendeiner Form von Tubulusatrophie eintretende Leydigzellhypertrophie ermöglichen könnten, während eine Hypertrophie ohne Tubulusatrophie gewiß nicht beobachtet worden sei. SAND stellt daher die für künftige fortgesetzte Prüfung der Frage notwendigen Versuchsreihen auf; gleichzeitig betont er, daß die meisten Versuchsbefunde zugunsten der Bedeutung der Leydigzellen für die Hormonproduktion verlieren.

STEINACHS<sup>1)</sup> Arbeit (1920) über die Vasoligatur zu Restitutionszwecken ist an anderer Stelle erwähnt worden (S. 350); seine Beobachtungen stehen in der Hauptsache im Einklang mit denen von BOUIN und ANCEL, TANDLER und GROSZ und SAND. Namentlich diese Arbeit hat in den letzteren Jahren eine fast unübersehbare Reihe neuer Arbeiten hervorgerufen, die die Fragen jedoch infolge der divergierenden Befunde und widersprechenden Folgerungen alles andere als aufgeklärt haben. Ich verweise in dieser Beziehung auf Arbeiten von MASSAGLIA<sup>2)</sup> (1921), der beim Hahn Tubulusdegeneration nach Vasoligatur fand, von BERBLINGER<sup>3)</sup>, BOLOGNESI<sup>4)</sup>, KUNTZ<sup>5)</sup>, TIEDJE<sup>6)</sup> und WEHNER (1921) u. a. Die Nichtübereinstimmungen finden sich teils in den cytologischen Befunden betreffs der Tubulusatrophie und der Leydigzellen, teils in den Anschauungen von Regeneration nach der eingetroffenen Degeneration und von dem Sitz der Hormonproduktion. Viele bestätigen ANCELS Befunde und Theorien, während andere ihnen widersprechen. Die Versuche sind sehr ungleichartig. Wenn MOORE und QUICK (1924) z. B. anführen, daß die Ligatur bei Kaninchen nach 6 Monaten keine Degeneration des Samenepithels bewirkte, so ist das weder neu noch von irgendwelcher Bedeutung für die Frage, da diese Observationszeit viel zu kurz ist.

In bezug auf diese Punkte sind hier noch einige Bemerkungen am Platze. Die Tubulusatrophie ist in den äußersten Fällen nahezu vollständig; in den kleinen Lumina sieht man einen Überrest zugrunde gegangener Samenelemente, einige große, aufgeschwollene, degenerierte Zellen und schließlich Sertolizellen. Viele von diesen sind auch degeneriert, aber infolge ihrer Wandstellung mit leichterem Gelegentlich zur Ernährung durch die Wand sind sie oft teilweise erhalten geblieben und sind kaum vollständig zu beseitigen. Im grellsten Widerspruch hiermit stehen die ganz normalen, unbeschädigten hyperplastischen Massen von Leydigzellen mit dem bekannten Gepräge endokriner Zellen und mit osmierbaren Lipoidstoffen gefüllt.

Warum tritt dies Bild nicht immer ein? Dafür ließen sich zahlreiche Gründe anführen: Verschiedenheit der Tierart, Brunstzeit, Alter, Versuchstechnik und Dauer, Verletzung von Gefäßen oder Nerven usf. Das Nervenmoment ist besonders hervorgehoben worden; aber da die Phänomene trotz aller Berücksichtigung der Nerven eintraten, dürfte diese Ursache nicht die einzige sein. Eine vor kurzem (1924) von OSLUND geäußerte Anschauung, wonach die Vasoligaturwirkung davon abhängen sollte, ob die Hoden nach der Operation im Scrotum bleiben oder sich aus verschiedenen Gründen im Abdomen lagern, ist nach den vielen gut beobachteten Fällen zu urteilen, wo die stark veränderten Hoden sich stets im Scrotum befanden, entschieden verkehrt.

1) STEINACH: Verjüngung. Arch. f. Entwicklungsmech. 1920.

2) MASSAGLIA: Endocrinology Bd. 4. 1921.

3) BERBLINGER: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921.

4) BOLOGNESI: Journ. d'urol. 1921.

5) KUNTZ: Endocrinology Bd. 5. 1921.

6) TIEDJE: Dtsch. med. Wochenschr. 1921.

Die Regeneration des Samenepithels kann vermutlich auch von den angeführten Ursachen abhängig sein. Verschiedene Verfasser, wie z. B. SIMMONDS<sup>1)</sup>, STEINACH, TIEDJE u. a., meinen dieselbe schon nach kurzer Zeit beobachtet zu haben, wohingegen z. B. SAND selbst nach einem Jahr keine Spur davon hat nachweisen können; SAND bemerkt jedoch, daß es sich in Fällen ohne Ligaturwirkung vielleicht gerade um Regeneration der Samenelemente gehandelt hat.

Auf die Frage der Hormonproduktion komme ich später zurück. Aus der gegenwärtigen Darstellung der Vasoligaturfragen erhellt, daß dieselben noch erschöpfender Versuche harren, die sie in klarer und unwiderleglicher Weise zu deuten vermögen.

### b) Der experimentelle Kryptorchismus.

Ordnungsgemäß steigen die Hoden bei den Säugetieren vom Abdomen in die Testes herab; wenn das nicht geschieht, sprechen wir von Kryptorchismus. Bei einzelnen, den sogenannten „testiconden“ Säugern, wie z. B. dem Elefanten, geschieht es nie; andere, wie z. B. die Nagetiere, die zu unseren gewöhnlichsten Versuchstieren gehören, sind „fakultativ testiconde“; der Leistenkanal obliteriert nicht, die Hoden finden sich bald in der Bauchhöhle, bald im Scrotum. Bei den Vögeln befinden sich die Hoden stets in der Bauchhöhle.

Warum dieser Descensus testicularum für die Hoden bei den meisten Säugern so wichtig ist, ist bis heute ein Rätsel. Einige Verfasser [KYRLE<sup>2)</sup>, BROMAN<sup>3)</sup>, SAND<sup>4)</sup>] waren geneigt, den intraabdominalen Druck als Ursache der unten beschriebenen schädlichen Einwirkung anzusehen; PIANA<sup>5)</sup> meinte hingegen, dieselbe rühre davon her, daß die Temperatur des Abdomens höher wäre als die des Scrotums. Letztere Theorie wird unterstützt sowohl von CREW<sup>6)</sup> (1922) als auch durch neue Versuche von MOORE (1924), der das Scrotum als „Thermoregulator“ für die Hoden betrachtet. Aber warum dies nicht bei allen Säugern und bei den Vögeln überhaupt nicht der Fall ist, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Das Verhalten der Testikel und der Geschlechtscharaktere beim Kryptorchismus ist schon von der in der Natur häufig vorkommenden Abnormität her bekannt.

Der Bau der Hoden bei Kryptorchismus: Sie sind kleiner, von festerer Konsistenz und stärker pigmentiert. Mikroskopie: Es ist altbekannt, daß kryptorche Tiere meist steril sind, was mit den Verhältnissen der Spermatogenese übereinstimmt, die von einer Reihe Forschern (GURLT und GOUBAUX, NIELSEN u. a.) studiert sind, in der Beschreibung jedoch etwas voneinander abweichen; einige haben beginnende Spermatogenese beobachtet, andere embryonale Tubuli, wieder andere nur Sertolizellen an der verdickten Wand. Nach BOUIN und ANCEL<sup>7)</sup> ist der letztere Befund am häufigsten; die Atrophie nimmt mit dem Alter zu. Einige (FELIZET und BRANCA) finden die Leydigzellen wesentlich normal, viele hingegen, wie z. B. FINOTTI, LANGHANS, SAND, TANDLER und GROSZ vermehrt; die Befunde der letzteren, nämlich: das generative Gewebe meist in vorgeschrittener Degeneration begriffen, die Leydigzellen in den meisten Fällen vermehrt, erscheinen am richtigsten.

Trotz diesem Bilde entwickeln die akzidentellen Geschlechtscharaktere, das ganze Geschlechtsgepräge der Tiere, sich in der Regel ganz normal, und die Kastration derselben hat dieselbe Wirkung wie bei normalen Tieren. Viele

1) SIMMONDS: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1909—1910.

2) KYRLE: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1909—1912.

3) BROMAN: Entwicklung des Menschen. Wiesbaden 1911.

4) SAND: Experimentelle Studien usw. Kopenhagen 1918; Journ. de physiol. 1921.

5) PIANA: Clinica veterinaria 1891.

6) CREW: Journ. of anat. Bd. 56. 1922.

7) BOUIN u. ANCEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903—1905.

Tierärzte geben sogar an, daß ihre Brunst potenziert ist, was mit neueren experimentellen Erfahrungen übereinstimmt.

Zur Beleuchtung der männlichen Geschlechtscharaktere und der Sexualhormone hat man teils den „natürlichen“, teils den experimentellen Kryptorchismus benutzt.

Der natürliche Kryptorchismus ist besonders von BOUIN und ANCEL als Glied ihrer Untersuchungen über die interstitielle Drüse studiert worden, und zwar u. a. in folgender Weise:

30 kryptorche Schweine wurden in doppel- und einseitig kryptorche gesondert. Bei den letzteren wurde der herabgestiegene Hoden beseitigt; 6 Monate später fand man den übriggebliebenen Hoden hypertrophisch, und zwar wog derselbe bis doppelt soviel wie ein Hoden bei einem nichtoperierten, doppel-seitig kryptorchen Tiere. Mikroskopie: In den Tubuli nur Sertolizellen, nicht vermehrt; hochgradige Hyperplasie der Leydigzellen, nach BOUIN und ANCEL die Ursache der Gewichtsunterschiede. (Dies steht im Einklang mit SANDS experimentellem Kryptorchismus, s. unten.) — Bei einigen anderen Kryptorchen fanden BOUIN und ANCEL nur embryonale Zellen in den Tubuli, und endlich fanden sie bei einer Reihe „intermediärer“ kryptorcher Schweine Variationen in der Entwicklung der akzidentellen Charaktere proportional den Schwankungen in dem wiederum von der Leydigzellenmenge abhängigen Gewicht der Testikel und umgekehrt.

BOUIN und ANCELS<sup>1)</sup> umfassende Untersuchungen machen trotz den geringen Einwendungen, die man dagegen erheben kann, hinsichtlich der für die Hormonbildung des Hodens sicher großen Bedeutung der Leydigzellen einen recht überzeugenden Eindruck und stehen mit den Resultaten des *experimentellen Kryptorchismus* gut im Einklang.

Viel ältere einschlägige Arbeiten [PIANA (1891), GRIFFITHS und STILLING (1893)] beschäftigen sich nur mit der Degeneration der intratesticulären Elemente ohne Berücksichtigung der Leydigzellen oder der Geschlechtscharaktere. KYRLE (1912) geht etwas weiter, denn bei einseitigen Versuchen an Hunden untersucht er die Verhältnisse zwischen Samenkanälen und Leydigzellen, jedoch ohne eigentliche, endokrinologische Fragestellung. Nach Incision des Scrotums und Aufspaltung des Kanals schiebt er den Hoden in die Bauchhöhle hinein und schließt den Kanal. Er fand stets Leydigzellenhyperplasie proportional mit der Tubulusatrophie.

Er betrachtet die Leydigzellen im Sinne PLATOS<sup>2)</sup> als trophische Faktoren für das generative Gewebe, welches nach seiner Degeneration zu einer Regeneration mehrerer Leydigzellen bedarf, weshalb diese hyperplasieren. Sowohl in KYRLES Versuchen wie in denen anderer erscheint es nach dieser Theorie höchst merkwürdig, daß nicht einmal diese enormen Leydigzellenmassen imstande sind, eine solche Degeneration auch nur andeutungsweise hervorzurufen; sie erhalten hingegen trotz noch so vollständiger Degeneration der Samenelemente alle Geschlechtscharaktere auf normaler Höhe.

SAND<sup>3)</sup> (1918) benutzte den experimentellen Kryptorchismus in eigentlichem Sinne zur Beleuchtung der endokrinen Frage.

*Technisch* sehr einfach stellt SAND denselben durch eine kleine Laparotomie, Hinauf-schieben des Hodens in die Bauchhöhle und darauffolgendes Schließen des inneren Ringes des Kanals her. Es wurden folgende Versuchsreihen probiert: 1. Occlusio canal. ing. bilateralis; 2. Occlusio can. ing. unil.; 3. do. kombiniert mit Resectio vasis defer. contra-

<sup>1)</sup> PLATO: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 48. 1896.

<sup>2)</sup> SAND: Zitiert auf S. 254.

<sup>3)</sup> BOUIN u. ANCEL: Zitiert auf S. 267.

lateralis und 4. do. kombiniert mit Castratio contralateralis. — Die Hoden wurden gemessen, gewogen, in FLEMMINGScher Lösung fixiert und mikroskopiert.

SANDS Hauptresultate waren folgende: Alle Grade von Kryptorchismus abdominalis mit den allgemein bekannten makro- und mikroskopischen Phänomenen wurden hervorgerufen; sie fingen augenblicklich an, sich so zu entwickeln, daß die „okkludierten Hoden“<sup>1)</sup> schon nach 3 Monaten an Größe und Gewicht bis zu  $\frac{1}{3}$  der normalen Kontrollhoden vermindert waren. Die Atrophie der Samenkanäle war stets von einer Hyperplasie von Leydigzellen begleitet, die nach Okklusion bei Erwachsenen am ausgesprochensten, bei infantil Operierten geringer war und übrigens mit der Dauer der Okklusion und dem Grad der Tubulusatrophie zunahm (Abb. 160). In einigen Fällen von einseitiger Okklusion mit kontralateraler Kastration wurden Phänomene hervorgerufen, die sich als eine

allen Anschein nach auf die Leydigzellenmassen zurückzuführende kompensatorische Hypertrophie erklären ließ. Alle die Versuchsgruppen bestätigten in hohem Grade die Theorie von den Leydigzellen als dem wesentlichsten Faktor für die Produktion der männlichen Sexualhormone. SAND betont schließlich, von wieviel schnellerer, sicherer und daher günstigerer Wirkung seine Versuchstechnik zur Eliminierung des generativen Gewebes bei Studien über die Sexualhormone ist als die

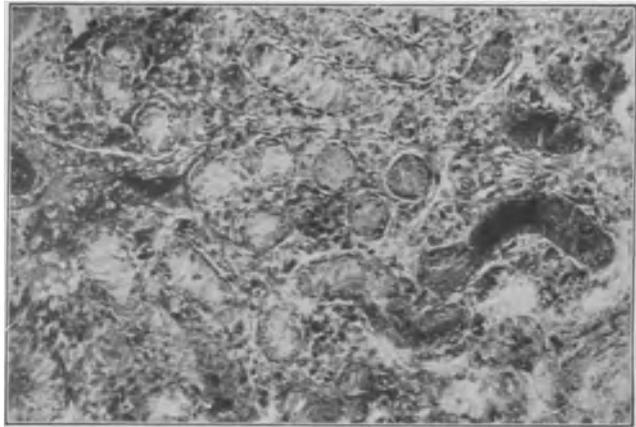


Abb. 160. „Experimenteller Kryptorchismus“, hervorgerufen bei einem infantilen Meerschweinchen durch 11monatige doppelseitige Oclusio canalis inguinalis.

Die Mikrophotographie zeigt ein Übersichtsbild des Hodenpräparates: Man sieht die stark atrophischen, von ungeheuer vermehrten, breiten Streifen von Leydigzellen umgebenen Hodenkanälchen. — Zum Vergleich diene Abb. 154: normaler Meerschweinchenhoden (ebenso stark vergrößert). (Nach SAND.)

Vasoligatur, Röntgenisation und Transplantation. Zu Restitutionszwecken (s. S. 344) hat man (BROMAN, SAND) deshalb auch ventiliert, diese Technik anzuwenden. Neuerlich (1924) hat MOORE diese Versuche wieder aufgenommen und als neu und interessant gefunden, daß die atrophischen, „okkludierten“ Hoden aufs neue regenerieren können, wenn sie in das von ihm wie von PIANA und CREW als Thermoregulator betrachtete Scrotum zurückgeführt werden.

Der experimentelle Kryptorchismus hat wohl weit deutlichere Resultate geliefert als die Vasoligatur, aber er ist auch noch kein abgeschlossenes Gebiet.

Im Anschluß an die Abschnitte über Experimente zur Beleuchtung der männlichen Geschlechtscharaktere wollen wir die sekundäre Frage, wo die für

<sup>1)</sup> In dem intratubulären Gewebe fanden sich stets zwischen den breiten Leydigzellenstreifen zerstreut zahlreiche eosinophile Zellen. SAND ist anzunehmen geneigt, daß dieselben ein Zwischenglied in der Umwandlung der Bindegewebszellen in Leydigzellen bilden, besonders wenn eine Hyperplasie der letzteren stattfindet. (Journ. de Phys. 1921).

das Geschlechtsgebiet so wichtigen Hormone in den Hoden gebildet werden, mit anderen Worten, welche Gewebe *die männlichen Sexualhormongewebe* darstellen, kurz betrachten.

Früher neigte man einer generellen Auffassung von der inkretorischen Funktion der Keimdrüsen zu, aber in den letzten Jahrzehnten hat man die Wahrnehmung gemacht, daß vielleicht auch in dieser Hinsicht gesondert werden muß zwischen den generativen Zellen (den Spermatozoen und den Ovula), die nach dem Reifwerden stets von dem Organismus ausgestoßen werden, und den unbeweglicheren Geweben (den Sertoli- und Leydigzellen im Hoden; dem Thecaluteingewebe und den Corpora lutea im Eierstock), die immerhin Gegenstand gewisser konstanter oder periodischer Veränderungen sein können.

In bezug auf die Hoden fand zu Anfang dieses Jahrhunderts ein prinzipieller Umschwung in der Auffassung des bis dahin in endokriner Hinsicht als Einheit aufgefaßten ganzen Organes statt, der auf den erwähnten, grundlegenden Untersuchungen BOUIN und ANCELS, welche meinten, die Hormonproduktion bei den Säugern den Leydigzellen, „la glande interstitielle“, zuschreiben zu müssen<sup>1)</sup>, fußte. Diese im großen ganzen wohl begründete Theorie fand in den folgenden Jahren bedeutende Unterstützung u. a. bei führenden Sexualbiologen, wie z. B. TANDLER und GROSZ, RICH. GOLDSCHMIDT, HIRSCHFELD und nicht zum wenigsten bei STEINACH (1912 usw.), der sich in weitreichenden Forschungen der Theorie BOUIN und ANCELS sehr näherte und dieselbe unter dem vielleicht nicht ganz glücklich gewählten Namen der „Pubertätsdrüse“, die die Hormongewebe beider Gonaden umfaßt, weiter ausbildete. Auch BIEDL (1913–1916) schloß sich in seinem klassischen Werk BOUIN und ANCELS Anschauungen, denen er zudem in originellen theoretischen Betrachtungen eine umfassende Perspektive gab, an. Schließlich gaben SAND (1918) in seinen experimentellen Arbeiten und LIPSCHÜTZ (1919) in einer theoretischen Monographie der auf BOUIN und ANCELS Theorie aufgebauten Entwicklung ihre weiter ausformende Zustimmung; viele andere Anhänger der Theorie haben, jeder auf seinem besonderen Felde, Beiträge dazu geliefert. Die ältere, ursprünglich von PLATO herrührende Theorie von der ausschließlich trophischen Bedeutung der Leydigzellen, der FRIEDMANN und KYRLE später beitraten, hatte nur wenige Anhänger<sup>2)</sup>.

So war die Sachlage recht klar und fixiert für weitere Forschung bis etwa 1920, als STEINACHS Arbeit über „Verjüngung“ erschien. Dieselbe rief teils durch allgemeine Betrachtungen, teils durch das Gewicht, welches darin auf die Leydigzellen gelegt wurde, eine plötzliche Veränderung in diesem Verhältnis hervor, und zwar wesentlich von deutscher Seite. Die nüchterne, wissenschaftliche Arbeit ist seitdem in einen Streit ausgeartet, der eines gewissen, tendenziösen Gepräges leider nicht ganz entbehrt. Es ist recht eigentümlich zu beobachten, wie BOUIN und ANCELS Theorie von Unkundigen als STEINACHS Pubertätsdrüsenlehre angegriffen wird, auf die man das allzu schwere Geschütz richtet und somit der „Leydigfrage“ eine Bedeutung beimißt, die ihr gar nicht zukommt. Klarer ist die Sache dadurch keineswegs geworden. — Es dürfte sich aber doch wohl um eine vorübergehende Episode handeln. —

<sup>1)</sup> Der erste Gedanke in dieser Richtung findet sich in Wirklichkeit bei REINKE (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 42. 1896), und er ist auch bei SHATTOCK (Brit. med. Journ. 1897) angedeutet.

<sup>2)</sup> VOINOW (Arch. de Zool. exp. Bd. 3) maß seinerzeit den Leydigzellen eine den im Blut befindlichen Toxinen gegenüber entgiftende Funktion bei; ähnliche Anschauungen sind von modernen Verfassern [KOLMER (Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 69. 1923) und KITAHARA (Arch. f. Entw. Bd. 52. 1923), СЕРЖА (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 98. 1923)] geäußert worden.

Das große Material ist zum Teil in vorstehendem bearbeitet worden; wir müssen uns hier auf eine kurze Orientierung über den jetzigen Stand der Frage beschränken.

Zu einer Lösung des Problems, ob die generativen Zellen, die Sertolizellen oder die Leydigzellen, oder möglicherweise eine Kombination von beiden die Urheber der männlichen Sexualhormone sind, hat man auf vielen theoretischen wie experimentellen Wegen, zu gelangen versucht. Wie SAND sowohl in bezug auf den Hoden wie auf das Ovar oft hervorgehoben hat, ist es an und für sich ganz unbiologisch und die Vorstellung ganz unwahrscheinlich, daß eine für den Organismus so wichtige Funktion wie die Hormonproduktion auf Zellen beruhen sollte, die, wie die Spermatozoen und die Ovula, sich unaufhörlich vom Organismus ablösen und ausgestoßen werden; zumal da diese Zellen sehr wenig widerstandsfähig sind und nicht anzunehmen ist, daß sie zu ihren fundamentalen Prozessen, der Reduktionsteilung und ihrem Heranreifen zu fertigen Keimzellen, den Organismus mit chemischen Produkten versorgen können, sondern von denen eher anzunehmen ist, daß sie selbst das Bedürfnis haben, die Stoffe anderer Zellen an sich zu ziehen.

Die Morphogenese der generativen Zellen ist allbekannt; wahrscheinlich müssen die Sertolizellen auf dieselbe Weise abgeleitet werden. Einige Verfasser leiten die Leydigzellen vom Keimepithel ab, andere halten sie für transformierte Bindegewebszellen; diese Frage ist noch nicht entschieden, und es fehlt bis jetzt an einer Richtschnur zu ihrer Lösung. Die meisten haben das Vorhandensein der Leydigzellen vor dem der Keimzellen nachgewiesen.

Cytologisch lassen die generativen Zellen sich schwer in das gewöhnliche Bild endokriner Glandelelemente einordnen, während die Sertolizellen als solche nicht abzuweisen sind und die Leydigzellen alle Bedingungen erfüllen.

Man hat auch versucht, Nutzen aus der vergleichenden Anatomie und Physiologie zu ziehen, und viele machen den Fehler, die Verhältnisse für alle Tierklassen zu verallgemeinern; dies ist wohl nicht tunlich, denn es ist unverkennbar, daß die Verhältnisse in ihrer Geschlechtsentwicklung und deren morphologischer Basis ganz verschieden sind. Jede Klasse, ja vielleicht sogar jede einzelne Art ist für sich zu beurteilen. Es ist jedenfalls unrichtig, von den Insekten, bei denen die sexuelle Entwicklung von den Gonaden unabhängig zu sein scheint, Schlüsse auf die Säugetiere zu ziehen. Daß den Insekten die Leydigzellen fehlen, besagt selbstredend nichts über ihre Funktion bei den Säugern. Ebenso verkehrt ist es, die Verhältnisse im Hoden des Regenwurmes oder das BIDDERSche Organ bei den Amphibien, dessen Funktion übrigens nicht ganz aufgeklärt ist, mit einzubeziehen [HARMS<sup>1)</sup> kontra GUYÉNOT u. PONSE<sup>2)</sup>]. Es lassen sich nicht einmal sichere Schlüsse zwischen Säugern und Vögeln ziehen; man braucht nur daran zu denken, daß die ganz verschiedenen Reaktionen z. B. bei Kastration wahrscheinlich auf die verschiedene Heterozygotie bei diesen beiden Klassen zurückzuführen ist. Selbst innerhalb der Säugetierklassen machen sich durch zahlreiche variierende Verhältnisse in der Anatomie, in der Entwicklung, in der Lebensweise, der Brunst und in den Ruheperioden so viele entscheidende Faktoren geltend, daß die gegenseitige Beurteilung auch hier ungeheuer schwierig ist und kaum zu einer brauchbaren Grundlage führen dürfte.

Eine einwandfreie Entscheidung hat die Heranziehung aller dieser Verhältnisse nicht gebracht. Dasselbe gilt für die Bewertung genereller, pathologischer Zustände, der Intoxikationen, wie z. B. des Alkoholismus, der alle Gewebe des

<sup>1)</sup> HARMS: Experimentelle Untersuchungen usw. Jena 1914.

<sup>2)</sup> GUYÉNOT u. PONSE: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89. 1923. — PONSE: Rev. suisse de zool., Okt. 1924.

Organismus angreift; die Resultate, die sich aus der Untersuchung eines solchen total kranken Organismus ergeben, wo die krankhaften Phänomene in einem einzelnen Organ, in casu den Gonaden, sich also nur in kranken Geweben abspielen können, sind für die Beurteilung der Funktionen in gesunden Organismen ohne Interesse. Ein ähnliches Raisonement kann Hungerexperimenten sowie der Mästung (Gänse) gegenüber geltend gemacht werden; diese Organismen sind den normalen, vitalen, in casu den sexuellen Reaktionen gegenüber generell abnorm und die Versuche deshalb für die vorliegende Frage wertlos, wenngleich sie in anderer Hinsicht ein gewisses Interesse haben mögen. — Sogar die Beurteilung der Gonaden bei gewissen konstitutionellen Krankheiten, wie z. B. bei Eunuchoidismus und ähnlichen, ist zweifelhaft, denn in solchen Organismen sind sicher auch andere endokrine Organe abnorm, so daß das normale Zusammenspiel fehlt.

Von größerer Bedeutung sind in den Gonaden selbst lokalisierte und mit direkten Eingriffen in dieselben verbundene Versuche. Hier hat man auf mancherlei Weise den Versuch einer Eliminierung einiger der Elemente und einer „Reinkultur“ anderer Elemente zum Nachweis des Hormonproduktionsortes gemacht.

Die vielen Methoden, wie z. B. Röntgenisation, Vasoligatur, experimenteller Kryptorchismus, Transplantation, werden an anderer Stelle durchgenommen.

Nach einer kritischen und nüchternen Beurteilung alles dessen, was augenblicklich hinsichtlich dieser Versuche vorliegt, muß die Frage, ob es in bezug auf den Hoden gelungen ist, eines der streitigen Elemente zu isolieren, wodurch das Problem ja gelöst wäre, verneint werden, denn eine *absolute* Isolierung ist bisher nicht gelungen. Dies muß sowohl von Anhängern wie von Gegnern der verschiedenen Theorien anerkannt werden.

Am schwierigsten hat es sich natürlich erwiesen, das generative Gewebe zu isolieren; eine Isolierung desselben liegt nicht einmal in Verbindung mit den Sertolizellen vor; einzelne Befunde von relativen Isolierungen (in Versuchen oder bei Eunuchoidismus) sprechen eher zu ihren Ungunsten.

In bezug auf die Leydigzellen liegt die Sache etwas günstiger. Hier ist es immerhin vielen der auf diesen Gebieten kundigsten Forscher bei den genannten Eingriffen gelungen, das generative Gewebe so vollständig zu beseitigen, daß man berechtigt ist, von den Detritusmassen und übriggebliebenen Elementen, die entschieden keine Funktion haben können, abzusehen. Es hat keinen Sinn, bei solchen Versuchen davon sprechen zu wollen, daß die vorhandene Normalfunktion ein Resorptionsphänomen von seiten der zugrunde gegangenen Samenelemente sei, da man zahlreiche Beispiele von Wirkungen solcher Hoden nach einem Jahr und mehr kennt, wo jede Resorption längst aufgehört hat.

Aber weder die absolute Isolierung der Leydigzellen noch der in solchen Versuchen allerdings oft wesentlich degenerierten Sertolizellen ist gelungen, und sie wird auch schwerlich gelingen; die wandgelagerten Sertolizellen mit ihren leichten und unmittelbaren Ernährungsmöglichkeiten sind weit widerstandsfähiger als das Samenepithel. Und obwohl ein Phänomen wie die noch nicht ganz aufgeklärte kompensatorische Hypertrophie sehr viel besagt, so sind die bis jetzt vorliegenden Resultate nicht in absolutem Sinne entscheidend. Den Sertolischen Zellen ist also nicht jede endokrine Bedeutung abzuerkennen.

Aber kein gründlicher Kenner der klassischen Befunde bei allen diesen Versuchen, nämlich der leeren Tubuli, die in extremen Fällen nur Trümmer und oft degenerierte Sertolizellen sowie einzelne, degenerierte Spermatogonien enthalten, die ihrerseits von der durch den Tubulusschwund verursachten enormen Hyperplasie vollkommen normaler, mit allen endokrinen Kennzeichen versehener und in Verbindung mit den Blutgefäßen in stärkster Aktivität befindlicher

Leydigzellen umgeben sind, und des mit einem in jeder Hinsicht normalen Sexualzustand gepaarten Bildes, wird sich weigern, die biologische und physiologisch natürliche Erklärung, daß diese Zellen jedenfalls in den Säugetierhoden die für die Hormonproduktion überwiegende Bedeutung haben, anzuerkennen<sup>1)</sup>.

Die Untersuchungen sind noch nicht weit genug gediehen, als daß zu entscheiden wäre, ob der gleiche Gesichtspunkt in bezug auf andere Wirbeltierklassen geltend gemacht werden kann. Bedeutende neuere Arbeiten von der BOUIN-ANCELSchen Schule machen dies freilich bis zu den Fischen herab wahrscheinlich.

Wenn man ein vorläufiges, kritisches Urteil über das vorhandene große Material fällen soll, so muß dasselbe, wie Verfasser bereits vor mehreren Jahren äußerte, etwa folgendermaßen lauten:

Eine absolute Entscheidung über den Produktionsort der Hodenhormone liegt nicht vor. Wir müssen uns hier, wie so oft, mit einer relativen Entscheidung begnügen und können dann finden, daß sie sich der absoluten mehr oder weniger annähert. Zugunsten des Samenepithels selbst als Hormonproduzenten spricht so wenig, daß diese Möglichkeit fast mit Bestimmtheit abzuweisen ist. Es bleibt nun die Wahl zwischen Sertoli- und Leydigzellen oder einer Kombination beider, vielleicht mit dem Samenepithel als wenig bedeutendem Faktor; letzteres ist jedoch zweifelhaft. Die ursprüngliche PLATOSche Theorie, daß die Leydigzellen trophische Zellen für die intratubulären Elemente seien, dürfte niemand mehr zu leugnen wagen; PLATO und FRIEDMANN wiesen denn auch bereits den Übergang von Sekreten aus denselben in die Tubuli hinein nach. Ein entgegengesetzter Durchgang ist noch nicht sicher ermittelt worden. Hiermit steht auch im Einklang, daß die intratubulären Elemente sich ohne Leydigzellen nicht halten zu können scheinen. Wenn sie trotz gut erhaltenen solchen zugrunde gehen können, ja bei der starken Hyperplasie jener meist nicht einmal regenerieren, so ist das auf den Umstand zurückzuführen, daß das schädliche Moment, z. B. der vermehrte intratubuläre Druck, eine Art „höherer Gewalt“ darstellt. Alles in allem ist die Existenz der intratubulären Zellen von den Leydigzellen abhängig; diese können jahrelang nur in Verbindung mit mehr oder weniger degenerierten Sertolizellen einen normalen Geschlechtszustand, also eine normale Hormonproduktion, aufrechterhalten.

Möglicherweise werden die intratubulären Zellen in einer Weise von den Leydigzellen mit mehr oder weniger fertigen Hormonstoffen gleichsam — *sit venia verbo* — „hormon geladen“; dies wäre dann eine einfache Erklärung dafür, daß auch eine plötzlich einsetzende Resorption von intratubulären Zellen (z. B. sogleich nach Vasoligatur oder Transplantation) eine vermehrte Hormonwirkung herbeiführen kann, gleichviel ob die Leydigzellen vermehrt sind oder nicht. Eine gewisse Tätigkeit von seiten der Sertolizellen ist nicht bestimmt abzuweisen, sie ist jedoch nicht sehr wahrscheinlich. Ebensowenig ist ganz auszuschließen, daß eine gewisse Wechselwirkung zwischen den intra- und extratubulären Elementen besteht, so daß sie einander unter Umständen ersetzen können, und zwar in derselben von BUCURA und SAND hinsichtlich der Ovarienelemente angeführten Weise. Kurz: *Die Leydigzellen verkörpern nach allem zu urteilen*

<sup>1)</sup> Unter dem Eindruck der zugunsten der Leydigzellen schwer ins Gewicht fallenden Tatsachen nehmen eine Reihe Forscher wie HARMS<sup>1)</sup>, ROMEIS, TIEDJE u. a. einen mittleren Standpunkt ein, wonach die Leydigzellen nicht nur trophisch, sondern auch resorptiv-sekretorisch sein sollen. HARMS, der vor einer Unterschätzung der Leydigzellen warnt, geht sogar so weit, anzunehmen, daß die Testishormone „als Prosekret in die Zwischenzellen gelangen, wo besagtes Prosekret zum definitiven Inkret umgebildet wird“. Er hat mehrfach feststellen können, daß die Zwischenzellen ihr Sekret an die sie reichlich durchziehenden Capillaren abgeben.

<sup>1)</sup> HARMS: Fortschr. d. naturwiss. Forsch. Bd. 11. 1922.

*den wichtigsten Faktor in der Ernährung der intratubulären Zellen und in der endokrinen Funktion des Hodens, jedenfalls bei den Säugern, und möglicherweise bei der ganzen Reihe der Wirbeltiere.*

Die absolut endgültige Lösung des Problems ist noch nicht gefunden; zu derselben, die die bisherigen Forscher durch morphogenetische, cytologische, vergleichende anatomische und physiologische Untersuchungen, oft unter ideefixierter, besonderer Berücksichtigung vielleicht recht bedeutungsloser quantitativer Phänomene herbeizuführen gesucht haben, müssen künftige Forschungen sicher in weit höherem Grade auf ganz andere und noch verwickeltere Gebiete, besonders im Rahmen der modernen Biochemie, hinübergreifen.

### Die Ovarientransplantation.

Während mit den Hodentransplantationen schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts (1849) begonnen wurde, datieren die ersten Ovarientransplantationen erst aus dem Jahre 1895, wo solche von drei Forschern, KNAUER<sup>1)</sup>, MORRIS<sup>2)</sup> und ROMANES, und zwar unabhängig voneinander, versucht wurden. ROMANES erzielte negative Resultate, MORRIS versuchte Ovarientransplantationen mit positiven Resultaten an Frauen; KNAUER aber war der erste, welcher die Frage auf der Basis von Tierexperimenten einer genauen Prüfung unterzog. Die Initiative dazu war klinisch-therapeutisch und von dem Wunsche diktiert, durch solche Versuche eine reelle Grundlage für eine Transplantationstherapie gegen die Ausfallsymptome nach doppelseitiger Ovariectomie, der gegenüber CHROBAK mit unsicherem Resultat Fütterung mit Ovarialschubstanz angewandt hatte, zu schaffen.

Übrigens waren die Ziele verschieden; einerseits wünschte man nur, die Transplantationsmöglichkeit mit Reifwerden der Follikel oder gar Gravidität zu konstatieren, andererseits hat man außer der Autotransplantation die Möglichkeit von Iso- und Allotransplantationen untersucht. Während dieser Versuche wurde das Interesse für die Wirkung der Transplantate zunächst auf den Uterus und später auf andere Geschlechtscharaktere allmählich geweckt, so daß die Experimente mehr und mehr auf das Gebiet der Endokrinologie hinübergreifen; jedoch erst spät, und nur in wenigen Arbeiten, richtete sich die Aufmerksamkeit darauf, die Anatomie der Transplantate, ihren Gehalt an den drei Ovarienelementen — Follikeln, Thecaluteingewebe („interstitielles Gewebe“) und Corpora lutea — mit den Wirkungsbefunden in Verbindung zu setzen und die Transplantationen auf die Weise zu dem Zwecke auszunutzen, das oder die hormonegebenden Gewebe zu finden.

Die Zahl der in den verfloßenen 30 Jahren veröffentlichten Arbeiten über Eierstocktransplantationen, die die weiblichen Geschlechtscharaktere voll, ja fast erschöpfend beleuchten, ist bis ins Ungeheure gewachsen. Eine Übersicht über das große Material kann nur summarisch sein; der Anschaulichkeit halber wird es in 1. Autotransplantationen, 2. Isotransplantationen und 3. Allotransplantationen bei Säugetieren einschließlich des Menschen eingeteilt. Hieran anschließend wird eine Beschreibung der Versuche an Vögeln und andern Wirbeltieren folgen.

Die *Technik* ist, wie schon erwähnt wurde, viel leichter als bei Hodentransplantation. Der Eierstock ist ein viel stabilerer Gegenstand, dessen festes Gewebe sich besser behandeln läßt, der leichter Vascularisation annimmt und nicht so leicht und schnell nekrotisiert wie der Hoden. Die bei kleineren Tieren geringe Größe des Organs gestattet die totale Implantation, während bei größeren Tieren Spaltung oder gar Zerteilung erforderlich ist. Man hat die Implantation sowohl subcutan, subfascial auf scarifizierter Muskulatur wie intraperitoneal (Abb. 161) ausgeführt; es haben auch Transplantationen in Organe wie z. B. Niere,

<sup>1)</sup> KNAUER: Zeitschr. f. Gynäkol. 1896; Arch. f. Gynäkol. 1900.

<sup>2)</sup> MORRIS: New York med. journ. Bd. 62. 1895.

Milz, ja sogar Hoden (intratesticuläre Ovarientransplantation ad mod. SAND) stattgefunden. Und endlich hat man die CARRELSche Methode mit direkter Gefäßüberleitung versucht.

KNAUERS grundlegende Versuche (1895) wurden intraperitoneal und muskulär an erwachsenen Kaninchen mit einer Observationszeit von 3—6 Monaten ausgeführt. In den ersten drei Fällen setzten die Ovarien die Follikelentwicklung fort; von der inkretorischen Funktion wird nicht gesprochen. 1898 teilt KNAUER eine Transplantation mit Gravidität und Geburt, und im Jahre 1900 zwölf neue Kaninchenfälle mit, die bis zu 3 Jahren beobachtet wurden. Mikroskopisch waren viele der Follikeln degeneriert; reichliches Stromagewebe. KNAUER berührt hier die inkretorische Frage und gibt völlige Erhaltung von Uterus und Mammae an.

Seine Versuche wurden von einer Reihe Autoren bestätigt. Mit wechselnder Technik haben die meisten an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten, einige an Hunden, Affen und Schafen experimentiert.

GRIGORIEFF<sup>1)</sup> (1897) hat als erster bei 4 aus einer Reihe von 9 positiven Versuchen die Graviditätsmöglichkeit nachgewiesen, die bald danach auch KNAUER, MC CONE<sup>2)</sup> (1899), CASTLE und PHILLIPS<sup>3)</sup> (1911) gelang. Mikroskopie: Follikel, Thecaluteingewebe und Corpora lutea. ARENDT<sup>4)</sup> (1898) hatte in 11 Fällen vollständigen Mißerfolg, während RIBBERT meist positive Resultate erzielte. Er war der erste, der die Eierstöcke systematisch nach verschiedenen Zeit-

räumen einer mikroskopischen Untersuchung unterwarf. Die großen Follikel und Corpora lutea gehen schon früh zugrunde, die kleinen Follikel nach ca. 30 Tagen: eine nach der jetzt hinlänglichen Einheilung der Gefäße fortschreitende Entwicklung. Hierzu sei bemerkt, daß es schwerlich richtig sein dürfte, wenn KATSCH in dieser Beziehung allgemeine Regeln aufstellt; dazu sind diese Verhältnisse in zu hohem

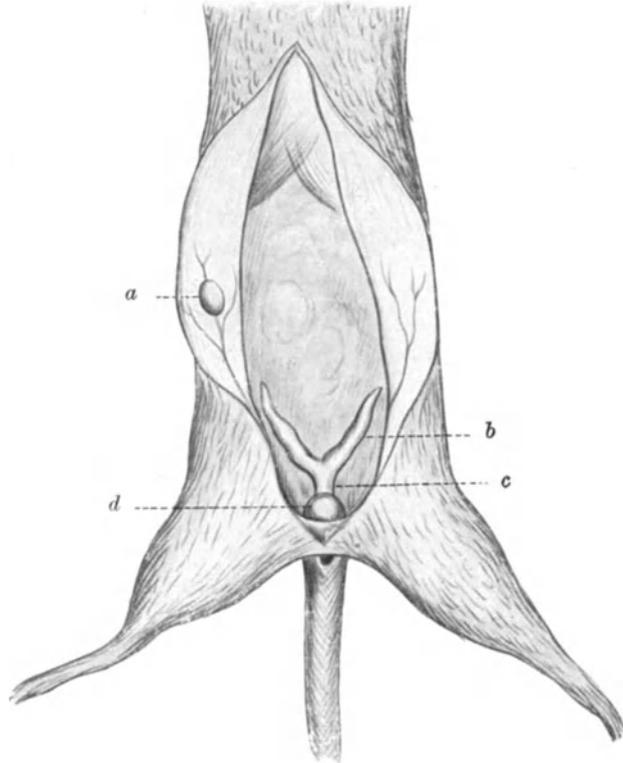


Abb. 161. Zeichnung einer Ratte (nat. Größe) bei der Sektion. Positive Ovarienautotransplantation. a Das an der Gefäßteilungsstelle intraperitoneal gelegene, gut angewachsene, transplantierte Ovar. b Cornu. c Corpus des gut entwickelten Uterus. d Vesica. Darunter die Hautfalten, die die rudimentäre Clitoris normalerweise vollständig verdecken. (Nach SAND.)

<sup>1)</sup> GRIGORIEFF: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1897.

<sup>2)</sup> MC CONE: Americ. Journ. of Obstetr. 1899.

<sup>3)</sup> CASTLE u. PHILLIPS: Carnegie Inst. Publ. 1911.

<sup>4)</sup> ARENDT: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte Bd. 70. 1898; Bd. 77. 1906.

Grade von den angewandten Methoden, dem Alter der Tiere und zahlreichen, oft zufälligen Ursachen, die ein mehr oder weniger schnelles Einheilen der Gefäße veranlassen, abhängig. Im allgemeinen habe ich die Erfahrung gemacht, daß selbst das nur capilläre Einheilen schwerlich vor dem 3.—4. Tage in Gang kommt; viele Follikel, besonders tertiäre (GRAAFsche), haben an dem Zeitpunkt so stark gelitten, daß sie degenerieren, von den kleineren, sekundären und primären Follikeln verbleiben einige mehr oder weniger widerstands- und weiterer Entwicklung fähig, wenn die Gefäßzufuhr nach etwa 3 Wochen ganz zureichend wird.

Bei weiteren Versuchen erzielte RUBINSTEIN<sup>1)</sup> (1899) positive Resultate, indem er die Ovarien nur lose in das Abdomen legte. HALBAN<sup>2)</sup> verwendete als erster junge Tiere und transplantierte zielbewußt mit Hinblick auf das Verhalten der Geschlechtsmerkmale. Aus einem positiven Versuch schließt er auf die endokrine Wirkung des Eierstocks auf die Entwicklung der Geschlechtscharaktere. 1901 teilt er 2 positive Versuche an Affen mit beibehaltener Menstruation mit. Durch Transplantation embryonaler Eierstöcke erzielte FOÁ (1901) 5 Monate später Trächtigkeit bei Kaninchen.

MC CONE (1899), W. SCHULTZ<sup>3)</sup> (1900—1902), AMICO-ROXAS (1901), KATSCH (1901) und BASSO<sup>4)</sup> (1906) berichten von teilweise positiven Versuchen, die ohne besonderes Interesse sind. LIMON<sup>5)</sup> (1904) beschäftigt sich in seinen 5 Kaninchenversuchen hauptsächlich mit der Morphologie der interstitiellen Zellen; er ist der erste, der die Frage aufwirft, welchem Element man die Hormonproduktion zuschreiben soll und neigt selbst der Ansicht zu, daß die genannten Zellen dabei in Frage kommen müssen, hat aber keine Isolierungsversuche gemacht. CARMICHAEL (1907) wies in 80% seiner Versuche fibröse oder cystische Degeneration nach.

MARSHALL und JOLLY<sup>6)</sup> (1908) hatten 8 positive in einer Reihe von 20 während 2—6 Monaten beobachteten Rattenversuchen. Die mikroskopischen Befunde wechselten in bezug auf die verschiedenen Elemente.

Die negativen Versuche von FOGES (1908) mit Transplantation in die Milz, von VILLEMEN (1908), HIGUCHI (1910), NATRAS, SAUVÉ und KAWASOYE (1912) bieten nichts Besonderes. MC ILROY<sup>7)</sup> (1912) hat in einigen wenigen (6) Versuchen nach dem Sitz der Hormonproduktion gesucht; er meint, die „interstitial cells“ scheinen die Ernährung des Uterus zu kontrollieren; das Fehlen von Serienschnitten macht diese Versuche aber gar zu unsicher. Ein paar von TSCHERNIKOFF (1914) gemachte Versuche ergeben auch keine Resultate.

SAND<sup>8)</sup> hat in seiner Monographie über Geschlechtscharaktere bei Säugtieren (1918) auch die Eierstocktransplantation zu erneuter Untersuchung herangezogen. Seine Arbeit ist die erste, worin die vorliegenden Fragen, sowohl die physiologischen wie die anatomischen, Berücksichtigung finden. Es ist vor allem die einzige Arbeit, worin auf die Quantität der Transplantate, die mikrometrisch gemessen wurden, Rücksicht genommen ist, und SAND hat außerdem durch eine Untersuchung des wechselseitigen Verhaltens der Elemente in den Transplantaten im Vergleich mit den gefundenen Hormonwirkungen versucht, in die Frage

<sup>1)</sup> RUBINSTEIN: Petersb. med. Nachr. 1889.

<sup>2)</sup> HALBAN: Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 49.

<sup>3)</sup> SCHULTZ, W.: Zeitschr. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 11. 1900; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1902.

<sup>4)</sup> BASSO: Arch. f. Gynäkol. Bd. 77. 1906.

<sup>5)</sup> LIMON: Journ. de physiol. et pathol. gén. 1904, S. 864.

<sup>6)</sup> MARSHALL u. JOLLY: Transact. of the roy. soc. of Edinburgh Bd. 45. 1908.

<sup>7)</sup> ILROY: Journ. of obstetr. a. gynecol. of the Brit. Empire 1912—1913.

<sup>8)</sup> SAND: Experimentelle Studien (Monographie). Kopenhagen 1918; Journ. de physiol. 1921; Handwörterb. d. Sexualwiss. Bonn 1925.

nach dem Produktionsort der ovariellen Hormone tiefer einzudringen. Dies ist durch systematische Serienschchnittuntersuchungen des reziproken Verhaltens der Follikeln, des Thecaluteingewebes und der Corpora lutea in zusammen 167 Transplantaten geschehen. In extenso liegt diese Arbeit nur auf Dänisch vor und scheint deshalb wenig bekannt zu sein; sie soll hier etwas ausführlicher besprochen werden. Die *Technik* bestand in Laparotomie mit Ovariectomie; bei Ovarien mit Kapsel wurde an dieser, wie bei Albuginea testis, Punktur ausgeführt; Transplantationsstelle: intraperitoneal, subperitoneal (Abb. 161), subperimysär und

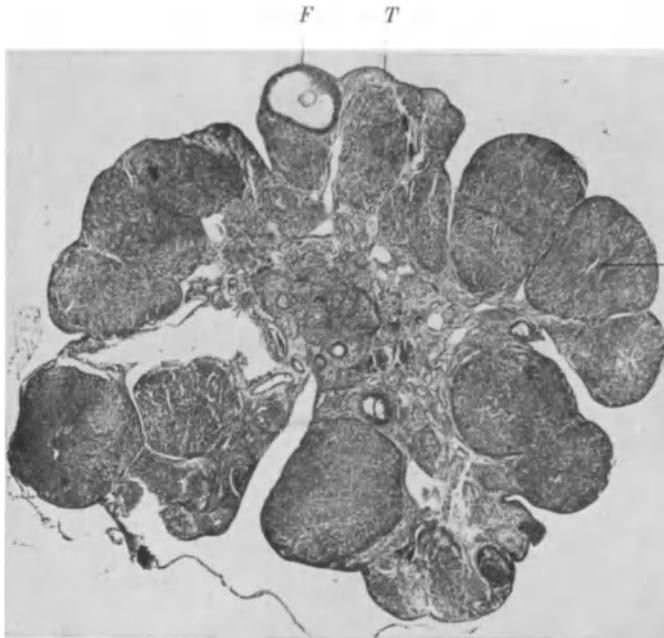


Abb. 162. Mikrophot. (Übersichtsbild) eines *normalen Ovars* von einer geschlechtsreifen Ratte. (Nach SAND.) — *F* Tertiärfollikel. — Bei *T* sieht man einen einzelnen atretischen Follikel und das ganze Zentrum des Bildes angefüllt mit zahlreichen, von einem Mantel von Thecaluteingewebe umgebenen Follikeln. — Namentlich in der Peripherie sieht man zahlreiche Corpora lutea (*C*), die das Bild vollständig beherrschen.

subcutan. An Meerschweinchen und Ratten, die bis  $6\frac{1}{2}$  Monate lang beobachtet wurden, wurden ausgeführt: I. Autotransplantationen, II. simultane Auto- und Isotransplantationen als Basis einer sicheren Bewertung des Unterschiedes derselben, ausgeführt an demselben Tier; III. homologe und heterologe Isotransplantationen.

Die letzteren Gruppen werden unten näher besprochen; eine gesammelte Bewertung findet sich am Schluß dieses Kapitels.

Die Autotransplantationen verliefen wie folgt: Von 14 Versuchen nahmen 12 einen physiologisch positiven Verlauf mit normaler Entwicklung der akzidentellen Charaktere.

In 9 Versuchen mit normaler Hormonwirkung fand sich reichliches Ovariengewebe bei gleichzeitigem Vorhandensein aller Elemente, von denen das Corpus luteum konstant bei weitem überwog [Abb. 162 u. 163 (Kontrollbilder) und Abb. 164]; in einem Versuch hatte das Transplantat ohne Corpus luteum normale Hormonwirkung ausgeübt; in zwei positiven Versuchen hingegen war das

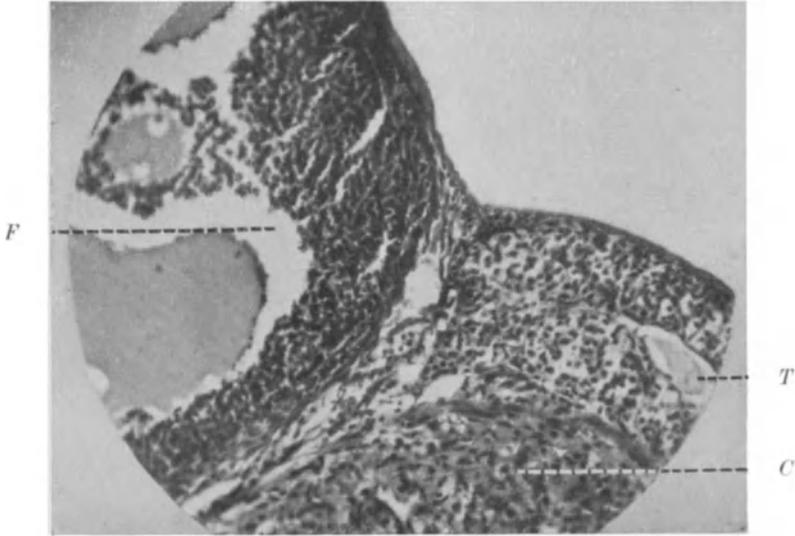


Abb. 163. Mikrophot. bei starker Vergrößerung der Partie zwischen *F* und *T* auf obiger Abbildung. — Man sieht den leicht wahrzunehmenden Unterschied in den Zellformen: Links, *F*, der Cumulus oophorus in einer Tertiärfollikel mit kleinen, rundlichen, protoplasmarmen Granulosazellen. Bei *T* einen zugrunde gegangenen Follikel, der von einem Mantel recht groß und klarer Thecaluteinzellen umgeben ist. Von diesem wiederum abweichend, abwärts bei *C*, eine Partie Corpus luteum mit weit größeren, protoplasmareichen Zellen. (Nach SAND.)

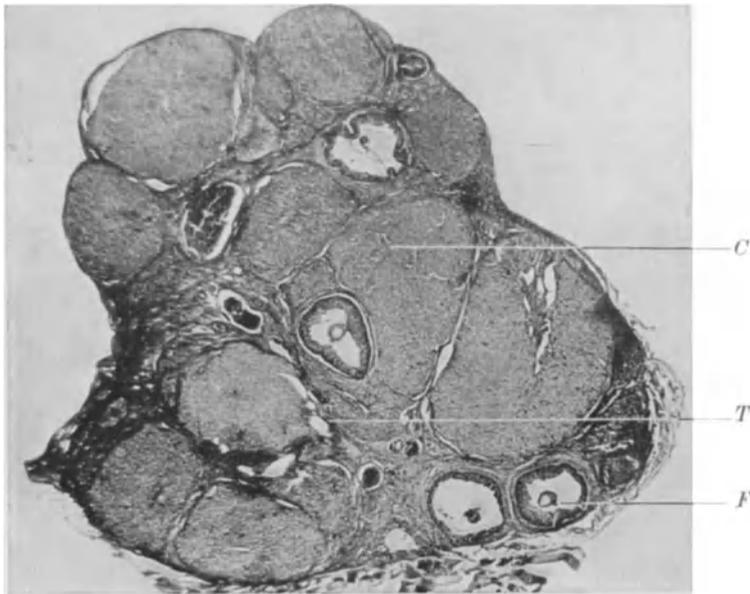


Abb. 164. *Positive Ovarienuotransplantation* (Ratte). Mikrophotographie. — Schnitt eines Ovarientransplantates, welches das in den Rattentransplantaten am häufigsten gefundene Bild zeigt. Zahlreiche, große Corpora lutea (*C*), viele Follikeln (*F*) und verstreut eine spärliche Menge Thecaluteingewebe (*T*). Nach unten hin sieht man die Transplantationsstelle. — Vgl. das Normalpräparat Abb. 162. (Nach SAND.)

Thecaluteingewebe nur als Spur vorhanden, und schließlich waren 2 Versuche negativ trotz einer ganz kleinen Menge von 2 oder 3 der Elemente, wahrscheinlich „le minimum efficace“ enthaltendem Gewebe.

Von Autotransplantationen bei Menschen wird unten die Rede sein.

### Die Ovarienisotransplantation.

Die ersten *homologen Isotransplantationen* (zwischen zwei Tieren von gleichem Geschlecht und derselben Art) mit positivem Resultat rühren von KNAUER<sup>1)</sup> (1900) her, nachdem solche mit negativem Resultat von ARENDT (1898) und von MARCHESE (1899) ausgeführt worden waren. Von seinen 13 Kaninchenversuchen hatten jedoch nur zwei teilweise positiven Erfolg. HERLITZKA, HALBAN (1900) und BASSO (1908) erzielten wesentlich negative Resultate; ersterer hatte sogar nur *ein* positives Resultat bei 40 Versuchen mit Meerschweinchen.

Andere Autoren berichten von positiven Resultaten, jedoch ohne mikroskopischen Befund, wie z. B. FISH (1899), und FOÁ teilt eigentümliche Befunde an embryonalen Kaninchenovarien mit. Bei Transplantation von solchen auf junge, kastrierte Tiere blieb der unreife Charakter der Ovarien erhalten (100), während dieselben bei erwachsenen Tieren den Charakter reifer Organe annahmen und bei alten Tieren in der „Menopause“ resorbiert wurden. Genaue mikroskopische Befunde davon gibt es nicht. AMICO-ROXAS (1901) und SCHULTZ (1902) teilen einzelne positive Fälle mit, wie auch MARSHALL und JOLLY (1908), während HIGUCHI<sup>2)</sup> (1910) Mißerfolg hatte. MAGNUS<sup>3)</sup> (1907) sowie CASTLE und PHILLIPS (1911) beschäftigten sich mit der Vererbungsfrage bei Isotransplantationen. Ihre spärlichen Resultate, die darauf ausgehen, eine Einwirkung der Pflegemutter auf die introduzierten Eier nachzuweisen, erscheinen nicht sicher. In der Tat spricht alles gegen eine solche Anschauung. Juristisch besehen hat die Frage ein gewisses Interesse für Isotransplantationen beim Menschen. TSCHERNIKOFF<sup>4)</sup> (1914) hat histologische Untersuchungen angestellt. Auch er findet, daß die Follikeln am schwächsten sind und daß ihre Resistenz mit ihrer Größe abnimmt. Am widerstandsfähigsten waren die interstitiellen Zellen.

SAND<sup>5)</sup> (1914—1918) suchte dadurch, daß er in 14 Versuchen (8 Meerschweinchen, 6 Ratten) simultane Auto- und Isotransplantationen ausführte, die bis 5 Monate lang beobachtet wurden, zunächst eine sichere Basis für die Beurteilung des Verhaltens zwischen Auto- und Isotransplantation zu schaffen. Durch Vergleich wurde in bezug auf die Meerschweinchen eine absolut bessere Einheilung der Autotransplantate (8 von 8) als der Isotransplantate (1 von 8) nachgewiesen; in bezug auf die Ratten, deren kleine, gespaltene Ovarien sich besonders zu derlei Versuchen eignen, gelangten die Isotransplantate fast auf gleiche Höhe mit den Autotransplantaten; im großen und ganzen sprachen die Versuche jedoch dafür, daß diese besser gelingen als jene. Hinsichtlich der Massenverhältnisse der Transplantate oder ihres respektiven Gehalts an Elementen war kein deutlicher Unterschied zwischen Auto- und Isotransplantaten zu erkennen. Bei 11 Versuchen mit allen drei Elementen hatte das Corpus luteum in 7 Fällen das absolute Übergewicht; in 3 hingegen die Follikeln; und in einem Versuch waren alle 3 Elemente gleich. In einem Falle waren nur Spuren von Thecaluteingewebe und in einem andern Falle nur Spuren von sowohl Follikeln wie von Thecaluteingewebe zu erkennen; in diesen beiden Fällen hatte das Corpus luteum das absolute

<sup>1)</sup> KNAUER, ARENDT usw.: Zitiert auf S. 274.

<sup>2)</sup> HIGUCHI: Arch. f. Gynäkol. Bd. 91. 1910.

<sup>3)</sup> MAGNUS: Norsk magaz. f. laegevidenskaben Bd. 5. 1907.

<sup>4)</sup> TSCHERNIKOFF: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 59. 1914.

<sup>5)</sup> SAND: Zitiert auf S. 276.

Übergewicht, in letzterem Falle war es eher isoliert. Alle 14 Versuche wiesen volle Hormonwirkung mit normaler Entwicklung der akzidentellen Charaktere auf.

Von reinen *homologen Isotransplantationen* teilt SAND 14 stets an infantilen Tieren ausgeführte Versuche mit einer Observationszeit von ca. 4 Monaten mit. Von den 28 Transplantaten wurden alle (4) Meerschweinchenovarien resorbiert gefunden, wodurch die Schwierigkeit der Iso-Ovarientransplantation auf diese Tiere, selbst wo es sich um homolog-geschlechtige Tiere handelt, aufs neue bewiesen wurde.

Weit besser verlief die Isotransplantation von Ratteneierstöcken, denn in 13 von 24 Transplantaten konnte erhalten gebliebenes Ovariengewebe nachgewiesen werden.

Die Befunde bei 9 Versuchen mit erhalten gebliebenem Ovariengewebe waren folgende: Die Geschlechtsmerkmale normal in 6 Versuchen mit allen drei Elementen, besonders Corpora lutea. Kastratenentwicklung in 3 Versuchen trotz vorhandenem Ovariengewebe; dasselbe bestand in *einem* Versuch aus allen drei Elementen (Corpus luteum allerdings rudimentär), in zwei Versuchen hingegen nur aus Follikeln und Thecaluteingewebe. In diesen 3 Versuchen war die vorgefundene Ovarienmenge sehr gering, < in allen 6 positiven Versuchen.

Die *heterologen Isotransplantationen* auf Tiere derselben Art, aber von entgegengesetztem Geschlecht, liefern recht wenige Beiträge, dafür aber einige, welche die Endokrinologie der Gonaden in ganz besonderem Grade beleuchten.

Die meisten Autoren haben mit ihren Versuchen keine weitergehenden Absichten verbunden, und merkwürdig genug, am wenigsten in bezug auf Geschlechtsumwandlung. Zumeist hat man sich darauf beschränkt, die allgemeine Transplantationsfrage zu ventilieren. GRIGORIEFF<sup>1)</sup> (1897), PREOBRASCHENSKY (1899) und HERLITZKA erzielten auf Kaninchen negative Resultate. W. SCHULTZ (1900) wünschte zu sehen, in welcher Weise ein Organismus auf ein Transplantat, welches ganz ohne Nutzen für ihn wäre, reagieren würde, und konnte durch Versuche an erwachsenen männlichen Meerschweinchen nach Verlauf von bis zu 117 Tagen außer zahlreichen degenerierten viele erhalten gebliebene Follikel nachweisen. Er folgert daraus, daß die Transplantate bei den Männchen an Größe hinter solchen bei Weibchen etwas zurückbleiben, daß die Ovarien jedoch auch auf männlichen Organismen Existenzbedingungen finden können. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte FOÁ (1901) mit embryonalen Eierstöcken. Die Resultate von KATSCH (1901) und von BASSO (1906) klingen sehr unwahrscheinlich. Ersterer gelangte, gleichgültig, ob er auf Männchen, auf Weibchen oder kastrierte Tiere transplantierte, zu den gleichen Resultaten, und BASSO fand keinen Unterschied zwischen seinen Auto- und heterologen Isotransplantationen, während andererseits seine homologen Isotransplantationen negativ waren. MARSHALL und JOLLY (1908) und HIGUCHI (1910) erzielten nur negative Resultate.

Wiederum hier ist es STEINACH<sup>2)</sup>, der der Frage eine glückliche Wendung gibt. Mit seinen 1911—12 erschienenen Mitteilungen von Ovarien-Isotransplantation auf männliche Kastraten setzt er einen Meilenstein in der Erforschung der Endokrinologie der Keimdrüsen. Zielbewußt machte er so wichtige Fragen wie die von der Spezifität der Gonaden und der Möglichkeit einer *Geschlechtsumwandlung* durch Austausch der Keimdrüsen zum Gegenstand seiner Untersuchungen. Seine späteren Hodentransplantationen zur *Maskulierung* sind schon genannt worden. Seine Transformierung, d. h. die *Feminierung* von Männchen, wurde

<sup>1)</sup> GRIGORIEFF: Zentralbl. f. Gynäkol. 1897.

<sup>2)</sup> STEINACH: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25. 1911; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912.

an infantilen Tieren, 2–3 Wochen alten Meerschweinchen und 3–4 Wochen alten Ratten, ausgeführt (Abb. 165). Seine Resultate, nach einer Observationszeit von bis zu 9 Monaten, waren erstaunlich. Seine Beschreibung der anatomischen Substrate ist nicht ganz klar; die wirksamen Elemente scheinen verschieden gewesen zu sein. Man kann nicht sagen, daß ihm die Isolierung eines einzelnen Elementes gelungen sei. Seine physiologischen Ergebnisse sind auch weit interessanter. Zunächst konnte er nachweisen, daß die transplantierten Drüsen eine spezifische Wirkung gehabt hatten, d. h. daß eine Keimdrüse nur die homologen Geschlechtsmerkmale zum Wachstum und zur Entwicklung bringt. Dann konnte er die Geschlechtsumwandlung, die Feminisierung, einesteils durch Messungen des Gewichts und der Länge der Tiere sowie durch ihre Behaarung und Fettablagerung, andererseits durch eine weibliche Entwicklung der Brustdrüse und der Papille, die bis zu den Größenverhältnissen puerperaler Weibchen und zur



Kastrierter Bruder    Normale jungfräuliche Schwester    Feminierter Bruder    Normaler Bruder

Abb. 165. *Feminierung* beim Meerschweinchen. (Nach STEINACH.)

Milchsekretion steigen konnte, feststellen. Dazu kam noch eine Veränderung des psycho-sexuellen Charakters in Gestalt einer Erotisierung des Zentralnervensystems in weiblicher Richtung. Er bemerkt, daß ein positiver Ausfall mit der gleichzeitigen Kastration verbunden war; da die Transplantation auf reine Männchen stets negativ blieb, nahm er einen Antagonismus zwischen den entgegengesetzt geschlechtigen Gonaden an (s. u. Exper. Hermaphroditismus).

Hiermit war die Möglichkeit einer Transformierung kastrierter Männchen in weiblicher Richtung sichergestellt, und STEINACHS Versuche sind überdies nach und nach von andern Forschern, wie z. B. ATHIAS<sup>1)</sup> (1915), SAND<sup>2)</sup> (1918) (Abb. 166) und neuerlich von MOORE<sup>3)</sup> (1921) an Säugern und, wie wir weiter unten sehen werden, von andern an Vögeln bestätigt worden. In ein paar Versuchen erzielte SAND auch an reinen Männchen positiv anatomische Resultate, die MOORE sogar oft gelangen. SAND kam durch Serienschnittuntersuchungen zu dem eigentümlichen Resultat, daß die Ovarien in dem heterologen Organismus eine ausgeprägte Neigung zu verstärkter Follikelatresie mit Vermehrung des

<sup>1)</sup> ATHIAS: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78 u. 79. 1915.

<sup>2)</sup> SAND: Zitiert auf S. 276.

<sup>3)</sup> MOORE: Journ. of exp. zool. Bd. 33. 1921.

Thecaluteingewebes aufweisen. Jedoch besaßen sie nicht die Fähigkeit, die Follikeln zur Reife zu bringen mit nachfolgender Corpus luteum-Bildung (Abb. 167).

Es sei noch hinzugefügt, daß auch Allotransplantation (von einem Tier auf ein anderes einer andern Art oder Klasse) versucht worden ist. Einzelne positive Resultate werden von Mc CONE (von Hund an Kaninchen) und BUCURA (von Meerschweinchen an Kaninchen) erzielt, sonst erscheinen die Resultate aber, wie zu erwarten war, sehr schlecht (ARENDE, BASSO, FISH, LUKASCHWITSCH, W. SCHULTZ u. a.). Zumeist kommt nicht einmal eine Anheilung zustande, und die Hoffnungen auf die Möglichkeit der Anwendung der Allotransplantation in der menschlichen Therapie sind sehr gering; immerhin ist Anlaß genug vorhanden, die Versuche fortzusetzen.

Die wichtigsten Fragen bezüglich der Ovarientransplantation waren mit Obigem gelöst und das Interesse hat sich in den letzten Jahren wesentlich der

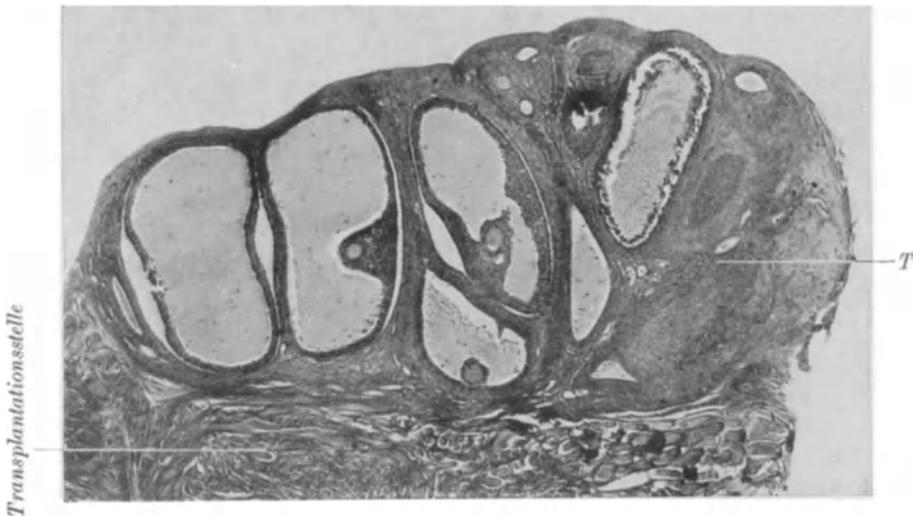


Abb. 166. Positive heterologe Ovarienisotransplantation (Feminierung) beim Meerschweinchen. — Mikrophotographie eines Präparates von einem Ovarientransplantat. Dieses besteht wesentlich aus zahlreichen Follikeln. Bei T viel Thecaluteingewebe. Keine Corpora lutea. Abwärts sieht man das Anwachsen in die Transplantationsstelle. (Nach SAND.)

Frage zugewandt, wie die bei den Säugern gewonnenen Erfahrungen beim Menschen verwertet werden können.

Seit dem Erscheinen von MORRIS' ersten positiven Mitteilungen von günstigem Ausfall (1895) hat eine lange Reihe von Untersuchern sich damit beschäftigt, und zumal während der letzten 5—10 Jahre ist die Zahl der an Menschen ausgeführten Ovarientransplantationen außerordentlich gewachsen. Es ist hier nicht der Ort, auf eine ausführliche klinische Beschreibung, die umständliche Krankenberichte erforderlich machen würde, einzugehen; wir müssen uns damit begnügen, summarisch über die vorläufigen klinisch-physiologischen Resultate zu berichten.

In dem Kapitel über die Kastration haben wir die Störungen erwähnt, die normalerweise bei Frauen in der Menopause, d. h. im Alter von 40—50 Jahren, auftreten, wie z. B. Wallungen, aufsteigende Hitze, Schweißausbruch, starker Fettsatz, psychische Alterationen, wie Charakterveränderungen, Melancholie, Depressionen, ja reine Psychosen. Im allgemeinen finden sich nur die schwächeren Symptome, da die Funktion des Eierstocks allmählich aufhört und teilweise von

andern Drüsen übernommen wird. Tritt aber in jüngeren Jahren durch Krankheit oder Operation (Kastration) eine Änderung in der Ovarienfunktion ein, so werden die sogenannten Ausfallsymptome um so stärker, je jünger das Individuum ist, ja sie können dasselbe sogar zum körperlichen oder geistigen Invaliden machen. In erster Reihe sind es diese Zustände bei jungen Frauen, die man zu bekämpfen trachtet; hierzu kommen noch Transplantationen auf kongenital abnorme sowie auf intersexuelle oder dysendokrine Individuen. Schließlich kann es sich darum handeln, auch die physiologische Menopause zu beeinflussen, und zwar als eine Art Restitutionsingriff (s. u. Restitution, die sogenannte „Verjüngung“). — Es sind Auto-, Iso- und Allotransplantationen ausgeführt worden. Von Forschern, die sich damit beschäftigt haben, seien genannt: CRAMER<sup>1)</sup>, CROOM<sup>2)</sup>, DUDLEY<sup>3)</sup>, GLASS, GRAVES, KNAUER, MARTIN, MAUCLAIRE, MONPROFIT, PANKOW, SAUVÉ<sup>4)</sup>, SIPPEL<sup>5)</sup>, TUFFIER, UNTERBERGER<sup>6)</sup> usw.

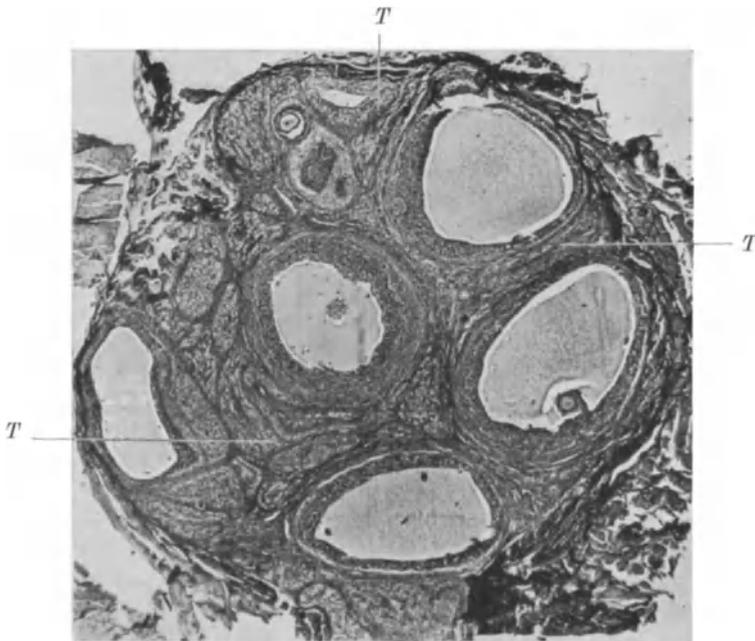


Abb. 167. *Heterologe Ovarienisotransplantation* (Ratte). — Zwischen vielen zum Teil reifen Follikeln sehr reichliches Thecaluteingewebe (*T*). Keine Corpora lutea. — Vgl. mit dem Normalpräparat Abb. 162. (Nach SAND.)

Wenn wir die Resultate betrachten, so ist nicht zu verkennen, daß sie ziemlich genau den Linien folgen, die wir von den Tierexperimenten her kennen. Man bemerkt zunächst den auch klinisch bedeutenden Unterschied zwischen den Transplantationsmöglichkeiten von Hoden und Eierstöcken bei Menschen; auch hier gelingen Ovarientransplantationen bei weitem leichter; die Resultate sind verlässlicher, von längerer Dauer und im großen und ganzen vielversprechender.

<sup>1)</sup> CRAMER: Münch. med. Wochenschr. 1906.

<sup>2)</sup> CROOM: Transact. Edinb. obstetr. soc. 1905—1906 (Ref. Zentralbl. f. Gynäkol. 1907).

<sup>3)</sup> DUDLEY: Presse méd. 1900.

<sup>4)</sup> SAUVÉ: Greffes ovariennes. Thèse de Paris 1909/10.

<sup>5)</sup> SIPPEL: Arch. f. Gynäkol. Bd. 118. 1923.

<sup>6)</sup> UNTERBERGER: Arch. f. Gynäkol. 1918.

Ferner wird die Regel, daß Autotransplantation am leichtesten gelingt, bestätigt; die Resultate der Isotransplantation bleiben weit dahinter zurück, und die Allotransplantation ist mißlungen. — Die Autotransplantation gelingt tatsächlich immer, wenn sie unter einigermaßen günstigen Verhältnissen ausgeführt wird, und sie hat Dauerresultate von 5—6 Jahren und vielleicht darüber hinaus gegeben. Aus allgemeiner Transplantationserfahrung heraus hält man es allerdings für zweifelhaft, daß eine lebenslängliche Funktion erreicht werden kann. Daß Isotransplantation gelingen kann, muß als sichergestellt gelten; Anheilung ist jedoch recht selten und sogar in Fällen, wo sie erfolgt, geht die Resorption stets schneller vor sich, obwohl man auch hier einzelne, jahrelang dauernde Resultate zu verzeichnen hat. Was schließlich die anatomischen und physiologischen Befunde anbetrifft, so sind auch sie den Experimenten analog; man trifft, wenn später, was freilich selten ist, mikroskopische Befunde vorliegen, dieselben Beschreibungen von anfangs in fortgesetzter Entwicklung begriffenen, auf die Dauer abnehmenden und allmählich in Atresie übergehenden Follikeln, und zwar besonders bei Isotransplantation, wo gänzliche Resorption, Nekrose oder Fibrose nicht selten sind. Follikelbruch mit daraus folgender Corpus luteum-Bildung kann auch vorkommen. Physiologisch hat man positive Resultate gehabt, die sich von vollkommenen über unvollkommene bis zu zweifelhaften Wirkungen herab erstrecken. Man kann die vollständige Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung aller akzidentellen Geschlechtscharaktere, des Gesamthabitus, der Mammae, des Uterus mit regelmäßigen Menstruationen, der Eileiter, der Brunst und der weiblichen Psyche, und zwar nicht nur bei Auto-, sondern auch bei Isotransplantation, beobachteten, und mit Hilfe der letzteren hat man in vielen Fällen von ernsten Kastrationsphänomenen die Ausfallsymptome zu mildern vermocht. Schließlich muß es als einwandfrei festgestellt angesehen werden, daß man sogar durch Isotransplantation, wo das ja zu verschiedenen juristischen Fragestellungen Anlaß geben kann, Gravidität erzielen kann.

Aber selbst in Fällen, wo die Resultate nicht so ausgezeichnet sind, bringt eine geringere oder auch vorübergehende Wirkung oft unschätzbaren Nutzen; zudem kann der Eingriff ja, relativ gesehen, wiederholt werden. Bei der Gesamtbewertung der Ovarientransplantation bei Menschen muß man, ebenso wie bei der Hodentransplantation oder irgendeiner andern medizinischen Behandlung, nicht vergessen, daß das Suggestionmoment, aller Nüchternheit zum Trotz, nie ganz zu beseitigen ist; wenn dieser Umstand vom wissenschaftlichen Standpunkt aus betrachtet, nicht günstig ist, so kann er ja in therapeutischer Hinsicht von Wert sein. Man muß auch nicht vergessen, daß die Kastration selbst bei den verschiedenen Frauen ungemein verschiedene Phänomene hervorruft, die in vielen Fällen gar nicht oder nur von ganz geringen Unbehaglichkeiten begleitet sind, während sie in andern Fällen zu ganz unerträglichen, katastrophalen Zuständen führen können. Ein Umstand, der auch eine gewisse Rolle spielt, ist das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des Uterus; im letzteren Falle findet der Abgang von toxischen Stoffen durch die Menstruation, der sonst eine der für den Organismus wichtigsten Folgen des Vorhandenseins der Ovarienhormone ist, nicht statt.

Alles in allem führt eine nüchterne Betrachtung immerhin zu dem Ergebnis, daß wir in der Ovarientransplantation eine gewichtige Zugabe bei der Behandlung vieler Zustände innerhalb des endokrinen Feldes der Gynäkologie an der Hand haben, und daß die vorliegenden Resultate zur Fortsetzung auf diesem Gebiete anregen, wo die experimentelle Forschung zu fruchtbarer Anwendung in der Therapie verwertet werden kann.

Wir wenden uns nun der Betrachtung der *übrigen Wirbeltierklassen* zu.

Bei den *Vögeln* ist die Ovarientransplantation an Hühnern ausgeführt worden, wo sie noch größere Schwierigkeiten darbietet als die Hodentransplantation. Es findet sich nur ein Ovarium, und zwar das linke, denn das rechte kommt nur in seltenen Fällen [GOODALE<sup>1</sup>), BENOIT<sup>2</sup>)] zur Entwicklung und ist meist gar nicht zu fühlen; der entwickelte, traubenförmige, linke Eierstock mit ungemein kleinen bis ganz entwickelten Follikeln liegt dicht neben der Vena cava. Die Ovariectomie erfordert denn auch eine spezielle und sehr schwierige Technik (Laparotomie durch Intercostalschnitt, besonders schön von PÉZARD ausgearbeitet) und kann trotz aller Sorgfalt fehlschlagen oder unvollständig werden, so daß nach kurzer Zeit eine Regeneration einsetzt. Dies ist sicher in vielen früheren Arbeiten der Fall gewesen und kann auch nur sehr selten ganz vermieden werden, weshalb eine Reoperation oft erforderlich wird, wodurch diese Versuche etwas unsicher werden.

DAVENPORT<sup>3</sup>) (1912) erzielte nach Ovariectomie beständig Regeneration, und GUTHRIE<sup>4</sup>) hochinteressante Kreuzungsexperimente (1910—1915) mit Isotransplantation von Eierstöcken zwischen verschiedenen Hühnerrassen werden leider gerade durch das Regenerationsmoment unsicher gemacht. Es besteht jedoch kein Zweifel daran, daß die totale Ovariectomie sowohl GOODALE<sup>5</sup>) (1913) wie besonders PÉZARD<sup>6</sup>) (1913) gelungen ist. Wie schon erwähnt wurde, nahmen die ovariectomierten Hennen die Kapaunenmerkmale (Hahnengefieder) an, da die hemmende Wirkung des Eierstockes auf das Gefieder wegfiel; bei solchen Tieren sah GOODALE mitunter Schwankung zwischen männlichem und weiblichem Gefieder, eine Erscheinung, die wahrscheinlich auf eine Regeneration des beseitigten linken Ovariums oder eines Rudimentes des unentwickelten rechten Eierstocks zurückzuführen ist.

GOODALE wie PÉZARD haben auch die — später von ZAWADOWSKY<sup>7</sup>) (1922) bestätigte — *Feminierung* durch Ovarientransplantation bei Vögeln durchgeführt. Schließlich haben PÉZARD, SAND und CARIDROIT<sup>8</sup>) experimentell nachgewiesen, daß solche Geschlechtsumwandlungen nicht nur bei jungen Vögeln, sondern auch bei alten Tieren möglich ist, von denen angenommen werden muß, daß die Merkmale in sexueller Richtung stark fixiert sind (Abb. 168); dies, das auch mit gewissen früheren Beobachtungen PÉZARDS stimmt, ist eine noch weitere Ausdehnung der Versuche an Säugern über die Pubertätsgrenze hinaus, ein Beweis, daß die Geschlechtscharaktere auch bei alten Tieren in heterosexueller Richtung hormonsensibel und umwandlungsfähig sind, wenn die Hormonwirkung wechselt. Die letztgenannten Forscher haben sich ferner bei ihren Studien über eine Reihe von Problemen, auf die wir in dem Abschnitt über experimentellen Hermaphroditismus näher eingehen werden, in ausgedehntem Maße der Ovarientransplantation an Hühnervögeln bedient.

Bei den übrigen Wirbeltieren ist die Ovarientransplantation sehr wenig betrieben worden. MARSHALL und JOLLY<sup>9</sup>) haben sie an Salamandern versucht.

<sup>1</sup>) GOODALE: Biol. bull. of the marine biol. laborat. 1916.

<sup>2</sup>) BENOIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922—1925.

<sup>3</sup>) DAVENPORT: Journ. of exp. zool. Bd. 13. 1912.

<sup>4</sup>) GUTHRIE: Journ. of exp. med. 1910.

<sup>5</sup>) GOODALE: Science Bd. 41. 1914; Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 30. 1916.

<sup>6</sup>) PÉZARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 158. 1914; Bd. 160. 1915; Bull. biologique, Thèse de Paris 1918.

<sup>7</sup>) ZAWADOWSKY: Das Geschlecht. Moskva 1922.

<sup>8</sup>) PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Novbr. 1923; Ugeskrift f. laeger Bd. 16. 1924.

<sup>9</sup>) MARSHALL u. JOLLY: Transact. of the roy. soc. of Edinburgh 1907.

HARMS<sup>1)</sup>, der so interessante Resultate bei Schmetterlingen erzielt hat, ist es gelungen, Ovarien von *Triton taeniatus* mit positivem Ergebnis auf *Triton cristatus* zu verpflanzen, also erfolgreiche Allotransplantationen bei niederen Wirbeltieren zu bewerkstelligen.

Nach dieser Übersicht über die Ovarientransplantation, die im Vergleich mit den anderen, unter der Kastration beschriebenen Erfahrungen einige der

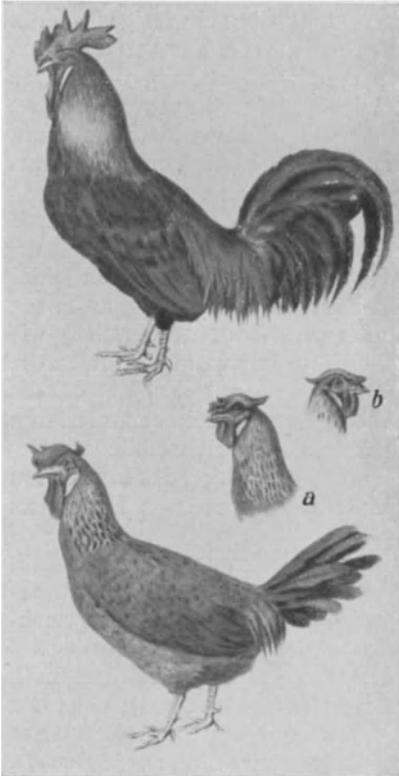


Abb. 168. Feminisierung eines erwachsenen Hahnes (Leghorn). Unten der feminisierte, erwachsene Hahn, Bruder des normalen Hahnes (oben) beim Abschluß der Entfaltung der Feminisierung. Zum Vergleich dienen die abgebildeten Köpfe einer normalen Henne *a* und *b*. — Siehe auch Abb. 171. (Nach PÉZARD, SAND und CARIDROIT.)

BOUIN und ANCEL<sup>3)</sup>, COHN<sup>4)</sup>, FRAENCKEL<sup>5)</sup>, LOEB<sup>6)</sup> u. a.; man schrieb dem *Corpus luteum* in der Tat alle die sexuellen Phänomene zu, die mit dem Ovarium

wichtigsten Erkenntnisse bilden, die wir zur Beleuchtung der weiblichen Geschlechtscharaktere haben, wollen wir ebenso wie nach den Testiskapiteln die sekundäre Frage: wo die Geschlechtshormone im Ovarium produziert werden, mit anderen Worten welches oder welche Gewebe die weiblichen Sexualhormone darstellen — kurz betrachten.

Man hat das Problem auf verschiedene Weise, histologisch wie physiologisch, theoretisch wie experimentell, zu lösen gesucht. Von einer Durchnahme des großen Materials, welches z. T. an anderer Stelle behandelt wird (u. a. die Frage von den Ovarialextrakten), wollen wir absehen und uns wesentlich an die Transplantationsbeiträge halten.

Ursprünglich wurde das Ovar in inkretorischer Hinsicht als Einheit aufgefaßt; aber einerseits das genauere Studium des Ovulations- und Menstruationsprozesses, andererseits die bessere Erkenntnis der Histologie der Ovariengewebe bewirkte, daß man die Rollen der verschiedenen Funktionen, die man nach dem Ovarium hin verlegt, soz. zu verteilen suchte.

Hier interessieren wir uns besonders für die drei Hauptelemente desselben, nämlich: die *Follikeln* mit dem Granulosaepithel, das *Thecaluteingewebe*, das *Corpus luteum* und ihre Beziehungen zu den Geschlechtscharakteren.

Ursprünglich waren PRENANT<sup>2)</sup> und BORN diejenigen, die die Aufmerksamkeit auf das *Corpus luteum* als endokriner Drüse hinlenkten und den Anstoß zu zahlreichen Untersuchungen gaben, z. B. von

<sup>1)</sup> HARMS: Experimentelle Untersuchungen usw. Jena 1914.

<sup>2)</sup> PRENANT: *Traité d'histol.*, Paris 1911.

<sup>3)</sup> BOUIN u. ANCEL: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1909.

<sup>4)</sup> COHN: *Dissert.* Breslau 1903; *Arch. f. Gynäkol.* 1909.

<sup>5)</sup> FRAENCKEL: *Arch. f. Gynäkol.* Bd. 68. 1903; Bd. 75. 1905; Bd. 91. 1910; Bd. 99. 1913; *Anat. Anz.* Bd. 20. 1901.

<sup>6)</sup> LOEB: *Zentralbl. f. Physiol.* Bd. 25. 1911.

in Verbindung standen, nämlich die Geschlechtscharaktere, die Anordnung der Ovulation und Menstruation, die Bettung des Eies, die Mammasekretion usw. Diese Auffassung begegnete bei anderen Verfassern schnell Widerstand (BUCURA<sup>1</sup>), MARSHALL, REGAUD und DUBREUIL<sup>2</sup>) u. a.), der dazu führte, daß man das Ovar zwar als einen sehr wichtigen, aber nicht als den einzigen endokrinen Faktor auffaßte.

Besonders LIMONS<sup>3</sup>) Arbeit über die interstitiellen Zellen im Ovarium führte zu der Erkenntnis der Bedeutung des *Thecaluteingewebes*. ASCHNER<sup>4</sup>), AIMÉ<sup>5</sup>), ATHIAS<sup>6</sup>), FRAENCKEL, SCHAEFFER<sup>7</sup>) u. a. machten dasselbe zum Gegenstand weiterer Studien, aber sowohl diese als auch die physiologischen Untersuchungen besagten Elementes wiesen viele Nichtübereinstimmungen auf. Man ist allerdings zu dem Ergebnis gelangt (ATHIAS, WINIWARTER<sup>8</sup>) u. a.), daß das Thecaluteingewebe, welches in der Hauptsache durch die Atresie der Follikeln entsteht, und dessen glanduläre Eigenschaft unbestreitbar ist, mehr oder weniger deutlich bei allen Säugern zu finden ist (die Verhältnisse bei den übrigen Wirbeltieren sind nicht aufgeklärt). Es kam noch eine Neigung hinzu, diesem Elemente in erster Linie die wesentliche Regulierung der Geschlechtscharaktere zuzuschreiben (ATHIAS, CESA-BIANCHI, R. GOLDSCHMIDT, ILLROY, zum Teil auch BOUIN und ANCEL und FRAENCKEL). Durch seine Studien über diese Verhältnisse gab STEINACH dieser Auffassung zuerst seine Unterstützung, und er bezeichnete das Gewebe als „weibliche Pubertätsdrüse“; später (1916) scheint er diesen Begriff dahin erweitert zu haben, daß er auch das Corpus luteum, also alle Luteinzellen mit umfaßt.

Die Ansichten schwanken beständig. Auch eine Theorie von den



Abb. 169. *Paradoxe Feminierung durch Hodentransplantation*. Bastardhahn von gewöhnlicher Rasse. Hat als Transplantat einen Hoden von einem Sebrighthahn erhalten. Danach wurden die Federn von der Rückenpartie entfernt. Man sieht: Von normalen weißen Lanzettfedern eingerahmt findet man auf dem abgerupften Teil die zum Vorschein gekommene Feminierungszone (F) mit kurzen abgerundeten Federn, vom Huhntypus der Leghornrasse. (Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT.) — Text: Siehe S. 317.

<sup>1</sup>) BUCURA: Zentralbl. f. Gynäkol. 1913.

<sup>2</sup>) REGAUD u. DUBREUIL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1908—1909.

<sup>3</sup>) LIMON: Thèse de Nancy 1902.

<sup>4</sup>) ASCHNER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. 1914.

<sup>5</sup>) AIMÉ: Arch. de zool. exp. et gén. 1907.

<sup>6</sup>) ATHIAS: Arch. de biol. Bd. 30. 1919; Arch. internat. de physiol. Bd. 18. 1921.

<sup>7</sup>) SCHAEFFER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 94. 1911.

<sup>8</sup>) WINIWARTER: Anat. Anz. Bd. 28. 1908.

Follikeln als wichtigstem Faktor hat Anhänger gefunden, während (nach ASCHNER, SEITZ, SAINMONT<sup>1)</sup> u. a.) das Thecaluteingewebe nur ein trophisches Element sein sollte; man hat sogar, wie es scheint ohne reellen Grund, dem Ei selbst als solchem den wichtigsten Anteil zuschreiben wollen.

Andere nehmen eine Kompromißstellung ein, wie z. B. MARAÑON<sup>2)</sup>, der die Ovarialhormone in drei Gruppen einteilt: a) die die Menstruation und die Schwangerschaftsphänomene dirigierenden genitalen, vom Corpus luteum; b) die die Geschlechtscharaktere leitenden sexuellen, von den Follikeln und dem Thecaluteingewebe; c) die von den Ovarien und anderen endokrinen Organen herührenden und den Organismus als Ganzes, und zwar besonders das vegetative Nervensystem lenkenden, generellen.

ATHIAS<sup>3)</sup>, einer der besten Kenner der Histologie der Ovarien und der Ovarientransplantate, hält bestimmt an der jedenfalls integrierenden Bedeutung des Thecaluteingewebes fest, ohne die Bedeutung der anderen Gewebe ganz abzuweisen. Er nähert sich in der Hauptsache, ebenso wie LIPSCHÜTZ<sup>4)</sup>, der Anschauung, zu der SAND<sup>5)</sup> durch vieljährige Studien, besonders mit Ovarientransplantation, gekommen ist (s. weiter unten). Die Untersuchungen anderer ergaben nur zerstreute Resultate, wie z. B. die Mc ILROYs<sup>6)</sup>, die ebenso wie andere unter dem absoluten Mangel an Serienschchnittuntersuchungen leiden.

SAND hat als erster seine zahlreichen Ovarientransplantate mikrometrisch gemessen und sie mit Hilfe von Serienschnitten einer genauen Untersuchung mit Zählen des wechselseitigen Verhältnisses zwischen den Ovarienelementen unterworfen, um dadurch die Hormonproduktionsorte zu ermitteln. Die Versuche SANDS führten nun zuerst zu der wichtigen Aufklärung, daß *sich in den Transplantaten eine gewisse Menge Ovariengewebes ohne nachweisbare Hormonwirkung finden kann*. Dies zeigte sich in 5 Fällen. Die Sache war leicht erklärlich, wenn in diesen Versuchen gerade das Gewebe fehlte, dem infolge der übrigen Versuche die Wirkung zuzuschreiben war. Es verhielt sich indessen nicht so; denn in zwei der Versuche wurden alle Gewebe vorgefunden. Eine Untersuchung der erhalten gebliebenen Gewebemengen zeigte indessen, daß dieselben in allen fünf Versuchen sehr klein waren, und zwar kleiner als in all den Fällen, wo positive Hormonwirkung nachweisbar war; insbesondere waren die gefundenen Corpora lutea sehr wenig entwickelt.

*Die Hormone sind nun freilich gerade Stoffe, die in sehr kleinen Mengen wirken, aber selbst in bezug auf sie ist es natürlich, ein gewisses, als zur Ausübung einer Wirkung notwendiges Mindestmaß anzunehmen.*

SAND gelangt denn auch durch diese Versuche zu der Anschauung, daß auch hier quantitative Gesetze herrschen, d. h. daß *zur Ausübung einer nachweisbaren Hormonwirkung ein gewisses Mindestmaß an wirksamem Ovariengewebe erforderlich ist*.

Wenn man danach die übrigen Versuche mit positiver Hormonwirkung untersuchte, stellte es sich heraus, daß *sowohl quanti- wie qualitativ weit verschiedene Konstellationen der drei Gewebe positive Resultate ergaben*, ein Umstand, der an sich der Annahme bereits *widerspricht, ein einzelnes der Gewebe sei der alleinige Hormonproduzent*.

<sup>1)</sup> SAINMONT: Arch. de biol. Bd. 22. 1905.

<sup>2)</sup> MARAÑON: Secreções internas. Madrid 1922.

<sup>3)</sup> ATHIAS: Zitiert auf S. 287.

<sup>4)</sup> LIPSCHÜTZ: Int. Secr. London 1924.

<sup>5)</sup> SAND: Zitiert auf S. 276.

<sup>6)</sup> ILROY: Journ. of obstetr. a. gynecol. 1912 u. 1913.

Das, worum es sich in den Versuchen besonders handelte, war die Feststellung, ob die „Reinkultur“ der Gewebe gelungen war. Wie gesagt, dürfte eine solche Reinkultur a priori wenig Aussicht auf Gelingen haben; in bezug auf das Anwachsen und die Entwicklung der Transplantate sind wir ganz auf Zufälligkeiten bei den Prozessen angewiesen, und nur durch Variationen in diesen haben wir Aussicht, eine mehr oder weniger absolute Alleinexistenz eines oder mehrerer der Gewebe zum Vergleich mit der Wirkung herbeizuführen. Bei meinen Versuchen ist es mir denn auch so ergangen, daß in der weitaus überwiegenden Anzahl derselben alle drei Gewebe nachgewiesen werden konnten, während in einigen wenigen nur eines oder zwei derselben zu ermitteln waren.

Eine Eliminierung gelang verhältnismäßig am leichtesten in bezug auf das Corpus luteum, vermutlich aus dem einfachen Grunde, daß dasselbe sich erst entwickeln muß. Eine Ausschließung der beiden anderen Elemente erschien hingegen überaus schwierig. In einigen Fällen war ihre Menge allerdings so gering („Spuren“), daß — besonders mit Hinblick auf obige Versuche, wo eine bedeutendere Menge wirkungslos geblieben war — in praktischem Sinne davon abgesehen werden kann.

Die Frage, ob eines der Gewebe durch die Versuche bestimmt als einziger Hormongeber ermittelt ist, ist zu verneinen; denn dazu wäre einerseits erforderlich, daß dasselbe in einem oder mehreren Fällen isoliert, andererseits, daß es in all den übrigen Versuchen in reichlicher Menge vorkäme; dieser Forderung entspricht jedoch keines der Gewebe.

Die Frage, ob die Versuche eines der Gewebe als Hormongeber ausschließen, ist ebenfalls zu verneinen; denn in solchem Falle müßte dies Gewebe isoliert in reichlicher Menge ohne Wirkung vorkommen; das ist jedoch nicht nachgewiesen worden.

Über die einzelnen Elemente gaben die Versuche folgende Auskunft:

Das *Corpus luteum* nimmt im großen Ganzen eine dominierende Stellung ein. In der größten Gruppe hatte es das absolute Übergewicht, und zwar oft so sehr, daß die anderen Elemente im Vergleich damit minimal oder sehr spärlich erschienen. In einer anderen Gruppe kam es in absolutem Übergewicht nur zusammen mit einer großen Menge Follikelgewebes, in 4 Versuchen zusammen mit größeren oder ungefähr gleich großen Mengen der anderen Gewebe vor; in einem einzelnen Falle endlich war es praktisch isoliert<sup>1)</sup>.

Diese Befunde würden in hohem Grade dafür sprechen, daß man diesem Elemente die Hormonproduktion zuschriebe, wenn es in drei anderen positiven Fällen nicht gefehlt hätte; sein Vorhandensein ist demnach durchaus keine *conditio sine qua non*.

Hiernach kann das *Corpus luteum* nicht als einziger Hormongeber betrachtet werden, aber es ist anzunehmen, daß es in dieser Hinsicht einen wichtigen und mutmaßlich den wichtigsten Faktor bildet.

Das *Thecaluteingewebe* war oft recht reichlich vorhanden, jedoch stets in kleineren Mengen als das *Corpus luteum*; es kam nicht absolut isoliert vor, hatte aber in zwei Fällen ein bedeutendes Übergewicht bei gleichzeitigem Vorhandensein einer so geringen Menge Follikelgewebes, daß diesem allein die Wirkung nicht beizumessen sein dürfte; jedenfalls muß das *Thecaluteingewebe* den dominierenden Einfluß gehabt haben. In zahlreichen Versuchen kam es hingegen in kleineren und sogar in so geringen Mengen zusammen mit den anderen Geweben vor, daß ihm hier kaum irgendwelche Bedeutung beizumessen war.

<sup>1)</sup> Ein interessanter Fund ist es, daß man auch in den Experimenten (Transplantationen) bei Follikeln, die keinen Follikelbruch aufweisen, eine vollständige Umwandlung der Granulosazellen in typische *Corpus-luteum*-Zellen beobachten kann (Abb. 170).

Daß es für die Hormonwirkung nicht notwendig ist, ging aus 4 Versuchen hervor, bei denen eine vorhandene Spur davon sicher ohne Bedeutung ist.

Das Thecaluteingewebe ist also nicht der einzige Sitz der Hormonabgabe, es ist aber als bedeutungsvoller Faktor anzusehen, der allerdings bezüglich seiner Wichtigkeit hinter dem Corpus luteum zurückzustehen scheint, jedoch unter Umständen, besonders bei vermehrter Follikelatresie, die Hormonproduktion übernehmen und wahrscheinlich allein die genügenden Hormone abgeben kann.

Die *Follikeln* waren dasjenige Element, welches in den Versuchen in wenigst ausgeprägtem Grade isoliert vorkam, eine Folge davon, daß es im großen ganzen am schwächsten ist. Allerdings war es in vielen Versuchen im Vergleich mit einem oder den beiden anderen Elementen so entschieden im Übergewicht, daß die gefundene kräftige Wirkung schwerlich den geringen Mengen der letzteren zuzuschreiben, sondern daß anzunehmen ist, daß die Follikeln an der Wirkung jedenfalls stark beteiligt gewesen waren.

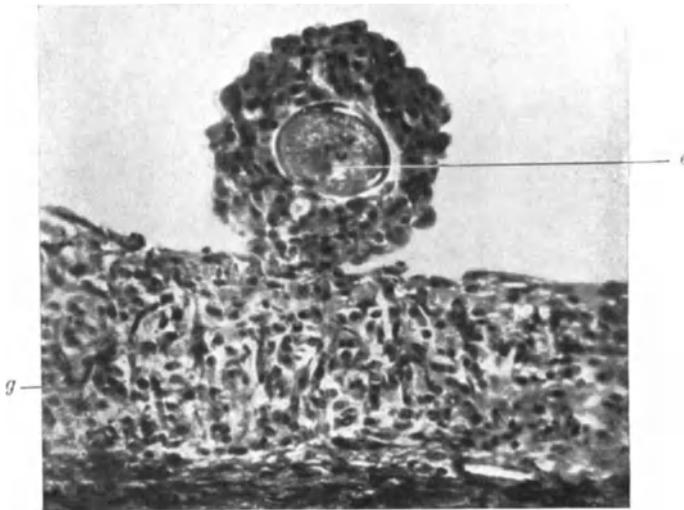


Abb. 170. Präparat aus einem *Ovarientransplantat* (Meerschweinchen). Die Mikrophotographie zeigt den Cumulus oophorus in einem Tertiärfollikel. Das „Granulosaepithel“ (*g*) in dieser bestand überall aus großen, den Corpus-luteum-Zellen ganz ähnlichen Luteinzellen. Auf der Abbildung sieht man auch das von solchen umgebene Ei (*e*). (Nach SAND.)

Andererseits fehlten sie in einem einzelnen Versuch und waren in zahlreichen anderen Versuchen in geringer oder gar in so unbedeutender Menge vorhanden, daß sie höchstens eine sehr schwache Wirkung gehabt haben können.

Die Versuche geben also Anlaß, den Follikeln eine gewisse, obwohl vielleicht die schwächste Fähigkeit zur Hormonproduktion zuzuschreiben; mitunter scheinen sie allerdings den wesentlichsten Anteil daran zu haben, aber die Versuche machen den Eindruck, daß sie in solchem Falle sehr reichlich vorhanden sein müssen.

Die Versuche SANDS ergaben also hinsichtlich der Frage nach dem Ausgangspunkt der Sexualhormone nur in geringem Grade absolute Resultate; wir gelangen hier, wie so oft, nicht zu absoluter Gewißheit, sondern zu mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit.

Im großen ganzen scheinen mir die Resultate — besonders durch den Befund der sehr verschiedenen Kombinationen der drei Gewebe in Verbindung mit der

niert“), beziehentlich sie verbleiben und werden in den Granulosazellen bei Hypertrophie der letzteren (Corpus luteum) und potenziierter Hormonabgabe weiter produziert. Die Zellen im Thecaluteingewebe und Corpus luteum wären hiernach vielleicht als „sekundäre Hormonzellen“ zu bezeichnen.

Das Thecaluteingewebe und das Corpus luteum sind also Elemente, die durch Hormondeponierung und eine durch Hypertrophie der „Hormonzellen“ entstehende vermehrte Hormonproduktion wohl in Verbindung mit den stets vorhandenen Follikeln die für die in dem reifen weiblichen Organismus beständig wechselnden sexuellen Prozesse (Pubertätsentwicklung, Menstruation, Brunst, Gravidität, Lactation) wechselnden, notwendigen Hormonmengen abgeben.

Dies ist auf jeden Fall eine gut unterbaute Arbeitshypothese. Das überaus komplizierte Problem der ovariellen Sexualhormongewebe ist also nicht endgültig gelöst, aber die Anschauungen gehen dahin, daß die drei Elemente morphologisch und physiologisch unter einem gemeinsamen Gesichtswinkel zu betrachten sind und daß unter Umständen eines an die Stelle des anderen treten oder daß sie einander in ihren Wirkungen auf die weiblichen Geschlechtscharaktere ersetzen können.

Hormonwirkung — auf experimenteller Grundlage eine bedeutende Stütze zu bilden, die in der neuesten Literatur mehr und mehr zu Worte kommt, nämlich: *die Hormonproduktion nicht, wie es früher geschah, einem einzelnen der Ovarialgewebe zuzuschreiben, sondern entweder nur das Thecaluteingewebe und das Corpus luteum oder gar alle Gewebe unter einem gemeinsamen Gesichtswinkel zu vereinigen und anzunehmen, daß sie funktionell zusammenarbeiten oder stellvertretend und als Ersatz für einander auftreten können.*

Am klarsten scheint mir dieser Gedankengang von BUCURA<sup>1)</sup> ausgedrückt zu sein, und SAND<sup>2)</sup> macht auf Grundlage seiner Experimente im Anschluß an

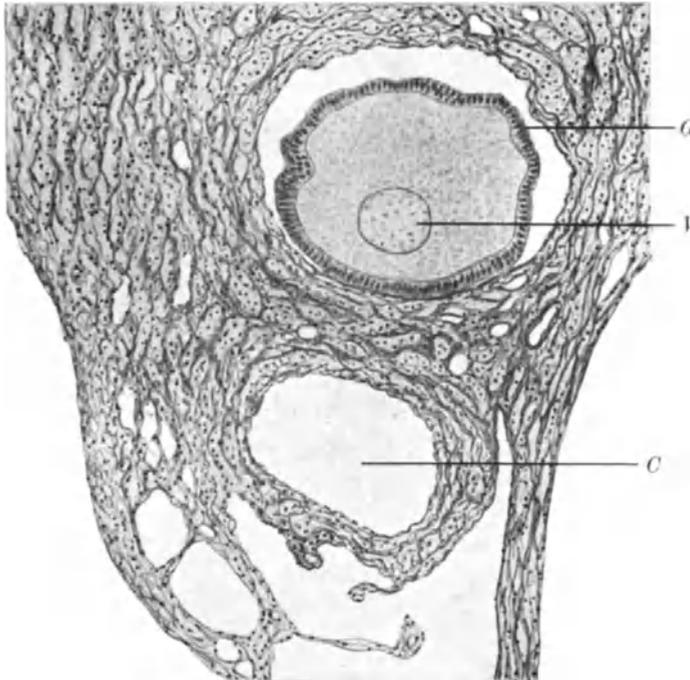


Abb. 171. Mikro-Zeichnung aus dem Ovarientransplantat des Versuchstieres Abb. 168 nach der vollständigen Feminierung desselben. — Größe  $\frac{1}{10}$ . — Fixierung Bouin. In einem Stroma mit sehr reichlichen interstitiellen Elementen liegend findet sich zuoberst ein normaler Follikel mit Granulosaepithel (G), Liquor folliculi und vesicula germinativa (V). Abwärts ein cystisch degenerierter Follikel (C). (Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT).

BUCURAS Theorie folgende Auffassung geltend: *Die Follikeln, und besonders die Granulosazellen derselben, sind die eigentliche Muttersubstanz für die Hormonproduktion, sozusagen die „primären Hormonzellen“, die vor der Pubertät (d. h. bis die Follikelatresie mit dem Wachstum der Thecaluteinzellen und der Bildung des Corpus luteum in höherem Grade in Gang kommt) imstande sind, die notwendige Hormonmenge zu produzieren, wenngleich ihre wesentliche Aufgabe wahrscheinlich in der Ernährung des Eies besteht. Erst wenn dieses entweder zugrunde geht (Atresie) oder ausgestoßen wird, werden die Hormonen desselben danach hypertrophierenden Theca-interna-Zellen übergeben (bei diesen „depo-*

<sup>1)</sup> BUCURA: Zitiert auf S. 287.

<sup>2)</sup> SAND: Zitiert auf S. 276.

# Hermaphroditismus

## in seinen natürlichen Beziehungen.

Von

**JOHANNES MEISENHEIMER**

Leipzig.

### Zusammenfassende Darstellungen.

MEISENHEIMER, J.: Geschlecht und Geschlechter im Tierreich Bd. I, Kap. 4 u. 5.  
Jena 1921.

Hermaphroditismus oder Zwitterigkeit bedeutet, daß ein tierischer Organismus die Organe beider Geschlechter an oder in seinem Körper trägt. Das bedeutet zunächst und vor allem, daß er die wesentlichsten Organe beider Geschlechter, ihre Geschlechtsdrüsen oder Gonaden, gleichzeitig nebeneinander in sich enthält, Ovarien und Spermatiden. Die morphologische Selbständigkeit dieser Gonaden bleibt dabei vorerst durchaus gewahrt, so bei Plattwürmern, Regenwürmern, Blutegeln, Manteltieren; es kann diese Selbständigkeit aber auch aufgehoben werden, und dann erscheint der extremste Grad zwitteriger Organisation in der Verschmelzung beider Gonaden zu einer Zwittergonade, wie sie vor allem bei den zwitterigen Schnecken, bei Hinterkiemern und Lungenschnecken, die Regel bildet. In einer solchen Zwittergonade vermag das gleiche Keimepithel aus dem gleichen Mutterboden heraus Eizellen und Samenzellen zu erzeugen, ohne daß vor einem gewissen Differenzierungsstadium irgendwelche Anzeichen divergierender Geschlechtszellenbildung feststellbar wären.

Entsprechendes gilt von den Leitungswegen. Jede Gonade erfordert ihre eigenen, den Bedürfnissen ihrer spezifischen Produkte angepaßten Leitungswege, jedes Zwittertier enthält daher solche beider Gonaden in seinem Körper vereint. Sind die Gonaden selbständig, so bleiben es auch die Leitungswege, höchstens daß sie nahe ihrem äußeren Ende sich zu einem gemeinsamen Mündungsgang zusammenfinden. Sind Ovarien und Spermatiden zu einer Zwittergonade vereinigt, so nimmt diese Verschmelzung größeren Umfang an, immerhin bleiben aber auch dann noch stets beträchtliche Teile des Leitungsapparates selbständig, wie es ihre gesonderten geschlechtlichen Funktionen eben notwendig erfordern.

Denn ein solcher Zwitterorganismus natürlicher Konstitution erfüllt vollwertig die Obliegenheiten beider Geschlechter. Das kann in nicht wenigen Fällen ohne jegliche Beschränkung zur gleichen Zeit geschehen, wenn unter gleichzeitiger Reifung der beiderlei Geschlechtsprodukte dieselben zusammen aus dem Körper entleert werden, oder wenn zwei Zwitterindividuen unmittelbar hintereinander

sich in der Begattung vereinigen und zur Eiablage schreiten. Männliche und weibliche Vollreife fällt dann ohne jegliche Distanz zusammen, muß das aber nun keineswegs stets tun. Ganz im Gegenteil, weit häufiger ist es, daß die Reife des einen Geschlechts der des anderen vorausseilt (Proterogonie). Im besonderen, tritt zuerst männliche Vollreife ein, so liegt Proterandrie vor, geht weibliche Vollreife voraus, Proterogynie. Von beiden Möglichkeiten weitaus am häufigsten ist Proterandrie, wir finden sie bei der Mehrzahl der Strudelwürmer, der Bandwürmer, der zwitterigen Schnecken, der Manteltiere, unter den Wirbeltieren bei Myxine, überall da produzieren die Gonaden zunächst Samenzellen, und erst nach deren Entleerung, womit also äußerlich die Funktion als Männchen verknüpft ist, setzt die Produktion von Eizellen ein, deren Ablage in einer zweiten nachfolgenden Periode weiblicher Betätigung erfolgt. Sehr viel weniger verbreitet ist Proterogynie, wir kennen sie von einer zwitterigen Holothurie, der *Synapta inhaerens*, von einer zwitterigen Lungenschnecke, dem *Agriolimax laevis*, von einer ganzen Gruppe von Manteltieren, von den Salpen. Überall hier geht umgekehrt die Reifung und Ablage der Eier der Entleerung des Samens voraus, funktionieren die Tiere also äußerlich zunächst als Weibchen und erst in einer nachfolgenden Periode als Männchen.

An den Zwitterorganismus werden in den beiden Perioden seiner geschlechtlichen Betätigung ganz verschiedene Anforderungen gestellt, und diese werden nun auch sein Äußeres während der beiden Phasen seines Lebens verschieden beeinflussen müssen. Je schärfer beide Phasen voneinander getrennt sind, je weiter sie auseinanderliegen, um so deutlicher prägt sich diese divergente Beeinflussung aus, sie kann den beiden Lebensphasen des gleichen Zwitterindividuums durchaus den gegensätzlichen Charakter zweier getrennter Geschlechter verleihen. *Myzostoma pulvinar*, ein wurmartiges Geschöpf mit typischstem proterandrischem Zwittertum, ist im Zustand der männlichen Vollreife ein winzig kleiner, freibeweglicher, mit wohlentwickelten Fußstummeln versehener Organismus, es wird mit Eintritt der weiblichen Vollreife zu einem plump sackförmigen, ganz unbeholfenen Schmarotzerwesen, riesenhaft groß im Verhältnis zu dem winzig kleinen Männchenstadium. Diesem letzteren muß seine freie Beweglichkeit erhalten bleiben, damit es das Weibchenstadium aufsuchen und an ihm die Befruchtung der Eier vornehmen kann, und das Weibchenstadium verdankt sein unförmliches Äußere und seinen Riesenwuchs der Produktion ungeheurer Massen von Eiern. Leicht könnte man hier dazu geführt werden, beide Sexualphasen als zwei getrennte Geschlechter anzusehen, Zwergmännchen einem großen Weibchen gegenüberzustellen, während beide in Wirklichkeit nur zwei sich ablösende Lebensphasen desselben Zwittergeschöpfes sind. In ähnlicher Weise erscheint die prosobranchiate Meeresschnecke *Crepidula fornicata* in ihrer Jugendphase als Männchen mit Spermatien und Penis, in ihrer Altersphase als Weibchen mit Ovarien und weiblichen Genitalwegen. Eine zwitterige, in Termitennestern lebende Fliege, *Termitoxenia*, zeigt sich in ihrer männlichen Phase von zartem Körperbau und schwächlichem Hinterleib, erweist sich in ihrer weiblichen Phase als ein muskelkräftiges, mit mächtig angeschwollenem Hinterleib versehenes Geschöpf. Zwitterige Krebstiere aus der Gruppe der Isopoden präsentieren stets ein freibewegliches männliches Jugendstadium von typischer Krebstierorganisation neben einem schlauchförmigen Weibchenstadium, dem alle äußeren Körperanhänge fehlen und das schließlich nicht mehr viel anderes als einen einfachen Eiersack darstellt. Das gestaltende Prinzip ist überall das gleiche. Der männlichen Altersstufe bleibt ein freibeweglicher Körper zum Aufsuchen der Weibchen erhalten, und der weiblich gewordene Organismus gestaltet sich um in Rücksicht auf die Anforderungen der Eierproduktion und der Brut-

pflege. Das vollzieht sich hier an zwei verschiedenen Lebensphasen des gleichen Zwitterindividuums genau in der gleichen Form, wie es sonst an den verschiedenen Körpern getrennter Geschlechtsindividuen geschieht.

Da ein echtes Zwittertier in sich beiderlei Zeugungselemente produziert und enthält, so muß ein solches Geschöpf auch befähigt sein, aus sich heraus unter ausschließlicher Verwendung der von ihm selbst erzeugten Ei- und Samenzellen einem neuen Individuum den Ursprung zu geben. Das geschieht nun zweifellos in der Regel nicht, überall da nicht, wo auch diese Zwittertiere eine wirkliche Begattung eingehen. Eine solche kann entweder derart erfolgen, daß von den beiden sich vereinigenden Tieren das eine nur als Männchen, das andere nur als Weibchen fungiert, wobei zu verschiedenen Zeiten die Tiere ihre Rolle als Geschlecht vertauschen können, oder aber es ist diese Begattung direkt eine wechselseitige, beide Partner betätigen sich zugleich befruchtend als Männchen und empfangend als Weibchen. So verhalten sich beispielsweise die weit- aus meisten Plattwürmer und zwittrigen Schnecken. Daneben besteht aber nun durchaus auch die Möglichkeit der Selbstbegattung und Selbstbefruchtung. Vorbedingung dazu ist einmal, daß männliche und weibliche Kopulationsorgane gleichzeitig an demselben Körper ihre Vollreife erhalten, daß ferner rein mechanisch für das männliche Begattungsglied die Möglichkeit besteht, die weibliche Geschlechtsöffnung und die entsprechenden weiblichen Geschlechtswege zu erreichen. Beide Vorbedingungen sind nicht selten erfüllt, und dann kann in der Tat Selbstbegattung stattfinden, wie sie von Strudelwürmern, von einzelnen Saug- und Bandwürmern, von Süßwasserschnecken beschrieben worden ist.

Die Selbstbegattung hat Selbstbefruchtung zur unmittelbaren Folge. Es kann eine solche Selbstbefruchtung, eine Befruchtung von Eizellen durch Samenfäden des gleichen Zwitterindividuums, aber auch ohne die vermittelnden äußeren Erscheinungen der Selbstbegattung dadurch ermöglicht werden, daß die Geschlechtsprodukte innerhalb der Geschlechtsgänge selbst ihren Weg zueinander finden. Es brauchen nur die inneren Genitalwege beider Geschlechter irgendwie miteinander in Verbindung zu stehen, und es kann der Samen direkt aus den Samenleitern in die weiblichen Gänge überfließen. Bei einzelnen Strudelwürmern und parasitischen Plattwürmern scheint ein solches Befruchtungsverfahren stete Regel zu sein, ebenso bei den freilebenden zwittrigen Nematoden. Es ist besonders auffällig, wenn es sich dabei um so hochdifferenzierte Geschöpfe wie einige unserer zwittrigen Nacktschnecken handelt. Streng isoliert gehaltene Individuen von *Arion empiricorum* und *Limax cinereoniger* vermochten auf dem Wege reinster Selbstbefruchtung entwicklungsfähige Eier über mehrere Generationen hinweg zu produzieren. Zum Zusammentreffen der Geschlechtszellen des gleichen Zwittertieres sind im extremsten Falle nicht einmal mehr die Geschlechtswege als vermittelnde Bahnen erforderlich. Zwitterformen einer prosobranchiaten Schnecke, der *Patella vulgata*, welche in einer Zwittergonade gleichzeitig Ei- und Samenzellen erzeugen, lassen an eben diesem Entstehungsort zugleich die Ei- und Samenzellen in der Befruchtung sich vereinigen, so daß eine solche Zwittergonade neben reifenden und reifen Geschlechtszellen beider Geschlechter auch bereits Furchungsstadien und Wimperlarven enthalten kann.

Die Vorbedingungen zur Selbstbefruchtung sind endlich auch gegeben, wo ein Zwittertier seine gleichzeitig reif gewordenen Ei- und Samenzellen in das Wasser entleert. Mischung und Berührung der Geschlechtsprodukte und damit Selbstbefruchtung ist dann unvermeidlich, so bei zwittrigen Cölenteraten, Würmern, Muscheln, Ascidien und Knochenfischen. In einzelnen Fällen scheinen aber für

diese Art der Selbstbefruchtung Hemmungen zu bestehen, bei amerikanischen Vertretern einer Seescheide, der *Ciona intestinalis*, ergab Selbstbefruchtung so gut wie völlig negative Resultate. Doch muß dies als ein ganz seltener Ausnahmefall angesehen werden, zumeist sind ganz sicher die Geschlechtszellen des gleichen zwittrigen Organismus befähigt, aus ihrer Vereinigung heraus ein vollwertiges neues Individuum zu erzeugen.

Welcherart sind nun die Beziehungen dieser hermaphroditen Organisation zu dem getrenntgeschlechtlichen, gonochoristischen Zustand? In den Anfängen seiner phylogenetischen Entwicklung erscheint der mehrzellige tierische Organismus als Träger von Gonaden gegenüber der Natur derselben völlig indifferent, er mag entweder nur Ovarien oder nur Spermatiden an seinem Körper entwickeln, er mag gleichzeitig beiderlei Gonaden an sich tragen. In typischer Weise zeigt diese primäre sexuelle Indifferenz der Süßwasserpolyp, die Gattung *Hydra*, wo innerhalb der gleichen Art die Einzelindividuen bald als reine Männchen oder reine Weibchen, bald als Zwitter auftreten. Späterhin aber setzt Fixierung der Zustände ein, entweder nach der getrenntgeschlechtlichen oder nach der zwittrigen Richtung hin, zunächst in weniger umfassenden systematischen Einheiten, im Bereiche der Art, der Gattung oder der Familie, dann aber in größeren und größten systematischen Verbänden. Getrenntgeschlechtlicher Zustand wird fixiert bei den Hydrozoen, den polychäten Ringelwürmern, den Rundwürmern, den Rädertierchen, den Stachelhäutern, bei den Vorderkiemern, Muscheln und Tintenfischen unter den Weichtieren, bei den Gliedertieren und bei den Wirbeltieren. Aber nicht ist diese Fixierung erfolgt, ohne daß fast allenthalben noch Spuren jenes primären labilen Zustandes sich erhalten hätten. Vereinzelt finden sich konstante zwittrige Arten unter den Medusen und Ringelwürmern, unter Muscheln und Stachelhäutern, unter Krebstieren und Insekten und schließlich selbst unter Wirbeltieren (*Myxine*, einige Knochenfische). In einer eigenartig rudimentären Form zeigt sich Zwittertum noch bei Fröschen und Kröten, bei ersteren in den intermediären Jugendformen als zeitweisen Trägern einer Zwittergonade, bei letzteren in dem Auftreten des sog. BIDDERSchen Organs bei der Gattung *Bufo*, einem zwittrig gebauten Anhängsel der spezifisch differenzierten Gonaden. Und andererseits ist dann Zwittertum zur herrschenden Eigenschaft geworden bei den Rippenquallen, bei allen echten Plattwürmern, bei Regenwürmern und Blutegeln, bei Hinterkiemern und Lungenschnecken unter den Weichtieren sowie endlich bei den Manteltieren.

Diese beiden derart im Tierreich verteilten Zustände getrenntgeschlechtlicher und zwittriger Organisation sind grundsätzlich als zwei durchaus gleichwertige Zustände anzusehen, die nicht auseinander in dem Verhältnis von Primär und Sekundär abzuleiten wären, sondern die nur die Erfüllung zweier von vornherein gegebener Möglichkeiten darstellen. Nur in einigen wenigen Fällen läßt sich mit Sicherheit dartun, daß ein jetzt fixierter Zustand sich sekundär aus einem vorher in gleicher Weise fixierten entgegengesetzten Zustand herleitet. Da kann fixiertes Zwittertum umkehren zur Getrenntgeschlechtlichkeit. Beispiele dieser Art liefern parasitische Plattwürmer, wohl die typischsten aller zwittrigen Organismen überhaupt. Da zeigte unter den Saugwürmern oder Trematoden zunächst die Familie der Didymozoen eine ganze Reihe verschiedener Stufen der Umbildung zwittriger Zustände in getrenntgeschlechtliche Organisation. Es leben diese Schmarotzer paarweise in Cysten eingeschlossen am Kiemenapparat von Fischen, und stets ist dann der eine Partner des eingeschlossenen Paares vorzugsweise männlicher, der andere vorzugsweise weiblicher Organisation, jeder vermag schließlich nur noch die Funktionen des einen Geschlechts auszuüben, auch wenn Reste der Organisation des anderen noch in seinem Körper

enthalten sind. Aber auch diese schwinden schließlich völlig bei einem im Blute des Menschen schmarotzenden Trematoden, bei der *Bilharzia haematobia*, wo die ursprünglich auch hier durchaus in einem Körper vereinigten Organe beider Geschlechter sich auf zwei getrennte Individuen verteilt haben, die dann auch im Inneren wie im Äußeren völlig das Aussehen selbständiger Geschlechter angenommen haben. Einem ganz ähnlichen Fall begegnen wir bei den ja gleichfalls normalerweise durchaus zwittrigen Bandwürmern oder Cestoden. Der im Darm von Wasservögeln schmarotzende *Dioicocestus* besitzt zwei äußerlich wie innerlich leicht zu unterscheidende Geschlechter, äußerlich durch die Körperform, innerlich dadurch, daß die komplizierten Geschlechtsorgane, die sonst in einem Bandwurmkörper vereinigt sind, jetzt eine vollkommen reinliche Scheidung auf zwei verschiedene Geschlechter erfahren.

Und ebenso kann nun sekundär ein bereits einmal fixierter Gonochorismus (= Getrenntgeschlechtlichkeit) umkehren in Zwittertum. Das sicherste Beispiel dieser Art liefern uns die Rundwürmer oder Nematoden in der Familie der frei lebenden Rhabditen. Da finden wir zunächst noch rein gonochoristische Formen mit normalen Männchen und Weibchen, da zeigen sich aber dann bei einzelnen Arten in der Organisation der weiblichen Tiere Andeutungen zwittriger Organisation, werden die Ovarien durch Einsprengung männlicher Geschlechtszellen zu Zwittergonaden. Das ergreift zunächst nur verhältnismäßig wenige weibliche Tiere, ihre Zahl nimmt bei anderen Arten zu, womit zugleich eine stärker und stärker werdende Ausprägung des zwittrigen Baues verbunden ist, und endlich finden sich Arten, bei denen alle weiblichen Tiere zu vollendeten Zwittertieren geworden sind. Die Organisation der Männchen bleibt von diesen Vorgängen ganz unberührt, nur vereinzelt zeigen sich bei ihnen Andeutungen zwittriger Organisation. Auf sie wirken diese Umbildungen ganz anders ein, sie führen zu ihrer zahlenmäßigen Reduktion und schließlich zu ihrer völligen Elimination. Es bleiben dann nur die Zwittertiere von ursprünglich weiblicher Organisation übrig, und die Umwandlung ist damit eine vollständige geworden.

Ein zweites Beispiel dieser Art bieten die zu den niederen Krebstieren, zu den Entomostraken gehörigen Cirripedien oder Rankenfüßer. Es erscheinen diese ihrer großen Mehrzahl nach im Gegensatz zu allen übrigen Krebsen als Zwittertiere typischsten Gepräges, enthalten also in ihrem Körper einen vollständigen männlichen und weiblichen Geschlechtsapparat. Nun kommen in zwei Gattungen, *Ibla* und *Scalpellum*, neben zwittrigen Arten zugleich auch getrenntgeschlechtliche vor. In letzteren sind die weiblichen Tiere normal organisiert, die männlichen dagegen umgestaltet in der Richtung fortschreitender Rückbildung der Größe und Organisation zu Zwergmännchen. Auffallenderweise finden sich derartige Zwergmännchen aber auch bei zwittrigen Cirripedien, so daß bei diesen dann das männliche Geschlecht gewissermaßen doppelt vertreten wäre, einmal im Zwitterindividuum und zweitens im Zwergmännchen. Man ist seit DARWIN zur Erklärung dieser Verhältnisse von der Annahme ausgegangen, daß die Cirripedien ihrer ursprünglichen Organisation nach Zwittertiere gewesen seien, und daß aus solchen Zwittertieren heraus sich die Zwergmännchen entwickelt hätten, um als sog. Komplementärmännchen bei etwa ausbleibender Wechselbefruchtung der Zwittertiere als Ersatz einzuspringen und so eine Selbstbefruchtung mit ihren vermeintlichen Schäden zu verhüten. Aber viel ungezwungener läßt sich aus der sexuellen Organisation der Cirripedien die Erklärung ableiten, daß die Cirripedien einmal alle getrennten Geschlechts waren, daß dann ein Übergang zum Hermaphroditismus sich vollzog, daß dieser sich ganz wie bei den Rhabditen an das weibliche Geschlecht fixierte, und daß im Gefolge dieser

Erscheinungen das männliche Geschlecht der Rückbildung anheimfiel. Es wären diese Zwergmännchen dann viel eher als „Restmännchen“ anzusprechen.

Über die Ursachen dieser wechselvollen Verteilung von Gonochorismus und Hermaphroditismus wissen wir nur wenig. Wohl wird immer wieder darauf hingewiesen, daß festsitzende oder parasitische Lebensweise die Ausbildung von Zwittertum begünstige, da dieser Zustand mit seinem denkbar engsten Zusammenschluß der Geschlechter höchste Sicherung der Befruchtung ergäbe. Allgemein wirksam kann aber ein solcher Einfluß nicht gedacht werden, allzu groß ist die Zahl der Ausnahmefälle, die sich leicht zusammenstellen ließen. Erst eine tiefer schürfende Analyse der inneren konstitutionellen Entwicklungstendenzen wird hier wohl eine befriedigendere Antwort zu geben vermögen.

# Der Hermaphroditismus bei Wirbeltieren in experimenteller Beleuchtung<sup>1)</sup>.

Von

**KNUD SAND**

Kopenhagen.

Mit 18 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen und besondere Spezialliteratur.

BENDA: Arch. f. Frauenk. u. Eugenie Bd. 7, S. 30. 1921. — BENOIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1326. 1923; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 177, S. 1243 u. Bd. 178, S. 341. 1923. — BIEDL: Innere Sekretion. Berlin u. Wien 1913—22. — CARIDROIT: s. PÉZARD, SAND u. CARIDROIT. — CHAMPY: Arch. de morphol. gén. et exp. Bd. 8. 1922. — CREW: Journ. of genetics Bd. 11, S. 141. 1921; Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 95. 1923. — GOLDSCHMIDT: Endocrinology Bd. 1, S. 433. 1917. — GOLDSCHMIDT: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920. — GOODALE: Publ. of the Carnegie Inst. of Washington 1916; Genetics Bd. 3. 1918. — GUÉNOT: Rev. franç. d'endocrinol. Bd. 1, S. 41. 1923. — HALBAN: Arch. f. Gynäkol. 1903. — HIRSCHFELD: Sexualpathologie. Bd. II. Bonn 1918. — HIRSCHFELD: Arch. f. Frauenk. u. Eugenie Bd. 7, S. 173. 1921. — KELLER u. TANDLER: Wien. tierärztl. Monatschrift 1916, Nr. 3; 1920, Nr. 7, S. 146. — KRAUSE: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 42. — KREDIET: Biol. Zentralbl. Bd. 41, S. 447. 1921. — LILLIE: Science Bd. 43, S. 611. 1916; Journ. of exp. zool. Bd. 23, S. 371. 1917. — LIPSCHÜTZ: The Internal Secretions of the Sex. Glands. Cambridge u. Baltimore 1924. — LIPSCHÜTZ u. KRAUSE: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 220. 1135. 1923. — MINOURA: Journ. of exp. zool. Bd. 33, S. 1. 1921. — MOORE: Science Bd. 52, S. 179. 1920; Journ. of exp. zool. Bd. 33, S. 365. 1921. — MORGAN: The genetic and the operative evidence relating to secondary sexual characters. Carnegie Inst. of Washington, Publ. 285. 1919. — MORGAN: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 39, S. 231. 1920; Americ. naturalist Bd. 57. 1923. — MÜHSAM: Endergebnisse der Hodenüberepflanzung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40. — NEUGEBAUER: Hermaphroditismus beim Menschen. 1908. — NONIDÉZ: Americ. journ. of anat. Bd. 31, S. 109. 1922. — PEARL u. BORING: Journ. of exp. zool. Bd. 25, S. 1. 1918. — PÉZARD: Le conditionnement physiologique des caractères sexuels secondaires chez les Oiseaux. Paris 1918. — PÉZARD: Cpt. rend. Ac. Sc. Bd. 174. 1922. Journ. de phys. et pathol. gén. 1922, S. 200 u. 495; Rev. gén. des sciences 1924, S. 693; 1925, S. 38. — PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 615. 1923; Bd. 178, S. 2011. 1924; Bd. 177, S. 1087. 1924; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, 10. Nov., 23. Nov., 22. Dez.; 1924, 8. März, 15. März, 22. März, 31. Mai, 15. Nov., 22. Nov.; 1925, 14. Febr., 21. Febr., 28. Febr., 4. April, 31. Okt.; Ugeskrift f. Laeger 1923, S. 287; 1924, Nr. 16—21, 33, 34, 50; 1925, Nr. 3; 1926, Nr. 2. — PICK: Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 53, S. 1142. 1916. — SAND: Experimenteller Hermaphroditismus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173. 1918. — SAND: Experimentelle Studien über Geschlechtscharaktere bei Säugetieren. Monographie. Kopenhagen 1918. — SAND: Experiments on the Internal Secretion of the Sexual Glands, especially on Experimental Hermaphroditism. Journ. of physiol. 1919, Dez. — SAND: Zeitschr. f. Sexual-

<sup>1)</sup> Dies Kapitel ist teilweise eine Umarbeitung des Kapitels über dieses Thema in meiner Monographie: Experimentelle Studien über Geschlechtscharaktere bei Säugern. Kopenhagen 1918.

wiss. Bd. 7, H. 6. Bonn 1920. — SAND: Etudes expérimentales sur les Glandes sexuelles chez les Mammifères. Journ. de physiol. et de pathol. 1921, Juli u. Okt. — SAND: De l'Hermaphroditisme expérimental. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, 29. April. — SAND: Einseitige Gynäkomiastie. Festschrift til Thorkild Rosing. Kopenhagen 26. April 1922. — SAND: Hermaphroditismus (verus) glandularis alternans bei einem 10jährigen Individuum. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 44. Berlin u. Leipzig 1923. — SAND: Journ. d'urolog. Bd. 15, Nr. 3. 1923; Die Umschau 1923, Nr. 40. — SAND: L'Hermaphrodisme expérimental. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 20, Nr. 4. 1923. — SAND: Experiments on the Endocrinology of the Sexual Glands. Endocrinology Bd. 7, Nr. 2. 1923. — SAND: Experimentel Hermafroditisme. Ugeskrift f. Laeger 1923, Nr. 32. — SAND: Handwörterb. d. Sexualwiss. 1925. S. auch unter PÉZARD, SAND u. CARIDROIT. — SAUERBECK: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 3. 1909. — SAUERBECK: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 15, 1. Abt. 1911. — SCHULTZ: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 29, S. 79. 1910. — STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912. — STEINACH: Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 42, S. 307. 1916. — STEINACH u. LICHTENSTERN: Münch. med. Wochenschrift 1908, Nr. 6. — STEINACH: Anz. d. Akad. d. Wiss., Wien 1919, Nr. 11; Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 46, S. 12 u. 29. 1920. — DE LA VAULX: Rev. gén. des sciences Bd. 33, S. 174. 1922. — WEIL: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 49, S. 538. 1921. — WEIL: Sexualreform und Sexualwissenschaft. 1922. — WEIL: Fortschr. d. Med. Bd. 40, Nr. 22/23. 1922. — WILLIER: Journ. of exp. zool. Bd. 33, S. 63. 1921. — WITSCHI: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 49, S. 316. 1921. — ZAWADOWSKY: Das Geschlecht und die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale. Moscow 1922.

Innerhalb der sexuellen Biologie nimmt die Eingeschlechtigkeit, der Gonochorismus, meistens das größte Interesse in Anspruch. In den Abschnitten über Kastration, Keimdrüsentransplantation usw. haben wir uns auch wesentlich damit beschäftigt, indem wir alle Verhältnisse hinsichtlich der Reaktion der Wirbeltierorganismen einer *einzelnen*, nämlich entweder einer männlichen oder einer weiblichen Hormoneinwirkung gegenüber, untersucht haben. Dabei haben wir auf verschiedenerelei Art und Weise, ohne aber andere, wichtige Faktoren außer acht zu lassen, den männlichen bzw. weiblichen Charakter unter Gesichtswinkeln beleuchtet, die in das Gebiet der Endokrinologie gehören.

Hier soll nun in möglichst gedrängter Form untersucht werden, ob und in welcher Ausdehnung *Kombinationen* von männlichen und weiblichen Charakteren innerhalb desselben Organismus sich unter ähnliche Gesichtspunkte einbeziehen lassen, wie sie in den wesentlich experimentell betonten Abschnitten über gonochoristische Zustände zu Worte gekommen sind. Die Erörterung dieser Frage wird sich hauptsächlich zu einer Darstellung des Problems: „Experimenteller Hermaphroditismus“ gestalten, sie wird sich also wiederum auf dem Wege des Experimentes bewegen; ich muß aber, obwohl die theoretische Seite, der Hermaphroditismus in seinen natürlichen Beziehungen, an anderer Stelle behandelt worden ist, hier einige theoretische Betrachtungen vorausschicken.

Unter *Hermaphroditismus* [von Hermaphroditus (OVID: Metamorph. Lib. IV, fab. XII)], einem im Pflanzenreich sehr, bei den niederen Tierformen weniger allgemeinen Zustande, der, proportional mit der Differenzierungshöhe im Tierreich, an Häufigkeit abnimmt, versteht man in engerem Sinne das Vorhandensein beider Gonaden in funktionsfähigem Zustande bei demselben Individuum; derselbe wird *funktionaler Hermaphroditismus* genannt und sollte das Individuum befähigen, sowohl zu befruchten als auch befruchtet zu werden (Plattwürmer, Rankenfüßler, Kellerasseln, Egel, Schnecken).

Diese Definition hat im Laufe der Zeit mehrere Modifikationen erlitten. Zunächst ließ man die Forderung einer doppelten Funktion fallen und sprach von einem *morphologischen Hermaphroditismus*, wenn nur beide Keimdrüsen (getrennt oder in einem gemeinsamen Organ, einem Ovariotestis) vorhanden und als solche erkennbar waren; hierzu forderte man nicht einmal die volle Entwicklung beider mit Fertigbildung der respektiven Gonaden, sondern nur die

charakteristische, organ-spezifische Struktur (PICK). Bei niederen Tierarten kommt diese Form physiologisch vor, bei Säugern und Vögeln hingegen nur pathologisch als seltene Mißbildung; in nicht wenigen Fällen ist sie beim Menschen sicher beobachtet worden [GARRÉ-SIMON<sup>1)</sup>, SALÉN<sup>2)</sup>, SCHICKELE<sup>3)</sup>, PICK<sup>4)</sup>, LANDAU<sup>5)</sup>, UNGER, SAND<sup>6)</sup>, SCHAUERTÉ u. a.].

Eine solche Zwitterigkeit hinsichtlich der essentiellen Geschlechtscharaktere, der Gonaden, nennt man „Hermaphroditismus verus“ im Gegensatz zum „Pseudohermaphroditismus“, der sich nur auf die Zwitterigkeit in den akzidentellen Charakteren bezieht und eine mehr oder weniger ausgedehnte, mit Eingeschlechtigkeit der Gonaden gepaarte Zwitterigkeit derselben bezeichnet. Der Pseudohermaphroditismus wird denn auch durch eine paradoxe Diskongruenz zwischen den essentiellen und den akzidentellen Charakteren und häufig auch durch eine wechselseitige Diskongruenz zwischen den letzteren, nämlich den somatischen und den psychischen Charakteren, gekennzeichnet.

Auf die fernere Einteilung dieser Formen kann hier nicht eingegangen werden. Außer der angeführten Erweiterung des Hermaphroditismusbegriffes, der sich im großen ganzen beständig auf das generative Gewebe in den Gonaden gründete, ohne aber dessen volle Entwicklung zu fordern, hat die Forschung der letzten Jahre eine weitere Änderung in der Definition und unserer ganzen Auffassung des Hermaphroditismus herbeigeführt.

Diese Entwicklung ist, wie wir sehen werden, bis jetzt weder sichergestellt noch abgeschlossen, sie bildet aber zur Zeit eine so fruchtbare Arbeitsbasis, daß ich gedenke, sie, wie ich in anderen meiner Arbeiten getan, für die gegenwärtige Darstellung als Grundlage zu benutzen. Eine künftige Zeit mag sie stärken oder entkräften — gegenwärtig bildet sie aber den besten Hintergrund für die Beurteilung des im letzten Jahrzehnt geschaffenen, experimentellen Grundmaterials. — Die Lehre von der inneren Sekretion hat hier wiederum die entscheidende Bedeutung gehabt. Wir haben gesehen, wie man durch dieselbe zu einer ganz neuen Auffassung der verschiedenen Erscheinungen bei eingeschlechtigen Wesen gelangte, und es ist denn auch natürlich, daß man, nachdem die modernen Anschauungen von den inkretorischen Gewebeelementen der Gonaden festeren Boden gewannen, diese Theorien auf den Hermaphroditismus anzuwenden und viele der sich daranknüpfenden Rätselfragen unter das Szepter der Hormonlehre zu bringen suchte. Beim Hermaphroditismus hat sich das Interesse denn auch mehr und mehr von dem generativen Gewebe ab- und dem Vorhandensein der inkretorischen Faktoren in den Gonaden der Hermaphroditen und einer möglicherweise von diesen Gonaden ausgehenden, doppelten Hormonwirkung zugewendet.

Ganz abgesehen von der Phylo- und Ontogenese des Hermaphroditismus, worauf hier nicht eingegangen werden soll, waren die hermaphroditischen Phänomene in Fällen von echtem Hermaphroditismus mit Geschlechtsdrüsen, wovon jede für sich ihr endokrines Gewebe enthielt, im Gegensatz zu allen Formen von Pseudohermaphroditismus, ziemlich leicht verständlich; die bei letzteren vorhandene Kombination von scheinbar eingeschlechtigen Keimdrüsen und Zwitterigkeit in den akzidentellen Geschlechtscharakteren mußte ja widerspruchsvoll und unerklärlich erscheinen.

<sup>1)</sup> GARRÉ-SIMON: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 172.

<sup>2)</sup> SALÉN: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1899.

<sup>3)</sup> SCHICKELE: Biochem. Zeitschr. 1912.

<sup>4)</sup> PICK: Berlin. klin. Wochenschr. 1916; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 84. 1914.

<sup>5)</sup> LANDAU: Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 15 u. 1913, Nr. 45.

<sup>6)</sup> SAND: Ugeskrift f. Laeger 1922, Nr. 30; Skandinav. Arch. f. Physiol., Berlin 1923; Journ. d'urolog., März 1923.

In der menschlichen Pathologie nehmen diese Fragen ja einen hervorragenden Platz ein; in dieser Verbindung sei auf SAUERBECK<sup>1)</sup>, PICK, FIBIGER<sup>2)</sup>, HIRSCHFELD<sup>3)</sup> und insbesondere auf NEUGEBAUERS<sup>4)</sup> klassisches Werk hingewiesen; hier sei nur bemerkt, daß man ja gerade beim Menschen über ein ungeheures Material nicht nur von somatischen Ausschlägen in pseudohermaphroditischer Richtung (genitale Mißbildungen, Gynäkomastie, Androtrichie, Gynosphysie usw.) verfügt, sondern daß man auch in den Abnormitäten innerhalb der menschlichen psychosexuellen Charaktere Problemen von größter individueller und sozialer Tragweite (Feminismus, Virilität, Homosexualismus, Bisexualismus [„Hermaphrodisia psychosexualis“] usw.) gegenübersteht. Solche gemischte somatische und psychische Geschlechtscharaktere bei eingeschlechtigen Individuen kommen nicht nur in mannigfaltigen angeborenen Formen vor, sondern sie treten auch während der weiteren Entwicklung des Individuums auf, so daß man sich nicht selten geradezu einem mehr oder weniger plötzlichen Auftreten heterologer Charaktere bei einem früher normalen, „homogen“-geschlechtigen Individuum gegenüber sieht.

Dies gilt nicht nur vom Menschen, sondern auch von andern Säugern (wie z. B. Ziegen, Schweinen), und bei Vögeln, z. B. beim Fasan, sind viele solche Fälle bekannt (ST. HILAIRE, BOND, DEBREUIL, PÉZARD). Ähnliche Beobachtungen sind auch beim Triton (CHAMPY) und beim Hai (VAYSSIÈRE und QUINTARET) gemacht worden. RICH. GOLDSCHMIDTS große Arbeit über dies Verhalten bei Schmetterlingen wird an anderer Stelle besprochen. — Kurz, das Geschlecht der Wirbeltiere ist in seinen Merkmalen nicht immer scharf differenziert, sondern man kann alle möglichen Übergänge zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht in somatischer und psychischer Hinsicht („Sexuelle Zwischenstufe“, HIRSCHFELD; „Intersexualität“, R. GOLDSCHMIDT) feststellen, ein Umstand, der jahrhundertlang zu zahlreichen Fällen von „Erreur de sexe“ („Homines neutrius generis“, VIRCHOW) Anlaß gegeben hat und der Gesetzgebung und der gerichtlichen Medizin bei der Geschlechtsdiagnose heute noch viele Schwierigkeiten bereitet.

Zur Deutung solcher Phänomene wie der obengenannten hat man die neuesten Untersuchungen herangezogen.

Wenn wir nämlich nun infolge derselben die Keimdrüse als aus einem generativen und einem inkretorischen Teile bestehend betrachten, so müssen wir unsere Definition des Hermaphroditismus dahin abändern, daß derselbe eigentlich nur in dem gleichzeitigen Vorhandensein von männlichem und weiblichem Sexualhormongewebe zu bestehen braucht, selbst wenn der generative Anteil nur schwach entwickelt ist oder auch ganz fehlt.

Wie dies von BIEDL<sup>5)</sup>, BOUIN und ANCEL<sup>6)</sup>, STEINACH<sup>7)</sup>, PICK<sup>8)</sup>, TANDLER und GROSZ<sup>9)</sup>, SAND<sup>10)</sup>, LIPSCHÜTZ<sup>11)</sup> u. a. geäußert worden ist, müssen wir uns vorstellen, daß ebenso wie ein sich durch gleichzeitiges Vorkommen von zwittrigen

1) SAUERBECK: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 2—4. 1909.

2) FIBIGER: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 181. 1905.

3) HIRSCHFELD: Sexualpathologie. Bonn 1916/18.

4) NEUGEBAUER: Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908.

5) BIEDL: Innere Sekretion. Berlin 1916.

6) BOUIN u. ANCEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1904.

7) STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912.

8) PICK: Zitiert auf S. 301.

9) TANDLER u. GROSZ: Biol. Grundlagen. 1913.

10) SAND: Experimentelle Studien usw. Kopenhagen 1918. — SAND: Skandinav. Arch. f. Physiol. 1923.

11) LIPSCHÜTZ: Pubertätsdrüse. Berlin 1919.

generativen und endokrinen Anteilen äußernder Hermaphroditismus gefunden werden kann, so kann diese Mißbildung sogar in anscheinend normalen, sexuell differenzierten Gonaden als in dem endokrinen Teil allein befindlich gedacht werden.

Wenn wir uns denken, daß in „normalen“ Gonaden Rudimente der heterologen endokrinen Drüse, also in den Hoden weibliche und in den Eierstöcken männliche Hormonzellen vorkommen können, oder daß dieselben geradezu vermischt gefunden werden, ohne daß es mit den jetzigen Hilfsmitteln möglich wäre, sie voneinander zu unterscheiden, so werden dieselben im Verhältnis zu ihrem gegenseitigen Vorkommen jede für sich vielleicht imstande sein, ihre Wirkung auszuüben. In der gerichtsmedizinischen Bewertung der Hermaphroditen wäre damit der Weg gefunden, dieselben nicht nur vom „Generativgeschlecht“, sondern vielleicht ebenso sicher vom „Hormongeschlecht“ [Ausdrücke, die von ELLERMANN<sup>1)</sup> analog mit P. FRAENCKELS<sup>2)</sup> „anatomischem“ und „chemischem“ Geschlecht angewendet werden] aus zu beurteilen.

Dies waren und sind zum Teil noch lauter Hypothesen, und man weiß noch nicht, wie häufig ein solcher „endokriner Hermaphroditismus“ (SAND) oder „Hermaphroditismus glandulo-interstitialis“ (PICK) vorkommt. Man denkt sich aber, daß, selbst wenn das Phänomen anatomisch nicht so ganz selten wäre, eine doppelte Hormonwirkung zumeist in Erscheinung träte, weil das eine Gewebe ein so starkes Übergewicht hätte, daß es den dominierenden Einfluß behaupten würde. Wie BIEDL sagt, richtet sich vielleicht der Geschlechtscharakter des Somas gerade nach dem Geschlechte des bestentwickelten und bestfungierenden inkretorischen Keimdrüsenorgans.

Die Hormongewebe könnten auch als in ungefähr demselben Wirkungsverhältnis vorhanden gedacht werden, so daß sich Fälle von einer Art Gleichgewichtszustand ergäben, wo die beiden Faktoren einigermaßen gleich stark oder aber beide so bedeutend wären, daß sie — man vergleiche hiermit (S. 232 u. 233) das Gesetz von den „seuils différentiels“ und „le minimum efficace“ [PÉZARD<sup>3)</sup>] — wirksam würden, d. h. wir bekämen eine mehr oder weniger ausgesprochene Zwittrigkeit in den akzidentellen Charakteren<sup>4)</sup>.

Wie schon erwähnt wurde, sieht man nicht selten bei früher normalen Individuen, besonders nach Traumen, Entzündungen, Geschwulstbildungen oder anderen das Wachstum verändernden Zuständen in der Keimdrüse (Menopause z. B.), recht plötzlich auftretende Umschläge in den Geschlechtscharakteren und das Erscheinen einzelner oder mehrerer heterologer Charaktere. Diese Phänomene könnte man entweder damit erklären, daß die genannten Prozesse ein Wachstum des heterologen, früher latenten Rudimentes hervorrufen, oder daß sie, durch Zerstören des ursprünglich stark überwiegenden und daher auch funktionell

<sup>1)</sup> ELLERMANN: Ugeskrift f. Laeger 1914.

<sup>2)</sup> FRAENCKEL, P.: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 47, Suppl.

<sup>3)</sup> PÉZARD: Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1922.

<sup>4)</sup> STEINACHS Ansicht (1912) ist folgende: Entwickelt sich bei der Differenzierung der Geschlechtsdrüsenanlage eine männliche bzw. eine weibliche Pubertätsdrüse, so wird das Individuum männlich bzw. weiblich, ist die Differenzierung unvollständig, so daß sowohl männliche wie weibliche Pubertätssekrete vorhanden und wirksam sind, so entsteht ein Hermaphrodit. In dieser Verbindung erinnert man sich an Aussprüche DARWINS („Wir sehen in vielen, wahrscheinlich in allen Fällen die sekundären Charaktere jedes der beiden Geschlechter schlummernd oder latent in dem entgegengesetzten Geschlecht ruhen, bereit, sich unter besonderen Umständen zu entwickeln“) und WEISMANNs („Das latente Vorhandensein der entgegengesetzten Geschlechtscharaktere in jedem sexuell differenzierten Bionten muß als eine allgemeine Anordnung aufgefaßt werden“). Der Gedanke wird auch auf viele Betrachtungen in WEININGERS philosophischer Studie: „Geschlecht und Charakter“ (1903) hingelenkt.

dominierenden Gewebes, dem heterologen Gewebe jetzt Gelegenheit geben, zu wirken, ja vielleicht geradezu eine gegen dasselbe gerichtete Hemmung aufheben, so daß es — wie STEINACH das nennt — „aktiviert“ wird.

Kurz, hermaphroditische Zustände sollten — allenfalls in ihrer weiteren Ausformung — auf dem Vorhandensein sowohl männlichen wie weiblichen Hormongewebes beruhen und, je nach dem reziproken Verhalten dieser Gewebe, die Entwicklung beider Arten von Geschlechtscharakteren bei demselben Individuum leiten, sei es, daß man bei einem solchen Individuum wirklich beide Arten von Keimdrüsen (Hermaphroditismus verus) oder — scheinbar — nur *eine* Art nachweisen kann, worin man dann eine Zwitterigkeit, jedenfalls im Hormongewebe, voraussetzt (Pseudohermaphroditismus). Der Hermaphroditismusbegriff würde dadurch natürlich bedeutend vereinfacht, weil dann, von dieser Grundlage aus betrachtet, alle hermaphroditischen Zustände gleich „wahr“ würden.

Auf verschiedenen Wegen hat man Anhaltspunkte für diese moderne Anschauungsweise gesucht, und zwar zunächst innerhalb natürlich vorkommender Phänomene. So hat man [PICK, KREDIET<sup>1)</sup>, STEINACH] in Fällen von Hermaphroditismus bei Schweinen und Ziegen durch genaueste Untersuchung der anscheinend normalen Keimdrüsen dieser Tiere solche gemischte Gewebe gefunden. PICK und mit ihm LANDAU<sup>2)</sup> meint, daß dies auch beim Menschen vielleicht nicht ganz selten ist. PICK hat denn auch gezeigt, daß gewisse Ovarientumoren auf ein Einsprengen männlichen Keimgewebes, die einzige nachweisbare, morphologische Abweichung von der Norm bei einem in seinem Geschlechtscharakter übrigens normalen Individuum, zurückzuführen sind. Der Fehler in dem sexuellen Typus verrät sich zuerst, und zwar durch die Geschwulstbildung. Solche heterogene Keime sind vielleicht häufig, sie gehen aber meist unbemerkt zugrunde.

Einzelbefunde dieser Art werden durch ein so interessantes Phänomen wie das von LILLIE<sup>3)</sup> und KELLER<sup>4)</sup> beschriebene sogenannte „free-martin“ ergänzt. Mit diesem Namen bezeichnet man den bei Rindern vorkommenden weiblichen, mit einem männlichen zusammen geborenen Zwilling, bei dem Abnormitäten in den internen und externen Genitalien gefunden werden; diese sind mehr oder weniger männlich, und die Tiere sind steril.

LILLIE, wie auch KELLER und TANDLER haben unabhängig voneinander nachgewiesen, daß diese Tiere zygotisch Weibchen sind, aber durch Beeinflussung des männlichen Zwillings durch die Testishormonen in männlicher Richtung modifiziert sind; dies geschieht aber nur, wenn eine ausgesprochene Anastomosierung (gemeinsames Chorion) zwischen den Blutgefäßen der embryonalen Tiere vorhanden ist; sonst bleibt der weibliche Zwilling ein „fertile free-martin“. Sind die Zwillinge von gleichem Geschlecht, so sind sie beide normal. Es handelt sich nach der Ansicht der genannten Verfasser um eine embryonale Maskulierung des weiblichen schon sexuell differenzierten Foetus. Umgekehrt ist eine Feminierung des männlichen Foetus nicht beobachtet worden. Die Erklärung ist nicht sicher, vielleicht sind, wie LILLIE meint, die männlichen Hormongewebe in ihrer Stärke den weiblichen überlegen, vielleicht müssen auch quantitative Fragen in Betracht gezogen werden. Diese interessanten Phänomene berühren zum Teil das Geschlechtsumwandlungsproblem, bei näherer Betrachtung repräsentieren sie aber eher Ausschläge einer Doppelhormonwirkung und sind Naturphänomene, die mit dem von STEINACH und von SAND unten erwähnten experimentellen Hermaphroditismus auf gleiche Stufe gestellt werden müssen.

Übrigens dürfte der Grund des spärlichen Materials für die endokrine Bewertung des Hermaphroditismus in dem Umstande zu suchen sein, daß man

<sup>1)</sup> KREDIET: Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921; Anat. Anz. Bd. 55. 1922.

<sup>2)</sup> LANDAU: Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 15 u. 1913, Nr. 45.

<sup>3)</sup> LILLIE: Science 1916; Journ. of exp. zool. 1917; Biol. bull. of the marine biol. laborat. 1923.

<sup>4)</sup> KELLER u. TANDLER: Wien. tierärztl. Monatsschr. Bd. 3. 1916. — KELLER: Ebenda Bd. 7. 1920.

wegen mangelnder Kenntnis von den inkretorischen Gewebselementen früher auf unvollständiger Basis gearbeitet hat.

Als dieselben vor etwa einem Jahrzehnt allgemeiner bekannt wurden, stellte man von vielen Seiten (BIEDL, FRAENCKEL, PICK, TANDLER und GROSZ u. a.) die Forderung einer Revision der einschlägigen Fragen.

Zu diesem Zeitpunkt (um 1914) gingen STEINACH und SAND, ganz unabhängig voneinander, durch ihre Versuche mit *experimentellem Hermaphroditismus* an die Lösung der Frage, ob man durch die Annahme *kombinierter Sexualhormone* zu einer biologischen Erklärung hermaphroditischer Zustandsformen gelangen könne<sup>1</sup>).

A priori ließ sich bezweifeln, daß Experimente mit kombinierten Hormonen gelingen könnten; möglicherweise würden die sexuell entgegengesetzten Hormone einander entgegen-, also gewissermaßen antagonistisch, wirken: Schon HERBST<sup>2</sup>) hatte (1901) die Theorie aufgestellt, daß die Gonaden eine Hemmungswirkung auf die heterologen Charaktere ausübten, was STEINACH bei seinen Transplantationsversuchen gesehen zu haben angibt; einige Verfasser machen auch darauf aufmerksam, daß das Anheilen und die Wirkung der implantierten heterologen Keimdrüse mit der Kastration des Tieres unabänderlich verbunden war. HERMANN und STEIN<sup>3</sup>) (1916) vermuten ebenfalls einen gewissen Antagonismus zwischen Corpus luteum und männlichen Sexualhormonen, denn sie fanden nach Einspritzung eines Corpus-luteum-Präparates auf männliche Tiere ein schwächeres Wachstum der Genitalien derselben.

Es sollte mit anderen Worten ein sich durch Widerstand gegen das Anheilen und die Wirkung heterologer Keimdrüsen in einem gonochoristischen Organismus äußernder *Antagonismus* bestehen.

Daß beide Arten von Geschlechtsdrüsen innerhalb desselben Organismus wirksam gefunden werden können, wird ja durch die von der Natur geschaffenen Hermaphroditen bewiesen, wo sie beide ab ovo angelegt sind. Davon kann der Verlauf von Experimenten, die zu einem späteren Zeitpunkt des Lebens der Organismen ausgeführt werden, jedoch selbstverständlich nicht abgeleitet werden.

Das, worum es sich handelt, war einerseits, das Vorhandensein eines solchen *Antagonismus* zu untersuchen, andererseits und insbesondere, *auf experimentellem Wege* zu versuchen, die *Zwitterphänomene, die wir in der Natur finden, hervorzu-rufen und zu erforschen, ob sich dieselben als Ausschläge der Wirkung kombinierter Sexualhormone erklären lassen*. Mutmaßlich konnten schon Eingriffe wie Transplantation heterologer Geschlechtsdrüsen auf kastrierte Tiere gewisse Aufschlüsse geben; es konnten ja sogar in infantil kastrierten Organismen Faktoren vorhanden sein, die der Anheilung einer heterologen Gonade entgegenwirkten. Sichere Anhaltspunkte hierfür gibt es nicht; SAND bemerkt jedoch, daß seine heterologen Ovarientransplantationen etwas schlechtere Resultate ergaben, als die homologen, und daß die Entwicklung der Ovarien in dem heterologen Organismus im ganzen genommen weniger gut war, obwohl auch sie gelingen konnte.

SAND<sup>4</sup>) hat folgende Versuche angestellt, wobei in eigentlichem Sinne simultan mit beiden Hormonen in demselben Organismus gearbeitet wird:

<sup>1</sup>) Die diesbezüglichen Versuche sind von STEINACH 1916 (in Arch. f. Entwicklungsmech.), von SAND 1918 (in Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. und in seiner Monographie über die Geschlechtscharaktere bei Säugetieren) publiziert.

<sup>2</sup>) HERBST: Format. Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901.

<sup>3</sup>) HERMANN u. STEIN: Wien. klin. Wochenschr. 1916.

<sup>4</sup>) SAND: Experimentelle Studien (Monographie). Kopenhagen 1918; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918; Journ. de physiol. et pathol. gén. 1921; Endocrinology 1923; Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1923.

- I. Transplantation heterologer Geschlechtsdrüsen auf nichtkastrierte, infantile Tiere.
  - A. Hodentransplantationen auf normale, infantile Weibchen.
  - B. Ovarientransplantationen auf normale, infantile Männchen.
- II. Simultane Transplantation homologer und heterologer Geschlechtsdrüsen auf dasselbe kastrierte, infantile Tier.
  - A. Simultane Transplantation von Ovar und Testis auf kastrierte, infantile Weibchen.
  - B. Simultane Transplantation von Testis und Ovar auf kastrierte, infantile Männchen.
- III. Versuche, „Ovariotestes“ auf experimentellem Wege herzustellen.

Wir werden nun sehen, wie sich das Problem in experimenteller Hinsicht gestaltet hat.

Bei *Transplantationen heterologer Gonaden auf nichtkastrierte, infantile Tiere* gibt die Versuchsanordnung der homologen Drüse selbstverständlich einen bedeutenden Vorsprung vor der heterologen Drüse, die erst die Transplantationschwierigkeiten zu überwinden und danach einen eventuellen „Kampf“ mit den normalen homologen Organen aufzunehmen hat. In (16) Versuchen über *Hodentransplantation auf normale, infantile Weibchen* erzielte SAND meist negative Resultate, entweder mit Resorption oder einem Rest nekrotischer Tubuli in fibrösem Gewebe; ein ungünstigerer Verlauf als bei Hodentransplantation auf kastrierte Weibchen.

Etwas besser verlaufen *Ovarientransplantationen auf normale, infantile Männchen*. Wir haben an anderer Stelle (S. 280) gesehen, daß diese meist mißlingen, jedoch bei einigen Autoren, wie z. B. W. SCHULTZ, KATSCH, FOÀ und BASSO, immerhin teilweise positive Resultate ergaben. Es handelte sich allerdings um erwachsene Tiere, und nur BASSO berührt den Gedanken an einen Antagonismus („die Testikel hatten auf das Anwachsen des Ovariums keinen Einfluß“).

STEINACH<sup>1)</sup> stellt das Problem nach seinen Versuchen 1911—1912 direkt auf, indem er sagt, daß heterologe Ovarientransplantation auf kastrierte, infantile Tiere stets positive Resultate ergibt, während eine solche auf normale Männchen immer mißlingt. Später (1916) macht er sich zum Fürsprecher der Auffassung, daß es sich nicht um Zufälle, sondern um ein biologisches Gesetz handelt, einen *Antagonismus zwischen den Sexualhormonen*, die ein heterologes Transplantat hindern, in einem normalen Organismus Wurzel zu schlagen, weil zwischen den Gonaden ein Kampf entsteht. SAND erzielte in einer Reihe von (9) Versuchen nur ein paar positive Ergebnisse mit einer geringen Menge erhaltenen Thecaluteingewebes und ist, wie wir unten sehen werden, weniger kategorisch in der Antagonismusfrage (s. S. 320).

Eigentlicher *Hermaphroditismus* ist nach diesen Methoden nicht hergestellt worden; zu dem Zweck und gerade mit dem Gedanken, dem eventuellen Antagonismus entgegenzuarbeiten und den Gonaden die gleichen Bedingungen zu verschaffen, benutzten STEINACH sowohl wie SAND alsdann die *simultane Transplantation homologer und heterologer Gonaden*.

Bei *simultaner Transplantation von Ovarium und Hoden auf kastrierte, infantile Weibchen* erzielte SAND in drei Versuchen eine normale Entwicklung und Funktion der homologen Gonade, während die heterologe Gonade nur in dem einen Falle teilweise anwuchs. Während der experimentelle Hermaphroditismus bei dieser Gruppe nicht gelang, erzielten sowohl STEINACH wie SAND bei der umgekehrten Versuchsanordnung: *simultane Transplantation von Testis und Ovarium auf kastrierte, infantile Männchen*, positive Ergebnisse (Abb. 172).

<sup>1)</sup> STEINACH: Zentralbl. f. Physiol. 1911; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912; Arch. f. Entwickl. mech. 1916.

*Technik und Typus eines „experimentellen Hermaphroditen“.* Die Gonaden wurden subcutan oder subperitoneal auf Meerschweinchen<sup>1)</sup> transplantiert, und nach einer Latenzzeit von einigen Wochen war das Phänomen: *experimenteller Hermaphroditismus* — entwickelt. Die eigenen homologen Geschlechtscharaktere der Tiere entwickelten sich, vielleicht in etwas zusammengedrängtem Tempo, normal mit Penis, Vesic. seminal. und Prostata. Gleichzeitig entwickelte sich auch das heterologe Geschlechtsmerkmal Mamma zu großen, strotzend hypertrophischen, milchsezernierenden Organen wie bei einem puerperalen Weibchen. Der Utriculus prostaticus ist bei solchen Tieren noch nicht untersucht worden. — Auch der psychosexuelle Charakter war nach beiden Richtungen hin beeinflusst; aber während STEINACHS Tiere wechselnde Periodizität mit männlichen Ausschlägen in *einer* Periode und weiblichen in einer anderen Periode darboten, beobachtete SAND meist einen unzweifelhaften Bisexualismus, so daß die Tiere sich innerhalb desselben Zeitraums abwechselnd als friedliche Weibchen und gewaltsame Männchen mit Kampf und Coitus gebärden konnten, je nachdem man sie mit Männchen, Weibchen oder neugeborenen Jungen zusammensetzte. Dies ist der *Typus eines „experimentellen Hermaphroditen“.*

*Mikroskopie:* Die Transplantate zeigten in bezug auf die Hoden atrophische Kanäle und teilweise degenerierte Sertolizellen sowie eine faserige, strukturelose Substanz mit Fettkügelchen. Die Kanäle waren von breiten Gruppen typischer, fettkörniger Leydigzellen umgeben. Die Ovarientransplantate enthielten meist Follikeln und Thecaluteingewebe. — Wenn die Transplantate nebeneinander gelagert waren, sah STEINACH eine Art „Ovotestis interstitialis“, in welchem er einen Kampf zwischen den Hormongeweben beobachten zu können meint.

Mit diesen Versuchen war das Problem gelöst, aber zur weiteren Beleuchtung desselben benutzte SAND eine *spezielle Methode:* die *intratestikuläre Ovarientransplantation* mit Herstellung *artifizierlicher Ovariotestes.*

Mit Hilfe einer sehr sorgfältigen *Technik* wurde das mit einer Nadelspitze fein punktierte Ovar in das Zentrum der im übrigen unberührten Hoden gebettet, es wurde also eigentlich eine Ovarientransplantation auf nichtkastrierte Tiere ausgeführt. Die Tiere wurden monate- oder jahrelang sowohl hinsichtlich ihres *somatischen* wie ihres *psychosexuellen* Charakters, der in bezug auf die Reaktionen: *Kampf, Verfolgung, Aufsprung, Coitus*, geprüft wurde, beobachtet. Die Ovariotestikel wurden in *Serienschnitten* untersucht.

Diese Methode SANDS zeitigte viele überraschende Resultate. Es zeigte sich, daß der Hoden ein sogar besonders gutes Transplantationslager für das Ovar bildet, denn dasselbe wuchs mitten in der Hodenmasse, die durch das Trauma selbst keinen oder nur ganz geringen Schaden erlitt, leicht an. *Die Herstellung artifizierlicher, an die in der Natur vorkommenden Ovariotestes erinnernden und die Funktion derselben beleuchtenden Ovariotestes war damit verwirklicht worden, und durch die Kombinationshormonwirkung gelang es, ebenso wie durch die simultane*

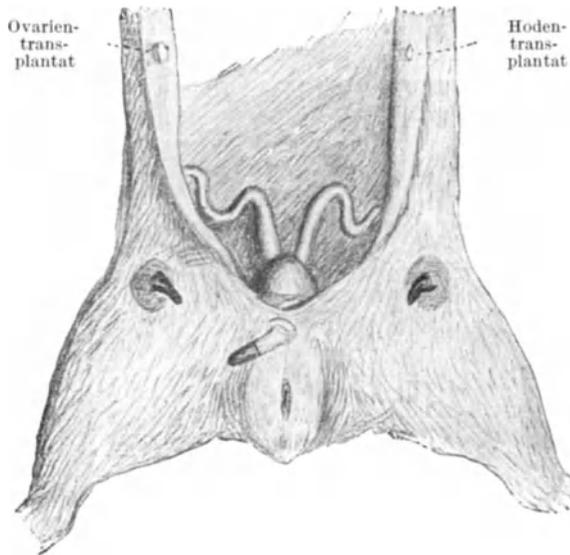


Abb. 172. *Experimenteller Hermaphroditismus* durch Transplantation von Hoden und Ovarien auf ein 3 Wochen altes kastriertes Meerschweinmännchen. Aufnahme 3 Monate später. Penis und Samenblase entwickelt; pralle Mammæ mit breitem pigmentierten Warzenhof und Milchsekretion. (Vergl. Abb. 177 u. 178.) (Nach SAND.)

<sup>1)</sup> Versuche dieser Art an Ratten sind, abgesehen von den histologischen Befunden, wertlos, da die Ratten nicht einmal eine Andeutung von Mammæ haben.

*Doppeltransplantation, somatisch und psychisch hermaphroditische Tiere herzustellen* (Abb. 173—175). Und zwar nicht nur mit infantilen Tieren; bedeutsam genug, ließen auch Meerschweinchen, die ihre Pubertät vollendet hatten, sich hermaphrodisieren (Abb. 176). *Die Geschlechtscharaktere sind also zu diesem Zeitpunkt*

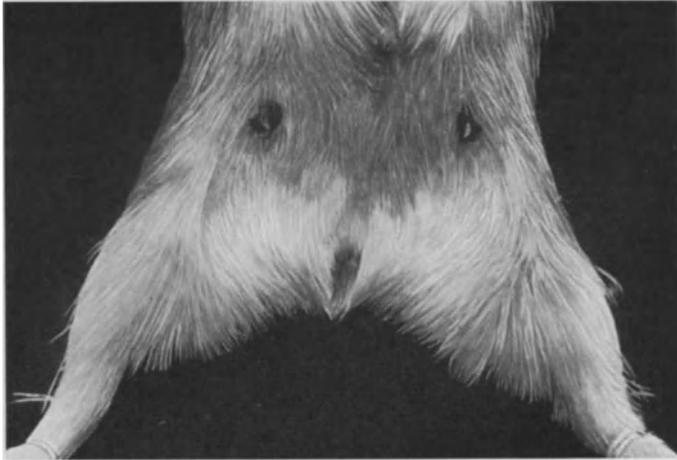


Abb. 173. *Normales Meerschweinchen-Weibchen*; Kontroll-Schwester der Tiere Abb. 174 u. 175. Virginelle Brustwarzen. (Nach SAND.)

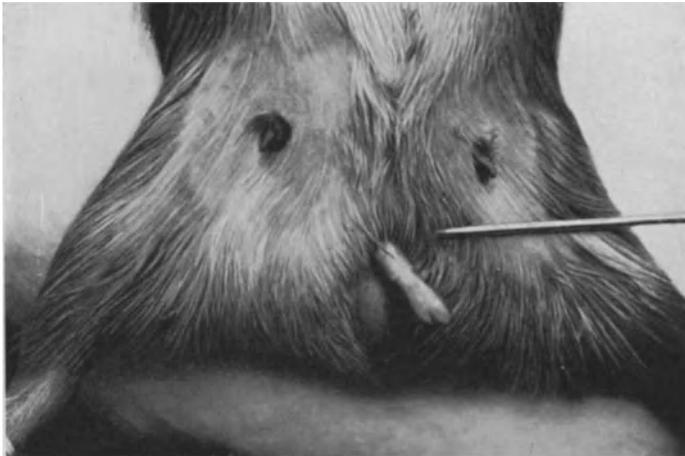


Abb. 174. *Experimenteller Hermaphrodit*, nach der SANDSchen Methode hergestellt (intratesticuläre Ovarientransplantation); vgl. die Kontrolltiere Abb. 173 u. 174. Alter bei der Operation: 2 Monate. Nach 6—8 Wochen: Normaler Penis und enorme Entwicklung milchsezernierender Mammae. (Nach SAND.)

*noch hormonosensibel und inversibel, für die heterologen Hormone empfänglich.* Einige allerdings noch nicht beendigte Versuche mit einjährigen Zuchttieren gelangen hingegen bisher nicht. Wie wir unten sehen werden, verhält es sich in diesem Punkte bei den Vögeln anders.

Die *intratesticulären Ovarientransplantationen* ad mod. SAND ergaben in dreierlei Hinsicht noch weitere interessante Befunde:

A. *Die Entwicklung der Mamdrüse bei den Hermaphroditen* (Abb. 172—178). Die Papillen und das daruntergelegene Glandulagewebe beginnen nach einer gewissen Latenzzeit, gewöhnlich nach Verlauf von 6—8 Wochen, zu hypertrophieren. Das Maximum wird gegen Ende des 3. Monats erreicht; zu welchem Zeitpunkt reichlich normale Milch sezerniert wird; danach nimmt die Turgescenz meist ab, aber die Papillen behalten ihre Länge; die Sekretion wird allmählich immer klarer und verschwindet mitunter in kürzeren Perioden. Bei der Mikroskopie des Drüsengewebes fand man reichlich Drüsenparenchym, welches sich dem puerperalen Typus mit erweiterten Alveolen und sekretgefüllten Ausführgängen näherte (Abb. 178). Verglichen mit den mikroskopischen Befunden in den Ovario-testikeln zeigte sich das in der Mammaphysiologie interessante Phänomen, worauf ich schon früher aufmerksam gemacht habe, nämlich: daß *Mammahypertrophie mit Milchsekretion in einem Grade, der stark an puerperale Phänomene erinnert, ohne Corpora lutea, ohne Uterus* („glande myométriale“) und ohne



Abb. 175. *Normales Meerschweinchen-Männchen*; Kontroll-Bruder der Tiere Abb. 173 u. 174. — Zu beachten sind die ganz kleinen Mammapapillen. (Nach SAND.)

*Schwangerschaftsprodukte* — jedenfalls im männlichen Organismus — hervorgerufen werden kann. Dies schließt natürlich nicht aus, daß die letzteren Faktoren bei dem puerperalen Weibchen für dieselben Phänomene Bedeutung haben können; aber die Wirkung wird man doch künftighin in erster Linie den Ovarien zuschreiben und als potenzierte Hormonwirkung derselben auffassen, die entweder auf einer starken Resorption der in den Hormongeweben meist ein von dem normalen abweichendes Verhalten bekundenden Transplantate oder auf einer vermehrten Hormonproduktion derselben beruht.

B. *Der psychosexuelle Charakter* zeigte eine Entwicklung parallel mit der Mamdrüse. Wenn die Prozesse ihren Höhepunkt erreicht haben, war derselbe bisexuell, jedoch konnte in den Perioden, wo das Mammawachstum und die Sekretion ihren Höhepunkt erreicht hatten, mitunter ein weiblicher Charakter vorherrschen. Gewöhnlich ging es aber so, daß der männliche Charakter sich auf Kosten des weiblichen manifestierte und diesen schließlich fast in den Schatten stellte. Insbesondere bei Tieren, die am Schlusse der Pubertät operiert waren, wurde es den Merkmalen der weiblichen Psyche schwer, sich mehr als ein paar Monate neben den männlichen zu behaupten, ein Beweis für die in

diesem Alter stärkere präoperative Fixierung des Charakters. Diese Verhältnisse sind trotz jahrelanger Erfahrung schwer zu beurteilen. An dem Bisexualismus konnte allerdings nicht gezweifelt werden, er erhält sich aber selten

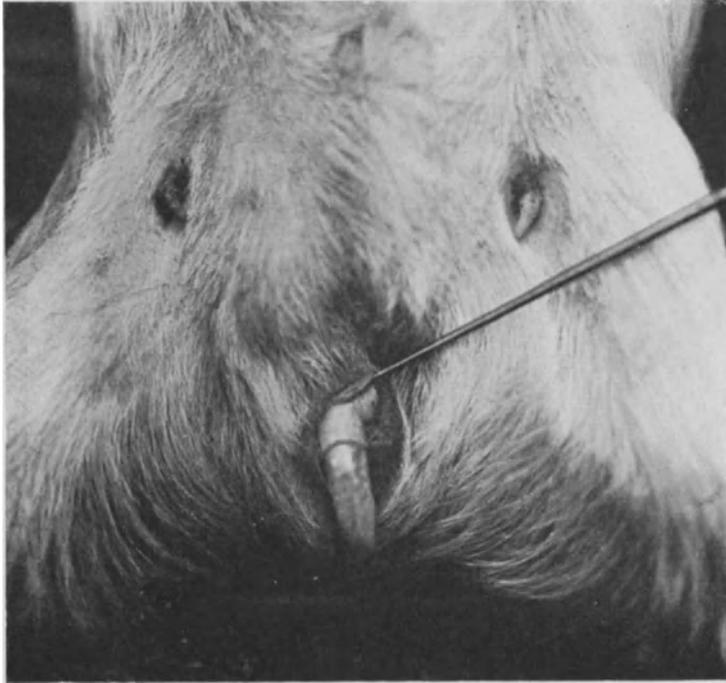


Abb. 176. *Postpuberaler experimenteller Hermaphrodit*, nach der SANDSchen Methode hergestellt. Alter bei der Operation: 3 Monate. Entstehung von Hermaphroditismus trotz schon vollentwickelter männlicher Geschlechtscharaktere. Die Größe der milchsezernierenden Brustdrüsen übertrifft die der Meerschweinchen in puerperio. (Nach SAND.)

längere Zeit rein; meist gelangt also die eine der beiden Geschlechtsrichtungen zur Vorherrschaft. Höchst sonderbare Erscheinungen boten zwischen zwei Hermaphroditen ausgeführte Proben, die das bunte Bild in den psychosexuellen Verhältnissen in seltsamer Weise illustrierten und den Gedanken unwillkürlich auf Abnormitäten in dem menschlichen Geschlechtsleben hinlenken mußten.



Abb. 177. *Mammamamma* folgender Tiere in Seitenansicht: *a* Normales Meerschweinchen-Männchen (4 Monate alt). *b* Normales Meerschweinchen-Weibchen-Virgo (4 Monate alt). *c* Normales Meerschweinchen-Weibchen (in puerperio). (Nach SAND.)

*C. Die Mikroskopie der Ovariotestikel* (Serienschnitt). Im allgemeinen kann man die Resultate folgendermaßen ausdrücken: In den *positiven Fällen* fand man mehr oder weniger gut erhaltene Ovarien, die in Verbindung mit dem sie umgebenden in voller Spermatogenese befindlichen und befruchtungsfähige Spermatozoen produ-

zierenden Testisgewebe die zwittrigen Phänomene hervorriefen.

Abb. 179 und 180 dienen zur Illustration und zeigen in verschiedenen histologischen Befunden, wie die kombinierte Hormonwirkung hervorgerufen werden kann.

Nicht weniger interessant waren die *negativen Fälle*. Hier fand man meist eine fibröse Narbe ohne irgendwelche kombinierte Funktion. In 4 Fällen begegnete ich aber einem unerwarteten Befund, der physiologisch ganz negativ war, wo sich aber sogar sehr gut erhaltene Ovarien in den Hoden befanden; dies erhellt aus Abb. 181. Mitten in dem in voller Spermatogenese befindlichen Hodengewebe sieht man das mit Gefäßen, zahlreichen Follikeln verschiedener Grade und reichlichem Thecaluteingewebe wohlversehene Ovar. Ein Vergleich mit den anderen Abbildungen zeigt, daß dies Ovar sogar weit besser erhalten ist als andere, die vollständig gewirkt haben. Merkwürdig genug fanden sich in 3 dieser 4 Fälle ganz gleiche Verhältnisse in beiden Ovariotestikeln.

Mit anderen Worten: wir können *positive Resultate*, d. h. *kombinierte Hormonwirkung in Fällen mit schlechterhaltenen Ovarien und negative Resultate (ohne kombinierte Hormonwirkung) in Fällen mit sogar besonders guterhaltenen Ovarien erhalten* (SAND).

Dieser höchst sonderbare Befund, wovon später noch die Rede sein wird, läßt sich augenblicklich nicht mit Bestimmtheit erklären, und zwar auch nicht durch die quantitativen Verhältnisse. Es handelt sich wahrscheinlich um biochemische Prozesse, die wir noch nicht beobachten können. Übrigens enthalte ich mich jeder Hypothese, möchte aber hervorheben, daß wir uns hier einem Phänomen gegenüber befinden, welches viel zu denken gibt und, wie viele andere, zur größten Vorsicht mahnt bei der Beurteilung endokriner Pro-

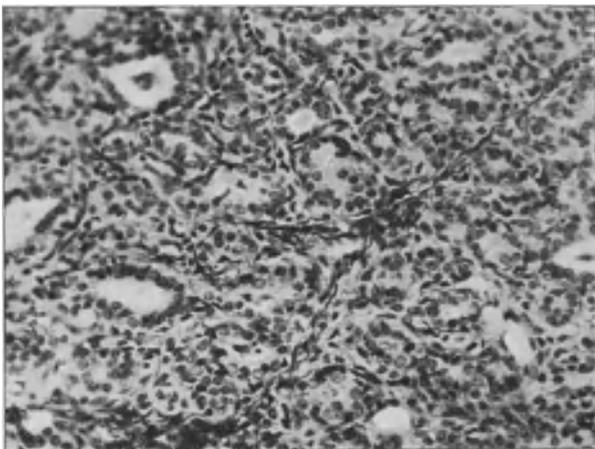


Abb. 178. Mikrophoto des *Mammadrüsengewebes* bei experimentellem Hermaphrodit (Abb. 172). Sekretgefüllte Alveoli und dilatierte Ausführungsgänge wie bei puerperalem Mammadrüsengewebe. (Nach SAND.)

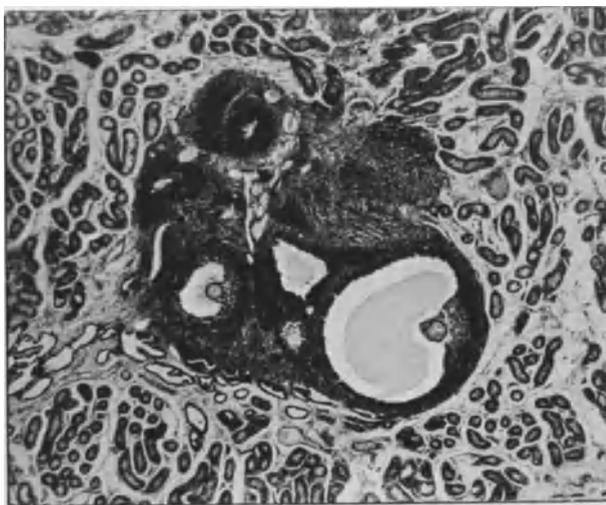


Abb. 179. Mikrophoto-Beispiel eines artifiziellen *Ovariotestis* bei *experimentellem Hermaphroditismus* nach der SANDSchen Methode. Ovarium mit schönen Tertiärfollikeln gut eingewachsen in Mitte des Hodens. (Nach SAND.)

bleme, die uns einmal über das andere daran erinnern, daß wir noch nicht über die ersten Schritte hinausgekommen sind.

Diese grundlegenden Versuche STEINACHS und SANDS, durch die die aufgestellten Probleme in den Hauptlinien gelöst wurden, sind später wieder aufgenommen und bestätigt worden, und zwar bei den Säugern besonders von MOORE<sup>1)</sup> (1920) und von LIPSCHÜTZ<sup>2)</sup> mit KRAUSE und VOSS (1923) (s. u.).

Auch bei *den Vögeln* kommen, wie gesagt, sowohl Geschlechtsmetamorphosen wie hermaphroditische Fälle in der Natur vor. Spontane Geschlechtsumwandlungen sind besonders bei Hühnern und Fasanen bekannt (z. B. DEBREUILS von PÉZARD beschriebener Fasan), und es handelt sich wohl meist um „klimakterische“ Phänomene, die darauf zurückzuführen sind, daß das Gefieder durch die Atrophierung des Eierstocks die spezifische („männliche“) Form annimmt.

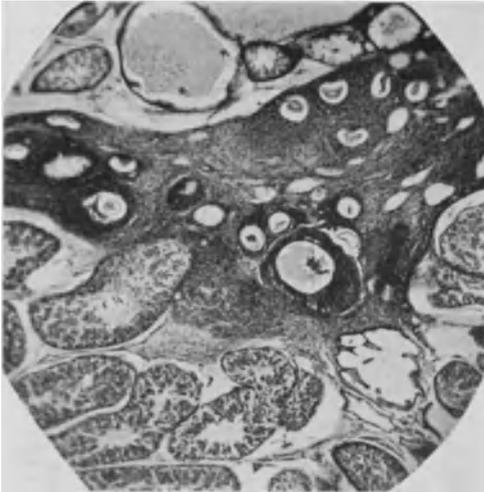


Abb. 180. Ovario-testis bei experimentellem Hermaphroditismus mit *positivem* Resultat; vollständige kombinierte Hormonwirkung, trotzdem der Ovarienanteil recht degeneriert ist (im wesentlichen Thecaluteingewebe. (Vgl. Abb. 181). (Nach SAND.)

bei Vögeln, hat PÉZARD<sup>3)</sup> im Einklang mit seiner Theorie von den „seuils différentiels“ (s. S. 233), dem Gesetz vom „Alles oder Nichts“ und der Hemmungswirkung des Ovars auf das Gefieder gegeben.

PÉZARD schreibt: Die Erscheinung des männlichen Gefieders bei gewissen Vogelweibchen ist den Beobachtern von jeher aufgefallen, und die wissenschaftliche Literatur enthält eine Menge Monographien bezüglich genau beschriebener Fälle. Die Verfasser weisen in den meisten Fällen nach, daß die Anomalie mit einer Altersatrophie oder einer pathologischen Zerstörung des Ovars zusammenfällt. Nachdem auf experimentellem Wege festgestellt worden ist, daß die Ovariectomie bei den Hühnervögeln das männliche Gefieder hervorruft, sind wir berechtigt, zu folgern, daß die Maskulierung des Gefieders bei den Vogelweibchen von dem Aufhören des Ovarialhormoneinflusses herrührt.

Es handelt sich schließlich darum, das außergewöhnliche Phänomen der durch denselben Säftemechanismus hervorgerufenen, progressiven Maskulinierung, auf die einige bekannte Beobachter (SAINT-HILAIRE, HAMILTON, BOND, HOMEYER, DEBREUIL u. a.) aufmerksam gemacht haben, zu erklären. Die Möglichkeit eines solchen Phänomens steht anscheinend im Widerspruch mit dem Gesetz vom „tout ou rien“, welches wir hinsichtlich der Hühnervogel aufgestellt haben. In der Tat liefert die Auffassung von der „Differen-

<sup>1)</sup> MOORE: Journ. of exp. Zool. 1921.

<sup>2)</sup> LIPSCHÜTZ u. KRAUSE: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923.

<sup>3)</sup> PÉZARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1922; Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1922.

zierungsstufe“, die wir neuerlich aufgestellt haben, und die von SAND<sup>1)</sup> bei den Säugern, von ARON bei den Tritonen einwandfrei gefunden worden ist, eine sogar auf die unerwarteten Schwankungen in der partiellen männlichen Geschlechtlichkeit anwendbare, klare Deutung.

*Das auf das Gefieder der Hühnervögel angewandte Prinzip von der Differenzierungsstufe.* — Die Hemmungswirkung des Ovars erfordert ein gewisses Minimum an Hormongewebe. Wenn das Ovar dies Minimum während der Mauser erreicht, so beobachtet man eine Spaltung des Gefieders, woraus erhellt, daß das Hemmungsminimum nicht für alle Hautregionen genau dasselbe ist. Diejenigen, bei denen die Stufe überschritten wird, erhalten, wie gering der Unterschied auch sei, vollständig weibliches Gefieder; diejenigen, bei denen die Stufe nicht erreicht wird, gleichviel wie nahe das Ovar derselben auch sei, nehmen vollständig männliches Gefieder an.

*Anwendung.* Nebenstehende Abb. 182 zeigt deutlicher als jede Beweisführung das Verhältnis zwischen dem Ovar und den verschiedenen Differenzierungsstufen des Soma in den typischsten Fällen. Die Abszissen repräsentieren die Zeiten (in Jahren), und zwar fängt jede Periode nicht im Januar, sondern in der in unseren Gegenden gewöhnlich im Spätsommer eintretenden Mauser an. In Ordinaten sind dargestellt: 1. Die Differenzierungsstufen für die verschiedenen Regionen des Gefieders (senkrecht punktiert); 2. die Saisonkurve des Ovars (mehr oder weniger fortlaufender Strich).

Was die Differenzierungsstufen anbelangt, so ist die Darstellung schematisch, indem jedes Tier seine eigene Einteilung hat. Wir können immerhin bestätigen, daß die Differenzierungsstufe der Deckfedern sich stets von der der Schwing- und Sichelfedern unterscheidet. Andererseits haben wir für die Stufen keine fortlaufenden Linien gezogen, weil das Gefieder nur während der Mauser durch das Ovar beeinflussbar ist. Schließlich bewirken mehrere Beobachtungsumstände, daß wir die Unveränderlichkeit der Stufen zur Zeit der verschiedenen Mausern für erwiesen erachten, jedoch halten wir diese Unveränderlichkeit in bezug auf die Sexualität nicht für allgemein.

1. *Normaler Fall.* — Das Ovar befindet sich stets von den Stufen entfernt und darüber: weibliches Gefieder.

2. *Goldfasanhenne*, von DEBREUIL beobachtet. — 13 Jahre alt, vollständige Maskulinierung nach einem letzten Eierlegen. Bei der Obduktion fanden sich nur Eierstockspuren. Ovar unterhalb der Stufen: männliches Gefieder.

3. *Progressive Maskulinierung*, beschrieben von IS. GEOFFROY SAINT-HILAIRE (Fasanhenne), YARREL (Kampfhenne), HAMILTON (Auerhenne). Bei den folgenden Mausern überschreitet das Ovar eine wachsende Stufenreihe. Die Abbildung stimmt genau mit den von den Verfassern ausgesprochenen Tatsachen überein, daß „je größer die pathologische Zerstörung der Geschlechtsorgane ist, um so ähnlicher kann das Gefieder des Weibchens dem des Männchens werden“.

4. und 6. *Maskulinierung mit nachfolgender Rückkehr zum weiblichen Gefieder.* — 4. Swinhoe-Fasanhenne, von DEBREUIL beschrieben: Teilweise Maskulinierung bei der 4.

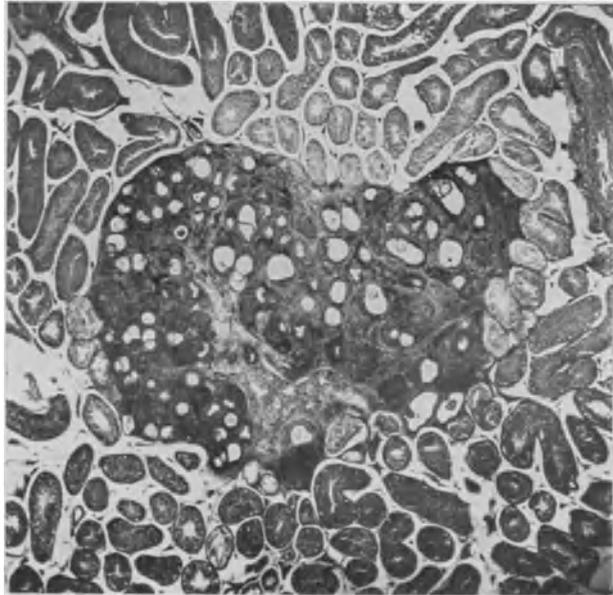


Abb. 181. *Ovariitis* bei experimentellem Hermaphroditismus mit *negativem* Resultat; keine Ovarienwirkung trotz des gut entwickelten Ovarienanteils mit zahlreichen Follikeln. (Vgl. Abb. 180). (Nach SAND.)

<sup>1)</sup> SAND: Experimentelle Studien usw. Kopenhagen 1918.

und 5. Mauser; Rückkehr zum weiblichen Gefieder bei der 6. — 6. Henne, von HOMEYER beschrieben: Männliches Gefieder bei der 2. und 3. Mauser; weibliches Gefieder bei der 4. Schwanken, danach gewinnt das Ovar in beiden Fällen wieder die Oberhand.

5. *Zweiteiliger Gynandromorphismus*. — Formosa-Fasanhenne, beschrieben von C.J. BOND. Linksseitig: männliches Gefieder, rechtsseitig: weibliches Gefieder. Bei der Obduktion weist BOND links ein ziemlich kleines Ovariotestikel nach. Rechts nichts. Ebenso wie in dem Fall von MAX WEBERS Buchfinken genügt es, zur Erklärung der Anomalie anzunehmen, daß das Ovar sich bei der vorhergehenden Mauser in der Mitte der Stufen befand, und daß ein leichter Unterschied zwischen dem linken und dem rechten Teil bestand.

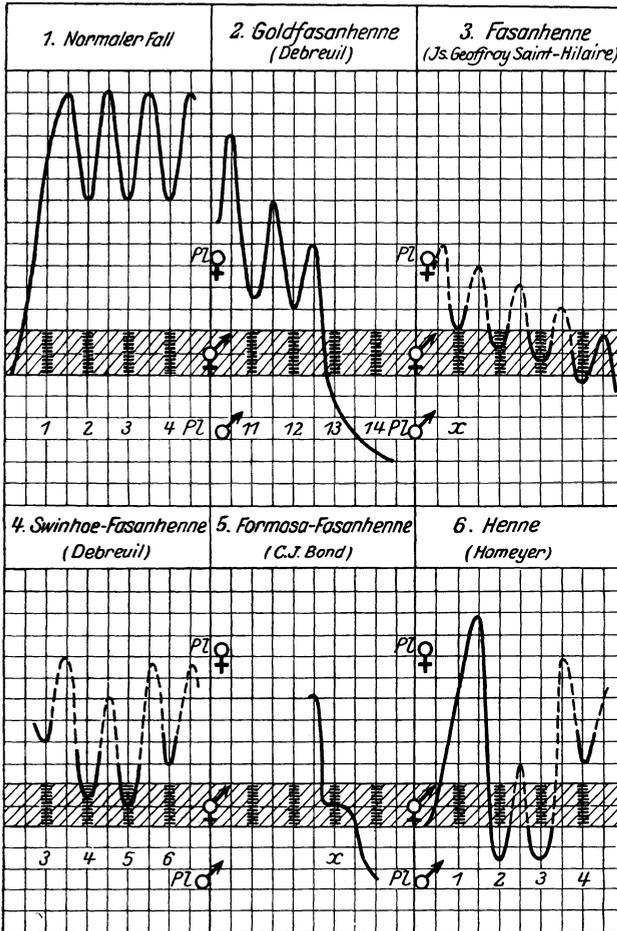


Abb. 182. Graphische Darstellung verschiedener Fälle von Maskulinierung des Gefieders und von Gynandromorphismus bei Vogelweibchen. PL: Gefieder. (Nach PÉZARD.) — Siehe Text S. 312—314.

ein leichter Unterschied zwischen dem linken und dem rechten Teil bestand.

Diese theoretische Betrachtungen erlauben bereits die Phänomene mit Hilfe der Hormonlehre zu erklären, obwohl man vielleicht auf anlage-typische Unregelmäßigkeiten bei dem Befruchtungsprozesse als allererste Ursache der Differenzierungsstufen Rücksicht nehmen muß, worauf ich an anderen Stellen oft aufmerksam gemacht habe.

Aber als Experimentum crucis war die Herstellung experimenteller Hermaphroditen auch bei Vögeln besonders erwünscht. Die Frage ist jetzt durch eine Reihe Experimente von PÉZARD, SAND und CARIDROIT<sup>1)</sup> (1923—1924) definitiv gelöst.

Nach vorläufigen Versuchen an Webervögeln (*Pyromelana Francisca-na*) haben diese Verfasser mit verschiedenen Rassen von Hühnervögeln gearbeitet. Man muß hierbei erinnern, daß die Herbst-

mauser dem Hahn ein sogenanntes männliches spezifisches Gefieder gibt, welches sich bis zur nächsten Mauser, 1 Jahr, hält; und daß Ovarientransplantation bei einem Hahn bei der nächstfolgenden Mauser ein Hennengefieder hervorruft. Mit diesem Verhalten in mente führte man erstens folgenden Versuch aus: Das Ova einer jungen Leghornhenne wurde ad modum SAND einseitig intratesticular auf einen Leghornhahn transplantiert. Gleichzeitiges Ausrupfen der Federn auf der

<sup>1)</sup> PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923—1926; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1923—1925; Ugeskrift f. laeger 1923 bis 1926.

einen Seite der Rücken-, Schenkel- und Schwanzpartie. — Auf dem gerupften Federboden erschienen nach 14 Tagen Federkeime, die sich von den normalen stark unterschieden. Ihre Spitze war schwarz anstatt rot. Nach 6 Wochen war das Federwachstum vollendet: Die Rücken- und Schenkelpartie war deutlich in zwei ungleiche Hälften geteilt, indem die normale Seite immer noch die charakteristischen rotgelben, langen und zugespitzten Schwingfedern trug, während die andere, gerupfte Seite mit kurzen, dunkeln, abgerundeten, in Form und Färbung denen der Henne gleichenden Federn bedeckt war. Bei den Kontrolltieren, Hähnen, Kapauen und Hennen mit derselben Rupfung, jedoch ohne Transplantation, nahmen die gerupften Partien das normale Gefieder wieder an. Das Tier mit seiner Doppelgeschlechtsdrüse und seinem zweigeteilten Gefieder war ein experimenteller Hermaphrodit. Mit dieser „bisexu-

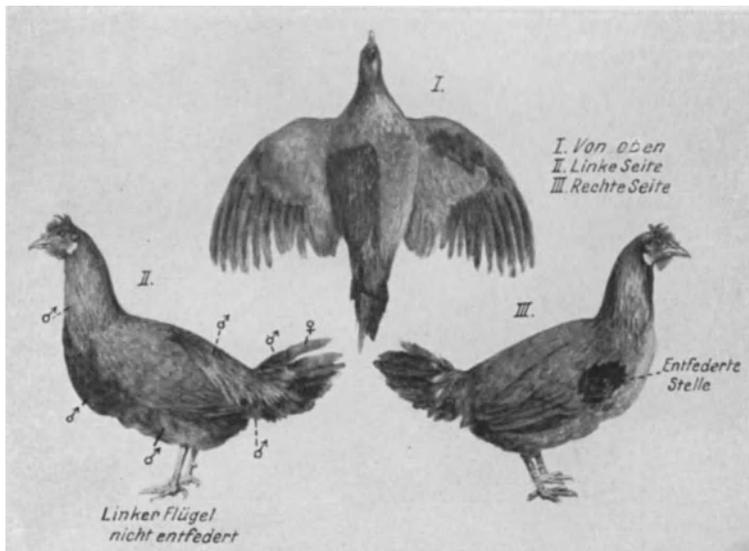


Abb. 183. Huhn der Leghornrasse, 18 Monate alt, zu einem *halbseitigen* (zweigeteilten) *Gynandromorph* transformiert durch einfache Ovariectomie und halbseitiges Rupfen der Federn. („Asexuelle“ Form des experimentellen Gynandromorphismus nach PÉZARD, SAND und CARIDROIT.)

ellen“ Form war das Problem bereits gelöst. Durch Kastration und einfache, mit halbseitigem Rupfen der Federn kombinierte Ovarientransplantation wurde eine „unisexuelle“ Form in ähnlicher Weise hergestellt und schließlich eine „asexuelle“ Form des Phänomens an Hennen durch einfache Ovariectomie und halbseitiges Rupfen der Federn, wie aus Abb. 183—184 deutlich ersichtlich ist.

Bei diesen Versuchen handelte es sich um eine vollständige Umwandlung der Federn in den betreffenden Regionen; auf welche Weise sich das Phänomen auch in den einzelnen Federn offenbaren kann, zeigten PÉZARD, SAND und CARIDROIT durch den „fragmentären zweigeteilten Gynandromorphismus“: die transversale Teilung der Federn in zwei Partien, die eine von männlichem, die andere von weiblichem Aussehen. Diese Form wurde sowohl bei Hähnen wie bei Hennen hervorgerufen, was am besten aus den Abb. 185—186 erhellt<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Neue Versuche über Gynandromorphismus mit longitudinell-zweigeteilten Federn, erklärt durch „seuils différentiels“, sind eben in *Compt. rend. Soc. Biol.* April 1926 veröffentlicht.

Ein neues, eigentümliches Phänomen, welches PÉZARD, SAND und CARIDROIT vor kurzem hergestellt haben, ist der Gynandromorphismus „en mosaïque“. Auf die sehr verwickelte Dynamik kann hier nicht eingegangen werden; das Phänomen wird durch Regulierung der Ovarienmenge hervorgerufen und ist gebunden an die Chronologie der Mauser und an die Hormonbedingungen, die in den betreffenden Versuchen von dem „wirksamen Minimum“ und der „Differenzierungsstufe des Soma“ diktiert werden. Das Phänomen muß mit einer Disharmonie zwischen der vorhandenen Drüsenmasse und dem entfalteten Gefieder in Verbindung gesetzt werden.

In dieser Verbindung muß hinzugefügt werden, in welcher Weise PÉZARD, SAND und CARIDROIT dieselben Verfahren zur Herstellung experimenteller, zweigeteilter *Poikilandrie* angewendet haben.

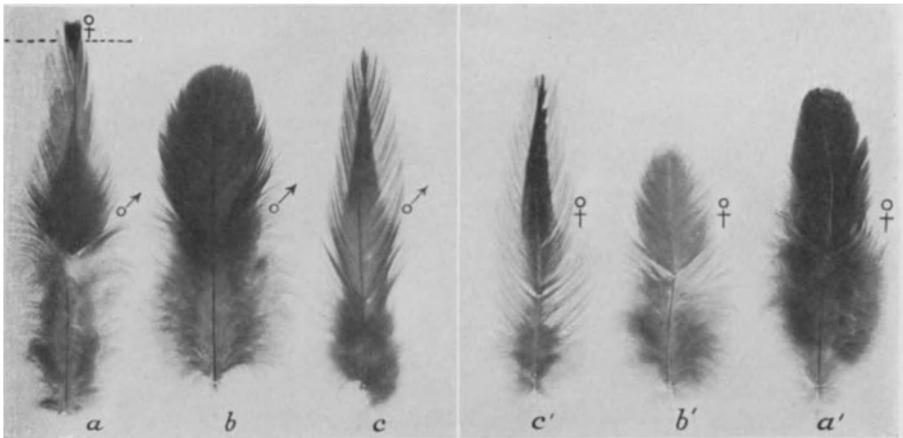


Abb. 184. Experimenteller zweigeteilter Gynandromorphismus bei einer 18 Monate alten goldgelben Leghornhenne (s. Abb. 183).

	Linke Seite des Tieres.		Rechte Seite des Tieres.
a Lanzettfeder	} männliches Aussehen der Federn (die Spitze der Lanzettfeder ist auf 8–9 mm weiblich).	a' Dorso-lumbal-Feder	} normales weibliches Aussehen.
b Brustfeder		b' Brustfeder	
c Halskragenfeder		c' Halskragenfeder	

(Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT.)

Mit *Poikilandrie* bezeichnet man das Vorhandensein zweier oder mehrerer Arten von Männchen bei gewissen Tierarten. Bei Schmetterlingen bereits bekannt, ist dasselbe auch bei den Hähnen der Campine- und Hamburggrassen von MORGAN beobachtet worden; bei diesen kann man das Vorkommen sowohl von Hähnen, die Hahnengefieder (Halskragen, Schwing- und Sichelfedern) besitzen, als auch von Hähnen, die sich umgekehrt durch den Besitz von Hennengefieder auszeichnen, konstatieren. Der gleiche Dimorphismus besteht bei der Sebrichtzwergrasse, wo der Hahn allerdings meist Hennengefieder hat (s. auch S. 319–20). Die Dynamik in dieser merkwürdigen Anomalie ist von MORGAN<sup>1)</sup>, BORING und PEASE<sup>2)</sup> studiert worden. Aus der Tatsache, daß Kastration von Sebrighthähnen mit Hennengefieder das Erscheinen des normalen Hahnengefiedertyps veranlaßt, folgert MORGAN, daß die Hoden bei diesen Tieren eine der Hemmungswirkung des Ovars bei der Henne analoge, hemmende Wirkung auf das Gefieder haben; seine histologischen Untersuchungen gestatten vielleicht auch die Folgerung, daß die Testikel bei diesen eigentümlichen Rassen an die Luteinzellen, die „interstitiellen Zellen“ im Ovarium, erinnernde Zellen enthalten. Wir hätten also mit anderen Worten eine Art Ovariotestis vor uns.

<sup>1)</sup> MORGAN: Biol. bull. of the marine biol. laborat. 1920.

<sup>2)</sup> PEASE: Proc. of the Cambridge philos. soc. 1922.

Wenn dem so ist, worüber man nicht ganz einig ist (NONIDEZ<sup>1)</sup>, FELL<sup>2)</sup>), so muß man, wie PÉZARD, SAND und CARIDROIT folgern, eine zweigeteilte Poikilandrie und ferner eine „paradoxe“ Feminierung des Gefieders bei einem gewöhnlichen Hahn durch Transplantation von Sebrighestikeln hervorrufen können. Beide Vermutungen erwiesen sich als richtig. Die Verwirklichung der letzteren Aufgabe ist an anderer Stelle (S. 287) abgebildet worden; die experimentelle zweigeteilte

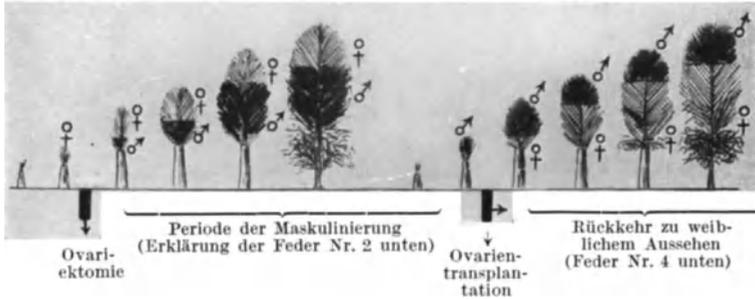


Abb. 185 a. *Fragmentärer zweigeteilter Gynandromorphismus*. Ein Phänomen, das bei Gold-Leghornhennen an der fahlgelben Brust erreicht wurde. — Die korrespondierenden Federn des Hahnes sind schwarz. — Führt man die Ovari-ektomie bei Hennen während der Mauser aus, so bleiben die schon angelegten Federn fahlgelb; die Federn, die nach der Operation sprossen, werden schwarz (Nr. 2). — Die Federn, die nach der Ovari-ektomie entstehen, sind schwarz (Nr. 3). — Transplantiert man später wieder ein Ovarium, so nimmt das Gefieder wieder ein weibliches Aussehen an (Nr. 4). — Alles geschieht durch das sofortige Einsetzen der Hormonwirkung.

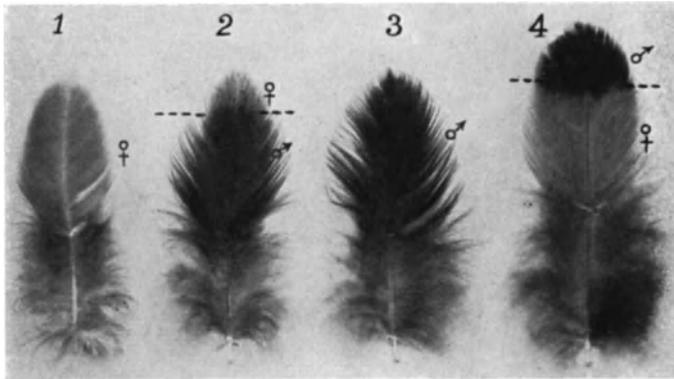


Abb. 185 b. *Brustfedern (♀ Gold-Leghornrasse)*. Vier Federn von dem gleichen Tier nach kurz aufeinanderfolgenden Operationen. 1 Normale Henne. 2 Zweigeteilte Feder. 3 Maskulinisierte Feder. 4 Rückkehr zur primären Form. (Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT.)

Poikilandrie erhellt aus den Abbildungen 187—190. Anders ausgedrückt: Sebrighthähne „mit Hennengefieder“ scheinen endokrine Hermaphroditen zu repräsentieren ähnlich denen, die bei Säugern und Vögeln beobachtet oder mit artifiziellen Ovariotestes (z. B. durch intratesticuläre Ovarientransplantation) hergestellt worden sind.

<sup>1)</sup> NONIDEZ: *Americ. journ. of anat.* 1922.

<sup>2)</sup> FELL: *Brit. journ. of exp. biol.* 1923.

Auch durch die Obduktion der Versuchstiere und die Mikroskopie der Transplantate haben PÉZARD, SAND und CARIDROIT die von den Säugern her bekannten Befunde bestätigt; beispielsweise haben sie vor kurzem einen Fall einer experimentellen Hermaphrodithenne mit aktivem, samenführendem Hodentransplantat zusammen mit eierproduzierendem Ovarium publiziert.

Es sei schließlich noch hinzugefügt, daß PÉZARD, SAND und CARIDROIT gerade durch Versuche über den Gynandromorphismus den hormonalen Rahmen

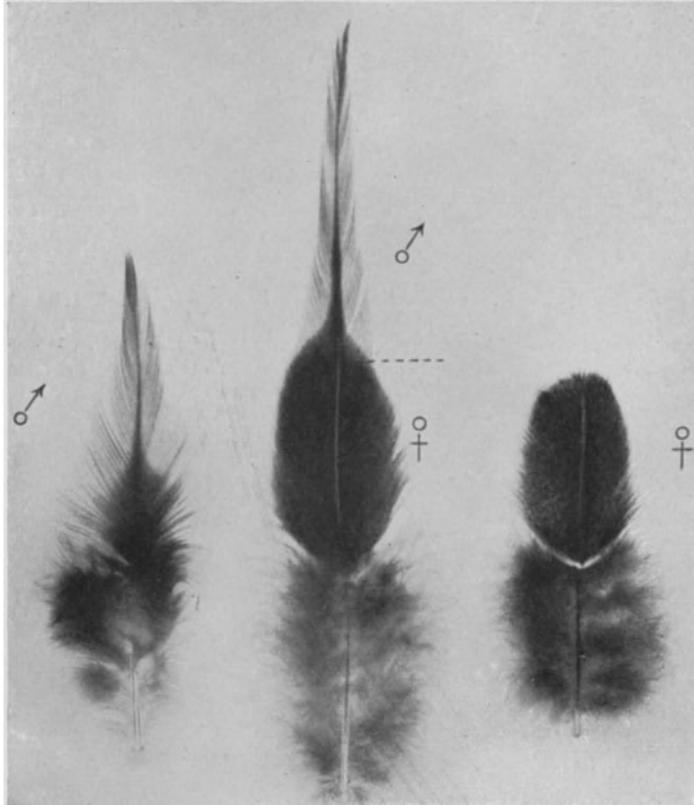


Abb. 186. *Fragmentarischer Gynandromorphismus*. Links: Lanzettfeder eines Hahnes; zugespitzt, orangefarben. — Rechts: Entsprechende Feder eines Huhnes; abgerundet, grauschwarz mit feinen gelben Punkten. — In der Mitte: Bizarre gynandromorphe Lanzettfeder eines Hahnes, die nach Kastration des Tieres mit darauffolgender Ovarienimplantation ihren Wuchs in Form und Farbe wie eine Hühnerfeder fortsetzt: männlich zugespitzt, orangegefärbt in ihrem äußersten, ursprünglichen Halbtteil, an der scharfen Übergangsstelle (vom Momente der Operation) beinahe zusammengeschweißt mit dem weiblichen Teil, gelb gesprenkelt wie die Feder rechts. (Nach PÉZARD, SAND und CARIDROIT.)

insofern erweitert haben, als auch gewisse Probleme innerhalb der Vererbungslehre beleuchtet werden. Ohne hier auf eine ausführliche Beschreibung derselben einzugehen, will ich nur bemerken, daß die Verfasser bei zweigeteilt gynandromorphen Hähnen während der gynandromorphen Periode in den Rassenmerkmalen des Gefieders gewisse Veränderungen herbeigeführt haben. Eine Neuegalisierung des Gefieders dieser Tiere findet bei der ersten nach der Operation eintretenden Herbstmauser, und zwar im Einklang mit den vorhandenen Hormonbedingungen statt. Die erfolgten, unstrittig auf der neu

eingeführten Hormonwirkung beruhenden Modifikationen müssen zu den sogenannten „transitorischen Dominanzen“ gezählt werden.

Alle diese modernen Versuche bei Vögeln, die sich besonders auf die Kenntnisse der Wirkung der Ovariectomie (PÉZARD, GOODALE) bei dieser Tierklasse stützen, haben STEINACHS und SANDS bei den Säugern erzielte Resultate vollkommen bestätigt und das Verständnis sowohl für das Problem wie für seine Perspektiven vertieft und erweitert, und was besonders den experimentellen halbseitigen Gynandromorphismus anbelangt, so ist durch denselben einwandfrei bewiesen, daß dies Phänomen mit der Hormonlehre nicht im Widerstreit ist; damit fällt der letzte Stützpunkt der Gegner derselben, und es ist ein weiteres Argument geschaffen zugunsten der Theorie von der doppelten Potentialität des Soma, nämlich der Fähigkeit desselben, je nach den vorhandenen Hormonbedingungen in männliche oder weibliche Richtung gelenkt zu werden (s. S. 236).

Auch bei den Amphibien (Fröschen) ist der Intersexualismus beschrieben worden, besonders von CREW<sup>1)</sup> (1921), WITSCHI<sup>2)</sup> (1921) („asymmetrische Hermaphroditen“) und CHAMPY<sup>3)</sup> (1922).

Es scheint hier ebenfalls ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Art und Menge der Gonaden und der Entwicklung der Geschlechtscharaktere zu



Abb. 187. Oben: *Normal gewachsener Sebright-Hahn*. Besitzt Hahnenschrei, Geschlechtsinstinkte und Kampflust. Die vascularen Organe sind sehr entwickelt. Er hat das Gefieder eines Huhnes (Hennengefieder): grauer Nacken, abgerundete Lumbalfedern, keine hahnenartig gebogenen Schwanzfedern.

Unten: *Normal gewachsenes Sebright-Huhn*. Ganz kleiner Kamm, weder Hahnenschrei noch Hahneninstinkte. Hat Hennengefieder mit grauem Nacken, abgerundeten Lumbalfedern, keine hahnenartig gebogenen Schwanzfedern.

(Nach PÉZARD, SAND u. CARIBOIT.)

<sup>1)</sup> CREW: Journ. of genetics 1921; Proc. of the roy. soc. of med. 1923.

<sup>2)</sup> WITSCHI: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 49. 1921.

<sup>3)</sup> CHAMPY: Arch. de morph. Gén. et exper. 1922.

bestehen; aber wir müssen die Sache dahingestellt sein lassen, weil die Verhältnisse noch zu wenig geklärt sind.

Nachdem wir somit die wichtigsten Daten des experimentellen Hermaphroditismus durchgenommen haben, wenden wir uns einigen der Fragen zu, die das Problem zur Debatte bringt, und zwar zuerst zu der *Antagonismusfrage*.

Hinsichtlich derselben wurde oben angeführt, daß es in einer Reihe Untersuchungen verschiedenen Verfassern gelungen ist, heterologe Transplantate in einem nichtkastrierten Organismus zum Anwachsen zu bringen. Dies ist neuerlich (1921) auch MOORE gelungen, der die Versuche von Ovarientransplantation auf normale Rattenmännchen erfolgreich wieder aufgenommen hat; Hodentransplantationen auf normale Meerschweinchenweibchen ergaben das gewöhnliche Resultat mit Degeneration des generativen Gewebes.



Abb. 188. *Poikilandrie bei der Sebright-Rasse.* Aberranter Sebright-Hahn. Neue Rasse („Sebright von Boispréaux“), bei welcher das Gefieder dem des gewöhnlichen Hahnes gleicht. Halskragengefedern weiß. Lanzettfedern zugespitzt; zwei von ihnen sichelförmig verlängert.

(Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT.)

Wenn wir alle Autotransplantationen sowie die homologen und heterologen Isotransplantationen näher betrachten, so zeigt es sich allerdings, daß namentlich die letzteren weit schwerer gelingen. Es scheint also doch ein gewisses Hindernis zu bestehen. Bei Beginn meiner diesbezüglichen experimentellen Arbeit (1914) glaubte ich unter diesem Eindruck — ebenso wie STEINACH — an einen Antagonismus zwischen den Geschlechtsdrüsen und ihren heterologen Hormonen. Meine erfolgreichen, intratesticulären Ovarientransplantationen mußten aber den schlagendsten Gegenbeweis liefern. Um nun eine Erklärung des vorhandenen, mehr oder weniger starken Hindernisses zu finden, stellte ich (1918) folgende Arbeitshypothese auf: *Man fasse das gegen das Anwachsen der heterologen Geschlechtsdrüse in einem*

*normalen Organismus bestehende Hindernis nicht als eigentlichen Antagonismus (eine gegenseitige, gegensätzlich gerichtete Einwirkung) zwischen den Geschlechtsdrüsen und ihren Hormonen auf, sondern als eine Art Immunität des normalen, nichtkastrierten Organismus gegen die heterologe Geschlechtsdrüse.*

Diese Immunität ließe sich alsdann vielleicht als „*atrepitische Immunität*“ auffassen und folgendermaßen erklären (SAND): In jedem Organismus finden sich gewisse, für die Geschlechtsdrüsen notwendige Stoffe, die dieselben in weitmöglichstem Umfange an sich ziehen. Die normal gelagerten, nicht transplantierten Drüsen haben die beste Aussicht, diese Stoffe aufzunehmen, weshalb heterologe — und vielleicht auch homologe — Drüsen, die auf normale Organismen verpflanzt werden, nicht genug von diesen unentbehrlichen Stoffen bekommen können und daher zugrunde gehen. Homologe und heterologe Drüsen, die gleichzeitig auf denselben Organismus verpflanzt werden, können beide anwachsen,

da sie einigermaßen die gleiche Möglichkeit haben, sich die genannten Stoffe anzueignen. Durch diese Auffassung dürfte auch das Phänomen, daß Ovarien bei der Umpflanzung in die Hoden gute Entwicklungsmöglichkeiten vorfinden, ohne daß eine gegenseitige schädliche Einwirkung nachgewiesen werden kann, seine Erklärung finden. Die für die Drüsen notwendigen Stoffe sind vielleicht gerade in besonders hohem Grade vorhanden, in den Drüsen, in casu den Hoden, gewissermaßen „aufgespeichert“ und können mithin von beiden Geschlechtsdrüsenarten in dem artifiziellen Ovario-testis in Gebrauch genommen werden. Die Verletzung, die die Hoden dabei erleiden, ist ganz minimal und kann somit keine Rolle spielen.

Ob diese vorläufige Hypothese SANDS, die auf verschiedenen Seiten Beifall, auf anderen hingegen Widerstand gefunden hat, sich bewahrheiten wird, ist natürlich nicht vorauszusehen; die früheren Transplantationsversuche legten die Vermutung ja bereits nahe, daß sie nicht als absolut gelten könnte. Neuen Versuchen, die ich im Gange habe, scheint gerade dieser Absolutismus zu fehlen; aber darum kann die Erklärung ja immerhin mehr oder weniger annähernde Geltung haben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß sich sehr verschiedene Faktoren geltend machen können, durch die die Immunität stärker oder schwächer wird.

Diese Hypothese spricht also nicht für einen eigentlichen Antagonismus; im großen ganzen erschienen die männlichen und weiblichen Sexualhormone als Potenzen, die beide ihren Einfluß in demselben Organismus nebeneinander entfalten können.



Abb. 189. *Experimentelle zweiteilige Poikilandrie*. Zweiteilig gewachsener Sebright-Hahn, Bruder von Abb. 187 oben. Operiert (kastriert) am 2. Januar 1924, wonach man die Federn auf der linken Halbseite entfernte. April 1924 Rückbildung des Kammes; Hahnenschrei und Hahneninstinkte gedämpft. Oben: Rechte Seite (siehe mit Lupe): Gefieder absolut normal, von Hennentyp (cfr. Abb. 187 oben). Keine Lanzettfedern, Brust grau, keine nach Hahnenart gebogenen Schwanzfedern. — Unten: Linke Seite (welche gerupft worden war): Brust weiß, zugespitzte Lanzettfedern, eine große hahnenartige Lanzettfeder. (Nach PÉZARD, SAND u. CARIDROIT.)

Unter den neueren Forschern ist auch der Amerikaner MOORE ein Gegner des Antagonismus; in seinen und anderen Versuchen scheint allerdings ein von der Art der Versuchstiere bedingter Unterschied zu bestehen, und man bemerkt ebenfalls, daß seine positiven Ovarientransplantate auf Rattenmännchen auf diese keinen physiologischen Einfluß gehabt zu haben scheinen. LIPSCHÜTZ hat mit KRAUSE und VOSS zusammen neue Versuche ausgeführt, durch die STEINACHS und SANDS hauptsächlichste Resultate bestätigt werden.

Ich äußerte seinerzeit in meiner Monographie, daß „jedes Hormongewebe vermutlich je nach seiner funktionsfähigen Masse stärker oder schwächer“, also nach quantitativen Gesetzen wirke. Hiervon bin ich in der Folge etwas zurückgekommen; es dürften u. a. uns bisher unbekannte, biochemische Verhältnisse dabei mit im Spiele sein. LIPSCHÜTZ hingegen ist nach seinen Experimenten, die viele interessante Einzelheiten enthalten, Anhänger der absoluten Bedeutung der quantitativen Verhältnisse; je weniger Hodengewebe, um so stärker die Wirkung und um so häufiger das Anschlagen der Ovarientransplantate, weshalb er auch eher Anhänger des Antagonismus ist. Seine quantitativen Versuche könnten eigentlich auch zugunsten meiner „Immunitätstheorie“ sprechen; je weniger Hodenmasse da ist, um die „notwendigen Stoffe“ zu beschlagnahmen, um so besser sind die Bedingungen für die Ovarientransplantate. Ein ähnliches Raisonement kann geltend gemacht werden hinsichtlich seiner intrarenalen Ovarientransplantationen, die bis zu dem Augenblick, wo die Hoden beseitigt wurden, negativ waren. Diese Versuche scheinen mir den Antagonismus — wie LIPSCHÜTZ meint — nicht nur nicht zu beweisen, sondern lassen sich sogar un schwer mit der SANDSchen Theorie in Einklang bringen: wenn die Hoden beseitigt sind, werden die von denselben nicht länger benötigten spezifischen Stoffe zum Gebrauch für die Transplantate frei. — Einige neue Parabioseversuche von MATSAYAMA (1921) gestatten keine sichere Entscheidung für oder gegen den Antagonismus. Für denselben scheinen die LILLIE-KELLERSchen Studien über „free-martin“ sowie MINOURAS Experimente beim Embryo eher zu sprechen; es darf aber nicht vergessen werden, daß es sich dabei um embryonale Verhältnisse handelt, die von den übrigen durch Versuche an postembryonalen Tieren als geltend festgestellten Bedingungen durchaus abweichen. U. a. ist es ja möglich, daß die für die Gonaden notwendigen Stoffe bei Embryonen noch nicht auf diese fixiert sind.

Bei den Vögeln gibt es weder für einen morphogenen noch für einen hormonalen Antagonismus Anhaltspunkte. Hier scheint für die Entwicklung und Funktion entgegengesetzt gerichteter Gonaden in demselben Organismus noch mehr Spielraum zu sein als bei den Säugern.

Die Frage des Antagonismus kann immerhin noch nicht als endgültig entschieden gelten, weshalb die obigen Äußerungen vorläufig als Arbeitshypothesen betrachtet werden müssen.

Dahingegen ist das eigentliche Problem, der experimentelle Hermaphroditismus, in seinen Hauptlinien gelöst: *Durch Kombination der Sexualhormone wurden somatische und psychische Charaktere in doppeltgeschlechtiger Richtung, eine simultane Funktion beider, der männlichen sowie der weiblichen Sexualhormone in demselben Organismus hervorgerufen.* Dies ist bisher sowohl bei Säugern wie bei Vögeln gelungen, bei letzteren sogar in vielen Abstufungen, die Zeugnis davon ablegen, in wie hohem Grade man die experimentelle Technik bereits beherrscht, indem man die Versuchswirkungen sozusagen beliebig variieren kann. Die im Lauf dieser wenigen Jahre ausgeführten Untersuchungen sind sogar bei nüchterner Betrachtung ein Beweis dafür, daß die Biologie hier ein die Perspektiven der Umwandlungsversuche noch bedeutend erweiterndes, experimentelles Arbeitsfeld gewonnen hat.

Es wird den Lesern erinnerlich sein, daß die Geschlechtsbestimmung als pro- oder syngam, d. h. jedenfalls im Befruchtungsaugenblick bestimmt, angenommen wird; aus dem dabei geschlechtsbestimmten Ei entsteht in der Regel ein homogengeschlechtiges, monosexuelles Individuum; bei Wirbeltieren aber entstehen, und zwar wahrscheinlich in erster Linie auf Grund von Unregelmäßigkeiten bei den primären Anlageprozessen, abnorme, mehr oder weniger zwitterige Individuen. Aber — gleichviel, ob man sich denken will, daß sich die primär abnorme Bestimmung nur in den Geschlechtsdrüsenanlagen findet, und daß die übrigen Abnormitäten in der Geschlechtsentwicklung des Individuums durch das infolgedessen unregelmäßig differenzierte Hormongewebe hervorgerufen werden, oder ob man vermutet, daß — was wahrscheinlicher sein dürfte — sich das abnorme Gepräge in der ganzen, danach allmählich dem Einfluß der Gonaden unterworfenen Individualanlage geltend macht, so muß jedenfalls angenommen werden, daß das Hormongewebe der Geschlechtsdrüsen, die ihre Tätigkeit nach und nach in steigendem Maße — auch in Verbindung mit anderen endokrinen Drüsen — entfalten, auch hinsichtlich der sexuellen Abnormitäten den Hauptfaktor in der Geschlechtsentwicklung bildet.

*Gerade die modernen Anschauungen, wonach hermaphroditische und andere sexuelle Abnormzustände mit einer Doppelwirkung oder einer Wechselwirkung männlichen und weiblichen Hormongewebes, welches durch unregelmäßige Differenzierung der Geschlechtsdrüsenanlagen entstanden ist, in Verbindung gesetzt werden müssen, erhalten durch die Versuche mit kombinierten Hormonwirkungen die gewünschte experimentelle Grundlage.*

Ganz natürlich hat man denn auch darin eine morphobiologische Erklärung *intersexueller Zustände besonders beim Menschen*, und zwar in erster Linie des gewöhnlichsten derselben, des Homosexualismus, zu finden gesucht. Wir können hier weder auf die theoretische noch auf die klinisch-plastische Seite dieser Frage, die zur Sexualpathologie gehört, näher eingehen und verweisen deshalb außer auf STEINACHS, SANDS und GOLDSCHMIDTS theoretisch-experimentelle Arbeiten u. a. auch auf HIRSCHFELD<sup>1)</sup>, MOLL<sup>2)</sup>, KRAFFT-EBING<sup>3)</sup>, J. BLOCH<sup>4)</sup>, NEUGEBAUER<sup>5)</sup> und MÜHSAM.

Bekanntlich hat besonders STEINACH unser neues experimentelles Wissen auf dem Gebiete der Sexualpathologie auszunutzen gesucht. Einerseits hat er mit der verdienstvollen Arbeit begonnen, die Hoden Homosexueller z. B. einer histologischen Untersuchung zu unterwerfen. Seine Befunde gemischter endokriner Zellen in denselben sind allerdings von späteren Untersuchern, u. a. von BENDA, nicht bestätigt worden; aber nur auf diesem Wege können wir ans Ziel gelangen, wiewohl die Histochemie vielleicht noch bedeutungsvoller zu werden bestimmt ist. — Andererseits ist er der erste, der mit LICHTENSTERN als chirurgischem Mitarbeiter die praktisch-klinische Behandlung sexuell Abnormer durch Transplantationsbehandlung eingeführt hat, worin ihm eine Reihe anderer, wie z. B. MÜHSAM, KREUTER, SAND, STABEL, gefolgt sind. Obschon einige dieser Versuche recht verheißungsvoll waren, so ist das Ergebnis derselben als Ganzes immerhin noch gering.

Wie dem auch sei, nach der Verwirklichung des experimentellen Hermaphroditismus und den dadurch zutage geförderten unwiderleglichen Tatsachen wird künftighin kein Biologe oder Pathologe bei der Beurteilung abnormer Sexual-

<sup>1)</sup> HIRSCHFELD: Sexualpathologie. Bonn 1916—1918.

<sup>2)</sup> MOLL: Der Homosexualismus.

<sup>3)</sup> KRAFFT-EBING: Psykopathia sexualis. 1912, 14. Aufl.

<sup>4)</sup> BLOCH, J.: Handb. d. ges. Sexualwiss. Bd. I—III.

<sup>5)</sup> NEUGEBAUER: Hermaphrodit.

zustände von einem Mitwirken, geschweige von einer Hauptwirkung kombinierter Sexualhormone mehr absehen können.

Auf diesem heiklen Gebiete darf man indessen, wie ich auch bei der Kastration hervorgehoben habe, die weitere Verwicklung, die durch das Zusammenwirken sowohl mit den anderen endokrinen Organen als auch mit dem Nervensystem, und zwar besonders mit dem Zentralnervensystem entsteht, nicht außer acht lassen. Dasselbe ist für die Entfaltung der Hormonwirkung wahrscheinlich ebenso wichtig wie das Gefäßsystem.

Was den psychosexuellen Charakter anbetrifft, so wurde ja angenommen, derselbe hätte seinen „somatischen“ Sitz gewöhnlich in einem „Sexualzentrum“, dessen Funktion ebenso wie die übrigen Charaktere von den Sexualhormonen abhängig sein müsse. Sowohl in Hermaphroditismusversuchen als auch bei abnormen Sexualzuständen kann man einer ausgesprochenen psychologischen Bisexualität mit gleichzeitigem Auftreten beider Charaktere begegnen. Man könnte vielleicht eine gewisse Neutralisierung durch Doppelhormonwirkung erwarten; aber wenn man annimmt, daß jeder der beiden Charaktere durch die respektiven heterologen Irritanten aktiviert wird, so ist ihr Nebeneinanderauftreten immerhin verständlich. Es würde also eine psychische Bisexualität entstehen, wobei die männlichen Hormonen durch eine heterologe (weibliche) Beeinflussung des erotogenen Zentrums in Tätigkeit träten, und umgekehrt (SAND). STEINACH hat besonders darauf aufmerksam gemacht, daß es viele Verhältnisse im Laufe des Lebens gibt, die eine Aktivierung der einen Art Hormonzellen auf Kosten der anderen verursachen können.

Man könnte auch, wozu HIRSCHFELD geneigt zu sein scheint, sich das Zentrum als doppelt angelegt denken. Durch das Ausbleiben der Reduktion der einen Anlage würde man alsdann durch Doppelhormonwirkung einen dem somatischen durch gleichzeitige Entwicklung sowohl der WOLFFSchen als auch der MÜLLERschen Organe analogen psychischen Bisexualismus erhalten können.

Zur Erklärung des eigentümlichen Faktums, daß gerade der psychosexuelle Charakter oft eine recht isolierte Abweichung von einem im übrigen anscheinend homogen-sexuellen Soma zeigt, muß man möglicherweise das Gesetz von den verschiedenen Differenzierungsstufen des Soma (PÉZARD) [die verschiedene Hormonsensibilität des Soma (SAND) oder die verschiedenen Wachstumsintensitäten (LIPSCHÜTZ)] mit in Betracht ziehen. Viele Experimente lassen darauf schließen, daß das Zentralnervensystem gegen Schwankungen in den Hormonverhältnissen besonders empfindlich ist. Im ganzen genommen müssen wir uns bei der Bewertung psychosexueller Ausschläge bewußt bleiben, daß wir uns auf einem überaus komplizierten Gebiete bewegen, in das außer den rein konstitutionsmäßigen zahlreiche andere Faktoren mit hineinspielen; gewissermaßen könnte man das individuelle, psychosexuelle Fazit mit dem Phänotypbegriff der Vererbungslehre, dem Resultat des Genotyps + einer Reihe Faktoren („den Verhältnissen“) vergleichen, ohne dieselben und ihre relativen Beiträge zu dem endgültigen Kombinationsresultat alle zu kennen.

Ich will hier keine weiteren Betrachtungen über diese Probleme, die ja auf der Basis der Versuche nicht mit Sicherheit über den Wert einer Hypothese hinausgelangen, anstellen.

Zum Schluß möchte ich nur folgendes hervorheben: Wir haben gesehen, daß die von den Geschlechtsdrüsen produzierten Hormone einen durchgreifenden Einfluß auf die Entwicklung der homologen akzidentellen Geschlechtscharaktere im Organismus haben. Wir haben ferner gesehen, daß in einem heterologen, infantil-kastrierten Organismus zur Anwendung gebrachte Sexualhormone die heterologen, akzidentellen Charakteranlagen in demselben beeinflussen können.

Versuche über experimentellen Hermaphroditismus haben schließlich gezeigt, daß man auf experimentellem Wege durch Kombination der Sexualhormone in demselben Organismus die Entwicklung sowohl der homologen als auch der heterologen Geschlechtscharaktere des Tieres hervorrufen kann.

Diese Tatsachen berechtigen dazu, *bei normaler sowohl als auch bei abnormer Geschlechtsentwicklung in erster Linie auf die Sexualhormone Rücksicht zu nehmen.*

Dieselben bilden einen wichtigen, wenn nicht gar den wichtigsten Faktor in der Sexualität des Organismus; dieser ist bei Säugern gewöhnlich mit eingeschlechtem Gepräge entwickelt, es scheint aber, daß männliche und weibliche Hormone sehr wohl in demselben Organismus nebeneinander wirken können.

Durch die bisherigen Untersuchungen, und zwar nicht zum wenigsten durch den experimentellen Hermaphroditismus, sind wir besonders durch die vermehrte Kenntnis von dem Einfluß der Sexualhormone zu besserem Verständnis hermaphroditischer und anderer sexueller Abnormzustände gelangt. Damit ist aber nicht gesagt, daß alle diese Probleme ihre Lösung gefunden haben — die liegt noch in weitem Feld. Wir befinden uns auf einem neuen und heiklen Gebiete der Endokrinologie und Biologie. Der experimentelle Hermaphroditismus hat uns aber sicher neue Perspektiven und gangbare Wege zu fortgesetzter, fruchtbarer Forschung gewiesen.

# Geschlechtsbestimmung.

Von

**JOHANNES MEISENHEIMER**

Leipzig.

Mit 4 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

LENHOSSEK, M. v.: Das Problem der geschlechtsbestimmenden Ursachen. Jena 1903. — CORRENS, C., und R. GOLDSCHMIDT: Die Vererbung und Bestimmung des Geschlechts. Berlin 1913. — SCHLEIP, W.: Geschlechtsbestimmende Ursachen im Tierreich. *Ergebn. u. Fortschr. d. Zool.* Bd. 3. 1913. — GOLDSCHMIDT, R.: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920.

Für die moderne Forschung bildet Mittelpunkt ihrer Behandlung des alten Problems der Geschlechtsbestimmung die Auffassung, daß es sich bei diesem Vorgange um einen Vererbungsfall handle, und zwar im besonderen um einen MENDELschen Vererbungsfall. Zwar mußten die Versuche, welche einen Vergleich mit einer normalen mendelnden Rassenkreuzung durchzuführen trachteten, nach mancherlei von hypothetischen Annahmen überhäufteten Spekulationen schließlich fallen gelassen werden, weit sicheren Boden gewann man in der Vorstellung, daß in dem Vorgang der Geschlechtsbestimmung die Regeln einer Rückkreuzungsbastardierung zum Ausdruck kämen. Unter einer Rückkreuzung versteht man die Anpaarung eines Bastardindividuums erster Tochtergeneration an eine der beiden Elternformen. Kreuzt man etwa eine rotblühende und eine weißblühende Rasse der Wunderblume, *Mirabilis Jalapa*, miteinander, so erstet in der ersten Tochtergeneration ein rosablühender Bastard, und wird dieser letztere dann mit der rotblühenden Elternform rückwärts gekreuzt, so kehren in der nächstfolgenden Generation die beiden Elterntypen, die für die Gewinnung der Rückkreuzungsgeneration Verwendung gefunden hatten, von neuem wieder, geknüpft in ihrem Auftreten an ein bestimmtes Zahlengesetz, an das Verhältnis 1 : 1, was bedeutet, daß die Hälfte der neuen Bastarde rotblühend, die andere Hälfte rosablühend sein wird. Das Ganze erklärt sich ganz unmittelbar aus den Spaltungsregeln, wie man sie den MENDELschen Vererbungsvorgängen zugrunde zu legen pflegt. Jedem Merkmal entspricht im Gefüge der Vererbungssubstanz eine besondere Erbinheit, ein besonderes Gen, und die Gene eines jeden antagonistischen Merkmalspaares — rote und weiße Blütenfarbe sind in unserem Beispiel ein solches — erfahren bei der Bildung der neuen Geschlechtszellen eine radikale Trennung, eine Spaltung derart, daß jede der neugebildeten Geschlechtszellen stets nur eine Sorte von Genen erhält. Das Schema der Abb. 190 gibt für den angeführten Rückkreuzungsfall an, wie die Spaltung der Gene da zu denken ist, zeigt zugleich, wie die erneute Kombination der gespaltenen Gene das in der Rück-

kreuzung beobachtete Ergebnis haben muß, wie die Hälfte der Nachkommen rotblühend, die andere Hälfte rosablühend sein muß.

Und ein solcher MENDELScher Vererbungsfall einer Rückkreuzung ergibt nun bestimmte Parallelen zu dem Vorgang der Bestimmung der Geschlechter. Zunächst sehen wir in den Nachkommen zweier Geschlechtspersonen stets in ungefährer Genauigkeit zu gleichen Hälften männliche und weibliche Individuen erstehen, und wir vergleichen nun die beiden in der Zeugung sich vereinigenden Personen mit den beiden Gliedern einer Rückkreuzungsbastardierung. In letzterer wirken zusammen die reinen Merkmalsgene einer ursprünglichen Elternform, die wegen dieses reinen Merkmalsbesitzes als homozygot zu bezeichnen ist, mit den verschiedenartigen Merkmalsgenen des Bastards, die künstlich durch die erste Rassenkreuzung in ihm zusammengebracht wurden und ihm infolge ihres gemischten Besitzstandes einen heterozygoten Charakter verleihen. Wollen wir das einem wirklichen Vergleich mit dem Vorgang der Geschlechtsbestimmung zugrunde legen, so muß dann

den beiden an der Erzeugung der Geschlechter sich betätigenden Eltern eine ähnliche genetische Konstitution zugeteilt werden, jetzt im besonderen in Rücksicht auf ihre geschlechtsbestimmenden Fähigkeiten. Und das hat man in der Tat getan. Man nimmt an, daß der Geschlechtsbestimmung gewisse geschlechtsbestimmende Faktoren zugrunde liegen, solche für Männlichkeit und solche für Weiblichkeit, und daß von den beiden zeugenden Eltern dann die eine Elternform in Rücksicht auf diese wirksamen Faktoren homozygot, die andere heterozygot beschaffen sei. Natürlich sind dann zwei Möglichkeiten von vornherein denkbar. Es kann das

weibliche Geschlecht homozygot sein, nur Faktoren bestimmender Weiblichkeit ( $W$ ) enthalten, dann wäre das männliche Geschlecht heterozygot zu denken, enthielte neben dem Faktor für Männlichkeit ( $M$ ) zugleich auch den Faktor für Weiblichkeit ( $W$ ). Fassen wir das in seinem Bestande wie in seinen Folgerungen in ein Schema (Abb. 191), so ist leicht daraus abzulesen, welches Ergebnis für die Konstitution der Geschlechtszellen die Spaltung von  $M$  und  $W$  haben muß, welches Ergebnis ihre erneute Vereinigung zeitigen muß, nämlich zur Hälfte männliche und zur anderen Hälfte weibliche Individuen, erstere wiederum heterozygoten, letztere homozygoten Charakters. Beide Ausgangsglieder kehren als Geschlechter in gleichem Zahlenverhältnis wieder, besitzen die nämliche Konstitution wie ursprünglich. Und alles das deckt sich restlos mit den Erscheinungen, wie wir sie eben erst von Rückkreuzungen kennenlernten. Dann als zweite Möglichkeit, es ist das männliche Geschlecht homozygot und das weibliche heterozygot, dafür gilt das völlig entsprechende Schema der Abb. 192, das wohl kaum noch einer besonderen weiteren Erläuterung bedarf. Festgestellt sind beide Möglichkeiten, doch begegnet man weitaus am häufigsten männlicher Heterozygotie, verbunden mit

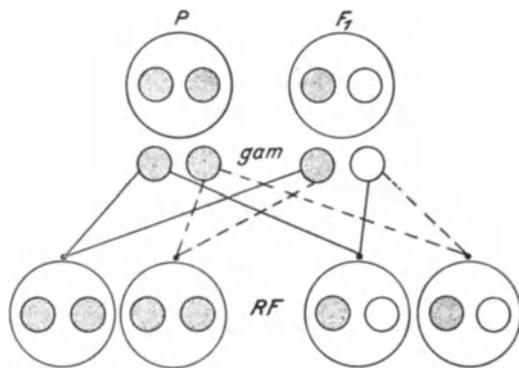


Abb. 190. Analytische Darstellung des Verhaltens der Erbinheiten im Falle der Rückkreuzung eines rosablühenden Bastards ( $F_1$ ) mit der rotblühenden Elternform ( $P$ ) bei der Wunderblume, *Mirabilis Jalapa*. —  $RF$  Rückkreuzungsgeneration,  $gam$  Geschlechtszellen, punktierte Kreise = Gene für rote Blütenfarbe, helle Kreise = Gene für weiße Blütenfarbe.

weiblicher Homozygotie. Das gegenteilige Verhältnis, also weibliche Heterozygotie verbunden mit männlicher Homozygotie, gilt namentlich für Schmetterlinge.

Das alles sind zunächst nur Vorstellungen, ihre stärkste Stütze und zugleich auch den bedeutsamsten Teil ihrer ursprünglichen Begründung haben sie er-

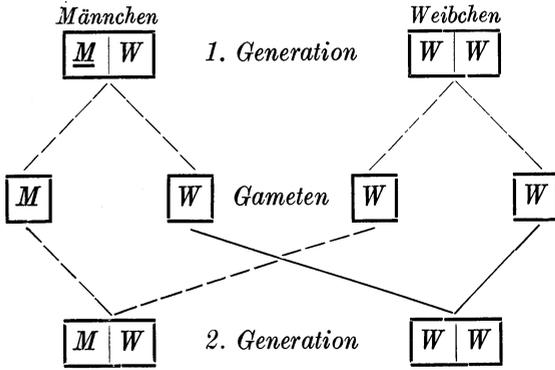


Abb. 191. Schema mendelnder Geschlechtsbestimmung bei männlicher Heterozygotie und weiblicher Homozygotie.  $M$  = Faktor für Männlichkeit,  $W$  = Faktor für Weiblichkeit.

wegs alle untereinander gleich sind, daß vielmehr in den Einzelgliedern einer solchen Garnitur bestimmte individuelle Verschiedenheiten der Größe und Form auftreten. Richtiger gesagt, es betreffen diese Verschiedenheiten nicht Einzelchromosomen, sondern Paare von solchen Chromosomen; es ist also eine bestimmte Zahl von in Größe und Form verschiedenen Chromosomenpaaren vorhanden.

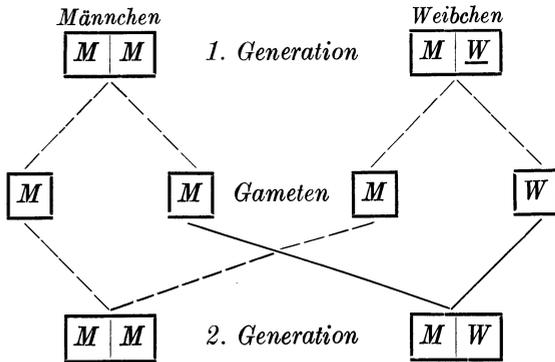


Abb. 192. Schema mendelnder Geschlechtsbestimmung bei weiblicher Heterozygotie und männlicher Homozygotie.  $M$  und  $W$  wie in Abb. 191.

fahren durch die Zellenlehre.

Aus ihr müssen wir für unsere Zwecke entnehmen, daß das Chromatin des Kerns bezüglich die aus diesem sich aufbauenden Chromosomen die wesentlichen Träger der Vererbungssubstanz sind, daß ferner diese Chromosomen in ihrem Auftreten an eine gewisse Konstanz ihrer Form und ihres Inhalts, an eine Individualität gebunden sind. Wir entnehmen dieser Zellenlehre weiter, daß die Chromosomen im Bereiche der zahlenmäßig fixierten Garnitur einer bestimmten Tierart keines-

wegs alle untereinander gleich sind, daß vielmehr in den Einzelgliedern einer solchen Garnitur bestimmte individuelle Verschiedenheiten der Größe und Form auftreten. Richtiger gesagt, es betreffen diese Verschiedenheiten nicht Einzelchromosomen, sondern Paare von solchen Chromosomen; es ist also eine bestimmte Zahl von in Größe und Form verschiedenen Chromosomenpaaren vorhanden. Und unter diesen kann dann wieder ein Paar sich durch sein eigenartiges, von den übrigen abweichendes Verhalten auszeichnen. Nicht zwar im Bereiche der somatischen Zellengenerationen, wohl aber während der Reifungsteilungen der Geschlechtszellen. Im besonderen äußert sich das etwa in der Spermatogenese während der den Spermatocyten-teilungen vorausgehenden Wachstums- und Synapsisperiode, wo die Chromosomen zunächst feinfädig, dann dickfädig sich anlegen, zu einem

Knäuel zusammentreten und daraus dann erst als die charakteristischen Tetraden hervorgehen. An allen diesen Vorgängen ist dieses eine besondere Chromosomenpaar nicht beteiligt, seine Komponenten bleiben als kompakte nucleolenartige Körper erhalten und gehen als solche dann unmittelbar in die Spindel der ersten Spermatocyten-teilung über. Sie besitzen nun auch einen anderen Wert als die übrigen Chromosomen. Die aus der Synapsis hervorgehenden Tetraden sind kon-

jugierte Chromosomenpaare, sind bivalente Chromosomen; die an der Synapsis nicht beteiligten Chromosomen sind univalent geblieben. Nach diesem ihrem abweichenden Verhalten pflegt man sie als Heterochromosomen oder Idiochromosomen zu bezeichnen und stellt sie so in Gegensatz zu den normalen Chromosomen, den Autosomen. Beide zusammengehörigen Idiochromosomen können zunächst völlig gleichartig sein und unterscheiden sich dann des weiteren kaum von den Autosomen. Dann aber beginnt im Bereiche dieses einen Idiochromosomenpaares ein Dimorphismus sich zu entwickeln, an Stelle zweier gleich großer Idiochromosomen treten ein größeres und ein kleineres Idiochromosom. Es gewinnt dieser Dimorphismus extremste Ausprägung, das kleinere Idiochromosom schwindet ganz, und es bleibt erhalten allein das größere Idiochromosom. Das führt zu einer höchst bemerkenswerten Abänderung des normalen Zahlentypus der Chromosomengarnituren; an Stelle der sonst stets zu findenden graden Chromosomenzahlen ist nun eine ungerade Zahl getreten, es hat sich herausgebildet ein akzessorisches Chromosom.

Noch bemerkenswerter sind die aus solcher Differenzierung sich ergebenden Konsequenzen für die werdenden Geschlechtszellen. Wir hörten eben, daß die Idiochromosomen als solche unmittelbar aus der Synapsis in die Spindel der ersten Spermatocytenteilung eintreten. Sind sie in gleicher Ausbildung entwickelt, so werden sie genau ebenso wie die Glieder der Autosomenpaare auf die beiden Tochterzellen, die Spermatocyten 2. Ordnung, als Einzelchromosomen verteilt (Reduktion), ferner dann bei der unmittelbar anschließenden Teilung der Spermatocyten 2. Ordnung durch Äquationsteilung in ihren Spalthälften den Spermatiden übergeben, die danach sämtlich neben der Hälfte der für den Einzelfall gültigen Autosomenzahl je ein Idiochromosom enthalten. Ist an Stelle des gleichartigen Idiochromosomenpaares ein größeres und ein kleineres Idiochromosom getreten, so werden jetzt diese bei der Reduktionsteilung auseinanderweichen, es können somit die Spermatocyten 2. Ordnung nun nicht mehr alle die gleichen Idiochromosomen erhalten, sondern es wird ihrer einen Hälfte das größere, ihrer anderen Hälfte das kleinere Idiochromosom zugeteilt werden. Und diese Verschiedenheit wird selbstverständlich auch in der Gesamtheit der Spermatiden und schließlich auch der Spermatozoen sich erhalten müssen, so daß wir am Ende zwei Gruppen von Spermatozoen vor uns haben, solche mit einem größeren und solche mit einem kleineren Idiochromosom. Dieser Gegensatz muß sich beträchtlich steigern, wenn nur ein Idiochromosom übriggeblieben ist. Bei der ersten Spermatocytenteilung wandert das eine, da ihm sein Partner ja genommen ist, als unpaares Chromosom an den einen Spindelpol, es wird nur die hier entstehende Spermatocyte 2. Ordnung ein Idiochromosom enthalten, der anderen wird es völlig fehlen. Und die beiden Gruppen von Spermatiden und Spermatozoen, die schließlich daraus hervorgehen, werden zur Hälfte ein akzessorisches Chromosom besitzen, zur Hälfte eines solchen entbehren.

Was für die Samenreifung gilt, muß auch für die Eireifung Gültigkeit haben. Dieselbe vollzieht sich unter den äußeren Formen der Richtungskörperbildung. Treten die Idiochromosomen als ungleiches Paar auf, so wird ihren einen Komponenten das Richtungskörperchen, den anderen die Eizelle erhalten, ist nur das akzessorische Chromosom erhalten, so wird dasselbe in der Hälfte der Fälle dem ersten Richtungskörperchen, in der anderen Hälfte der Eizelle übermittelt werden. Aus solchen Vorgängen ergeben sich jetzt zwei Gruppen von Eizellen, solche, die das größere, bezüglich das einzige Idiochromosom besitzen, und solche, denen es fehlt.

Von entscheidender Bedeutung ist nun ferner, daß dann, wenn solche erkennbaren Differenzierungen im Bereiche des Idiochromosomenpaares auftreten,

diese Differenzierungen niemals beide Geschlechter zugleich betreffen, sondern stets nur das eine, während das andere ein gleichartiges Idiochromosomenpaar sich bewahrt. Es wird also dann das eine Geschlecht hinsichtlich der Konstitution seiner Geschlechtszellen oder Gameten homogametisch sein, das andere mit seinen zweierlei Geschlechtszellen heterogametisch. Das läßt sich für die einzelnen Tierformen als Tatsachen durch die Beobachtung feststellen, und so wissen wir, daß weitaus die größte Mehrzahl der Tiere im männlichen Geschlecht heterogametisch, im weiblichen Geschlecht homogametisch ist. Das gilt zunächst für viele Insekten aus den verschiedensten Ordnungen, für zahlreiche Orthopteren, für Rhynchoten, deren Studium sich als ganz besonders fruchtbringend für diese Probleme erwiesen hat, für Coleopteren, das gilt für Nematoden, einzelne Echinodermen, das gilt auch für die Wirbeltiere. Die Idiochromosomenverhältnisse der letzteren sind viel umstritten. Unter den Vögeln ist ein akzessorisches Chromosom mit ziemlicher Sicherheit für das Huhn nachgewiesen<sup>1)</sup>. Unter den Säugtieren<sup>2)</sup> sind Heterochromosomen für das männliche Geschlecht beschrieben worden vom Kaninchen, von der Ratte, von Hund, Pferd, Schaf und Rind, vom Opossum. Zumeist ist dann ein größeres und ein kleineres Idiochromosom zugegen, doch kann auch nur ein einziges Idiochromosom, also ein akzessorisches Chromosom, vorhanden sein, wie beispielsweise beim Pferde und auch beim Menschen<sup>3)</sup>, dem indessen neueste Untersuchungen<sup>4)</sup> gleichfalls ein größeres und ein kleineres Idiochromosom zuschreiben. In allen diesen Fällen wäre also das männliche Geschlecht heterogametisch, das weibliche homogametisch, das umgekehrte Verhältnis von weiblicher Heterogametie und männlicher Homogametie scheint eigenartigerweise viel seltener zu sein. Es wurde zunächst für Echinodermen behauptet, hier aber als unsichere Beobachtung erwiesen; es ist mit wirklicher Sicherheit eigentlich bis jetzt nur für die Schmetterlinge dargestellt, für einzelne Psychiden, wie *Talaeporia* und *Fumea*<sup>5)</sup>. Bei *Talaeporia* weist in den ersten Reifungsspindeln die eine Tochterplatte stets 29, die andere 30 Chromosomen auf; unter diesen letzteren 30 Chromosomen befindet sich ein als solches deutlich feststellbares Idiochromosom, es wird bald in der Eizelle verbleiben, bald in das Richtungskörperchen übergehen, und so wird die eine Hälfte der Eizellen mit dem akzessorischen Chromosom ausgestattet sein, die andere Hälfte desselben entbehren.

Was bedeuten nun diese cytologisch durchaus sichergestellten Befunde für unser Problem? Legen wir der ferneren Betrachtung den Fall männlicher Heterogametie und weiblicher Homogametie zugrunde, so würde dann, wenn die unreduzierte Chromosomenzahl  $n$  beträgt, die Gesamtheit der Eizellen nach der Reduktion nur noch  $\frac{n}{2}$  Chromosomen aufweisen. Auch die Samenzellen würden dann, wenn das Idiochromosomenpaar aus einem größeren und einem kleineren

<sup>1)</sup> GUYER, M. F.: Chromosomes of the common fowl. Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 31. 1916.

<sup>2)</sup> JORDAN, H. E.: Spermatogenesis of the mongoose. Pap. Tortug. labor. Carnegie inst. Bd. 5. 1914. — WODSEDALEK: J. E.: Spermatogenesis of the horse. Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 27. 1914. — BACHHUBER, L. J.: Spermatogenesis of the rabbit. Ebenda Bd. 30. 1916. — PAINTER, TH. S.: Spermatogenesis of the opossum. Journ. of exp. zool. Bd. 35. 1922.

<sup>3)</sup> WINIWARDER, H. v.: Spermatogenése humaine. Arch. de biol. Bd. 27. 1912.

<sup>4)</sup> PAINTER, TH. S.: Studies in Mammalian Spermatogenesis. II. Journ. of Morphology. Vol. 37. 1923.

<sup>5)</sup> SEILER, J.: Geschlechtchromosomen bei Psychiden. Zeitschr. f. indukt. Abstammungslehre Bd. 18. 1917; Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 16. 1922.

Idiochromosom besteht, nach der Reduktion alle  $\frac{n}{2}$  Chromosomen besitzen, aber diese  $\frac{n}{2}$  Chromosomen müßten dann zur Hälfte das große Idiochromosom (als Symbol zumeist als  $J$  oder  $X$  bezeichnet), zur anderen Hälfte das kleine Idiochromosom (als  $i$  oder  $y$  bezeichnet) enthalten. Ist an Stelle des Idiochromosomenpaares nur ein unpaares akzessorisches Chromosom vorhanden, so wird jetzt nur noch die eine Hälfte der Samenzellen, die in welche das unpaare Idiochromosom übergeht, die volle Zahl  $\frac{n}{2}$  Chromosomen aufweisen, die andere Hälfte dagegen, welche bei der Verteilung des akzessorischen Chromosoms leer ausgeht, wird nur noch  $\frac{n}{2} - 1$  Chromosomen besitzen. Daraus ergeben sich folgende Befruchtungsformeln:

$$\begin{array}{l}
 \text{A. } \left\{ \begin{array}{l} \text{Eizelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } J \right) + \text{Samenzelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } J \right) = n \text{ (inkl. } JJ \text{) Chromosomen} = \text{Weibchen,} \\ \text{Eizelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } J \right) + \text{Samenzelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } i \right) = n \text{ (inkl. } Ji \text{) Chromosomen} = \text{Männchen,} \end{array} \right. \\
 \text{B. } \left\{ \begin{array}{l} \text{Eizelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } J \right) + \text{Samenzelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } J \right) = n \text{ (inkl. } JJ \text{) Chromosomen} = \text{Weibchen,} \\ \text{Eizelle } \left( \frac{n}{2} \text{ inkl. } J \right) + \text{Samenzelle } \left( \frac{n}{2} - J \right) = n - 1 \text{ Chromosomen} = \text{Männchen.} \end{array} \right.
 \end{array}$$

Und das bedeutet nichts anderes, als daß der Idiochromosomenbestand des Spermatozoons entscheidend ist für das zukünftige Geschlecht des aus der befruchteten Eizelle hervorgehenden neuen Individuums. Kombiniert sich der stets gleichbleibende Idiochromosomenbestand der Eizelle mit dem größeren Idiochromosom einer Samenzelle, so wird das Geschlecht weiblich determiniert, kombiniert er sich mit dem kleineren Idiochromosom einer Samenzelle oder begegnet er gar einem vollständigen Ausfall dieses Idiochromosoms, so wird das Geschlecht männlich. Das läßt sich wiederum in einem Schema ausdrücken, wie es Abb. 193 für die beiden Fälle A und B zeigt. Es ist das gleiche Schema natürlich auch für weibliche Heterogametrie anwendbar, es bedarf dann nur geringfügiger sinngemäßer Änderungen. Ihrem Wesen nach decken sich diese graphischen Darstellungen völlig mit denen, wie sie oben zur Erläuterung der Geschlechtsvererbung ganz im allgemeinen aufgestellt wurden. Man braucht in Abb. 191 nur statt  $WW$  den Besitz zweier gleicher Idiochromosomen zu setzen, statt  $MW$  im einen Fall Gegenwart von  $J$  und  $i$ , im anderen Fall von  $J$  und  $-i$ , und die Übereinstimmung ist eine vollkommene. Aber dort lagen solchen Vorstellungen nur hypothetische Konstruktionen zugrunde, hier dagegen reale Tatsachen der Cytologie.

Es haben diese Vorstellungen von einer Beeinflussung des Geschlechts durch besondere Geschlechtschromosomen mancherlei Belastungsproben bestanden. Wenn beispielsweise, wie im Falle der Abb. 193 B, männliches Geschlecht bei Gegenwart eines einzigen Idiochromosoms, weibliches Geschlecht bei Gegenwart zweier Idiochromosomen entsteht, so müssen diese zunächst in den Geschlechtszellen festgestellten Zahlenverhältnisse selbstverständlich auch in den somatischen Zellen nachweisbar sein. Und das ist in der Tat gelungen. Eine Baumwanze, *Protenor*, folgt in ihrer Geschlechtsbestimmung dem Typus der Abb. 193 B, muß also im weiblichen Geschlecht eine gerade, im männlichen Geschlecht eine ungerade Chromosomenzahl, ein Chromosom weniger besitzen. In den Furchungs- und Blastodermzellen ließen sich 2 Typen von Embryonen nachweisen, solche

mit 14 und solche mit 13 Chromosomen. Ganz unzweifelhaft werden erstere zu Weibchen, letztere zu Männchen<sup>1</sup>). Bei dem Psychiden *Talaeporia tubulosa* ist das weibliche Geschlecht heterogametisch infolge des Besitzes von nur einem einzigen Idiochromosom, ist das männliche Geschlecht homogametisch mit zwei gleichen Idiochromosomen. Es würden also bei einem ferneren Besitzstand von 58 Autosomen in einem Teil der Embryonen Zellen mit 59 und in einem anderen Teil solche mit 60 Chromosomen zu erwarten sein. Und beide Chromosomenzahlen sind wirklich bei Embryonen gefunden worden, die einen mit 59 Chromosomen werden zu Weibchen, die mit 60 Chromosomen zu Männchen<sup>2</sup>).

Bedeutende Schwierigkeiten scheinen einer Anwendung der Geschlechtschromosomenhypothese dann entgegenzustehen, wenn im Generationszyklus

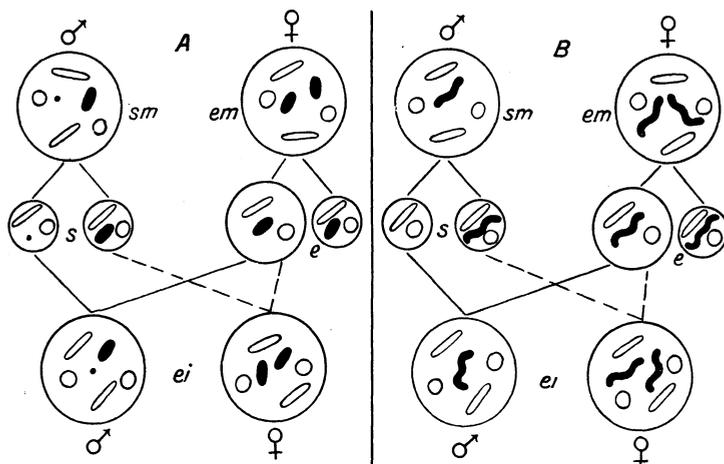


Abb. 193. Schemata der zwei möglichen Fälle wirksamer Beteiligung der Idiochromosomen an der Geschlechtsbestimmung bei männlicher Heterogametie und weiblicher Homogametie. *e* reife Eizellen (die kleinere das bei der Reifungsteilung als Abortivei abgestoßene Richtungskörperchen), *ei* befruchtete Eizellen, *em* unreife Eimutterzelle, *s* reife Spermazellen, *sm* unreife Samenmutterzelle.

einer Tierart eine zweigeschlechtliche Generation mit zwittrigen oder parthenogenetischen Generationen abwechselt. Ersteres ist der Fall bei einem Rundwurm, dem *Angiostomum nigrovenosum*, das zwittrig als Parasit in den Lungen des Frosches, getrennt geschlechtlich als Männchen und Weibchen im Freien lebt. In der zwittrigen Form liefert die Ovogenese durch Reduktion der normalen Zahl von 12 Chromosomen Eizellen mit je 6 Chromosomen, liefert die Spermatogenese ebenfalls zunächst Spermatisiden von je 6 Chromosomen. In diesen 6 Chromosomen ist nun je ein Idiochromosom enthalten, und bei der Hälfte der Spermatisiden wird dieses nach der zweiten Reifeteilung bei der Umbildung in das Spermatozoon abgestoßen, so daß also dann neben Spermatozoen mit der normalen Zahl von 6 Chromosomen auch solche mit 5 Chromosomen entstehen. Bei der Befruchtung ergeben sich daraus Kombinationen zu 12 und zu 11 Chromosomen, beide Zahlenverhältnisse sind in den Embryonen nachgewiesen, erstere müssen Weibchen, letztere Männchen ergeben, wie sie ja dann auch tatsächlich in der frei-

<sup>1</sup>) MORRILL, CH. V.: Chromosomes in Coreid Hemiptera. Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 19. 1910.

<sup>2</sup>) SEILER, J.: Zitiert auf S. 330.

lebenden Generation sich zeigen. In den Weibchen dieser neuen Generation müssen dann natürlich Eizellen mit 6 Chromosomen, in den Männchen Samenzellen mit 6 und 5 Chromosomen entstehen. Aus ihren befruchteten Eizellen gehen aber stets nur die zwittrigen Tiere von spezifisch weiblicher Konstitution, d. h. mit 12 Chromosomen, hervor. Und das ist nur unter der Annahme zu erklären, daß die Spermatozoen mit 5 Chromosomen bei den freilebenden Männchen zur Befruchtung unfähig sind, auf jeden Fall an der Befruchtung der Eier sich nicht beteiligen<sup>1)</sup>.

Einen Generationszyklus, in dem eine zweigeschlechtliche Generation mit rein weiblichen, parthenogenetisch sich fortpflanzenden Generationen abwechselt, weisen die Pflanzenläuse auf. *Aphis saliceti* zeigt im weiblichen Geschlecht in allen Zellen stets 6 Chromosomen, auch in den reifen Eizellen, die dann nur ein Richtungskörperchen abstoßen. Die gleichen parthenogenetisch sich fortpflanzenden Weibchen liefern zu bestimmten Zeiten auch Männchen, und zwar dadurch, daß auf einem bisher nicht im einzelnen beobachteten Wege ein Chromosom aus dem Eikern eliminiert wird und so ein männliches Geschlecht mit 5 Chromosomen entsteht. Dieses bildet zwei Sorten von Spermatozoen aus, solche mit 2 und solche mit 3 Chromosomen, aber nur die letzteren sind wieder befruchtungsfähig, die ersteren degenerieren, und so gehen aus den befruchteten Eiern stets wieder nur Wesen mit 6 Chromosomen, d. h. Weibchen hervor<sup>2)</sup>. Ganz ähnlich verhalten sich die Phylloxera-Arten<sup>3)</sup>. Stets sind hier wie dort Veränderungen des Geschlechts begleitet von Veränderungen der Chromosomenkonstitution, ganz entsprechend unseren allgemeinen Vorstellungen.

Größer werden die Schwierigkeiten dann, wenn es sich darum handelt, in bestimmter Weise die Wirkung dieser Geschlechtschromosomen zu präzisieren. Da lag es gewiß am nächsten, anzunehmen, daß die Geschlechtschromosomen qualitativ verschieden wären, daß sie teils Männchenbestimmer, teils Weibchenbestimmer vorstellten. Nach solcher Annahme müßte dann das Geschlechtschromosom, welches als akzessorisches Chromosom im männlichen Geschlecht auftritt, zweifellos mannbestimmende Tendenz haben. Da aber die Samenfäden, denen es bei den Reifeteilungen zugewiesen wird, bei der Vereinigung mit Eizellen stets nur weibliche Individuen liefern, so bleibt allein die weitere Annahme übrig, daß das Idiochromosom der Eizelle, mit dem es bei der Befruchtung zusammentrifft, weibbestimmend sein muß, und zwar in dominantem Sinne. Es entstehen ferner dann, wenn Samenfäden ohne akzessorisches Chromosom Eizellen befruchten, stets nur Männchen. Hier muß also das dem fehlenden Idiochromosom der Samenzelle entsprechende der Eizelle mannbestimmende Tendenz haben, und zwar in dominantem Sinne gegenüber der weiblich rezessiven Samenzelle. Es zwingt somit diese ganze Interpretation zu der Annahme, daß, wie es zweierlei Arten von Samenfäden gibt, so auch zwei Arten von Eizellen, beide in ungefähr gleicher Zahl, zur Hälfte männlicher, zur anderen Hälfte weiblicher Tendenz. Die Hauptschwierigkeit, welche dieser Qualitätshypothese entgegensteht, ist die notwendig mit ihr verknüpfte Annahme, daß die mannbestimmenden Eizellen stets nur von Samenfäden, denen das akzessorische Chromosom fehlt, befruchtet werden dürfen, weibbestimmende

<sup>1)</sup> BOVERI, TH.: Geschlechtschromosomen bei Hermaphroditismus. Verhandl. d. phys.-med. Ges., Würzburg, N. F. Bd. 41. 1911. — SCHLEIP, W.: Chromatin bei *Angiostomum nigrovenosum*. Arch. f. Zellforsch. Bd. 7. 1912.

<sup>2)</sup> BAEHR, W. B. v.: Oogenese und Spermatogenese bei Aphididen. Arch. f. Zellforsch. Bd. 3. 1909.

<sup>3)</sup> MORGAN, T. H.: Sex determination in Phylloxerans and Aphids. Journ. of exp. zool. Bd. 7. 1909.

Eizellen dagegen stets nur von solchen Samenfäden, denen es zukommt. Andernfalls müßte man Weibchen mit unpaarem Geschlechtschromosom und Männchen mit paarigen Idiochromosomen antreffen, was indessen nie der Fall ist. Es müßte also hier eine gegenseitige Auswahl der Geschlechtszellen bei der Befruchtung, eine selektive Befruchtung, stattfinden.

Diesen und manchen anderen sich aus solchem Vorstellungskreis ergebenden Schwierigkeiten sucht eine zweite Hypothese dadurch aus dem Wege zu gehen, daß sie die durch den abweichenden Besitz von Geschlechtschromosomen verschieden strukturierten Geschlechtszellen nicht qualitativ, sondern quantitativ verschieden sein läßt. Dieser Art sollen sie dann in ihren Unterschieden quantitativ verschiedene Chromatinmassen in das befruchtete Ei hineinbringen, und diese Massen sollen dann entscheidend sein für das zukünftige Geschlecht. Am plausibelsten erscheint die Anwendung dieser Quantitätshypothese bei männlicher Heterozygotie, wo Gegenwart einer einzigen Dosis von Idiochromosomen, dargestellt durch das akzessorische Chromosom, männliches Geschlecht bedeuten würde, Gegenwart einer doppelten Dosis, also zweier Idiochromosomen, weibliches Geschlecht. Wenn freilich weibliche Heterozygotie besteht, dann müßte alles umgekehrt sein, also etwa bei den Schmetterlingen. Daraus erwachsen dieser Vorstellung wiederum mancherlei Schwierigkeiten, und doch ist gerade bei den Schmetterlingen der Versuch unternommen worden, in konsequentester Weise diese Quantitätshypothese durchzuführen. Es ist dies geschehen in Verbindung mit Untersuchungen über die sog. Intersexbildungen bei Schmetterlingen<sup>1)</sup>, wobei besonders die Analyse weibliche Intersexformen sich von großem Nutzen erwies.

Der kosmopolitisch verbreitete Schwammspinner, *Lymantria dispar*, besitzt eine große Zahl von Rassen, die über Europa, Nordamerika und Japan verbreitet sind. Alle diese Rassen ergeben dann, wenn sie rein unter sich gezüchtet werden, stets in normalem Verhältnis normale Männchen und Weibchen. Kombinationen verschiedener Rassen können in ihren Ergebnissen das gleiche, völlig natürliche Verhalten zeigen, sie können aber auch zu stärksten Störungen in dem Aussehen der Geschlechter führen. Und zwar in den für uns hier vor allem bedeutsamen Kreuzungen dadurch, daß zwar die Männchen alle normal bleiben, die Weibchen dagegen als Zwittergeschlechter, als Intersexe erscheinen, d. h. daß ihre ursprünglich rein weibliche Natur mehr oder weniger ersetzt wird durch Bestandteile männlicher Organisation. Die Intersexualität führt über eine Reihe von Zwischenstufen von kaum erkennbaren Spuren männlicher Beimischung bis zu schließlicher vollkommener Mannwerdung. Sie prägt sich aus im Äußeren. Die fadenförmigen Fühler der Weibchen wandeln sich in die stark gefiederten Fühler der Männchen, die Form der Flügel wird aus der weiblichen eine männliche, die schmutzigweiße Flügelfarbe des weiblichen Geschlechts schlägt in die dunkelgraubraune des männlichen Geschlechts um, die plumpe Form des dicken weiblichen Hinterleibs nimmt die schlanke Männchenform an. Die Intersexualität greift über auf die Geschlechtsorgane. Aus dem weiblichen Legeapparat wird ein männlicher Kopulationsapparat, aus den Eileitern werden Samenleiter und schließlich aus den Eierstöcken unter zunehmender Verkürzung ihrer Eiröhren gar Hoden. Und da zugleich auch die weiblichen Sexualinstinkte sich sukzessive in männliche umwandeln, so ist ein ursprünglich als reines Weibchen angelegtes Geschöpf schließlich zu einem vollkommenen Männchen geworden.

<sup>1)</sup> GOLDSCHMIDT, R.: Untersuchungen über Intersexualität. Zeitschr. f. induct. Abstammungslehre Bd. 23. 1920.

Intersexformen zeigen sich nur, wenn verschiedene Rassen miteinander gekreuzt werden. Es müssen also zunächst einmal die Vorbedingungen für das Zustandekommen des Intersexe gegeben werden durch das Zusammentreffen verschiedener Rassen, es müssen hierbei Geschlechtsfaktoren so großer Differenzen aufeinanderstoßen, daß deren harmonisches Zusammenwirken von Grund aus gestört wird. Die Auswertung der gesamten Zuchtergebnisse ließ nun zwei Gruppen von Rassen unterscheiden, schwache und starke Rassen. Schwache Rassen sind alle europäischen und amerikanischen sowie eine Anzahl japanischer Rassen; starke Rassen finden sich nur unter den japanischen, wie etwa die Gifu-, Japonica-, Ogi-Rasse. Schwache und starke Rassen ergeben für sich rein gezüchtet stets normale Geschlechter, das gleiche gilt für die Kreuzung der Weibchen einer starken Rasse mit Männchen einer schwachen Rasse, gilt aber nicht mehr für die reziproke Kreuzung der Weibchen einer schwachen Rasse mit Männchen einer starken Rasse. In dieser letzteren Kreuzung sind nur noch die Männchen normal, die Weibchen dagegen intersexe. Der Grad der Intersexualität hängt ab von der jeweiligen Rassenkombination, ist aber innerhalb derselben ziemlich konstant. Wenn man beispielsweise die Weibchen einer deutschen Rasse aus Schneidemühl mit Männchen der japanischen Gifu-I-Rasse kreuzt, so ergibt das neben reinen Männchen schwach intersexuelle Weibchen; die entsprechende Kreuzung einer deutschen Rasse aus dem Rheinland mit der japanischen Japonica-X-Rasse läßt neben normalen Männchen stark intersexuelle Weibchen entstehen; und die Kreuzung einer deutschen Rasse aus Berlin mit der japanischen Ogi-Rasse bringt nur männliche Falter hervor, da hier neben den normalen Männchen alle Weibchen in völliger Geschlechtsumkehr zu reinen Männchen werden. Der spezifische Grad der Intersexualität einer gegebenen Kreuzung erweist sich somit als die Funktion zweier variabler Größen im Bereiche der verwendeten Rassen, des Grades der „Schwäche“ der Mutter und des Grades der „Stärke“ des Vaters.

Beide Variablen lassen sich nun in Verbindung bringen mit den in den Idiochromosomen enthaltenen Geschlechtsfaktoren, und damit kommen wir auf unser Grundthema zurück. Wie wir schon hörten, ist bei den Schmetterlingen das männliche Geschlecht homozygot, enthält also hier nur Faktoren der „Stärke“, ist das weibliche Geschlecht heterozygot, enthält also neben dem Faktor der männlichen „Stärke“ zugleich den Faktor der weiblichen „Schwäche“. Diese Faktoren stehen in Gegensätzlichkeit zueinander einmal in Rücksicht auf ihre geschlechtsbestimmenden Eigenschaften, sie unterscheiden sich des ferneren voneinander durch die Quantität ihrer wirksamen Eigenschaften, durch ihre Valenz. Und die quantitative Relation der beiden Valenzen ergibt nun das bestimmte Geschlecht. Das kann etwa so vorgestellt werden, daß eine Dosis des Männlichkeitsbestimmers quantitativ geringer ist als die Valenz des Weiblichkeitsbestimmers, daß zwei Dosen des ersteren aber die letztere übertreffen. Dann muß bei dem Zusammenstoßen von einer Dosis Männlichkeit mit der einzigen Dosis Weiblichkeit weibliches Geschlecht entstehen, da nun diese Weiblichkeitsdosis mit ihrer höheren Quantität sich ausschlaggebend durchzusetzen vermag, wogegen bei dem Zusammentreffen von zwei Dosen Männlichkeit mit der einen Dosis Weiblichkeit die ersteren die quantitative Übermacht darstellen und somit männliches Geschlecht hervorrufen. Das bedeutet genau das gleiche, nur in anderer Ausdrucksform, wie wenn wir früher sagten, daß bei weiblicher Heterozygotie und männlicher Homozygotie Gegenwart zweier gleicher Idiochromosomen männliches Geschlecht, Gegenwart eines einzigen entsprechenden Idiochromosoms weibliches Geschlecht bedinge. Jetzt wird nur des genaueren angenommen, daß in diesen Idiochromosomen enthalten ist eine bestimmte

Quantität männlichen Bestimmungstoffes, wogegen der weibliche Bestimmungstoff, der als Träger der weiblichen „Schwäche“ an das Ei gebunden ist, entweder in einem besonderen andersartigen Idiochromosom liegt oder im Eiplasma. Die Substanzen selbst, die bei der Betätigung der Geschlechtsfaktoren wirksam werden, können als Enzyme oder ähnliche Körper angesehen werden, sie lösen die Reaktionen aus, die zur Herausbildung spezifischer Geschlechtsstoffe, etwa von Hormonen, führen. Und der ganze, auf der Verteilung der Idiochromosomen beruhende Mechanismus der Geschlechtsbestimmung bezweckt nichts anderes, als die quantitative Verteilung der Geschlechtsenzyme zu regeln und damit die Bedingungen zu schaffen für die Entstehung männlichen oder weiblichen Geschlechts.

Dieser theoretische Vorstellungskreis bildet die Grundlage zur Erklärung der Intersexbildungen. Die Valenzen der Geschlechtsfaktoren sind nicht bei allen Rassen des Schwammspinners von gleichem Werte, es bedeuten die oben gebrauchten Ausdrücke der „Stärke“ und „Schwäche“ nichts anderes als eben die verschiedenen Valenzgrade. Bei den Kreuzungen reiner Rassen untereinander werden diese verschiedenen Stärkegrade nie zum äußeren Ausdruck kommen können, da die Valenzen der männlichen und weiblichen Geschlechtsfaktoren innerhalb einer Rasse natürlich in einer konstanten Form aufeinander abgestimmt sein müssen. Anders steht es aber dann, wenn man zwei in ihren Geschlechtsvalenzen verschiedene Rassen miteinander kreuzt, im besonderen Weibchen einer schwachen Rasse mit Männchen einer starken Rasse. Nehmen wir einmal mit GOLDSCHMIDT willkürliche, aber bestimmte Maße an, etwa daß bei einer schwachen Rasse der Weiblichkeitsfaktor 80 Valenzeinheiten, der Männlichkeitsfaktor deren 60 besitze. Dann werden nach der oben gegebenen Darlegung  $80 + 60$  Einheiten Weibchen, aber  $80 + (60 + 60)$  Einheiten Männchen ergeben. Trifft aber nun mit der in der schwachen Rasse enthaltenen Dosis Weiblichkeit vom Werte 80 bei der Kreuzung mit einer starken Rasse eine Dosis Männlichkeit nicht vom Werte 60, sondern etwa vom Werte 70, 80, 90 oder gar 100 zusammen, so treten nun in Relation zueinander männliche und weibliche Enzymquantitäten, die wohl in ihrer Gesamtheit mehr zu leisten vermögen, als zur Erzeugung des weiblichen Geschlechtes nötig ist, die aber noch nicht ausreichen zur vollen Herausbildung des männlichen Geschlechts. Im normalen Falle ergaben je  $140 (80 + 60)$  Einheiten weibliches Geschlecht,  $200 (80 + 60 + 60)$  Einheiten männliches Geschlecht, nun erhalten wir dazwischenliegende Werte von Einheiten, solche vom Werte  $150 (80 + 70)$ ,  $160 (80 + 80)$ ,  $170 (80 + 90)$ ,  $180 (80 + 100)$ , und diese ergeben die Intersexe, um so stärker vom weiblichen Geschlecht zum männlichen hinneigend, je mehr diese Zahlen sich dem Werte 200, der Einheitenzahl reiner Männlichkeit nähern.

Was durch das Zusammenwirken verschiedenartig aufeinander abgestimmter Valenzen ausgelöst wird, das sind physiologische Vorgänge. Es setzt die Entwicklung ein zunächst in der genetisch bedingten Richtung, d. h. also bei Gegenwart eines Weiblichkeits- und eines Männlichkeitsfaktors wird das betreffende Individuum sich zunächst durchaus weiblich entwickeln unter dem Einfluß des stärkeren Weiblichkeitsfaktors. Mit fortschreitender Entwicklung beginnt aber dann der überwertige Männlichkeitsfaktor gleichfalls sich bemerkbar zu machen, er zwingt schließlich die ursprünglich weibliche Entwicklungstendenz in eine männliche umzuschlagen, das ist der Drehpunkt, wie GOLDSCHMIDT ihn treffend genannt hat. Von diesem Augenblicke an verläuft die Entwicklung in männlicher Richtung, und da dies sich nun kombiniert mit dem, was die vorausgehende weibliche Entwicklungsperiode geschaffen hat, so muß aus dieser Kombination eben ein Zwischengeschlecht entstehen.

Alles in allem ist es ein festgefügtter Ideenkomplex, der während der letzten 20 Jahre in Verbindung mit MENDELSchen Vererbungsregeln und cytologischen Erfahrungen zur Lösung des alten Problems der Geschlechtsbestimmung erdacht und begründet worden ist, und der, wie das Beispiel der Intersexe zeigt, vertieftes Verständnis auch in Einzelfragen zu gewähren vermag. Das Problem ist alt, früher dachte man sich seine Lösung in anderer Form. Und wird nun alles Frühere durch die neuen Vorstellungen so ganz beiseite geschoben, vollzieht sich die Anwendung dieser Vorstellungen wirklich gänzlich reibungslos?

Die MENDELSche Interpretation fordert, daß beide Geschlechter in gleicher Zahl auftreten. Die empirische Erfahrung lehrt uns anderes, wie einige wenige Zahlen von der tatsächlichen Verteilung der Geschlechter bei Vögeln und Säugetieren sofort dartun. Es kommen auf 100 Weibchen:

bei der Taube . . . . .	115 Männchen
beim Schwein . . . . .	112 „
beim Rind . . . . .	107 „
beim Menschen . . . . .	106 „
beim Schaf . . . . .	98 „
beim Haushuhn . . . . .	95 „
bei der weißen Maus . . . . .	79 „

Das sind also Zahlen, welche sich von dem Verhältnis 100 : 100 meist recht beträchtlich entfernen. Es hat nicht an mancherlei Versuchen gefehlt, diese abweichenden Zahlen auch innerhalb der Wirksamkeit eines MENDELSchen Vererbungsgeschehens verständlich zu machen. Man hat etwa gemeint, daß im Falle des Menschen<sup>1)</sup> die größere Zahl von Knabengeburt — sie erhöht sich noch bedeutend, wenn man die Totgeburten hinzuzählt — dadurch zustande käme, daß die weibchenbestimmenden Spermatozoen, die ja ein größeres Idiochromosom enthalten, durch diesen Mehrbesitz in ihrer Beweglichkeit und Befruchtungsfähigkeit behindert würden, somit die männchenbestimmenden Spermatozoen relativ häufiger zur Befruchtung gelangten. Was für den Menschen Geltung habe, das gelte natürlich auch für andere Organismen, und so ergäben sich aus dem Verhältnis von beweglicheren und weniger beweglichen Spermatozoen, das im übrigen variabel und durch mancherlei fremdartige Einflüsse modifizierbar sei, die verschiedenartigen, für die einzelnen Tierarten aber ziemlich konstanten Sexualproportionen. Aus solchen Annahmen heraus hat man auch Tatsachen experimenteller Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses zu erklären versucht<sup>2)</sup>. Durch Alkoholisierung der Männchen konnte man bei der weißen Maus in der Verhältniszahl der Geschlechter die Zahl der Männchen von 79 auf 122 steigern. Es soll der Alkohol als Narkoticum die Beweglichkeit der chromatinreicheren weibchenbestimmenden Spermatozoen in höherem Grade oder länger herabsetzen als bei den chromatinärmeren männchenbestimmenden Spermatozoen, letztere erhalten so einen Vorsprung auf ihrem Wege zu den Eiern. Und wenn Yohimbinisierung und Coffeinisierung der Männchen ebenfalls einen Anstieg der Männchenzahl auf 120 und 126 zur Folge hatte, so ist das darauf zurückzuführen, daß die Reize hier in einer bedeutenden Erhöhung der Beweglichkeit der männchenbestimmenden Spermatozoen zur Auswirkung kamen. Solchen physiologischen Differenzen zweier Sorten von Spermatozoen glaubt man schließlich auch morphologische Unterschiede an die Seite stellen zu können, man will

<sup>1)</sup> LENZ, F.: Die idioplasmatischen Ursachen der Sexualcharaktere des Menschen. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Jg. 9. 1912.

<sup>2)</sup> BLUHM, A.: Experimentelle Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Jg. 1921; Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 30. 1923.

bei einer Reihe von Insekten, bei Mäusearten, beim Rind durch variationsstatische Untersuchungen zwei in der Größe verschiedene Gruppen von Spermatozoen festgestellt haben, größere mit einem Idiochromosom und kleinere ohne ein solches<sup>1)</sup>. Und nur hypothetische Mutmaßungen der gleichen oder ähnlicher Art vermögen die merkwürdige Inkonstanz des Zahlenverhältnisses der Geschlechter verständlich zu machen, wie sie in Zuchten einer californischen Mäuseart, des *Peromyscus maniculatus*, zur Beobachtung gelangte<sup>2)</sup>. Da besteht zunächst ein eigenartiger Einfluß der Jahreszeiten derart, daß die Männchenzahl zwei Maxima (104—113 Männchen) im März—April und im August—Oktober erreicht, daß dazwischen zwei entsprechende Minima (87—79 Männchen) liegen, da werden bedeutungsvoll die einzelnen Jahre, in manchen stieg die Männchenzahl auf 125, in anderen fiel sie auf 79, und alles dies gegenüber einer durchschnittlichen Männchenzahl von 97 im normalen Sexualverhältnis.

Damit sind wir eigentlich schon in eine Diskussion der Faktoren eingetreten, welche von außen her kommend einen Einfluß auf das zukünftige Geschlecht des aus dem Ei hervorgehenden Embryos ausüben könnten. An sich vermöchten solche Einflüsse das Ei auf sehr verschiedenen Stadien seiner Ausbildung und Entwicklung zu treffen, sie könnten ihm den zukünftigen Geschlechtscharakter aufdrücken vor der Befruchtung oder nach der Befruchtung, sie könnten wirken unmittelbar in dem Vorgang der Befruchtung selbst. Im letzteren Falle sprechen wir von einer syngamen Geschlechtsbestimmung, in den beiden ersteren von progamer und metagamer Bestimmung.

Überschauen wir die vielfachen, so oft reiner Phantasie entsprungenen Deutungsversuche des Problems aus älterer und ältester Zeit, so bleiben für die moderne Wissenschaft fruchtbringend diskutierbar nur die Anschauungen, welche die Geschlechtsbestimmung verknüpfen mit dem Zustand der zeugenden Eltern und mit dem Zustand der Geschlechtsprodukte. Da spielte im 19. Jahrhundert eine große Rolle in der Diskussion des Problems das Alter der zeugenden Eltern, wofür die entscheidenden Grundlagen im wesentlichen statistischem Material entnommen wurden, gewonnen am Menschen und an Haustieren. Bedeutsam erschien da etwa das relative Alter der zeugenden Eltern, wie es in der HOFACKER-SADLERSchen Auffassung zum Ausdruck kam, daß der Ältere der beiden Eltern sein Geschlecht dem Nachkommen aufpräge. Da wurde größerer Wert gelegt auf das absolute Alter, und dann sollte bald der Vater, bald die Mutter den entscheidenden Einfluß ausüben. Der Einfluß der letzteren wurde etwa derart festgelegt, daß ältere Erstgebärende einen bedeutenden Überschuß an Knaben zur Welt bringen sollten, daß ferner ganz allgemein das Weib zur Zeit des Eintritts in die Geschlechtsbetätigung und gegen Ende derselben mehr Knaben, auf der Höhe seiner geschlechtlichen Reife mehr Mädchen erzeuge. Das Für und Wider solcher Anschauungen wurde während des ganzen 19. Jahrhunderts ausschließlich auf Grund statistischer Tatsachen und Erhebungen ausgefochten, dann endlich suchte man die Antwort auf die Fragestellung im Experiment, im Zuchtexperiment mit weißen Mäusen, die Antwort lautete völlig negativ nach jeglicher Richtung hin<sup>3)</sup>. Es sollten ferner die Eltern mit ihren wechselseitigen Beziehungen derart einen Einfluß auf das Geschlecht ausüben, daß Inzucht und Inzestzucht bei Haustieren einen Überschuß an männlichen Nachkommen ergäbe, die gleichen Experimente mit weißen Mäusen

<sup>1)</sup> ZELEŇKA, CH. und E. C. FAUST: Size differences in the Spermatozoa. Science. N. S. Bd. 39. 1914.

<sup>2)</sup> F. B. SUMMER, M. E. Mc DANIEL, R. R. HUESTIS: Sex ratio of *Peromyscus*. Biol. Bull. Bd. 43. 1922.

<sup>3)</sup> SCHULTZE, O.: Geschlechtsbestimmende Ursachen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 63. 1903.

haben auch dafür keine positiven Anhaltspunkte ergeben. Es sollte endlich bei Haustieren geschlechtliche Inanspruchnahme der Eltern für das Geschlecht der Nachkommen bedeutsam sein, der stärker beanspruchte Teil sollte sein Geschlecht in erhöhtem Prozentsatz durchsetzen. Auch hierfür haben zwar die Zuchtversuche mit weißen Mäusen keine Bestätigung erbringen können, und doch haben diese Vorstellungen nach einer bestimmten Richtung hin sich als bedeutsam für das Problem erwiesen. Es wird nämlich durch sie der Ursachenkomplex von dem Elternkörper direkt auf die Natur der Geschlechtszellen übergeführt, insofern diese letzteren ihrem Alter nach von der jeweiligen sexuellen Beanspruchung ihres Erzeugers abhängig sein müssen. Stark beanspruchte Hengste werden nur über frische eben gebildete, also über junge Spermatozoen verfügen, und solche beeinflussen die Geschlechtsbestimmung nach der männlichen Seite hin, bei stark beanspruchten Weibchen werden die Eier sofort befruchtet, und solche früh befruchtete Eier ergeben weibliches Geschlecht. Um solche früh befruchtete Eier muß es sich auch handeln, wenn weibliche Tiere ganz im Anfange der Brunst begattet werden, und seit langem ist für Rinder behauptet worden, daß die Nachkommen solcher früh belegter Tiere überwiegend weiblichen Geschlechtes wären. Es hat das eine auffallende Bestätigung in neuer Zeit erfahren<sup>1)</sup>, bei Rindern, die auf frühem Brunststadium belegt wurden, war das Geschlechtsverhältnis 100 ♀ : 98 ♂, bei solchen, die in spätestem Brunstzustand zur Begattung gelangten, änderte sich dies Geschlechtsverhältnis um in 100 ♀ : 155 ♂. Je später also im Verlaufe einer Brunstperiode die Befruchtung eines Eies erfolgt, um so mehr nimmt offenbar die Zahl der Stierkälber zu.

Damit sind wir wieder völlig in die moderne Problemstellung hineingelangt. Sie ist bedeutsam geworden vor allem durch Untersuchungen an Fröschen. Hier hat es das Experiment direkt erwiesen, daß aus spätbefruchteten Eiern Männchen hervorgehen, insofern Eier, deren Befruchtung auf künstlichem Wege bis zu 90 Stunden hinausgeschoben wurde, ausschließlich Männchen ergaben. An dieser Tatsache ist, soweit sie die Frösche betrifft, nicht zu zweifeln, sie hat eine Bestätigung erfahren durch Untersuchungen an der Regenbogenforelle<sup>2)</sup>, wo schwache Überreife der Eier zunächst noch die Entwicklung weiblicher Tiere begünstigt, aus starker Überreife der Eier dagegen ein hoher männlicher Überschuß sich ergibt. Hier wirken also zweifellos Einflüsse mit, die außerhalb des Idiochromosomenmechanismus gelegen sind. Von den verschiedenen Erklärungsversuchen<sup>3)</sup> ist der wahrscheinlichste wohl der, welcher trophische Vorgänge hier in Wirksamkeit treten sieht. Beide Geschlechter stehen in einem grundsätzlichen Gegensatz ihres physiologischen Verhaltens. Stoffspeicherung ist eine spezifische Eigenschaft des weiblichen Geschlechts, abbaubende dissimilatorische Vorgänge zeichnen das männliche Geschlecht aus. Und Überreife fördert nun die letzteren Vorgänge in stärkstem Maße, diese Förderung läßt die

<sup>1)</sup> PEARL, R. und H. M. PARSHLEY: Sex determination in cattle. Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 24. 1913.

<sup>2)</sup> MRŠIĆ, W.: Spätbefruchtung und Geschlechtsbildung bei der Regenbogenforelle. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 98. 1923.

<sup>3)</sup> WITSCHI, E.: Geschlechtsbestimmung bei Fröschen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 86. 1915. — Derselbe: Hermaphroditismus der Frösche. Ebenda Bd. 49. 1921. — Derselbe: Chromosomen und Geschlecht bei Rana. Zeitschr. f. induct. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 27. 1922. — Derselbe: Vererbung und Cytologie des Geschlechts bei Fröschen. Ebenda Bd. 29. 1922. — EIDMANN, H.: Einwirkung der Überreife auf Eier von Rana. Biol. Zentralbl. Bd. 42. 1922. — HERTWIG, R.: Einfluß der Überreife der Eier. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., München, Jg. 1921. — ADLER, L.: Metamorphosestudien an Batrachierlarven, II. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 43. 1918.

bei bestimmten Froschrasen konstant auftretenden indifferenten Jugendformen von weiblicher Entwicklungstendenz sich sämtlich nachträglich in Männchen umwandeln. Die durch die Überreife bewirkten trophischen Veränderungen werden wohl in erster Linie das Plasma der Eizelle betreffen; will man einen Idiochromosomenapparat daneben annehmen, so müßte dieser dann sekundär dabei umgestimmt werden. Auf alle Fälle würde aber hier das Geschlecht erst metagam endgültig festgelegt durch die Tätigkeit differenzierender Außenfaktoren.

Die soeben herangezogenen verschiedenen Ernährungsverhältnisse der Geschlechtszellen, besonders der Eizellen, sind dann auch anderweitig mehrfach zur Lösung des Gesamtproblems verwendet worden. Am bekanntesten geworden ist vielleicht der Versuch von SCHENK, auf Grund bestimmter Diätvorschriften das zukünftige Geschlecht zu beeinflussen. Einschränkung des Kohlenhydratstoffwechsels der Mütter, Darreichung stickstoffreicher, besonders eiweißreicher Nahrung sollten die Mittel sein, um männliches Geschlecht dem werdenden Keim aufzuprägen. Wissenschaftlich wenig sicher von vornherein begründet erfuhr diese ganze Theorie eine Widerlegung durch Zuchtexperimente an weißen Mäusen<sup>1)</sup>, deren Sexualverhältnis weder durch eiweißarme noch durch eiweißreiche Nahrung irgendwie beeinflußt wurde.

Weit eindringlicher vermochte man die Bedeutung gegensätzlichen Stoffwechsels im Bereiche der Geschlechtszellen für den Vorgang der Geschlechtsbestimmung beim Kaninchen hinzustellen<sup>2)</sup>. Die Gegenwart auf- und abbauender Stoffwechsellätigkeit läßt sich hier von vornherein schon in der Struktur der Ovarialeier erkennen, überreichlich von deutoplasmatischen Körnchen erfüllte Eier bedeuten solche von weiblicher Bestimmung, deutoplasmaarme Eier sind solche männlichen Geschlechts, anabolischer und katabolischer Typus kommen in beiden Sorten von Eiern zum Ausdruck. Diese Zustände lassen sich experimentell beeinflussen. Durch Injektion von Lecithin, einer phosphorhaltigen Lipoids substanz, in die Bauchhöhle oder unter die Haut des Muttertieres ist eine Anreicherung des Ovarialgewebes mit eiweißartigen Substanzen zu erzielen, es teilt sich das Übermaß von Nährstoffen den Eiern selbst mit, und das Ergebnis ist ein Anwachsen der Zahl weiblich präformierter Eier. Das Zahlenverhältnis der Geschlechter wies in den Nachkommen lecithinierter Kaninchen eine bedeutende Zunahme weiblicher Jungen auf. Diesen Ergebnissen wurde mehrfach widersprochen, widerlegt sind sie nicht; sie haben in neuester Zeit durch etwas andersartig angestellte Cholesterin-Lecithin-Versuche sogar eine gewisse Bestätigung erfahren<sup>3)</sup>.

Ganz offenbar ist der Gegensatz zweier Sorten von Ovarialeiern in dem Fall, der als typischer und am sichersten bewiesener einer progamen Geschlechtsbestimmung gelten darf, der Fall des *Dinophilus apatris*, eines den Ringelwürmern nahestehenden Wurmes<sup>4)</sup>. Da treten, wie schon lange bekannt ist, im Ovarium der Weibchen zwei Sorten von Eiern auf, kleinere Eier und größere Eier, erstere zu Männchen, letztere zu Weibchen in ihrer späteren Entwicklung bestimmt. In ihrer gesamten Genese wie auch in ihrem schließlichen fertigen Bau unterscheiden sich die beiderlei Eier in keiner Weise voneinander; nur die Größenverhältnisse trennen sie, und diese selbst sind in ihrer Herausbildung gänzlich

<sup>1)</sup> SCHULTZE, O.: Zitiert auf S. 338.

<sup>2)</sup> RUSSO, A.: Studien über die Bestimmung des weiblichen Geschlechts. Jena 1909.

<sup>3)</sup> LEUPOLD, E.: Die Bedeutung des Cholesterin-Phosphatidstoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. Jena 1924.

<sup>4)</sup> NACHTSHEIM, H.: Geschlechtsbestimmung bei *Dinophilus apatris*. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 93. 1920.

unabhängig von irgendwelchen äußeren Einflüssen, wie Temperatur, Ernährungszuständen der Elterntiere und ähnlichem. Innere formative Reize unbekannter Art sind allein maßgebend für die schließliche Konstitution der einzelnen Eizellen, und diese Konstitution ist festgelegt schon vor der Befruchtung, zeigt sich äußerlich in der Eigröße. Übrigens steht *Dinophilus* in solchem Verhalten keineswegs isoliert da. Seit langem wissen wir schon, daß auch bei den *Phylloxera*-Arten, bei der Reblaus beispielsweise, kleineren Männcheneiern größere Weibcheneier gegenüberstehen. Ähnliches hat für manche Rädertiere Geltung. Das wird sogar behauptet von Vögeln, von Tauben<sup>1)</sup>. In deren Ovarium sollen zweierlei Eier gebildet und in einem Gelege derart vereint werden, daß das erstgelegte Ei stets ein Männchen, das zweite ein Weibchen ergibt, und das deshalb, weil die Dottergröße des erstgelegten Eies hinter derjenigen des zweiten zurücksteht. Das gilt freilich nur für reingezüchtete Taubenarten, nicht für Rassenbastarde. Auf ähnliche Verhältnisse zurückführen möchte man die eigenartige und nicht nur bei Tauben beobachtete Erscheinung, daß bei Kreuzungen verschiedener Arten oder gar verschiedener Gattungen in den Nachkommen die Männchen sehr stark überwiegen. Hier bei den Tauben ist es im besonderen so, daß aus solchen Kreuzungen im Frühjahr fast nur Männchen, später im Jahre dagegen in zunehmendem Mengenverhältnis auch Weibchen hervorgehen. Und auch hier ist festzustellen, daß die Eidotter des Frühjahres kleiner sind als die später im Jahre erzeugten. Erhöhte Speicherungsfähigkeit in Korrelation zu einer abnehmenden Oxydationsfähigkeit mag das Auftreten der größeren Eidotter verständlich machen; wir sehen von neuem den Einfluß auf- und abbauender Stoffwechselforgänge hervortreten.

Kaum mit solchen Deutungen in Einklang zu bringen sind dann freilich die Vorstellungen, welche die Entstehung zweier Sorten von Geschlechtszellen abhängig machen von der Zahl der Geschlechtsdrüsen. Diese sind bei den Säugetieren paarig, und die Geschlechtsprodukte der einen Seite sollen männliches, die der anderen Seite weibliches Geschlecht entstehen lassen. Eine solche Vorstellung von Leistungen ließ sich am leichtesten widerlegen für die Hoden, wenn einseitige Kastraten Nachkommen beiderlei Geschlechts erzeugten, sehr viel schwieriger für die Ovarien, für die denn auch tatsächlich bis in die neueste Zeit hinein mit positivster Nachdrücklichkeit vom Menschen behauptet wird<sup>2)</sup>, daß Eier aus dem rechten Ovarium männliches, Eier aus dem linken Ovarium weibliches Geschlecht ergeben.

Nochmals aber sind es ganz gewiß Stoffwechselforgänge, welche die Geschlechtsbestimmung regulieren in dem typischsten Fall einer metagamen Geschlechtsbestimmung, den wir bis jetzt kennen, in dem Fall der *Bonellia viridis*, einem Vertreter der Annelidengruppe der Echiuriden<sup>3)</sup>. Beide Geschlechter sind hier außerordentlich stark verschieden. Die Weibchen weisen einen walzenförmigen plumpen Körper auf, tragen am Vorderende einen langen, an der Spitze zweigespaltenen Rüssel, werden 15–20 cm groß; die Männchen sind winzig klein, messen nur wenige Millimeter, besitzen einen gleichmäßig bewimperten Körper ohne irgendwelche äußeren Differenzierungen, enthalten eine bis auf den Genitalapparat ganz rudimentäre innere Organisation. Beiden Geschlechtern dient als Ausgangsform genau die gleiche indifferente, mit zwei Wimperkränzen versehene Larvenform, entscheidend für ihre Umbildung zum einen oder zum anderen Geschlecht werden erst die Bedingungen des Larven-

<sup>1)</sup> RIDDLE, O.: Sex control in pigeons. *Americ. Naturalist* Bd. 50. 1916.

<sup>2)</sup> DAWSON, E. R.: The causation of sex in man. 3. Aufl. London 1921.

<sup>3)</sup> BALTZER, F.: Bestimmung des Geschlechts bei *Bonellia*. *Mitt. d. zool. Stat. Neapel*, Bd. 22. 1914.

lebens. Es tritt eine Umbildung zum Männchen ein, wenn eine Larve Gelegenheit findet, sich an dem Rüssel eines erwachsenen Weibchens festzusetzen und hier eine Art temporären Parasitismus durchzumachen. Dabei erfolgt sehr wahrscheinlich ein Übertritt von Stoffen aus dem Rüsselepithel in die Larvenepidermis, und diese Stoffe wirken entscheidend auf die Bestimmung des zukünftigen Geschlechtes ein. Fehlt der Larve die Möglichkeit einer Festheftung an einem weiblichen Rüssel, so wird diese Larve nach längerem Verharren auf einem indifferenten Zustand zu einem Weibchen. Die Tatsächlichkeit dieser Vorgänge wird durch nichts besser bestätigt als durch die Erscheinungen, die mit einer künstlichen Unterbrechung des Parasitismus der Larven verbunden sind. Wenn man nämlich eine Larve, die sich bereits an einem Rüssel festgesetzt hat, in den ersten Tagen ihres Schmarotzertums vom Rüssel abnimmt und frei sich weiterentwickeln läßt, so gehen daraus in der Mehrzahl der Fälle Zwittertiere in verschiedenen Abstufungen der Geschlechtermischung hervor. Aus dem Ganzen tritt hier mit besonderer Deutlichkeit hervor, was eigentlich jeder Geschlechtsbestimmung zugrunde liegt. Irgendwann enthält jeder Keim in sich zugleich die Geschlechtstendenzen beider Geschlechter, und es handelt sich nur darum, der einen dieser beiden Tendenzen die Vorherrschaft zu geben.

Schließlich können Stoffwechselforgänge auch noch in ganz anderen Erscheinungsformen eine Wirksamkeit bei der Geschlechtsbestimmung äußern. Wenn man im Experiment den Eiern der Kröte Wasser entzieht, so treten in einem größeren Prozentsatz Weibchen auf, erhöht man den Wassergehalt, so zeigen sich bedeutend mehr Männchen<sup>1)</sup>. Und das könnte vielleicht in Beziehung gesetzt werden zu den oben mitgeteilten Ergebnissen an überreifen Froscheiern, aus denen ja vorzugsweise Männchen hervorgehen, für sie ist zweifellos durch ihren längeren Uterusaufenthalt die Möglichkeit abnorm vermehrter Wasseraufnahme gegeben.

Alle die verschiedenartigen zuletzt geschilderten Vorgänge tatsächlicher Geschlechtsbestimmung haben uns recht weit hinweggeführt von dem ursprünglichen Ausgangspunkt, der alles Wesentliche dieser Erscheinungen dem Idiochromosomenmechanismus zuschreiben möchte. Nicht leicht ist es grade, hier eine gemeinsame Grundlage der Geschehnisse zu finden; man hat sie wohl zu konstruieren versucht, ohne völlig überzeugende Gründe. Ein solcher, am ehesten noch annehmbarer Versuch mag hier besprochen werden, zumal er einen bisher noch nicht berührten Fall der Geschlechtsbestimmung betrifft, der gleichfalls von einem solchen Mechanismus ganz und gar abzuweichen scheint: den Fall der Honigbiene<sup>2)</sup>. Hier ist es ja so, daß in ausgeprägtester syngamer Geschlechtsbestimmung einzig und allein die Befruchtung über das Geschlecht entscheidet, daß eintretende Befruchtung weibliches Geschlecht, fehlende Befruchtung männliches Geschlecht entstehen läßt. Der Samenreifung der Honigbiene liegen nun höchst eigenartige Vorgänge zugrunde. Die erste Spermatocytenteilung wird zwar eingeleitet, führt aber nicht zur Herausbildung zweier gleichartiger Spermatocyten 2. Ordnung, sondern es geht der gesamte Chromosomenbestand in die eine Spermatocyte über, die zweite wird als kernlose Cytoplasmaknospe abgestoßen und geht zugrunde. Es unterbleibt also hier vollständig eine Reduktion der in den Spermatogonien enthaltenen Chromosomenzahl, sie beträgt 16, und alle Spermatiden und Spermatozoen werden diese gleiche Zahl besitzen

<sup>1)</sup> KING, H. D.: Sex-determination in Amphibians, IV. Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Bd. 20. 1911.

<sup>2)</sup> MEVES, F.: Spermatocytenteilungen bei der Honigbiene. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 70. 1907. — NACHTSHEIM, H.: Geschlechtsbestimmung bei der Honigbiene. Arch. f. Zellforsch. Bd. 11. 1913.

müssen. In den Oogonien beläuft sich die Chromosomenzahl auf 32, in den Oocyten nach den Reduktionsteilungen auf 16. So ist es verständlich, daß ganz allgemein im weiblichen Körper der Honigbiene, der aus befruchteten Eiern hervorgeht, 32 Chromosomen zu finden sind und im männlichen Körper, der aus unbefruchteten Eiern entsteht, nur 16. Und nun könnte man annehmen, daß in den Chromosomen der weiblichen Honigbiene zwei Idiochromosomen enthalten wären, ihre Chromosomenzahl also  $30 + 2$  betrage, dann mögen die Männchen ursprünglich  $30 + 1$  Chromosomen besessen haben. Aus der Samenreifung gingen alsdann für die Spermatiden die Kombinationen  $(15 + 1)$  und  $(15 + 0)$  Chromosomen hervor. In Verbindung mit dem Übergang zur Parthenogenese wurde nun die Reduktionsteilung und damit zugleich die zuletzt genannte Sorte von Spermatiden ausgeschaltet, und jetzt mußte Eintritt der Befruchtung einen Organismus mit 2 Idiochromosomen, ein Weibchen, Ausbleiben der Befruchtung einen Organismus mit nur einem Idiochromosom, ein Männchen hervorrufen. Auch hier würde also im Grunde genommen die Verteilung der Idiochromosomen das Maßgebende sein, der Mechanismus ihrer Betätigung ist nur ein anderer geworden.

Damit wären wir tatsächlich zu unserem Ausgangspunkt zurückgekehrt, und manchem Forscher unserer Tage erscheint das Problem der Geschlechtsbestimmung in seiner modernen Fassung und Lösung endgültig erledigt. Für solchen Optimismus hat das Problem von jeher förmlich eine suggestive Macht ausgeübt, und gar oft begegnet man ihm, wenn man dem Studium der Geschichte des Problems sich hingibt. Seiner Lösung haben ganz gewiß niemals so exakte Unterlagen zur Verfügung gestanden, wie sie die cytologische Forschung geboten hat, aber in welchem Umfang das wirklich unerschütterlicher Gewinn ist und bleibt, das läßt sich heute noch nicht abschließend beurteilen. In vielem ist längst der Boden exakter Tatsachen verlassen, hypothetischen Deutungen und Mutmaßungen zu viel des Raumes gewährt, und das bedeutet nichts anderes als ein erneutes Hineingleiten in rein theoretische Diskussionen, an denen das Problem der Geschlechtsbestimmung stets überreich gewesen ist.

# Die Keimdrüsen und das experimentelle Restitutionsproblem bei Wirbeltieren.

„Endokrine Regeneration“, sog. „Verjüngung“.

Von

**KNUD SAND**

Kopenhagen.

Mit 6 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen und besondere Spezialliteratur.

BROWN-SÉQUARD: Expériences démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux. Arch. de physiol. Bd. 1, S. 652, 738; Bd. 2, S. 204. 1889. — GLEY: Sénescence et endocrinologie. Bull. de l'acad. de méd. 1922. — HARMS: Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Jena 1914. — HARMS: Keimdrüsen und Alterszustand. Fortschr. d. naturwiss. Forsch. Bd. 11, S. 189. 1922. — LIPSCHÜTZ: Allgemeine Physiologie des Todes. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1915. — LOEWY u. ZONDEK: Der Einfluß der Samenstrangunterbindung (STEINACH) auf den Stoffwechsel. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13. — SAND: Vasectomi hos Hund som Regenerationsexperiment. Ugeskrift f. Laeger Bd. 83, Nr. 46. 1921. — SAND: Vasektomie beim Hunde als Regenerationsexperiment. Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 8, Nr. 12. 1922. — SAND: Vasoligature (Epididymectomy) employed ad mod. Steinach with a view to restitution in cases of senium and other states (Impotency, Depression). Acta chir. scandinav. Bd. 55, S. 387. 1922. (Auch in Ugeskrift f. Laeger 1922 und in Journ. d'urol. 1923.) — SCHMIDT, PETER: Theorie und Praxis der Steinachschen Operation. Wien 1922. — SIPPEL: Die Ovarientransplantation bei herabgesetzter und fehlender Genitalfunktion. Arch. f. Gynäkol. Bd. 118, S. 445. 1923. — STEINACH: Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 46. 1920. — THOREK: The Human Testis. Philadelphia 1924. — STEINACH, HEINLEIN u. WIESNER: Auslösung des Sexualzyklus. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 210. H. 4—5. 1925. — WILHELM: Contribución al estudio histiofisiológico de los llamados fenómenos de rejuvenecimiento. Rev. méd. de Chile Bd. 50. 1922; 51. 1923.

Regenerationsprozesse, d. h. die Wiederherstellung verlorener oder zerstörter Teile, sind bei niederen Tieren und bei Pflanzen wohlbekannt. Davon ist an anderer Stelle die Rede. Hier soll nur daran erinnert werden, wie leicht Aktinien und Seesterne, Mollusken und Krebstiere ihre Extremitäten wieder bilden; Borstenwürmer können sowohl Vorder- wie Hinterende regenerieren, usf. Schon bei den Insekten ist diese Fähigkeit weit geringer, und bei den Wirbeltieren kennt man sie nur bei einzelnen, wie z. B. den Nattern. In bezug auf die Wirbeltiere ist es bekannt, daß gewisse Gewebe, wie z. B. die Oberhaut, die Capillare, das Bindegewebe, die Knochen usw. eine bedeutende Regenerationsfähigkeit besitzen; aber eine Wiederherstellung ganzer Glieder oder Organe ist unbekannt. Es gibt

jedoch gewisse Phänomene, die mit zur Regeneration gezählt werden dürften; dies sind die sogenannte Arbeitshypertrophie, die z. B. bei stark in Anspruch genommenen Muskeln eintritt, sowie die kompensatorische Hypertrophie, wie z. B. die Größenzunahme von Niere und Hoden in Fällen, wo der Partner beseitigt worden ist [RIBBERT<sup>1</sup>]. Viele andere Prozesse, wie z. B. die Wundheilung, die Neubildung von Nägeln, Haar u. dgl. ja, jegliche Restitution nach Krankheiten, Traumen usw. gehören gewissermaßen mit zur Regenerationsfrage.

Dieselbe ist innerhalb der Biologie ein seit langer Zeit gepflegtes und interessantes Gebiet; man hat von natürlicher und experimenteller, von Partial- und Universalregeneration gesprochen, und es ist nur natürlich, daß man durch viele der genannten Erscheinungen auf den Gedanken gebracht wurde, generelle Reaktivierungs- oder Restitutionsprozesse bei höheren Tieren, und zwar insbesondere beim Menschen, künstlich herbeizuführen. In einer Weise stellt jede stärkende Behandlung eine Art Restitutionsverfahren dar, indem sie in den Haushalt des Organismus eingreift und durch eine von innen kommende Einwirkung die Fähigkeit desselben zu regenerativer Tätigkeit anzuregen sucht. Das Ziel mußte ja freilich sein, von einer mehr oder weniger kontinuierlichen, exogenen Einwirkung abzusehen und statt dessen ein Mittel zu finden, um auf endogenem Wege die Regenerationskraft der Organismen zu erhöhen, mit anderen Worten, eine Methode, mit deren Hilfe der Organismus das Zerstörte sozusagen aus eigener Kraft wieder aufbaute. Und zwar nicht nur durch rein pathologische Zustände; das Problem, worum es sich handelt, ist, einen Einfluß zu gewinnen auf das allen Wesen gemeinsame Altern, eine künstliche Restitution in dem Sinne, daß das Jugendstadium der Organismen ausgedehnt, Altern und Tod vielleicht hinausgeschoben und das Leben auf diese Weise unter besseren Verhältnissen verlängert würde.

Die Erörterung dieses Problems erfordert an und für sich eine theoretische Erläuterung der Begriffe: Lebensdauer, Altern und Tod und eine Erklärung der dabei vorherrschenden Faktoren im Verhältnis zu den Regenerationsprozessen; aber wir müssen uns unter Hinweis auf Autoren, wie KORSCHULT, POLL und HARMS, an die rein experimentelle Seite der Sache halten. Das vorliegende *Thema* ist also die experimentelle Regeneration, Restitution oder Reaktivierung speziell von alternden Wirbeltieren und die Verlängerung von deren normaler Lebensdauer.

Diese Frage ist auf verschiedenen Wegen zu beleuchten versucht worden; man denke z. B. an METSCHNIKOFFS Theorie von der Bedeutung des Dickdarms und seiner Bakterienflora für das Altern der Organismen. Seit dem Entstehen der Endokrinologie ist die Aufmerksamkeit aber besonders auf die inkretorischen Faktoren gerichtet gewesen, und zwar in erster Reihe auf den Einfluß der Keimdrüsen auf diese Verhältnisse, was ja nur als natürliche Folge ihrer hervorragenden Bedeutung innerhalb der Biologie und der inneren Sekretion zu betrachten ist.

Der Umstand allein, daß die Keimdrüsen an und für sich die Grundlage abgeben für das Fortbestehen des Lebens und durch „die Kontinuität des Keimplasmas“ (WEISSMANN) die relative „Unsterblichkeit der Organismen“ repräsentieren, rechtfertigt das Heranziehen derselben in dieser Verbindung. Es kommt noch hinzu, daß die Keimdrüsen innerhalb des inkretorischen Systems einen der stärksten Faktoren ausmachen. Allerdings ist dies ganze System ein Konnex,

<sup>1</sup>) RIBBERT: Über kompensatorische Hypertrophie der Geschlechtsdrüsen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 120. 1890.

welches durch Veränderung eines seiner Faktoren leicht aus dem Gleichgewicht kommt; da man aber kein Mittel kennt, um dieselben alle zu gleicher Zeit zu beeinflussen, so ist der Gedanke, bei solchem wahrscheinlich während des Alterns um sich greifenden allgemeinen Verfall des Systems durch Stärkung eines der Faktoren zu versuchen, die übrigen und damit den Organismus als Ganzes in günstiger Richtung zu beeinflussen, biologisch gerechtfertigt. Zu diesem Zweck hat man denn auch in erster Reihe die ohnehin leicht zugänglichen Keimdrüsen verwendet, was ja übrigens nicht ausschließt, daß man durch Benutzung anderer endokriner Drüsen Resultate nach derselben Richtung hin erzielen kann.

Die ganze Frage hat in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt durch STEINACHS<sup>1)</sup> bekannte Arbeit (1920) über „Die Verjüngung“, welche Bezeichnung sich vielleicht später als berechtigt erweisen wird, jedoch bis auf weiteres am besten durch Ausdrücke wie Regeneration oder Restitution [SAND<sup>2)</sup>] ersetzt werden muß.

Historisch betrachtet wurde die innere Sekretion sehr schnell in den Dienst des Regenerationsgedankens einbezogen. Das ist BROWN-SÉQUARDS<sup>3)</sup> Verdienst, der das Problem sogleich mit genialem Blick als im Rahmen dieses Gedankens stehend erkannte. Im Jahre 1889, im Alter von 72 Jahren, stellte er einerseits Selbstversuche an, andererseits Versuche an Tieren, und zwar durch Einspritzen eines Extrakts, des sogenannten „Liquide testiculaire“, welches er auszerquetschten Tierhoden gewann. Er teilte mit, daß er dadurch eine Reihe Besserungen in den Symptomen des Alters, und zwar einestails besonders des Allgemeinzustandes, anderenteils der sexuellen Fähigkeit, erzielt habe. Er nahm auch Versuche mit Ovarialextrakten auf. BROWN-SÉQUARD<sup>3)</sup> ist also unstreitig der Schöpfer der Lösung des Problems auf endokriner Basis. Bekanntlich erlitten BROWN-SÉQUARDS Versuche das gleiche Schicksal, welches so mancher genialen Idee zuteil wird, nämlich gelegnet und ad absurdum geführt zu werden. Die Zeit hat darin Wandel geschafft; die große Bedeutung seiner Pioniersversuche für die Organotherapie und für die Grundlage, die sie in der heute so modernen Restitutionsfrage bilden, ist jetzt allgemein bekannt. Es wurden denn auch später wieder Stimmen laut [GLEY<sup>4)</sup>, KOHN<sup>5)</sup> u. a.] zugunsten einer Rückkehr zu BROWN-SÉQUARDS Verfahren; beispielsweise teilt EDGAR im Jahre 1920 mit einem pluri-glandulären Serum erzielte günstige Resultate mit, und es wird an vielen Orten daran gearbeitet, der chemo-therapeutischen Schwierigkeiten, die bei der Herstellung von Keimdrüsenextrakt besonders groß zu sein scheinen, Herr zu werden. Diese Frage findet an anderer Stelle Berücksichtigung<sup>6)</sup>.

Hier soll hauptsächlich von zwei Verfahren die Rede sein, mit deren Hilfe man die Möglichkeit der Restitution auf der Basis der inkretorischen Funktion der Keimdrüsen untersucht hat. Daß diese Frage als hierher gehörig mit untersucht wird, ist eine logische Folge der starken Entwicklung, welche dieser Abschnitt der Endokrinologie in den letzten zwei Jahrzehnten durch-

1) STEINACH: Verjüngung. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 46. 1920.

2) SAND: Vasektomie hos Hund. Ugeskrift f. Laeger Bd. 46. 1921. — SAND: Vasektomie beim Hunde als Regenerationsexperiment. Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 8, Nr. 12. 1922; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1./12. 1921. — SAND: Vasoligature, ad mod. STEINACH, Acta chir. scandinav. Bd. 55, S. 387. 1922; Ugeskrift f. Laeger 1922 u. Journ. d'uról. 1923.

3) BROWN-SÉQUARD: Expériences. Arch. de physiol. Bd. 1, S. 652. 738; Bd. 2, S. 204. 1889.

4) GLEY: Sénescence. Bull. de l'acad. de méd. 1922.

5) KOHN: Verjüngung. Med. Klinik Bd. 17, S. 804. 1921.

6) Bei Korrektur erschien diesbezüglich eine neue Arbeit von STEINACH, HEINLEIN und WIESNER: Auslösung des Sexualzyklus, Entwicklung der Geschlechtsmerkmale, reaktierende Wirkung auf den senilen weiblichen Organismus durch Ovar- und Plazentaextrakt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 210, H. 4/5. 1925.

gemacht hat, wo die fundamentale Untersuchung über eine einfache und eine gekreuzte Transplantation, über Vasoligatur und Kryptorchismus, über experimentellen Hermaphroditismus sowie den histologischen Bau der Keimdrüsen und deren Sexualhormongewebe den dominierenden Einfluß dieser Organe in so exakter Weise dargetan hat.

Die zur Anwendung gekommenen zwei Hauptfaktoren sind:

1. Transplantation der Keimdrüsen,
2. Ligatur des Vas deferens (Vasoligatur).

Die Erfinder dieser beiden Methoden, die eine Fortsetzung von BROWN-SÉQUARDS Ideen bilden, sind HARMS<sup>1)</sup> und STEINACH<sup>2)</sup>, die das Problem ungefähr gleichzeitig und unabhängig voneinander um 1912—1914 zur Untersuchung wieder aufnahmen.

I. Beide haben sich mit der *Transplantationsmethode* beschäftigt. Diese geht darauf aus, alternden Organismen durch Keimdrüsentransplantation frische Organe zu verschaffen, die sie nach der Anheilung mit den notwendigen Hormonen versorgen können. Im Jahre 1914 veröffentlichte HARMS eine kurze Mitteilung über einen Versuch, worin er Hoden eines 6 Wochen alten Meer-schweinchens auf dessen senilen, impotenten Vater transplantiert hatte. Der Allgemeinzustand und die Potenz des Tieres besserten sich, und in den Hoden, die vor der Operation Atrophie gezeigt hatten, wurde wieder Spermatogenese nachgewiesen. Das Tier lebte etwa 4 Monate länger als normal. Erst viele Jahre später (1922) teilt HARMS weitere (3) Versuche an Hunden mit; in der Zwischenzeit war STEINACHS Vasoligaturmethode entstanden und von SAND<sup>3)</sup> zur Restitution auch bei Hunderversuchen angewandt worden. HARMS wandte stets Transplantation an. Ein Fall mit Hodentransplantation von einem 3 Monate alten Hunde auf einen 16jährigen Teckelrüden mit allen Senilitätssymptomen im Allgemeinzustand, in Behaarung und Potenz hatte, ebenso wie seine Meer-schweinchenversuche, positiven Erfolg. Durch wiederholte Transplantationen wurde das Tier noch  $\frac{1}{2}$  Jahr bei Kräften und am Leben erhalten. Ähnliche Ergebnisse erzielte HARMS in zwei Fällen von Ovarientransplantation auf 15jährige senile und elende Schäferhündinnen.

STEINACH<sup>2)</sup> beschäftigt sich in seiner Arbeit (1920) auch eingehend mit der Transplantationsmethode. Er wandte senile Rattenweibchen an, denen junge Ovarien eingepflanzt wurden. Die Restitutionsprozesse in den folgenden Monaten, sowohl im allgemeinen als auch lokal, waren unverkennbar; ein grelles Zeichen war das starke Wachstum der vorher senil atrophischen Brustwarzen (Abb. 194 u. 195), ja, es kam sogar zu Gravidität und Geburt. Bei einem solchen Tiere, welches, 29 Monate alt, 5 Junge geworfen hatte, trat eine neue Seneszenz ein, und es starb,  $36\frac{1}{2}$  Monate alt, d. h. 8 Monate später als seine nicht operierte Schwester. STEINACH macht auf einen wichtigen Umstand aufmerksam, der nicht allen klar geworden zu sein scheint. Nämlich: die Wirkung solcher Transplantationen rührt nicht von deren eigener Hormonproduktion allein her, welche ja aufhört, wenn dieselben nach und nach resorbiert werden, sondern noch wichtiger ist ein von den Transplantaten ausgehender Impuls zur Regeneration, einer Wiederauffrischung der eigenen Keimdrüsen, so daß diese ihre Funktionen eine Zeitlang wieder aufnehmen können; daher neue Spermatogenese, neue Ovulation usw. Schon HARMS hatte dies in seinem Meer-schweinchenversuch (1914) beobachtet.

1) HARMS: Exp. Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Jena 1914.

2) STEINACH: Zitiert auf S. 346.

3) SAND: Zitiert auf S. 346.

Außer der Transplantationsmethode schlägt STEINACH im Anschluß an seine mit HOLZKNECHT zusammen ausgeführten Versuche vor, zu solchen bei Weibchen auch *Röntgenbestrahlung* zu benutzen; bei solchen zeigte es sich, daß man bei richtiger Dosierung durch die in den eigenen Ovarien der Tiere eintretenden

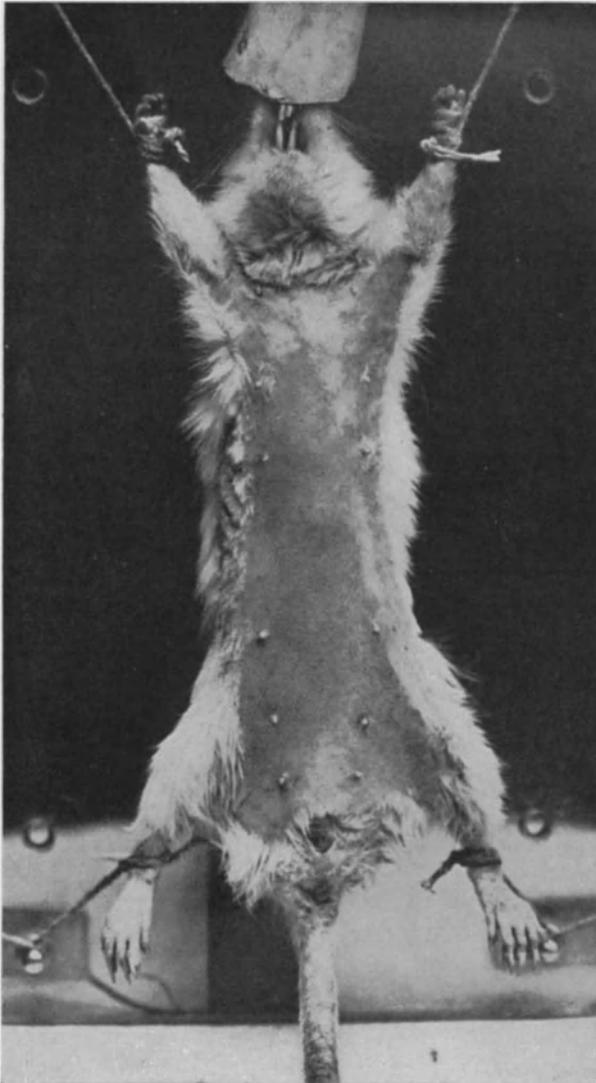


Abb. 194. Rattenweibchen vor der Implantation (senil).  
(Nach STEINACH.)

schwer zu beurteilen, weshalb große Nüchternheit geboten ist; indessen kann man sich der Tatsache nicht verschließen, daß hier ein Weg ein-

morphologischen Veränderungen eine potenzierte Ovarienwirkung hervorrufen konnte. Beobachtungen an röntgenisierten Frauen deuten in die gleiche Richtung, jedoch hat die Methode ihre Schattenseiten.

Eine Reihe anderer Untersucher hat die Transplantationsmethode aufgenommen und bestätigt, und zwar auch an Menschen, wie z. B. LYDSTON<sup>1)</sup> (1916), der Schimpansenhoden benutzt; STANLEY<sup>2)</sup> hat Bockhoden versucht. VORONOFF (1923) meint positive Erfolge bei Transplantationsversuchen an senilen Hammeln erzielt zu haben und hat, ebenso wie LYDSTON, angeblich mit gewissen positiven Resultaten Schimpansenhoden auf Menschen verpflanzt; das gleiche gilt von neuen Versuchen THOREKS<sup>3)</sup> (1923), der bei seinen Menschentransplantationen das SANDsche Verfahren mit *Punctura albuginea testis* anwendet. Von anderer Seite (FÖRSTER, GREGORY, ENDERLEN u. a.) wird von positiven wie von negativen Resultaten berichtet. Dieselben sind ebenso wie die unten genannten Vasoligaturversuche

<sup>1)</sup> LYDSTON: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 20. 1916.

<sup>2)</sup> STANLEY und KELKER: Endocrinology 1922.

<sup>3)</sup> THOREK: The Human Testis. Philadelphia 1924.

geschlagen ist, auf dem Früchte gezeitigt werden können. Dies gilt auch von Ovarientransplantation zu Restitutionszwecken bei Frauen, einerseits amenorrhöischen und ähnlichen Zuständen bei jüngeren Frauen, andererseits Menopause- und Senilitätszuständen gegenüber. An zwei 50jährigen Frauen habe ich selbst Versuche (noch nicht veröffentlichte) in letzterer Richtung gemacht, und die Positivität der Resultate war unbestreitbar; in dem einen Falle trat die Menstruation nach anderthalbjähriger Pause wieder ein, und in beiden Fällen nahm der Allgemeinzustand einen bedeutenden Aufschwung. An Publikationen hierüber liegt meines Wissens nur eine bemerkenswerte Arbeit von SIPPEL<sup>1)</sup> (Klinik BUMM) vor, der in einer langen Reihe von Fällen so unzweifelhafte Resultate nachweist, daß dies Feld jetzt sicher, und mit gutem Grund, in die moderne Gynäkologie aufgenommen werden wird. — Ein positiver Tierversuch an einer 14jährigen Ziege ist von KOLB<sup>2)</sup> (1922) mitgeteilt worden.

II. Der *Vasoligaturmethode* liegt STEINACHS Arbeit „Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse“ (1920), die durch ihre geniale und kühne Betrachtungsweise mehr als irgendeine andere Arbeit den Anstoß zu dem erneuten Wachstum in der Restitutionsfrage auf endokriner Basis gegeben hat, zugrunde.

STEINACH stellt folgende Probleme auf: 1. Ist es möglich, dem Rückgange der Geschlechtscharaktere mit dem vorwärtsschreitenden Alter eine Grenze zu



Abb. 195. Rattenweibchen nach der Implantation (verjüngt).  
(Nach STEINACH.)

<sup>1)</sup> SIPPEL: Ovarientransplantation. Arch. f. Gynäkol. Bd. 118, S. 445. 1923.

<sup>2)</sup> KOLB: Verhandl. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Bd. 103, S. 311. 1922.

setzen? 2. Ist es möglich, durch Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse die Attribute der Jugend noch einmal oder wiederholt im Individuum hervorzurufen? Ist Verjüngung möglich?

Einer der leitenden Gedanken in dieser wie in STEINACHS anderen Arbeiten ist die Theorie von der Bedeutung des interstitiellen Gewebes für die inkretorischen Funktionen der Gonaden, dem Einfluß desselben auf die Geschlechtsentwicklung und auf den Allgemeinzustand des Organismus. Normalerweise sind diese Elemente, die Sexualhormongewebe, natürlich ebenso wie alle anderen Gewebe den Gesetzen des Alterns, der Atrophierung und Degeneration unterworfen. Es entsteht dadurch eine Art „Circulus vitiosus“; je mehr die Degeneration dieser wichtigen Elemente vorwärtsschreitet, um so mehr verschlimmern sich alle übrigen Alterssymptome und umgekehrt. Es handelt sich also um nichts Geringeres, als mit Hilfe besonderer Methoden zu versuchen, die Sexualhormongewebe in funktionsfähigem Zustande zu erhalten oder neu zu bilden und dadurch eine biologische Grundlage für ihre fortgesetzte Tätigkeit zur Erhaltung der Individuen mit Verzögerung der Symptome des Alterns zu schaffen. Von der Richtigkeit dieser Theorie ausgehend, nahm STEINACH zu diesem Zweck, wie gesagt, drei Methoden in Gebrauch: die Vasoligatur, die Transplantation und die Röntgenbestrahlung der Keimdrüsen. Die erstere nennt er die autoplastische, die zweite die homoplastische Methode; durch kombinierte Anwendung beider kann man eine „wiederholte Regeneration“ erzielen.

STEINACHS Hauptmethode war allerdings die *Vasoligatur*. Dieselbe ist in historischer und theoretisch-experimenteller Hinsicht an anderer Stelle besprochen worden. Man erinnere sich, daß die Resultate derselben etwas voneinander abwichen, daß sie aber oft [BOUIN und ANCEL<sup>1</sup>), TANDLER und GROSZ<sup>2</sup>), SAND<sup>3</sup>)] eine fast totale Degeneration des generativen Gewebes, die von einer Hyperplasie des interstitiellen Gewebes, des supponierten Hormongewebes, begleitet war, hervorrief; auch hatte man gesehen, daß solche Organe nicht nur imstande waren, die akzidentellen Geschlechtsmerkmale zu erhalten, sondern sogar zu potenzieren. Auf Basis dieser früheren und eigener Ligaturversuche sowie der Bestätigung der Resultate derselben durch die Transplantationen nahm STEINACH die Vasoligatur für die Restitution, „die Verjüngung“, in Gebrauch. Alle früheren Versuche waren größtenteils an jungen Tieren gemacht worden; STEINACHS unstreitiges Verdienst ist es aber, die Versuche auf alte Tiere übertragen zu haben mit der Absicht zu versuchen, ob man durch ein wahrscheinlich von der Vasoligatur hervorgerufenes Wachstum der Hormongewebe mit vermehrter Hormonproduktion die alternden Organismen in regenerativer Richtung zu beeinflussen vermöchte.

Als Ligaturstelle wählte er meist den Übergang zwischen Hoden und Nebenhoden, wodurch die sogenannten Spermacysten [Retentioncysten im Nebenhoden bei Ligatur desselben, TOURNADE<sup>4</sup>), SAND<sup>3</sup>)] vermieden werden und die gewünschte Spermastase beschleunigt und wirkungsvoller wird. Die Versuchstiere waren Ratten (*Mus decumanus*) in vorgeschrittener Senilität mit all den somatischen und psycho-sexuellen Symptomen (Abb. 196 u. 197). Die Wirkung kam schnell; schon 3—5 Wochen nach dem Eingriff stellten sich die ersten, allmählich zunehmenden Zeichen von Restitution ein. Somatische Symptome dafür waren: Gewichtszunahme des vorher abgemagerten, elenden Tieres, eine reichlichere

<sup>1</sup>) BOUIN u. ANCEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1904.

<sup>2</sup>) TANDLER u. GROSZ: Die biologischen Grundlagen usw. Berlin 1913.

<sup>3</sup>) SAND: Experimentelle Studien über Geschlechtscharaktere bei Säugetieren. Kopenhagen 1918; Journ. de physiol. 1922.

<sup>4</sup>) TOURNADE: Thèse de Lyon 1903.

Fettschicht und kräftige Muskulatur; die nackten Stellen der Haut behaarten sich wieder, Haltung und Gang des Tieres wurden elastischer, die Medien der Augen klarer. Genitalia, Prostata, Vesiculae seminales und Penis zeigten wieder Turgor. Dabei belebten sich verschiedene Funktionen: die Freßlust wurde größer, die Bewegungen elastischer und die Interessen erwachten wieder. Vollständige oder teilweise Impotenz verwandelte sich in oft heftige Brunst mit effektiver Potenz.

STEINACH folgert aus seinen Resultaten, daß das Individuum sowohl organisch wie funktionell wieder aufleben und danach ein definitives Senium, welches die natürliche Durchschnittsgrenze übersteigt, erreichen kann.



Abb. 196. Seniler Zustand. (Nach STEINACH.)

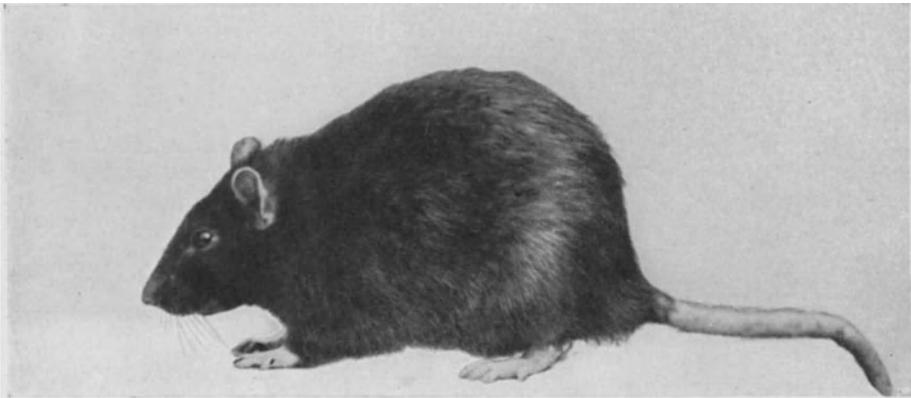


Abb. 197. Verjüngter Zustand. (Nach STEINACH.)

In Zusammenarbeit mit dem Chirurgen LICHTENSTERN übertrug STEINACH die Versuche sofort auf Menschen und publizierte in derselben Abhandlung 3 Fälle von Vasoligatur bei senilen und präsenilen Männern. Diese im Vergleich mit den Tierversuchen in mehr als einer Hinsicht positiven Fälle bilden den Anfang einer für die Regenerationsfrage neuen und fruchtbaren Periode.

Außer den schon erwähnten Arbeiten mit der Transplantationsmethode hat das Problem in den verflossenen Jahren eine schon jetzt unübersehbare Anzahl Arbeiten gezeitigt. Dieselben sind dreierlei Art. Zunächst eine Reihe historischer, das Thema von der biologischen, anatomischen, theoretischen und ethischen Seite betrachtender Arbeiten. Viele derselben sind bedeutungsvoll (GLEY, KOHN,

PAYR u. a.); andere erscheinen nicht wenig tendenziös, indem sie in allzu polemischer Form eine falsche Richtung einschlagen, da sie die allgemein-biologische Hauptlinie aus den Augen verlieren und sich oft mit vielen Mißverständnissen um die sogenannte „Leydigfrage“ konzentrieren; es ist eigentümlich, wie die ursprünglich französische BOUIN-ANCELSche Theorie in STEINACHS „Pubertätsdrüsentheorie“ umgewandelt und dann heftig angegriffen wird, obwohl sie ja eine Nebenlinie repräsentiert. Solche Beiträge sind natürlich wertlos.



Abb. 198. Vor der Vasoligatur.  
(Nach SAND).

einem 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jährigen, senilen, höchst elenden Jagdhunde (Abb. 198 u. 199); der Versuch stand, um alle Irrtümer zu vermeiden, unter autoritativer tierärztlicher Kontrolle, und das Resultat war in organischer und funktioneller Hinsicht überraschend positiv. Der operierte Hund lebte noch 1 Jahr nach der Operation in bestem Wohlbefinden und starb an einer interkurrenten Krankheit. Ähnliche Fälle sind später (1923) von WILHELM<sup>3</sup>) publiziert worden. ROMEIS<sup>4</sup>) (1921) teilt einen positiven Versuch an Ratten mit, und von vielen Seiten kommen fortwährend neue, oft bestätigende Versuche.



Abb. 199. Nach der Vasoligatur.  
(Nach SAND.)

Viele Arbeiten handeln von neuen Untersuchungen über die Vasoligatur, ohne jedoch, wie an anderer Stelle erwähnt wird, endgültig Klarheit zu schaffen [z. B. TIEDJE<sup>1</sup>)]. Eine Anzahl Forscher setzte die Restitutionsversuche an Tieren und Menschen fort. SAND<sup>2</sup>) publizierte (1921) den ersten Versuch mit Vasoligatur an einem 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jährigen, senilen, höchst elenden Jagdhunde (Abb. 198 u. 199); der Versuch stand, um alle Irrtümer zu vermeiden, unter autoritativer tierärztlicher Kontrolle, und das Resultat war in organischer und funktioneller Hinsicht überraschend positiv. Der operierte Hund lebte noch 1 Jahr nach der Operation in bestem Wohlbefinden und starb an einer interkurrenten Krankheit. Ähnliche Fälle sind später (1923) von WILHELM<sup>3</sup>) publiziert worden. ROMEIS<sup>4</sup>) (1921) teilt einen positiven Versuch an Ratten mit, und von vielen Seiten kommen fortwährend neue, oft bestätigende Versuche.

Interessant sind die weiteren Versuche an Menschen: LICHTENSTERN hat seine Versuche fortgesetzt und gute Ergebnisse aufzuweisen. SAND<sup>5</sup>) teilt (1922) etwa 20 Fälle von Vasoligatur gegen Impotenz, Depressionszustände und Senium unter Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln gegen Suggestion und die übrigen, für die Bewertung der Frage in Betracht kommenden Schwierigkeiten mit. Die Ergebnisse waren in mehreren Fällen negativ, in anderen hingegen so positiver Art, daß sie zur Fortsetzung anspornen mußten. Das gleiche gilt von Mitteilungen von P. SCHMIDT<sup>6</sup>), CHETWOOD, BENJAMIN, KLIKA u. a.

Auch in die Carcinomtherapie hat man den Eingriff eingeführt; so berichten FINSTERER und HORNER bei Carcinomfällen von bedeutenden Gewichtszunahmen

<sup>1</sup>) TIEDJE: Die Unterbindung. Jena 1921.

<sup>2</sup>) SAND: Ugeskrift f. Laeger Bd. 46. 1921. (Auch in Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1./12. 1921 u. Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 12. 1922.)

<sup>3</sup>) WILHELM: Rev. med. Chile 1922–1923.

<sup>4</sup>) ROMEIS: Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 600.

<sup>5</sup>) SAND: Ugeskrift f. Laeger 1922; auch in Acta chir. scandinav. 1922, S. 387 u. in Journ. d'urolog. 1923.

<sup>6</sup>) SCHMIDT, P.: Die Steinachsche Operation. Wien 1922.

nach demselben. Im allgemeinen wird überall eifrig an der Frage gearbeitet, deren Lösung freilich weder in morphologisch-physiologischer noch in klinischer Hinsicht gefunden ist.

In bezug auf diese moderne Restitutions- oder „Verjüngungs“-Methode, Transplantation, Vasoligatur und Röntgenbestrahlung sowie die Anwendung von Gonadenextrakten herrscht die Annahme vor, daß ihre Wirkung auf eine erneute oder potenzierte Hormonzufuhr zurückzuführen ist. Die Sexualhormone sollen direkt in den Extrakten enthalten sein; die Gewinnung derselben ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, wahrscheinlich weil sie sich durch Oxydation schnell spalten; ihr biochemisches Verhalten harret noch der Lösung.

In bezug auf die anderen Methoden sucht man noch nach der morphologischen Grundlage für die physiologische Wirkung. Die Anschauungen gehen hier auseinander. Nach der einen findet eine direkte Resorptionswirkung statt. Nach Ansicht der meisten, nüchtern urteilenden Autoren soll die Resorption aller Gewebe und ihrer Produkte nach und nach von den mehr oder weniger schnell ganz verschwindenden Transplantaten aus erfolgen. Dieselbe kann sowohl bei Hoden- wie bei Ovarientransplantation schnell einsetzen, um ebenso schnell wieder aufzuhören, je nachdem die Transplantate selbst allmählich resorbiert werden. In dieser Beziehung sind die Ovarientransplantate am besten gestellt; in bezug auf die Hodentransplantate hingegen sind die meisten Autoren, wie gesagt, der Ansicht, daß nur sehr selten, und zwar besonders selten beim Menschen, von „Dauertransplantationen“ die Rede ist. In dieser Frage muß ein wichtiger Umstand aber mit erwogen werden, und zwar die von HARMS und insbesondere von STEINACH angeregte Möglichkeit einer selbst durch kurz dauernde Transplantate hervorgerufene Reaktivierung der eigenen Gonaden. Diese sollten von ihrem senil-atrophischen Zustande durch den Hormonimpuls von jungen eingepflanzten Organen wieder zu ihrem funktionierenden Zustande zurückkehren. STEINACH hat es bei senilen Ratten auch in bezug auf die Eierstöcke nachgewiesen. In besonders günstigen Fällen, wo die Transplantate vielleicht ein halbes oder ganzes Jahr erhalten bleiben, kann es sich ja um eine Neuproduktion von Hormonen durch sie selbst handeln; in bezug auf die Transplantations-, die Vasoligatur- und die Röntgenmethode lautet die Frage alsdann: Wo geht die neue, eventuell potenzierte Hormonwirkung vor sich?

Hier steht man wieder vor der Frage: generatives oder interstitielles Gewebe? Welches von beiden repräsentiert die Sexualhormongewebe, das spermatogene Gewebe und die Follikeln oder die Leydigzellen beziehentlich das von Theca-luteinzellen und Corpora lutea geschaffene „Luteingewebe“?

Hier soll nicht wieder auf eine ausführliche Besprechung, die sich an anderer Stelle (S. 272—274 und 286—292) findet, eingegangen werden. Ein paar Momente müssen nur hervorgehoben werden. Erstens muß von neuem vor jeglicher Verallgemeinerung betreffs der verschiedenen Tierklassen gewarnt werden; die Frage ist weit komplizierter, als die meisten glauben. Zweitens muß daran festgehalten werden, daß die meisten erfahrenen Experimentatoren wissen, wie sowohl bei Transplantation als auch bei Röntgenisation der Gonaden das generative Gewebe, besonders bei den Hoden, stark mitgenommen wird. Es sind wesentlich die interstitiellen Elemente, die nach diesen Eingriffen noch übrigbleiben; eo ipso spricht dies in erster Linie dafür, daß denselben die hauptsächlichliche Bedeutung beizulegen ist. Wo es sich um eine sekundäre Beeinflussung der eigenen Gonaden mit Regeneration des generativen Gewebes handelt, wird die Frage noch verwickelter.

In bezug auf die Vasoligaturmethode ist die Lösung ähnlich. Auch hier haben die erfahrensten Forscher, in Übereinstimmung mit RIBBERTS Theorie, eine oft extreme Degeneration des intratubulären spermatogenen Gewebes mit

gleichzeitiger starker Hyperplasie des intertubulären Gewebes, der Leydigzellen, gefunden, so daß das „Ablehnen“ von seiten neuerer Forscher auf Grund anderer, wechselnder Befunde bei objektiver Betrachtung nicht imstande ist, diese wohlbegründeten Fakta zu entkräften. Jedoch kann auch hier, nach Ansicht sowohl der einen als der anderen Forschergruppe, eine Regeneration des generativen Gewebes stattfinden, so daß das Verhältnis ebenfalls noch komplizierter wird. In solchem Falle hat man ja als morphologische Basis wieder den normalen Hodenbau.

Ursprünglich war STEINACHS Gedanke allerdings der, daß die durch die Vasoligatur geschaffene Spermastase rückwirkend durch Spermastase eine Tubulusdegeneration und sekundäre Leydigzellenhyperplasie bewirkte; die Vermehrung dieses von BOUIN und ANCEL, BIEDL, STEINACH, SAND, LIPSCHÜTZ<sup>1)</sup> u. a. jedenfalls als wesentlichsten angenommenen Faktors in der Testis-Hormonproduktion sollte alsdann das wichtigste morphologische Moment in der potenzierten Hormonproduktion und damit in der Restitutionswirkung darstellen.

In dieser Verbindung haben einige Autoren (BROMAN, SAND) die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß, gesetzt den Fall, daß die letztere Version richtig ist, man durch die SANDSche Methode mit experimentellem Kryptorchismus weit schneller und sicherer die Vermehrung des interstitiellen Hormongewebes hervorrufen können wird, ein Verfahren, welches beim Menschen natürlich keine Anwendung finden könnte.

Wenn man alle Erfahrungen und Tatsachen miteinander vergleicht, so muß die Frage, auch wenn ein nüchternes Urteil der vorherrschenden Bedeutung der interstitiellen Gewebe am meisten zuneigte, doch weiter als offen und neuer, entscheidender Untersuchungen harrend, angesehen werden.

Eine eingehende Bewertung des vorliegenden und besonders des klinischen Materials beim Menschen zur Beurteilung der physiologischen Wirkungen gehört nicht hierher. Zur Beleuchtung derselben, die wohl existieren, deren Natur wir aber noch recht fremd gegenüberstehen, sei hier noch einiger physiologischer Momente Erwähnung getan. So berichten LOEWY und ZONDEK<sup>2)</sup> von interessanten, vorläufigen Studien über den Einfluß der Vasoligatur auf den Stoffwechsel, der lebhafter wurde, da der Sauerstoffverbrauch stieg. Und RUZICKAS<sup>3)</sup> hervorragende Untersuchungen über Protoplasmahysteresis (Verdichtung der lebenden Substanz) ist wahrscheinlich dazu bestimmt, eine wesentliche Basis für das Verständnis der Restitutionserscheinungen zu bilden. So meint RUZICKA, daß er bei den von STEINACH verjüngten Ratten eine Regression der sonst mit dem Alter fortschreitenden Protoplasmahysteresis habe nachweisen können; dies stimmt gut mit LOEWY und ZONDEKS Befunden eines vermehrten Stoffwechsels, der dem junger Tiere entspricht, überein.

Übrigens wissen wir sehr wenig von den die Wirkungen der erwähnten Restitutionsmethoden bedingenden Ursachen.

Wenn wir schließlich die sowohl mit der einen als mit der andern Methode an Menschen gemachten Versuche betrachten, so ist das Material ja freilich groß, aber gleichzeitig so zerstreut und ungleichartig, daß ein endgültiges Urteil noch nicht abgegeben werden kann.

Schon die Beschaffung „reinen“ Materials, nämlich einer Reihe von Patienten mit einigermaßen gleichartigen Symptomen von z. B. Senilität und ohne Komplikation mit allen möglichen Krankheiten, ist unmöglich. Das ist schon bei den niederen Tieren mit Schwierigkeiten verbunden. Um so schwieriger ist

<sup>1)</sup> LIPSCHÜTZ: Int. secretions. London 1924.

<sup>2)</sup> LOEWY & ZONDEK: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13.

<sup>3)</sup> RUZICKA: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 194, S. 135. 1922.

es denn auch beim Menschen, wo der körperliche und psychische Individualitätsunterschied proportional mit dem Alter zunimmt. Es geht mit Senilitätssymptomen und vielen Krankheiten ähnlich wie mit den Vererbungserscheinungen; die Resultate sind Produkte zahlreicher, den Organismen innewohnender Faktoren und der Beeinflussung durch das Milieu und die Verhältnisse. Das Leben formt sich für jedes einzelne Individuum verschieden und drückt demselben bald härter, bald sanfter seinen Stempel auf. Und dies gilt nicht nur von der Form, den Stärken und den Schwächen, womit die Körper im Lauf der Jahre ausgestattet werden, sondern in noch höherem Grade von der psychischen Ausdifferenzierung der Individuen. Dazu kommen noch die vielen Eigenheiten, welche durch mehr oder weniger tief eingreifende Krankheiten hervorgerufen werden und die mit den Jahren immer zahlreicher werden. Hiermit steht die Frage von der Restitutionsfähigkeit der Zellen in innigem Zusammenhang.

Kurz, ein gleichartiges, homogenes „Senilitätsmaterial“ von alten, zu exakter wissenschaftlicher Beurteilung einer Frage wie der vorliegenden, geeigneten Menschen zu beschaffen, an denen man Eingriffe wie Transplantation oder Vasektomie in ähnlicher Weise ausführen kann wie Reaktionen von konstanten Flüssigkeiten in Reagensgläsern, ist nicht tunlich.

Zu alledem kommt noch die Möglichkeit der Suggestion, die trotz aller Mühe, sie auszuschalten, hier einen besonders guten Boden findet. Die vielen Publikationen, besonders über die Vasoligatur, gestatten allerdings die Schlußfolgerung, daß auch beim Menschen in vielen Fällen eine gewisse, an Stärke und Ausdehnung mehr oder weniger intensive Wirkung erfolgt. Persönlich kann ich sagen, daß die absolute Skepsis, womit ich vor 4 Jahren an diese Versuche herantrat, in stetiger Abnahme begriffen ist; denn die Wirkungen, die sich nach dem Eingriff zeigen, sind in vielen Fällen erstaunlich und lassen sich mit dem besten Willen auf keine andere Weise denn als Folge davon erklären; viele Fälle von sowohl bei jüngeren als bei älteren Individuen vorkommender Depression, Senium praecox und Senium normale, sind in günstiger, ja oft sehr günstiger Richtung beeinflussbar, und die Hauptsache ist, daß die Wirkung meist von Dauer ist. Ich persönlich habe so im Laufe von 4 Jahren nur vereinzelte positive Fälle gesehen, die von nur vorübergehender Dauer waren.

Diese Ansicht wird denn auch von den meisten, die sich eingehend mit der Sache beschäftigt haben, geteilt. Es ist in erster Linie der sowohl somatische wie psychische Allgemeinzustand, der eine Wendung zum Besseren nimmt; weniger konstant gilt dies von der sexuellen Potenz, obwohl dieselbe nebst anderen Symptomen nicht selten gebessert wird. Was speziell das vorliegende Menschenmaterial anbelangt, so läßt sich nicht leugnen, daß es zu fortgesetzten Untersuchungen anspornt; nur muß man sich hüten, Ansprüche über eine gewisse, generelle Beeinflussung der Organismen im Sinne einer Stimulierung, Restitution oder Regeneration hinaus zu stellen.

Die Versuchung liegt nahe, viele dieser Erörterungen noch mehr zu vertiefen. Aber wir müssen unser Gutachten über die bis heute vorliegenden Restitutionsversuche an Tieren und Menschen vorläufig in die Worte zusammenfassen: Die starke und berechtigte Skepsis, die diesem Problem stets entgegengebracht worden ist, ist im Begriff zu verstummen. Nach den Erfahrungen der letzten Jahrzehnte dürfte es keinen kundigen Biologen mehr geben, der zu leugnen wagte, daß das Problem „an sich“ existiert; sondern die meisten dürften jetzt geneigt sein anzuerkennen, daß das bisherige Material für die Möglichkeit der Verwirklichung des Restitutionsproblems eine annehmbare Grundlage bildet; diese Anschauung kann sich nach einer oder der anderen Richtung hin verschieben, aber die begonnene Forschung wird mit gutem Grund fortgesetzt. Und vieles,

besonders in den Tierversuchen, deutet, wie auch KORSCHULT bemerkt, darauf hin, daß die Möglichkeit einer eigentlichen Verjüngung und Lebensverlängerung nicht auszuschließen ist.

Aber hier wie überall muß man die Linien klar im Auge behalten, damit man nicht auf Seitenbahnen gerät.

Für die Physiologie sowie für die allgemeine Biologie sind — wie u. a. GLEY schon oft stark hervorgehoben hat — auf all den Gebieten, mit denen wir uns in diesem und den vorhergehenden Kapiteln beschäftigt haben, die eigentlichen endokrinen Hauptresultate, nämlich die, welche durch Kastration, Transplantation, durch sexuelle Inversionen, experimentellen Hermaphroditismus, durch experimentelle Regeneration usw. erzielt sind, am interessantesten und bedeutungsvollsten. Indem wir auf ihren Spuren weiterschreiten, wird es uns gelingen, auf dem Wege der Erforschung der sexuellen Biologie und Endokrinologie einen Meilenstein nach dem anderen zu errichten.

# Die Keimdrüsenextrakte<sup>1)</sup>.

Von

**A. BIEDL**

Prag.

## Zusammenfassende Darstellungen.

BRA, M.: La méthode BROWN-SÉQUARD. Traité d'histothérapie. Paris 1895. — BUSCHAN, G.: Die BROWN-SÉQUARDSche Methode. Berlin 1895. — POEHL, A.: Die rationelle Organotherapie. Petersburg 1905. — BIEDL, A.: Innere Sekretion. Berlin-Wien 1910; 2. Aufl. 1912; 3. Aufl. 1916; 4. Aufl. 1922. — WAGNER-JAUREGG und G. BAYER: Lehrbuch der Organotherapie. Leipzig 1914.

Die *Keimdrüsenextrakte* sollen hier nur insoweit zur Besprechung gelangen, als man aus dem Studium ihrer Wirkungen Beweise für die inkretorische Bedeutung der Keimdrüsen gewonnen hat. Die Darstellung der chemischen Zusammensetzung der Sexualdrüsen und der Produkte ihrer äußeren Sekretion fällt außerhalb des Rahmens dieser Darstellung, wenn auch Hinweise auf die Chemie der Keimdrüsen unvermeidlich sein werden.

Die Wirkungen der Keimdrüsenextrakte sollen uns zeigen, ob die aus anderweitigen Erfahrungen gezogenen Schlußfolgerungen auf die Existenz und Wirkungsweise der Sexualhormone eine Bestätigung, Ergänzung und vielleicht auch weitere Aufklärung erfahren können. Streng genommen wird man von solchen Hormonen erst dann sprechen können, wenn aus den Organauszügen Stoffe gewonnen werden, denen wohlumschriebene Wirkungen zukommen und die man auch ihrer chemischen Struktur nach genauer definieren kann. Vorweg soll jedoch bemerkt werden, daß wir von diesem Ziele noch sehr weit entfernt sind und uns derzeit noch in jener Experimentalphase befinden, wo die Wirkungsweise der Extrakte, z. T. auch einzelner Komponenten der Keimdrüsen, biologisch studiert wird. Aus diesen Studien ergeben sich jedoch schon heute Grundlagen für eine *Organotherapie* mit Keimdrüsen in zweifacher Richtung. Wir werden erstens erfahren, ob und in welchem Ausmaße die Keimdrüsenstoffe zu einer Substitution von Ausfallserscheinungen geeignet sind, und zweitens, ob die Keimdrüsenextrakte oder die aus ihnen gewonnenen Substanzen auf Grund ihrer pharmakodynamischen Wirkungen nicht etwa in den Dienst der Pharmakotherapie gestellt werden können.

Die folgende Darstellung wird demnach zunächst die *physiologischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe* auf Grund der vorliegenden Experimentaldaten erörtern, dann über die *Substitutionstherapie* mit Keimdrüsenextrakten berichten und schließlich auf die *sonstige therapeutische Verwendung* dieser Extrakte in Kürze hinweisen.

---

<sup>1)</sup> Abgeliefert am 24. XII. 1925.

Die Keimdrüsen sowie auch die aus ihnen bereiteten Auszüge haben für die historische Entwicklung der Lehre von der inneren Sekretion eine besondere Bedeutung. Es sei nur daran erinnert, daß der erste experimentelle Beweis für das Vorhandensein einer „inneren Sekretion“ mit den Transplantationsversuchen des Hodens an Hähnen von A. A. BERTHOLD<sup>1)</sup> 1849 geliefert wurde und weiter daran, daß BROWN-SÉQUARD<sup>2)</sup> mit seinen Versuchen über die Wirkung des subkutan injizierten Hodenextraktes die von ihm schon früher konzipierte Idee der humoralen Korrelation der verschiedenen Organe im Tierkörper und damit die Lehre von der inneren Sekretion experimentell begründete und auf dieser Grundlage die substitutive Organotherapie inaugurierte.

Eine kurze Darlegung der *historischen Entwicklung* dürfte noch heute lehrreich sein. Nach der von BROWN-SÉQUARD aufgestellten Theorie von der inneren Sekretion hat der Hoden neben seiner äußeren Sekretion, der Spermabereitung, noch eine innere Sekretion, d. i. die Produktion gewisser ihrer Zusammensetzung nach unbekannter Stoffe, die nicht nach außen, sondern in die Blutbahn gelangen und für den Gesamtorganismus nützlich, in erster Reihe für das Funktionieren des Nervensystems durchaus erforderlich sind. Als Stützen für diese Annahme führt er folgendes an: 1. Die frühzeitige Kastration erzeugt bei Menschen und Tieren tiefgehende Ernährungsstörungen, wie Zurückbleiben der allgemeinen Entwicklung und im besonderen der Entwicklung des Muskelfleisches, in dem sich statt der Muskelemente reichlich Fettzellen ausbilden, mangelhafte Ausbildung der Haut und ihrer Anhangsgebilde, eine Schwäche des visceralen und uropoietischen Systems und schließlich intellektuelle und moralische Defekte beim Menschen; 2. sexueller Mißbrauch begünstigt die Entstehung und Ausbildung nervöser Zustände und 3. absolute geschlechtliche Enthaltensamkeit führt zu besonderen Fähigkeiten des Gehirns und Rückenmarkes, die über das gewöhnliche Maß hinausgehen und sich nicht selten zu krankhaften Zuständen steigern.

Bereits in seiner ersten Mitteilung hebt BROWN-SÉQUARD ausdrücklich hervor: „J'ai toujours cru que la faiblesse des vieillards est en partie due à l'amoindrissement des fonctions des testicules“ und berichtet, daß er schon 1869 die Vorstellung hatte, daß, falls es möglich wäre, ohne Gefahr in die Venen eines männlichen Greises Sperma zu injizieren, man Manifestationen der Verjüngung in der Richtung der intellektuellen und physischen Leistungsfähigkeit erlangen könnte. Von dieser Vorstellung geführt, versuchte er bereits 1875 Transplantationen von Meerschweinchenhoden auf ein Dutzend alter Hunde, die mit Ausnahme eines Falles erfolglos blieben. Doch der eine positive Fall hat ihn in seiner Überzeugung gefestigt, ihm zugleich aber die Unanwendbarkeit des Verfahrens für den Menschen dargetan. Im Jahre 1889 zog er daher eine neue Methode in Anwendung, die subkutane Injektion einer Flüssigkeit, die aus dem Hoden von Hunden oder Meerschweinchen gewonnen und mit etwas Wasser verdünnt war. Dieses „*liquide testiculaire*“ entstammte aus drei Quellen: aus dem Blute der vorher unterbundenen Hodenvenen, aus dem eigentlichen Hodengewebe und aus dem Sperma, welches in dem Hoden und den Exkretionskanälen enthalten war. Es wurde vor der Verwendung durch Papier oder Pasteurfilter filtriert. Von der Unschädlichkeit dieser Flüssigkeit durch Versuche am Hunde überzeugt, injizierte er sich selbst dreimal Extrakte aus dem Hoden eines Hundes und fünfmal Meerschweinchenhodensaft. Über die Wirkungen dieser Injektionen berichtet er in der Sitzung der Pariser Société de biologie vom 1. Juni 1889 folgendermaßen: „Ich bin 72 Jahre alt. Meine früheren beträchtlichen Kräfte hatten während der letzten 10—12 Jahre merklich abgenommen. Ich mußte mich nach einer halb-

<sup>1)</sup> BERTHOLD: Arch. f. Phys. S. 42. 1849.

<sup>2)</sup> BROWN-SÉQUARD: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1889.

stündigen Arbeit in aufrechter Stellung im Laboratorium niedersetzen und war auch, wenn ich saß, nach 3—4-, manchmal sogar nach 2 stündiger Arbeit so erschöpft, daß ich nach Hause und sofort ins Bett mußte. Erst nach mehreren Stunden konnte ich einschlafen. Heute und bereits nach der 3. Injektion hat sich all dies geändert, und ich habe jene Kraft wiedergewonnen, die ich vor einer Anzahl von Jahren besessen habe. Zum großen Erstaunen meiner Assistenten war es mir nunmehr ein leichtes, während mehrerer Stunden aufrecht stehend meinen wissenschaftlichen Versuchen nachzugehen, ohne das Bedürfnis zum Niedersetzen zu verspüren. Als ich aus dem Laboratorium nach Hause kam, war ich so wenig ermüdet, daß ich mich noch  $1\frac{1}{2}$  Stunden mit der Redaktion einer Arbeit befassen konnte, was mir seit einer Reihe von Jahren ein Ding der Unmöglichkeit gewesen wäre. Ich konnte ohne Schwierigkeit laufend Stiegen steigen, was mir seit meinem 60. Lebensjahr nicht möglich gewesen war. Am Dynamometer konstatierte ich eine unbestreitbare Zunahme der Kraft der Gliedmaßen, am Vorderarm beispielsweise ist die Kraft um 6—7 kg größer als vor den Injektionen.“ Er fand weiter, daß die Harn- und Stuhlentleerung gegen früher wesentlich erleichtert war. Die intellektuelle Arbeit ist ihm leichter geworden, und er hat in dieser Richtung alles wiedergewonnen, was er verloren hatte. Zum Schlusse seiner Mitteilung betont BROWN-SÉQUARD selbst die Notwendigkeit der Wiederholung der Experimente an anderen, da er den Einfluß einer Autosuggestion keineswegs ausschließen kann. In einer zweiten Mitteilung, zwei Wochen später, konstatiert er nur neuerlich die günstige Wirkung der subkutanen Injektion von *liquide testiculaire* des Meerschweinchens und wirft, ohne neue Daten zu bringen, zwei Fragen auf: 1. stammt die Wirksubstanz der Hodenauszüge aus dem Sperma oder aus dem Venenblute des Hodens oder endlich aus dem sperma- und blutfreien Hodengewebe selbst? Dieses Problem, das er nicht beantworten konnte, blieb bisher unbeantwortet und beschäftigt uns in modifizierter Form noch heute; 2. streift er die Frage, ob aus den Ovarien analog wirkende Auszüge zu gewinnen wären, scheint aber, wie aus einer späteren Mitteilung an seine Schüler hervorgeht, dieser Frage keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt zu haben.

Die ausführliche Mitteilung von BROWN-SÉQUARD und D'ARSONVAL<sup>1)</sup> enthält zwar keine weiteren Angaben über die Hodenflüssigkeit, ist aber von besonderer Wichtigkeit deswegen, weil sie einerseits die theoretische Begründung der Lehre von der inneren Sekretion gibt und andererseits den Wegweiser für ein neues Heilverfahren, die *Organotherapie*, oder, wie sie auch später genannt wurde, die BROWN-SÉQUARDSche *Methode*, bildet. Nach der Darstellung der damals bekannten, übrigens recht spärlichen Daten über die inkretorische Bedeutung der Schilddrüse, Nebenniere und des Pankreas wird darauf hingewiesen, daß durch die Verwendung von Organextrakten bei verschiedenen krankhaften Zuständen ein sehr weites Feld der therapeutischen Betätigung eröffnet wird. In dieser Richtung liegen nun auch die weiteren Bestrebungen BROWN-SÉQUARDS und seiner engeren Schüler. Es ist überaus auffallend, daß wir in der folgenden, recht umfangreichen Literatur vergeblich genauere Angaben über die Wirkung der orchitischen Flüssigkeit in physiologischer Beziehung suchen. In Gemeinschaft mit D'ARSONVAL und HÉNOUCQUE berichtet BROWN-SÉQUARD über Versuche an Kaninchen, Meerschweinchen und Fröschen, aus welchen hervorgeht, daß die nach einem raschen Blutverlust eintretenden agonalen Erscheinungen langsamer und weniger heftig auftreten, daß das Herz nach dem Aufhören der Respiration längere Zeit schlägt, wenn den Tieren vorher Hodenextrakt injiziert

<sup>1)</sup> BROWN-SÉQUARD und D'ARSONVAL: Arch. de physiol. S. 491. 1891.

wurde. Ein Schüler BOUCHARDS, MEYER, fand, daß die intravenöse Injektion von Hodenextrakt bei normalen Tieren die Zirkulation und Respiration nicht beeinflußt, aber die nach schweren Blutungen auftretende schwache und unregelmäßige Herztätigkeit regularisiert und die Systolenamplituden vergrößert. Angaben über sonstige physiologische Wirkungen der Hodenflüssigkeit sind in den Mitteilungen der nächsten 2—3 Jahre in großer Anzahl anzutreffen. Es wird von einer allgemeinen Anregung und Funktionszunahme des Nervensystems in allen seinen Teilen, von einer Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit, von einer gesteigerten Tätigkeit der bulbären und spinalen Zentren, von einer Zunahme in der Schnelligkeit der Übertragung sensibler Eindrücke, einer Abnahme der latenten Reflexperiode, einer Abnahme des Gefäßtonus der Haut, einer Änderung der Herzfrequenz in der Richtung zur Norm, einer Zunahme des Appetits und Besserung der Darmperistaltik, einer Zunahme der Speichel- und Abnahme der Harnsekretion, einer Vermehrung des Hämoglobingehaltes des Blutes, einer Zunahme des Körpergewichtes und der Muskelkraft berichtet. Geht man aber den Einzelbeobachtungen nach, aus welchen diese Funktionsänderungen erschlossen wurden, dann kann man ausnahmslos konstatieren, daß sich alle Beobachtungen auf Krankheitsfälle beziehen, die mit orchitischem Extrakt behandelt wurden. Sie sind im besten Falle als therapeutische und keineswegs als physiologische Effekte zu werten. Die einzige Ausnahme bildet die Feststellung der Zunahme der Muskelkraft, gemessen am Dynamometer, wie sie BROWN-SÉQUARD schon an sich selbst fand und wie sie dann VITO CIPRIATI<sup>1)</sup> an Gesunden bestätigen konnte. Mit den einschlägigen Versuchen von ZOTH werden wir uns noch später zu befassen haben.

Aus dieser Sachlage erhellt, daß die physiologische Erkenntnis aus diesen Untersuchungen, die zielbewußt der Durchsetzung einer therapeutischen Methode zustrebten, keine Bereicherung erfahren konnte. Die *therapeutische Anwendung des liquide testiculaire* fand allerdings in kurzer Zeit eine sehr weite Verbreitung. Bei der Durchsicht der umfangreichen Literatur weiß man allerdings nicht, soll man mehr über die Vielseitigkeit der Anwendbarkeit oder über die Flüchtigkeit der Beobachtungen und Leichtgläubigkeit der Kranken und der Ärzte staunen, die sie den erzielten therapeutischen Effekten entgegenbrachten. Man verwendete die BROWN-SÉQUARDSche *Flüssigkeit* bei allen durch chronische Erkrankungen bedingten Schwächeständen und Kachexien, angefangen von den postanämischen bis zu den chronisch-infektiösen und carcinomatösen Kachexien. Es mutet eigentümlich an, wenn man liest, daß BROWN-SÉQUARD nach Behandlung von 103 Fällen von Carcinom berichtet: „In den meisten Fällen beobachtete man Verschwinden der kachektischen Gesichtsfarbe und des kachektischen Allgemeinzustandes, Zunahme der Kräfte, Aufhören der Schmerzen, der Eiterung und der Hämorrhagien. Die Geschwulst bleibt zwar bestehen, aber als *ein einfacher Fremdkörper in einem gesunden Organismus*.“ Ein weiteres Betätigungsfeld bildeten die Nerven- und Geisteskrankheiten, auffallenderweise gerade die schwersten, mit anatomischen Veränderungen verknüpften, während das Versagen dieser Therapie bei funktionellen Neurosen, bei der Hysterie und Epilepsie, auch von den Anhängern zugegeben wurde. Für die Tabes werden 90—92%, für die Neurasthenie nur 50—60% Heilungen oder weitgehende Besserungen berichtet.

Die ursprüngliche, auf Selbstversuche gegründete Anwendung der Hodenflüssigkeit bei seniler Schwäche blieb naturgemäß an erster Stelle, wenn auch schon BROWN-SÉQUARD selbst einen Unterschied zwischen Decrepitität und

<sup>1)</sup> VITO CIPRIATI: Ann. di nevrol., Napoli, fasc. I, II. 1892.

Senilität macht und nur für die letztere seine Methode empfiehlt. Seine letzte diesbezügliche Mitteilung<sup>1)</sup>, in welcher er 39 Fälle von seniler Debilität erwähnt, von welchen nur 4—5 Fälle einen kompletten Mißerfolg, alle übrigen sehr günstige Effekte der Behandlung aufwiesen, ist in ihrer ganzen Konzeption bereits ein deutliches Merkmal seiner senilen Geistesschwäche.

Die BROWN-SÉQUARDSche *Methode* erlebte nur eine kurze Blütezeit. Die große persönliche Autorität des bedeutenden Physiologen und die starke Reklame, die weniger in Fachzeitschriften als vielmehr in politischen Journalen für seine Methode gemacht wurde, führten ihr in Frankreich und Amerika, zum Teil auch in England, nicht wenige Anhänger zu, während sich die deutschen Ärzte von vornherein ablehnend verhielten. Zur Zeit, als zusammenfassende Berichte über die Methode und ihren therapeutischen Wert erschienen sind<sup>2)</sup>, war sie bereits aus der Mode gekommen. Und gegen das Ende des 19. Jahrhunderts verklingen allmählich alle Stimmen, die sich mit dieser Methode beschäftigen.

BROWN-SÉQUARDS liquide testiculaire bildete aber den Ausgangspunkt für eine große Reihe neuerer Untersuchungen, die, ausgehend von dem Versuche der Darstellung des wirksamen Bestandteils, schließlich auch in einer Theorie und darauf gegründetem Heilverfahren kulminierten. Seit dem Jahre 1890 beschäftigte sich A. POEHL mit der Isolierung der sog. SCHREINERSchen Base, des *Spermins*, aus dem Testikelextrakte von Füllen und Hengsten und betrachtete diese Substanz als den Wirkstoff der Keimdrüsenextrakte. In weiteren Untersuchungen konnte er das Spermin nicht nur in der Prostata und den Testikeln, sondern auch in den Eierstöcken, in der Schilddrüse, dem Pankreas, in der Leber und Milz, in der Thymus und schließlich auch im Blute nachweisen, so daß er zu der Aufstellung einer *Spermintheorie* gelangte. Dieser zufolge wäre das Spermin ein physiologischer Katalysator, ein Ferment der intraorganen Oxydationen. In zwei zusammenfassenden Mitteilungen<sup>3)</sup> werden die physiologisch-chemischen Grundlagen der Darstellung, die experimentellen Untersuchungen über die physiologische Wirkung und schließlich das klinische Material über die therapeutische Verwendung des Sperminum POEHL mitgeteilt.

POEHL ging von der Beobachtung aus, daß das Spermin den Ablauf oxydativer Prozesse beschleunigt. Setzt man zu einem Gemisch von Magnesium und Metallchloriden in wässriger Lösung Spermin zu, dann bildet sich Magnesiumhydroxyd auf Kosten des Sauerstoffes, der bei der Wasserzersetzung frei wird, wobei Wasserstoff ausgeschieden wird. Er machte ferner die Beobachtung, daß das Spermin die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu absorbieren und abzugeben, verstärkt. Mit verdünntem Blute versetzte Guajactinktur bläut sich nach Sperminzusatz unter Wasserstoffsperoxydbildung.

Hier sei gleich bemerkt, daß A. LOEWY<sup>4)</sup> Versuche mitteilt, welche beweisen, daß das Spermin wenigstens *in vitro* einen *Aktivator für gewisse Oxydationen* und oxydative Synthesen darstellt. Der Oxydationsprozeß, auf dem die zunehmende Rotfärbung einer wässrigen Lösung von Dimethylparaphenyldiamin beruht, tritt in sperminhaltigen Proben früher ein, und die Zunahme der Färbung schreitet in ihnen weit schneller fort. Die oxydative Synthese, bei welcher sich aus Dimethylparaphenyldiamin und Toluylendiamin beim ruhigen Stehen

1) BROWN-SÉQUARD: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 23. V. 1892.

2) BRA, M.: La méthode BROWN-SÉQUARD. Traité d'histothérapie. Paris 1895. — BUSCHAN, G.: Die BROWN-SÉQUARDSche Methode und ihr therapeutischer Wert. Berlin 1895.

3) POEHL, A.: Die physiologisch-chemischen Grundlagen der Spermintheorie. Berlin 1898. — POEHL, A.: Die rationelle Organotherapie. Petersburg 1905.

4) LOEWY, A.: Bemerkungen zu der Arbeit von A. REPREW: Das Spermin als Oxydationsferment. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159, S. 1. 1914.

allmählich Toluylenblau bildet, geht in sperminhaltigen Proben schneller vor sich als in sperminfreien. Die oxydative Indophenolsynthese, welche die Bläuung von  $\alpha$ -Naphthol und Dimethylparaphenylendiamin bedingt, tritt in sperminhaltigen Proben früher ein und schreitet schneller vor, nicht nur in wässriger, sondern auch in alkoholischer Lösung, bei der die Blaufärbung ohne Spermin gar nicht vor sich geht.

Die Tierversuche mit Spermin, die vom Fürsten VON TARCHANOFF ausgeführt wurden, lieferten keine Anhaltspunkte für die Annahme einer Beschleunigung des oxydativen Abbaues im Körper. Sie zeigten, daß das Spermin in Dosen bis zu 0,5 g und darüber ungiftig ist, daß es bei Fröschen eine Depression im Gebiete des Nervensystems, bei Säugetieren keine unmittelbaren Wirkungen ausübt. Die sonstigen Befunde: Steigerung der Widerstandsfähigkeit, bessere Wundheilung, längere Lebensdauer bei durchschnittlichem Rückenmark, Abschwächungen mancher Giftwirkungen, wie Strychnin und Chloroform, bei längerdauernder Zufuhr an jungen Tieren Zunahme des Körpergewichtes und der Größe, sind keineswegs als charakteristisch anzusehen. Insbesondere sprechen sie nicht, wie A. REPREW<sup>1)</sup> hervorhebt, zugunsten einer Steigerung der Oxydationsprozesse. Dieser Autor kritisiert auch das von POEHL verwendete Maß der Oxydationshöhe, nämlich das Verhältnis des Harnstoffstickstoffs zum Gesamtstickstoff des Harns, und berichtet über eigene Versuche, aus welchen er zu dem Schlusse gelangt, daß das Spermin nicht nur ein Aktivator für Oxydationsprozesse, sondern vorzugsweise ein solcher für synthetische Vorgänge sei. Er fand, daß Meerschweinchen unter Sperminzufuhr an Gewicht zunahmten, wobei allerdings die Tiere auch erheblich mehr Futter aufnahmen. Er glaubt aus der Abnahme der Faeces eine bessere Ausnutzung der Nahrung erschließen zu können. Endlich findet er, daß der Gaswechsel sich in dem Sinne ändert, daß unter dem Einflusse des Spermis innerhalb 1—2 Tagen die Sauerstoffaufnahme und die CO<sub>2</sub>- und Wasserdampfabgabe steigt, wobei die Quantität des Spermis bei Überschreitung einer Minimaldosis keinen Einfluß auf diese Gaswechselveränderung ausübt. R. HIRSCH und E. BLUMENFELDT<sup>2)</sup> konstatierten bei jungen wachsenden Hunden unter der Wirkung des Spermin-Poehl eine durch direkte Calorimetrie nachgewiesene Einschränkung des Gesamtstoff- und Energieumsatzes sowie eine Zunahme des Körpergewichtes. Das Verhalten des Umsatzes war das gleiche wie bei Thyreoidin- oder Pituitrinzufuhr, doch ein entgegengesetztes wie beim erwachsenen Tier.

Von den sonstigen physiologischen Untersuchungen des Sperminum Poehl wären noch die Arbeiten von PROSHANSKY<sup>3)</sup> zu erwähnen. Dieser fand bei der Durchströmung des isolierten Katzenherzens die Substanz in großen Dosen (1 : 500) ohne spezifische Wirkung, bei Anwendung kleiner Dosen (1 : 4000 bis 1 : 20 000) sah er, daß die Durchflußmenge des Blutes bis auf das Dreifache anstieg und die Kontraktion des Herzens nur wenig beeinflußt wurde. Am geschwächten Herzen wurde die Arrhythmie ausgeglichen und die Systolenamplitude wesentlich gesteigert. In vergleichenden Versuchen erwies sich das Sperminum POEHL 2—3 mal stärker als das liquide testiculaire von BROWN-SÉQUARD. In dieser auf die Funktion des Herzens und der Gefäße ausgeübten Wirkung glaubt A. LOEWY<sup>4)</sup> die Erklärung für folgende Beobachtung zu finden: Wenn Hunde

<sup>1)</sup> REPREW, A.: Das Spermin als Oxydationsferment. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 156, S. 330. 1914.

<sup>2)</sup> HIRSCH, R., und E. BLUMENFELDT: Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 19, S. 494. 1918.

<sup>3)</sup> PROSHANSKY: Russki Wratsch. 1906.

<sup>4)</sup> LOEWY, A.: Über Rückgängigmachen der Ermüdungserscheinungen. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 10. 1919.

in der Tretmühle laufen, geschieht eine bestimmte Arbeitsleistung bei einem bestimmten Sauerstoffverbrauch. Mit dem Einsetzen der Ermüdung steigt der Sauerstoffverbrauch an. Dieser gesteigerte Sauerstoffverbrauch ist das erste Zeichen eintretender Ermüdung. Wird nun nach der Injektion des Spermins die Arbeit fortgesetzt, so konnte sie wieder unter geringerem Sauerstoffverbrauch geleistet werden. Der größere Nutzeffekt der Muskelmaschine unter der Einwirkung des Spermins ist ein positiver *Wirkungseffekt* dieser Substanz, für dessen Erklärung die keineswegs feststehende Zirkulationswirkung des Spermins nicht notwendigerweise herangezogen werden muß.

Die Prüfung der physiologischen Wirkungen des Sperminum Poehl in eigenen Versuchen<sup>1)</sup> zeigte neben der Ungiftigkeit der Substanz selbst in größeren Dosen eine völlige Wirkungslosigkeit auf die Zirkulation, Respiration, den Stoffwechsel und die Funktionen des Nervensystems.

Aus dem Mitgeteilten geht hervor, daß, wenn auch Reagensversuche eine gewisse Grundlage für die Sperminwirkung liefern, die experimentellen Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Substanz doch keineswegs zu ihren Gunsten sprechen. Liest man aber die Anpreisungen des Spermins als einer Substanz, welche das Allgemeinbefinden, die Muskelkraft, die Herztätigkeit, den Schlaf und Appetit bessert, vor allem aber auch die Sexualfunktionen erhöht, dann kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, daß es sich hier hauptsächlich darum handelt, ein Heilmittel in entsprechender Aufmachung auf den Markt zu bringen. Dieser Eindruck wird noch verstärkt, wenn man die fast universelle Indikationsstellung für die Anwendung am Krankenbett erfährt. Es sind fast sämtliche Krankheiten, in denen sich das Sperminum als heilend oder bessernd bewährt haben soll: marantische Zustände, Erkrankungen des Gefäß- und Nervensystems, chronische Infektions- und Hautkrankheiten, Stoffwechselanomalien, Intoxikationen und an erster Stelle die Impotenz bilden das Anwendungsgebiet dieser Panacee, die durch die Steigerung der Gewebsatmung einerseits Autointoxikationen beseitigt, andererseits den physiologischen Gewebstonus des Organismus hebt. In den günstigen Berichten spielt die Autosuggestion bei einem Mittel, dessen Wirkung dem Patienten zumeist von vornherein einleuchtet, zweifellos die größte Rolle. Exakte, mit der nötigen Kritik durchgeführte klinische Untersuchungen fehlen und dürften auch kaum mehr in Betracht kommen, da in den letzten 10 Jahren die Fabrikation des Mittels sistiert wurde und damit das eigentliche Interesse an dem Präparate geschwunden ist.

Der *Chemie des Spermins* wird gerade in der letzten Zeit von mehreren Seiten größere Aufmerksamkeit zugewendet<sup>2)</sup>, doch liegen bisher über die Wirksamkeit dieser Substanz keinerlei Untersuchungen vor.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die *historische Entwicklung* der Anwendung und Untersuchung der *Ovarialextrakte*. Die Meinung, daß auch ein *liquide ovarique* dynamogene Eigenschaften besitze, äußerte bereits BROWN-SÉQUARD. Er glaubte, daß der Ovarialauszug bei weiblichen Individuen in der gleichen Weise tonisierend wirke wie der Hodenauszug bei männlichen, doch betont er ausdrücklich, daß der erstere von geringerer Wirksamkeit sei. Es wird

<sup>1)</sup> BIEDL, A.: Innere Sekretion. 2. Aufl., II. Teil, S. 286. 1913.

<sup>2)</sup> WREDE, F.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 138, S. 119. — WREDE und BANIK: Ebenda Bd. 131, S. 38. 1923. — WREDE, F.: Über die aus dem menschlichen Sperma isolierte Base Spermin. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 1, S. 24. — ROSENHEIM, O.: Isolation of spermine phosphate from semen a. testis. Biochemical journ. Bd. 18, S. 1253. 1924. — DUDLEY, H. W., M. CH. ROSENHEIM und O. ROSENHEIM: Isolation of spermine from animal tissues, and the preparation of its salts. Ebenda S. 1263. 1924.

berichtet, daß, seiner Anregung folgend, eine amerikanische Ärztin, AUGUSTE BROWN, bei 46 alten Frauen Ovarialextrakte mit Erfolg verwendete. Im Jahre 1893 berichtete RÉGIS<sup>1)</sup> über einen Fall von erfolgreicher Anwendung des Glycerinextraktes aus Schweineovarien bei nervösen und psychischen Störungen nach einer Ovariectomie. Gestützt auf die Experimente seines Schülers KNAUER, der zeigen konnte, daß die Transplantation des Ovars beim Kaninchen die Kastrationsatrophie des Uterus aufzuhalten vermag, versuchte CHROBAK im Jahre 1895 bei einer wegen eines Myoms kastrierten Frau mit hochgradigen klimakterischen Beschwerden die Fütterung von frischem Ovarialgewebe vom Kalbe in der Menge von 1,5—2 g. Obwohl dieser erste Versuch kein aufmunterndes Ergebnis hatte, ließ er, von der Unschädlichkeit der Medikation nunmehr überzeugt, mit Alkohol und Äther gewaschene Kuhovarien bei einer Temperatur von 45—50° trocknen, pulverisieren und zog dieses Pulver in Pastillenform, in der Menge von 0,2 Ovarialsubstanz (2—4 Stück täglich) in 7 Fällen zur Anwendung mit dem Erfolge, daß eine Patientin mit schweren klimakterischen Beschwerden sich während des Ovarialgebrauches wohler fühlte und 3 kastrierte Patientinnen nach dem Gebrauche von 12—20 Tabletten über eine Verminderung und völliges Verschwinden der Wallungsanfälle berichteten. CHROBAKS Bericht<sup>2)</sup> erschien später als die vorläufige Mitteilung von MAINZER<sup>3)</sup> aus der Klinik von TH. LANDAU, in welcher über eine Patientin berichtet wird, die nach doppelseitiger Adnexentfernung quälende Ausfallserscheinungen hatte, die durch die Verfütterung frisch entnommener Ovarialsubstanz von Kühen und Kälbern wesentlich gebessert wurden. In einer späteren ausführlichen Mitteilung von MAINZER<sup>4)</sup> werden bereits 15 Fälle von künstlich herbeigeführtem Klimax, 2 Fälle von natürlichem Klimax und 3 von Amenorrhöe infolge von Ovarienhypoplasie erwähnt, welche nach der Darreichung von getrockneter Ovarialsubstanz eine entschiedene Besserung aufwiesen, während die Beschwerden Hysterischer durch die Medikation unbeeinflusst blieben. Zur gleichen Zeit berichtete MOND<sup>5)</sup> aus der Kieler Frauenklinik, daß er in 11 Fällen klimakterischer Beschwerden mit der Fütterung von Ovarialtrockenpräparaten günstige Erfolge hatte. Bald mehrten sich die günstigen Berichte über die Wirkung der Ovarialextrakte aus allen Ländern, so daß JACOBS 1899 eine Statistik von 244 mit Ovarialextrakten behandelten Fällen zusammenstellen konnte, wo die Behandlung 233 mal wirksam, in 116 Fällen sogar die Heilung definitiv war. Bald kamen eine große Anzahl von Ovarialpräparaten unter den verschiedensten Namen in den Handel und fanden ausgedehnte Verwendung, zumal da die Applikationsweise per os eine recht bequeme war. Im wesentlichen bestanden alle diese Ovarienpräparate aus getrockneten Gesamtovarien, die gewissen, zumeist nicht näher angegebenen Reinigungsprozeduren unterworfen waren. Erst im Jahre 1902 empfahl L. FRÄNKEL auf Grund seiner Corpus-luteum-Theorie aus dem gelben Körper bereitete Extrakte zur Bekämpfung von Ausfallserscheinungen.

Bei dieser ausgedehnten therapeutischen Anwendung der Ovarialpräparate muß es auffällig erscheinen, daß experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Genitaltraktes relativ spät unternommen worden sind. Erst die Arbeiten von BUCURA, LUDWIG ADLER, SCHICKELE und Anderen in den Jahren 1909—1912 schufen die experimentelle Basis, welche notwendig gewesen wäre, bevor man die Ovarialsubstanzen beim Menschen zur Bekämpfung der

1) RÉGIS: Soc. de méd. et chir. Bordeaux, 2. Juni 1893.

2) CHROBAK: Zentralbl. f. Gynäkol. Nr. 20. 1896.

3) MAINZER: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 12. 1896.

4) MAINZER: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 25. 1896.

5) MOND: Münch. med. Wochenschr. Nr. 14. 1896.

ovariellen Ausfallserscheinungen verwenden wollte. Die Unschädlichkeit der stomachalen Zufuhr und die erzielten günstigen Effekte machen uns das Einschlagen des verkehrten Weges verständlich, zugleich aber auch die Tatsache, daß auch die Ovarialextrakte bisher für die Aufklärung der inkretorischen Bedeutung der Eierstöcke relativ wenig geleistet haben.

## I. Hodenextrakte.

Die Untersuchung der physiologischen Wirkungen der Hodenextrakte erstreckt sich nach mehreren Richtungen. Die erste auffällige Tatsache ist die von G. LOISEL in einer Reihe von Arbeiten<sup>1)</sup> erwähnte relativ hohe *Giftigkeit* der Extrakte des Hodens. Sie äußert sich bei der subkutanen Injektion in differentem Ausmaße abhängig von der Tierart und von der Periode der sexuellen Aktivität. Die Hoden der Seeigel, der Frösche, der Meerschweinchen und des Hundes enthalten nach diesem Autor neben Globulinen toxische Alkaloide und erzeugen heftige Muskelzuckungen, denen Lähmungen vornehmlich der Hinterextremitäten folgen, Respirationsstörungen, verstärkte Sekretion der Tränen- und Speicheldrüsen, Polyurie, zuweilen Exophthalmus mit Pupillendilatation, Erscheinungen, die LOISEL auf eine Erregung nervöser Zentren bezieht. Schon früher fand W. E. DIXON<sup>2)</sup> im Hodenextrakte als wirksame Bestandteile einerseits Nucleoproteide, andererseits gewisse toxische Basen. DEFOUGÈRE fand den Hodenextrakt von Stieren und Hunden giftig für weibliche Meerschweinchen und Kaninchen, die schon nach geringen Dosen abmagern und zugrunde gehen, während für männliche Tiere erst viel größere Dosen tödlich sind.

Versuche, in welchen angegeben wird, daß die *intravenöse Injektion* von wässrigem Hodenextrakt bei Kaninchen und Meerschweinchen unter Krämpfen rasch zum Tode führe<sup>3)</sup>, können für die Frage der Toxizität kaum verwertet werden, da hier anscheinend akute Folgen intravasaler Gerinnungen vorliegen.

Erst in neuerer Zeit hat A. WEIL<sup>4)</sup> wieder auf die toxischen Wirkungen von Hoden- und Ovarialextrakten hingewiesen, welche nach seiner Auffassung geschlechtsspezifisch sein sollen. Er fand nämlich, daß frische Keimdrüsen von Rindern, mit angesäuertem Wasser extrahiert und auf 60° erhitzt, abfiltriert und aufs Trockene eingedampft (in einer Menge von 30 g frischen Organs pro kg Körpergewicht), in wässriger Lösung Meerschweinchen subkutan injiziert, nach 3—4 Minuten typische nervöse Erscheinungen, wie Unruhe, Würgebewegungen, chronische Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur, die später durch tonisch-chronische Kontraktionen der Rückenmuskeln und weiterhin durch feinschlägiges Zittern der Rückenhaut abgelöst werden, hervorrufen, wobei die Körpertemperatur bisweilen um 1—2° ansteigt. Diese Erscheinungen treten nur bei männlichen Kastraten und bei noch nicht geschlechtsreifen Meerschweinchenmännchen, aber nicht bei erwachsenen Männchen und Weibchen ein. Wiederholte Injektionen wirken schwächer oder gar nicht, ältere Extrakte zeigen diese Wirkungen nicht oder nur bei doppelten und noch größeren Mengen. Diese Wirkung geht mit der von A. WEIL gefundenen geschlechtsspezifischen Wirkung auf den Gaswechsel nicht parallel.

<sup>1)</sup> LOISEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55. 1903; Bd. 56. 1904; Bd. 57. 1905.

<sup>2)</sup> DIXON, W. E.: Journ. of physiol. Bd. 26. 1900/01.

<sup>3)</sup> GRÄFENBERG und THIS: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 10. 1911; Bd. 11. 1912. — DOLD, H.: Ebenda Bd. 22. 1914.

<sup>4)</sup> WEIL, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 33. 1920.

Hier wäre noch zu erwähnen, daß F. BATTELLI und L. STERN<sup>1)</sup> bei ihren Versuchen über die Wirkung verschiedener Organextrakte nach der Einspritzung in die Seitenventrikel des Gehirns fanden, daß Hodenextrakte von Meer-schweinchen beim Meerschweinchen eine rasch vorübergehende Erregung, erhöhte Reizbarkeit und zuweilen vorübergehende Krämpfe hervorrufen, während dieselbe Substanz bei derselben Applikationsweise am Hunde ohne Wirkung ist.

Nach eigenen Erfahrungen beruht die *Toxizität* wässriger Hodenextrakte im wesentlichen auf Veränderungen, die durch Autolyse, Fäulnisprozesse u. dgl. mehr zustande kommen. Denn ich fand selbst relativ große Mengen von Extrakten der Hoden verschiedener Tiere frisch injiziert niemals toxisch. Insbesondere aber hat sich mit Alkohol und Äther extrahiertes Hodengewebe, nach dem Trocknen in großen Mengen bis zu 10 g und darüber mit Wasser oder Ringerlösung extrahiert und subkutan injiziert, niemals als giftig erwiesen. Die von WEIL beschriebenen nervösen Erscheinungen sah ich niemals.

Der Einfluß der Verfütterung von Hodensubstanz *auf das Wachstum* wurde auch am modernsten Untersuchungsobjekt, der Kaulquappe, geprüft. E. STETTNER<sup>2)</sup> fand bei Verfütterung von Hoden und Ovarien von Kälbern und Rindern an Kaulquappen von *Rana esculenta* eine geringe Verzögerung der Metamorphose, keine nennenswerte Verminderung des Größenwachstums, wenn auch eine auffallende Schlankheit und außerordentliche Zartheit der Extremitäten unverkennbar war. Am ausgeprägtesten wirkten die Ovarien älterer Rinder. Bei kombinierter Verfütterung von Keimdrüsen und Thymus tritt in vielen Fällen die Metamorphose zur richtigen Zeit ein, die Körperproportionen sind zumeist normal, wenn auch bei einigen Tieren mehr der Thymus-, bei anderen mehr der Keimdrüsencharakter der Entwicklung in Erscheinung tritt. ABDERHALDEN<sup>3)</sup> gibt an, daß die Hodensubstanz in den meisten Fällen ein rascheres Wachstum herbeiführt, während die Metamorphose nicht wesentlich beeinflusst erscheint. Nach ABDERHALDEN und BRAMMERTZ<sup>4)</sup> wird die Entwicklung der Eier von *Rana esculenta* durch Abbauprodukte, sog. Optone des Hodens, sehr günstig beeinflusst. Demgegenüber steht die Angabe von I. DEUTSCH<sup>5)</sup>, daß der Zusatz von Hodenextrakt zu Eiern von *Rana temporaria* eine starke Entwicklungshemmung zur Folge hat. GROEBBELS und KUHN<sup>6)</sup> fanden, daß die Verfütterung von getrockneten Hoden an 3 Wochen alte Froschlärven Wachstumssteigerung und noch mehr Entwicklungsbeschleunigung zur Folge hat. Mit Hoden gefütterte und gleichzeitig unzureichend ernährte Larven bleiben im Wachstum etwas zurück, wenn auch Zusatz von Hodensubstanz die durch unzureichende Ernährung eintretende Wachstumshemmung zu kompensieren vermag. Die mit Hoden gefütterten Tiere sind stets dunkel gefärbt.

Über die Beeinflussung des *Wachstums bei Säugetieren* liegen schon ältere Angaben<sup>7)</sup> vor, welche über eine Hemmung des Skelettwachstums bei jungen, nichtkastrierten Tieren nach subkutanen Injektionen von Hodensaft berichten. Weder Lecithin noch das Sperminum Poehl hatten eine ähnliche Wirkung.

1) BATTELLI, F., und L. STERN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 755. 1922.

2) STETTNER, E.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 83, S. 154. 1916.

3) ABDERHALDEN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 176. 1919.

4) ABDERHALDEN und BRAMMERTZ: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 265. 1921.

5) DEUTSCH, I.: Arch. f. mikr. Anat. Bd. 100, S. 302. 1923.

6) GROEBBELS und KUHN: Zeitschr. f. Biol. Bd. 78, S. 1. 1923.

7) DOR, MAIZONNAVE und MEURIDS: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57. 1905. — DOR: Contrib. à l'étude de l'opothér. orchit. Thèse de Lyon 1903.

Eine Wirkung von Hodenextrakten *auf den Stoffwechsel* normaler erwachsener Tiere und des Menschen ist bis heute nicht einwandfrei erwiesen. Schon A. LOEWY und RICHTER<sup>1)</sup> betonten, daß bei normalen geschlechtsreifen Hunden die Zufuhr von Hoden- und Ovarialsubstanz auf den Stoffwechsel völlig wirkungslos ist. Zu demselben Ergebnis gelangt A. WEIL<sup>2)</sup> für das erwachsene Männchen und Weibchen des Meerschweinchens. Auch BOGOSLOVSKY und KORENCHEVSKY<sup>3)</sup> bemerken, daß die Injektion von Hodenextrakt bei Hunden keine Veränderungen des Gaswechsels hervorruft. KORENCHEVSKY<sup>4)</sup> verzeichnet Veränderungen des Stickstoffhaushaltes, insbesondere eine Veränderung der Stickstoffausscheidung bei Kaninchen nach Injektion von Testicularemulsion, doch betrachtet er diese Wirkung nicht als spezifische, da er sie auch nach Injektion anderer Organemulsionen, wie z. B. der Niere, fand, und meint, sie könnten auf das Vorhandensein einer insulinähnlichen Substanz im Hoden bezogen werden. Neuestens stellt A. DE VEER<sup>5)</sup> fest, daß Extrakte aus Hodensubstanz bei jungen Ratten beiderlei Geschlechtes entweder gar keinen oder nur einen sehr geringfügigen Einfluß auf den respiratorischen Gaswechsel ausüben.

Bei Versuchen in meinem Laboratorium konnten an Mäusen durch Injektion von Hodenextrakt *keine nachweisbare Veränderung* im Gaswechsel registriert werden. Die Fütterung von getrockneter Hodensubstanz sowie von Ätheracetonextrakten des Hodens blieb auf den Sauerstoffverbrauch gesunder Menschen unter Standardbedingungen selbst nach Zufuhr von großen Dosen völlig wirkungslos.

Von theoretischen Erwägungen ausgehend, untersuchte D. ALPERN<sup>6)</sup> den Einfluß, welchen die Injektion von Stierhodenextrakt auf die *chemische Beschaffenheit des Blutes* ausübt bei einem weiblichen und zwei männlichen Kaninchen und konstatierte hierbei einen Anstieg des Phosphorgehaltes um Maximum 10—28%.

Angesichts der neuesten Angaben von ITO SHIRO<sup>7)</sup> über den Einfluß der Kastration und der Samenstrangunterbindung auf den Fettstoffwechsel des Kaninchens — die doppelseitige Hodenexstirpation ist von einer allmählichen Zunahme der Blutlipide bis etwa zum 40. Tage, dann einsetzender Rückkehr zur Norm gefolgt, während die Vas-deferens-Ligatur im gleichen Zeitraume eine Hypolipoidämie erzeugt — wäre eine Untersuchung des Einflusses der Zufuhr von Hodenextrakten auf den Lipidgehalt des Blutes von großem Interesse.

Der Wirkung der Hodenextrakte auf den *Zirkulationsapparat* wurde in neuerer Zeit wieder eine gewisse Aufmerksamkeit zugewendet. Die älteren Versuche mit Spermin wurden bereits erwähnt. A. CLEGHORN<sup>8)</sup> untersuchte die Wirkung des Glycerinextraktes von Schafhoden auf das isolierte Hundeherz und fand bei kleiner Dosis eine Vergrößerung der Schlaghöhe, aber keine Veränderung im Tonus und Rhythmus, bei größerer Dosis eine ausgesprochene Tonusverminderung und später eine Frequenzzunahme. Beide Wirkungen konnten durch Erneuerung der Durchspülungsflüssigkeit rückgängig gemacht werden.

1) LOEWY, A., und RICHTER: Zentralbl. f. Physiol. 1902.

2) WEIL, A.: Zitiert auf S. 365.

3) BOGOSLOVSKY und KORENCHEVSKY: Russ. Journ. of physiol. Bd. 3, S. 48. 1921.

4) KORENCHEVSKY: Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 6. 1925. — KORENCHEVSKY und CARR: Journ. of physiol. Bd. 60. 1925.

5) VEER, A. DE: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 240. 1925.

6) ALPERN, D.: Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 542. 1923.

7) SHIRO, ITO: Acta dermatol. d. Univ. Kyoto Bd. 5 u. 6. 1925.

8) CLEGHORN, A.: Americ. journ. of physiol. Bd. 2, S. 283. 1899.

ABDERHALDEN und GELLHORN<sup>1)</sup> untersuchten am Herzstreifenpräparat des Frosches die Wirkung von Hydrolysaten und Autolysaten des Hodens und fanden, daß der Zusatz dieser Substanz bei stillstehenden Muskelstreifen eine Automatie hervorrief, während Alkoholextrakte eine hemmende, wässrige eine fördernde Herzwirkung aufwiesen.

Neuestens sind über die Herzwirkung von Hodenextrakten zwei Mitteilungen aus russischen Laboratorien erschienen.

DANILEWSKI und seine Mitarbeiter<sup>2)</sup> untersuchten die Wirkung des Extraktes des Hodens vom Stier, der mit Spiritus und Wasser aus dem frischen Organ gewonnen wurde. Nähere Angaben über die Gewinnungsweise dieses *Spermols* werden nicht gegeben. Am isolierten, mit Ringer-Lockelösung gespeisten Kaninchenherzen übt das Spermol eine stark erregende Wirkung im Sinne einer Beschleunigung und Vergrößerung der Systolen, Verstärkung der diastolischen Erschlaffung und Regularisierung des vorher arhythmisch schlagenden Präparates aus. Diese Wirkung hält ziemlich lange an und zu ihrer Entfaltung genügen minimale Dosen. Bei rascher Injektion kommt anfänglich eine Depression der Herztätigkeit in Form von lange anhaltender Herabsetzung der Systolenhöhen mit einiger Verlangsamung zustande. Das Kochen der Spermollösung hebt ihre erregende Wirkung auf das Herz nicht auf. In Versuchen, wo die Herzaktion durch Chloroform, Alkohol oder Chlorcalcium beeinträchtigt wurde, trat die stimulierende Wirkung des Spermols besonders deutlich zutage. Bei wiederholter Injektion geht das Herz in den Zustand des erhöhten Tonus und Kardiospasmus über unter Stillstand der Herzschläge.

In einer zweiten Arbeit berichten SCHKAWERA und SSENTJURIN<sup>3)</sup> über die Wirkung einer sog. Testicularflüssigkeit, die aus der Vene des isolierten Hundehodens mittels Durchströmung von Ringerlösung gewonnen wurde. Am isolierten Froschherzen erzeugt sie nur eine unbedeutende Verringerung der Kontraktionsamplituden nebst einer unbedeutenden Rhythmusverlangsamung. Am ermüdeten Froschherzen, das im isolierten Zustande schon einige Stunden gearbeitet hatte, sowie am mit Alkohol vergifteten und stillstehenden Froschherzen übt die Testicularflüssigkeit eine stark erregende Wirkung aus. Eine analoge Wirkung beobachteten die Experimentatoren am isolierten Kaninchenherzen in Übereinstimmung mit den oben angeführten Daten von DANILEWSKI.

Versuche am isolierten Froschherzen (STRAUBSches Präparat) wurden in der letzten Zeit in *meinem Institute* ausgeführt. Wir benutzten als Ausgangsmaterial getrocknete Stierhoden, die pulverisiert und einerseits mit Äther, andererseits mit Aceton extrahiert wurden. Die Extrakte wurden bei niedriger Temperatur bis zur Trockenheit abgedampft und der Rückstand in Frosch-Ringerlösung aufgenommen, in der Schüttelmaschine feinst emulgiert und dann filtriert. Zusatz dieser Flüssigkeit zu einem gut schlagenden Froschherzen gibt sofort eine zunehmende Verkleinerung der Systolen und bei größeren Dosen Rhythmusstörungen in Form vereinzelter Kammersystolenausfälle bis zum völligen Stillstand der Kammer bei Fortschlagen der Vorhöfe. Auswaschen des Herzens mit frischer Ringerlösung stellt in kurzer Zeit selbst bei bereits eingetretenem Kammerstillstand die frühere Frequenz- und Systolenhöhe wieder her<sup>4)</sup>. Die ABDERHALDEN-

<sup>1)</sup> ABDERHALDEN und GELLHORN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 193, S. 47. 1921.

<sup>2)</sup> DANILEWSKI, PRICHODKOWA und SEZAWINSKAJA: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, H. 5/6. 1925.

<sup>3)</sup> SCHKAWERA und SSENTJURIN: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 746. 1925.

<sup>4)</sup> Nach B. ZONDEK (Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 86, S. 238. 1923) führt Testiglandol am Straubherzen zu einer Abschwächung der Diastolen und zum diastolischen Stillstand des Ventrikels.

schen Optone des Hodens zeigten ebenso wie Optone aus anderen Organen eine primäre Vergrößerung der Systolenhöhen mit mehr oder weniger ausgesprochener sekundärer Abnahme und späteren Rhythmusstörungen. Auf Grund unserer Versuche können wir eine charakteristische und vor allem spezifische Wirkung der Hodenextrakte auf das isolierte Froschherz nicht annehmen. Die beim emulgierten Ätherextrakt sichtbaren Wirkungen am Straubherzen können auch durch Zusatz von Olivenölemulsionen, wenn auch erst durch größere Dosen, erzeugt werden. Soweit aus den bisher nicht abgeschlossenen Versuchen gefolgert werden kann, haben die im Hodenextrakt enthaltenen Lipide nachweisbare Wirkungen auf das isolierte Herz, die aber kaum als organspezifisch betrachtet werden können.

In einer neuesten Arbeit beschäftigt sich C. HAHN<sup>1)</sup> mit der Untersuchung der Wirkung von Hodenextrakten des Kaninchens auf das isolierte Kaninchenherz. Es wurden von ihm zweierlei Extrakte benutzt. Der zerkleinerte Hodenbrei wurde mit 96 proz. Alkohol 2—3 Tage lang extrahiert, dann auf 40° erwärmt und filtriert. Das opaleszierende Filtrat wurde im Wasserbad bei 40° abgedämpft und der trockene Rückstand in Tyrode-Serumsalzlösung aufgeschlämmt, filtriert und das Filtrat verwendet. Der zweite Extrakt wurde in der Weise gewonnen, daß der nach dem Abdampfen des Alkohols entstandene Rückstand mit Äthyläther aufgenommen, die ätherische Aufschlammung filtriert, das Filtrat bis zur Trockene abgedämpft und gleichfalls in Serumsalzlösung aufgeschlämmt wurde. Das nach der LANGENDORFFSchen Methode mit Tyrodelösung gespeiste Kaninchenherz zeigte nach dem Alkoholextrakt eine Änderung in dem Sinne, daß die Schlagamplitude und die Frequenz abnahm. Bei Übergang zu reiner Tyrodelösung wurde die ursprüngliche Schlaghöhe und Frequenz wiederhergestellt. Die in Äther lösliche Fraktion des Alkoholextraktes bewirkte nach einer kurzdauernden Abnahme eine deutliche und anhaltende Zunahme der Schlaghöhe, während die Frequenz nicht nennenswert beeinflußt wurde. Auch diese Wirkung erwies sich als reversibel. Die geschilderten Wirkungen werden von dem Autor selbst nicht als organspezifisch betrachtet, denn er selbst erinnert daran, daß NAGAMACHI<sup>2)</sup> bei der Untersuchung der Giftwirkung verschiedener Organextrakte auf das isolierte Herz feststellen konnte, daß Extrakte mit Ringerlösung von Niere, Leber, Darm, Milz, Pankreas, Gehirn und Skelettmuskel das Herz zum Stillstand bringen, Alkoholextrakte derselben Organe eine schwächere Wirkung ausüben, während Ätherextrakte wirkungslos sind.

Bei einem Überblick der bisher festgestellten Wirkungen der Hodenextrakte auf das Herz läßt sich vorläufig kaum mehr sagen, als daß Wirkungen festgestellt wurden, deren Verschiedenheit in der Verwendung verschieden gewonnener Extrakte begründet ist, die aber insgesamt keine Spezifität aufweisen, so daß aus diesen Versuchen Folgerungen auf die *Inkretwirkungen besonderer Art* nicht gezogen werden können.

Im Prinzipie Gleiches gilt für die Wirkung der Hodenextrakte auf *die Gefäße*. SCHKAWEA und SSENTJURIN<sup>3)</sup> fanden mit ihrer Testicularflüssigkeit eine schwache vasoconstrictorische Wirkung an den Gefäßen des isolierten Kaninchenohres sowie an den Gefäßen der isolierten Milz und Niere des Hundes. Mit 20 ccm Testicularflüssigkeit konnten sie beim curarisierten Hunde eine deutlich wahrnehmbare Blutdrucksteigerung von längerer Dauer erzielen. Die Durchleitung der Testicularflüssigkeit durch die isolierte Nebenniere bewirkte eine Verstärkung der Adrenalinsekretion, gemessen an der vasoconstrictorischen Wirkung der

<sup>1)</sup> HAHN, C.: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 46, S. 143. 1925.

<sup>2)</sup> NAGAMACHI: Acta scholae med. Univ. imp., Kioto Bd. 3, S. 695. 1920.

<sup>3)</sup> SCHKAWEA und SSENTJURIN: Zitiert auf S. 368.

abströmenden Nebennierenflüssigkeit am Kaninchenohr. Auf Grund dieser Versuche wird angenommen, daß die durch Testicularextrakte herbeigeführte Blutdrucksteigerung auch durch die verstärkte Nebennierensekretion mitbedingt ist. C. HAHN<sup>1)</sup> findet, daß sowohl der Alkoholextrakt als auch die ätherlösliche Fraktion des Alkoholextraktes vom Kaninchentestikel bei intravenöser Injektion bei Kaninchen einen pressorischen Blutdruckeffekt hervorrufen. Da die Blutdruckerhöhung in seinen Versuchen ausblieb, wenn die Injektion am spinalen Präparat des Kaninchens (Anlegen der TIGERSTEDTSchen Zange in der oberen Halsregion) vorgenommen wird, schließt er, daß beim intakten Tier die Blutdrucksteigerung durch eine Reizung des medullären vasomotorischen Zentrums bedingt sei. Das nähere Studium seiner Einzelversuche zeigt aber, daß die Injektion der Hodenextrakte erst nach längerer Zeit (10—40 Min.) Blutdruckvariationen und Steigerungen der Pulsfrequenz hervorruft, Erscheinungen, die man in dem gleichen Ausmaße und der gleichen Form bei Blutdruckversuchen am Kaninchen nicht allzu selten beobachten kann. Die Versuche am spinalen Präparate sind auch nicht beweisend, denn hier fehlen ja ohnehin die spontanen Variationen. Aus seinen Versuchen kann die zentral ausgelöste vasoconstrictorische Wirkung der Hodenextrakte keineswegs mit Sicherheit erkannt werden. In Durchströmungsversuchen am LÄWEN-TRENDELENBURGischen Froschpräparat fand HAHN bei Zusatz von Hodenextrakt nach einer anfänglichen unbedeutenden Abnahme eine definitive und deutliche Zunahme der Durchflußmenge, also eine gefäß-erweiternde Wirkung des Extraktes. Er betont die Übereinstimmung mit den Versuchen von CRAWFORD und GEORGE<sup>2)</sup>, in welchen eine Testisemulsion bei Hunden eine Erweiterung der Penisgefäße und der Gefäße der Extremitäten sowie eine Herabsetzung des Blutdruckes bewirkte. In der Gefäßwirkung der Hodenextrakte sehen wir somit auch *keine Konstanz*.

In einer Arbeit von KUDRJAWZEW<sup>3)</sup> (aus dem Laboratorium von DANILEWSKY) wird die Gefäßwirkung alkoholisch-wäßriger Extrakte aus Hoden (und Ovar), des Spermols (und Ovariins) sowie einer Testikular- (und Ovarial-) Durchspülflüssigkeit geprüft und festgestellt, daß das Spermol einen deutlichen, wenn auch dem Ovariin gegenüber wesentlich schwächeren gefäßverengernden Effekt ausübt, während der Testikularflüssigkeit im Gegensatz zur Ovarialflüssigkeit nur eine sehr schwache Wirkung dieser Art eigen ist. Das Kochen beeinflußt die gefäßverengernden Eigenschaften des Ovariins und Spermols wenig, bei den Ovarial- und Testikularflüssigkeiten übt es auf diese Eigenschaften fast keine Wirkung aus.

Den einzigen einwandfreien Beweis einer physiologischen Wirkung der Hodenextrakte können wir bisher nur in den alten Versuchen von ZOTH und PREG<sup>4)</sup> erblicken. Sie konnten unter systematischer Vermeidung jeder Fehlerquelle, insbesondere auch der Suggestion, feststellen, daß die subkutane Injektion eines orchitischen Extraktes, durch eine Woche fortgesetzt, keine Steigerung der Leistungsfähigkeit des neuromuskulären Apparates, ergographisch gemessen, nachweisen läßt, daß eine einwöchige Übung während der gleichen Zeit höchstens eine ganz unbedeutende Steigerung der Leistungsfähigkeit bewirkt, daß aber in der gleichen Zeit eine sehr erhebliche, bis zu 50% der Anfangsleistung gehende Steigerung der Leistungsfähigkeit nachzuweisen ist, wenn während einer einwöchigen Übungsperiode täglich Injek-

1) HAHN, C.: Zitiert auf S. 369.

2) CRAWFORD und GEORGE: Journ. of urol. Bd. 5, S. 89. 1921.

3) KUDRJAWZEW: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 47, S. 568. 1925.

4) ZOTH und PREG: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 62. 1896. — ZOTH und PREG: Ebenda Bd. 69. 1898.

tionen von orchitischem Extrakt gemacht werden. Diese Wirkung ist einerseits durch Verminderung der Ermüdbarkeit und andererseits, und zwar in noch erheblicherem Grade, durch Erhöhung der Erholbarkeit des Muskels bedingt. Die gleichen Ergebnisse zeigten spätere Hantelversuche, so daß ZOTH zu der Schlußfolgerung gelangt ist, daß der Satz: „Injektionen orchitischen Extraktes befördern in außerordentlichem Maße die Wirkung der Muskelübung“ in seiner allgemeinsten Auslegung gilt für beliebig größere oder kleinere Muskelapparate nicht nur in bezug auf die Übungszeit, sondern wahrscheinlich auch in bezug auf die überhaupt erreichbare Höchstleistung.

Die Untersuchung von Hodenextrakten auf die motorischen Nerven und Skelettmuskeln beim Tier ergaben keine Bestätigung dieses Befundes. YOSHIMOTO MISO<sup>1)</sup> untersuchte an *Nervenmuskelpräparaten* vom *M. sartorius* des Frosches die Wirkung verschiedener Organextrakte auf die Nervenerregbarkeit, auf Leitfähigkeit sowie auf das Verhalten des Muskels bei Zusatz solcher Extrakte. Die Nervenerregbarkeit zeigte mit allen Organextrakten eine mit der zunehmenden Konzentration annähernd parallel zunehmende Verminderung, die bei den Extrakten des Hodens und des Ovars am stärksten ausgesprochen war. Am Muskel ist gleichfalls eine depressive Wirkung festzustellen, die aber mit dem Hodenextrakt am geringsten war. Auf Grund seiner Versuche schließt der Autor, daß schon mit Rücksicht auf die angewandten großen Dosen mit ihrem geringen Effekt es kaum wahrscheinlich ist, daß die Inkrete eine spezifische, physiologische Wirkung auf den motorischen Nerven oder den quergestreiften Muskel ausüben. Für die Extrakte des Hodens und Ovars (aus Trockenpräparaten gewonnen) gelangt N. B. EDDY<sup>2)</sup> zu negativen Resultaten an dem mit Ringerlösung durchströmten *Gastrocnemius* des Frosches. Es wird sowohl die Hubhöhe als auch die gesamte Arbeitsleistung nur geringfügig geändert, auf die Ermüdung bleiben diese Extrakte ohne Einfluß.

Wie aus dieser Übersicht der physiologischen Prüfung der Hodenextrakte hervorgeht, ist bisher — abgesehen von dem Versuchsergebnis von ZOTH und PREGL, denen vielleicht auch die Feststellung von A. Löwy über die Wirkung des Spermins auf Nutzeffekt der Muskelarbeit anzureihen wäre — keine physiologisch bewertbare Wirkung solcher Extrakte bekannt, so daß aus diesen Versuchen auf eine Inkretwirkung des Hodens nicht geschlossen werden kann.

Ergebnisreicher in dieser Richtung erscheinen die Versuche, welche auf dem Wege der *Substitution* die Hormonwirkung des Hodens prüfen, die sich also mit der Frage beschäftigen, ob die nach Entfernung des Hodens auftretenden Ausfallserscheinungen durch die Zufuhr von Hodenextrakt beeinflusst werden können. Die schönen Versuche von NUSSBAUM, mit welchen er den sicheren Beweis erbracht hat, daß die männliche Keimdrüse bei Fröschen durch ihr inneres Sekret nicht nur den Genitalapparat, sondern auch die mit dem Fortpflanzungsgeschäfte in Zusammenhang stehenden Brunstorgane mächtig beeinflusst, enthielten bereits den Nachweis der substitutiven Wirkung jener Substanzen, welche in Hoden enthalten sind. Wenn er einem kastrierten Froschmännchen Hodenstücke in den Rückenlymphsack implantierte, hypertrophierten die Brunstorgane, als wäre das Tier nicht kastriert, wobei aber die Hodenstücke nicht einheilten, sondern allmählich resorbiert wurden. Er konnte weiterhin auch zeigen, daß die Injektion von zermalmter Hodensubstanz in den Lymphsack einigemal wiederholt in gleicher Weise wirkte wie die Implantation des ganzen Hodens oder von Hodenstücken. Er bemerkte zwar, daß die Entwicklung der Drüsen und der Epithel-

<sup>1)</sup> YOSHIMOTO MISO: Quart. journ. exp. physiol. Bd. 13, S. 5. 1922.

<sup>2)</sup> EDDY, N. B.: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 432. 1924.

höcker der Daumenschwielen nicht die Mächtigkeit erreichte wie beim normalen Männchen, bezog dies aber auf die relativ kurze Zeit, in der die Wirkung der Hodeninjektionen sich geltend machen konnte. NUSSBAUM war somit zum Schlusse berechtigt, daß der chemische Einfluß nicht nur vom normalen, lebenden Hoden, sondern auch von der im Hoden enthaltenen Substanz ausgeht.

Diese Versuchsergebnisse erhielten durch Versuche von HARMS<sup>1)</sup> eine gewisse Korrektur und Einschränkung. Bei *Rana fusca*-Kastraten konnte weder durch Hoden noch durch Ovariuminjektionen eine Einwirkung auf Daumenschwielen und Drüsen erzielt werden. HARMS erklärte die positiven Versuche daraus, daß die Daumenschwielen und Epithelhöcker der Kastraten in der Jahreszeit, in welcher NUSSBAUM experimentierte, mit und ohne Injektion zunehmen, überdies war die Dauer der Kastration in NUSSBAUMS Versuchen eine kürzere. Aber auch die Versuche von HARMS waren in dem Sinne *positiv*, daß die Hoden und Ovarialinjektionen regelmäßig einen lebhaften *Brunstreiz* erzeugten, der sich in einer Neigung zu Umklammerungsbewegungen äußerte. Zu den gleichen Resultaten gelangte zur selben Zeit E. STEINACH<sup>2)</sup>. Er wies in einer früheren Arbeit nach, daß beim Frosch die Fähigkeit, eine Umklammerung auszuführen, durch die Kastration verhindert wird, daß aber diese Brunsterscheinung jährlich im Winter bei in dauernder Pflege gehaltenen Kastraten wiederkehrt, und zwar in Zusammenhang mit einer makroskopisch erkennbaren Vergrößerung der Daumenschwielen. Diese funktionellen und anatomischen Brunsterscheinungen verschwinden wieder vollkommen nach Ablauf der normalen Brunstperiode. Der Umklammerungsreflex ist, wie GOLTZ festgestellt hat, eine ausgesprochene Brunsterscheinung, darin bestehend, daß der männliche Frosch in der Brunstzeit auf jede Berührung der Brusthaut mit einer krampfhaften Kontraktion der Muskeln der vorderen Extremität, mit einem Umarmen, antwortet.

Nach STEINACH ist die Vorzugsstelle für die Auslösung dieses Reflexes die Daumenschwiele. Daß hierbei keine allgemein gesteigerte Reflexerregbarkeit im Spiele ist, zeigt sich darin, daß die Muskelkontraktion nicht durch jeden Tasteindruck, sondern nur durch einen spezifischen Hautreiz ausgelöst wird, daß ferner die Reflexbewegung sich nur auf eine bestimmte Muskelgruppe erstreckt.

STEINACH fand nun, daß der Umklammerungsreflex auch außerhalb der Brunstzeit ausgelöst werden kann, wenn man die in den Corpora bigemina und im Kleinhirn gelegenen Hemmungszentren durch eine Dekapitation an der Grenze zwischen Oblongata und Mittelhirn oder durch direkte Exstirpation ausschaltet. Der Umklammerungsmechanismus des Froschmännchens außerhalb der Brunstzeit steht demnach unter der Herrschaft eines *Hemmungstonus*, und die Grundbedingung für das Zustandekommen desselben während der Brunstzeit besteht in einer Herabsetzung bzw. Sistierung dieses Hemmungstonus. Nach der Kastration verliert sich die Auslösbarkeit dieses Reflexes im Verlaufe von wenigen Tagen oder Wochen.

Durch *Injektion von Hodensubstanz* normaler Männchen in den Rückenlymphsack konnte auch *bei Kastraten die Umklammerung wieder ausgelöst werden*. Die Auslösbarkeit hielt 3—4 Tage an und konnte durch eine zweite Injektion wieder hervorgerufen werden. Durch Injektion in Intervallen von ca. 10 Tagen konnte diese Brunsterscheinung dauernd aufrechterhalten werden. Auch bei solchen Fröschen, welche, obwohl sie keine Kastraten waren, dennoch zur normalen Zeit

<sup>1)</sup> HARMS: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 27. 1900.

<sup>2)</sup> STEINACH, E.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 551. 1910.

nicht brünstig wurden, den *Impotenten*, hatte die Hodensubstanzinjektion den gleichen Erfolg. Von anderen Organextrakten erzeugte nur die zerriebene Substanz des Zentralnervensystems brünstiger Männchen einen starken, die Ovarialsubstanz einen schwachen Umklammerungstrieb, während Hodensubstanz von Männchen, welche vor einiger Zeit Samen entleert haben, fast unwirksam war.

Diese Versuche, deren wesentliche Ergebnisse von HARMS bestätigt wurden, zeigen, daß im Hoden zumindest zu bestimmten Zeiten eine *spezifische Substanz* enthalten ist, die durch ihre Einwirkung auf das Nervensystem im Sinne der Herabsetzung des Tonus eines dort vorhandenen Hemmungszentrums den Umklammerungsreflex auslöst. Eine ähnliche, wenn auch quantitativ wesentlich schwächer wirkende Substanz findet sich auch in den Ovarien.

Soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, kann aber die den Geschlechtstrieb und seine nervösen Äußerungen betreffende Behauptung *nur für Frösche mit großer Sicherheit* aufgestellt werden. Bei Säugetierkastraten hat bereits STEINACH die Verfütterung von Hodensubstanz versucht, trotz mehrmonatiger Dauer blieben die Versuche völlig ergebnislos; die mit Hodensubstanz gefütterten kastrierten Ratten blieben echte Kastraten in somatischer und funktioneller Richtung.

Über die Wirkung der Hodensubstanz an Kastraten verfüge *ich selbst* über ausgedehnte Erfahrungen. Ich fand zunächst die Versuchsergebnisse von HARMS und STEINACH an Fröschen bestätigt. Man kann durch Injektion von zerriebenen Hoden, wäßrigen Extrakten des frischen Hodens von Fröschen sowie von verschiedenen Säugetieren (Hund, Kaninchen, Meerschweinchen), von Extrakten getrockneter Stierhoden, mit Wasser oder mit Äther oder mit Aceton bereitet, in den Rückenlymphsack injiziert bei Kastraten, die Auslösbarkeit des Umklammerungsreflexes herbeiführen. Der Versuch gelingt am besten zu Zeiten der normalen Brunst, ist aber auch zu anderen Zeiten deutlich positiv, wenn auch in schwächerem Ausmaße. Die hierzu notwendigen Substanzquantitäten sind *sehr geringe*. Von einem Ätherextrakt genügen bereits Mengen, die dem Ausgangsmaterial von 0,3 g frischer Hodensubstanz entsprechen. Mit der doppelten bis dreifachen Menge ist die Reaktion deutlicher bis maximal. Extrakte anderer Organe, mit Ausnahme der Eierstöcke, sind wirkungslos. Die Spezifität und die Wirksamkeit geringer Mengen legen den Gedanken nahe, auf diesem Wege eine Methode zur Erkennung und Wertbestimmung von Keimdrüsenpräparaten im allgemeinen und Hodenextrakten im besonderen auszuarbeiten.

An Säugetierkastraten erwiesen sich Hodenextrakte aller Art zur Herbeiführung von Brunsterscheinungen bei jeder Applikationsweise als ergebnislos. An normalen Tieren ist die Beurteilung einer etwaigen Steigerung der Sexualstimmung und Potenz mit sehr großen Schwierigkeiten verknüpft, so daß eindeutige Ergebnisse kaum erwartet werden können.

Die *Verfütterung von Hodenextrakten* und auch die Zufuhr geeigneter Präparate auf subkutanem Wege habe ich in einer recht ansehnlichen Anzahl von Fällen *am Menschen* versucht, in Fällen von traumatischer und operativer Spätkastration mit ihren typischen Folgen, ferner in Fällen von Eunuchoidismus infolge von kongenitaler Hodenhypoplasie und endlich in Fällen von Potenzstörungen, die einen normalen Genitalbefund oder nur eine geringfügige Mindergröße des Hodens aufwiesen. Die Resultate dieser Behandlungsweise waren keineswegs gleichmäßige, doch waren einzelne Erfahrungen bemerkenswert und im Sinne einer substitutiven Wirksamkeit verwertbar.

In einem Falle von wegen Hodentuberkulose ausgeführter Kastration und in einem zweiten Falle von hochgradigster Hodenhypoplasie sind vorangehend Hodentransplantationen

ausgeführt worden, die nur in ersterem Falle einen vorübergehenden, etwa sechs Wochen anhaltenden Effekt einer Besserung der psychischen Verstimmung und das Auftreten erotischer Träume nebst vereinzelter Erektionen zur Folge hatten. Zur Zeit, als ich diese Patienten sah, waren alle Wirkungen der Hodenimplantation verschwunden, und sie befanden sich in einem trostlosen Zustande. Beide litten psychisch sehr stark unter ihrer Minderwertigkeit, die sich somatisch beim Kastraten durch einen zunehmenden Verlust der männlichen Merkmale und zunehmender Adiposität, beim Hypoplastiker in einem zunehmend mehr kenntlichen infantilen Habitus äußerte. Die Behandlung mit Hodenextrakten (anfänglich Injektionen, später per os Medikation in großen Dosen) hatte bei beiden einen auffallend günstigen Effekt auf die Psyche, den beide sehr intelligenten Patienten wesentlich höher bewerteten als jene der Transplantationen. Der Spätkastrat betonte insbesondere die stimulierende Wirkung auf das Nervensystem, die größere muskuläre Leistungsfähigkeit und die geänderte Stimmung in dem Sinne, daß das Vorhandensein einer gewissen Libido das Minderwertigkeitsgefühl beseitigte, obwohl die sexuelle Betätigungsmöglichkeit fehlte. Einen fast gleichlautenden Bericht über sein Befinden gab auch der Hypoplastiker, und beide erklärten die Medikation andauernd fortzusetzen, wobei beide, um die Suggestionenwirkung auszuschließen, über die Art der zugeführten Substanz völlig im unklaren gelassen wurden. Beim Spätkastraten war neben der Gewichtsabnahme auch eine, wenn auch geringe Besserung in den sekundären Sexusmerkmalen zu konstatieren, während der Hypoplastiker somatisch völlig unbeeinflusst blieb.

Noch auffälliger war der Effekt der Behandlung mit Hodenextrakt bei einem anderen Falle von hochgradiger Keimdrüsenhypoplasie mit typischem Eunuchoidismus. Es handelte sich um einen 32jährigen Mann mit typischer Kastratenstimme und Kastratenhochwuchs, starkem Überwiegen der Unterlänge über die Oberlänge und zugleich charakteristischer Fettablagerung in der Lenden- und Unterbauchgegend; das Gesicht von greisenhaftem Aussehen, die Kopfhare sehr dicht und borstig, keine Spur von Bartbildung. Keine Achselbehaarung und in der Schamgegend nur leichte Lanugobehaarung. Der Penis in seiner Größe und Entwicklung entsprechend dem eines 5—7jährigen Knaben. Hoden links erbsen-, rechts bohngroß. Das Röntgenbild der Sella turcica zeigt eine deutliche Vertiefung gegenüber der Norm. Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen geschlossen. Der Mann litt sehr unter seiner somatischen Minderwertigkeit, um so mehr, als er behauptete, sexuell nicht unempfindlich zu sein, vielmehr einen gewissen Geschlechtstrieb zu empfinden. Die zuerst in Aussicht genommene Hodenimplantation lehnte er ab. Es wurde daher mit einer Hodenmedikation begonnen, die anfänglich in der täglichen Aufnahme von getrockneten Stierhoden in der Menge von ca. 15 g frischer Hodensubstanz entsprechend, später in der Zufuhr eines Ätherextraktes der doppelten Menge frischer Hodensubstanz entsprechend bestand. Bei einer neuerlichen Vorstellung nach 3 monatiger Behandlungsdauer war eine Vergrößerung der Hoden und des Penis deutlich kenntlich, es begann die Entwicklung der Schamhaare in der Form, wie wir es gewöhnlich bei der Pubertätsentwicklung beobachten. Ein anderes deutliches Zeichen der Pubertät zeigte sich an der Wandlung der Beschaffenheit der Kopfhare, die sich viel dünner und seidiger anfühlten, und in einer deutlichen Mutation der Stimme. Die weiter fortgesetzte Behandlung zeitigte das vollentwickelte Bild der Pubertät. Es begann eine anfänglich schwächere, dann allmählich zunehmende Bartentwicklung und schwache Achselhaarbildung. Die Schambehaarung verstärkte sich zunehmend, der Hoden wuchs nach etwa  $\frac{3}{4}$  jähriger Behandlung auf über Taubeneigröße an. Nach etwa einem Jahre berichtete der Patient über die erste nächtliche Pollution mit erotischen Träumen. Nach einer Behandlungsdauer von  $1\frac{1}{2}$  Jahren bot er in seinem Habitus das Bild eines etwa 20—22 jährigen Jünglings. Die Stimme war tief, die Gesichtshaut nicht mehr runzlig, sondern deutlich gespannt, an der Oberlippe und am Kinn ein gut entwickelter Bart, Achselbehaarung mäßig, Schambehaarung ziemlich vollständig, doch von weiblichem Typus, das Genitale von dem Entwicklungsgrade eines 18 jährigen Jünglings, am Vorderarm und Oberschenkel Terminalbehaarung. Nach der Angabe des Patienten bestand eine deutlich entwickelte Libido, es kamen vollständige Erektionen und in etwa 4wöchigen Intervallen nächtliche Pollutionen zustande. Überraschenderweise äußerte er den Wunsch, zu heiraten. Nach einer weiteren halbjährigen Behandlung heiratete er tatsächlich, die Ehe blieb bisher kinderlos.

Dieses überraschende Resultat einer Pubertätsentwicklung bei einem 32jährigen Eunuchoiden blieb allerdings vereinzelt — bei einem Beobachtungsmaterial von etwa einem Dutzend Eunuchoiden konnte ich derartiges nie mehr sehen —, weist aber doch darauf hin, daß mit Hilfe des Hodenextraktes unter Umständen, die uns allerdings heute noch nicht bekannt sind, die Gesamtentwicklung des Keimdrüsenapparates und der sekundären Charaktere sowie die Ausbildung jener nervösen Mechanismen, die dem Sexualtrieb und der Sexual-

betätigung zugrunde liegen, herbeigeführt werden kann. Die Einwirkung der medikamentös verabreichten Hodensubstanz auf den Sexualtrieb und die Potenz sowie auf jene Störungen, die das Klimakterium virile in mannigfachen Erscheinungsweisen zeigt, kann nach meinen Erfahrungen nicht bezweifelt werden. Die hinreichend lange Zufuhr entsprechend großer Mengen ist fast stets, wenn auch im Einzelfalle in differentem Ausmaße, von Erfolg begleitet, der sich nicht nur in einer Zunahme der Potenz, sondern auch objektiv durch eine Zunahme des Hodenturgors und der besseren Durchblutung der äußeren Genitalien nachweisen läßt.

Über die Einwirkung von Hodenausgüßen auf den *Sexualapparat und die sekundären Sexuscharaktere* liegen bereits einige ältere experimentelle Erfahrungen vor, die, in der neueren Zeit nicht nachgeprüft, mehr oder weniger vergessen wurden.

Es sei zunächst an die bisher nicht weiter nachgeprüfte Angabe von SERRALACH und PARÈS<sup>1)</sup> erinnert, daß die intravenöse Injektion einer Glycerinemulsion des Hodens an der Harnblase Veränderungen herbeiführt, wie sie dem genitovesiculären Reflex entsprechen. Nach der Hodeninjektion beobachteten diese Experimentatoren bei Hunden dieselben Erscheinungen an der Blase wie bei der Samenejaculation. Es trat ein muskulärer Verschuß des Blasenhalsses nebst einer Erschlaffung der Blasenwand ein, so daß die Kapazität der Blase vermehrt, ihre Entleerung jedoch vermindert war.

C. E. WALKER<sup>2)</sup> konnte bereits 1900 zeigen, daß man bei kastrierten Hunden die Prostataatrophie durch subkutane Injektion von Hodensaft verhindern kann, eine Angabe, die später mehrfach bestätigt, aber auch bestritten wurde. BOUIN und ANCEL<sup>3)</sup> haben, ausgehend von der von ihnen begründeten Lehre, daß das *interstitielle Gewebe der inkretorische Anteil des Hodens sei*, aus ektopischen, kein seminiferes Gewebe enthaltenden Hoden Extrakte bereitet und mit dieser von ihnen *Diasthenin* genannten Substanz bei kastrierten Meerschweinchen nicht nur die Entwicklungshemmung des Penis und der Samenblasen aufhalten, sondern auch eine Hemmung des Wachstums der langen Röhrenknochen erzielen können. Die injizierten Tiere hatten wohl längere Extremitätenknochen und zugleich ein größeres Gewicht als normale, doch kürzere Knochen und geringeres Körpergewicht als kastrierte, nichtinjizierte Tiere. Die von FICHERA<sup>4)</sup> zuerst beschriebene typische Kastrationsfolge, die *Hypertrophie der Hypophyse*, konnte er durch subkutane Injektion von Hodenextrakten rückgängig machen. Es trat regelmäßig eine Verkleinerung und Verminderung der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen ein. Wurden die Injektionen sistiert, dann sah man wieder Hypophysen mit Zeichen der Hyperaktivität. BARNABÒ<sup>5)</sup> bestätigte diesen Befund und ergänzte ihn noch dahin, daß Extrakte aus Hoden, welche durch vorhergehende Resektion des Vas deferens zur Atrophie gebracht worden waren, sich trotz ihres großen Gehaltes an interstitiellen Zellen zur Verhinderung der Hypophysenveränderungen als unwirksam erwiesen. Die Gegenüberstellung der Versuchsergebnisse von BOUIN und ANCEL und von BARNABÒ weist wohl deutlich darauf hin, daß durch Extraktversuche eine Entscheidung darüber, welcher Gewebsanteil des Hodens das Inkret produziere, nicht getroffen werden kann.

Ältere Angaben über die Beeinflussung der *sekundären Charaktere und des Wachstums durch Hodenextrakte bei Kapaunen* liegen auch vor. So berichtet

1) SERRALACH und PARÈS: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 790. 1907.

2) WALKER, C. E.: Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 11. 1900.

3) BOUIN und ANCEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61. 1906.

4) FICHERA: Policlinico, sez. chir. 1905. — FICHERA: Arch. ital. de biol. Bd. 43. 1905.

5) BARNABÒ: Policlinico, sez. chir. 1912 u. 1913.

A. LOEWY<sup>1)</sup>, daß durch Verfütterung von Hodensubstanz ein stärkeres Wachstum der Kämme und Bartlappen bei Kapaunen als bei kastrierten Kontrolltieren beobachtet werden konnte. Er fand auch, daß die von SELLEHEIM beschriebenen Eigentümlichkeiten des Skeletts nicht in Erscheinung treten, wenn man junge Kapaune mit Hodensubstanz füttert. In den Versuchen von SMITH und CROCKER<sup>2)</sup> zeigte sich auch nach der Injektion von wässerigen Extrakten des Hodens vom Hahn in das subkutane Gewebe von Hähnen ein stärkeres Wachstum des Kammes und der Bartlappen, eine größere Brillanz der Hals- und Schwanzfedern, eine Einschränkung der Eiproduktion und zuweilen sogar homosexuelle Triebhandlungen. Doch wies schon SMITH darauf hin, daß analoge Veränderungen am Kamm und den Bartlappen bei Hähnen auch ohne Hodenextraktinjektionen vorkommen. Die auf die Hühnerkastraten bezüglichen Angaben bedürfen aber auf Grund neuerer Forschungen, über die an anderer Stelle (von KNUD SAND) berichtet wird, einer nochmaligen Nachprüfung.

Neuestens untersuchte SSENTJURIN<sup>3)</sup> im Anschluß an seine früher erwähnten Versuche die Einwirkung der mit Hilfe der Durchspülung des Rinder- und Pferd Hodens mit Ringerlösung gewonnenen Testikularflüssigkeit auf die sekundären Geschlechtsmerkmale der kastrierten Hähne und fand, daß große Dosen, täglich injiziert, eine hemmende Wirkung auf die Abnahme der Kammgröße nach der Kastration ausüben. Bei diesen Versuchen war er auch bemüht, eine Methode zur Wertbestimmung der Testikularflüssigkeit auszuarbeiten. Er ging von der Angabe MANOILOFFS<sup>4)</sup> aus, daß Rosanilinfarben durch männliches Blut entfärbt werden, während weibliches Blut eine solche Entfärbung nicht ergibt. Er fand nun, daß die Testikularflüssigkeit Lichtgrün beim Hinzufügen einer Ätzlauge innerhalb 1 Minute entfärbt, während die reine Ringer-Lockelösung eine Entfärbung erst etwa in 7 Minuten zustandebringt. Da er nun einen Parallelismus der Entfärbungsgeschwindigkeit mit der physiologischen Aktivität der Testikularflüssigkeit nachweisen konnte, ist SSENTJURIN der Meinung, daß diese Reaktion die Konzentration verschiedener Portionen der Testikularflüssigkeit schnell zu vergleichen erlaubt.

Über die MANOILOFFSche Reaktion und ihre Verwendbarkeit zum Nachweis von Hormonsubstanzen verfügen wir über *eigene Erfahrungen*. Die nach der ursprünglichen Vorschrift ausgeführte Reaktion trat in unseren Versuchen mit Blut, soweit es nicht hämolysiert war, tatsächlich ein, d. h. männliches Blut entfärbte, weibliches nicht. Da jedoch die Entfärbung des Reagens auch ohne Blutzusatz in ungefähr der gleichen Zeit und Weise eintrat, waren wir zur Annahme geneigt, daß das Charakteristische der Reaktion nicht in der Entfärbung durch das männliche, sondern in der Hemmung der Entfärbung durch das weibliche Blut bestehe. Die Prüfungen verschiedener Organextrakte in der Form der Optone ergaben jedoch, daß Testes-, Ovarien-, Placenta- Corpus-luteum-, Thyreoideaoptone alle in der gleichen Weise entfärbten. Bei der Prüfung der Modifikation von SSENTJURIN mit Lichtgrün zeigte sich, daß weder Testisopton noch Testoglandol noch auch ein wässriger Extrakt von frischen Hoden eine Entfärbung hervorriefen, daß aber ein Alkoholätherextrakt von getrockneter Hodensubstanz prompt entfärbte. Weder Alkohol noch Äther allein hatten die gleiche Wirkung. Auf Grund dieser Versuche kann ich der Entfärbungsreaktion zum Nachweise der Testikularsubstanz keinen Wert beimessen.

<sup>1)</sup> LOEWY, A.: *Ergebn. d. Physiol.* 1903.

<sup>2)</sup> SMITH u. CROCKER: *New York med. journ.* Bd. 98, S. 1. 1913.

<sup>3)</sup> SSENTJURIN: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 48, S. 712. 19126.

<sup>4)</sup> MANOILOFF: *Münch. med. Wochenschr.* Nr. 51, S. 1784. 1924.

Die substitutive Wirkung des Hodenextraktes bei der nach der Kastration eintretenden *Verminderung des Stoffumsatzes* wurde an Hunden von LOEWY und RICHTER geprüft. Sie fanden, daß die subkutane oder per-os-Zufuhr von Hodensubstanz den gesunkenen Stoffwechsel wieder zu heben imstande ist, nicht nur bis zur Norm, sondern auch noch weiter darüber hinaus, und erst im Verlaufe von 1—2 Wochen sinkt er wieder auf sein altes Niveau. Die Ovarialsubstanz erwies sich hierbei erheblich wirksamer als die Hodensubstanz, denn die erstere steigert den Stoffwechsel beim weiblichen wie beim männlichen Kastraten, während die letztere nur beim männlichen Tier und auch hier weniger als die Ovarialsubstanz, beim weiblichen Tier hingegen nicht deutlich wirkt. Über die chemische Beschaffenheit des Stoffwechsel anregenden Stoffes ergab sich aus ihren Versuchen nur so viel, daß das wirksame Prinzip des Hodens oder mindestens ein auf den Stoffwechsel wirkendes Prinzip desselben in dem Spermium Poehl vorhanden, dessen Injektion den Stoffwechsel kastrierter männlicher Hunde ebenso steigert wie die Zufuhr von Hodensubstanz.

Die Akten über den *substitutiven Effekt* der Hodenextrakte auf den Stoffwechsel sind jedoch keineswegs als abgeschlossen zu betrachten. H. BERTSCH<sup>1)</sup> fand (unter ASHERS Leitung) beim Kaninchen keine Änderung des respiratorischen Stoffwechsels nach der Kastration und konnte auch durch subkutane Injektion von Hodenextrakt bei einem kastrierten Männchen keinen Effekt auf den Stoffwechsel erzielen. TSUBURA<sup>2)</sup> verzeichnet in einem Versuche beim kastrierten Kaninchenmännchen nach Verfütterung von getrockneter Hodensubstanz eine Umsatzsteigerung, die er aber mit Rücksicht auf die in diesem Versuche bestehende niedrige Umgebungstemperatur nicht als beweisend ansieht und so zur Schlußfolgerung gelangt, daß die Verfütterung der Hodensubstanz beim Kastraten auf den Stoffwechsel unwirksam sei. In den Versuchen von A. WEIL<sup>3)</sup> wurde an Kaninchen die CO<sub>2</sub>-Ausscheidung in kurzen 20-Minuten-Perioden gemessen und festgestellt, daß subkutane Injektionen von Rinderhodenextrakten (entsprechend 30 g frischen Organs pro kg Körpergewicht) eine Veränderung der CO<sub>2</sub>-Kurve, plötzlichen Abfall und steilen Wiederanstieg über die Norm innerhalb zweier Stunden nach der Injektion erzeugen. Diese Wirkungen treten jedoch nur bei nicht geschlechtsreifen Männchen, männlichen Kastraten und trächtigen Weibchen, nicht aber bei erwachsenen Männchen und Weibchen ein, so daß sie von WEIL als geschlechtsspezifisch betrachtet werden. Wie bereits früher erwähnt, erzeugt die subkutane Einspritzung von Keimdrüsenextrakt nervöse Erscheinungen, die jedoch bei älteren Extrakten nicht angetroffen werden, während ihre Einwirkung auf den Gasstoffwechsel bestehen bleibt.

Über die Wirkung der Hodenextrakte im Tierexperiment und am Menschen sind aus der Klinik von WAGNER-JAUREGG in allerletzter Zeit Untersuchungen von O. KAUDERS<sup>4)</sup> erschienen, die nach manchen Richtungen sehr bemerkenswerte Resultate zeigen. Er bestimmte zunächst jene Menge von getrockneter Hodensubstanz, die irgendwelche sichtbare Wirkungen an Ratten hervorruft, und stellte fest, daß die Verfütterung einer einfach getrockneten und pulverisierten Hodensubstanz, Testosan, an männliche und weibliche Ratten durch mehrere Wochen in steigender Dosis bis zu 2,5 g frischer Drüse entsprechend, völlig wirkungslos war. Erst die andauernde Verfütterung von extrem hohen Dosen getrockneter Hodensubstanz (täglich Mengen von über 7 g frischer Drüse entsprechend)

<sup>1)</sup> BERTSCH, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 106, S. 37. 1920.

<sup>2)</sup> TSUBURA: Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 291. 1923.

<sup>3)</sup> WEIL, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 33. 1920.

<sup>4)</sup> KAUDERS, O.: Wien. klin. Wochenschr. 6. u. 13. August 1925.

zeigte toxische Wirkungen, bestehend in einer verminderten Freßlust, Apathie und Gewichtsabnahme, von denen sich die Tiere nach Unterbrechung der Überdosierung bald wieder erholten. Unter der andauernden Wirkung so hoher Hodentrockensubstanzdosen zeigten sich Veränderungen insbesondere an den Keimdrüsen der Versuchsratten, weniger deutlich an den Ovarien<sup>1)</sup>, obwohl auch hier eine ausgesprochene Follikelarmut und stellenweise degenerative Schädigung der vorhandenen Follikel vorlag, viel deutlicher aber an den Hoden. Hier fand sich schwere regionäre degenerative Atrophie des Keimepithels bis zur völligen Verödung. Die samenbildenden Zellen sind in den meistens atrophischen Kanälchen restlos verschwunden, und nur einzelne SERTOLISCHE Zellen sind zurückgeblieben. Zwischen den atrophischen Kanälchen finden sich auch einzelne mit zum Teil erhaltenen Keimepithel und sogar einige mit Spermatogenese. Das Zwischengewebe ist nicht auffällig vermehrt, dagegen schiebt sich hyalinisiertes Bindegewebe allenthalben zwischen die Kanälchen ein. Diesen Befund einer Inaktivitätsatrophie betrachtet KAUDERS als eine geschlechtsspezifische Wirkung des verfütterten Stierhodens. Am auffallendsten waren die Befunde an den vasoligierten Hoden gleichzeitig operierter und gleichzeitig getöteter Versuchstiere, von denen das eine andauernd mit Hodentrockensubstanz gefüttert wurde, während das andere ungefüttert blieb. Die Vasoligatur erzeugt bei der Ratte schwere degenerative Erscheinungen und Atrophie des Keimepithels mit deutlicher Vermehrung des Zwischengewebes. Die Regeneration des Keimepithels ist nur ganz vereinzelt zu beobachten. Bei dem gefütterten Tier ist aber das Epithel zu dieser Zeit schon völlig regeneriert, mehrschichtig und in voller Aktivität mit Spermatogenese. Das Zwischengewebe hat an Menge deutlich abgenommen und ist nur noch in einzelnen Inseln anzutreffen. Diese unter Hodenfütterung ganz außerordentlich beschleunigte Regeneration des durch Vasoligatur degenerierten Hodens und die Unwirksamkeit der Fütterung mit getrockneter Ovariensubstanz auf den Hoden beweisen weiter die geschlechtsspezifische Wirksamkeit der Hodensubstanz.

Aus diesen experimentellen Befunden wurden für die klinische Anwendung der Hodenpräparate zwei wichtige Schlußfolgerungen gezogen. Zunächst muß die bisherige Dosierung geändert werden, denn es können sich nur große Dosen als wirksam erweisen. Auf Grund klinischer Vorversuche gelangt KAUDERS zu dem Zwanzigfachen der bisher üblichen Dosierung als wirksamer Durchschnittsdosis. Er gibt eine Trockensubstanzmenge von 3 g entsprechend 24 g frischer Hodensubstanz als tägliches Quantum. Die zweite Schlußfolgerung betrifft die Indikationen der klinischen Anwendung der Hodentherapie. Sie soll in Anwendung gezogen werden, wenn eine primäre funktionelle Minderleistung oder eine durch anatomische Schädigung bedingte Funktionsabnahme vorliegt. Versuche der Hodensubstanzfütterung bei komplettem Hodenmangel oder bei kongenitaler Hodenhypoplasie blieben erfolglos schon deswegen, weil derartige Fälle mit schweren Ausfallserscheinungen durch eine kurze, 2—3 Monate dauernde Behandlung von vornherein kaum gebessert werden könnten. Überraschend günstige Erfolge wurden bei der Behandlung von Potenzstörungen beobachtet. Es handelte sich dabei um ausgewählte Fälle schwerer Potenzstörungen auf organischer Basis. Die Behandlungsergebnisse waren einige Male komplette Heilerfolge mit Wiedergewinnung normaler sexueller Betätigung. Die meisten Fälle zeigten eine merkliche Besserung der Sexualschwäche, und bis auf zwei komplette

<sup>1)</sup> F. LAGRANGE (Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 179, S. 923. 1924) fand nach Injektionen von 0,1—0,2 frischem Hodenextrakt bei weiblichen Kaninchen eine hochgradige Atrophie der Ovarien (Organgewicht 37—130 mg gegenüber 125—800 mg der Norm), die mit einer mehrere Monate andauernden Sterilität einhergeht.

Versager zeigen alle 12 behandelten Fälle mehr oder weniger günstige Fortschritte im positiven Sinne. Die ersten Zeichen der beginnenden Besserung stellen sich schon in der ersten und zweiten Woche ein und steigern sich im Verlaufe der weiteren Behandlung. Von Erwägungen über den Zusammenhang der Schizophrenie mit gestörter Funktion der Keimdrüsen ausgehend, behandelte KAUDERS auch Fälle von männlicher Schizophrenie mit hohen Hodentrockensubstanzdosen mit anscheinend gutem Erfolg.

Die Mitteilung von KAUDERS bringt die erste Kunde über die Beeinflussung der strukturellen Beeinflussung des Hodens durch Hodenextrakte. Seine klinischen Versuche bestätigen die vorher erörterten eigenen Erfahrungen. Am wichtigsten scheint mir der experimentelle Nachweis, daß nur große Mengen der Hodensubstanz ihre Wirkung auf die Keimdrüsen und auf die Substitution von Ausfallserscheinungen entfalten können.

Von besonderem Interesse ist es, daß O. ZOTH in einer vor kurzem erschienenen Mitteilung<sup>1)</sup> darüber berichtet, daß er an sich selbst mit vereinzelt unterbrechungen die BROWN-SEQUARDSchen Hodensaftinjektionen jahrzehntelang verwendete. Aus seinem Berichte geht hervor, daß eine Verzögerung des Alterns und eine Hebung der Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten trotz mehrfacher ungünstiger Einflüsse an ihm selbst zu konstatieren waren, so daß er die Durchführung größerer Versuchsreihen als wünschenswert bezeichnet.

Hier sei noch in Kürze auf eine mir nur aus einem Referate bekannt gewordene Mitteilung von MENTZ v. KROGH<sup>2)</sup> über Sexualhormone hingewiesen. Aus Hoden von Hammeln und Ziegenböcken gewann er Extrakte in der Form einer wasserklaren Flüssigkeit, die 10% Glycerin und 0,5% Carbolsäure enthielt. Jeder Kubikzentimeter entsprach 0,1 g frischer Hodensubstanz. Von dieser Flüssigkeit, die schwache Eiweißreaktion gibt, wurden im allgemeinen 10 Injektionen (2 ccm täglich) an gesunde und kranke Menschen verabreicht. Im Selbstversuch konnte ein Gefühl der Euphorie, Wärmegefühl und Turgescenz der Haut beobachtet werden. Bei Greisen riefen die Einspritzungen nur ungünstige Wirkungen eines nervösen Reizzustandes hervor. Die Wirkungen bei Männern und Frauen waren im allgemeinen die gleichen, nur fand bei ersteren eine direkte Beeinflussung der Genitalsphäre nicht statt, während bei Frauen ein früheres Auftreten und Verstärkung der Menstruation sowie günstige Effekte bei Dysmenorrhöe beobachtet werden konnten. Die Injektionen haben den Blutdruck im Sinne einer Herabsetzung um 15–25 mm Hg beeinflußt, doch tritt diese Wirkung bei ganz jungen Leuten nicht ein. Hand in Hand mit der körperlichen Stimulierung war eine Vermehrung des Appetites, besserer Schlaf und Regelung der Verdauung zu konstatieren. Verf. glaubt, daß die vorsichtige systematische Anwendung von Organextrakten bei verschiedenen vor allem chronischen Krankheiten unsere therapeutischen Hilfsmittel um wertvolle Stoffe zu bereichern imstande sein wird.

Aus der hier gegebenen Übersicht der experimentellen und klinischen Prüfung der Hodenextraktwirkungen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Eine spezifische physiologische Wirkung der Hodenextrakte ist an normalen Tieren nicht nachzuweisen. Der *Zoth-Pregl-Effekt* ist wahrscheinlich als physiologischer zu betrachten, doch zum methodischen Nachweis und zur Wertbestimmung von Hodenextrakten kaum verwertbar. Er weist immerhin auf eine therapeutische Verwertbarkeit der Hodenextrakte (zum mindesten in

<sup>1)</sup> ZOTH, O.: Wien. klin. Wochenschr. 24. September 1925.

<sup>2)</sup> KROGH, MENTZ v.: Norsk magaz. f. laegevidenskaben Bd. 85, S. 1. 1924; ref. Physiol. Berichte Bd. 27, S. 176. 1924.

Form subkutaner Injektionen) zur Steigerung der Leistungsfähigkeit des neuromuskulären Systems hin. Die Befunde von O. KAUDERS sprechen für einen toxischen Effekt der Hodensubstanz auf die Hodenstruktur und sind einer weiteren Prüfung bedürftig.

2. Die substitutive Wirkung der Hodenextrakte ist am deutlichsten an kastrierten Fröschen durch die Auslösbarkeit des Umklammerungsreflexes nachzuweisen und könnte zur methodischen Auswertung von Hodenpräparat benutzt werden. Der substitutive Effekt auf die somatischen Merkmale der Säugetierkastraten ist bisher nicht mit Sicherheit festgestellt. Bemerkenswert ist die regenerative Wirkung der Hodenextrakte auf den vasoligierten Hoden.

3. Der substitutive Effekt auf die Ausfallserscheinungen der Hodenfunktion bei Keimdrüsenhypoplasie, ferner im Klimakterium virile sowie bei Funktionsstörungen des Sexualtriebes und der Potenz beim Menschen ist auf Grund der vorliegenden Erfahrungen bei entsprechend gewählten Fällen und bei entsprechend hoher Dosierung nicht zu bezweifeln.

Für die inkretorische Tätigkeit des Hodens liefern die bisherigen Feststellungen über die Hodenextraktwirkungen zwar keine strikten Beweise, doch immerhin nicht zu unterschätzende Beweisstücke.

Über die chemische Zusammensetzung des oder der Wirkstoffe des Hodenextraktes ist bisher nichts Näheres bekannt.

## II. Ovarienextrakte.

Das Studium der Wirkung der im Eierstockgewebe enthaltenen und aus ihm gewinnbaren Substanzen ist für die inkretorische Wirkung der Keimdrüsen von vornherein aussichtsreicher als jenes der Hodensubstanzen. Im weiblichen Organismus sind uns eine Reihe von Vorgängen bekannt, die kaum anders als von der Inkretion des Ovars abhängig betrachtet werden können. Bei Tieren finden wir zwar bei beiden Geschlechtern jahreszeitliche Variationen des Sexualtriebes, die sog. *Brunst*, die mit auffälligen Veränderungen in der Beschaffenheit und Leistungsfähigkeit des Körpers einhergeht. Bei den weiblichen Tieren sind jedoch diese zyklischen Variationen besonders in der Genitalsphäre deutlicher ausgeprägt und führen die Bezeichnung der *östrischen Zyklen*. Nach der zuerst von HEAPE<sup>1)</sup> getroffenen Einteilung unterscheidet man das *Anoestrum*, jene relativ lange Zeitperiode, während welcher sich die Generationsorgane in einem relativen Ruhezustande befinden, der Uterus normal und blutleer ist und eine Bereitschaft zur Kopulation nicht besteht. Hierauf folgt das *Prooestrum*, gekennzeichnet durch eine Hyperämie des Uterus und unter Umständen auch durch Hämorrhagien, in der folgenden Periode des *Oestrum* wird die Höhe dieses Prozesses erreicht, zugleich ist der Geschlechtstrieb maximal gesteigert und die Kopulation führt zur Befruchtung — wahrscheinlich bei den meisten Säugern nur in dieser Periode. Nach erfolgter Befruchtung kommt die Gestation, das Puerperium und die Lactation, der dann das neue Anoestrum (bei manchen Tierarten das nächste Prooestrum) folgt. Ist keine Konzeption eingetreten, dann ist die nächste Periode das *Metooestrum*, in welchem die allmähliche Rückkehr des Generationsapparates zur Norm erfolgt. Es gibt *monöstrische* Tierarten, bei welchen während einer Sexualseason nur ein *Oestrus* eintritt, während bei den *polyöstrischen* Tieren die Zyklen rasch aufeinanderfolgend sich wiederholen. Bei den höheren Affen und bei Menschen sind die zyklischen Veränderungen in den Generationsorganen, die überdies mit *Wellenbewegungen* in den

<sup>1)</sup> HEAPE: Quart. Journ. of Microscop. Science Bd. 44. 1900.

meisten Lebensprozessen verknüpft sind, um die in vierwöchentlichen Intervallen aufeinanderfolgenden *menstruellen Blutungen* gruppiert.

Diese vom Eierstock abhängigen Zyklen bieten mit ihren zahlreichen charakteristischen Merkmalen die Handhabe einer Untersuchung ihrer Beeinflussbarkeit durch Stoffe aus dem Eierstock. Die weniger faßbaren Brunsterscheinungen der männlichen Tiere sind, wie wir gesehen haben, zu derlei Feststellungen nur in sehr beschränktem Maße geeignet.

Im weiblichen Organismus kennen wir ferner einen ziemlich genau umschriebenen Abschnitt, die Menopause oder das Klimakterium, in welchem mit dem Aufhören der reproduktiven Fähigkeit auch die Zyklen in den Generationsorganen nach einer vorübergehenden Phase der Unregelmäßigkeit vollständig sistieren. Auch hier ist eine Möglichkeit gegeben, die physiologischen und morphologischen Veränderungen durch Ovarialstoffe zu beeinflussen, also eine Substitution von Ausfallserscheinungen zu versuchen, die man nicht auf dem eingreifenden Weg der Kastration erzeugt hat.

Beim Ovar ist ferner die Gelegenheit gegeben, jene Gewebsanteile, denen die inkretorische Funktion zukommt, in weitem Ausmaße zu isolieren. Man kann mit dem Stroma und den unreifen Follikeln des noch nicht geschlechtsreifen Eierstocks oder mit dem reifen Eierstocke, seinen reifen Follikeln und gelben Körpern oder schließlich mit dem gelben Körper allein arbeiten, um die Wirkstoffe aus diesen einzelnen Anteilen zu gewinnen versuchen. Da das Versuchsmaterial in differenzierter Form in größerer Menge leichter zu beschaffen ist, wird es auch begreiflich, daß man über *das* bzw. *die* Ovarialhormone in bezug auf ihre chemische Zusammensetzung schon heute wenigstens einigermaßen orientiert ist. Die komplexe strukturelle Beschaffenheit des Ovarialgewebes, die für die einzelnen Bestandteile notwendigerweise verwendeten verschiedenen Gewinnungsweisen der Substanz und schließlich vielleicht auch die differente Wirkungsweise der Inkretstoffe haben zur Folge, daß die Ovarialinkrete bisher keineswegs eindeutig definierbar sind. Hierzu kommt noch das hier stark ins Gewicht fallende Moment der voreiligen Schlußfolgerungen aus Extraktwirkungen auf physiologische Wirkungsweise. Selbst nach einer kritischen Sichtung ist das in der Literatur über die Ovarialextrakte niedergelegte Material überaus umfangreich, und es wird sich daher hier noch mehr als bei den Hodenextrakten empfehlen, die allgemeinen gewissermaßen pharmakodynamischen Wirkungen von den substitutiven und demnach vom Standpunkte der Inkretion physiologischen zu trennen.

Allgemeinwirkungen der Ovarialextrakte. Die Frage, ob den Ovarialextrakten eine allgemein toxische Wirkung zukommt, läßt sich trotz zahlreicher Untersuchungen über diese Frage nicht endgültig beantworten. Für solche Giftwirkungen kommt zunächst der Umstand in Betracht, ob das Ovarialgewebe als solches ohne Corpora lutea oder Ovarien mit reichlichen gelben Körpern, evtl. die letzteren selbst als Ausgangsmaterial benutzt wurden. Noch wichtiger ist aber die Applikationsweise und die Dosierung. Im allgemeinen kann behauptet werden, daß die Verfütterung und die subkutane Injektion von Ovarialextrakten selbst in großen Dosen keine allgemeinen Vergiftungssymptome hervorrufen, denn nur vereinzelt finden sich Angaben über Intoxikationserscheinungen nach diesen Applikationsweisen. Die *intravenöse* Einverleibung hingegen erweist sich vielfach *giftig*, wenn auch hier beträchtliche Unterschiede vermerkt werden, je nachdem man Gesamtovar oder Corpora lutea extrahiert hat. LAMBERT<sup>1)</sup> gelangte auf Grund vergleichender Unter-

<sup>1)</sup> LAMBERT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 62, S. 18. 1907.

suchungen zu dem Schlusse, daß Ovarienextrakte, sofern im Ausgangsmaterial keine Corpora lutea vorhanden war, weder toxische noch irgendwelche physiologische Wirkungen aufweisen, daß aber Extrakte aus dem gelben Körper giftig sind. Er verwandte das Corpus luteum des Kuhovars, zerkleinert, mit physiologischer Kochsalzlösung oder RINGERScher Flüssigkeit einige Stunden extrahiert, filtriert und neutralisiert. Ein solcher Corpusluteum-Extrakt erzeugte bei Fröschen in den Rückenlymphsack gebracht, eine Paresse der Körpermuskulatur mit zunehmender Verlangsamung und schließlichem Stillstande der Atmung und Verlangsamung der Herzstätigkeit; bei nicht zu großen Dosen konnten sich die gelähmten Tiere nach mehreren Stunden wieder erholen. Während der Lähmung bestand bei unveränderter Muskeleerregbarkeit eine Abnahme der nervösen Erregbarkeit. Bei Säugetieren (Hund und Kaninchen) erwies sich die *subkutane* Injektion als völlig *wirkungslos*. Nach der intravenösen Injektion traten Störungen in der Zirkulation und der Herzstätigkeit mit Blutdrucksenkung, eine Veränderung im Atemtypus, heftige Krämpfe, die in einem Tetanus endigten, auf. Die Autopsie zeigte neben starker Hyperämie der Eingeweide und der Lunge Ecchymosen, Blutungen sowie blutige Transsudationen in die serösen Höhlen.

Wie schon aus dieser Schilderung hervorgeht und wie auch eigene Versuche bewiesen, liegt hier eine akute Erstickung mit dem charakteristischen vitalen und postmortalen Erscheinungen einer solchen vor. Als Ursache des Erstickungstodes können die *intravasculären Gerinnungen* angesprochen werden, die man weit ausgedehnt im Herzen und in den Gefäßen, vor allem auch des Kopfes antrifft. In diesem Sinne sprechen auch die Beobachtungen, daß man die schweren zum Tode führenden Erscheinungen nur dann antrifft, wenn relativ große Dosen mit einer gewissen Geschwindigkeit intravenös injiziert werden. Das Ausgangsmaterial und seine Zubereitung ist insofern von Bedeutung, als frisch bereitete Extrakte aus corpusluteum-haltigen Ovarien äußerst giftig sind, daß ferner Extrakte aus dem Corpus luteum graviditatis der Kühe zwar schon in geringerer Dosis giftig wirken, aber den Tod im allgemeinen nicht herbeiführen. CHAMPY und GLEY<sup>1)</sup> konnten durch eine einmalige Injektion einer kleinen Menge eines Corpusluteum-Extraktes Kaninchen innerhalb 15 Minuten dauernd gegen hohe Extrakt Dosen immunisieren (*Tachyphylaxie*). Die in der Literatur noch vielfach vorkommenden Angaben [FERRONI<sup>2)</sup>, LIVON<sup>3)</sup>, R. T. FRANK<sup>4)</sup>] über eine Toxizität der Ovarialextrakte beziehen sich fast ausnahmslos auf intravenöse Injektion. A. WEIL<sup>5)</sup> gibt an, daß ebenso wie frische Hoden- auch Ovarienextrakte bei subkutaner Einspritzung typische nervöse Erscheinungen hervorrufen, die geschlechtsspezifisch sein sollen und mit alten Extrakten nicht mehr hervorgerufen werden können. In *eigenen Versuchen* konnten toxische Erscheinungen nach subkutaner Injektion weder mit Hoden- noch mit Ovarienextrakten hervorgerufen werden.

In engem Zusammenhang mit den allgemein toxischen Wirkungen der Ovarialextrakte bei intravenöser Injektion stehen die Angaben über die Wirkung solcher *Extrakte auf die Zirkulation*. Beim Studium der hämodynamischen Wirkungen findet die intravenöse Zufuhr in erster Reihe Anwendung. Wir finden bereits eine Reihe von älteren Angaben, denen zufolge die intravenöse Injektion von Preßsäften oder wässrigen Extrakten des Ovars eine Blutdruck-

<sup>1)</sup> CHAMPY u. GLEY: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 159. 1911.

<sup>2)</sup> FERRONI, E.: Folia gynaecol. Bd. 1, S. 67. 1908.

<sup>3)</sup> LIVON, C.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 549. 1909.

<sup>4)</sup> FRANK, R. T.: Arch. of internal med. Bd. 6, S. 314. 1910.

<sup>5)</sup> WEIL, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 33. 1920.

senkung mit Beschleunigung der Pulsfrequenz hervorruft. Nach HALLION<sup>1)</sup> erzeugen Extrakte aus dem getrockneten Ovar in der Menge von 5 mg intravenös injiziert, bei Hunden eine Senkung des arteriellen Blutdruckes mit Abnahme des Volumens der Niere und der Nasenschleimhaut, während zugleich die Schilddrüse nach einer vorübergehenden Volumsverminderung eine starke Volumszunahme aufweist, die durch eine spezifische vasodilatatorische Aktion des Ovarialextraktes auf die Schilddrüse bedingt sein soll. Ausgedehnte Untersuchungen liegen hier von SCHICKELE<sup>2)</sup> vor. Er findet, daß Preßsäfte aus Ovar, Corpus luteum und Uterus des Rindes, durch Auspressen unter hohem Druck gewonnen, dann zentrifugiert und filtriert, bei Hunden und Kaninchen nach intravenöser Injektion eine rasch eintretende und lang anhaltende Blutdrucksenkung bewirken, die als Ausdruck der Erweiterung peripherer Gefäße zu betrachten ist, während die Herztätigkeit, Atmung und das Zentralnervensystem unbeeinflusst bleiben. Erst größere Mengen haben eine Verlangsamung des Pulses und der Atmung, Zuckungen, zuweilen auch starke Krämpfe mit teilweiser Benommenheit und den Tod des Tieres zur Folge. Von sonstigen Wirkungen sind Kontraktion des Darmes, Kot und Harnentleerung sowie Anregung der Sekretion der Tränen- und Speicheldrüsen hervorzuheben. *In vitro* zeigen diese Preßsäfte eine deutlich nachweisbare *gerinnungshemmende* Wirkung, die sich auch in einer deutlichen Verzögerung der Gerinnbarkeit des Körperblutes nach intravenöser Injektion manifestiert. SCHICKELE betrachtete diese depressive und gerinnungshemmende Substanz als ein Produkt der inneren Sekretion der Ovarien. Er stellte ihre chemischen Eigenschaften fest und wies insbesondere darauf hin, daß sie mit dem Cholin nichts zu tun hat. Er betonte insbesondere, daß die Follikelflüssigkeit stets unwirksam ist und meinte, daß die Wirksubstanz in den geformten Elementen der Corpora lutea, aber auch in den noch nicht gereiften GRAAFschen Follikeln gebildet, in die Blutbahn gelangt, im Gefäßsystem, namentlich aber im Uterus, die menstruelle Hyperämie, Schwellung und Blutung hervorruft. Mit der menstruellen Blutung werden die im Uterus angehäuften Stoffe nach außen befördert. Mit Preßsäften und Extrakten der Placenta konnten die gleichen hämodynamischen und toxischen Wirkungen erzielt werden, nur in bezug auf die Blutgerinnung trat ein gegensätzliches Verhalten, namentlich eine Gerinnungsförderung, durch Placenta zutage.

Die nähere Nachprüfung der Angaben von SCHICKELE konnte keine Beweise zur Stütze seiner Annahme der Spezifität dieser Substanz beibringen. Zunächst konnte O. O. FELLNER<sup>3)</sup> *unter meiner Leitung* zeigen, daß Kochsalzextrakte des Uterus, der Placenta, aber auch von Thymus und Gehirns substanz, Kaninchen intravenös injiziert, den sofortigen Tod unter Krämpfen und Protrusio bulbi zur Folge hatten, und bei der Sektion fanden sich ausgedehnte Gerinnsel im Herzen und im Gefäßsystem. Bei sehr langsamen Einfließenlassen stark verdünnter Lösungen derselben Extrakte bewirkten selbst mehrfache Dosen der sonst tödlichen Menge nur vorübergehende Störungen, anfänglichen Blutdruckanstieg, dem ein langsamer Abfall folgte. Erst bei weiterer Zufuhr sank der Blutdruck zur Abszisse und es trat der Tod des Tieres ein. Bei gleichzeitiger Injektion von *Hirudin* und *Extrakt* war nur eine starke Atembeschleunigung wahrzunehmen, und auch die weitere Extrak tinjektion hatte keine Wirkung. Bei Hunden bewirkten diese Extrakte nur eine mehrere Stunden anhaltende Ungerinnbarkeit des Blutes. LUDWIG ADLER<sup>4)</sup> konnte die starke blutdrucksenkende Wirkung von

1) HALLION: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 62. 1907.

2) SCHICKELE: Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 3; Biochem. Zeitschr. Bd. 38. 1912.

3) FELLNER, O. O.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1909.

4) ADLER, LUDWIG: Arch. f. Gynäkol. Bd. 95. 1911.

Extrakten und Preßsäften des Ovars gleichfalls konstatieren. Durch Injektion von Hirudin gelang es ihm in einigen Fällen nicht, die Gerinnung ganz zu verhindern, dann blieb auch die Extraktwirkung mehr oder weniger deutlich erhalten. Wenn aber das Hirudin die Gerinnbarkeit des Blutes aufhob, dann trat nach Injektion von Ovarialpreßsäften keine Senkung, sondern eine Steigerung des Blutdruckes auf. GAMBAROW<sup>1)</sup> fand, daß wässrige Extrakte von Kuhovarien Hunden intravenös injiziert, eine Blutdruckerhöhung und eine Pulsverlangsamung bewirkten. GONALOUS<sup>2)</sup> findet, daß sowohl Ovarien- als auch Corpusluteum-Extrakte (stärker die letzteren), intravenös injiziert, Blutdruckabfall und periphere Vasodilatation bewirken.

Nach eingehender Prüfung der Angaben von SCHICKELE und auf Grund eigener Untersuchungen über die Wirkung der Extrakte der weiblichen Genitalorgane habe ich bereits 1912 betont, daß mit diesen Versuchen Beweise für die Existenz spezifisch wirkender Substanzen *nicht* beigebracht sind. Ich sah bei Verwendung von Preßsäften nach der intravenösen Injektion vielfach ein Eintreten des Erstickungstodes und fand bei der Sektion intravasale Gerinnungen.

Die von SCHICKELE beschriebenen Erscheinungen konnte ich nach intravenöser Injektion von Preßsäften in geringerer Menge und bei stärkerer Verdünnung deutlich ausgesprochen bei Hunden beobachten. Die Tiere zeigten Symptome in der gleichen Reihenfolge und Intensität, wie sie von BIEDL und KRAUS<sup>3)</sup> bei der Serumanaphylaxie und Peptonvergiftung zum erstenmal beschrieben worden sind. Nach einer anfänglichen Exzitation mit starken Blutdruckschwankungen folgte eine hochgradige Depression mit tiefem Druckabfall, Sekretion der verschiedenen Drüsen, verstärkte Darmperistaltik, Harn- und Kotentleerung, und die Tiere blieben manchmal stundenlang in diesem Depressionszustand. Das Blut zeigte eine Verminderung der Gerinnbarkeit und gleichzeitig starke Leukopenie, die von einer Leukocytose gefolgt war. Wiesen schon diese Beobachtungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Identität der Wirkung der Preßsäfte und des Wittepeptons hin, so konnte dies in Meerschweinchenversuchen m. E. mit Sicherheit gezeigt werden. Beim Meerschweinchen erzeugt die intravenöse Peptoninjektion ebenso wie der anaphylaktische Schock keinen primären Druckabfall, sondern eine durch Krampf der Bronchialmuskulatur hervorgerufene Blähung und Irrespirierbarkeit der Lunge. Die *gleichen Erscheinungen* treten nach der intravenösen Injektion entsprechender Mengen von *Preßsäften des weiblichen Genitalapparates* auf. Man kann sie auch mit Preßsäften und Extrakten anderer Organe hervorrufen. Sie sind demnach nicht für die Ovarienstoffe spezifisch, sondern beruhen auf dem Vorhandensein von *Eiweißabbauprodukten*. Wie bei vielen anderen Organextrakten, so stehen auch bei den Preßsäften und Extrakten aus Ovar, Uterus und Placenta die Veränderungen der Blutgerinnbarkeit im Mittelpunkt. Solche Extrakte enthalten *gerinnungsfördernde* und *-hemmende Substanzen*, die je nach den Gewinnungsmethoden einzeln oder miteinander in größeren oder geringeren Mengen erhalten werden können. Viele von ihnen bewirken in vitro eine Gerinnungshemmung, intravenös injiziert in kleinen Dosen eine Verzögerung oder Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes, in größeren Mengen ausgedehnte intravasculäre Gerinnungen. Dort, wo nur partielle intravasale Gerinnungsbildung statthat, kann bei Wiederholung größerer Dosen eine nachfolgende Ungerinnbarkeit in Erscheinung treten.

<sup>1)</sup> GAMBAROW: Über Ovarialextrakte. Moskau 1912 (russisch).

<sup>2)</sup> GONALOUS: Thèse Buenos-Aires 1917; Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 26, S. 196, 1918.

<sup>3)</sup> BIEDL u. KRAUS: Wjën. klin. Wochenschr. 1909 u. 1910; Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung 1910.

Nach alldem betrachte ich die als spezifisch hingestellten hämodynamischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe als *unspezifische*, denen für eine physiologische Wirkung des Ovarialinkretes keinerlei Beweiskraft zukommt.

Die Wirkung der Ovarialextrakte auf die Zirkulation ist auch auf andere Weise, nämlich durch Untersuchung des *ausgeschnittenen und überlebenden Herzens und der überlebenden Gefäße* geprüft worden, hier fällt der Einwand, daß die etwa eingetretenen Veränderungen auf solche des Blutes zurückzuführen wären, von vornherein weg. Die Ergebnisse sind aber, wie wir sehen werden, auch hier keine eindeutigen und vor allem zum Beweise der physiologischen Wirkung nicht verwertbar. Am bloßgelegten Froschherzen zeigte schon LAMBERT, daß ein Aufträufeln von Corpusluteum-Extrakt eine Abschwächung der Systolen und eine Verlangsamung der Schläge nach sich zieht. Wird dieses Extrakt der durch das Herz durchströmenden Ringerflüssigkeit zugesetzt, so tritt ein Stillstand des Ventrikels in der Diastole bei anfänglich noch fortschlagendem Vorhof ein. SCHWARZ und SZILI fanden, daß Extrakte aus frischem Kuhovarium auf das Froschherz erregend wirken, während aus getrockneten Ovarien bereitete Extrakte eine Lähmung des Herzens erzeugen. Sie betrachteten allerdings diese Wirkungen nicht als spezifische, denn Extrakte aus frischem sowie aus getrocknetem Fleisch erzeugten auch Stillstand des Froschherzens.

Mehr noch als die wässrigen Auszüge sind am überlebenden Herzen die nach besonderen Verfahren gewonnenen Extrakte der Ovarien geprüft worden. Eine neuere einschlägige Arbeit ist von B. DANILEWSKY, E. K. PRICHODKOWA und S. E. SCZAWINSKAJA<sup>1)</sup>. Sie verwendeten einen mit Hilfe von Alkohol und Wasser aus frischen Ovarien der Kuh bereiteten eiweißfreien Extrakt, *Ovarin*, auf das isolierte Kaninchenherz, das nach der LANGENDORFFSchen Methode von der Aorta aus durchgespült war. Es zeigten sich hierbei schon nach minimalen Dosen (von 1 mg Ovarin), insbesondere aber bei größeren Mengen (0,05 g) eine sehr beträchtliche Zunahme (bis auf das 6—7fache) der Systolenhöhen und weiterhin eine Erhöhung des Ventrikeltonus bei unverändertem Rhythmus. Zuweilen war eine Rhythmusstörung in dem Sinne zu beobachten, daß die Vorhöfe sich rascher kontrahierten als die Kammern. Nach wiederholter Injektion kann der Zustand eines erhöhten Tonus, dann ein Kardiospasmus unter Stillstand der Kammern, eintreten. Bei rascher Injektion des Extraktes ist eine vorübergehende Verminderung der Kontraktionsgröße nebst geringer Verlangsamung, gefolgt von einer auffallenden Stimulation, für die Dauer von mehreren Minuten zu beobachten. Die depressorische Wirkung wird auf eine in Äther lösliche, die tonisierende auf eine in Äther unlösliche, in verdünntem Alkohol lösliche und durch Kochen nicht zerstörbare Substanz bezogen. Das Ovarin ist ebenso wie das Spermol besonders wirksam am durch Gifte irgendwelcher Art geschwächten Herzen.

Über die *Gefäßwirkung* des Ovarins wird nur bemerkt, daß diese Substanz an den Gefäßen des isolierten Kaninchenohres eine starke Verengung erzeugt. Dieselbe Wirkung sowie eine der beschriebenen gleiche Wirkung auf das Kaninchenherz beschreiben die Experimentatoren auch für eine RINGERSche Flüssigkeit, die die Gefäße des isolierten Ovariums durchflossen hat.

Neuestens berichten W. J. BERESIN, W. N. PETROWSKY und G. A. MALOFF<sup>2)</sup> über die physiologische Wirkung einer sog. Ovarialflüssigkeit, einer RINGER-LOCKE-Lösung, die die Gefäße eines frischen Kuheierstockes durchströmt hat.

<sup>1)</sup> DANILEWSKY, B., E. K. PRICHODKOWA u. S. E. SCZAWINSKAJA: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 44, S. 670. 1924.

<sup>2)</sup> BERESIN, W. J., W. N. PETROWSKY u. MALOFF: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 209, S. 170. 1925.

Auf das Froschherz übt diese eine lang andauernde Erregung aus, die sich in einer Vergrößerung der Amplitude, am meisten der Systole, aber auch der Diastole, äußert. Die Amplituden nehmen allmählich an Größe zu und halten sich, nachdem sie eine bestimmte Höhe erreicht haben, auf dieser während der Durchströmung. Am Kaninchenherzen ruft die Ovarialflüssigkeit in den meisten Fällen eine Vergrößerung der Amplitude und eine Pulsverlangsamung hervor. In manchen Fällen, besonders bei erster Durchspülung mit starker Konzentration, sinkt die Amplitude. Während des Weiterspülens bessert sich die Herztätigkeit. Auf die Froschlebergefaße übt die Ovarialflüssigkeit keine merkbare Wirkung aus. Hingegen zeigt sich eine konstringierende Wirkung an den Gefäßen des Kaninchenohres. Sie besitzt sensibilisierende Eigenschaften für minimale Adrenalindosen. Die Autoren berichten, daß Flüssigkeiten, die mit Hilfe der Durchspülung verschiedener Organe (Hoden, Niere, Leber, Schilddrüse) gewonnen wurden, auf das Frosch- und Kaninchenherz die gleichen Wirkungen ausüben. Es erscheint ihnen demnach zweifelhaft, ob die hierbei wirkenden Substanzen vitalen Ursprunges sind, und sie neigen zur Ansicht, daß für diese Wirkungen in erster Reihe die sog. biogenen Amine verantwortlich zu machen sind.

In Ergänzung der Arbeit von DANILEWSKY untersuchten KUDRJAWZEW und WOROBJEW<sup>1)</sup> die Wirkung der Ovarialdurchspülflüssigkeit auf den Zirkulationsapparat. Am isolierten Froschherzen fanden sie eine stark erregende Wirkung; bei Verwendung unverdünnter Ovarialflüssigkeit konnte einigemal Stillstand des Herzens in der Diastole beobachtet werden. Nach Durchspülung mit reiner Ringerlösung trat wieder Erholung ein. Verdünnte Ovarialflüssigkeit hatte nach kurzdauerndem Stillstand eine Zunahme der Kontraktionshöhen bis fast zur Verdoppelung und nur geringe Veränderungen der Frequenz zur Folge. Am isolierten Kaninchenherzen war (nach Injektion von Ovarialflüssigkeit in der Menge von 0,5—20 ccm) gleichfalls eine bedeutende erregende Wirkung zu konstatieren, die sich in einer Zunahme der Kontraktionsgröße und nur selten in einer Zunahme der Frequenz äußerte. Die Steigerung der Herztätigkeit trat sofort ein und blieb ziemlich lange auf einer bestimmten Höhe. Eine Phase der Depression wurde nie beobachtet. Die Wirkung der Ovarialflüssigkeit äußerte sich auch am Kaninchenherzen in situ in einer Steigerung der mittels Hebel verzeichneten Kontraktionsgröße. Der Blutdruck beim Hunde wird unter dem Einfluß der Ovarialflüssigkeit entweder in geringem Ausmaße erhöht oder bleibt unverändert.

Am Froschherzen prüften ABDERHALDEN und GELLHORN die Wirkung von auf bestimmte Weise abgebauten Organextrakten, sog. Optonen (tryptisch-fermentativer Abbau; Biuretreaktion neg.; Paulysche Reaktion pos.; frei von Lipoiden), und fanden mit Corpusluteum-Opton wie mit Testes Wirkungen entgegengesetzt jenen, die man mit Thyreoida und Hypophysenopton erzielen konnte. Später zeigten sie<sup>2)</sup>, daß am Herzstreifen der Zusatz von Ovarialopton ebenso wie alle anderen Optone und biogenen Amine die Wirkung des Adrenalins verstärkt und die Schwellendosis des l-Adrenalins von 1 : 15 Millionen auf 1 : 250 Millionen, das des d-Adrenalins auf 1 : 20 Millionen herabsetzt.

Weitere Untersuchungen über Ovarialextrakte, wie sie von verschiedenen Fabriken in den Handel gebracht werden, liegen von B. ZONDEK<sup>3)</sup> vor. Er arbeitete am isolierten Froschherzen nach der STRAUBSchen Methode und stellte zunächst fest, daß schon die anorganischen Bestandteile und vor allem die Reaktion der Organextrakte bei ihrer Mischung mit Ringerlösung Veränderungen

<sup>1)</sup> KUDRJAWZEW u. WOROBJEW: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, S. 751. 1926.

<sup>2)</sup> ABDERHALDEN u. GELLHORN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 199, S. 320. 1923.

<sup>3)</sup> ZONDEK, B.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 86, S. 238. 1923.

in der Ventrikelkurve erzeugen. Diesen Rechnung tragend, fand er, daß die MÉRCKSchen *Optone* aus allen untersuchten Organen im Prinzip in gleicher Weise auf den Herzmuskel einwirken, nämlich eine Erschlaffung und bei höherer Konzentration einen diastolischen Stillstand erzeugen. Am stärksten wirksam erwiesen sich ein *Corpusluteum-Opton* und ein *Hypophysenopton*. *Glandole*, chemisch enteweißte, wässrige Drüsenextrakte der *Chem. Werke in Grenzach*, die frei von Eiweiß und Lipoiden sind, erwiesen sich am Froschherzen im allgemeinen als unwirksam, selbst in einer, auf die Drüsenmenge berechnet, doppelt so großen Dosis. Dies gilt besonders für das aus dem *Corpus luteum* gewonnene *Luteoglandol* und dem *Pituglandol*. Ausnahmen bildeten das *Testiglandol* und das *Ovoglandol*. Das erstere bewirkte eine Abschwächung der Diastolen und bei erhöhter Konzentration diastolischen Stillstand, das letztere nach einer anfänglichen Vergrößerung eine allmähliche Verkleinerung der systolischen Kontraktionen mit dem Auftreten eines Alternans.

Es konnte aber gezeigt werden, daß diese durch das *Ovoglandol* hervorgerufenen Veränderungen auf den *Calciumgehalt* des Präparates zurückzuführen waren. *Corpusluteum-Extrakt* und *Oophorinextrakt* der Firma *Freund und Redlich*, Berlin, zeigten erschlaffende Wirkung am Froschherzen. Schon diese Ergebnisse führen ZONDEK zu dem Schlusse, daß man aus den Kurven eher die herstellende Fabrik als die endokrine Drüse diagnostizieren kann, und daß demnach die Reaktion keineswegs spezifisch, sondern durch die verschiedenartige Herstellung bedingt ist.

Zu den hier mitgeteilten Untersuchungen über Einfluß von *Ovarialextrakten* auf das überlebende Kalt- und Warmblüterherz können wir auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen Stellung nehmen. Alkohol und Ätherextrakte frischer und getrockneter Ovarien wurden von uns schon vor langer Zeit am isolierten und nach der LANGENDORFFSchen Methode gespeisten Katzenherzen, neuestens wieder am Froschherzen nach der STRAUBSchen Methode geprüft. Es ergab sich als regelmäßiger Befund nach einer anfänglich, zuweilen mit Frequenzsteigerung verknüpften Vergrößerung eine bald folgende Verkleinerung der Systolenhöhe, bei etwas größeren Dosen hierauffolgend Rhythmusstörungen, hauptsächlich vom Typus des partiellen Herzblocks, später Kammerautomatie und Kammerstillstand bei fortschlagendem Vorhof. Durch Auswaschen des Präparates mit frischer Nährlösung konnten zumeist selbst die schwersten Störungen rückgängig gemacht werden. Nach unseren Erfahrungen sind die schädigenden Wirkungen der Extrakte am frischen isolierten Herzen deutlicher ausgesprochen, während am länger schlagenden und demnach bereits abgeschwächten Herzen die kontraktionsverstärkende und evtl. frequenzsteigernde Wirkung von längerer Dauer ist und dem entsprechend deutlicher in Erscheinung tritt, wenn auch hier namentlich bei etwas größeren Dosen die Abschwächung und Rhythmusstörung regelmäßig zu sehen ist. Eine charakteristische Wirkung der aus dem Ovarium gewonnenen Extrakte konnten wir in den Kurven schon deswegen nicht anerkennen, weil in der gleichen Weise bereitete alkoholische oder ätherische Extrakte anderer Gewebe qualitativ die gleichen, wenn auch quantitativ differente Effekte, auslösten. Wir verfügen auch über eigene Erfahrungen betreffend die aus verschiedenen Fabriken stammenden Organextrakte. Ihre Wirkung wurde zumeist am schlaglosen künstlich rhythmisch gereizten Froschherzen sowie am Herzmuskelstreifen nach LOEWE geprüft. Die *Optone* ergaben hierbei (abweichend von den Ergebnissen ZONDEKS) gleichfalls eine anfängliche Vergrößerung der Systolenhöhe, die bei manchen Inkretoptonen, wie z. B. Thymus und Placenta, recht lange anhielt. Diese verstärkten Kontraktionen waren aber bei allen Optonen von einer mehr oder minder starken Verkürzung

der Systolenhöhe gefolgt. Die *Glandole* waren zum Teil, wie auch ZONDEK angibt, unwirksam oder zeigten, wie insbesondere das Ovoglandol, eine Vergrößerung der Systolenhöhe, die lange Zeit anhielt.

Aus dem Mitgeteilten erhält, daß die Prüfung am isolierten Herzen weder für die relativ unveränderten noch auch für die nach verschiedenen Herstellungsweisen mehr oder weniger abgebauten Extrakte aus dem Eierstock mit oder ohne Corpus luteum irgendwelche charakteristische und spezifische Wirkungen ergibt. Gleiche oder ähnliche Resultate kann man mit Extrakten der verschiedensten Inkretorgane (nur solche wurden geprüft) erhalten. Die Gewebsauszüge enthalten verschiedenartige Stoffe, denen Wirkungen auf die Reizbildung und Reizleitung sowie auf die Kontraktionsstärke von vornherein zuerkannt werden müssen. Es sind zunächst anorganische Substanzen in verschiedenen Mengen und Konzentrationen vorhanden, ferner sind der Grad der Ionisation der Salze und die Reaktion der Flüssigkeit die bei enteiweißten und lipoidfreien Extrakten in Betracht kommenden Faktoren. Es könnten sich schon bei solchen Extrakten Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Gewebe herausstellen, die man aber nur auf einen verschiedenen Gehalt und die andersartige Verteilung der Ionen zurückführen könnte, ohne dabei an spezifische Inkretstoffe zu denken. Selbst nach Entfernung der Eiweißstoffe im engeren Sinne bleiben die verschiedengradigen Abbauprodukte des Eiweißes von den Albumosen bis zu den Aminosäuren übrig, die nach den vorliegenden Erfahrungen die Tätigkeit des Herzens beim Kalt- und Warmlüter in der verschiedensten Weise beeinflussen können. Bei den enteiweißten und mit Fettlösungsmitteln bereiteten Extrakten kommen die *Lipoid*e, nach den Untersuchungen von DANILEWSKY<sup>1)</sup> in erster Reihe *Lecithin* und Cholesterin, in Betracht.

Zusammenfassend können wir demnach aus den immer wieder beschriebenen *Extraktwirkungen auf das isolierte Herz keine Schlußfolgerung auf das Vorhandensein spezifischer Inkretstoffe* im Ovar ziehen.

Die Prüfung der Ovarialextrakte auf ihre Wirkung auf den *neuromuskulären Gefäßapparat* und auf die Weite der Gefäße lieferte auch keine charakteristischen Ergebnisse. I. OTT und I. C. SCOTT<sup>2)</sup> fanden am Milzvolumen ein antagonistisches Verhalten nach der intravenösen Injektion von Extrakten von Corpus luteum und Hoden einerseits und solchen aus dem Ovar. Die ersteren bewirkten eine Verkleinerung, die letzteren eine Vergrößerung des Milzvolumens. An den überlebenden Gefäßen, am LAEWEN-TRENDELENBURG'schen *Froschpräparat* und am KRAWKOW-PISEMKISCHEN isolierten Kaninchenohr ergaben Ovarialextrakte nur geringe und undeutliche Wirkungen. Ich fand am Froschpräparat eine geringe vasodilatatorische und namentlich der Adrenalinkonstriktion gegenüber antagonistische Wirkung sowohl mit Ätherextrakt als auch mit Ovoglandol. P. KAUFMANN<sup>3)</sup> registrierte am Kaninchenohr mit Extrakten von Hoden und Ovar des Kaninchens entweder gar keine oder nur minimale vasoconstrictorische Wirkung. LINDEMANN und ASCHNER<sup>4)</sup> fanden am selben Präparat Ovoglandol und Luteoglandol wirkungslos.

Am isolierten Kaninchenohr bewirkt nach KUDRJAWZEW<sup>5)</sup> das Ovarin von DANILEWSKY eine starke Gefäßverengung. Bereits in einer Konzentration von 1 : 200 000 und in der Menge von 0,02 mg können sich die Gefäße um 70—80% verengern, doch kehren sie trotz fortdauernder Durchspülung nach 10—20 Minuten

<sup>1)</sup> DANILEWSKY: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 120, S. 181. 1907.

<sup>2)</sup> OTT, I. u. I. C. SCOTT: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 11, S. 32. 1913.

<sup>3)</sup> KAUFMANN, P.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 530. 1913.

<sup>4)</sup> LINDEMANN u. ASCHNER: Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2779.

<sup>5)</sup> KUDRJAWZEW: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, S. 568. 1925.

wieder zur Norm zurück. Die Ovarialdurchspülflüssigkeit wirkt in einer Konzentration von 1 : 10 gleichfalls stark vasokonstriktorisch. Verdünnungen von 1 : 1000 haben keine Wirkung. Der Zusatz von Schilddrüsenextrakt verstärkt die gefäßverengernde Wirkung des Ovariins und der Ovarialflüssigkeit in hohem Ausmaße, während Gehirnextrakt in dieser Richtung wirkungslos ist.

Am *überlebenden Arterienstreifen* nach O. B. MEYER fanden SICCARDI und LOREDAN<sup>1)</sup>, daß Extrakte des Kuhovars eine schwache Verkürzung hervorriefen, wobei zuweilen eine sekundäre Verlängerung folgte, so daß rhythmische Bewegungen des Gefäßstreifens beobachtet werden konnten.

L. FRAENKEL<sup>2)</sup> untersuchte die Wirkung der Extrakte endokriner Drüsen auf die Kopfgefäße beim Kaninchen mit Hilfe der von HÜRTHLE angegebenen Methode (Relation zwischen allgemeinem Blutdruck und Druck im Circulus arteriosus Willisii) und fand, daß, während die meisten Extrakte unwirksam waren, Corpus-luteum-Extrakt, besonders aber Luteoglandol und das aus der Zirbeldrüse bereitete Epiglandol regelmäßig eine Erweiterung der Kopfgefäße hervorriefen. QUINTERNO<sup>3)</sup> gibt an, daß Acetonextrakt von Corpus luteum in Ölemulsion intravenös injiziert, einen vasodilatatorischen Effekt an den Nebennieren erzeugt.

Neuestens konnte ZONDEK am LAEWEN-TRENDELENBURG'schen Präparat mit keinem der Optone und Glandole eine vasoconstrictorische Wirkung nachweisen. Er fand aber, daß das Corpusluteum-Opton den durch Adrenalin bewirkten Gefäßkrampf zu lösen imstande ist, daher vasodilatierende Substanzen enthält, die er im Luteoglandol nicht antreffen konnte. In meiner Klinik konnte W. REDISCH<sup>4)</sup> in 2 Fällen von amenorrhöischem Diabetes durch die subcutane Injektion von Ovoglandol *capillaroskopisch* eine mit einer geringen Blutdrucksenkung verknüpfte Erweiterung der Capillaren und einen nachweisbaren Antagonismus dem Adrenalin gegenüber auf das Capillarsystem feststellen.

Die vereinzelt Prüfungen der Ovarialextrakte am *enucleierten Froschbulbus*<sup>5)</sup> und an der *glatten Muskulatur* der verschiedenen Organe können wir wohl übergehen; nur bezüglich des *überlebenden Kaninchendünndarms* sei erwähnt, daß B. ZONDEK durch Corpusluteum-Opton eine deutliche Erschlaffung und durch Luteoglandol eine Tonuszunahme bis zur normalen Kontraktionshöhe nachweisen konnte. D. J. MACHT und S. MATSUMOTO<sup>6)</sup> fanden eine so stark erregende Wirkung von Corpusluteum-Extrakten auf das Vas deferens und die Samenblase der Ratte (Kontraktion noch bei einer Verdünnung von 1 : 2500), daß sie diese als biologische Prüfungsmethode empfehlen.

Zahlreich sind die Untersuchungen über die Einwirkung von Ovarialextrakten *auf den überlebenden Uterus*; begreiflicherweise, denn hier werden physiologisch-hormonale Wirkungen vorausgesetzt.

Zunächst zeigten BELL W. BLAIR und P. HICK<sup>7)</sup>, daß die intravenöse Injektion von Extrakten aus dem ganzen Ovarium beim lebenden Kaninchen keine Änderung des Blutdruckes, und wenn der Uterus sich in der inaktiven Phase befindet, auch keinen Effekt am Uterus hervorruft. Der Uterus im Oestrus zeigte

1) SICCARDI u. LOREDAN: Arch. ital. de biol. Bd. 60, S. 19. 1913.

2) FRAENKEL, L.: Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 16, S. 177. 1914.

3) QUINTERNO: La función de los cuerpos amarillos. Buenos-Aires 1921; Ref. Endocrinology Bd. 7, S. 348. 1923.

4) REDISCH, W.: Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 589.

5) MACHT, D. J. u. S. MATSUMOTO: Endocrinology Bd. 3, S. 154. 1919.

6) MACHT, D. J. u. S. MATSUMOTO: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 16., S. 86. 1919; Americ. Journ. of Physiol. Bd. 49, S. 1919. 1919.

7) BLAIR, BELL W. u. P. HICK: Brit. med. Journ. Bd. 1, S. 777. 1909.

hingegen eine Verstärkung der Kontraktionen, die bei der wiederholten Injektion noch zunahmen. Gleichzeitig ist auch eine Tonussteigerung vorhanden. Der gravide Uterus wird im entgegengesetzten Sinne beeinflußt, die Kontraktionen werden gehemmt.

An dem Kaninchenuterus nach der Methode von MAGNUS-KEHRER arbeitete J. FUCHS<sup>1)</sup> mit dem filtrierten und zentrifugierten Preßsaft aus Rinderovarien und Placenta, mit dem *Ovarienextrakt* von MERCK und dem *Ovaraden* von KNOLL und fand, daß alle diese Substanzen in relativ großer Menge der Ringerflüssigkeit zugesetzt werden müssen, um Wirkungen zu erzielen. Diese bestehen zumeist in einer Hemmung der Pendelbewegungen und Tonusabnahme des Uterus; nur mit Ovaraden konnte Tonussteigerung und Erregung erzielt werden, während Schilddrüsenpreßsäfte vorwiegend eine Erregung hervorriefen. Nach FUCHS erscheint es fraglich, ob man es hier mit spezifischen Sekreten der Organe zu tun hat. Zu gleicher Zeit und mit der gleichen Methode stellte H. GUGGISBERG<sup>2)</sup> am Meerschweinchenuterus und an der menschlichen Tube fest, daß neben dem pituitrinhaltigen Anteil der Hypophyse noch andere Gewebsauszüge auf die motorische Funktion des inneren Genitales einwirken, so vor allem der Preßsaft der Thyreoidea und der Placenta im Sinne einer Förderung, während Extrakte aus dem frischen Corpus luteum von Kühen sowie das Luteoglandol keine eindeutigen Wirkungen ergaben; manchmal tritt eine geringe Erregung, häufig eine Hemmung des Uterus ein. Der Preßsaft des Uterus einer graviden Kuh ergab am nichtgraviden und am graviden Meerschweinchenuterus eine starke Tonussteigerung mit rasch folgenden Einzelzuckungen.

D. T. BARRY<sup>3)</sup> studierte die Wirkung des intravenös oder in die Höhle des Uterus injizierten Ovarialextraktes auf die Kontraktionen des graviden Uterus der Katze in der Mitte der Schwangerschaft. Stets konnte eine Zunahme der Kontraktionen sowohl in der Zahl als auch in der Stärke beobachtet werden, ein Zustand, der relativ lange anhielt. Die Steigerung des Druckes in der Höhle des Uterushorns steigert gleichfalls die Kontraktionen, wenn auch nur für kurze Zeit, während Verminderung des Druckes im entgegengesetzten Sinne wirkt.

Ausführliche Untersuchungen über die Einwirkung von Extrakten, die aus verschiedenen Teilen des Ovars gewonnen wurden, liegen von M. ITAGAKI<sup>4)</sup> aus SCHÄFERS Laboratorium vor. Das Ausgangsmaterial bildeten Ovarien von Kühen und Schafen, aus denen die Corporea lutea rasch auspräpariert wurden. Diese Corpus-luteum-Extrakte erzeugten am überlebenden Uterus der Ratte, des Kaninchens, der Katze, des Hundes und des Meerschweinchens im allgemeinen eine deutliche Steigerung des Tonus. Wenn gelegentlich der entgegengesetzte Effekt eintrat, so war dies keineswegs auf den Zustand des Uterus, sondern auf Differenzen im Ausgangsmaterial zu beziehen. Es scheint somit, daß im Corpus luteum zwei Substanzen vorhanden sind, die auf die Kontraktionen des Uterus einen antagonistischen Einfluß ausüben. Sie können durch Alkohol getrennt werden, denn die hemmende Substanz, die in relativ geringer Menge vorhanden ist, geht in die alkoholische Lösung über und der Alkoholrückstand ist in Wasser löslich; die in bedeutend größerer Menge vorhandene fördernde Substanz ist unlöslich in Alkohol, Chloroform und Äther, doch löslich in Wasser. Die Corpus-luteum-Extrakte erzeugen an sonstigen glatten Muskeln, wie z. B. am Darm und an der Blase der Ratte eine Erschlaffung; am Darmkanal des Kaninchens und der Katze eine Kontraktion, aber an isolierten Längs- oder Querstreifen auch bei diesen

1) FUCHS: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 75, S. 653. 1914.

2) GUGGISBERG, H.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 75, S. 231. 1914.

3) BARRY, D. T.: Journ. of physiol. Bd. 50, S. 259. 1916.

4) ITAGAKI: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 11, S. 1 u. 27. 1917.

Tieren eine Relaxation. ITAGAKI konnte keine definitiven Beweise der Einwirkung dieser Substanz auf die Nervenendigungen im Uterus erhalten.

Extrakte aus dem Hilus des Ovars hatten auf die Bewegungen des isolierten Rattenuterus eine entgegengesetzte Wirkung als die Corpusluteum-Extrakte; sie bewirkten eine Hemmung der Kontraktionen. Am Uterus anderer Tierarten war die Wirkung nicht gleichförmig, im allgemeinen kam eine Tonussteigerung zustande. Der Liquor folliculi steigert den Tonus des Uterus der Ratte, des Kaninchens und der Katze und bedingt eine Zunahme in der Höhe der rhythmischen Kontraktionen. Am gesamten Darmkanal bewirken Extrakte aus dem Hilus oder dem Gesamtovar sowie der Liquor folliculi eine Tonussteigerung, während Längsstreifen aus dem Kaninchendarm auf Hilusextrakt relaxieren. Während die Corpusluteum-Extrakte den Blutdruck wenig beeinflussen, haben die übrigen Extrakte eine drucksenkende Wirkung.

In neuerer Zeit fand M. ATHIAS<sup>1)</sup>, daß Extrakte aus dem ganzen Eierstock und dem gelben Körper (Präparate von *Parke Davis & Co.*) eine erregende Wirkung auf den Uterus ausüben, und zwar sowohl bei normalen als auch bei kastrierten Tieren. An Muskelstreifen des menschlichen Uterus konnte SCAGLIONE<sup>2)</sup> weder mit Ovarien noch mit Corpusluteum-Extrakten irgendeinen Einfluß auf den Tonus und die automatischen Kontraktionen konstatieren. B. ZONDEK zeigte, daß eine Steigerung des Tonus und verstärkte Kontraktion am überlebenden Meerschweinchenuterus nicht nur durch Luteo- und Ovoglandol, sondern auch durch andere Glandole, Thyreo-, Thymo-, Testisglandol, aber ebenso auch durch wässrige Extrakte aus Leber und Placenta hervorgerufen werden können. Er bestätigt damit analoge frühere Angaben von GUGGISBERG und LUDWIG über Placentarextrakt sowie von KÖHLER<sup>3)</sup>, der Wehensubstanzen in verschiedenen Organextrakten gefunden hat. Nach ZONDEK sind diese Substanzen normaliter in den Organen in geringer Menge nachweisbar, finden sich aber in stärkerer Konzentration, wenn man die Extrakte in Fäulnis übergehen, also einen Eiweißabbau eintreten läßt. Demgegenüber erweisen sich die *Optone* am Uterus in der Weise wirksam, daß sie eine Erschlaffung hervorrufen, und zwar nicht nur das Corpusluteum- und Ovarialopton, sondern in merkwürdigem Gegensatz zum Pituitrin auch das Hypophysenopton.

Am Uterus des *lebenden*, nicht narkotisierten *Kaninchens* studierte M. STICKEL<sup>4)</sup> nach der Methode von KURDINOWSKY den Einfluß von Ovarialpreßsäften des Rindes, von Extrakten aus Ovar und Corpus luteum (der Fabrik *Hoffmann La Roche*) und von Preßsäften des Kaninchenovars. Er fand, daß bei Tieren, welche geworfen haben, Ovarial- und Corpusluteum-Extrakte vom Rind und Extrakte von normalen und röntgenbestrahlten Ovarien vom Kaninchen wehenerregend wirken, und daß diese Wirkung bei kastrierten Tieren weniger ausgeprägt ist. Sehr stark wehenerregend wirkten Extrakte aus mit Röntgenstrahlen vorbehandelten Kaninchenovarien auf den Uterus von Kaninchen, die ebenfalls mit Röntgenstrahlen vorbehandelt worden sind.

Wenn STICKEL aus seinen Versuchsergebnissen die Schlußfolgerung zog, daß im Körper des Kaninchens ein *wehenhemmendes* Hormon gebildet wird, dessen Wirkung durch ein antagonistisches Eierstockhormon aufgehoben wird, so lag dies gewissermaßen im Geiste der Zeit, die aus Extraktwirkungen an isolierten Organen ohne viel Bedenken auf die Existenz spezifischer Inkretstoffe schloß.

<sup>1)</sup> M. ATHIAS: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 25, S. 423. 1921.

<sup>2)</sup> SCAGLIONE: Riv. ital. di gynaecol. Bd. 1, S. 105. 1922.

<sup>3)</sup> KÖHLER: Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 52, S. 240. 1920.

<sup>4)</sup> STICKEL: Arch. f. Anat. u.) Physiol. 1913, S. 259.

Sehr interessante Befunde liegen in neuerer Zeit über die Beziehungen zwischen Ovar und Hypophyse und beider zu den Uteruskontraktionen vor. Das Sekret der Hypophyse, das Pituitrin wirkt bekanntlich sehr intensiv kontraktionsanregend und tonussteigernd auf den Uterus. Dieses Sekret wird, wie auf Grund der heute vorliegenden Befunde mit Sicherheit anzunehmen ist, in die Cerebrospinalflüssigkeit abgegeben. W. E. DIXON<sup>1)</sup> konnte nun zeigen, daß das Pituitrin in der Cerebrospinalflüssigkeit, das am überlebenden virginalen Meerschweinchenuterus quantitativ bestimmt werden kann, stark vermehrt wird durch intravenöse Injektionen von Pituitrin, aber auch durch intravenöse Injektionen von Duodenalextrakt und insbesondere von *Ovarialextrakt*. Der Effekt der Vermehrung des Pituitrins in der Cerebrospinalflüssigkeit tritt sofort ein und dauert 2—3 Minuten. Die Wirksubstanz scheint im Corpus luteum nicht enthalten zu sein.

In neueren Versuchen von W. E. DIXON und F. A. H. MARSHALL<sup>2)</sup> wird nochmals gezeigt, daß Extrakte aus den Ovarien, welche keine Corpora lutea enthalten, einen ausgesprochen spezifisch steigernden Effekt auf die Pituitrinsekretion ausüben, während Ovarien mit Corpora lutea völlig wirkungslos sind. Die Autoren sind der Meinung, daß das Corpus luteum während der Schwangerschaft die normale sekretorische Tätigkeit des Ovars hemmt, daß aber mit der Involution des Corpus luteum am Ende der Schwangerschaft die Ovarialsekretion unter Vermittlung der Hypophyse einen wichtigen Faktor zur Einleitung der Geburt darstellt. Die Einwirkung des Ovars auf die Hypophyse unterliegt in der Schwangerschaft und während des östrischen Zyklus Schwankungen, die abhängig sind von dem Vorhandensein bzw. der funktionellen Aktivität der Corpora lutea.

Für die Wirksamkeit der *Extrakte des Corpus luteum* auf die glatte Muskulatur des Genitaltraktes sprechen neuestens veröffentlichte Versuche an einem überaus interessanten Objekt. D. L. SECKINGER<sup>3)</sup> konnte zeigen, daß die *überlebende Tuba Fallopii vom Schwein* und in gleicher Weise auch vom *Macacus rhesus* und vom Menschen spontane Kontraktionen zeigen, die in ihrem Charakter mit den östrischen Zyklen variieren. Während des Oestrus bzw. der Ovulation erfolgen frequente, 8—15 mal in der Minute eintretende Kontraktionen von periodisch schwankender Amplitude. Im Interöstrum und während der Gravidität sind viel langsamere, etwa 4—6 Kontraktionen in der Minute, mit gleichmäßiger Amplitude vorhanden. Der Zusatz von mit Kochsalzlösung gewonnenen Extrakten des Corpus luteum zeigt einen spezifischen Einfluß auf die Kontraktionen der in O<sub>2</sub> gesättigter LOCKE-Lösung suspendierten Muskelringe der Tube. Die interöstrische Tube antwortet mit einer starken Vergrößerung der Amplitude und entsprechender Frequenzherabsetzung bei gleichbleibendem Rhythmus. An der östrischen Tube wird ein Umschlag des östrischen in den interöstrischen Rhythmus bewirkt. Die thermostabile Wirksubstanz wird durch Petroläther nicht zerstört und kann aus dem Rohmaterial noch nach der Entfettung mit Petroläther und ebenso nach Enteiweißung mit Bleiacetat in wässriger Lösung erhalten werden. Sie wird durch Aceton vollkommen extrahiert. Extrakte aus reifen und rupturierten Follikeln sowie aus Ovarialstroma haben keine Wirkung auf die Tuben. Corpusluteum-Extrakte wirken tonussteigernd auf das Vas deferens der Ratte, etwa in der Stärke einer Adrenalinlösung von 1 : 100 000.

<sup>1)</sup> DIXON, W. E.: Journ. of physiol. Bd. 57, S. 129. 1923.

<sup>2)</sup> DIXON, W. E. u. F. H. A. MARSHALL: Journ. of physiol. Bd. 59, S. 276. 1924.

<sup>3)</sup> SECKINGER, D. L.: Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 538. 1924.

Bei einer objektiven Beurteilung der vorliegenden Versuchsergebnisse über die Wirkung der Gewebsauszüge aus dem Ovar und dem Corpus luteum auf den Uterus wird man schon mit Rücksicht auf die vielfachen Widersprüche kaum an echte Inkretstoffe denken, zumal da die in Gewebsextrakten aller Art enthaltenen Stoffe, vor allem Eiweißabbauprodukte, Lipide und Salze an der glatten Muskulatur kontraktionsfördernd und -hemmend wirken können.

Neuestens berichtet A. DE VEER<sup>1)</sup> über Versuche am isolierten graviden Uterus des Meerschweinchens mit einem Ovarialextrakt, der nach seiner Bereitung und seinen Reaktionen (Enteiweißung mit 94proz. Alkohol, das Filtrat eingedampft, Rückstand mit Wasser aufgenommen und dann mehrmals mit Äther geschüttelt, Äther in Vakuum vertrieben und der Rückstand mit Wasser aufgenommen; dieser alkoholisch-ätherische Auszug, von dem 1 ccm 3–4 g frischem Ovarium entsprach, erwies sich als neutral, enthielt kein Eiweiß, kein Kreatinin, Aminosäuren in Spuren und bei der Veraschung blieb kein Rückstand) im wesentlichen aus Lipoiden bestand. Auf Zusatz von 0,1 ccm dieses Extraktes antwortete der Uterus mit sofortiger Zunahme der Zahl der Kontraktionen und starker Tonussteigerung. Nach Auswaschen verschwindet die Wirkung sehr schnell. Derselbe Extrakt erzeugt am STRAUBSchen *Froschherzen* eine Zunahme der Systole und an rhythmisch gereizten Froschgastrocnemien einen rascheren Abfall der Ermüdungskurve. Da die gleichen Wirkungen auch bei den in gleicher Weise hergestellten Extrakten aus Hoden und aus Muskel beobachtet werden konnten, werden sie *nicht auf spezifische Körper* bezogen.

Aus dem Vorangehenden erhellt, daß die nach vielen Richtungen und mit großer Mühe unternommenen *pharmakodynamischen Untersuchungen der Ovarialextrakte* bisher ergebnislos geblieben sind, nicht nur für den Nachweis einer für die Ovariextrakte charakteristischen Wirkung, sondern noch mehr für das Vorhandensein eines Inkretstoffes in den Ovarien.

Angesichts des unleugbaren Einflusses, den die Entfernung der Ovarien auf den Gesamtstoffwechsel und seine Einzelkomponenten ausübt, lag es nun nahe, nach charakteristischen Wirkungen der *Ovarialextrakte auf den Stoffwechsel* zu fahnden. Aus der Gesamtheit der nunmehr mitzuteilenden diesbezüglichen Untersuchungen ergibt sich aber, daß eine gut definierbare Wirkung der Ovarialstoffe *auf den Umsatz normaler Tiere und Menschen* nicht nachweisbar war; wohl aber erkennen wir Stoffwechselwirkungen der Ovarialextrakte an *Kastraten*, demnach substitutive Wirkungen, die für das Vorhandensein von Inkretstoffen im Ovar sprechen.

ABDERHALDEN und BRAMMERTZ<sup>2)</sup> untersuchten den O<sub>2</sub>-Verbrauch gleichalter Kaulquappen und fanden, daß der Zusatz von Corpusluteum-Opton diesen Verbrauch steigert. Ovarialopton ohne Corpus luteum war unwirksam. Der für die O<sub>2</sub>-Steigerung wirksame Stoff ist nur in dem in Aceton und Alkohol unlöslichen Anteil des Optons enthalten.

Die subcutane und stomachale Einverleibung von Ovarialsubstanz bewirkte in den Versuchen von A. LOEWY und RICHTER<sup>3)</sup> bei normalen geschlechtsreifen Hunden keine Änderung im Gaswechsel. Die Versuche von BELLOW mit den von der Fabrik *Poehl* hergestellten Extrakten des gelben Körpers „Luteovar“ und Extrakten von Eierstöcken ohne gelben Körpern „Propovar“ sind m. E. in dieser Richtung ebensowenig verwertbar wie in bezug auf die Einwirkung dieser Extrakte auf die Zirkulation. Denn bei der eigenen Nachprüfung mit den gleichen Präparaten konnte ich seine Angaben nach keiner Richtung bestätigen. Der Kuriosität

<sup>1)</sup> VEER, A. DE: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 44, S. 240. 1925.

<sup>2)</sup> ABDERHALDEN u. BRAMMERTZ: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 265. 1921.

<sup>3)</sup> LOEWY, A. u. RICHTER: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl. S. 175.

halber sei erwähnt, daß nach BELLOW Propovar eine Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches und der Stickstoffausscheidung im Harn, Luteovar eine Herabsetzung des O<sub>2</sub>-Verbrauches und der Stickstoffausscheidung sowie eine Steigerung der Wasserabgabe zur Folge haben soll.

Die Versuche von ARNOLDI und LESCHKE<sup>1)</sup> haben auch keinen aufklärenden Wert. Sie fanden bei einer unterernährten Patientin nach Luteoglandol einen Anstieg der CO<sub>2</sub>-Produktion und ein schwaches Ansteigen des O<sub>2</sub>-Verbrauches. Nachdem sich der Ernährungszustand gebessert hatte, verursachte das Luteoglandol ein Absinken dieser Werte. Bei einer zweiten Patientin hatte das Luteoglandol eine ähnliche Wirkung während der Auffütterung.

In den Versuchen von A. WEIL<sup>2)</sup> war die Injektion von wässrigen Ovarialextrakten beim erwachsenen Männchen wirkungslos, bei nicht geschlechtsreifen Männchen und Weibchen konnte eine leichte Senkung der CO<sub>2</sub>-Abgabe mit allmählichem Wiederanstieg zur Norm beobachtet werden; doch die gleichen Wirkungen wurden auch mit großen Dosen anderer Organextrakte, allerdings hier ohne Unterschied der Geschlechter erreicht.

Die neuesten Versuche von A. DE VEER<sup>3)</sup> mit ätherischen Extrakten von frischen Rinderovarien ergaben bei *jungen Ratten beiderlei Geschlechts* und bei ausgewachsenen weiblichen Tieren nach subcutaner Injektion eine Steigerung des Stoffwechsels, vor allem eine Vermehrung des O<sub>2</sub>-Verbrauches, so daß ein Sinken des respiratorischen Quotienten eintrat, woraus auf einen Mehrverbrauch von Fett geschlossen wird. DE VEER betrachtet die in ätherischen Extrakten enthaltenen Stoffe als spezifische Hormone von Lipoidcharakter.

Die mitgeteilten Versuche über die *Stoffwechselwirkung der Ovarialextrakte* können wir auch durch *eigene Erfahrungen* dahin ergänzen, daß bei normalen Tieren und Menschen eine außerhalb der Fehlergrenze liegende Steigerung des Stoffwechsels weder durch Injektion von Ovarialextrakten noch auch durch die Verfütterung von Ovarialsubstanz, selbst längere Zeit hindurch fortgesetzt, zu konstatieren war; so daß wir eine Stoffwechselsteigerung als pharmakodynamische Funktion der Ovarialextrakte *an normalen Tieren* nicht anerkennen können.

Die Bedeutung der Ovarialstoffe für den Stoffwechsel im Sinne von Inkreten kann damit von vornherein nicht geleugnet werden. Es wäre immerhin möglich, daß diese Substanzen nicht den Thyreoideastoffen an die Seite gestellt, doch immerhin als Inkrete von Bedeutung sein könnten. Die auf Grund exakter Tierexperimente und langjähriger Erfahrung nicht zu bezweifelnde Tatsache, daß das Fehlen der Keimdrüsen von einer Herabsetzung der Verbrennungsprozesse im Körper begleitet ist, spricht im Sinne einer Inkretwirkung, und diese Annahme fand in den Versuchen von LOEWY und RICHTER<sup>4)</sup> eine Verifikation, denn sie konnten zeigen, daß der nach der Kastration gesunkene und andauernd auf niedrigem Werte stehende Stoffverbrauch durch die stomachale und subcutane Einverleibung von Ovarialsubstanz (in geringerem Ausmaße auch durch Hodensubstanz) auf die Norm und selbst darüber hinaus gesteigert werden kann. Diese Wirksamkeit erwies sich nicht geschlechtlich differenziert, denn die Ovarialsubstanz wirkte sowohl beim männlichen als auch bei weiblichen Kastraten. L. ZUNTZ<sup>5)</sup> konnte allerdings diese Befunde beim Menschen nicht bestätigen. Er fand zwar bei kastrierten Frauen in einzelnen Fällen längere Zeit nach der

<sup>1)</sup> ARNOLDI u. LESCHKE: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 1364. 1921.

<sup>2)</sup> WEIL, A.: Zitiert auf S. 365.

<sup>3)</sup> VEER, A. DE: Zitiert auf S. 393.

<sup>4)</sup> LOEWY u. RICHTER: Zitiert auf S. 393.

<sup>5)</sup> ZUNTZ, L.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1904; Arch. f. Gynäkol. Bd. 96. 1912.

Operation eine geringe, in einem Falle sogar 25% betragende Verminderung des respiratorischen Stoffwechsels, konnte aber durch Verfütterung von Eierstocksubstanz weder bei diesen Kastraten noch auch bei zwei weiblichen Eunuchoiden eine Steigerung erzielen. Die experimentellen Untersuchungen der neueren Zeit bringen im allgemeinen keine Bestätigung der Angaben von LOEWY und RICHTER. So fand BERTSCHI<sup>1)</sup> (unter ASHERS Leitung) nach der Kastration beim Kaninchen keine Änderung des Gaswechsels, und subcutane Injektionen von Hoden- bzw. Eierstockextrakt blieben ohne Einfluß auf den respiratorischen Stoffwechsel. TSUBURA<sup>2)</sup> sah wohl bei männlichen und bei weiblichen Kaninchen ein Absinken des Gaswechsels mehrere Wochen nach der Kastration, doch erwies sich die Verfütterung von Keimdrüsensubstanz als unwirksam. Die bereits wiederholt erwähnte Angabe von WEIL, daß bei Meerschweinchenkastraten und nicht ausgewachsenen Tieren beiderlei Geschlechts sowie bei den trächtigen Weibchen Keimdrüsensubstanzen (Hoden besser als Ovarien) verändernd auf die CO<sub>2</sub>-Abgabe wirkten, kann mit Rücksicht auf die methodischen Mängel nicht hoch bewertet werden. Beim Menschen berichten A. LOEWY und KAMINER<sup>3)</sup>, daß in einem Falle von Verletzungseunuchoidismus beim Manne der um etwa 10% gesunkene Stoffwechsel durch Zufuhr von Ovarialsubstanz gesteigert werden konnte. B. ZONDEK konnte bei zwei weiblichen Kastraten durch Injektion von *Ovoglandol* und *Ovarialopton* keine Umsatzsteigerung erzielen, während in einem Falle die Implantation eines Ovars nach einigen Wochen eine anhaltende Erhöhung des O<sub>2</sub>-Verbrauches zur Folge hatte. Er ist der Meinung, daß nicht durch irgendwie abgebaute Extrakte, sondern nur durch chemisch nicht veränderte Trockenpräparate eine Substitutionstherapie möglich sei.

Unsere *eigenen Versuche an kastrierten Mäusen* sprechen zwar für eine Stoffwechselsteigerung durch Zufuhr von Ovarialextrakten, insbesondere von lipidhaltigen, sind aber bisher keineswegs abgeschlossen, so daß sie uns noch kein definitives Urteil gestatten.

Beim Menschen *konnte ich* in Fällen von *ovariogener Fettsucht* von längerer Dauer und insbesondere auch in solchen Fällen, wo sich an eine Gravidität bei jugendlichen Personen eine Fettsucht anschloß, durch Zufuhr von Ovarialsubstanz manchmal eine deutliche Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches und eine bei länger fortgesetzter Fütterung zuweilen erhebliche Abnahme des Körpergewichtes beobachten.

Wenn demnach die Frage des Einflusses der Kastration auf den Stoffwechsel und weiterhin die Beeinflußbarkeit durch Ovarialstoffe zweifellos einer erneuerten Untersuchung bedarf, so möchte ich doch auf Grund eigener Erfahrungen die *substitutive Wirkung* dieser Substanzen besonders in den Fällen von „*petite insuffisance ovarienne*“ als wahrscheinlich hinstellen. Hier hätten wir den ersten Fall des Nachweises einer inkretorischen Wirkung der Ovarien mit Hilfe des Studiums der Wirkung der Ovarialextrakte vor uns.

Hier mögen noch folgende Angaben über die Wirkung von Ovarialextrakten Erwähnung finden.

R. PLAUT<sup>4)</sup> demonstrierte am Physiologenkongreß 1920 Becken von 9–13wöchigen Kaninchen und Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, die mit einem aus Rinderovarien hergestellten Ätherextrakt behandelt worden sind. Es trat eine Veränderung der Beckengestalt, aber nicht der absoluten Größe ein. Die Wirkung war nur durch Corpusluteumhaltigen Extrakt zu erzielen.

1) BERTSCHI: Zitiert auf S. 377.

2) TSUBURA: Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 291. 1923.

3) LOEWY u. KAMINER: Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 41. 1916.

4) PLAUT, R.: Physiol. Ber. Bd. 2, S. 165. 1920.

D. I. MACHT und D. W. SEAGO<sup>1)</sup> geben an, daß weibliche Ratten nach der Injektion von Corpus luteum und Gesamtovarialextrakten eine Steigerung der muskulären und cerebrospinalen Leistungsfähigkeit aufwiesen. Kastrierte Tiere reagierten wie normale. Die Wirkung der Injektion trat nach 15 Minuten ein und dauerte 24 Stunden.

E. P. DURRANT<sup>2)</sup> untersuchte die tägliche Laufleistung von Ratten vor und nach der Kastration und nach Fütterung von Ovarialextrakt. Die Kastration setzt die Laufleistung stark herab. Die tägliche Fütterung von Ovarialextrakt hat weder bei normalen noch bei kastrierten Tieren einen Einfluß auf die freiwillig ausgeführten Laufbewegungen.

In bezug auf die Einwirkung der Ovarialstoffe auf den *Eiweißumsatz* ergab sich aus den Versuchen von NEUMANN und VAS<sup>3)</sup>, daß bei normalen und ebenso bei kastrierten weiblichen Tieren durch Extrakte aus Kuhovarien eine vermehrte Stickstoffausscheidung hervorgerufen wird, während die Darreichung von Ovarientabletten in dieser Richtung wirkungslos war. Die Mehrausscheidung von Stickstoff ist wohl auf die vermehrte Zufuhr von stickstoffhaltigen Material zurückzuführen. MATHES<sup>4)</sup> fand nach Oophorindarreicherung bei einer Frau vor der Kastration eine bedeutende Reduktion der N-Ausfuhr sowohl im Kot als auch im Harn. SACK<sup>5)</sup> kommt auf Grund seiner im Laboratorium von E. A. SCHAEFER an jungen wachsenden Ratten ausgeführten Versuchen zu dem Ergebnisse, daß die subcutane Injektion von Corpusluteum-Extrakten aus dem Kuhovar einen spezifischen, nur bei weiblichen Tieren in einer starken Vergrößerung des Stickstoffansatzes nachweisbaren Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel ausübt. Der retenierte Stickstoff dürfte zum Aufbau des weiblichen Sexualapparates (Uterus, Mamma) dienen.

Eine ausführliche Arbeit über den Einfluß der Ovarien auf den N-Stoffwechsel liegt aus neuester Zeit von ORITA INAO<sup>6)</sup> vor. Die Kastration bewirkt bei genügend ernährten Hündinnen eine bis etwa zum Anfange des 3. Monats zunehmende Verminderung des Harnstickstoffs. Kuhovarien, die kein Corpus luteum enthalten, bewirken, per os oder in entsprechenden Extrakten subcutan gegeben, schon bei normalen Tieren eine Vermehrung des Harnstickstoffs. Bei vorher kastrierten Tieren tritt eine gleichsinnige Substitutionswirkung des Kuhovariums zutage. Die orale Darreichung wirkte in allen Versuchen deutlicher als die subcutane Injektion, doch ist die N-stoffwechselfördernde Wirkung der Ovarialsubstanz nicht so stark wie die der Schilddrüse. Nach dem Aussetzen der Medikation treten wieder die Charakteristica des Kastratenstoffwechsels ein. Während der Brunst ist der Harnstickstoff vermindert. Die Kastration der brünstigen Hündin ruft im Gegensatz zum Normalzustand der Hündinnen eine deutliche Vermehrung hervor. Die Darreichung von Corpora lutea bedingt bei normalen und bei nach der Kastration schon ins Gleichgewicht gelangten Hündinnen eine Verminderung des Harnstickstoffs. Verf. gelangt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß die Ovarien bei normalem Zustande eine dissimilatorische Wirkung ausüben, deren Wesen in einer gesteigerten Dissimilation in den Körperzellen und -geweben und daneben in einer herabgesetzten Funktion der Verdauungsorgane besteht, während die Ovarien in der Brunst eine assimilatorische Wirkung und vermehrte Funktion des Verdauungsapparates bedingen. Das Auftreten der Corpora lutea und die nach ihrer Degeneration einsetzende Wucherung des interstitiellen Gewebes verursachen die Steigerung der Assimilation, während die übrigen Anteile des Ovars für die Dissimilation

1) MACHT, D. J. u. D. W. SEAGO: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, S. 255. 1924.

2) DURRANT, E. P.: Endocrinology Bd. 9, S. 221. 1925.

3) NEUMANN u. VAS: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 15. 1902.

4) MATHES: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 16. 1903.

5) SACK: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 292. 1912.

6) INAO, ORITA: Arch. f. Gynäkol. Bd. 123, S. 133. 1924.

verantwortlich zu machen sind. Nach der Auffassung von ORITA INAO ist der N-Stoffwechsel der erwachsenen, normalen, nichtgraviden Frau einer Kombination der dissimilatorischen Wirkung des Normalovars und der assimilatorischen des brünstigen Ovars der Tiere an die Seite zu stellen.

Neuestens gibt W. KORENCHEVSKY<sup>1)</sup> eine vollständige Zusammenstellung der Einwirkungen der Hoden- und Ovariensubstanz auf den Stoffwechsel und berichtet über eigene den Gaswechsel und den N-Umsatz betreffende Versuche. Er findet, daß der Gaswechsel durch Ovarialpräparate weder konstant noch in einem bestimmten Sinne beeinflußt wird. Subcutane Injektionen einer Emulsion oder eines Extraktes des ganzen Ovars erzeugen eine Steigerung, Extrakte aus den Corpora lutea eine Verminderung des N-Umsatzes. Bei schwangeren Tieren scheint der Einfluß des eigenen Corpus luteum durch Injektion von Extrakten gesteigert zu sein. Die Effekte der verschiedenen Ovarialgewebe sind am stärksten in den ersten 4 Stunden nach Injektion. Der herabgesetzte Stickstoffstoffwechsel während der Brunst und Menstruation beim Weibe und in der Schwangerschaft beim Tier und beim Menschen ist wahrscheinlich in weitem Ausmaße durch die Corpusluteum-Stoffe regulierbar. KORENCHEVSKY gelangt auf Grund seiner Kastrations- und Extraktinjektionsversuche zu dem Schlusse, daß die Keimdrüsen vielleicht Hormone enthalten, welche den N-Umsatz steigern. Doch kann auch seines Erachtens die Frage der Existenz von Sexualhormonen erst dann eine völlige Klärung erfahren, bis die Wirkstoffe isoliert vorliegen.

Der Einfluß der fortgesetzten Zufuhr von Ovarialextrakten auf den *Kohlenhydratstoffwechsel* zeigte sich in den unter meiner Leitung ausgeführten Versuchen L. STOLPERS<sup>2)</sup> darin, daß Kaninchen und Hunde, die ca. zwei Wochen subcutan injiziert wurden, eine Erhöhung der Assimilationsgrenze für Zucker aufwiesen. Diese Tiere bekamen auf Adrenalin eine weit geringere Glykosurie als normale. Die gleichen Versuchsergebnisse erhielt auch CRISTOFOLETTI<sup>3)</sup>. Durch die Darreichung von Ovarialsubstanz konnte die bei partiell pankreatektomierten Hunden bestehende Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker bis zu einem gewissen Grade kompensiert werden.

TSUBURA<sup>4)</sup> fand bei kastrierten Tieren eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze, konnte aber diese durch Ovarialmedikation nicht ausgleichen.

Einen interessanten Beitrag zur Frage des Einflusses von Ovarialsubstanzen auf den Fettstoffwechsel liefern die Beobachtungen von M. T. BURROWS und C. G. JOHNSTON<sup>5)</sup>. Diese Autoren stellten in einer früheren Mitteilung fest, daß durch Hitze sterilisiertes Mazola oder Maisöl, Ratten subcutan injiziert, nicht resorbiert wird und das Zellwachstum in der Umgebung nicht anregt. Es bleibt monatelang unverändert im Gewebe liegen. Injiziert man jedoch das später noch zu erwähnende, aus der Follikularflüssigkeit gewonnene Ovarialhormon von ALLAN und DOISY, in Maisöl gelöst, findet man dann die Ölmasse in feinste Tröpfchen zerteilt, wobei eine rasche Einwanderung von Zellen aus dem umgebenden Gewebe statthat. Diese Wanderzellen zeigen nicht wie beim reinen Öl Zeichen der Degeneration, sondern vielmehr ein rapides Wachstum und Teilung, und dadurch führen sie zu einer Zerteilung und Entfernung der Öltröpfchen. Die Ovarialsubstanz bedingt also eine aktive Resorption des fremden Fettes, das sonst unverändert im Gewebe lieengeblieben wäre.

1) KORENCHEVSKY, W.: Brit. Journ. of exp. pathol. Bd. 6, S. 158. 1925.

2) STOLPER, L.: Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. Bd. 6, Nr. 21. 1911; Gynäkol. Rundschau Bd. 6. 1912 u. Bd. 7. 1913.

3) CRISTOFOLETTI, R.: Gynäkol. Rundschau Bd. 5. 1911.

4) TSUBURA: Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 291. 1923.

5) BURROWS, M. T. u. C. G. JOHNSTON: Journ. of exp. med. Bd. 42, S. 215. 1925.

Den *Salzstoffwechsel* betreffend, zeigten die Versuche von NEUMANN und VAS, daß unter der Einwirkung der Ovarialextrakte Ca und  $P_2O_5$  in vermehrter Menge, besonders im Kot, ausgeschieden wurde. MOSSÉ und OULIÉ fanden nach Oophoringaben im Harn ihrer kastrierten Versuchstiere eine Verminderung der im Anschluß an die Kastration vermehrten  $P_2O_5$ -Mengen und zugleich auch eine starke diuretische Wirkung der Ovarienpräparate, die auch von anderer Seite (DALCHÉ) beobachtet wurde. MATHES fand bei nichtkastrierten Frauen unter der Einwirkung von Oophorintabletten eine Verminderung der Ca-, Mg- und eine Vermehrung der  $P_2O_5$ -Ausscheidung. Nach der Kastration wurde die Ca-, Mg- und  $P_2O_5$ -Ausscheidung durch Oophorin vermehrt. JEAN<sup>1)</sup> fand, daß die Injektion von Extrakten aus den Corpora lutea sowie aus dem Interstitialgewebe des Hodens von Schweinen beim Menschen eine deutliche Abnahme der Phosphorsäureausscheidung hervorruft.

Nach VEIL und BOHN<sup>2)</sup> wirkt das Ovoglandol quellungsfördernd und antagonistisch gegenüber dem Thyreoidin, nach VOLLMER<sup>3)</sup> auch gegenüber dem Testiglandol. Diese Wirkungsweise wird erschlossen aus dem Verhalten der Harnmenge, der Kochsalz- und Säureausscheidung im Harn.

Das wichtigste Beweisstück für die Wirkung der Ovarialauszüge durch ihren Gehalt an Inkretsubstanz könnte beigebracht werden, wenn es sich zeigen ließe, daß die Zufuhr solcher Extrakte und aus ihnen gewonnener Substanzen einen *Einfluß auf den Genitaltrakt* selbst ausübt. Diese Beeinflussung könnte sich in mehreren Richtungen manifestieren; in einer Änderung der morphologischen Beschaffenheit der genitalen Hilfsapparate, in einer Beeinflussung der östrischen Zyklen, in der Verhütung der Kastrationsfolgen am Genitaltrakt, in dem Hervorrufen von östrischen Zyklen und mit ihnen verknüpften morphologischen und funktionellen Merkmalen bei jugendlichen, noch nicht geschlechtsreifen, bei kastrierten und schließlich bei senilen Individuen. Es könnten endlich durch Zufuhr von Ovarialinkretstoffen auch *außerhalb des Genitalapparates am Gesamtorganismus* dem Oestrum entsprechende morphologische und funktionelle Veränderungen erzeugt werden.

Die ersten Versuche, die *Kastrationsatrophie* des Uterus durch subcutane Injektion von Extrakten der Ovarien artgleicher und artfremder Tiere aufzuhalten, waren nicht von Erfolg gekrönt [JENTZNER und BEUTTNER<sup>4)</sup>]. BUCURA<sup>5)</sup> fand, daß nach Verabfolgung von Ovarialsubstanz bei kastrierten Tieren nicht nur die Muskulatur des Uterus atrophiert, sondern auch ein vermehrter Schwund des interfasciculären Bindegewebes eintritt; nur die Körpergewichtszunahme nach der Kastration war durch die Behandlung in diesen Versuchen vermindert. In seinen Versuchen an normalen Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) konnte BUCURA zum erstenmal feststellen, daß die Injektion von Extrakten aus artfremden Ovarien eine deutliche Schädigung des Follikularapparates zuweilen bis zu einem völligen Schwund erzeugen kann. Die Veränderungen an den Follikeln sind schon nach wenigen Injektionen sichtbar und erreichen nach Ablauf der ersten Woche ihren Höhepunkt, nehmen aber bei weiteren Injektionen insofern ab, als frische Follikel zur Reife gelangen. Da BUCURA nach der Injektion von Hasenovariextrakten auf ein Kaninchen die Follikel fast durchwegs normal fand, meint er, es handle sich bei der toxischen Wirkung auf die Follikel im wesentlichen um Wirkungen vom artfremden Eiweiß, gegen welches Antikörper

<sup>1)</sup> JEAN: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 164, S. 438. 1917.

<sup>2)</sup> VEIL u. BOHN: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 212. 1922.

<sup>3)</sup> VOLLMER: Klin. Wochenschr. Jg. 2, S. 117. 1923.

<sup>4)</sup> JENTZNER u. BEUTTNER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 42. 1900.

<sup>5)</sup> BUCURA: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 28. 1907.

gebildet werden. Neuestens fand FLORIS<sup>1)</sup> nach der wiederholten Injektion von Mäusen mit einem *Ovarialnucleoproteidextrakt* eine Verkleinerung der Eierstöcke und Veränderungen im Follikelapparat, gewisse Grade von Atrophie am Uterus, daneben aber auch Stauung und Degeneration in der Leber und Niere. Er betrachtet diese histologischen Veränderungen als einfache Giftwirkungen. An solche wird man auch denken müssen bei den Angaben [WALLIS R. L. MACKENZIE und H. G. E. WILLIAMS<sup>2)</sup>, SCHÖNFELD<sup>3)</sup>], daß alkoholische oder Alkohol-Acetonextrakte der Ovarien und der Placenta degenerative Veränderungen an den Gefäßendothelien, Nekrosen in Niere und Leber erzeugen.

Hier soll die von L. HABERLANDT unter der Bezeichnung „*hormonale Sterilisation des weiblichen Körpers*“ zusammengefaßte Frage, ob nämlich das Ovarialgewebe oder daraus bereitete Extrakte den normalen Prozeß der Ovulation beeinflussen können, erörtert werden. Den Tierärzten ist schon lange bekannt<sup>4)</sup>, daß beim Rind und beim Pferd ein persistierendes Corpus luteum durch Unterdrückung der Ovulation eine Sterilität verursacht. TANDLER<sup>5)</sup> hat ausdrücklich darauf hingewiesen, daß der persistierende und hypertrophierende gelbe Körper der Kuh die normalerweise alle 3 Wochen auftretende Brunst verhindert und erst nach dem Zerdrücken oder Entfernen des Corpus luteum nach wenigen Tagen die Brunst wieder auftritt. Die manuelle Zerquetschung des gelben Körpers wird von Tierärzten vielfach geübt und als wirksam für die Wiederherstellung der Fruchtbarkeit betrachtet; nur ALBRECHTSEN<sup>6)</sup> bestreitet den praktischen Wert dieser Operation. Auch für den Menschen liegen Angaben<sup>7)</sup> vor, daß das persistierende Corpus luteum bzw. sein Äquivalent, die Corpusluteum-Cyste durch Verhinderung der Ovulation als Ursache der Sterilität anzusehen ist. OCHSNER berichtete über Heilungen nach operativer Entfernung des gelben Körpers beim Menschen. LEO LOEB<sup>8)</sup> konnte zeigen, daß beim Meerschweinchen die Entfernung des gelben Körpers in der ersten Woche nach der Ovulation das Eintreten der folgenden Ovulation beschleunigt, unabhängig davon, ob das Tier trächtig geworden ist oder nicht. PEARL und SURFACE<sup>9)</sup> fanden, daß die Injektion von Extrakten des getrockneten Corpus luteum die Produktion der Eier bei Hühnern hemmt, ohne sonstige toxische Erscheinungen hervorzurufen.

LEO LOEB<sup>10)</sup> konnte durch Luteininjektionen beim Meerschweinchen die Ovulation nur in vereinzelten Versuchen hinausschieben und meint, daß die Extrakte das lebende Corpus luteum nicht ersetzen können. E. HERRMANN und STEIN<sup>11)</sup> konnten mit ihren aus dem Corpus luteum bereiteten Wirkstoffen bei jungen Kaninchen und Ratten nach einer vorübergehenden Begünstigung der Follikeltätigkeit des Eierstockes eine folgende Hemmung der Reife und des Berstens der Follikel herbeiführen und damit die Entstehung der

1) FLORIS: Wien. klin. Wochenschr. S. 814. 1923.

2) MACKENZIE, WALLIS R. L. u. H. G. E. WILLIAMS: Lancet Bd. 202, Nr. 26, S. 784. 1922.

3) SCHÖNFELD: Arch. f. Gynäkol. Bd. 115, S. 80. 1921.

4) ZSCHOKKE: Die Unfruchtbarkeit des Rindes, ihre Ursachen und Bekämpfung. Zürich 1900.

5) TANDLER: Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 459.

6) ALBRECHTSEN: Die Unfruchtbarkeit des Rindes. Berlin 1920.

7) SANTI, E.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 20. 1904. — OCHSNER, E. H.: Chicago med. rec. Bd. 41, S. 175. 1919. — HALBAN, J.: Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1314. — FRÄNKEL, L.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 1250.

8) LOEB, LEO: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 73. 1910; Bd. 24, S. 203. 1910; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 17. — LOEB u. HESSELBERG: Journ. of exp. med. Bd. 25, S. 305. 1917.

9) PEARL u. SURFACE: Journ. of biol. chem. Bd. 19, S. 236. 1914.

10) LOEB, LEO: Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 25, S. 300. 1917.

11) HERRMANN, E. u. STEIN: Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 778.

Corpora lutea verhindern. CORNER und HURNI<sup>1)</sup> fanden, daß bei Ratten die intraperitoneale Corpusluteum-Extraktinjektion selbst in großen Dosen die Ovulation nicht hemmt. NÄSSLAND<sup>2)</sup> berichtet, daß Corpusluteum-Extrakt trächtiger Kühe ohne Schaden intramuskulär injiziert werden kann und schon nach den ersten 10 Injektionstagen nach Deckung mit einem zeugungstüchtigen Männchen die Gravidität ausbleibt.

L. HABERLANDT<sup>3)</sup> hat in exakt durchgeführten Versuchen am *Kaninchen* und *Meerschweinchen* durch *subcutane Transplantation* von Ovarien trächtiger Tiere eine temporäre Sterilisierung erreicht, die beim Kaninchen fast 3 Monate lang anhielt. Auf Grund der histologischen Untersuchungen der transplantierten Ovarien, in welchen die interstitiellen Thekalutein-Zellen das Bild beherrschen, nimmt er an, daß diese Gewebsformation für die Sterilisierung verantwortlich zu machen sei. Versuche, die Sterilisierung durch Extrakte durchzuführen, ergaben, daß das gewöhnliche Opton selbst in stärkeren Dosen unwirksam ist, daß aber ein *Ovarialopton aus den Eierstöcken trächtiger Tiere* bereitet und ebenso das *Placentaopton* verschiedene Grade der Ovulationshemmung bewirken können: das behandelte Tier läßt sich überhaupt nicht belegen, oder es kann besprungen werden und wird nicht befruchtet, oder es wird trächtig, aber die Zahl der Jungen ist abnorm niedrig.

Die hormonale Sterilisierung durch Corpusluteum-Fütterung ist auch bei *weißen Ratten* gelungen [H. KNAUS<sup>4)</sup>], wobei sich jedoch bei der verspätet eingetretenen Befruchtung im Gegensatz zu den HABERLANDT'schen Versuchen eine abnorm vermehrte Anzahl von Jungen einstellte.

W. P. KENNEDY<sup>5)</sup> untersuchte in SCHÄFERS Laboratorium die Einwirkung von Extrakten des Corpus luteum der Kuh auf die *Ovulation beim Kaninchen* und fand, daß die intravenöse Injektion in genügender Dosis eine Hemmung herbeiführt. Länger fortgesetzte Zufuhr bewirkt mehr oder weniger deutliche degenerative Veränderungen in den Ovarien, aber auch in der Leber und in den Nebennieren. Die Fähigkeit der Ovulation ist erst 3 Monate nach dem Aufhören der Behandlung wieder eingetreten. Die Fertilität der männlichen Kontrollen wurde durch die gleiche Behandlungsweise nicht beeinflusst<sup>6)</sup>.

Durch die mitgeteilten Versuche wird die Frage der hormonalen Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers in positivem Sinne beantwortet. Es wird damit zugleich ein weiterer Beweis dafür beigebracht, daß die bei der Befruchtung und Einidation im Eierstock sich abspielenden geweblichen Veränderungen eine Hemmung der weiteren Eireife bedingen. Diese Hemmungswirkung des Ovars auf das Ovar selbst wird durch Inkretion, durch die Abgabe von Stoffen ver-

1) CORNER u. HURNI: *Americ. Journ. of Physiol.* Bd. 46, S. 433. 1918.

2) NÄSSLAND: *Upsala läkareförenings förhandl.*, N. F. Bd. 26; *Physiol. Ber.* Bd. 7, S. 355. 1921.

3) HABERLANDT: *Münch. med. Wochenschr.* 1921, S. 1577; *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 194, S. 235. 1922; Bd. 202, S. 1. 1923; *Klin. Wochenschr.* 1923, S. 167; *Zeitschr. f. d. ges. Anat.*, Abt. 2: *Zeitschr. f. Konstitutionslehre* Bd. 9, S. 414. 1923; *Über hormonale Sterilisierung*. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.

4) KNAUS, H.: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 203, S. 394. 1924.

5) KENNEDY: *Quart. of Journ. exp. Physiol.* Bd. 15, S. 103. 1925.

6) Nebenbei sei erwähnt, daß eine Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers durch parenterale Spermazufuhr (R. DITTLER: *Münch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 52; *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 72, S. 273. 1920), durch subcutane oder intraperitoneale Injektion von Extrakten des ganzen Hodens (SAVINI u. SAVINI-CASTANO: *Cpt. rend. des séances der la soc. de biol.* Bd. 71. 1911; VENEMA: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1916, S. 1419) gelingt. KENNEDY (*Quart. Journ. of exp. Physiol.* Bd. 14, S. 279. 1924) konnte männliche und weibliche Meerschweinchen durch Injektionen von Meerschweinchenspermatozoen sterilisieren und hierbei degenerative Veränderungen an den Hoden feststellen.

mittelt, die zunächst in der neugebildeten Gewebsformation, im Corpus luteum, ihre Quelle haben. Die ovulationshemmende Wirkung des Corpus luteum graviditatis wird weiterhin zur Zeit seiner Rückbildung wahrscheinlich aus dem gewucherten und zum Teil aus dem Corpus luteum selbst entstandenen<sup>1)</sup> interstitiellen Gewebe übernommen. Für diese Hemmung treten weiter auch Stoffe aus der Placenta in Aktion. Schließlich sei noch auf die Versuche von VERDUZZI und CAVALIERI<sup>2)</sup> hingewiesen, wonach die Rückbildungserscheinungen, wie sie in den Ovarien trächtiger Meerschweinchen durch eine gegen Ende der ersten Schwangerschaftshälfte ausgeführte Uterusexstirpation ausgelöst werden, stark verzögert werden, wenn den Tieren Extrakte aus Föten subcutan injiziert wurden, während Extrakte aus Placenta und Uterus in dieser Richtung unwirksam waren.

Die durch Extrakte herbeigeführte Hemmung in der Tätigkeit des Ovars kann bei länger fortgesetzter Zufuhr und Verwendung großer Dosen über das physiologische Maß der Eireifebehinderung hinaus zu Schädigungen degenerativer Art am Eierstock selbst führen; aber auch in anderen Organen, vor allem in Inkretdrüsen (Schilddrüse, Nebenniere) sowie in Leber und Niere können Schädigungen gesetzt werden. Wie noch später erwähnt werden soll, können aus dem Corpus luteum und der Placenta stammende Substanzen auch *beim männlichen Tier* neben der Wachstumsanregung des Brustdrüsengewebes auch eine Degeneration des *germinativen Gewebes des Hodens* hervorrufen. Die die Ovulation hemmenden Stoffe sind anscheinend bereits in sehr geringer Menge wirksam; nach den Versuchen von KNAUS auch bei peroraler Zufuhr. Sie finden sich im wässrigen Auszug, in den durch Eiweißabbau hergestellten Präparaten (Optone) und anscheinend in großer Menge in den alkoholisch-ätherischen Auszügen, in der *Lipoidfraktion*.

Gegenüber diesen erst in neuerer Zeit näher studierten, sozusagen negativen Inkretwirkungen des Ovarialgewebes sind die *positiven Effekte der Ovarialextrakte* im Sinne der Beeinflussung der *progredienten Vorgänge im Genitaltrakte* während der Brunst und Gravidität schon viel früher studiert worden. Den größten Fortschritt bedeuten in dieser Richtung die Untersuchungen von LUDWIG ADLER<sup>3)</sup>. Die durch einige Tage wiederholte subcutane Injektion von *wässrigen Extrakten* aus dem Kuhovarium (in der Menge von 10—20 ccm täglich) oder des Ovarins von POEHL (2—4 ccm) bewirkten bei virginellen Meerschweinchen Veränderungen in den inneren Genitalien, die an die Erscheinungen der natürlichen Brunst erinnerten, nur häufig viel intensiver waren als diese. Die Schwellung und Hyperämie, gelegentlich Hämorrhagie am Uterus, die mikroskopisch nachweisbare strotzende Füllung der Gefäße und Capillaren in der Serosa und in der Schleimhaut, der Protoplasmareichtum der Stromazellen, die Erweiterung und Sekretanfüllung boten ein Bild, daß dem von KELLER geschilderten bei der Hündin sehr verwandt war, ja dasselbe sogar an Intensität nicht selten übertraf. Die Ovarien zeigten gleichfalls eine starke Hyperämie und vermehrte und überstürzte Follikelreifung mit folgender Degeneration des Eies; Corpora lutea waren nicht anzutreffen, ein Befund, der wohl dagegen spricht, daß es sich um eine zufällige echte Brunst gehandelt hätte. LUDWIG ADLER konnte jedoch bereits auch den Beweis erbringen, daß durch Ovarialpräparate auch *beim Menschen* nicht nur eine allgemeine Hyperämie, sondern auch jene anatomischen Veränderungen der Uterusschleimhaut erzeugt werden, die man als charakteristisch für den *Menstrualzyklus* betrachten kann. Bei zwei Fällen von Amenorrhöe, wo die mikro-

<sup>1)</sup> BIEDL, PETERS u. HOFSTÄTTER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 84, S. 59. 1921.

<sup>2)</sup> VERDUZZI u. CAVALIERI: Arch. di fisiol. Bd. 18. 1920.

<sup>3)</sup> ADLER, LUDWIG: Arch. f. Gynäkol. Bd. 95. 1911.

oskopische Untersuchung der durch Curettement gewonnenen Uterusschleimhaut das Bild der ruhenden oder im Menstruationsintervall befindlichen Schleimhaut ergab, konnte durch Ovarininjektionen das typische Bild der prämenstruellen bzw. menstruellen Schleimhaut und das Eintreten der menstruellen Blutung erzeugt werden.

Diese Ergebnisse wurden durch die Versuche von SCHICKELE<sup>1)</sup> sowie B. ASCHNER<sup>2)</sup> bestätigt. Der erste konnte an einer kastrierten Hündin durch Injektionen von Extrakten aus dem Kuhovarium ohne Corpus luteum, aber auch durch Injektionen von Corpusluteum-Extrakt eine intensive Rötung der Conjunctiven, der Vulva und der Vaginalschleimhaut und einen schleimigen Ausfluß aus letzterer hervorrufen. Dieselben Veränderungen konnte er auch am äußeren Genitale vom Kaninchen beobachten. Da er analoge Befunde auch am Menschen erhoben hat, schloß er auf das Vorhandensein von *hyperämisierenden Substanzen im Ovar und Corpus luteum*. Den hyperämisierenden Einfluß von Ovarialextrakten am virginellen Meerschweinchen beobachtete auch ASCHNER und stellte fest, daß *Placentarextrakte* noch viel rascher und intensiver eine exzessive Hyperämie und mitunter auch Hämorrhagie des Uterus erzeugen. In seinen Versuchen waren zwar in zugehörigen Ovarien Corpora lutea vorhanden, die artifiziellen Brunsterscheinungen jedoch an Intensität beträchtlich größer als die normalen Brunsterscheinungen. Bei der natürlichen Brunst tritt mehr die Hyperplasie und die starke Sekretion der Uterindrüsen in Erscheinung.

Wichtige Beiträge lieferten die *unter meiner Leitung* ausgeführten Arbeiten von O. O. FELLNER<sup>3)</sup>. Er konnte zeigen, daß durch wiederholte länger fortgesetzte Injektionen von *Extrakten der Placenta* von Mensch und Kaninchen bei *virginellen Kaninchen* eine beträchtliche Größenzunahme des Uterus, der Scheide, der Mamilla, Hyperämie des Uterus, Verdickung seiner Muskulatur, Erhöhung des Epithels, Vermehrung der Drüsen erzeugt werden können. Vorherige Kastration der Tiere hatte auf diese Resultate keinen Einfluß. Auch beim *männlichen Kaninchen* wurde eine *Vergrößerung der Mamilla* und eine *Vermehrung des Brustdrüsengewebes* erzielt. Am überlebenden Meerschweinchenuterus erzeugten Placentarextrakte kräftige, langdauernde Kontraktionen. Einen Fortschritt bedeuten diese Untersuchungen insbesondere deswegen, weil FELLNER nicht wie die bisherigen Experimentatoren mit wässerigen, sondern mit *alkoholisch-ätherischen Extrakten* gearbeitet hat und hierbei feststellen konnte, daß die Wirksubstanz thermostabil, in Alkohol, Äther und Aceton löslich ist und der eingedampfte Rückstand in Kochsalzlösung aufgenommen werden kann.

Ihrem chemischen Charakter nach dürften diese Substanzen in die Gruppe der *Lipoid*e eingereiht werden. Schon A. LOEWY<sup>4)</sup> fand, daß die den Kastratenstoffwechsel steigernde Wirksubstanz des Ovars in den ätherischen Auszug übergehen, daß aber Alkohol das wirksame Prinzip zu zerstören scheint. Mit biologischen Lipoidstudien der Drüsen mit innerer Sekretion schon längere Zeit beschäftigt, hat ISCOVESCO<sup>5)</sup> aus dem Ovar, dem Corpus luteum und dem Hoden wirksame Lipoiden gewonnen. Die Art der Darstellung seiner Extrakte ist folgende: Vorbehandeln mit Alkohol, dann Trocknen und Pulverisieren der Eierstöcke; das Pulver wird nacheinander mit Äther, Alkohol und Chloroform extrahiert.

1) SCHICKELE: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 1, S. 539. 1913.

2) ASCHNER, B.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 99. 1913.

3) FELLNER, O. O.: Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. 23, Nr. 15. 1912; Arch. f. Gynäkol. Bd. 100, S. 614. 1913.

4) LOEWY, A.: Ergebn. d. Physiol. Bd. 2. 1903.

5) ISCOVESCO: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72. 1912. Presse méd. 1912, S. 845.

Nach Vereinigung dieser Extrakte resultiert ein Extrakt, der in Alkohol löslich ist. Abspalten von Cholesterin und wiederholtes Umlösen in Äther. Mit der wirksamen Substanz konnte er durch wiederholte Injektionen bei jungen Tieren neben einer Körpergewichtszunahme auch eine Umfangs- und Gewichtszunahme des Uterus bis auf das 2- und 3fache erzielen. Nach ISCOVESCO gehören die Ovariallipoide der Hauptsache nach zu den *homostimulierenden*, wenn sie auch daneben einen bemerkenswerten Einfluß auf das Wachstum im Sinne einer Förderung ausüben. Zwischen den Lipoiden des gelben Körpers und des Ovars besteht keinerlei Unterschied. In einer klinischen Versuchsreihe konnte sich ISCOVESCO von der Wirksamkeit der Ovariallipoide überzeugen, da sie in verschiedenen Fällen von Hypofunktion des Ovars gute Dienste leisteten.

Eine genauere chemische Charakterisierung des auf den Genitalapparat wirksamen Stoffes unternahm E. HERRMANN<sup>1)</sup>. Die physiologische Prüfung seiner Substanz ergab einen mächtigen *entwicklungsfördernden Einfluß* auf das gesamte Genitale (Vulva, Vagina, Uterus, Tube und Ovar) und auf die Brustdrüse. Dieser Einfluß bewirkt, daß sich jugendliche, unentwickelte Kaninchen im Verlaufe weniger Tage zur Vollreife entwickeln. Der atrophierende Einfluß der Kastration auf den Uterus wird durch die Substanz in wenigen Tagen behoben. Setzt man die Behandlung fort, so geht die Schleimhaut des Uterus sofort in jenes Stadium über, das für die *Brunst* charakteristisch ist. HERRMANN schloß aus seinen Versuchen, daß diese wirksame Substanz mit Sicherheit *nur im Corpus luteum und der Placenta* nachzuweisen ist.

Die von S. FRÄNKEL und E. HERRMANN<sup>2)</sup> angegebene Darstellungsmethode der wirksamen Substanz aus dem Corpus luteum ist folgende: Man zerkleinert die Organe in der Fleischmaschine und trocknet hierauf im Vakuum bei 37°, mahlt fein und extrahiert im Soxhlet-Apparat mit Äther. Der Äther wird aus der Lösung abdestilliert und der Ätherrückstand mit der vierfachen Menge Aceton durchgearbeitet. Es hat sich gezeigt, daß die auf diese Weise gewinnbare Fällung der Phosphatide ihre physiologische Wirksamkeit nur einem anderen acetonlöslichen Körper verdanken, der bei der Fällung des Ätherrückstandes mit Aceton von den Phosphatiden mitgerissen wird, der Hauptmenge aber nach in der Mutterlauge verbleibt. Durch sorgfältiges und wiederholtes Umlösen der Phosphatide in absolutem Alkohol oder Äther und neuerliches Fällen mit Aceton gelingt es schließlich, die Phosphatide völlig unwirksam abzusondern. Die Mutterlauge wird sodann stark eingeeengt und gekühlt, wodurch eine große Menge von Cholesterinkristallen zum Ausscheiden gebracht wird. Nach dem Abnutschen des Cholesterins wird die Mutterlauge eingeeengt, im Alkohol aufgenommen und abermals gekühlt. Es kristallisiert nun ein Teil der Cholesterinester aus. Nach dem Abfiltrieren dieser Ausscheidung wird die Mutterlauge neuerlich eingeeengt und sodann in Methylalkohol aufgenommen und gekühlt. Bei Eiskühlung scheidet sich eine größere Menge von Neutralfett in Form eines Öles ab. Die vom Öl befreite und sodann bis zur sirupösen Beschaffenheit eingeengte Mutterlauge wird nun am zweckmäßigsten mit kaltem, absolutem oder 95proz. Alkohol behandelt, wobei nur ein Teil des Sirups in Lösung geht. Diese Prozedur muß so oft wiederholt werden, als sich nur Sirup löst. Der Alkohol wird hierauf im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird gekühlt, von krystallinischen Ausscheidungen, die aus Cholesterin und Cholesterinestern bestehen, befreit, und dann einer absoluten Vakuumdestillation unterworfen.

Dabei werden 3 Fraktionen gewonnen:

1. Der Vorlauf, der im ganzen Destillationssystem sofort kristallisiert, geht bei 177° Innentemperatur über. Aus Alkohol umkristallisiert, hat der Vorlauf den Schmelzpunkt 77°, ist physiologisch unwirksam und erweist sich als Palmitinsäurecholesterinester.

2. Der Mittellauf geht bei 193° Innentemperatur und 240° Badtemperatur (unkorrigiert) bei einem Druck von 0,06 mm Quecksilber über. Er ist dickflüssig. Wenn man ihn mit 95proz. kaltem Alkohol anreibt, so scheiden sich die letzten Reste der in Alkohol schwer löslichen Cholesterinester in Form von Krystallen aus, während ein zweiter Körper in Lösung verbleibt. Man nutschts von den Krystallen ab. Die eingeengte Mutterlauge wird nun neuer-

<sup>1)</sup> HERRMANN, E.: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Gynäkol. Bd. 15. 1913; Zentralbl. f. Gynäkol. 1913, Nr. 42; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 41. 1915.

<sup>2)</sup> FRÄNKEL, S. u. E. HERRMANN: D. R. P. Nr. 297 392, 309 906, 309 482. — HERRMANN, E.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 41, S. 1. 1915.

lich einer Destillation (Refraktionieren) in absolutem Vakuum unterworfen, worauf man einen dickflüssigen Körper bekommt, der das eigentliche wirksame Prinzip darstellt.

3. Der Nachlauf geht bei 230° Innentemperatur über und ist völlig unwirksam.

Der Träger der Wirksamkeit ist ein gelbes, leicht schillerndes Öl, das durch Kühlung fest wird, sonst aber dickflüssig bleibt. Es gibt ausgesprochene Cholesterinreaktionen. Es bräunt sich an der Luft offenbar durch Aufnahme von Sauerstoff. Es ist aus den drei Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff zusammengesetzt.

Die Elementaranalysen ergeben folgende Resultate:

$$\begin{aligned} \text{C} &= 81,33-81,62\% \\ \text{H} &= 11,32-11,49\% \end{aligned}$$

Der Körper ist ein Cholesterinderivat, ist in Alkohol, Äther, Petroläther, Aceton und Benzol löslich, in Wasser unlöslich.

Es ergab sich bei der chemischen Untersuchung der Placenta, daß diese die gleiche Substanz enthält, wie das Corpus luteum. Nur enthält eine Placenta quantitativ mehr Reizstoff als ein Corpus luteum. Die Aufarbeitung der Placenta gelingt in der gleichen Weise, wie sie für das Corpus luteum beschrieben wurde.

In einer neueren Arbeit teilten S. FRÄNKEL und MARIA FONDA<sup>1)</sup> mit, daß es ihnen gelungen ist, sowohl aus der Placenta als auch aus dem Corpus luteum die von HERRMANN gefundene Substanz darzustellen und zu zeigen, daß diese hoch wirksame Substanz aus beiden Geweben ganz identisch ist. Aus der Fraktion 2 wurde bei Refraktionieren bei 230 bis 240° Badtemperatur, 193<sup>1</sup>/<sub>2</sub>° Innentemperatur und 0,064 mm Hg-Druck ein dickflüssiger, lichtgelber, harziger Körper von Terpenteruch erhalten, der in Wasser unlöslich und in allen organischen Lösungsmitteln löslich ist. Durch die Elementaranalyse wurde die Bruttoformel C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub> festgestellt. Die Substanz gibt selbst bei monatelangem Aufbewahren im Vakuum keine Krystallausscheidung, bräunt sich an der Luft, gibt intensiv die Cholesterinreaktionen, aber nicht die Gallenreaktionen, optisch verhält sie sich inaktiv; durch Einwirkung von Brom erhält man ein Additionsprodukt mit 4 Bromatomen. Mit Phenylhydrazin erhält man ein Phenylhydrazon, und von diesem wurde noch eine Acetylverbindung dargestellt. Ebenso wurde ein Oxim erhalten mittels Hydroxylamin. Der eine Sauerstoff ist ein Carbonylsauerstoff, der zweite Sauerstoff ist ein Hydroxylsauerstoff, da die Verbindung mit Benzoesäureanhydrid Essigsäureanhydrid und Benzolsulfochloridester bildet. Die methylalkoholische Lösung gibt mit methylalkoholischem Baryt eine Fällung (C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>)Ba. Der im Hochvakuum destillierte Körper zeigt gegenüber dem Ausgangskörper eine verminderte Wirksamkeit. FRÄNKEL und FONDA haben im Laufe der Analyse des Chloroformextraktes außer der wirksamen Substanz das Vorhandensein von weißer Materie und eines Galaktosides, das weiter nicht analysiert wurde, nachweisen können; außerdem wurde eine Anzahl von ungesättigten Phosphatiden gefunden, von denen nur Kephalin, Lecithin und in geringer Menge Dilignoceryl-N-diglykosaminmonophosphorsäureester bestimmt wurden; ferner Cholesterin, Cholesterinester und in großer Menge Neutralfette, die bis auf Glycerintripalmitat und freie Myristinsäure, der eine besondere Aufmerksamkeit gebührt, nicht weiter untersucht wurden<sup>2)</sup>.

Mit der Frage nach der Beteiligung des Follikelapparates und des interstitiellen Ovarialgewebes an der Extraktwirkung beschäftigten sich die Untersuchungen von OKINTSCHITZ<sup>3)</sup>. Er arbeitete wieder mit wässrigen Extrakten, verwendete aber auch zum Teil mit 50proz. Alkohol bereitete Extrakte. Aus den reifen Ovarien von Kühen und Schweinen gewann er das *Biovar*, das die Eierstockssubstanz in toto enthalten soll. Aus Ovarien von Kälbern und Ferkeln das *Propovar*, das im wesentlichen nur ein Extrakt des follikulären Apparates und schließlich aus den Corpora lutea das *Luteovar*. Er fand, daß Biovar und Propovar bei jungen wie auch bei geschlechtsreifen kastrierten Kaninchen die Kastrationsatrophie teilweise hemmen, während das Luteovar in dieser Richtung keinen Einfluß ausübt. Die Unwirksamkeit des Luteovars führte ihn zur Annahme, daß im gelben Körper keine den Uterus beeinflussende Substanz sei. Da aber nach seiner Meinung im Ovar von jungen Tieren kein interstitielles Gewebe vorhanden ist, so soll nur der Follikularapparat und im speziellen

<sup>1)</sup> FRÄNKEL u. MARIA FONDA: Biochem. Zeitschr. Bd. 141, S. 379. 1923; Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. V, Lief. 129, S. 254. 1924.

<sup>2)</sup> S. hierzu O. O. FELLNER: Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 187. 1924.

<sup>3)</sup> OKINTSCHITZ: Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, S. 333. 1914.

der Cumulus oophorus die Bildungsstätte der den Uterus beeinflussenden Substanz sein.

SEITZ, WINTZ und FINGERHUT<sup>1)</sup> berichteten über eingehende Untersuchungen über die chemischen Bestandteile des Corpus luteum. Sie benutzten als Rohmaterial das aus dem Kuhovar frisch ausgeschälte Corpus luteum. Ihre Darstellungsmethode ist folgende: Die frischen herausgeschälten und zerkleinerten Corpora lutea werden der aufeinanderfolgenden Extraktion mit Alkohol und Aceton einerseits, Äther und Chloroform andererseits unterworfen. Dann mischt man den eingedampften Acetonauszug mit den Alkoholauszügen, vereinigt die erhaltene Mischung mit dem Chloroformauszug, gegebenenfalls unter Verwendung eines Überschusses von Chloroform, trennt die sich bildenden zwei Schichten voneinander und verdampft zur Trockne.

Auf diese Weise wurden zwei wirksame Substanzen gefunden. Die eine ist in Wasser unlöslich, in Chloroform löslich und wird als *Luteolipoid*, nach seiner Wirkungsweise als *Sistomensin* bezeichnet. Die Elementaranalyse ergab: 61,2% C, 12,5% H, 4,33% N, 2,29% S, 2,83% P, 16,85% O. Die zweite Substanz ist ein *Lipoprotein* und gehört zu den Lecithalbuminen; ist in Wasser klar löslich und wird als *Lipamin* und nach ihrer Wirkungsweise als *Agomensin* bezeichnet.

In einem späteren Zusatzpatent (D.R.P. Nr. 332 165 vom 25. I. 1916) wird eine vereinfachte Darstellung von Agomensin und Sistomensin aus Ovarien und Placenta angegeben. Die zerkleinerten Organe werden erst mit 60proz. warmen Alkohol, hierauf mit Chloroform und schließlich mit siedendem Alkohol extrahiert, die verschiedenen Extrakte vereinigt, von der beim Erkalten sich abscheidenden fettähnlichen Masse durch Filtration befreit, frisches Chloroform zugesetzt, die gebildete wässrige Schicht abtrennt und diese mit Äther behandelt. Diese Darstellung entspricht im wesentlichen dem HERRMANNschen Verfahren, und neuestens betont E. ST. FAUST ausdrücklich die Identität des wirksamen Bestandteiles des Handelspräparates Sistomensin mit der HERRMANNschen Substanz. Nach O. O. FELLNER ist das wasserlösliche Agomensin anscheinend nur ein durch Anwesenheit von gewissen Lipoidsubstanzen löslich gebliebener oder gewordener Anteil des wirksamen Lipoids.

Das *Luteolipoid* (Sistomensin) hat blutungshemmende Eigenschaften und ist imstande, subcutan vor und während der Menses einverleibt, die Blutung zu vermindern und abzukürzen. Das *Lipamin* (Agomensin) bewirkt im *Tierexperiment* ein beschleunigtes Wachstum der Genitalien, bei Amenorrhöe läßt sich die Menstruation herbeiführen. Beide Stoffe sind Antagonisten und regulieren den Ablauf der Menstruation.

*Therapeutisch* wirkt das *Luteolipoid* vorzüglich bei Pubertätsblutungen und bei Menorrhagien ohne organische Grundlage. Bei klimakterischen Blutungen wirkt es nur, wenn die Blutgerinnung verlangsamt ist. Wirkungslos ist die Injektion bei Blutungen auf entzündlicher Grundlage. Bei Myomen tritt sogar eher eine vorübergehende Verstärkung der Blutung ein. Bei Dysmenorrhöen, die mit stärkeren Blutungen einhergehen, hat das *Luteolipoid* günstige Einwirkung auf die Schmerzen.

Das *Lipamin* vermag, genügend lange angewendet, bei Amenorrhöischen die Menstruation herbeizuführen. Es ist berechtigt, den Versuch zu machen, die Hypoplasie der Genitalien durch länger dauernde Einspritzung des Lipamins zu beheben. Es scheint, daß bei Dysmenorrhöen mit zu geringer Blutung das *Lipamin*, vor der Periode eingespritzt, die Schmerzen zu lindern und zu beseitigen vermag.

<sup>1)</sup> SEITZ, WINTZ u. FINGERHUT: Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1657. — WINTZ: Arch. f. Gynäkol. Bd. 113, S. 457. 1920.

R. T. FRANK und I. ROSENBLUM<sup>1)</sup> berichteten in einer vorläufigen Mitteilung über die Wirkung von in Fettlösungsmitteln bereiteten Extrakten aus Placenta und Corpus luteum auf kastrierte Kaninchen und fanden, daß Placentarextrakte eine mächtige auf alle Lagen sich erstreckende Hypertrophie des Uterus mit einer Hyperaktivität des Epithels erzeugen. Die Wirkung von Corpusluteum-Extrakten ist quantitativ geringer, doch qualitativ gleich; stärker bei Benutzung von Corpora lutea prächtiger Tiere. Am wirksamsten sind unfractionierte Extrakte, die mit Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform gewonnen wurden, während die in Lipoidlösungsmitteln nicht löslichen Fraktionen unwirksam sind. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß die aktive Substanz zwar nicht ein Lipoid, doch in der Lipoidfraktion mitenthalten ist.

Im Jahre 1916 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika ein Patent angemeldet zur Darstellung eines Ovarialhormons. (C. M. und W. I. HIETZMAN U. S. P. 163 358 vom 7. 12. 1916.) Von der Vorstellung ausgehend, daß der Liquor folliculi und der Inhalt von Ovarialcysten das aktive Prinzip enthalten könnte, wurde eine Methode ausgearbeitet, durch welche der Saft zerquetschter Ovarien so vollständig erhalten werden konnte, daß das Ovarialgewebe fast vollkommen getrocknet zurückblieb. Die erhaltene Flüssigkeit wird durch feinste Drahtnetze klar filtriert. Untersuchungen über die physiologische oder klinische Wirkung dieser Substanz sind nicht zu meiner Kenntnis gelangt.

Mit einer Extraktionsmethode (Alkohol, Äther, Aceton), wie sie von FELLNER und HERRMANN verwendet wurde, konnte R. SCHRÖDER<sup>2)</sup> aus der Placenta eine cholesterinähnliche Substanz gewinnen, die bei wiederholter Injektion bei jungen Meerschweinchen ein starkes Wachstum des Genitalschlauches, eine Hypertrophie der Muskulatur und der Schleimhaut der Vagina und des Uterus hervorrief. Bei erwachsenen und jungfräulichen Kaninchen war die Wirkung selbst bei stärkerer Verdünnung dieselbe. Bei männlichen Tieren hypertrophierte der Utriculus masculinus. Aus der Leber, nicht aber aus Milz und Niere, ließ sich eine ähnlich wirkende Substanz gewinnen; subcutan injiziert bewirkte sie lokale Nekrose, intravenös wirkte sie sofort tödlich (SCHRÖDER und GÖRBIG).

Histologische Untersuchungen mit Hilfe von Lipoidfärbungsmethoden führten F. v. MIKULICZ-RADECKI<sup>3)</sup> zu dem Schlusse, daß die komplexen Lipoide (Cerebroside, Phosphatide und Cholesteringemische) im wachsenden und funktionstüchtigen Follikel, im Corpus luteum menstruationis bis zur Blüte, in den Luteinzellen des Corpus luteum graviditatis anzutreffen sind und als Inkretstoffe zu betrachten seien, während in den Zellen, die ihrem Untergange sich nähern, als Zeichen der Degeneration Neutralfette und Fettsäuren nachzuweisen sind, die die letzten Reste der untergegangenen Zellen darstellen. Die histologisch vorgefundenen komplexen Lipoide dürften mit dem experimentell gewonnenen Extraktlipoiden identisch sein.

Neuestens veröffentlicht E. ST. FAUST<sup>4)</sup> Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon, die sich an die Arbeiten von FELLNER, HERRMANN, FRÄNKEL und FONDA anschließen. Als Ausgangsmaterial diente ihm die Placenta und das Corpus luteum. Nach dem Verfahren von HERRMANN wird mit Hilfe von Tieftemperaturausfrieren mit nachfolgender Hochvakuumdestillation eine wirk-

1) FRANK, R. T. u. I. ROSENBLUM: Surg., gynecol. a. obstetr., November 1914.

2) R. SCHRÖDER: Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, S. 417. 1920; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 51, S. 433. 1920. — SCHRÖDER u. GÖRBIG: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 83. 1921.

3) MIKULICZ-RADECKI, F. v.: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 851; Arch. f. Gynäkol. Bd. 116. 1922.

4) FAUST, E. ST.: Schweiz. med. Wochenschr. 1925, Nr. 25, S. 575.

same Substanz gewonnen in der Form eines hellgelben, stickstofffreien Öles, dessen Hauptmenge bei 150—200° (0,01—0,02 mm Hg) übergeht. Diese stellt jedoch keinen einheitlichen chemischen Körper dar, denn es läßt sich durch Ausfällen mit Digitonin Cholesterin abtrennen, bis die LIEBERMANNsche Reaktion negativ wird. Es ließen sich ferner höhere und gesättigtere Fettsäuren (Ölsäure und ihre Homologen bis zur sog. Clupanodonsäure, sowie noch höhere ungesättigte Fettsäuren) nachweisen und, ohne die Wirksamkeit herabzusetzen, durch Adsorption an Alkalikohle entfernen. Damit werden zugleich noch andere Verunreinigungen beseitigt, und es resultiert ein Körper, der allem Anschein nach ein chemisches Individuum darstellt. Nach Entfernung der Fettsäuren erhält man Destillate, die ziemlich konstant bei 170—180° sieden. Das so erhaltene gelbe Öl ist unlöslich in Wasser, Alkalien und Säuren, besteht nur aus C, H und O und besitzt stark ungesättigte Natur. Dieses Endprodukt kann ohne Wirkungseinbuße redestilliert werden. Aus 50 kg Placentapulver erhält man bestenfalls einige Gramm reiner wirksamer Substanz. Sie zeigt bei subcutaner Injektion die lokal infiltrierende und nekrotisierende Endwirkung, welche dem unreinen Präparat zukommt, nicht mehr, ist vielmehr fast oder völlig reizlos, und hat eine enorm wachstumssteigernde Wirkung auf Uterus, Vagina, äußere Genitalien und Mamma von jungen virginellen Kaninchen. Nach 10—14tägiger Injektionsbehandlung in Form 1proz. Öllösungen (0,01—0,05 g) erreichen Vagina und Uterus die Kontrollen um das 40fache übersteigende Dimensionen. Intravenös und per os sind nur größere Mengen wirksam. Nach FAUST gehört die Wirksubstanz pharmakologisch und anscheinend auch chemisch zu den *Phlogotoxinen* der älteren Pharmakologie, doch sind die entzündungserregenden Eigenschaften auf ein Minimum reduziert. Es scheint auch eine pharmakologische Verwandtschaft mit den Saponinen resp. Sapotoxinen vorhanden zu sein. Derartig wirksame, stickstofffreie Reizsubstanzen mit Protoplasmawirkungen finden sich bei niederen Tieren als Bufotalin, Ophiotoxin und Crotalotoxin sowie die Wirksubstanz des Bienengiftes. Bei höheren Tieren finden sich die Gallensäuren sowie die Cholesterinsäuren mit ähnlichen Wirkungen. Hier sei bereits darauf hingewiesen, daß auch die später zu erwähnende aus dem Liquor folliculi gewinnbare Wirksubstanz die gleichen chemischen Eigenschaften hat.

Angesichts einiger Erfahrungen aus neuerer Zeit müssen gewissen *Bedenken gegen die Geschlechtsspezifität der Lipide des Ovars* auftauchen. O. O. FELLNER hat bereits in seiner ersten Arbeit mit den alkoholisch ätherischen Extrakten des weiblichen Genitaltraktes bei männlichen Kaninchen eine Vergrößerung der Mamilla und eine Vermehrung des Brustdrüsengewebes erzielt. E. HERRMANN und STEIN, die diesen Befund bestätigen, geben in einer vorläufigen Mitteilung<sup>1)</sup> an, daß sie nach Injektion von Ovariallipoiden auch am Hoden Veränderungen beobachten konnten; am wachsenden Organ im Sinne einer Hemmung nicht nur in bezug auf die Größe, sondern auch auf das Datum des Einsetzens der Spermatogenese. Bei längerer Einwirkung kamen Rückbildungserscheinungen am generativen Anteil mit vollkommenem Mangel der Spermatogenese zustande. Beim entwickelten Hoden gehen die schon gebildeten Samenzellen zugrunde, zugleich tritt auch eine Verkleinerung der Samenblase und Prostata ein. O. FELLNER<sup>2)</sup> berichtet über die gleichen Ergebnisse und betont insbesondere, daß Placentar- und Ovariallipide degenerierend auf den Hoden und auf den Nebenhoden wirken. Mit Hilfe der Lipoidfärbemethode von CIACCO zeigt er, daß der Hoden des eben geworfenen Jungen in bezug auf die Lipoidmenge und Verteilung

<sup>1)</sup> HERRMANN, E. u. STEIN: Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 6 u. 25.

<sup>2)</sup> FELLNER, O. O.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 189, S. 199. 1921.

dasselbe Bild zeigt wie der Hoden eines Tieres, dem Placenta injiziert wurde. Veränderungen an der Samenblase und an der Prostata konnte er nicht antreffen, *Extrakte aus dem Stierhoden*, in gleicher Weise wie die Ovarial- oder Placentar-extrakte bereitet, hatten *am weiblichen Genitaltrakt dieselbe wachstumsfördernde Wirkung* auf Epithel und Muskulatur des Uterus und auf die Mamma wie die letzteren. Die aus dem Hoden gewonnenen Extrakte wirken auch in der gleichen Weise zerstörend auf den generativen Anteil des Hoden. FELLNER gelangt zu dem Schlusse, daß, ebenso wie in den Ovarien, und zwar im Corpus luteum und in den interstitiellen Zellen, ferner in der Placenta, auch im Hoden ein Lipoid nachweisbar ist, welches Graviditätserscheinungen beim Weibchen, Degeneration des samenbildenden Gewebes beim Männchen mit gleichzeitiger Vermehrung des interstitiellen Gewebes des Hodens und des darin enthaltenen Lipoides erzeugen.

R. PLAUT<sup>1)</sup> findet, daß Injektionen eines Lipoidextraktes der Placenta bei jungen Tieren beiderlei Geschlechtes ein Wachsen der Brustdrüse und Colostrumsekretion hervorruft. Beim erwachsenen Menschen hat der Extrakt keinerlei Einfluß. Lipoidextrakte des Ovarium bewirken eine Vergrößerung des Uterus bei jungen Tieren, sind aber ohne Effekt auf die Brustdrüse.

Einen *wesentlichen methodischen Fortschritt* in der Erkenntnis der Wirkungen von Ovarialinkreten auf die weiblichen Genitalorgane brachten die *Studien über die Oestruszyklen*, wie sie in den letzten Jahren in Amerika von verschiedenen Seiten unternommen worden sind. Durch diese Untersuchungen sind wir zunächst über die während der östrischen Zyklen sich abspielenden morphologischen Vorgänge in den Ovarien und in dem weiblichen Genitaltrakt und über den Zusammenhang der Vorgänge zunehmend besser unterrichtet; doch erst die Entdeckung von CHARLES R. STOCKARD und PAPANICOLAOU<sup>2)</sup>, daß der aus dem *Vaginalinhalt des lebenden Tieres* bereitete Ausstrich bei Meerschweinchen bei der histologischen Untersuchung cyclische Veränderungen aufweist, welche in enger Korrelation mit den geweblichen Variationen der Ovarien und des Uterus während der Oestruszyklen stehen, eröffnete den Weg eine *Histologie des Oestrus in vivo* und ergab damit die Möglichkeit, auf komplexe physiologische Reaktionen und deren experimentelle Variationen Rückschlüsse zu ziehen. Die Wirkungsweise von Inkretstoffen, welche den ovariellen Zyklus, die Ovulation, die Schleimhaut des Uterus und die Vagina beeinflussen, ist damit einem exakten Studium auf einfache Weise zugänglich.

Die genannten Autoren beschäftigten sich mit Meerschweinchen und gaben folgende Einzelheiten über den Oestruszyklus bei dieser Tierart. Im Laboratorium und unter gleichmäßigen äußeren Bedingungen gehalten, zeigen diese Tiere einen *regulären Dioestruszyklus* bei nicht trächtigen Weibchen von 16tägiger Dauer das ganze Jahr hindurch. In jenem Zyklus treten typische Veränderungen in der Vagina, im Uterus und den Ovarien ein. Der Vaginalinhalt zeigt hierbei cyclische Veränderungen von etwa 24stündiger Dauer. Im *ersten Stadium* findet sich in dem reichlich sezernierten Schleim zahlreiche *desquamierte Vaginalepithelien*; Schnitte durch die Vagina zeigen eine Abschilferung und Desquamation des Epithellagers. Die Uterusepithelien sind mit Schleim beladen, und aus den Gefäßen der Vagina und des Uterus findet eine aktive Emigration von polynucleären Leukocyten in das Stroma und gegen das Epithel zu statt. Während der *zweiten Phase* wird der Vaginalinhalt eingedickt (käseähnlich) mit einer starken Ansammlung von desquamierten Epithelzellen. Die Wände des Uterus und der Vagina sind stark mit Blut überfüllt und die Auswanderung der Leukocyten ist ver-

<sup>1)</sup> PLAUT, R.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 79, S. 263. 1923.

<sup>2)</sup> STOCKARD, CHARLES R. u. PAPANICOLAOU: Americ. Journ. of anat. Bd. 22, S. 225. 1917.

stärkt. Im *dritten Stadium* erreichen die Leukocyten das Epithel, und es findet eine lebhaft einwanderung in die Zellen und Intercellularräume statt. Diese Wanderzellen gelangen in die abgeschilferten Epithelien und ösen sie allmählich auf. Der Vaginalinhalt wird verdünnt und zeigt Myriaden von *Leukocyten* zwischen den Epithelzellen. Zu dieser Zeit nimmt die Hyperämie des Uterus und der Vagina noch zu und es entstehen kleine Extravasate unter dem Epithel. Das Epithel selbst ist durch eingewanderte Leukocyten auseinandergedrängt und Teile desselben fallen ab. Das *vierte Stadium* ist eine Fortsetzung und Ergebnis der Vorgänge des dritten. Der Verlust des schützenden Epithels und der Ausfall von Stromazellen ermöglicht Blutaustritte in das Lumen des Uterus und der Vagina, so daß jetzt die Vaginalflüssigkeit rötlich wird und rote Blutkörperchen enthält. Zur selben Zeit beginnt der Regenerationsprozeß an den Uterindrüsen und den Vaginalepithelien; während an den Erhebungen der Schleimhaut noch die destruktiven Prozesse stattfinden, sieht man in den Schleimhautbuchten bereits die sich regenerierenden Epithelien. Der Regenerationsprozeß dauert nur wenige (6—12) Stunden. Während jeder Brunstperiode findet eine Ovulation statt, und zwar gegen das Ende des zweiten oder im Beginn des dritten Stadiums. Während des *Dioestrus* enthält die Vagina nur sehr wenig Flüssigkeit, bestehend aus Schleim mit einigen desquamierten Epithelien und vielen Leukocyten, von denen einzelne noch älteren Ursprunges sind, doch auch neuere von der Vaginalwand hinzukommen. Die Vagina ist nur unmittelbar vor und während des ersten und zweiten Stadiums des Oestrus frei von Leukocyten. Eine deutliche Beziehung besteht zwischen den östrischen Veränderungen des Uterus und den Entwicklungszyklen der Corpora lutea. Diese sind voll entwickelt zur Zeit, da die Schleimhaut des Uterus und der Vagina auch in bester Verfassung steht. In der zweiten Woche nach der oestrischen Periode geht mit der Degeneration der Schleimhaut auch eine Degeneration der Corpora lutea einher. Zwei Wochen nach dem letzten Oestrus sind beide komplett degeneriert. Gleichzeitig mit der Regeneration der Uterusmucosa sind im Ovar neue Corpora lutea in Entwicklung, die aus dem während des Oestrus gesprungenen Follikel stammen.

Eingehende und exakte Untersuchungen über die *östrischen Zyklen bei der Ratte* unter Zuhilfenahme der von STOCKARD und PAPANICOLAOU angegebenen Methode der Untersuchung des Vaginalausstriches sind von H. M. EVANS und seinen Schülern seit dem Jahre 1919 unternommen worden und die Ergebnisse dieser genauen Studien liegen in Form einer erschöpfenden Monographie vor<sup>1)</sup>. Da die Ratte ein häufig benutztes und sehr geeignetes Versuchstier für Veränderungen an den Genitalorganen ist, wollen wir die einschlägigen Daten in einer solchen Ausführlichkeit mitteilen, daß für weitere Arbeiten eine hinreichende Grundlage gegeben ist. Bei der Ratte erreichen Männchen und Weibchen die Geschlechtsreife gewöhnlich im Alter von 2 Monaten. Beim noch nicht geschlechtsreifen Weibchen ist die Vaginalöffnung durch eine dicke Membran geschlossen, die allmählich dünner wird und schließlich zerreißt, ein Vorgang, der durchschnittlich am 72. Lebensstage (34.—109. Tag statthat), während die Ovulation durchschnittlich am 77. Tage (45.—147. Tag) eintritt. Die erste Ovulation und die Eröffnung der Vagina stehen in innigem Zusammenhang. Beide erfolgen in der Mehrzahl der Fälle (46%) gleichzeitig, oder die Ovulation folgt der Vaginalöffnung nach 5 Tagen (22%), nach 6—10 Tagen (11,5%) oder nach 11—15 Tagen (10%). Die oestrischen Zyklen erfolgen mit großer Regelmäßigkeit in der Dauer von 3—13 Tagen. In der größten Mehrzahl der Fälle (82%)

<sup>1)</sup> LONG, I. A. u. H. M. EVANS: The Oestrus cycle in the rate and its associated phenomena. Memoirs of the univ. of California Bd. 6. 1922.

ist die *Länge des östrischen Zyklus 4–6 Tage*, im Durchschnitt 4,6 Tage. (In 93% der Fälle zwischen 3. und 8. Tag, im Durchschnitt 4,8, und im Gesamtdurchschnitt von 2000 Beobachtungen beträgt die Dauer des Oestruszyklus 5,4 Tage.) Er ist durch wohldifferenzierbare histologische Veränderungen in jedem Teil des Genitaltraktes charakterisiert und läßt 5 Stadien unterscheiden, die sich von jenen beim Meerschweinchen dem Wesen nach nicht unterscheiden. Hier ist eine schematische Zusammenstellung der Veränderungen in den Reproduktionsorganen während der oestrischen Zyklen wiedergegeben.

Stadium Dauer	Am lebenden Tier	Histologie der Vaginalschleimhaut	Uterus	Ovar und Ovidukt
1. 12 Stunden	Die Vaginallippen etwas geschwollen. Schleimhaut ziemlich trocken. Vaginausstrich zeigt geformte Epithelzellen. Die Brunst manifestiert sich.	Mehrschichtige, 0,08 bis 0,1 mm dicke Schleimhaut in 8 bis 12 Lagern mit aktiven Mitosen. Das Stratum corneum erscheint unter dem oberflächlichen Lager. Keine Leukocyten.	Beginnende Ausdehnung des Uterus mit zunehmender Flüssigkeit.	Wachstum und Vergrößerung der Follikel. Corpora lutea der früheren Ovulation zeigen fettig degenerative Veränderungen.
2. 27 Stunden	Lippen geschwollen. Die Schleimhaut trocken und glanzlos. Der Vaginausstrich enthält nur verhornte Zellen. Brünstig.	7–11 Lager von Zellen. 0,08–0,1 mm dick. Verhornte Zellschicht an der Oberfläche. Keine Leukocyten. Weniger Mitosen.	Erreicht die größte Dilatation (5 mm). Das Epithel mit beginnender vakuolärer Degeneration.	Maximale Größe der Follikel, Eireife.
3. 27 Stunden	Die Vaginalschleimhaut wie im 2. Stadium, doch das verhornte Material sehr reichlich (käsigt). Tier nicht mehr in der Brunst.	Schleimhautdicke abnehmend. 5 bis 9 Zellschichten, 0,064 mm. Hornschichte locker und schließlich abfallend. Keine Leukocyten, noch weniger Mitosen.	Uterusdurchmesser 2 mm. Das Epithel in vakuolärer Degeneration.	Ovulation. Flüssigkeit in den periovariellen Räumen und im Ovidukt.
4. 6 Stunden	Schwellung der Vaginallippen verschwunden. Die Schleimhaut leicht feucht, im Ausstrich verhornte Zellen und Leukocyten.	4–8 Zellager. 0,062 mm dick mit zahlreichen Leukocyten infiltriert.	Neben der vakuolären Degeneration Zeichen der Regeneration des Epithels.	Frische Corpora lutea, kleinste Follikel, Eier im Ovidukt.
5. Dioestrusintervall 57 Stunden	Feuchtglänzend; im Ausstrich Leukocyten und Epithelzellen. Schleim in verschiedenem Ausmaße.	4–7 Zellager, 0,042 mm dick. Leukocyten, nicht zahlreiche Mitosen.	Diameter 1,7mm. Epithel regeneriert.	Wachsende Corpora lutea. Follikel in differenter Größe. Eier die Tube passierend.

Während der Ovulation werden etwa 10 Corpora lutea gebildet, von welchen gewöhnlich in einem ein Ei zurückbleibt. Man kann vier Arten von Corpora lutea unterscheiden; solche der Ovulation, der Kopulation, der Gravidität und der Lactation. Die ersten drei Typen sind einander in Größe und in der Verteilung der Lipoidgranula gleich, nur die Corpora der Lactation haben kleinere Granula. Eine charakteristische Zunahme in der Größe der Granula findet statt vor oder

mit dem Beginn des nächsten Oestruszyklus. Diese Lipoidveränderungen markieren das Ende der funktionellen Aktivität des Corpus luteum. Die Kopulation, bei welcher vom Männchen ein Pfropf in der Vagina gebildet wird, verschiebt den Beginn des nächsten Oestrus. Die Veränderungen, welche hierbei in der Vagina und im Ovar zustande gekommen sind, sind die Folgen des Hineinreichens des Vaginalpfropfes in den Cervicalkanal. In der Gravidität und während der Lactation bestehen charakteristische Veränderungen der Vaginalschleimhaut. Die Ovulation ist hierbei vollkommen sistiert.

Die hier beschriebenen cyclischen Veränderungen sistieren vollkommen nach der Entfernung der Ovarien, sie kehren wieder nach einer gelungenen Transplantation des Ovars, in welchem Follikel reifen und Corpora lutea entstehen.

In zahlreich variierten Versuchen zeigen H. M. EVANS und I. A. LONG<sup>1)</sup>, daß bei dem wechselseitigen Austausch der Ovarien junger geschlechtsunreifer und geschlechtsreifer Tiere durch Transplantation die alten Ovarien zugrunde gehen, die unreifen Ovarien jedoch am erwachsenen Tier gut vascularisiert werden und rapid wachsen, wenn sie auch nach einiger Zeit ihre Funktion einstellen. In diesen unreifen Ovarien im erwachsenen Tierkörper entsteht mindestens eine Serie GRAAFScher Follikel und Corpora lutea, und zugleich treten nach 6—8 Tagen oestrische Veränderungen in der Vaginalschleimhaut auf. Sie zeigen ferner, daß der oestrische Zyklus der Ratte durch die Thyreoidektomie nicht wesentlich beeinflußt, höchstens in seiner Dauer verlängert wird. Thyreoideafütterung und ebenso Fütterung von Vorderlappensubstanz der Hypophyse beeinflußt den Oestruszyklus nicht; hingegen hat ein wässriger Extrakt des frischen Hypophysenvorderlappens, intraperitoneal injiziert, bei jungen wachsenden Tieren eine erhebliche Steigerung des Wachstums und zugleich auch eine Hemmung der Sexualentwicklung mit Verlängerung oder völligem Sistieren der Oestruszyklen zur Folge. Bei erwachsenen Ratten bewirkt eine 4 Tage fortgesetzte Injektion dieses Extraktes in geringen Dosen eine Verlängerung des Dioestrus, in großen Dosen eine vollständige Sistierung des normalen Zyklus.

EDGAR ALLEN<sup>2)</sup> studierte den *Oestruszyklus bei Mäusen*. Die Dauer des Zyklus bestimmte er im Durchschnitt mit 4—6 Tagen (bei braunen Mäusen 6, bei gelben und grauen 5 und bei schwarzen und Albinos 4 Tage). Die äußeren Kriterien sind nicht zuverlässig, das Vorhandensein verhornter Zellen im Vaginalausstrich ist ein viel genaueres Kennzeichen. Wenn solche Zellen in größerem Maße erscheinen, hat gewöhnlich eine Ovulation stattgefunden. Im Vaginal-epithel besteht die Hauptveränderung im raschen Wachstum, Bildung eines Stratum corneum und nach der Ovulation Degeneration und Zerstörung durch Leukocyten. Das Wachstum ist so rapid, daß in einem Tage aus 4—6 bis 12—13 Zellager entstehen. Eine sehr beträchtliche Degeneration und Leukocytose findet sich auch im Uterusepithel; eine Blutung kommt selten vor, doch starke Leukocyteninfiltration findet während des Metoestrums statt. Periodisch degenerative Veränderungen finden sich auch in den Oviducten, charakterisiert durch Kernaustritte aus dem Flimmerepithel. Die Ovulation ist die Trennungslinie zwischen der anabolischen und katabolischen Phase des Oestruszyklus. Während des Prooestrus und Dioestrus sind reife Eier in den Follikeln vorhanden, während im Metoestrus diese durch neugeformte Corpora lutea und große atretische Follikel ersetzt werden. Nach E. ALLEN kommt den Corpora lutea keine ausschlaggebende Bedeutung für den Oestruszyklus zu, da bei spon-

<sup>1)</sup> EVANS, H. M. u. I. A. LONG: Kurze Referate in Anat. record Bd. 21, 1. April 1921.

<sup>2)</sup> ALLEN, EDGAR: Americ. journ. of anat. Bd. 30, S. 297. 1922.

tan ovulierenden Mäusen zwei oder drei Arten von Corpora lutea zu jeder Zeit vorhanden sein können, während bei nicht spontan ovulierenden Mäusen die Corpora lutea völlig fehlen und dennoch die normalen Oestruszyklen bei beiden Typen von Tieren beobachtet werden können. Er meint, daß das Vorhandensein reifer Eier in großen Follikeln die Ursache des Prooestrus und des Oestrus, der Austritt reifer Eier bei der Ovulation oder die Follikelatresie die primäre Ursache der degenerativen Veränderungen im Metoestrus sei.

Die in dem vorangehenden genau geschilderten Studien über die Oestruszyklen bei verschiedenen Tierarten lieferten exakte Methoden zum Studium der Veränderungen im Genitaltrakt am lebenden Tier und konnten somit die Grundlage darstellen, um methodisch eine Feststellung und Bewertung der Wirkungen der Ovarialinkrete aufzubauen. Es konnte mit Aussicht auf Erfolg versucht werden, den Wirkstoff seiner chemischen Natur nach zu bestimmen und seine Produktionsstätte im Ovar festzustellen. Es ist das unbestreitbare Verdienst von EDGAR ALLEN, daß er zusammen mit E. A. DOISY und anderen Mitarbeitern diese Methode benutzt hat. Neben einigen vorläufigen Mitteilungen<sup>1)</sup> liegt bereits eine ausführliche<sup>2)</sup> Darstellung seiner Untersuchungen vor, die neuerdings<sup>3)</sup> ergänzt wurde.

ALLEN ging von der durch seine Studien der Oestruszyklen der Maus gewonnenen Vorstellung aus, daß die Follikelzellen jenes Hormons sezernieren, das die Hyperämie, das Wachstum und die Hypersekretion des Genitaltraktes während der anabolischen Phase des Oestruszyklus bedingt. Der mit der Ovulation und der Atresie einsetzende Wegfall dieses Hormons ermöglicht die degenerativen Veränderungen des nächstfolgenden Metoestrus und die Entfernung des nekrotischen Gewebes. Er benutzte daher den *Liquor folliculi* und weiterhin *daraus bereitete Extrakte*, um bei *kastrierten Mäusen* und *Ratten* östrische Veränderungen zu erzeugen. Die Follikularflüssigkeit kann aus den *Schweineovarien* leicht gewonnen werden, denn mit der zunehmenden Reife der Follikel stülpen diese die Oberfläche des Ovars vor. In jedem Ovar finden sich bei jedem Oestrus 6—7 große reife Follikel. Die östrischen Perioden kommen bei nichtträchtigen Tieren in 3 wöchentlichen Intervallen vor; die Follikularflüssigkeit wird mit einer Spritze aufgesogen. Daß die Flüssigkeit selbst und nicht nur die in ihr enthaltenen zelligen Elemente wirksam sind, konnte durch Zentrifugieren und Filtrieren durch Berkefeldfilter bewiesen werden. Mäuse und Ratten, besser die letzteren, sind etwa 4—6 Tage nach der Kastration für den Versuch geeignet. Zu diesem Zeitpunkt besteht der Vaginalausstrich fast ausschließlich aus polynucleären Leukocyten und einigen kernhaltigen Epithelzellen. Dieser Befund bleibt unverändert während mehrerer Wochen mit nur geringer Verminderung der Zahl der Leukocyten. Nach drei in 6 stündigen Intervallen vollzogenen subcutanen Injektionen eines aus der Follikularflüssigkeit bereiteten Extraktes sind nach etwa 40 Stunden die Leukocyten fast vollständig verschwunden und der typische Befund der *kernhaltigen Epithelzellen des Prooestrums* anzutreffen. Am nächsten (3.) Tage ist bereits der östrische Typus des Ausstriches: kernlose, verhornte Zellen, vorhanden, deren Anzahl noch am 4. Tage zunimmt, und erst

<sup>1)</sup> ALLEN, E. u. E. A. DOISY: Proc. of the Americ. assoc. of anat., März 1923, veröffentl. Americ. Journ. of anat. 1923, Nr. 3; Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 81, S. 819. 1923; Proc. of the Americ. phys. soc., Dez. 1923; Americ. Journ. of physiol. Bd. 68, S. 138. 1924.

<sup>2)</sup> ALLEN, E., B. F. FRANCIS, L. L. ROBERTSON, C. E. COLGATE, C. G. JOHNSTON, E. A. DOISY, W. B. KOUNTZ u. H. W. GIBSON: Americ. Journ. of anat. Nr. 1, S. 34. 15. Sept. 1924.

<sup>3)</sup> DOISY, E. A., E. ALLEN, J. O. RALLS u. C. S. JOHNSTON: Proc. of the soc. f. exp. a. biol. med. Bd. 43, in Journ. of biol. chem. Bd. 59. 1924.

am 5. Tage erscheinen anfänglich weniger, später überaus zahlreiche Leukocyten, neben wenigen verhornten und kernhaltigen Epithelien, das Bild des Met-oestrums. Am 6. Tage ist der Ausstrich zum Typus des Dioestrums zurückgekehrt.

Die histologische Untersuchung des Genitaltraktes ergibt gleichfalls typische Veränderungen unter dem Einfluß der Injektion. Die Vaginalschleimhaut zeigt am kastrierten Tier den Zustand der progressiven Atrophie. 36 Stunden nach der Injektion ist die Schleimhaut von 2—4 auf 12—15 Zellager angewachsen. In den Basalpartien, dem Stratum germinativum, sind zahlreiche Mitosen zu finden, während die oberflächlichen 2—3 Zellager die Reste der früheren Schleimhaut darstellen. 48—52 Stunden nach der Injektion ist die verhornte Zellage voll entwickelt und oberflächlich, während die kernhaltigen Epithelien in das Lumen abgestoßen wurden. Während des 4. Tages hört die mitotische Teilung praktisch auf und die verhornte Zellage wird in Bröckeln abgestoßen durch die inzwischen ins Stratum germinativum stattgehabte Leukocyteninfiltration. Entsprechend den Veränderungen in der Vagina finden auch solche im Uterus statt. Der kleine, anämische Kastratenuterus mit seiner schlitzförmigen Öffnung zeigt 24 Stunden nach der Injektion Mitosen im Epithel und in den Drüsen und den Beginn der Sekretion einer klaren Flüssigkeit. Zwischen der 30. und 44. Stunde ist eine mächtige Erweiterung der Uterushöhle und Erfüllung mit Flüssigkeit, eine Erweiterung der Drüsen und starke Füllung der Blutgefäße sichtbar; das Schleimhautepithel erscheint kubisch. Während des 3. Tages verschwindet die Flüssigkeit, der Uterus kollabiert und das Epithel wird hoch zylindrisch. Gleichzeitig beginnt die degenerative Phase und Leukocyten wandern in das Epithel ein. Parallele cyclische Veränderungen findet man am Flimmerepithel der Tube. Veränderungen in den Brustdrüsen während des künstlich induzierten Zyklus sind nur gelegentlich beobachtet worden.

An den durch die Injektion künstlich in den Oestrus gebrachten Tieren konnte das Auftreten des Begattungstriebes beobachtet und in einigen Fällen die stattgehabte Begattung durch den Nachweis des vaginalpfropfes und von Spermatozoen im Vaginalausstrich konstatiert werden. Versuche zur Feststellung der zur Auslösung der Erscheinungen notwendigen Dosis ergaben, daß der wirksame Extrakt während der ganzen Dauer der Wachstumserscheinungen am Genitale zugeführt werden muß. Hierzu sind 3—4 Injektionen von je 1 ccm des wirksamen Extraktes in Zeitintervallen von 4—8 Stunden notwendig. Das positive Resultat ist bereits 48 Stunden nach der ersten Injektion wahrzunehmen. Zur Standardisation wurde eine Methode ausgearbeitet, bei welcher die *Standard-Ratteneinheit* in jener größten Verdünnung des Extraktes gegeben wird, welche nach 3 maliger Injektion von je 1 ccm in Intervallen von 4—6 Stunden ein positives Resultat ergibt. Dabei sind kastrierte Tiere wiederholt zu benutzen, denn die Länge des operativen Dioestrums macht (bis zu 15 Wochen) keine Differenz in der Bereitschaft zur Reaktion. Die am besten wirksame Methode ist die subcutane Injektion des in Öl gelösten Liquorextraktes. Dieser verliert seine Wirksamkeit bei der Fütterung. Selbst in großen Dosen (40—100 Ratteneinheiten), intravenös injiziert, ist er wirkungslos auf den *Blutdruck* beim Hunde. 20 Einheiten konnten *subcutan beim Menschen* ohne Schaden verabfolgt werden. Extrakte aus *cystischen Follikeln* haben sich als wirksam erwiesen; hingegen waren Extrakte aus den gelben Körpern der Menstruation oder Gravidität ebenso unwirksam wie Extrakte der verschiedenen Arten der handelsüblichen Ovarialpräparate. Die Autoren gelangen auf Grund ihrer Versuche zum Schlusse, daß das *Haupt-hormon des Ovars*, von dem der östrische Zyklus und der Geschlechtstrieb abhängig sind, in die Follikeln lokalisiert werden muß, und daß eine funk-

tionelle Analyse des Follikels während der verschiedenen Stadien seines Wachstums es wahrscheinlich macht, daß die *Produktion des Hormons* in letzter Reihe auf den Stoffwechsel des *Eichens* beruht. Nach der Ausstoßung des Eies bei der Ovulation wird die Wand des ehemaligen Follikels durch eine Gelsubstanz wieder ausgedehnt, die von dem flüssigen Inhalt des Follikels wesentlich differiert. Das Follikularhormon ist nicht gattungsspezifisch; es konnten mit Liquor folliculi und Extrakten aus dem Ovar vom Schwein, Schaf, Rind die typischen Oestrusveränderungen bei der Maus und Ratte erzeugt werden.

E. ALLEN, E. W. WHITSET, I. W. HARDY und F. L. KNEIBERT<sup>1)</sup> konnten aus den Ovarien von legenden Hennen ein für Säugetiere wirksames Hormon extrahieren.

O. O. FELLNER<sup>2)</sup> teilt neuestens mit, daß er aus Hühnereiern sowie aus dem Eierstocke von Fischen das wirksame Sexuallipoid gewinnen konnte.

In einer weiteren Arbeit berichten E. ALLEN und E. A. DOISY<sup>3)</sup> ausführlich über die bereits früher kurz erwähnten Versuche der Herbeiführung der Geschlechtsreife bei unreifen Weibchen durch das Follikularhormon. Sie konnten durch 4—6 Injektionen in 2—3 Tagen schon bei 26 Tage alten Ratten (also 20 bis 50 Tage vor der normalen Zeit) den ersten Oestrus mit den typischen Genitalveränderungen hervorrufen. Sie schlossen hieraus, daß das Follikularhormon und nicht das interstitielle Gewebe für die Geschlechtsreife und vielleicht auch für die sekundären Geschlechtscharaktere verantwortlich sei.

In einer neuen Mitteilung berichten E. ALLEN und E. A. DOISY<sup>4)</sup> über Studien mit einem vom Menschen bei der Operation gewonnenen Material und weisen nach, daß das Follikularhormon auch nach der Formation des Corpus luteum angetroffen werden kann.

Über die Darstellung der Wirksubstanz werden von ALLEN und DOISY folgende Angaben gemacht. Zu der Follikularflüssigkeit des Schweineovars wird das doppelte Volumen 95 proz. Alkohol zugesetzt, geschüttelt und die ausgefallenen Proteine absetzen lassen. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wird der letztere noch einmal mit kochendem Alkohol extrahiert und dann filtriert. Die beiden Filtrate werden vereinigt und der Alkohol abgedampft. Der ölige Rückstand wird dann in Äther gelöst, Aceton zugesetzt, um die Lipide abzuscheiden, die dann durch Filtration entfernt werden. Der Äther wird dann abgedampft und aus dem Rückstand wird die aktive Substanz durch Kochen mit Alkohol extrahiert. Der nach Abdampfen des Alkohols zurückbleibende ölige Rückstand ist das aktive Prinzip, dieses wird in Öl gelöst oder mit verdünnter Sodalösung emulgiert. In einer neuen Mitteilung wird eine verbesserte neue Methode angegeben. Frische Follikularflüssigkeit wird mit dem 2 fachen Volumen 95 proz. Alkohols gemischt; nach der Fällung der Eiweißkörper wird die Flüssigkeit filtriert und der Eiweißniederschlag im Soxhletapparat mit Alkohol 6 Stunden lang extrahiert. Beide klaren Filtrate werden vereinigt. Der Alkohol wird entweder im Vakuum oder bei gewöhnlichem Druck mit Hilfe eines warmen Luftstroms abgedampft. Der trockene Rückstand wird in wenigen Kubikzentimeter Wasser emulgiert und neuerlich mit soviel 95 proz. Alkohol versetzt, daß das Gesamtvolumen pro 100 ccm Liquor folliculi 15 ccm beträgt. Die Flüssigkeit wird nun bis zum Sieden erhitzt und mit zwei Volumen Aceton versetzt, um die Lipide zu präcipitieren. Nach der Filtration wird der Rückstand wieder in Alkohol

<sup>1)</sup> ALLEN, E., E. W. WHITSETT, I. W. HARDY u. F. L. KNEIBERT: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, S. 500. 1924.

<sup>2)</sup> FELLNER, O. O.: Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 34. 1925.

<sup>3)</sup> ALLEN, E. u. E. A. DOISY: Americ. Journ. of physiol. Bd. 69, S. 577. 1924.

<sup>4)</sup> ALLEN, E. u. E. A. DOISY: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 23, S. 303. 1925.

gelöst und dieselbe Prozedur 3—4 mal wiederholt. Auf diese Weise werden alle phosphorhaltigen Substanzen und alle anorganischen Salze entfernt. Die Filtrate werden zur Trockne destilliert und der Rückstand 5—7 mal extrahiert, wobei vor der Filtration in einer Kältemischung gekühlt wird. Auf diese Weise wird eine große Menge von inerten Fettsubstanzen entfernt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand in Äther aufgenommen und stehen gelassen, wobei ein weißes Präcipitat ausfällt. Die klare ätherische Lösung des Extraktes wird dekantiert und zentrifugiert. Das letzte Produkt ist der Rückstand nach Entfernung des Äthers. Alle übrigen Fraktionen erwiesen sich als unwirksam, viele von ihnen als toxisch. Die Wirksubstanz ist ein leicht visköses Öl, das in Äther, Chloroform, Petroläther, 95 proz. Alkohol und Aceton löslich, in Wasser unlöslich ist. Sie kann in Öl gelöst, und wenn sie cholesterinfrei ist, in Wasser emulgiert werden. Mit Hilfe von schwacher  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung ist eine Emulsion stets zu erhalten. Die Substanz gibt die Cholesterinreaktionen, mit Hilfe von Digonin kann jedoch eine cholesterinfreie Substanz erhalten werden. Starke saure oder basische Gruppen scheinen in der Substanz zu fehlen, denn sie kann aus verdünnten Säuren oder Alkalien mit Äther extrahiert werden. Die rein dargestellte Substanz gibt keine Biuretreaktion, ist thermostabil und ziemlich resistent gegenüber der Hydrolyse mit verdünnten Säuren oder Alkalien. Trypsische Verdauung zerstört die Wirksamkeit nicht.

Vergleicht man diese Darstellungsweise mit jener von E. HERRMANN und FRÄNKEL, so fällt im ganzen die große Ähnlichkeit beider auf. Der Unterschied besteht zunächst im Ausgangsmaterial, da ALLEN und DOISY angeben, daß Liquor folliculi und von letzterem befreites Ovarialgewebe sowie Placenta die wirksame Substanz geben, daß aber Embryonen und Corpora lutea nichts davon enthalten, während die Wiener Autoren ihre Substanzen aus dem Corpus luteum und aus der Placenta erhielten. Das amerikanische Präparat ist auch *cholesterinfrei* wirksam, während FRÄNKEL und FONDA bei ihrer Substanz das Vorhandensein von intensiven Cholesterinreaktionen angaben. Schließlich dürfte die erstere viel wirksamer sein, denn es soll bereits eine Quantität von 0,13 mg die Rattenstandardseinheit darstellen.

Die Frage nach der *Quelle des Ovarialhormons* wurde in der letzten Zeit überaus lebhaft bearbeitet. Daß die *Follikelflüssigkeit* Brunsterscheinungen hervorrufen kann, ist bereits 1907 von N. SONNENBERG<sup>1)</sup> angegeben worden.

In einer Mitteilung von R. T. FRANK<sup>2)</sup> werden Versuche aus dem Jahre 1917 erwähnt, in welchem es ihm gelungen ist, mit der Flüssigkeit aus den reifen Follikeln schwangerer und nichtschwangerer Kühe, in der täglichen Menge von 1—2 ccm jungfräulichen Kaninchen injiziert, eine gut ausgebildete Hyperplasie des Uterus hervorzurufen.

A. MAYER<sup>3)</sup> glaubte dem Follikelsafte eine blutstillende Wirkung zuschreiben zu können. Er spritzte 30 Frauen im Alter von 20—40 Jahren während der Menstruation 1—2 ccm eines Saftes ein, den er aus Follikelcysten von Ovarien gesammelt hatte und konnte feststellen, daß bei allen 15—20 Minuten nach der Injektion die Blutung vorübergehend aufhörte oder wenigstens erheblich schwächer wurde. Wenn nach 10—15 Minuten die Blutung wieder eintrat, so wurde sie auf eine neuerliche Injektion wieder schwächer. Die gleiche Wirkung konnte er auch mit dem Inhalt von Parovarialcysten erzielen. Obwohl er eine Gerinnungsbeschleunigung nicht nachweisen konnte, glaubt er doch, daß nicht nur im Corpus luteum, sondern bereits im Follikelinhalt ein *blutungshemmendes*

<sup>1)</sup> SONNENBERG, N.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1907.

<sup>2)</sup> FRANK, R. T.: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, S. 181. 1922.

<sup>3)</sup> MAYER, A.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 49, S. 227. 1919.

*Hormon* enthalten sei. Schon in der Diskussionsbemerkung zu seinem Vortrage wies WALTHARD darauf hin, daß bei diesen Erscheinungen der Effekt proteinogener Amine vorliegen dürfte, die sich bei der Aufbewahrung des Saftes bilden. Tatsächlich konnte KÖHLER<sup>1)</sup> zeigen, daß Extrakte verschiedener Drüsen infolge ihres Gehaltes an proteinogenen Aminen gleichsinnig wirken.

H. WINTZ<sup>2)</sup> fand dann, daß frischer Follikelsaft, vom Menschen Kaninchen intravenös injiziert, weder auf den Blutdruck noch auf die Blutgerinnung einen Einfluß ausübt. Auch bei stark menstruirenden Frauen war die intravenöse Injektion von 1 $\frac{1}{2}$  ccm frischem Follikelsaft auf die Blutung wirkungslos. Wurde Follikelsaft längere Zeit aufbewahrt, dann traten beim Kaninchen wohl Veränderungen im Blutdruck und in der Gerinnungszeit ein, doch bezieht WINTZ diese Effekte auf Umwandlungsprodukte des Cholins bzw. auf Eiweißspaltprodukte, die in verschiedener Menge und Kombination in den älteren Säften enthalten sein können. Hervorzuheben wäre, daß in seinen Versuchen weder durch frischen noch durch alten Follikelsaft bei wiederholten Injektionen irgendwelche lokale Veränderungen im Genitaltrakt oder brunstähnliche Erscheinungen beobachtet werden konnten.

FOLMER-NIELSEN<sup>3)</sup> konnte selbst mit großen Dosen subcutan injizierter Follikularflüssigkeit der Kuh beim Kaninchen keine Brunst hervorrufen noch die bestehende normale Brunst verlängern, so daß er der Meinung ist, daß die Entwicklung und Reife des Follikels nicht der entscheidende Faktor für die komplexen Phänomene der Brunst sein kann.

G. N. PAPANICOLAOU und N. F. BLAU<sup>4)</sup> haben die Veränderungen am Genitaltrakt vom Meerschweinchen studiert, welche durch *Flüssigkeit aus cystischem Corpora lutea*, aus *Ovarialcysten* (gewonnen aus menschlichen Ovarien und aus solchen von Kühen und Schweinen) und schließlich durch die verschiedenen Bestandteile solcher cystischer Flüssigkeiten hervorgerufen wurden. Sie fanden kurze Zeit nach der Injektion eine intensive Hyperämie des ganzen Genitaltraktes vom Ovar bis zur Vagina, die gefolgt ist von einer gesteigerten Tätigkeit der Uterindrüsen und Veränderungen im Genitaltrakt, die jenen im Prooestrum ähneln, während das Dioestrum verkürzt wurde. Auch bei kastrierten Tieren waren ähnliche prooestrische Zeichen vorhanden, denen nach Abbruch der Injektionen eine Destruktion des hyperämischen Materials folgte, in analoger Weise, wie während des Oestrums und Metoestrums. Wenn auch infolge der mannigfachen Faktoren, welche auf dem Wege der Hyperämie des Genitaltraktes eine Hyperplasie hervorrufen können, die Spezifität der Extrakte nicht bewiesen ist, so sprechen doch die Versuche mit den einzelnen Bestandteilen, vor allem mit der Lipoidfraktion, in letzterem Sinne. Bemerkenswert ist, daß die menschlichen Ovarialcysten mit der wirksamen Flüssigkeit keineswegs folliculären Ursprungs und pathologische Bildungen sein müssen, sondern auch Abkömmlinge des WOLFFschen Ganges, also vom parovariellen Typus sein können.

COURRIER<sup>5)</sup> konnte bei kastrierten sowie bei nicht geschlechtsreifen Meerschweinchen nach Injektionen von *Follikularflüssigkeit* des Mutterschweines die typischen Veränderungen des Oestrus an der Vaginalschleimhaut beobachten. Er beschreibt zum erstenmal die Veränderungen in der Vaginalschleimhaut beim

<sup>1)</sup> KÖHLER: Zentralbl. f. Gynäkol. 1915, Nr. 38 u. 51.

<sup>2)</sup> WINTZ, H.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 113, S. 457. 1920.

<sup>3)</sup> FOLMER-NIELSEN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 614. 1921.

<sup>4)</sup> PAPANICOLAOU, G. N. u. N. F. BLAU: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, S. 164. 1923.

<sup>5)</sup> COURRIER: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 453, 808. 1924.

*monöstrischen Igel* und konnte die östrischen Veränderungen an der Vaginalschleimhaut auch beim winterschlafenden Tier durch Follikularflüssigkeit hervorrufen.

Sehr interessant ist ein Versuch, über den COURRIER<sup>1)</sup> berichtet. Ein gravid Meerschweinchen wurde 4 Tage vor dem Wurf mit 1 ccm Follikularflüssigkeit injiziert. Von den zwei Jungen war eines ein Weibchen und die Zellen des Vaginalepithels zeigten sich bei diesem stark vermehrt. Es kann hieraus der Schluß gezogen werden, daß das der Mutter injizierte *Follikularhormon wachstumsfördernd auf die Zellen der Vaginalschleimhaut des Fetus* einwirkt.

TSU<sup>2)</sup> und VINTEMBERGER<sup>3)</sup> konnten, der erstere am *kastrierten*, der letztere am noch nicht *geschlechtsreifen Kaninchen*, durch Injektion von Follikularflüssigkeit das Eintreten des Oestrus, begleitet von Modifikation des Vaginalsekretes, Entwicklung des Uterus und der Brustdrüse, konstatieren.

I. WATRIN<sup>4)</sup> konnte bei unreifen *Meerschweinchen und Ratten* nach Injektion von Liquor folliculi der Kuh eine intensive Hyperämie des Genitaltraktes und zum Teil auch anderer Organe (Leber, Niere, Milz) beobachten. Die spezifisch vasodilatierende Wirkung, die zu einer Ruptur der myometralen Gefäße führen kann, veranlaßte ihn, die Follikelflüssigkeit zur Verstärkung der ungenügenden Menstruation bei einem jungen Mädchen zu benutzen.

BROUHA und SIMONNET<sup>5)</sup> haben aus der Flüssigkeit einer Ovarialcyste der Stute durch Behandlung mit Alkohol, Petroläther und Aceton eine Substanz gewonnen, die in überaus wirksamer Weise den oestrischen Zyklus bei unreifen Rattenweibchen hervorrief. Bei wiederholten Injektionen wurde eine deutliche Sensibilisierung beobachtet; die Zyklen folgten regelmäßig aufeinander, doch waren sie gegenüber den normalen Zyklen durch eine Verlängerung der Desquamationsphase des Vaginalepithels gekennzeichnet. Die wiederholten Injektionen haben anscheinend keinen Einfluß auf die Entwicklung des Ovars und der Brustdrüse, ebensowenig einen auf das Wachstum der Tiere. In weiteren Versuchen stellten sie fest, daß beim normalen erwachsenen Weibchen durch die tägliche Injektion des Extraktes eine Verlängerung des Sexualzyklus bewirkt wurde. Oestrusdauer 4—5 Tage, Interoestrus 1—2 Tage. Die Periodizität der Zyklen wird durch die Injektionen nicht beeinflusst. In Übereinstimmung mit ALLEN und DOISY konstatieren sie, daß am Ende der Gestation gemachte Injektionen keinen Effekt auf die Entwicklung des Zyklus haben. Wenn die Injektion 2—3 Tage vor dem Wurf ausgeführt wird, zeigt sich eine merkliche Verlängerung des postpartalen Oestruszyklus. Während der Lactation, wo im allgemeinen kein Zyklus besteht, bewirkt die Injektion schon nach 48 Stunden die oestrischen Veränderungen. Kastrierte Tiere zeigen dieselbe Reaktion, nur scheinen sie schon auf viel geringere Dosen zu reagieren als unreife.

Sehr bemerkenswerte Daten finden sich in einer neueren Mitteilung von PAPANICOLAOU<sup>6)</sup>. Er fand beim Meerschweinchen, daß Extrakte des Corpus luteum von Lipoidcharakter die Ovulation hemmen und die Entwicklung der Corpora lutea im ganzen Ovar begünstigen. Ovarial- und Follikularflüssigkeit sowie Extrakte des Ovarialgewebes erzeugen typische östrische Veränderungen

<sup>1)</sup> COURRIER: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 2192. 1924.

<sup>2)</sup> TSU: Thèse Strasbourg 1924.

<sup>3)</sup> VINTEMBERGER: Cpt. rend. assoc. de anat. Strasbourg 1924.

<sup>4)</sup> WATRIN, I.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, S. 1451; Bd. 93, S. 772. 1925.

<sup>5)</sup> BROUHA u. SIMONNET: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 489 u. 557. 1925.

<sup>6)</sup> PAPANICOLAOU: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 22, S. 106. 1924.

an der Vagina und am Uterus. Die wasserlösliche Fraktion alkoholischer Extrakte des gesamten Ovars und der Corpora lutea hat einen reizenden Effekt auf das Ovar, reguliert den Oestrus, erzeugt aber keine östrischen Veränderungen am Genitaltrakt. Diese Wirkungen werden durch subcutane Injektionen erzielt, nur die letztgenannte Gruppe von Extrakten zeigt auch bei peroraler Zufuhr eine Wirksamkeit.

In allerjüngster Zeit, kurz vor dem Abschluß dieses Manuskriptes, sind *Arbeiten über das Ovarialhormon* erschienen, die wir hier noch referieren wollen.

E. STEINACH, H. HEINLEIN und B. P. WIESNER<sup>1)</sup> bestätigen die Ergebnisse von ALLEN und DOISY an Ratten mit einer „haltbaren Substanz aus Ovar bzw. Placenta“, über deren Herstellung und chemische Eigenschaften nichts angegeben wird. Sie konnten bei im jugendlichen Alter kastrierten Ratten und Meerschweinchen durch 2—4 in Abständen von je 24 Stunden verabreichte Injektionen den Sexualzyklus in typischem Ablauf auslösen. Die Veränderungen an der Vagina und am Uterus waren die gleichen, wie sie die amerikanischen Autoren beschreiben. Sie erwähnen auch, daß die injizierten Kastraten von normalen Männchen ebenso wie brünstige normale Weibchen verfolgt und besprungen werden. Sie konnten mit ihrem Extrakt bei *alten Rattenweibchen*, deren Sexualzyklus schon 2—5 Monate vorher sistiert war, den erloschenen Sexualzyklus wieder auslösen. Es zeigte sich eine weitgehende Regeneration des senilen Uterus und der Vagina, dabei aber auch eine Reaktivierung des senilen Ovars, denn dieses konnte ohne Wiederholung der Extraktverabreichung den Brunstzyklus für einige Monate unterhalten (histologische Bilder des reaktivierten Ovars werden nicht gegeben). Es soll aber nicht nur der Genitalapparat, sondern der *Gesamtorganismus reaktiviert* werden, indem die Haltung, der Ernährungszustand, die Behaarung und das psychische Verhalten eine auffällige Wandlung in das Jugendliche erfährt. Die beobachteten Veränderungen am Mammaapparat sollen später noch erwähnt werden.

Die Autoren versuchten auch eine Standardisierung ihrer Extrakte, betonten hierbei die verschiedene Wertigkeit des Ausgangsmaterials und die schwankende Ansprechbarkeit der Versuchstiere und erwähnen, daß das Wirkungsminimum, die Brunsteinheit, zwischen 0,009 und 0,135 g der Substanz liegt.

B. ZONDEK und ASCHHEIM<sup>2)</sup> berichten in einer vorläufigen Mitteilung, daß sie bei Verwendung des von ALLEN angegebenen Testobjektes, der weißen Maus, an kastrierten Tieren durch *Implantation von Ovar und Placenta den Oestruszyklus* hervorrufen konnten. Die Implantation der Rinde des menschlichen Ovars hatte ebenso ein negatives Ergebnis wie die Überpflanzung anderer drüsiger Organe. Die Follikelwand und Follikelcysteninhalte bewirken den Oestruszyklus, so daß die Autoren die *Thecazellen als das Hormon produzierende Gewebe* ansprechen. Sie berichten auch über gelungene Versuche mit einer aus dem Ovar und der Placenta dargestellten Substanz. Über die Darstellung des Ovarialhormons in wässriger Lösung teilen B. ZONDEK und B. BRAHM<sup>3)</sup> in Kürze folgendes mit. Die Placenta wird mit Alkohol 48 Stunden lang, dann auf dem Dampfbad mit siedendem Äther 8 Stunden lang und in der gleichen Weise mit Chloroform 5 Stunden lang extrahiert. Nach Abdampfen der Lösungsmittel werden sämtliche Rückstände vereinigt und getrocknet. Es resultiert eine teils fettige, teils ölige Substanz, und aus diesem Lipoid erfolgt die wasserlösliche Darstellung. Die Substanz wird mit Essigsäure gut verrieben, kurze Zeit gekocht, filtriert und der Rückstand nochmals mit Essigsäure gekocht. Die vereinigten trüben Filtrate

<sup>1)</sup> STEINACH, E., H. HEINLEIN u. B. P. WIESNER: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 210, S. 598. 1925.

<sup>2)</sup> ZONDEK, B. u. ASCHHEIM: Klin. Wochenschr. Nr. 29. 1925.

<sup>3)</sup> ZONDEK, B. u. B. BRAHM: Klin. Wochenschr. Nr. 51. 1925.

läßt man in der Kälte stehen, wobei ein Teil ausfällt. Durch Ausschütteln mit einem Klärungsmittel erhält man eine *klare eiweißfreie Lösung*, die mit Soda neutralisiert wird. Diese Lösung wird im Vakuum eingengt und ist gebrauchsfertig. Sie erwies sich in Tierversuchen bei intravenöser Injektion ungiftig und löst bei der kastrierten Maus nach 72 Stunden den östrischen Zyklus aus. Beim Ovar als Ausgangsmaterial gehen die Autoren vom Follikelsaft der Kuh aus, wobei der Erfolg der Darstellung vom Reifezustande des Follikels abhängig ist. Der möglichst frisch gewonnene und klare Saft wird verdünnt und bei schwach saurer Reaktion bei 80° enteiweißt. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und ist gebrauchsfertig. Über die chemischen Eigenschaften dieser Wirksubstanz äußern sich B. ZONDEK und ASCHHEIM dahin, daß die Lipoide nur das Lösungsmittel darstellen, an welches das eigentliche Hormon gekettet ist.

Aus neuester Zeit sind zwei Berichte über den Nachweis des weiblichen Sexualhormons im zirkulierenden Blute erschienen.

R. T. FRANK, M. L. FRANK, R. G. GUSTAVSON und W. W. WEYERTS<sup>1)</sup> sammelten das Blut von 5 im Oestrus befindlichen und 5 außerhalb des Oestrus stehenden weiblichen und 1 männlichen Schwein. Alkohol-Benzinextrakte dieser verschiedenen Blutarten wurden kastrierten Ratten injiziert und der Vaginalausstrich untersucht. Weder das anoestrische noch das männliche Blut hatten irgendwelche Wirkung. Von den 5 Blutproben der Oestrustiere ergaben 4 positives Resultat mit 75 mg des Rohextraktes (gewonnen aus ca. 300 ccm Blut).

S. LOEWE<sup>2)</sup> gelang es mit Hilfe eines Fraktionsverfahrens, das ihm zur Gewinnung des Hormons aus Ovarialmaterial dient, aus dem *Blute des geschlechtsreifen*, aber nicht auf der Höhe der Brunst stehenden *Kaninchenweibchens*, eine Fraktion zu gewinnen, welche an der kastrierten Maus Brunst zu erzeugen vermag. Der oestrogene Wirkungswert von 50 ccm dieses Blutes entspricht etwa einer Mäusebrunsteinheit.

In der bisherigen Darstellung der Wirkung der Ovarialstoffe auf den Genitalapparat und seine Funktionen wurden bereits wiederholt die *extragenitalen Hilfsapparate*, vor allem die *Brustdrüse* und auch die sonstigen sekundären Sexualmerkmale erwähnt. Da aber die *Brustdrüse* ein äußerst prägnantes und funktionell wichtiges Merkmal der Weiblichkeit darstellt und der Einfluß von Inkretstoffen auf die Entwicklung und Ausgestaltung dieses Merkmales wiederholt und eingehend geprüft wurde, soll noch die Wirkung der Ovarialstoffe auf die Brustdrüse in Kürze erörtert werden. Man wird sich hierbei allerdings vor Augen halten müssen, daß am Mammaapparat Veränderungen von ganz differenter Wertigkeit unterschieden werden müssen. Die Brustdrüse als solche ist keineswegs als weibliches Sexualmerkmal im engeren Sinne zu betrachten, findet sie sich doch bei beiden Geschlechtern vor. Selbst ihr Wachstum und ihre Differenzierung mit beginnender Geschlechtsreife ist streng genommen *nur quantitativ* geschlechtsspezifisch. Als weiblicher Charakter ist das *Anschwellen bei der Menstruation*, und vor allem bei Tieren die mit einer mächtigen Hyperplasie des Drüsengewebes einhergehende *Weiterentwicklung in der Brunstperiode* anzusprechen. Eine weitere mächtig fortschreitende Differenzierung mit allen Zeichen der Proliferation und Aktivität erfährt dann die Mamma *in der Gravidität*, deren Beendigung mit dem Beginn der Sekretabgabe verknüpft ist.

Die Auslösung der Schwangerschaftshypertrophie betrachtete HALBAN<sup>3)</sup> als Wirkung eines Placentarhormons, das während der Gravidität die analoge Fern-

<sup>1)</sup> FRANK, R. T., M. L. FRANK, R. G. GUSTAVSON u. W. W. WEYERTS: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 85, S. 510. 1925.

<sup>2)</sup> LOEWE, S.: Klin. Wochenschr. Jg. 4, S. 1407. 1925.

<sup>3)</sup> HALBAN, L.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 75. 1905.

wirkung des Ovars übernimmt und in potenziertem Ausmaße durchführt. Durch die grundlegenden Versuche von STARLING und LANE-CLAYPON<sup>1)</sup> ist gezeigt worden, daß Extrakte von Feten eine Hyperplasie des Drüsengewebes hervorrufen, ein Befund, der durch Implantation von Feten gleichfalls erhoben werden konnte [BIEDL und KÖNIGSTEIN<sup>2)</sup>].

Mit Placentarbrei und Fetalbrei konnten ASCHNER und GRIGORIU<sup>3)</sup> nicht nur das Wiederauftreten von Milch in einer bereits lactierten Mamma, sondern auch bei virginalen Tieren eine Anschwellung, Hyperämie und Hypertrophie der Brustdrüsen und mitunter wirkliche Milchsekretion auslösen. Weniger wirksam waren Extrakte aus den Ovarien und noch weniger Corpusluteum-Extrakte. Sie konnten aber auch bei *männlichen Tieren* durch wiederholte Injektionen eine Hyperämie der Brustdrüse und Colostrumsekretion, bei ganz jungen Männchen ausgesprochene Milchsekretion erzeugen. Hodenextraktinjektionen führten zu einer Hyperämie und Colostrumbildung, aber zu keiner Vermehrung der Drüsenacini und zu keiner Milchsekretion.

R. T. FRANK und UNGER<sup>4)</sup> erzeugten Hyperplasie der Brustdrüse mit Extrakten aus Kaninchenfeten, mit Ovarialextrakten und Extrakten aus der Hypophyse. Diese Autoren betrachteten auf Grund dieser Versuche die Ergebnisse der früheren Autoren als zufällige, *durch die physiologische Brunst bedingte Veränderungen* der Brustdrüse. Dieser Auffassung konnte ich mich nicht anschließen, vornehmlich aus dem Grunde, weil man Mammaveränderungen experimentell erzeugen kann auch bei Tieren, die vor längerer Zeit kastriert, keine östrischen Zyklen mehr aufwiesen. Es kann sich meiner Auffassung nach nicht um eine Zufälligkeit, sondern nur um eine *experimentell ausgelöste Brunst* handeln, wenn ich auch auf Grund der unter meiner Leitung ausgeführten Versuche von R. HOFSTÄTTER, der mit Hypophysenextrakt eine sehr beträchtliche Hypertrophie der Mamma erreicht hatte, und der Versuche von O. O. FELLNER, der bei Männchen eine beträchtliche Vermehrung des Brustdrüsengewebes und eine Vergrößerung der Mamilla mit seinen Placentarextrakten erhielt, der Meinung bin, daß aus den Injektionsversuchen *bindende Schlußfolgerungen auf die Quelle des Mammothormons* nicht gezogen werden können.

Unter diesen Umständen dürfte es sich wohl erübrigen, die zahlreichen Untersuchungen über lactagoge Substanzen und jene Versuche, in welchen mit Injektion von Extrakten aus den verschiedenen Inkretdrüsen bei jungen Tieren ein Wachstum des Brustdrüsengewebes erzielt wurde, ausführlich mitzuteilen. Man könnte eher versucht sein, die Frage aufzuwerfen, welche angeblichen Inkretstoffe unter Umständen *keine* neuerliche Sekretion in einer Brustdrüse erzeugen, die früher sezerniert hatte und keine Hypertrophie der Brustdrüse erzeugen. Die Antwort müßte nahezu in völlig negativem Sinne ausfallen, wenn man alle diesbezüglich vorliegenden Angaben heranziehen würde. Daß hier keine spezifischen Hormonwirkungen zu postulieren sind, geht aus der Tatsache hervor, daß es uns gelungen ist, mit *parenteraler Zufuhr von heterologem Eiweiß*, aber auch durch *wiederholte Injektionen einer isotonischen Kochsalzlösung* deutlich progrediente Veränderungen an der Mamma bei jugendlichen Meerschweinchen und Kaninchen beiderlei Geschlechtes zu erzielen. Meines Erachtens wird die Mammaentwicklung de norma zwar durch Hormone herbeigeführt, aber die Umkehrung des Satzes: jede Mammaentwicklung, die experimentell nach parenteraler Zufuhr von Stoffen beobachtet wird, sei ein Beweis für die Inkretnatur der ver-

<sup>1)</sup> STARLING u. LANE-CLAYPON: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 87. 1906.

<sup>2)</sup> BIEDL u. KÖNIGSTEIN: Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 8, S. 358. 1910.

<sup>3)</sup> ASCHNER u. GRIGORIU: Arch. f. Gynäkol. Bd. 94. 1911.

<sup>4)</sup> FRANK, R. T. u. UNGER: Arch. of internal med. Bd. 7, S. 812. 1911.

wendeten Substanz, ist keineswegs zulässig. Noch mehr gilt dies für die Auslösung und Vermehrung der Sekretion in einer früher sezernierenden Milchdrüse. Die Erfahrungen, die man an männlichen Tieren macht, und die Befunde, die man mit Hilfe von Hodenextrakten erheben konnte, sprechen in dem hier erörterten Sinne; ausdrücklich sei jedoch hervorgehoben, daß jene *besondere Weiterentwicklung des Mammaapparates*, den wir während der oestrischen Zyklen und in Parallele mit den Veränderungen am Genitaltrakt beobachten, *zweifelloshormonaler Genese* ist. Es ist von MONROE SUTTER<sup>1)</sup> an der Ratte gezeigt worden, daß in *Parallele mit den oestrischen Veränderungen* an der Vaginalschleimhaut auch ein *regulärer Wachstumszyklus an der Mamma* und insbesondere an den Ausführungsgängen der Brustdrüse nachzuweisen ist, der allerdings großen Variationen unterliegt. Die Mammaveränderungen sind im Prooestrum zur Zeit, da noch kein Corpus luteum vorhanden ist, bereits deutlich markiert; erfahren aber eine weitere Beschleunigung und Verstärkung in der Entwicklung, wenn ein Corpus luteum graviditatis vorhanden ist. Bei der Degeneration des gelben Körpers beginnt eine regressive Metamorphose der Brustdrüsengänge, die in das nächste Prooestrum hinüberreicht.

Kann man an kastrierten Tieren durch Injektion von Ovarienstoffen diesen *oestrischen Zyklus an der Mamma* hervorrufen, so darf man wohl das Vorhandensein von *Stoffen mit Inkretcharakter* annehmen. Die vorliegenden Angaben sind in dieser Richtung keineswegs übereinstimmend, doch wird wiederholt berichtet, daß Ovarial- und Placentalipoide auch an Kastraten Mammahypertrophie erzeugen. Eine genauere Feststellung des Charakters der Veränderungen am Mammaapparat wäre dringend notwendig. Auch die Angaben über die Wirkung des Follikelsaftes und daraus gewonnener Substanzen sind nicht völlig übereinstimmend. Während ALLEN und DOISY nur geringe Veränderungen an der Mamma sahen, berichten STEINACH und seine Mitarbeiter, daß die 3 Wochen hindurch in Abständen von je 24 Stunden verabreichte Injektion ihrer Extrakte beim infantilkastrierten Meerschweinchen mehrfache Entwicklungserscheinungen der Mamma erzeugte: die Warzenhöfe breiten sich aus, werden hyperämisch, glänzend, wölben sich vor und grenzen sich scharf gegen die unbehaarte Umgebung ab. Die Mamillen strecken sich, wachsen, werden erigierbar und erreichen nach und nach Form und Größe der Mamillen normaler Tiere. In der Mammaanlage haben sich zahlreiche Acini ausgebildet, die größer sind und deren Epithel höher ist als bei den nicht injizierten Kontrollen.

Überblicken wir nunmehr die bei den Extraktstudien gewonnenen Ergebnisse über die *hormonale Wirkung des Ovars* bzw. der in ihm enthaltenen und aus ihm stammenden verschiedenen *Gewebsformationen*, dann dürfen wohl folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

Im Gegensatz zu den *unspezifischen Wirkungen* der Ovarialextrakte in *pharmakodynamischer Richtung* erscheint es bewiesen, daß sie eine *substitutive Aktion spezifischer Art* entfalten können. Im allgemeinen Stoffwechsel äußert sich dies in der *Steigerung* des durch die Kastration *gesunkenen Stoffverbrauchs*. Am Keimdrüsenapparat selbst kann die nach der Kastration einsetzende *Atrophie* durch Extraktzufuhr *verhindert* werden. Das im Ovar gebildete und temporär zur Reizwirkung gelangende Hormon, von dem der *oestrische Zyklus* mit all seinen morphologischen und funktionellen Kennzeichen abhängig ist, kann beim Kastraten durch *Extrakte substituiert* werden, so weit, daß die *längst erloschenen Zyklen wieder in Erscheinung treten*. Jene Hormonwirkung des Ovars, die nach der stattgefundenen Befruchtung die weitere *Ovulation hemmt* und damit die

<sup>1)</sup> SUTTER, MONROE, bei H. M. EVANS: Anat. record Bd. 21, Nr. 1. 1921.

Befruchtungsmöglichkeit verhindert, kann *gleichfalls durch Extraktzufuhr ersetzt werden.*

In der Frage nach der *Produktionsstätte des Ovarialhormons* sind die Akten keineswegs geschlossen. Gerade in dieser Beziehung weisen die bei der Gewinnung der Extrakte neuestens verwendeten Methoden auf aussichtsreiche Wege zur Isolation der einzelnen Ovarialbestandteile hin. Bei einer objektiven Beurteilung des vorliegenden Materials kann eine *Entscheidung* darüber, ob der Follikelsaft bzw. die Thecaluteinzellen oder das Corpus luteum oder das interstitielle Gewebe oder die Placenta als Hormonquelle anzusprechen sind, *nicht getroffen werden.* Mir scheint es vorläufig richtiger, die Versuche kritisch-analytisch zu betrachten und auf eine synthetische Darstellung zu verzichten. Sie wird sich zwangsläufig ergeben, wenn die Studien auf diesem Gebiete mit dem bisherigen Eifer aber sine ira fortgesetzt werden.

Als einen wichtigen Fortschritt müssen wir die Gewinnung einigermaßen *gereinigter Substanzen* verzeichnen, die allem Anschein nach *Lipoidcharakter* aufweisen, wenn auch die neuestens von B. ZONDEK betonte Möglichkeit, daß die *Lipoide nur das Transportvehikel des Hormons* bilden, nicht außer acht gelassen werden darf.

Als den wichtigsten *Fortschritt* kann man wohl die durch die Studien von STOKKARD gewonnene Methode der *Vitalmorphologie des Oestrus* ansprechen, denn es ist nach den Erfahrungen mit dem Insulin nicht zu bezweifeln, daß eine einfache und sichere Testmethode das Studium der Extraktwirkungen am meisten fördert.

Zur Vervollständigung der hier gegebenen Darstellung muß noch die *Organotherapie mit Ovarialpräparaten* in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden. Begreiflicherweise in möglichster Kürze, denn hier ist nicht der Ort, wo die Erfahrungen über Ovariotherapie, ihre Indikationsgebiete und Applikationsweisen, ihre Erfolge und Mißerfolge ausführlich erörtert werden könnten. Doch gehören sie zweifellos in den Rahmen unserer Darstellung, nicht nur um die praktischen Konsequenzen aus den Studien über Extraktwirkungen zu ziehen, sondern vor allem auch deswegen, weil diese Therapie bei Störungen der Inkretion des Ovars und bei Symptomenkomplexen solcher Genese, die wir experimentell zu erzeugen bisher nicht imstande sind, in Anwendung gezogen wurden, so daß die gewonnenen Ergebnisse unsere physiologischen Kenntnisse erweitern können.

Für eine *rationelle Organotherapie* auf diesem Gebiete kommt nach dem Vorhergesagten eigentlich *nur die substitutive* in Betracht. Es ist allerdings kein Mangel an Versuchen, die Ovarienpräparate auch als Pharmaka zu verwenden, besonders wenn sich irgendwie, wenn auch einigermaßen gezwungen, ein inkretorisches Mäntelchen heranziehen läßt. Als solche therapeutische Versuche sind zu betrachten nicht nur die *Fütterung von Ovarialpräparaten* bei *verschiedenen Krankheitszuständen*, deren Zusammenhang mit der gestörten Ovarialtätigkeit recht wenig plausibel ist, sondern auch die *Injektion von wässerigen Extrakten* (Ovoglandol, Luteoglandol, Ovarial-Corpus-luteum-Optone) und aus dem Ovar oder der Placenta gewonnener Lipoide bei Symptomen, die zwar mit dem Genitaltrakt kausal zusammenhängen können, bei denen aber diese Substanzen im wesentlichen nur auf Grund ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften wirksam sein können.

Wenn Lipoide, wie das Luteolipoid oder das Sistomensin oder das FRÄNKEL-HERRMANNSCHE Lipoid aus Ovar oder Placenta, wenn wässrige Ovarial- oder Placentarextrakte subcutan oder intravenös injiziert werden, um *Menorrhagien* und *Metrorrhagien* der verschiedensten Arten zu stillen, so werden zwar die Gedankenverbindungen von Blutung und ovarieller Unterfunktion hergestellt, tatsächlich aber handelt es sich zumeist um eine *unspezifische Blutungsstillung*,

herbeigeführt durch *gerinnungshemmende Substanzen*, wahrscheinlich durch *Eiweißspaltprodukte*, die sich in geringerer oder größerer Menge in nahezu allen Gewebsextrakten vorfinden.

Wenn Placentarextrakte, Ovarialextrakte und dergleichen Substanzen zur *Herbeiführung von Uteruskontraktionen* in Anwendung gezogen werden, wobei der Erfolg nach manchen Angaben ein ausgezeichneter, nach anderen ein negativer ist, dann handelt es sich wieder im wesentlichen um *unspezifische Aktionen*, denn soweit wir bisher wissen, ist eine *physiologisch begründete Hormonwirkung des Ovars auf den Uterus nicht bewiesen*.

Wenn beim Schwangerschaftserbrechen Corpusluteum-Extrakte, wie dies HIRST, oder Ovoglandol, wie dies J. HOFBAUER empfohlen hat, mit gutem Erfolge verwendet worden sind — allerdings liegen auch Berichte über Versager vor —, dann darf man wieder nicht ohne weiteres die inkretorische Erklärung akzeptieren, denn, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, wirkt beispielsweise das Ovoglandol auch bei *anderen Formen des Erbrechens* und auch bei männlichen Individuen zuweilen recht günstig.

Von den Indikationsgebieten der Substitutionstherapie mit Ovarialpräparaten erscheinen die nachfolgenden von vornherein begründet: die *genitale Hypoplasie* mit dysmenorrhöischen Beschwerden, die *juvenile Amenorrhöe* bzw. *Oligomenorrhöe* als Folge der ungenügenden Entfaltung der Genitalzyklen, die *Sterilität* und Herabsetzung der Libido, die allgemeinen Stoffwechselstörungen, vor allem die *Fettsucht hypogenitaler Genese*, und schließlich die *Ausfallerscheinungen*, die sich im physiologischen oder artefiziell provozierten Klimakterium geltend machen. Man muß sich aber vor Augen halten, daß wir bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse diese Krankheitszustände, ja nicht einmal die einzelnen Krankheitsbilder derselben Form untereinander als gleichwertig einschätzen dürfen. Ihre Pathogenese ist noch zu wenig geklärt, und vor allem sicherlich keineswegs so einfach, wie sie in der Bezeichnung: *Unterentwicklung und Unterfunktion* zum Ausdruck gelangt.

Die unter der Etikette der *Partialinfantilismen* gebuchte *Hypoplasie des Genitaltraktes* enthüllt sich mit dem Fortschreiten der Kenntnisse immer mehr als ein Glied in der Kette jener Entwicklungsstörungen, die von irgendeinem Punkt des endokrinen Systems ausgehend, am Genitalapparat in besonderer Weise zur Manifestation gelangen. Vergesellschaftet mit mehr oder weniger ausgeprägten Zeichen *allgemeiner Entwicklungs- und Wachstumsstörungen* kann die genitale Minderentwicklung von einer pathologisch bedingten *Unterfunktion des gesamten Inkretsystems* oder *seiner einzelnen Teile* abhängig sein. Wir kennen die bei der Thyreoaplasie und Thyreohypoplasie, bei der Thymushyperplasie, bei der Unterentwicklung oder pathologischen Destruktion des Hypophysenvorderlappens, bei Anomalien im Gebiete des Interrenalsystems vorkommenden Formen der Unterentwicklung des Geschlechtsapparates, an der das Ovar in erster Reihe partizipiert, doch nicht als *primum movens*, sondern als in die Erfolgshahn eingeschaltete *Zwischenstation*. Bei dieser Sachlage wird es nicht auffällig erscheinen, daß eine Substitutionstherapie mit Ovarialsubstanz keine oder nur ganz ungenügende Erfolge zeitigen kann. Eine genaue klinische und pathogenetische Analyse der einzelnen Fälle wird nicht nur die Mißerfolge erklären, sondern vielleicht auch den richtigen Weg zum Erfolg weisen können. Vorläufig wird auf diesem Gebiete häufig eine *kombinierte Organotherapie* geübt, über deren Resultate die Ansichten noch stark divergieren. Die positiven Versuche der Beschleunigung des Eintrittes des Oestruszyklus bei geschlechtsunreifen Tieren können uns, wenn auch ein direkter Vergleich mit dem beim Menschen bestehenden Verhältnissen nicht zulässig ist, ermutigen, in geeigneten

Fällen eine *substitutive Reiztherapie* mit bei Tieren als wirksam erprobten Präparaten zu versuchen.

Die *juvenile Amenorrhöe* und *Oligomenorrhöe* ist ein häufiges Verwendungsbereich der Ovarialtherapie in der Form der Verfütterung von reinem oder mit Arsen und Eisen kombinierten Ovarialtabletten oder Corpusluteum-Präparaten, wie z. B. das Agomensin. Auch hier entsprechen die Erfolge keineswegs den Erwartungen. Die Folge hiervon ist, daß eine Kombinationstherapie mit mehreren Organextrakten und auch die Anwendung spezieller Organpräparate, wie Pituitrin, Mamma-, Hodenextrakt usw. herangezogen wurden. Meines Erachtens hängt die Möglichkeit der richtigen Behandlung der juvenilen Menstruationsstörungen im wesentlichen von *unserer Einstellung zu der Frage nach dem Wesen der Pubertät* und der ihr zugrunde liegenden Vorgänge ab. Wie ich an anderer Stelle ausführlich begründet habe<sup>1)</sup>, bedeutet *Pubertät keineswegs kurzweg Geschlechtsreife*, sondern bei der genaueren Analyse der Pubertätsvorgänge und Erscheinungen sehen wir, daß die erste Phase dieser Lebensperiode, die sog. *Präpubertät*, charakterisiert ist durch eine *Hyperaktivität der Schilddrüse und Hypophyse*, begleitet von einer beginnenden und rasch fortschreitenden *Funktionsverminderung der Thymusdrüse*. Die zweite Phase, die *Adoleszenz*, bedeutet den *Kampf der Keimdrüsen um die Prävalenz*, wobei die Stoffwechsellrüsen des Adrenalsystems, des Inselapparates des Pankreas und des Zwischenlappens der Hypophyse neben dem stoffwechselregulatorischen Zentrum im Zwischenhirn für den Gesamtstoffwechsel das Übergewicht erlangen. Erst die dritte Phase, die *Maturität*, führt zu einer harmonischen *Zusammenarbeit des gesamten Inkretsystems* mit einer den Keimdrüsen zukommenden relativen Vorzugsstellung. Von diesem Gesichtspunkt betrachtet, erscheint die *jugendliche Amenorrhöe* als eine Form der *nachzeitigen, verspäteten* oder auch der *verfälschten Pubertät*. Die Nachzeitigkeit wird vielfach dadurch verursacht, daß die zur Präpubertät unerläßliche Überaktivität der Wachstumsdrüsen, speziell der Schilddrüse und des Hypophysenvorderlappens nicht in Erscheinung tritt. In solchen Fällen ist die Verwendung von Ovarialpräparaten sicher erfolglos, während die Schilddrüsenfütterung und unter Umständen auch die Zufuhr von Extrakten aus dem Hypophysenvorderlappen jene echte Substitutionsmethode bildet, die durch Anregung der Keimdrüsenentwicklung das Eintreten der zweiten Phase der Pubertät ermöglicht. Eine *Pubertätsverfälschung* haben wir beim *Status hypoplasticus* vor uns. Hier ist die erste Phase der Pubertät stark verlängert aus dem Grunde, weil auch die angestrengteste Tätigkeit der Präpubertätsdrüsen (Schilddrüse und Hypophyse), die sich im Gesamtorganismus deutlich manifestiert, nicht instande ist, *eine Reife der stark hypoplastischen Keimdrüsen* in der entsprechenden Zeit herbeizuführen. Hier liegt die strikte Indikation für die Verwendung jener Ovarialhormone vor, die sich bei infantilen Tieren zur Herbeiführung der Geschlechtsreife als geeignet erwiesen haben. Mit der Verfütterung von Ovarialsubstanz oder Corpusluteum-Tabletten werden wir kaum etwas erreichen, sei es, weil solche Hormone wie bei der Nachzeitigkeit der ersten Pubertätsphase überhaupt nicht indiziert sind, sondern ihrer statt Wachstumshormone herangezogen werden müssen, sei es, weil, wie bei der verfälschten Pubertät, die per os angewandten Extrakte hormonal wirkungslos sind.

Die *mangelhafte Libido* und die unter dem Namen *Dyspareunie* zusammengefaßten Störungen sowie die *Sterilität* wären nach den bei den Hodenextrakten mitgeteilten Erfahrungen bei Männern von vornherein als dankbare Objekte

<sup>1)</sup> BIEDL: 36. Tagung d. dtsh. Ges. f. Kinderheilk. in Karlsbad 1925, s. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 31. 1926.

einer Ovarialtherapie anzusehen. Die klinischen Erfahrungen haben aber gerade hier eine schwere Enttäuschung gebracht, so daß neben vereinzelteten Erfolgen fast ausschließlich nur von Versagern berichtet wird. Bei länger fortgesetzter Ovarialmedikation wird sogar nicht selten von einer *Abnahme der Libido* berichtet. Nach den Erfahrungen im Tierexperiment wird man unter Umständen sogar an die Möglichkeit einer *temporären Sterilität* infolge der Zufuhr von Corpusluteum-Präparaten denken müssen. Sofern die Sterilität auf einer ungenügenden Entwicklung und mangelhaften Reaktionsfähigkeit des Uterus auf den cyclischen Reiz beruht, könnte die Verwendung der neuesten Ovarialpräparate einen Erfolg versprechen.

Die wahllose Verwendung von Ovarialpräparaten bei Stoffwechselstörungen und im besonderen bei der *Fettsucht* hat diese Therapie in Mißkredit gebracht. Gerade bei der Behandlung der Fettsucht ist der Erfolg des therapeutischen Verfahrens in erster Reihe von der richtigen Erkenntnis der *Genese des Zustandes* abhängig. Man darf sich der Erkenntnis nicht verschließen, daß die überwiegend große Anzahl von sog. ovariogen Fettsüchtigen in die Gruppe der *adiposogenitalen Dystrophien* gehört, wo die Keimdrüsenunterentwicklung und -funktion nicht die Ursache der Stoffwechselstörung ist, sondern Stoffwechselanomalie und Keimdrüsenhypoplasie *koordinierte Symptome einer nervös-endokrinen Störung* bilden. An irgendeiner Stelle des zusammenwirkenden regulatorischen Apparates: Hypophyse, subthalamisches Stoffwechselzentrum, medulläre Stoffwechselbahn, kann es begründet sein, daß der Fettstoffwechsel Abweichungen von der Norm aufweist, die sich klinisch als Fettsucht äußern<sup>1)</sup>. Weitgehend anatomisch verknüpft, wenn auch nicht völlig identisch mit dieser Fettstoffwechselregulation, ist die *Trophik der Keimdrüsen und des Genitalapparates*. Eine kausale Therapie wird daher in all diesen Fällen nicht an dem koordinierten Erfolgsorgan angreifen können. Tatsächlich erweisen sich alle Fälle von *Fettsucht cerebraler, hypophysärer oder cerebrohypophysärer Genese* gegenüber einer Ovarialtherapie *völlig refraktär*, und die Zufuhr von Ovarialpräparaten zeigt auch im Stoffwechselversuch keinen Effekt auf den Sauerstoffverbrauch. Anders die echte *ovariogene Fettsucht* wie man sie nicht selten im Anschluß an eine Gravidität und Lactation, am Beginn der Menopause, im Klimakterium und gelegentlich, wenn auch selten, bei primären Störungen der Ovarialtätigkeit beobachtet. Hier ergeben die Stoffwechselversuche eine mitunter überraschende Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die man an kastrierten Tieren durch Eierstockpräparate erhielt. Schon durch relativ geringen Mengen peroral verabfolgter Ovariensubstanz wird eine Steigerung des herabgesetzten Grundumsatzes in einem Ausmaße bewirkt, das die normalen Variationen überschreitet. Bei einer entsprechend geregelten Calorienzufuhr beobachtet man bei länger fortgesetzter Ovarienmedikation beträchtliche Gewichtsabnahmen, verknüpft mit einer Besserung des Allgemeinbefindens; selbst bei monatelanger Zufuhr konnten keinerlei Schädigungen, wohl aber eine wenn auch allmählich abnehmende Verringerung des Körpergewichtes und in die normale Variationsbreite hinaufgerückte Grundumsatzwerte beobachtet werden.

Neben der echten ovariogenen, d. h. als Ausfallserscheinung zu bewertenden Fettsucht sind die *erfolgreichsten Anwendungsgebiete der Ovarienverfütterung die klimakterischen Ausfallserscheinungen*. Hier liegt eine auf drei Jahrzehnte sich erstreckende Erfahrung der besten Beobachter vor, die an vielen Tausenden von Fällen die günstigsten Erfolge sahen. Die systematische Anwendung der Ovarial-

<sup>1)</sup> Siehe BIEDL: Physiologie und Pathologie der Hypophyse. 1922. — RAAB, W.: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 49. S. 179. 1926.

präparate im Klimakterium ist heute ein Gemeingut der Ärzte, und wenn auch, wie der Grundton dieser ganzen Darstellung beweist, eine gesunde Skepsis auch von mir auf dem Gebiete der Organotherapie im allgemeinen und der Ovarialtherapie im besonderen als durchaus berechtigt anerkannt wird, möchte ich mich doch mit aller Entschiedenheit für die ovarielle Substitutionstherapie der klimakterischen Beschwerden einsetzen. Dies erscheint notwendig angesichts der Tatsache, daß in der Nachkriegszeit von mancher Seite, vornehmlich im Gebiet der Zentralmächte, gewichtige Stimmen laut geworden sind, die den Wert dieser Therapie gering einschätzen oder völlig leugnen. Der krasse Widerspruch gegenüber meinen eigenen, recht zahlreichen und günstigen Erfahrungen veranlaßte mich in einzelnen Fällen der Frage nachzugehen, warum man beispielsweise in Berlin und in Wien Mißerfolge mit Ovarienverfütterung hatte, in Fällen, in welchen dieselben Personen über einen vollständig zufriedenstellenden Effekt eines von mir benutzten Ovarialpräparates berichteten. Es ergab sich, was ja von vornherein zu erwarten war, daß die Beschaffenheit des Ovarialpräparates diese Differenz erklären konnte. In der Kriegs- und Nachkriegszeit sind in Deutsch-Österreich und Deutschland Präparate in den Handel gekommen, die von dem Eierstock nur den Namen und sonst nichts hatten. Auf Erfahrungen mit solchen Präparaten beruhten dann die ablehnenden Urteile. Sie werden jetzt, da Rohmaterial in genügender Menge und daher tadellose Präparate allgemein erhältlich sind, wohl korrigiert werden. Ich möchte ausdrücklich betonen, daß gerade die quälendsten Beschwerden des natürlichen und noch mehr des antizipierten Klimax, wie Wallungen, Kopfschmerzen, vasomotorische Störungen, manche Symptome gestörter Trophik der Haut und ihrer Anhangsgebilde, Störungen der Verdauung und des Stoffwechsels, durch Ovarialpräparate aus gutem Rohmaterial und richtiger Zubereitung (d. h. mit möglichst geringer Veränderung durch Darstellungsmethoden) am besten bekämpft, geheilt oder zumindest wesentlich gebessert werden können.

Ohne weiteres kann zugegeben werden, daß die Ovarienmedikation keine Panacee gegen alle mit dem Klimakterium verknüpften Krankheitssymptome, deren Mannigfaltigkeit durch das eingehende Studium der inneren Kliniker erst neuestens ins richtige Licht gerückt wurde<sup>1)</sup>, ist, noch sein kann. Beachtet man die differenten Typen der endokrinen und nervösen Störungen, unter welchen auf Grund einer gegebenen Konstitution die Involution der Keimdrüsen zugleich mit einer beginnenden Altersinvolution des Gesamtorganismus statthat, wird man erst die richtige Einstellung zur Behandlung des Klimakteriums finden können.

Rückblickend auf das über Organotherapie Gesagte erscheint wohl die Ansicht begründet, daß wir auch auf diesem Wege hinreichende Anhaltspunkte für die Annahme von Inkreten in den Wirkungen der Ovarialextrakte gewonnen haben, eine Organotherapie mit gereinigten und den jetzt zugänglichen, ausgewerteten Substanzen wird direkte Beweiskraft erlangen.

<sup>1)</sup> WIESEL, I.: s. Innere Klinik des Klimakteriums in Halban-Seitz' Biologie und Pathologie des Weibes Bd. III. 1925.

**Spezielle Physiologie  
der Fortpflanzung bei den höheren  
Säugetieren insbesondere beim  
Menschen.**

# Weibliches Geschlecht. Keimdrüse, Reifung, Ovulation<sup>1)</sup>.

Von

**L. FRAENKEL**

Breslau.

Mit 16 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

Nachweise über die Literatur dieses und des nächsten Kapitels bis 1923 finden sich in dem gemeinsam mit v. JASCHKE herausgegebenen Handbuch der „normalen und pathologischen Sexualphysiologie des Weibes“. Leipzig: F. C. W. Vogel 1914, und in meinem Abschnitt der Physiologie der weiblichen Geschlechtsorgane in „Biologie und Pathologie des Weibes“, herausg. von SEITZ u. HALBAN. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1923; die ausländische Literatur s. auch bei MARSHALL: The physiology of Reproduction, London 1910; HAMMOND, Reproduction in the Rabbit, Edinburgh u. London 1925, Oliva and Boyd.

Die Eierstöcke der geschlechtsreifen Frau haben eine wechselnde Form und Größe, liegen mit ihrem größten Durchmesser quer oder schräg im kleinen Becken unter der Linea innominata in der Gegend der Articulatio sacro-iliaca, in den Seitentaschen des DOUGLASSchen Raumes, sind von glatter Oberfläche, weißer Farbe, derber Konsistenz, mit der Gebärmutter durch das Eierstockband verbunden, das etwas nach rückwärts von deren Seitenkante 1½ cm unter dem Fundus ausgeht und etwa 2 cm lang ist. Dieses Band tritt unvermerkt in die Eierstockssubstanz am medialen Pol des Organs hinein. Über seinem lateralen Pol spannt sich der Tubentrichter mit einem fransenartigen Ausläufer, der Fimbria ovarica. Der Eierstock ist vom breiten Mutterband so vollkommen eingehüllt, daß er nach geöffneter Bauchhöhle nicht gesehen wird, selbst wenn in Beckenhochlagerung die Darmschlingen zurückgefallen sind; erst wenn man die Gebärmutter anhebt und dadurch die Vorderplatte des Ligamentum latum mit dem runden Band anspannt, kommt der Eierstock teilweise zu Gesicht; er ist also auch beim Menschen in eine Art Tasche eingehüllt. Das kindliche Ovarium liegt am Eingang des großen Beckens, nahe der Wirbelsäule, ist steiler gestellt und mehr in die Länge als nach den beiden anderen Durchmessern entwickelt; es ist an der Oberfläche gelappt, während es im späteren Leben runder und gleichmäßiger gewölbt erscheint. Die Oberfläche ist von einer einfachen Lage kubischer Zellen, dem Keimepithel, bedeckt, darunter folgt eine schmale Faserhülle, die Albuginea, und dann die Rindenschicht des Organs. Sie besteht beim Kinde fast nur aus Primordialfollikeln und den von PFLÜGER zuerst beschriebenen *Schläuchen*, die sich ohne weiteres als Einstülpungen des Keimepithels erkennen lassen; wenn sie sich vollständig von ihrem Mutterboden lösen und zu

<sup>1)</sup> Abgeliefert am 1. 2. 1924. Die Mikrophotographien in diesem und dem folgenden Kapitel stammen aus meinem und HÄHNDELS noch unpublizierten „Atlas der geburts-hilflich-gynäkologisch-mikroskopischen Diagnostik“.

Kugeln zusammenschließen, so entwickelt sich eins der Randepithelien stärker, tritt als *Ureizelle* in das Zentrum, worauf etwas Flüssigkeit austritt und die anderen Epithelien zu einem Kranz an die Wand drückt. Damit sind die *Primordialfollikel* geschaffen, die, mit den Eiballen und Strängen gemischt, die Rinde erfüllen. Dazwischen finden sich aber schon beim neugeborenen Kinde größere Follikel, während für einhüllendes Bindegewebe kaum Platz bleibt. Hauptsächlich aus dem Grunde dieser Überproduktion nach innen vorwuchernder Keimschläuche und Follikel dürfte die kindliche Eierstocksrinde sich falten (*Ovarium gyratum*) und verdicken. Unter der Rindenschicht fehlt beim Kinde die Markschiebt, es folgt direkt das in den Hilus ovarii eindringende Bündel der Arterien, Venen und Lymphgefäße, die bald stark verzweigt, fächerförmig nach allen Seiten ausstrahlen. Es ist zweifelhaft, ob die ebenfalls eintretenden Nerven bis in die Follikel dringen und ob der Eierstock Ganglienzellen enthält. Bis zur Pubertät ändert sich dieses Bild wenig. Der Eierstock wächst wohl, aber nicht im gleichen Schritte wie der übrige Organismus. Das Wachstum erfolgt durch Zunahme des Bindegewebes in der jetzt sich entwickelnden tieferen Schicht um die großen Gefäße und durch Ausbildung größerer Hohlräume, der *wachsenden* Follikel. Es wird Flüssigkeit zwischen Ureizelle und Wandepithelien ausgeschieden; der Kranz der letzteren verdickt sich zu einer mehrlagigen *Membrana granulosa*. Die *Tunica propria*, welche die PFLÜGERSCHEN Schläuche wie jede Drüse umgibt, sondert sich in mehrere Lagen konzentrisch angeordneten Bindegewebes, das eine losere, gefäßärmere Außenhülle und eine breitere dichte, stärker vascularisierte *Theca interna* unterscheiden läßt. Die letzten größeren Reifungserscheinungen, die den fertigen Follikel zu dem von REYGNIER DE GRAAF zuerst beschriebenen *Bläschen* werden lassen, gipfeln in der Anlegung einer besonderen Schutzhülle um die Eizelle, dem eibergenden Hügel und dem Heranwachsen des Follikels bis Haselnußgröße. Damit sind gleichzeitig zwei weitere Ortsveränderungen verbunden:

1. Der ganze Follikel rückt an die Oberfläche;
2. die Eizelle rückt von der proximalen, dem Hilus abgekehrten Seite des Follikels nach der Rindenseite des Organs.

Diese letztere Wanderung, die schon bekannt war, ist von ERWIN STRASSMANN<sup>1)</sup> am ASCHHOFFSCHEN Institut in Freiburg zum Gegenstand sehr interessanter Untersuchungen gemacht worden.

Als Grund für das Platzen des Follikels wurden im allgemeinen mechanische Momente angeführt. Man unterscheidet die Säugetiere in solche mit spontaner und nichtspontaner Ovulation; bei den letzteren springt der Follikel unter dem Einfluß bestimmter Faktoren, z. B. des Wurfes, des Coitus, der Nahrung. Man nahm also hier die Hyperämie mit konsekutiver Zunahme des Innendruckes im Follikel oder Zunahme der Liquorbildung als Grund an. Ferner sollen sich in der *Theca externa* glatte Muskelfasern bilden, die die Sprengung bewirken könnten. Auch proteolytische Fermente werden im Liquor vermutet, welche Verdünnung der Wand bewirken. Andere Forscher sehen den Grund des Platzens in Wachstumsvorgängen im Innern des Follikels. WALDEYER wollte den Ausdruck „Platzen“ durch „Eröffnung“ des Follikels ersetzt wissen, die durch eine Wucherung der *Theca interna* eingeleitet wird; es ist bekannt, daß sie schon vor der Ovulation erhebliche, auch mikroskopische Veränderungen zeigt, wodurch der bis dahin blauweiß schimmernde Follikel einen gelblichen Reflex bekommt. Das rührt davon her, daß die Zellen sich in Luteinzellen umzuwandeln beginnen, d. h. größer und epitheloid werden und sich mit dem bekannten gelben Farbstoff, dem Lutein, zu füllen anfangen. NAGEL hat beschrieben, daß die Umwandlung in Luteinzellen zuerst da auftritt, wo das Ei sitzt, nämlich gegenüber dem Stigma, also an der tiefsten Stelle des Follikels, während das Stigma selbst ganz gefäßlos wird, so daß an der Platzungsstelle fast nie eine Blutung eintritt. E. STRASSMANN beschäftigt sich nun mit den Veränderungen der aus der Tiefe zur Oberfläche strebenden und wachsenden Follikel; er unter-

<sup>1)</sup> STRASSMANN, ERWIN: Warum platzt der Follikel? Arch. f. Gynäkol. Bd. 119.

suchte 6 Ovarien von 6 Frauen oder Mädchen im geschlechtsreifen Alter in Serienschritten, die jedesmal den ganzen Eierstock umfaßten. Die bisherigen Untersucher hatten widersprechende Angaben über die Lage des eibergenden Hügels gemacht; die einen fanden ihn im Zentrum des Ovars, also im Grunde des Follikels, die anderen nach der Oberfläche hin. Der Anatom SCHAFFER<sup>1)</sup>

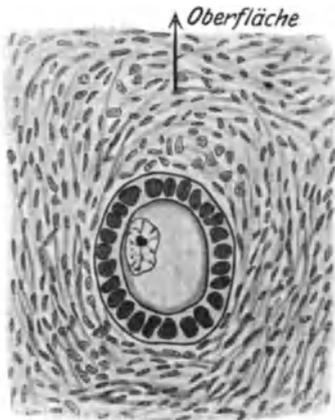


Abb. 200. Kugelform des jungen einschichtigen Follikels. (Nach E. STRASSMANN.)

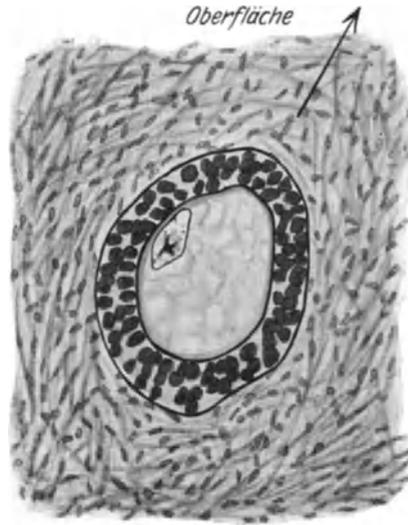


Abb. 201. Beginnende Mehrschichtung und Ellipsenbildung. (Nach E. STRASSMANN.)

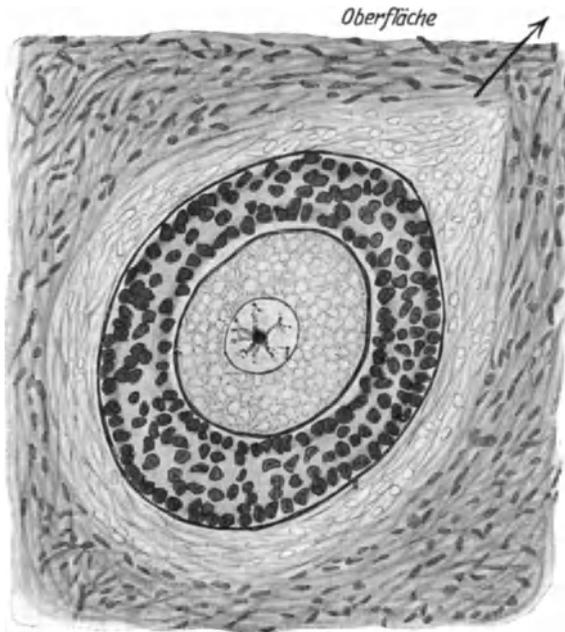


Abb. 202. Membrana granulosa vielschichtig. (Nach E. STRASSMANN.)

hat zuerst mit aller Deutlichkeit ausgesprochen, daß wie der reifende Follikel an die Oberfläche des Eierstocks rückt, so auch der Eihügel innerhalb des Follikels aus der

<sup>1)</sup> SCHAFFER: Histologie. Leipzig 1920.

tiefere Schicht nach der der Oberfläche zugewandten Seite steigt. STRASSMANN ordnete nun die von ihm gefundenen 62 Follikel der 6 Eierstöcke nach ihrer Größe, von der 0,1–3 mm Durchmesser hatten, in 8 Gruppen; er fand, daß der primordiale Follikel beim Beginn des Wachstums zunächst aus der Kugelform (Abb. 200) in die Ellipse übergeht (Abb. 201 u. 202) dadurch, daß der bisherige einschichtige Kranz der Wandepithelien mehrschichtig wird, und zwar an dem Pol, welcher nach der Oberfläche zeigt, in vermehrter Weise (Abb. 203); das hat auch schon vor ihm KÖLLIKER gesehen. Das Ei rückt nun meist in die Mitte des Follikels. In der 2. Gruppe der wachsenden Follikel verdichtet sich durch weitere Epithelwucherung auch der zentrale Pol (Abb. 204), und nur die Seiten bleiben dünner, so daß die Differenz zwischen dem Pol und den Seiten 40–15  $\mu$  beträgt. So wird die Ellipse immer ausgesprochenener. In der 3. Gruppe der wachsenden Follikel rückt das Ei an den zentralen Pol dadurch, daß im peripheren Pol innerhalb der Granulosazellen eine Lücke auftritt, in der sich der Liquor ansammelt (Abb. 204 u. 205). Die Feststellung, daß der Liquor zuerst peripherwärts sich bildet, hat schon NAGEL gemacht; WALDEYER hatte die Flüssig-

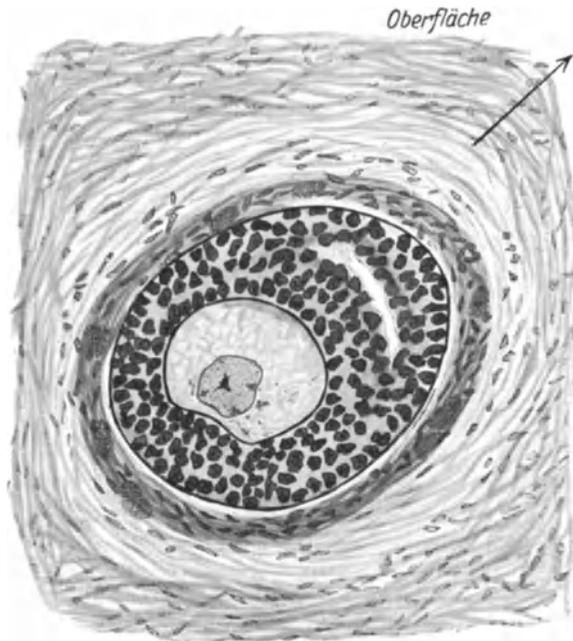


Abb. 203. Ei zentralwärts, Spaltbildung im peripheren Pol der Granulosa.  
(Nach E. STRASSMANN.)

keitsabscheidung auf zugrunde gehende Epithelien bezogen: das bestreiten SOBOTTA und E. STRASSMANN auf das entschiedenste. Jetzt sondert sich das Bindegewebe in der Umgebung des Ovars in 2 Schichten, die bluthaltige und faserreiche rundzellenthaltige äußere und die mit länglichen, ringförmig angeordneten Zellen erfüllte innere Schicht (Abb. 205–207). Der Abstand der kleinsten Follikel von der Eierstocksoberfläche schwankt zwischen 0,65–1,3 mm, und zwar so, daß größere zunächst weit von der Oberfläche entfernt liegen; erst bei der nächsten, 4. Gruppe, dringen sie wieder nach oben. Bei dieser Gruppe, 0,3–0,4 mm Durchmesser, ist die Ellipsenform aufgegeben (Abb. 204), die Höhle im Gegensatz zum Ei bedeutend größer geworden, und die dem Zentrum des Eierstocks zugewandte Wand des Bläschens trägt den Eihügel. Während die Granulosa jetzt an der Stelle des Cumulus überall gleichmäßig dick ist, beträgt die Dicke der Theca interna an der Oberflächenseite 50  $\mu$ , an der Hilusseite 20  $\mu$ ; hier dürftige, spindlige, dort dichtgedrängt protoplasmareiche Zellen mit viel Mitosen. Mit dem Einsetzen der Internawucherung wird der Abstand des ganzen Follikels zur Oberfläche wieder kleiner; das erklärt STRASSMANN mit der Zellwucherung im peripheren Pol, wodurch dessen Umgebung viel weicher wurde und dem wachsenden Liquordruck mehr nachgab als der zentrale Pol (Abb. 206). Bei der nächsten Größe, der 5. Gruppe, ist der Follikel 0,4–0,5 mm groß, und jetzt liegt der Cumulus oberflächenwärts (Abb. 207).

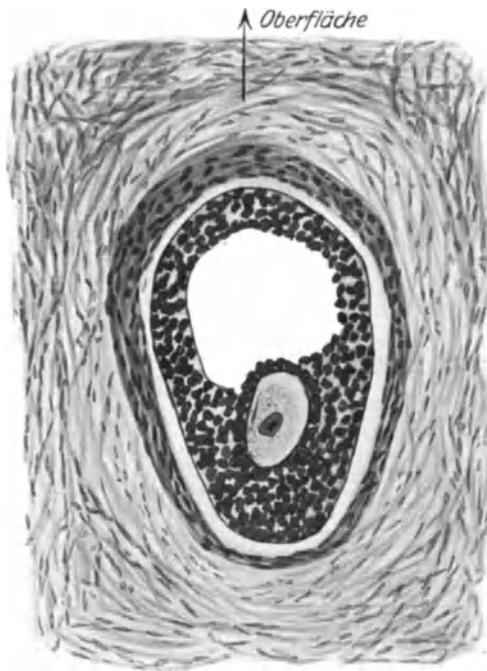


Abb. 204. Abscheidung des Liquor. (Nach E. STRASSMANN.)

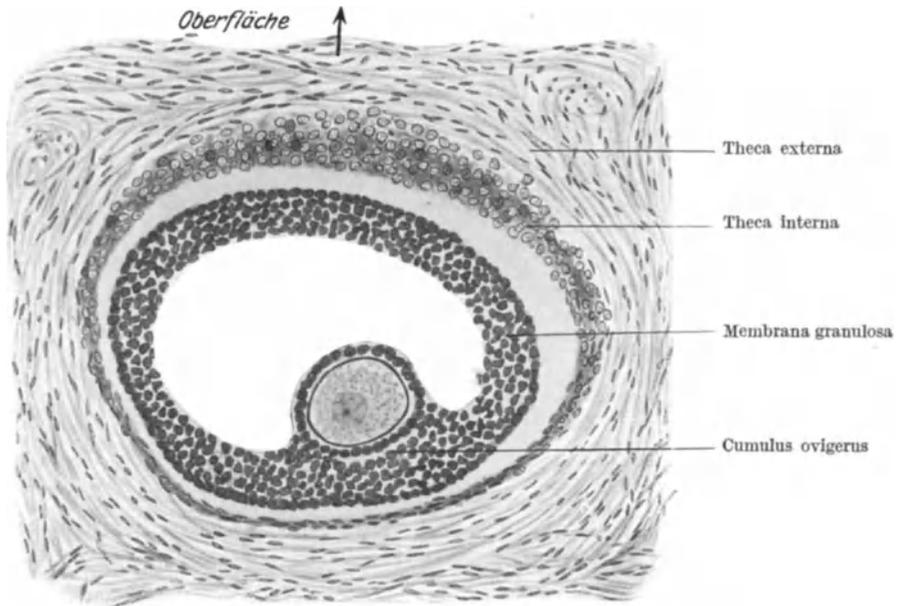


Abb. 205. Die Theca differenziert sich in 2 Schichten. (Nach E. STRASSMANN.)

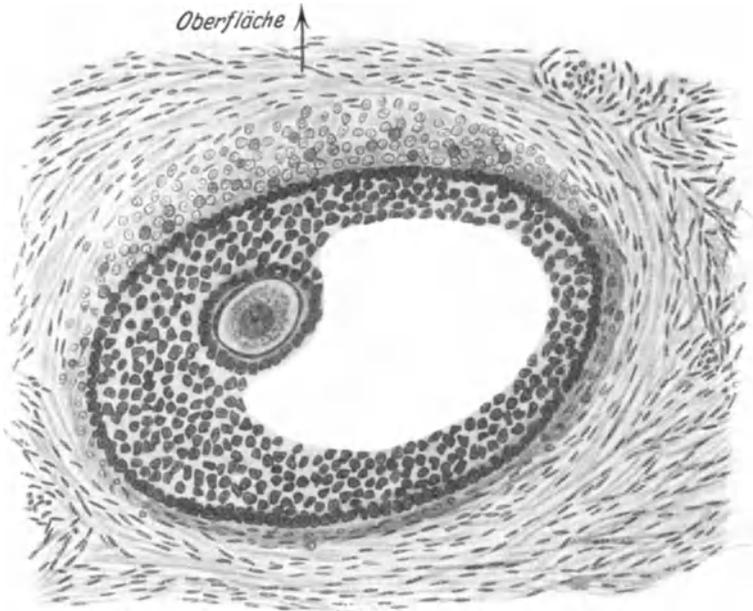


Abb. 206. Das Ei rückt zur Oberfläche. (Nach E. STRASSMANN.)

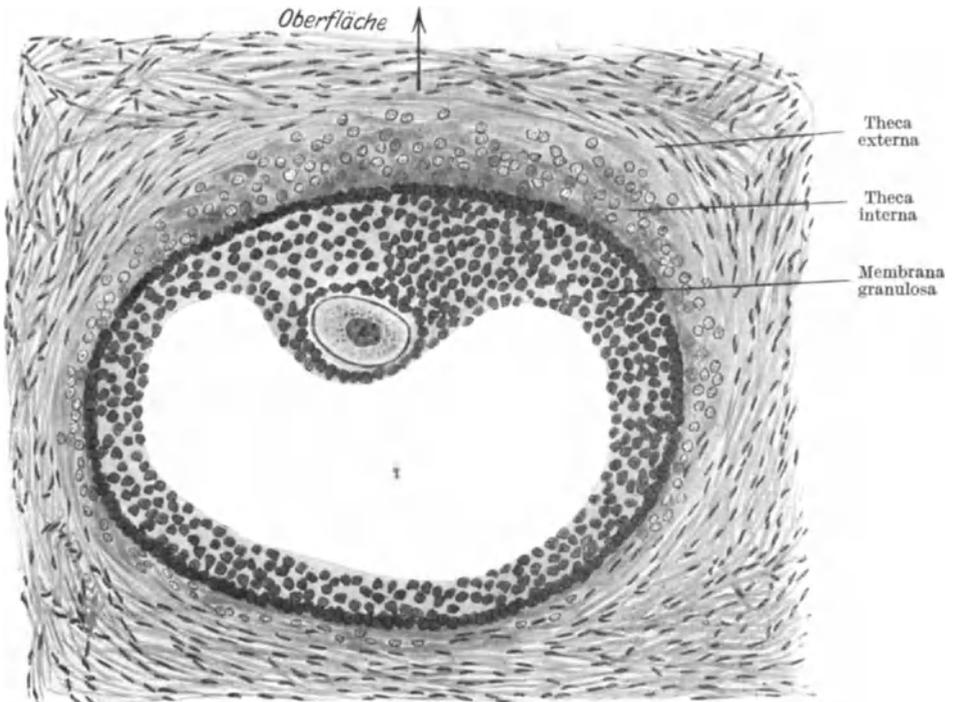


Abb. 207. Die Theca interna wandert zur Oberfläche des Eierstocks, erweicht und verdünnt sie. (Nach E. STRASSMANN.)

Das Ei hat also mitsamt dem eibergenden Hügel eine Wanderung gemacht. Eine Drehung der ganzen Granulosaschicht schließt STRASSMANN aus, glaubt vielmehr an ein besonderes Wachstum der Granulosazellen am eibergenden Hügel, denn seine zentralwärts liegende Seite zeigt die meisten Mitosen und ebenso die Granulosa zentral von ihm, so daß der Cumulus immer mehr peripherwärts gedrängt wurde, was noch durch Zunahme des Liquors gefördert wird; auch der ganze Follikel rückt nach oben. Bis zur 6. Gruppe (Größe  $\frac{1}{2}$ —1 mm Durchmesser) können alle Follikelgrößen ungestört wachsen; sobald diese Größe erreicht ist, müssen viele zugrunde gehen, weil das Angebot zu groß, die Nachfrage gering ist, und sie sich an der Oberfläche gegenseitig im Wachstum behindern. Darum fand er von 6 Follikeln 3 in Degeneration, und bei der 7. Gruppe (1—3 mm Durchmesser) waren 9 von 12 degeneriert. Dabei geht die Granulosa ziemlich schnell zugrunde, während der Cumulus sich am längsten hält. Bei den gesunden Follikeln liegt das Ei nicht am vollen Scheitelpunkt des sich schon vorwölbenden Follikels, sondern etwa 45 Bogengrade von dem sich nun ausbildenden Stigma entfernt (Abb. 208). Im Cumulus entstehen die Vakuolen besonders an seinem Fuß, der Stelle,

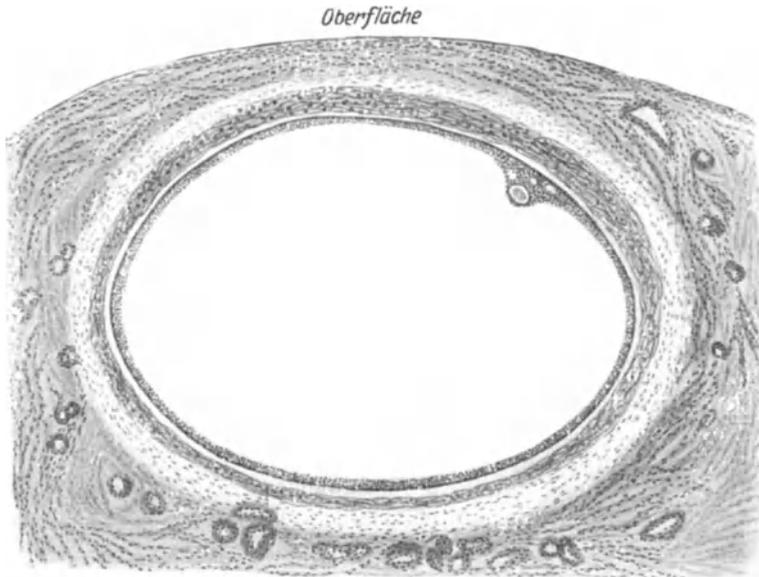


Abb. 208. Ei und Cumulus rücken etwas lateral.  
(Nach BUMM.)

welche das Ei mit den umgebenden Epithelien in loser Verbindung erhält. Durch diese Vakuolenbildung wird das spätere Losreißen erleichtert. Die Theca interna, die schon in der vorigen Gruppe nach der Oberfläche zu bis  $15 \mu$  dick wird, verbreitert sich jetzt auf  $40 \mu$  und enthält viel Mitosen und epitheloide große Zellen (Abb. 207). Die 8. Gruppe, Follikel über 3 mm Durchmesser, ist durch Zunahme der Liquorproduktion gekennzeichnet, der Cumulus ist relativ kleiner geworden, die Theca interna in seiner Umgebung um  $50 \mu$  breiter als zentralwärts, also zweifellos dazu berufen, durch Wucherung und Erweichung der Eierstocksrinde das Vordringen des Follikels zur Oberfläche zu ermöglichen. Schließlich werden die Schichten um das Stigma papierdünn, die ernährenden Gefäße, die in der übrigen Peripherie den Follikel reichlich umspinnen, verschwinden hier. Das Stigma gibt dem Druck nach, der Liquor strömt aus und reißt den Cumulus mit, der bei zunehmender Vakuolenbildung schließlich nur durch brückenartige Zellstränge, Retinacula, mit der Wandgranulosa verankert war. Das Ei, von den umgebenden Granulosazellen als Corona radiata umringt, schwimmt als weißbröckliches Flöckchen heraus, die Follikelwände kollabieren.

Die Arbeit, die in vielen Punkten eine Bestätigung anderer Forscher bringt, erscheint dennoch als völlig selbständig und in manchen Befunden neu. Nach den Abbildungen, die bei der Wichtigkeit des Themas und ihrer Illustrabilität hier reproduziert sind, erscheinen die Beobachtungen richtig geschildert und gedeutet. Ob es sich dennoch um ein allzu starkes Schematisieren handelt, möchte ich nicht entscheiden; allerdings ist die Zahl der untersuchten Follikel, die in jeder Gruppe durchschnittlich 10, in manchen und gerade den wichtigsten aber nur 4—6 ausmacht, ein wenig klein, somit dem Zufall und Subjektivis-

mus doch ein gewisser Spielraum gegeben. Wenn weitere Arbeiten diese wichtigen Untersuchungen bestätigen, so ist ein dankenswerter Fortschritt in der Frage des Follikelwachstums getan.

Während der Follikel heranwächst, beginnt auch die Reifung des Eies, die es zur Befruchtung geeignet macht; vollendet wird sie erst nach dem Follikelsprunge. Das Ei geht aus dem Keimepithel, dieses aus der Geschlechtsleiste hervor. Schon vor der Einstülpung und Abschnürung des Keimepithels zu PFLÜGERSchen Ballen fallen einzelne Keimepithelien durch ihre Größe auf. Diese Zellen nennt man Urgeschlechtszellen; erst vom 3. Schwangerschaftsmonat an kann man sie in männliche und weibliche Keimzellen unterscheiden und nennt die letzteren Ureizellen; diese beginnen sich schon im Embryo zu teilen. Die Teilungsprodukte heißen Oogonien, von denen immer neue Tochterzellen entstehen. Dasjenige Teilungsprodukt, welches in einen Primordialfollikel eingeschlossen wird, heißt Oocyt erster Ordnung. Das ist eine 15–35  $\mu$  große Zelle mit stark fädigem, wenig färbbarem Protoplasmagerüst und einem relativ kleinen Kern; selten findet man 2 Kerne, entsprechend späterer eineiiger Zwillingsschwangerschaft.<sup>1)</sup> Der Oocyt verharrt im Ruhezustand bis in den fertigen GRAAFSchen Follikel und nimmt nur wenig an Größe zu. Neue Reifungsvorgänge beginnen kurz vor dem Follikelsprung. Beim Menschen sind sie noch nicht gesehen worden, verlaufen aber in der Säugetierreihe vollkommen übereinstimmend: Der Kern des Oocyten tritt an den Zellrand, es beginnt eine Mitose, bei der die Chromatinfäden sich in 2 Hälften teilen. Jeder der beiden neu sich bildenden Zellkerne hat also so viel Chromosomen wie vorher der ungeteilte. Der eine Kern bleibt in der Eizelle, diese heißt jetzt Oocyt zweiter Ordnung; der zweite Kern, das Richtungs- oder Polkörperchen, tritt aus der Zelle aus. Diese Teilung ist eine sog. Äquationsteilung, wie wir sie an andern Stellen des Körpers auch beobachten können, kaum ist sie beendet, so beginnt eine neue, die mit Ausstoßung eines zweiten Kernes, von etwas Protoplasma umgeben, endet. Dieser entsteht aber im Gegensatz zum ersten nicht durch Äquations-, sondern Reduktionsteilung, indem die Hälfte der ungeteilten Chromatinfäden abgegeben, ihre Zahl also auf die Hälfte reduziert wird. Bekanntlich steht ihre Zahl für alle Zellen einer Tierart fest und bleibt nach jeder Teilung gleich, nur nicht bei der Reduktionsteilung des Eikerns. Wenn die menschliche Zelle also etwa 24 Chromatinfäden hat, so hat das erste Richtungskörperchen und der Oocyt ebenfalls 24; das zweite Körperchen aber und der definitive Eikern haben nur je 12 Chromatinfäden. Diese Reduktion macht den Oocyten, der bis dahin eine von vielen Körperzellen war, sozusagen zu einem Individuum von körperfremder Beschaffenheit oder, wenn man will, zu einem halben Individuum, welches erst dann zu einem normalen Zellkeim werden kann, wenn es sich auf 24 Fäden ergänzt hat; das geschieht durch Zusammentreffen mit dem Samenkern, der ebenfalls eine Reduktionsteilung durchgemacht hat und auch nur mit 12 Chromatinfäden auf dem Eierstock ankommt. Die praktische Wichtigkeit dieser Vorstellung werden wir bei der Pathologie der Ovulation noch kennenlernen. Die Mutter liefert für den Embryo den Kern und eine ganze Zelle, nämlich die jetzt ausgereifte Eizelle, der Vater liefert nur einen Kern. Die Mutter ist also an der Gesamtsubstanz des neuen

<sup>1)</sup> Das Kernkörperchen soll nach LEUPOLD (die Bedeutung des Cholesterin-Phosphatidstoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung, Jena, Fischer 1924) beim späteren Kaninchenweibchen Phosphatid enthalten, beim Männchen nicht. Mein Assistent FELS (Zentralbl. f. Gyn. 1926, 1) hat beim erwachsenen Weibe teils phosphatidhaltige, teils davon freie Nukleolen gefunden. Diese Unterschiede konnte er bereits am Primordialfollikel finden, während LEUPOLD annimmt, daß die geschlechtliche Differenzierung etwa in die zweite Woche vor dem Follikelsprung falle.

Wesens viel stärker beteiligt. Wenn trotzdem väterliche und mütterliche Eigenschaften, wie es scheint, im allgemeinen gleichmäßig auf den Keimling übergehen, so dürfen wir annehmen, daß sie an den Kern und insbesondere an dessen chromatische Substanz gebunden sind. Der tiefere Sinn der Reduktionsteilung dürfte, wie allgemein angenommen wird, wohl der sein, die Erbmasse beider Eltern gleichmäßig dem Kinde zuzuführen.

Da mit jeder Ovulation im allgemeinen nur ein Follikel springt, wobei die Ovarien aber nicht regelmäßig abwechseln, werden in einem Jahre 12—13, in 30 Jahren der Fortpflanzungszeit des Weibes ca. 400 Follikel verbraucht. An primordialen und wachsenden Follikeln ist aber eine ungleich größere Zahl vorhanden. HENLE fand 30 000 Primordialfollikel in beiden Ovarien nach der Pubertät. Welches ist nun das Schicksal der nicht zur letzten Reife gelangenden

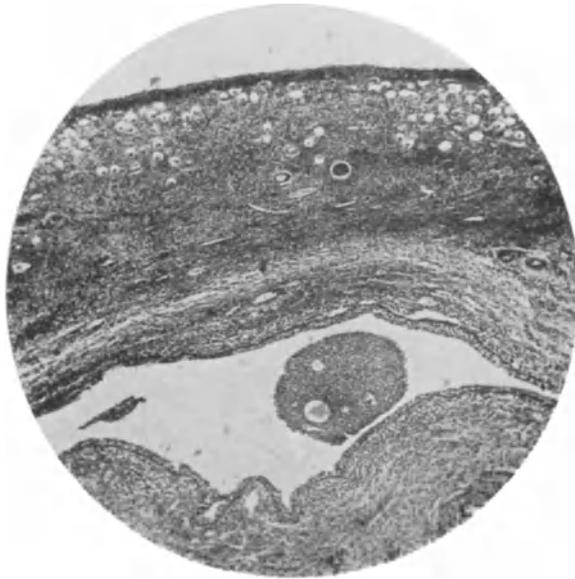


Abb. 209. Zusammengefallener, fast reifer Follikel eines 2 jährigen Kindes.  
(Vergr. etwa 1 : 64.)

Follikel? Diese Bläschen bleiben im Wachstum stehen oder schrumpfen oder gehen unter gewissen morphotischen Veränderungen in dem allgemeinen Ovarialstroma auf. Das ist der Vorgang der Follikelatresie, die schon seit Jahrzehnten bekannt, in ihrer physiologischen Bedeutung aber erst jetzt erforscht wird. Histologisch spielt sich der Vorgang verschiedenartig und verschiedenzeitlich ab; er beginnt schon bei kleinen Kindern von etwa 2 Jahren; auch bei solchen sieht man schon heranreifende, ja ganz große Follikel mit gut ausgebildeter Eizelle und Cumulus (s. Abb. 209). Das Platzen eines solchen Follikels vor der Pubertät wird nicht beobachtet, obwohl er bis dicht unter die Oberfläche rückt. Nach einiger Zeit vermindert sich der Liquor, die Theca interna wuchert stärker und bildet eine breite und dichte, nicht immer kugelig geformte Zellmasse um die Membrana granulosa. Diese epitheliale Schicht kann zugrunde gehen oder von den zelligen Elementen der Theca interna sowie deren Gefäße durchsetzt werden, während sie vorher gefäßlos war. Wenn auch die ganze Membrana granulosa in

Verlust gerät, die Eizelle bleibt doch fast immer erhalten oder wenigstens ihre Glashaut als eine gefaltete Scholle. Die Theca externa wird ebenfalls meist unkenntlich und verliert sich in dem umliegenden Bindegewebe des Eierstocks. Das ganze Gebilde rückt von der Oberfläche ab nach der Tiefe zurück und erscheint als ein kugelig oder elliptisch oder unregelmäßig geformter Komplex dicht liegender mittelgroßer Zellen, die einen größeren Capillarreichtum wie ihre Umgebung haben und im Zentrum häufig eine kleine Höhle mit der eben erwähnten glasigen Zelle. Diese Gebilde, von der Größe eines mittelgroßen Follikels, liegen meist unterhalb oder in den tieferen Schichten der Eierstocksrinde; in dieser Gestalt bleiben sie bestehen oder geraten schließlich in Narbenzustand. Hatte das Gebilde schon vorher eine gewisse Ähnlichkeit mit einem zurückgebildeten Corpus luteum, so ähnelt sein Narbenstadium, das Corpus atreticum, dem Narbenstadium des

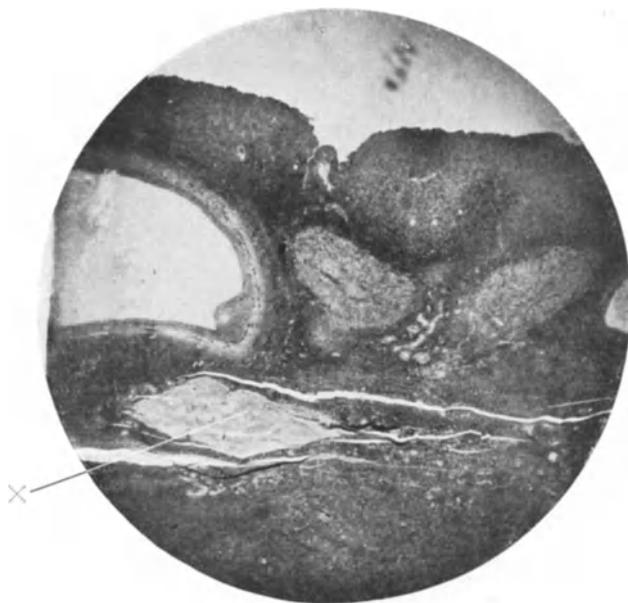


Abb. 210. Aus den atresierenden Follikeln bildet sich die „interstitielle Drüse“. (Vergr. etwa 1 : 25.)

Corpus luteum, dem Corpus albicans, ganz außerordentlich, ist nur unregelmäßig in der Form und wesentlich kleiner (s. Abb. 210). Mitunter sieht man auch nichts mehr von der ursprünglichen Follikelform, auch keine Eizellen oder Liquorreste, sondern nur regellose Zellzüge, die durch Aneinanderliegen ihrer Zellen und Capillardurchsetzung eben noch gerade ihre Herkunft aus der Theca interna erkennen lassen. Solche Zellzüge, die aus verschiedenen Follikeln stammen, legen sich aneinander und bilden hie und da Formationen, die in der innigen Vermischung epitheloider, lipoiderfüllter Zellen und Capillarschlingen ungefähr den Typus innerer Drüsen darstellen. SEITZ<sup>1)</sup>, WALLART<sup>2)</sup>, ASCHNER<sup>3)</sup>, STEINACH<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Die Follikelatresie während der Schwangerschaft usw. Arch. f. Gyn. 77.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über die interstitielle Eierstockdrüse beim Menschen. Arch. f. Gyn. 81.

<sup>3)</sup> Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. Bergmann.

<sup>4)</sup> Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren. Pflügers Arch. Bd. 144.

sprechen dann von der interstitiellen Drüse des Menschen und weisen ihr wichtige Funktionen zu; sie sehen sie in gewissen Zeiten, z. B. beim Kinde, in der Gravidität, im Wochenbett, bei gewissen Krankheiten, z. B. Osteomalacie, Myom, unter gewissen Reizen (Röntgenstrahlen!) sich vergrößern, die Fettfärbung stärker annehmen und glauben, daß ein Teil der Eierstocksfunktion auf diesen Formationen beruht. Andere Forscher wie ASCHOFF, R. MEYER, STEVE, leugnen sie ganz, sprechen von einzelnen interstitiellen Zellen, die, aus den Follikeln hervorgegangen, ausschließlich nutritiven Zwecken dienen sollen. In der Säugetierreihe, in der ich sie bei allen mir erreichbaren Klassen verfolgte, sind die aus atresierenden Follikeln hervorgegangenen Formationen inkonstant, bei manchen aber von solcher Prägnanz und Ausdehnung, daß sie fast den ganzen Eierstock einnehmen, dem Bau des gelben Körpers sehr stark ähneln und sehr wohl endokrinen Zwecken dienen können; da sie aber inkonstant sind, auch bei der gleichen Tierordnung, kann nicht eine wichtige Funktion ausschließlich an sie verankert sein.<sup>1)</sup> Für den Menschen schließe ich mich denen an, die ihr allgemeines Vorkommen leugnen. Die histologische Erscheinungsart und Schnelligkeit, mit der Follikel sich zurückbilden, die nicht ihre Eier ausstoßen, ist sehr verschieden, aber schließlich gehen ihre Gewebelemente nicht samt und sonders zugrunde, sondern in der allgemeinen Eierstockssubstanz auf, und zwar im wesentlichen in dem Teil der Eierstockssubstanz, der sich zwischen Rinde und Hilus befindet. Das ist das Gewebe, welches man früher als Eierstocksmark bezeichnet hat. Nun hat das Ovarium des geschlechtsreifen Weibes nicht jederzeit funktionsfähige gelbe Körper, das Kind und die Matrone besitzen gar keine, und dennoch besteht Eierstocksfunktion; es muß also außer den Corpora lutea noch anderes Gewebe vorhanden sein, welches geschlechtsspezifische Funktionen auslöst und Impulse erteilt. Wir dürfen annehmen, daß dazu das gesamte, differenzierte Eierstocksgewebe berufen ist. Da dieses nun aus werdenden oder atresierenden Follikeln besteht, so müssen wir in der Summe der eibereitenden Gewebelemente den Sitz für diese Funktion suchen. Ob diese freilich auf dem Wege der inneren Sekretion ausgeübt wird, ist im Gegensatz zur Funktion des gelben Körpers noch nicht bewiesen.

Wenn der GRAAFsche Follikel gesprungen ist, fällt er nur wenig zusammen, weil sofort starke Aufblähung und Vermehrung der Granulosazellen und eine gefäßproduzierende Tätigkeit der Theca interna anhebt. Während die Granulosazellen vorher klein, kubisch, mosaikartig dicht aneinander lagen und wenig Protoplasma um die ebenfalls nicht sehr großen Kerne besaßen, nimmt jetzt der Kern wenig, der Zelleib aber sehr erheblich an Größe zu, dadurch, daß eine Menge Körnchen in ihm auftreten. Die Zellen werden bis 40  $\mu$  groß, ihre Form wird rundlich oder leicht abgeplattet, polygonal, ein gelblicher Farbstoff tritt in den Zellen auf. Da auch zahlreiche Kernteilungen stattfinden, ist binnen kurzem der ehemalige Follikelhohlraum vollkommen solid geworden (R. MEYERS Stadium der Proliferation). Die Konsolidierung kommt also im wesentlichen zustande:

1. durch die *Entstehung der großen Luteinzellen aus den Granulosaelementen*; sie wird unterstützt

2. durch *Bildung eines Blutergusses* im Zentrum des gelben Körpers. Dieser Bluterguß kann auch fehlen oder sehr klein sein; nur in pathologischen Fällen wird er so groß, daß fast der ganze gelbe Körper aus ihm zu bestehen scheint;

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Mein Assistent MEY („Untersuchungen über das Vorkommen einer interstitiellen Eierstocksdrüse beim Rind im intra- und extrauterinen Leben“, Arch. f. Gyn., Bd. 124) untersuchte alle Stadien von der zweiten Fetalwoche bis zum 12. Lebensjahr der Kuh; er fand sie zuerst im achten Fetalmonat und bis zur sechsten extrauterinen Lebenswoche in wechselnder Ausbildung, von da ab fehlte sie vollständig.

wodurch er entsteht, ist nicht ganz sicher, man nahm früher an, von der Platzungsstelle, dem Stigma; das ist jedoch nicht sehr wahrscheinlich, denn diese Stelle ist, wie wir gesehen haben, gefäßlos, ferner würde von dort herrührendes Blut nach außen fließen. Vielleicht kommt das Blut aus dem Innern des Gebildes, hervorgerufen



Abb. 211. Der gelbe Körper (natürliche Größe u. Farbe).

Durchschnitt überquellend, den übrigen etwa backpflaumengroßen Eierstock polypös vorbuchtend, umgeben von einer Kapsel aus der Theca externa, aus der er leicht blutlos ausgeschält werden kann; doch blutet er bei leisester Berührung seiner Substanz z. B. an der Stelle des ehemaligen Stigmas, wo die Kapsel fehlt. Von den senkrechten, aus der Theca zum Zentrum zwischen die

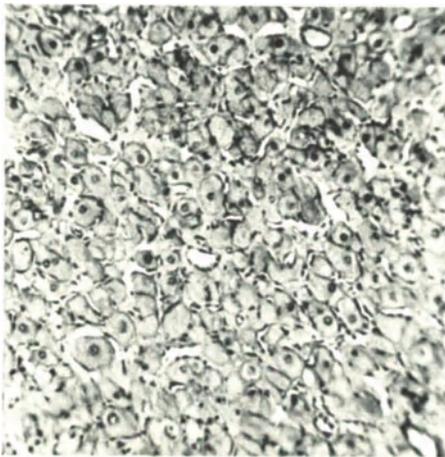


Abb. 212. Der gelbe Körper, der z. B. bei der Kuh fast den ganzen Eierstock einnimmt (s. Abb. 215a). (Vergr. etwa 1:64)

beschrieben haben, wurde durch ZWICKY der Farbstoff, das Lipochrom, nachgewiesen. Dieser Farbstoff findet sich in der Macula lutea des Auges, in Geschwülsten (Xanthomen), im Hühnerdotter und in manchen Pflanzen, z. B. in Karotten und Mais, ferner in dem gelben Blütenstaub und in Blättern.

3. durch *Sprossung der Capillaren der Theca interna*, welche als dichtes Gespinnst zwischen die Luteinzellen vorschießen und sie so dicht einhüllen, daß jede Corpus-luteum-Zelle von Capillaren völlig umgeben ist (*Stadium der Vascularisation*). Es kann auch gelegentlich zum Austritt freien Blutes aus den vorsprossenden Capillargefäßen in das Zentrum des Gelbkörpers kommen. Damit ist die Umwandlung des GRAAF'schen Bläschens vollendet. Wenn jetzt infolge Resorption des zentralen Blutergusses und Ersetzung desselben durch einen zentralen Bindegewebsstock die Luteinzellschicht gekräuselt und in ein faltiges Band verwandelt wird (sog. *Stadium der Blüte*), so ist der Höhepunkt der Corpus-luteum Bildung bereits überschritten. Der gelbe Körper ist ein rundes Organ von  $1\frac{1}{2}$  bis 2cm (s. Abb.211), leuchtend rotgelb, feucht und auf dem

Luteinzellsäulen eindringenden Hauptcapillaren zweigen sich Seitensprossen ab, die parallel zur Oberfläche zwischen die einzelnen Zellen dringen und so das innigste Gemisch von Zellen und Gefäßen erzeugen, das überhaupt im Körper beobachtet wird (s. Abb. 212); in der ebenfalls radiären Anordnung, vergleichbar den Zellen und Gefäßen der Leberacini, aber noch viel mehr capillarisiert als dort, ist der gelbe Körper, dem jeder Ausführungsgang fehlt, wie PRÉNANT und BORN zuerst vermutet haben, der echtste Typus einer inneren Drüse (Abb. 212 u. 215a).

Das auffallendste an diesem Organ ist der Farbstoff, von dem es seinen Namen trägt, der aber mit der später zu beschreibenden Funktion nichts zu tun hat. Nachdem MALPIGHI und der Entdecker des Follikels REIGNERUS DE GRAAF den gelben Körper zuerst

Mit Hämotoidin und Hämosiderin, etwa durch Resorption von Blutergüssen, hat er nichts zu tun; er findet sich nicht bei allen Säugetieren, z. B. das Corpus luteum des Schweines ist vollkommen blaß, obwohl gerade bei diesem Tiere Blutungen in das Corpus luteum stattfinden. ESCHER<sup>1)</sup> hat über den Farbstoff interessante Mitteilungen gemacht.

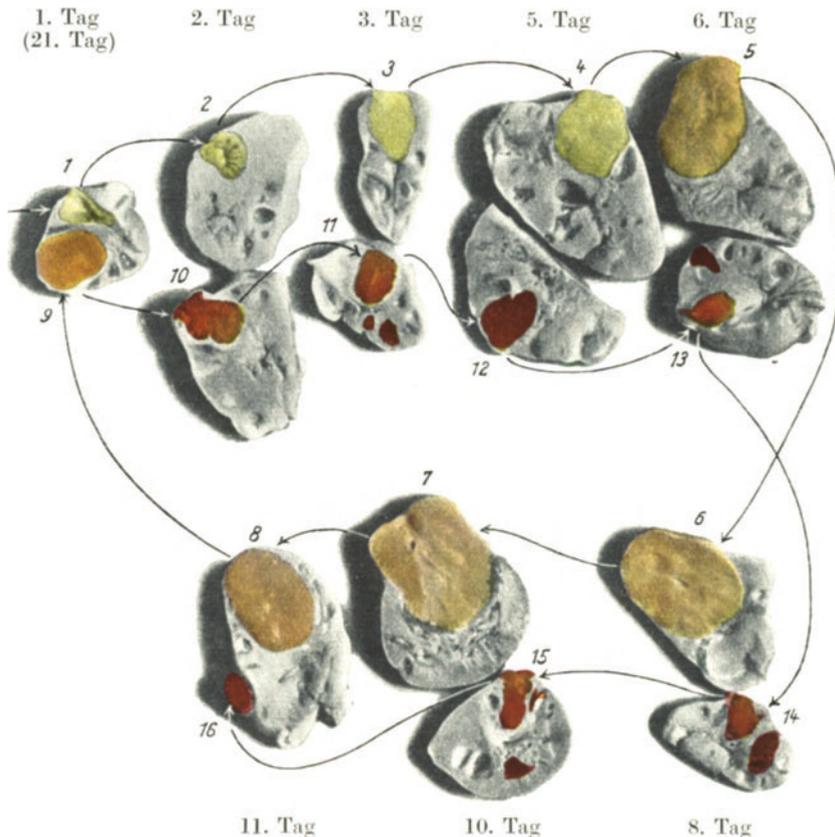


Abb. 213. Ovarienquerschnitte von acht nicht graviden Rindern (*bos taurus*) geordnet nach den Tagen des Brunstbeginnes mit 16 aufeinanderfolgenden Reifestadien von Gelbkörpern. Wiedergabe einer Aufnahme in natürlichen Farben und natürlicher Größe nach 24stündigem Verweilen in einer wässrigen Lösung von 1,6 % Formaldehyd. Die Gewebs- (Fleisch-)Farbe ist verschwunden, nur das Lipochrom (Karotin) ist noch sichtbar. (Bei zwei Tieren wurde je ein Ovarium weggelassen. Präparate zwischen dem 11. und 21. Tage fehlen leider.) (Nach ESCHER.)

Das ätherlösliche Lipochrom wird von 1,6proz. Formalinlösung zunächst nicht gelöst, während in ihm andere Fleisch- und Bluttöne in Kürze vollkommen ausgelaut werden; in der beistehenden, seiner Arbeit entnommenen Abbildung von Ovarien des Rindes, das Lipochrom reichlich enthält, sieht man das aufs schönste (Abb. 213). Beim Menschen tritt das Lipochrom diffus verteilt in Tröpfchen, aber auch in größeren Schollen auf; die Formel ist  $C_{40}H_{56}$ , wozu im Xanthophyll der Blätter und im Lutein des Dotters 2 Sauerstoffatome

<sup>1)</sup> ESCHER: Über den Farbstoff des Corpus luteum. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 83. 1913. Die Farbe des Corpus luteum. Arch. f. Gynäkol. Bd. 119. 1923.

hinzutreten. Der Farbstoff gehört zu den Terpenen (Harzstoffen). Die gelbe Färbung entsteht beim Rinde erst mit dem Einsetzen der regressiven Zellmetamorphose. Man sieht auf der beiliegenden Tafel, wie einige Tage nach der Ovulation das Lutein auftritt und erst am 10.—12. Tage seine größte Färbekraft gewinnt. Je kleiner das Corpus luteum durch Schrumpfung wird, desto leuchtender ist die Farbe. Die Kuh ovuliert („rindert“) alle 3 Wochen, also findet man neben neuen großen Körpern die leuchtend roten Farbflecke der alten vernarbten Corpora lutea, die über mehrere Ovulationsperioden bestehen bleiben. Bezüglich der Herkunft des Farbstoffes meint ESCHER, daß für eine Synthese im Tierkörper, z. B. in den Luteinzellen, kein Anhaltspunkt vorliege, sondern daß alles für die Aufnahme des Luteins oder Carotins aus der Pflanzennahrung spreche; auch die Farbe der Butter und des Eidotters sind vom Futter abhängig. Das Blutserum und das Fett vom Menschen, Rind und Haushuhn enthält viel Lipochrom, dagegen von Schaf, Schwein und anderen



Abb. 214. Ein Sector des gelben Körpers in Rückbildung.  
(Vergr. etwa 1:40.)

Säugern nicht. Bei diesen müßten die Corpora lutea demnach einen anderen Namen bekommen. Vorwiegend ältere und magere Kühe haben das intensivst gefärbte Fett, auch in Analogie mit dem Corpus luteum, welches erst im Stadium des Alterns und Schrumpfens den gelben Farbstoff speichert. Der Farbstoff gehört zu den Stearinen; in dem Endextrakt, aus dem schließlich das Pigment krystallisiert, findet man Cholesterin und seine Verbindungen. Durch Einspritzen des Farbstoffes bei Tieren kann man experimentell keine stärkere Färbung der gelben Körper erreichen. Bei der Inkonzanz seines Auftretens kann das Pigment mit der spezifischen Funktion des gelben Körpers nichts zu tun haben, auch haben wir ja gesehen, daß es beim Rinde im Höhestadium der Funktion fehlt. Beim Weibe ist es meiner Erfahrung nach ähnlich; die anfangs dunkelblau-rote Farbe des frischen gelben Körpers rührt deutlich von extravasierterem oder aus den dünnwandigen Gefäßen durchschimmerndem Blute her, der leuchtende gelbe Farbstoff dagegen kommt erst später und findet sich gerade besonders in den Narbenstadien.

Das 4. Stadium des Corpus luteum, die Vernarbung, geht regelmäßig vor sich, sobald der nächste Follikel sich der Oberfläche nähert. Das Luteinband wird

schmäler, gewundener, die zentrale Narbe relativ größer, die Kapsel des gelben Körpers verschwindet (Abb. 214). Die Luteinzellen erscheinen noch eine Zeitlang groß, enthalten aber nur noch Degenerationsprodukte mit eiweißhaltigen Sekretkörnern; ihr Protoplasma ist unerkennbar, die Kerne klein, pyknotisch, teilen sich nicht. Die Capillarzeichnung bleibt an den längsgestellten Endothelkernen erkennbar, jedoch fließt kein Blut mehr in den Röhren, aus denen auch bald solide Stränge werden. Schließlich geht auch das leuchtende Luteinband in eine hyaline Membran über, die aus dem Gelb in ein kalkiges Weiß mutiert; solche mäanderisch geschlängelte kernlose Bänder bleiben als letzte Reste der geschwundenen Drüse übrig; da auch die Arteriolen und größeren Gefäße in der Hilusnähe im Eierstock der noch geschlechtstätigen Frau hyalin degenerieren und infolge ihrer Schrumpfung auf dem Schnitte scheinbar in großer Zahl und dicht

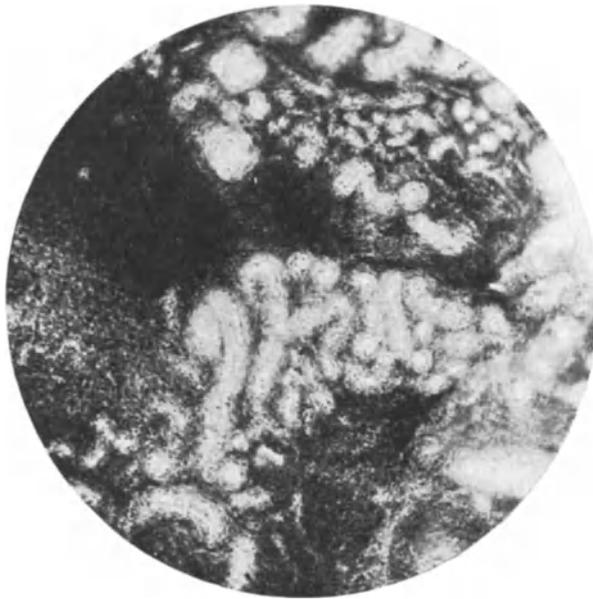


Abb. 215. Hyalin degenerierte Gefäße im Eierstock nahe dem Hilus.  
(Vergr. etwa 1:32.)

zusammenliegen (s. Abb. 215) und die Corpora albicantia ebenfalls in die Tiefe des Eierstockes schrumpfen, so ist es mitunter schwer festzustellen, ob eine solche gewellte hyaline Membran aus dem gelben Körper oder aus einem Gefäße hervorgegangen ist.

Die histochemischen Untersuchungen der Fettkörper des Corpus luteum und ihre chemischen Analysen (HERMSTEIN-WATRIN und GIRARDIN) haben ergeben, daß sie vorwiegend aus Cholesterin, Cholesterinestern, Fettsäuren und deren Gemischen und Phosphatiden bestehen, ohne zu übereinstimmenden Resultaten hinsichtlich der Beteiligung der einzelnen Fette in den verschiedenen Stadien und zu einer eindeutigen Bewertung ihrer funktionellen Bedeutung zu gelangen. BERBERICH und JAFFÉ, YAMAUCHI, LANG fanden beim Menschen fast nur Cholesterinester und Cholesterinfettsäuregemische, während beim Rinde fast nur Phosphatide und Cerebroside unter besonderer Bevorzugung der Cephalide angetroffen wurden. Das gehäufte Auftreten der Lipoiden nach der Men-

struation ist nach diesen Autoren ein Beweis ihrer Bedeutung gerade in diesen Stadien, demgegenüber die geringeren Fettmengen des werdenden Corpus luteum



Abb. 215 a. Gelber Körper der Kuh im Stadium der Blüte, nimmt fast den ganzen Eierstock ein. (Entnommen meinem und von Jaschkes Handbuch der Sexualphysiologie des Weibes.)

in den Hintergrund treten. Im Gegensatz dazu stehen die älteren und wohl allgemein anerkannten Befunde R. MEYERS, WICZYNSKIS, E. WEISSHAUPT, v. MICKULITZ-RADETZKYS, nach deren Beobachtungen die Blütezeit des Corpus luteum wie das Auftreten der als funktionell bedeutungsvoll anzusprechenden komplexeren Lipide zu dieser Zeit und ihr Ersatz durch Fettsäuren und Seifen in Menstruum und Postmenstruum beweisen, in die Zeit des Prämenstruums zu legen ist. ZONDECK und ASCHHEIM weisen allerdings den Lipoiden auch nur eine sekundäre Bedeutung zu und identifizieren sie keineswegs mit dem Eierstockshormon selbst (s. S. 456 Anm.).

# Menstruation.

Von

**L. FRAENKEL**

Breslau.

Mit 8 Abbildungen.

Man versteht unter Menstruation eine monatlich auftretende, blutige Abscheidung aus den weiblichen Genitalien von mehrtägiger Dauer; der Schwerpunkt ist auf die Abscheidung, nicht auf das Blut zu legen. Das Wesen der Menstruation ist nicht das Zerreißen der Gefäße und das Austreten des Blutes — bei den meisten Deciduaten der Tierwelt kommt es dazu überhaupt nicht —, sondern die

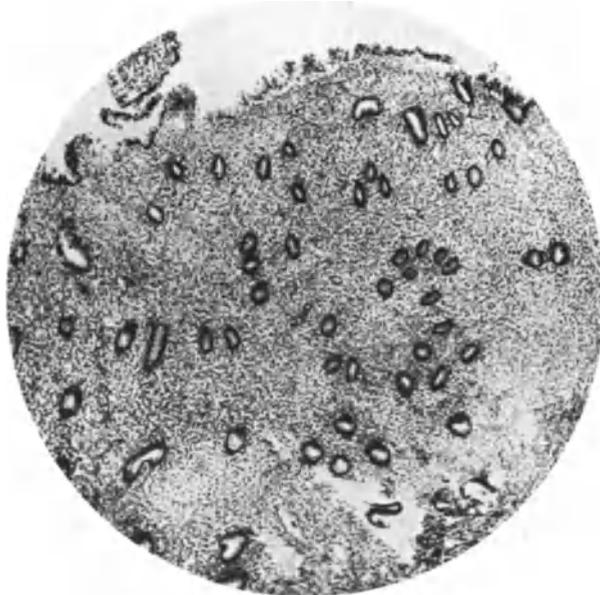


Abb. 216. Uterusschleimhaut postmenstruell (Ruhe stadium).  
(Vergr. etwa 1:64.)

Entleerung des Sekretes aus den Uterindrüsen. Noch wesenswichtiger wiederum als das Austreten des Sekretes ist seine Bildung und Speicherung, die etwa 10 Tage vorher einsetzt und einhergeht mit einer mächtigen morphotischen Umstellung der ganzen Schleimhaut zu dem Zwecke der Einbettung des befruchteten Eies. Die Menstruation besteht histologisch in der Abwerfung der oberflächlichen

Schleimhautschicht und chemisch in der Ausstoßung der für den Aufbau des Fetus gespeicherten Stoffe. Nach der Menstruation und der Wegschaffung der letzten Gewebetrümmern und hämorrhagischen Herde finden wir die Schleimhaut im *Ruhestadium* (Abb. 216). Unter dem nicht sehr hohen einschichtigen, nur streckenweise flimmernden Zylinderepithel laufen die einfach unverzweigten schmalkalibrigen Uterindrüsen als ziemlich enge Kanäle fast lotrecht nach der Oberfläche; in ihrem untersten Teil, der gelegentlich bis in die Muskelschicht hineinreicht, sind sie ein wenig geschlängelt, während sie durch die oberflächliche Schicht senkrecht hindurchtreten. In den Zwischenraum zwischen je zwei Drüsen würden etwa 4—6 solche Lumina hineinpassen. Das Bindegewebe zwischen ihnen hat cytotogenen Charakter, besteht also aus kleinen Rundzellen und gelegentlich

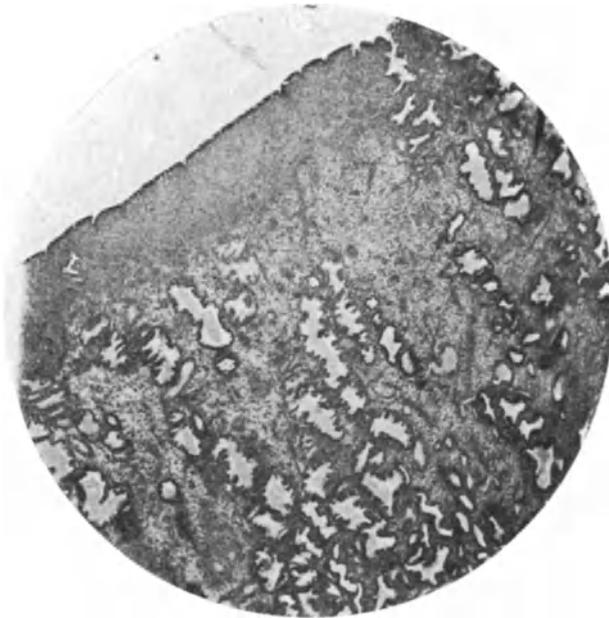


Abb. 217. I. Praemenstruum. Compacta und Spongiosa.  
(Vergr. etwa 1:64.)

einem echten Lymphfollikel in den tieferen Schleimhautpartien, ferner Blut- und Lymphgefäßen in mäßiger Zahl und Größe. Die Zellen liegen dicht, haben wenig ungefärbtes Protoplasma. Etwa eine Woche nach beendigter Menstruation beginnen die Drüsen sich im untersten Abschnitt durch beginnende Sekretion infolge des Platzmangels in dem starren Gewebe stärker zu schlängeln (Abb. 217). Die Schlängelung und konsekutive Verbreiterung schreitet nach oben fort, jedoch bleibt das Endstück der Drüse bis zur Mündung gestreckt und schmal. Die Gefäße füllen sich strotzend mit Blut oder Lymphe, Serum tritt in die Gewebsinterstitien zwischen die etwas anschwellenden Schleimhautzellen. Ungefähr 10 Tage vor der Menstruation sind die Drüsen in der Tiefe so stark geschlängelt und erweitert, daß eine dicht neben der andern liegt (prämenstruelles Stadium). Auf dem Durchschnitt entsteht ein zierliches System von meist länglichen Hohlräumen mit in das Innere hervorspringenden Papillen, die einen schmalen bindegewebigen Grundstock und auf beiden Seiten hohe Zylinderzellen als Besatz haben, Rücken an Rücken gegeneinander stehen und nach Art der Becherzellen

des Darmes mit Sekret vollkommen erfüllt sind (Abb. 218); solches Sekret, eine Mischung von Serum und Schleim oder Mucigen, findet sich auch in den Drüsenlichtungen selbst. Durch das fast vollständige Fehlen von Schleimhautbindegewebe zwischen den Hohlräumen besteht ein schwammartiges Gefüge, weshalb diese Schicht als „Spongiosa“ von der schmalen oberflächlicheren Lage als „Compacta“ (Abb. 217) unterschieden wird; in dieser vollziehen sich ebenfalls die größten Umwandlungen. Die Drüsenmündungen erweitern sich, wie oben ausgeführt, zunächst gar nicht, dagegen verwandeln sich die kleinen Rundzellen des Schleimhautbindegewebes in mächtige dreieckige oder polygonale Epitheloidzellen, die Deciduazellen. Dabei nimmt die interstitielle, vorher kaum kenntliche homogene Zwischensubstanz so zu, daß jede Zelle räumlich von der anderen getrennt



Abb. 218. 2. Praemenstruum. Spongiosa.  
(Vergr. etwa 1 : 64.)

liegt. Während die Grundsubstanz mit sauren Farbstoffen fast gar nicht gefärbt wird, erscheinen die Deciduazellen durch Eosin stark rosarot, haben dabei einen kleinen, selten sich teilenden Kern und enthalten im Protoplasma reichlich Tröpfchen aus Glykogen (Abb. 219). Außer dieser Form der Deciduazellen gibt es noch eine zweite noch größere, durch Quellung rund und blaß gefärbt, mit sehr deutlicher pflanzenzellenähnlicher Membran (Abb. 220); wir wissen nicht, ob sie pathologisch sind, und welche Umstände sie zur Quellung bringen. Die Menstruation beginnt nach dem Stadium der höchsten prämenstruellen Schwellung mit Ausstoßung eines zunächst ungefärbten serös-schleimigen, mitunter fetiden Sekretes, dem beim Menschen und den Menschenaffen die Blutung folgt (Abb. 221); sie entsteht zunächst in der Tiefe des Gewebes zum geringen Teile durch Diapedese, meist durch Wandzerreißung aus den strotzend gefüllten Capillaren, die sich zu förmlichen Blutseen erweitert haben. Auch die Lymphgefäße sind sehr stark dilatiert, und zwar auch bis ganz dicht unter die Oberfläche, in der dadurch wie mit dem Locheisen geschlagene Hohlräume entstehen. Dieser oberflächliche Anteil der Decidua (hinfallige Haut), also die Compacta, wird als „Decidua“ abgestoßen. Für die Decidua ist charakteristisch:

1. die Umwandlung der Zellen in die großen polygonalen epithelähnlichen Gebilde;

2. die Abplattung des Oberflächenepithels zu einer niedrigen endothelähnlichen Zellage (offenbar infolge der Schwellung und Spannung) (s. Abb. 221);

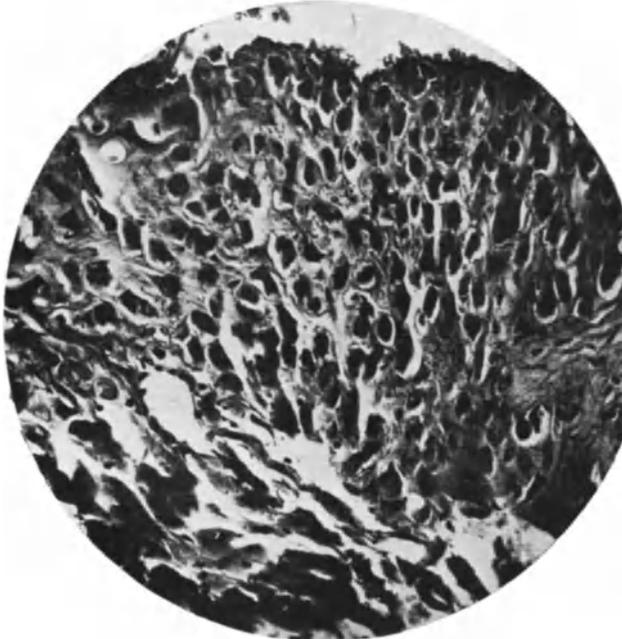


Abb. 219. Eckersche (normale) Deciduazellen.  
(Vergr. etwa 1 : 64.)

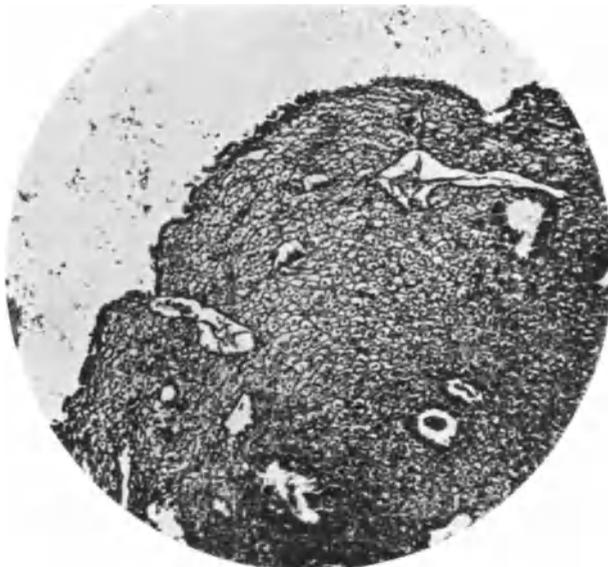


Abb. 220. Hydropische Deciduazellen. (Vergr. etwa 1 : 64.)

3. die erweiterten Lymphräume, die der Schleimhaut förmlich wurmstichigen Charakter verleihen („Siebhaut“, Abb. 222).

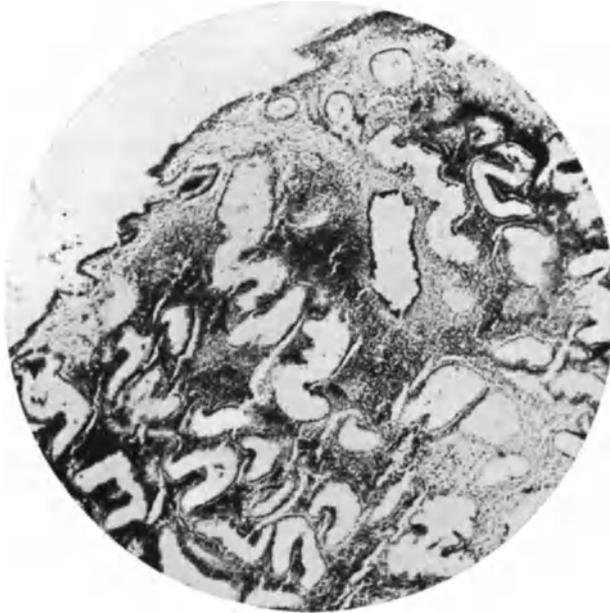


Abb. 221. Menstruierende Schleimhaut (Vergr. etwa 1:62),  
[die schwarzen Felder sind Anhäufungen von Erythrocyte.].

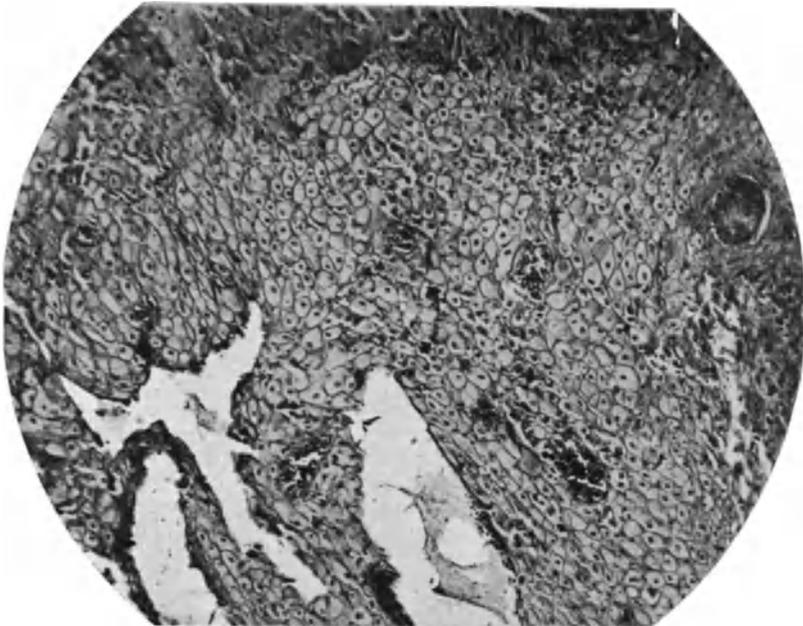


Abb. 222. Decidua mit erweiterten Lymphräumen (Vergr. etwa 1:90).

Makroskopisch sieht eine solche Schleimhaut, wenn sie im ganzen abgeworfen wird, entsprechend den beiden Tubenecken und dem inneren Muttermund dreizipflig aus, ist ein leerer Sack von 1–5 mm Dicke, außen unregelmäßige Wundfläche wie angenagt, innen braunrot, spiegelnd glatt, durch Polster und Krypten in kleine Karrees geteilt (Abb. 223). Die Krypten sind die Drüsenausmündungsstellen, die Polster die dazwischen vorquellende Schleimhaut. Das deciduale Stadium fehlt niemals im Prämenstruum, wenn es auch manchmal nur ganz kurze Zeit andauert. Kommt es nun zum Durchbruch der Menstruation, so wird durch das sich bildende subepitheliale Hämatom zunächst das Oberflächenepithel abgeworfen, dann aber die ganze Compacta in größeren oder kleineren Gewebsstücken mit dem Blute ausgeschwemmt. Nimmt man sich



Abb. 223. Decidua menstrualis  
(nat. Größe und Farbe).

die Mühe, die menstruellen Abgänge von Frauen und Mädchen genau zu untersuchen, wie das DRIESEN<sup>1)</sup> und meine Schülerin KÄTE LINDNER<sup>2)</sup> getan haben, so wird man diese Häutchen fast nie vermissen. Mikroskopisch lassen sie sich in nichts von einer echten Schwangerschaftsdecidua unterscheiden. Die ganze Uterusoberfläche ist jetzt eine einzige Wundfläche der große Blutmengen entquellen. Dadurch schwillt die Schleimhaut wieder ab, die Drüsenfundi sind schon vorher zusammengeschnurrt, die Drüsenmündungen, die sich antemenstruell einen Augenblick lang geöffnet haben, um das Sekret ausfließen zu lassen, werden wieder ganz eng, das Oberflächenepithel regeneriert sich aus zurückgebliebenen Resten oder Drüsen, die Gefäße verschließen und verkleinern sich, und wir haben wieder das Bild, von welchem wir bei unserer Beschreibung ausgingen<sup>3)</sup> (Abb. 216).

Der cyclische Umbau der Uterusschleimhaut in seiner ganzen Ausdehnung und Bedeutung ist zuerst von HITSCHMANN und ADLER erkannt und gewürdigt worden;

bis dahin hatte man besonders die enorme Drüsenerweiterung und Schlangelung der tieferen Schichten als krankhafte glanduläre Hyperplasie angesehen. Die chemische Bedeutung des Vorganges haben wir bereits kurz gestreift; der Zweck des Umbaus ist der, die Oberfläche des Uterus abzulockern und zur Einistung geeignet zu machen, ferner der, in die Schleimhaut, insbesondere in die Gefäße und späteren intervillösen Räume diejenigen Stoffe aufzustapeln, die der Embryo zu seinem Aufbau aus der Mutter in besonderer Menge ziehen muß, das sind Arsen, Magnesia, Phosphor, Schwefel, Calcium,

<sup>1)</sup> DRIESEN: De Menstruatie. Nederlandsch maandschr. v. verlosk. en vrouwenz. Bd. 6, S. 7.

<sup>2)</sup> LINDNER, K.: Histologische Untersuchungen der physiologischen Menstruationsgänge. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 57.

<sup>3)</sup> Die Menstruation spielt sich im wesentlichen nur in der Schleimhaut des Uteruskörpers ab, das Collum nimmt wenig, die anderen Anteile des MÜLLERSchen Ganges, die Tuben und die Vagina durch Umstellung der Schleimhaut so gut wie gar nicht teil.

Eisen, Glykogen, Lipoid, Fermente u. v. a. noch nicht genügend erforschte Stoffe. Alle diese Stoffe sind in vermehrter Menge im Drüsen Schleim des Prämenstruums bei Mensch und Tier nachgewiesen. Diese Stoffe finden sich auch im übrigen Körper antemenstruell vermehrt, besonders gespeichert und z. T. produziert werden sie in der Uterusschleimhaut. Zum Teil sind es Giftstoffe, die auch im Körper der Frau kreisen und das Unwohlseinsgefühl der Menstruation erzeugen. Sie werden aber auch von der Hautoberfläche ausgeschieden. Schon lange wird behauptet, daß Blumen, die Menstruierende in der Hand halten, leichter verwelken, Sauerteig, den sie angemacht haben, nicht angeht, Kompott verdirbt; in Konservenfabriken soll über die Menstruationszeit weiblicher Angestellter förmlich Buch geführt werden (?), und in Räumen der Gärungsindustrie, z. B. in Weinkeller, wo die Flaschen noch nicht mit dem Metallverschluß versehen sind, werden Frauen angeblich vielfach überhaupt nicht hineingelassen. Über das Vorkommen dieses Menstruationsgiftes „Menotoxin“ war bisher eine ganz unentschiedene Diskussion geführt worden. In neuester Zeit ist eine sorgfältige Arbeit darüber erschienen.

SIBURG und PATZSCHKE<sup>1)</sup> versuchten die Widersprüche, die zwischen den Autoren hierüber bestanden und die auf individuellen Eigentümlichkeiten der Versuchspersonen beruhen konnten, mittels exakter pharmakologischer Methodik zu lösen. Man weiß, daß bei manchen Frauen während der Menstruation ein nicht von den Genitalien ausgehender Geruch besteht. Es lag nahe, daß diese Geruchsstoffe durch die Haut ausgeschieden werden; das Hautsekret an nichtbehaarten Körperstellen ist der Schweiß. Unter den Schweißdrüsen können die der Achselhöhle eine besondere Rolle spielen, weil sie entwicklungsgeschichtlich den Milchdrüsen nahestehen. Die Talgproduktion ist eine Funktion der geschlechtsreifen Jahre, bei Kindern und Greisen fehlt sie, das Sekret besteht aus Cholesterin und seinen Abkömmlingen sowie aus Estern verschiedener anderer Alkohole und Fettsäuren. Toxische Wirkungen sind von ihm nicht bekannt, jedoch stammt die saure Reaktion und der spezifische Geruch von den niederen flüchtigen Fettsäuren, von der Buttersäure bis zur Caprinsäure, die aus dem Talg stammen. Um den Schweiß isoliert aufzufangen, wurde im Hamburg-Eppendorfer Krankenhaus bei Menstruierenden und Nichtmenstruierenden die Haut der Handfläche, der Achselhöhle und der Unterbauchgegend mit Wasser, Seife und Alkohol abgerieben, sodann die Versuchspersonen nach Darreichung von heißem Tee ins elektrische Lichtbad gebracht. Nach Ausbruch des Schweißes wurden sterile Mulltücher aufgelegt und der in 20 Minuten aufgesogene Schweiß gewogen. Von den Handtellern gewann man 3, von den übrigen Körperstellen bis 15 g Schweiß; dieser wurde mit Tyrode- oder Ringerlösung verdünnt und nun in seiner Wirkung auf den überlebenden Kaninchendünndarm und das Froschherz studiert. Der Schweiß von 18 Nichtmenstruierenden oder Prämenstruellen rief keinerlei Wirkung hervor, dagegen der von 8 Menstruierenden, und zwar von allen 3 Körperstellen, am stärksten von der Achselhöhle, ergab mächtige und langanhaltende Kontraktionen der glatten Muskulatur, gleichgültig, ob der Schweiß vorher auf 100° erhitzt war oder nicht. Auswaschen in Tyrodelösung oder Zusatz von Atropin läßt die hochangestiegene Kurve auf der Kymographiontrommel rasch wieder absinken. Demnach muß der Schweiß einen parasymphatisch erregenden Stoff, also Körper aus der Muscaringruppe enthalten. Das sind Pilocarpin, Physostigmin und Cholin; das letztere ist in den tierischen Flüssigkeiten im Blutserum, Speichel, Harn, Cerebrospinalflüssigkeit enthalten, im Schweiß hatte man es noch nicht gefunden, es läßt sich aber bei feinsten quantitativen Bestimmungen auch bei der Nichtmenstruierenden nachweisen, findet sich jedoch bei Menstruierenden 80–100 mal reichlicher. Um nun festzustellen, ob das Cholin in der Haut selbst produziert wird, untersuchten die Autoren das Blut Menstruierender auf seinen Cholingehalt. Dieser vermehrt sich nur auf das 2–16 fache während der Menstruation, es müssen also noch andere Cholinstellen in Frage kommen. P. ELLINGER<sup>2)</sup> hat intravenöse Dauerinfusion mit größeren Cholinmengen am Kaninchen vorgenommen und die Organe chemisch quantitativ auf den Cholingehalt untersucht. Die weitaus größten Mengen, bis zur Hälfte der angewandten Substanz, fand er in der Haut, die nach ihm also als ein Cholindepot anzusprechen ist, ferner relativ reichliche Mengen in Eierstöcken und Nebennieren, während Leber,

<sup>1)</sup> SIBURG und PATZSCHKE: Menstruation und Cholinstoffwechsel. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36. 1913.

<sup>2)</sup> ELLINGER, P.: Über die Verteilung injizierten Cholins im Tierkörper. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 2336.

Milz, Muskel und Niere das Cholin nicht zurückhalten. Nun gingen die Autoren zurück zu den Blumen- und Hefeversuchen der früheren Autoren und sahen wieder Anemonen, Gänseblümchen und Primeln in 0,25proz. Lösung von Cholinchlorid nicht schneller welken als sonst, dagegen wird die Lebenstätigkeit der Hefe, besonders das Katalaseferment, durch das Cholin stark geschädigt. Die Autoren untersuchen weiterhin, ob das Cholin vielleicht einer der bei der Menstruation ausgeschiedenen Stoffe ist. Daß es mit der Genitalfunktion etwas zu tun hat, wird schon lange angenommen. In Tierversuchen führen Injektionen von Cholin zur Atrophie der Hoden und sollen auch die Spermatogenese schädigen. Nach WINTZ soll auch für die Eierstöcke etwas Ähnliches der Fall sein, was jedoch von anderer Seite bestritten wird; ob es eine schwangerschaftsunterbrechende Wirkung hat, wie behauptet wird, steht noch nicht sicher fest. Das lipoid- und lecithinreiche Corpus luteum könnte ebenfalls bei seiner Rückbildung Cholin in den Kreislauf abgeben. Es fragt sich nun, ob Cholinzufuhr im Experiment ähnliche Wirkungen hervorruft, wie sie bei der Menstruation im Allgemeinorganismus beobachtet werden. Es wurden Frauen im Intermenstruum 0,5 g Cholinchlorid frisch gelöst in 10 ccm Wasser injiziert. Es folgte der bekannte Cholineffekt: Scharlachröte der Haut, besonders des Gesichts, starke Speichelsekretion, Schwindelgefühl, Brechreiz, Herzklopfen, die in wenigen Minuten vorübergingen. Aber die Beeinflussung der Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes, die Blutsenkungszeit waren nicht gleichmäßig beeinflußt, und in bezug auf das Blutbild erfolgte eine 4—5stündige Leukopenie mit nachfolgender langanhaltender Leukocytose, ferner tritt eine Lipämie ein, der bald eine Lipoidverminderung folgt. Es besteht nach den Autoren eine gewisse Ähnlichkeit mit den Beobachtungen bei der Menstruation, ohne daß bei letzterer jedesmal das Bild der Cholinvergiftung sich darbieten müßte, da die Cholinwirkung durch körpereigene Stoffe aufgehoben werden kann.

Man könnte nach diesen Untersuchungen dem Cholin sicherlich eine wichtige Rolle bei menotoxischen Phänomenen zuschreiben. Ob das Cholin der einzige in Frage kommende Stoff ist und inwieweit individuelle Schwankungen vorkommen, müssen weitere Untersuchungen lehren<sup>1)</sup>.

Die *Allgemeinerscheinungen bei der Menstruation* werden nicht einheitlich geschildert. In bezug auf das Nervensystem besteht meist eine gewisse Vagotonie, während bei Hypofunktion der Ovarien ein sympathicotonischer Zustand von ADLER gefunden worden ist. Entsprechend dem erhöhten Erregungszustand des Vagus ist die Sekretion von Speichel, Schweiß, Magensaft vielfach vermehrt. Der Blutdruck ist prämenstruell erhöht, während der Menstruation herabgesetzt, jedoch nicht bei allen Frauen. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist bei der Mehrzahl verzögert. Im Prämenstruum nimmt die Leukozytenzahl zu, später besteht Leukopenie. Die Senkungsgeschwindigkeit nimmt zu. Ferner wird der Lipoidgehalt des Blutes während der Menstruation als etwas verringert bezeichnet, während er bei Amenorrhöe, wie auch meine Schülerin FRIEDRICH festgestellt hat, stark vermehrt ist. Für die Hauptkörperfunktionen, den Zirkulations-, Respirations- und Digestionstrakt, wird eine prämenstruelle Erhöhung ihrer Tätigkeit behauptet und deshalb von einer Wellenbewegung des weiblichen Organismus gesprochen. Die Leber soll sich etwas vergrößern, bei 80% der Frauen entsteht nach HEINZ KÜSTNER ein renaler Diabetes. Jedoch sind alle diese Beobachtungen in den Ausschlägen nicht sehr groß und in den Resultaten etwas schwankend. Nasenmuscheln und Stimmbänder schwellen vielfach, die Bronchialschleimhaut manchmal an, was auf Leukocytenauswanderung oder fliegenden Ödemen zu beruhen scheint, menstruelles Asthma kommt vor<sup>2)</sup>. Blase und Mastdarmfunktion werden durch vermehrten Bluttafflux und Druck des im ganzen vergrößerten Uterus in Mitleidenschaft gezogen. Von den übrigen Genitalorganen wurde die Schwellung und Temperatursteigerung der Scheide und Vulva bereits erwähnt. Die saure Reaktion des Vaginalsekretes

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Die Untersuchungen von SIEBURG und PATSCHKE konnten von GENGEBACH (Zeitschr. f. Geburtsh. Bd. 89) nicht bestätigt werden.

<sup>2)</sup> HOFBAUER, Atemapparat und Sexualsphäre, Wiener klin. Wochenschr. 1924, 8.

nimmt nach GRAEFFENBERG<sup>1)</sup> durch Erhöhung des Milchsäuretiters zu; diese Zunahme des Säurespiegels bezieht er auf die erhöhte Eierstockstätigkeit und findet auch den Glykogengehalt der Scheidenepithelien vergrößert; von NIDEREHE<sup>2)</sup> wird das bestritten. Die Tube wird ebenfalls etwas hyperämischer; ihre Epithelzellen verlieren nach MOREAU und SCHAFFER, den sich nach Untersuchungen in meinem Laboratorium BARON anschließt, die Flimmerhaare und verwandeln sich in Sekretzellen und — nach der Brunstperiode der Tiere anscheinend wieder in Flimmerepithelien zurück. (Demnach kann der Bürstenbesatz nicht dem Transport des Eies dienen, sondern dieses wird auf seinem Wege zum Uterus von den Tubenepithelien in einen Sekrethülle eingeschlossen.) Eine Tubenmenstruation gibt es nicht, nur ausnahmsweise und vikariierend; ist aus Tuben fisteln gelegentlich nach Uterusexstirpation Blutaustritt in regelmäßigem Intervall beobachtet worden. Die Mammae sind vor und bei der Menstruation heißer und größer, die Warzen sind etwas erigiert und empfindlich. ROSENBERG hat durch Sektionen zufällig Verstorbener gefunden, POLANO durch fortlaufende Probeexcisionen bestätigt, daß das Brustdrüsengewebe sich bei Anwesenheit eines frischen Corpus luteum durch Gewebeanbau stark vergrößert, im Postmenstruum dagegen, ähnlich wie in der ruhenden Uterusschleimhaut, auf ein sehr geringes Maß zurückgeht<sup>3)</sup>.

Das Menstrualblut oder richtiger das blutige Menstrualekret, aus Schleim, Gewebstrümmern und den erwähnten chemischen Stoffen, wird in viel kleineren Mengen abgesondert, als gemeinhin geglaubt wird; es sind durchschnittlich 30—50 g im ganzen. Nach STICKEL und ZONDEK ist das bei der Menstruation ausgeschiedene Blut arm an roten, reich an weißen Blutzellen. Die Hämoglobinzahl ist weniger herabgesetzt als die der roten Blutkörperchen. Der Färbeindex ist gewöhnlich größer als 1; das liegt an einer partiellen Hämolyse des Uterinblutes beim Kontakt mit der Uterusschleimhaut; nur aus diesem Grunde fehlt auch die Gerinnungsfähigkeit des Menstrualblutes. Gewinnt man das Uterusblut durch Stichelung der Portio vaginalis, so gerinnt es wie jedes andere Körperblut. Das Blut ist hydrämisch, molekulare Konzentration und spezifisches Gewicht sind vermindert.

Wie HERMSTEIN in meiner Klinik nachwies, ist der Gehalt an Lipoiden im Menstrualblut erhöht; insbesondere zeigen die Phosphatide eine Zunahme um das Mehrfache gegenüber der Phosphatidmenge im strömenden Kreislaufblut des Intermenstruums, während das Kreislaufblut im Menstruum eine geringere Vermehrung der Phosphorsäure aufweist. Bei dem Cholesterin und den Fettsäuren sind diese Unterschiede, wenn auch nicht so ausgesprochen, doch deutlich vorhanden. Außer der nutritiven Funktion, welche der Aufspeicherung der Lipoidkörper in der prämenstruellen Schleimhaut analog der Stapelung der erwähnten anorganischen und organischen Stoffe zugesprochen werden kann, muß ihnen bei den hämolytischen Vorgängen im Menstruationsblut und bei der Bildung der menotoxisch wirkenden Stoffe eine Rolle zugeschrieben werden.

Die Menstruation beginnt in unsern Breiten um das 12—14., erlischt um das 48.—50. Jahr; in südlichen Ländern beginnt sie früher, 8.—12. Jahr, hört aber auch schon in den dreißiger Jahren bei der früh alternden Frau auf; bei Stadtbewohnern und Wohlhabenden tritt sie zeitiger ein, harte Arbeit, frugale, bes. pflanzliche Ernährung, Freibleiben von erotischen Reizen verzögern ihren Eintritt; viele Geburten und lange Stillzeiten beschleunigen den Eintritt der

<sup>1)</sup> Die cyklischen Schwankungen des Säuretiters im Scheidensekret. Arch. f. Gyn. 108.

<sup>2)</sup> NIDEREHE: Beitrag zur Glykogenhypothese. Arch. f. Gynäkol. 1923.

<sup>3)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Das wird von DIECKMANN (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 256) bestritten.

Klimax. Turnus und Dauer der Menstruation wechseln unter normalen Umständen zwischen 3—5 Wochen, bezugsweise 3—5 Tagen. Gewöhnlich ist der Typus 28tägig von Anfang bis Anfang gerechnet mit 3tägiger Dauer, am 2. Tage am stärksten, am 4. Tage nichts mehr, am 5. Tage einmal mäßiger Blutabgang.

### **Zeit- und Ursächlichkeitsverhältnis zwischen Ovulation und Menstruation.**

Es wird gewiß einleuchten, daß zwei Prozesse, die in vollkommen cyclischer Weise in gleichen Abständen sich wiederholen, an demselben Organtrakt sich abspielen und beide dem Zwecke der Fortpflanzung dienen, in einem zeitlichen und funktionellen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen; und doch wurde das vielfach bestritten und auch heute noch nicht ganz allgemein zugestanden. Schuld daran trägt die Tatsache, daß die beiden Hauptfunktionserscheinungen des Geschlechtsapparates — die Eiabstoßung und die Menstruationsabscheidung — zeitlich nicht zusammenfallen. Bei Sektionen Menstruierender fand man kein frisches Corpus luteum, bei frisch geplatzttem Follikel keine Menstruation. Dagegen stimmt die Zahl der Ovulationen und Menstruationen, die stattgefunden haben, im allgemeinen überein; das kann man bei Sektionen ganz Jugendlicher feststellen: Hatte das Mädchen z. B. bis zu seinem Tode dreimal menstruiert, so fand man in den Eierstöcken drei gelbe Körper.

Über die zeitlichen Beziehungen wurden die ersten Untersuchungen von dem Dresdner Gynäkologen LEOPOLD gemacht; durch seine Autorität kam die Lehre auf ein totes Gleis; er fand nämlich ein völlig unregelmäßiges Verhalten zwischen Ovulation und Menstruation, einmal den gelben Körper und keine Menstruation, ein andermal so verschiedenartige gelbe Körper, daß er den Abstand von der Menstruation nicht bestimmen konnte; er stellte daraufhin den Satz auf: Ovulation und Menstruation haben keine zeitlichen Beziehungen. LEOPOLD und seine Schüler arbeiteten an den Eierstöcken Verstorbener oder Kranker; das erklärt die Fehlerquelle; die Anamnese fehlte, oder die Angabe der letzten Menstruation war durch krankhafte Blutung verfälscht oder verwischt. In den letzten Dezennien habe ich die Frage von neuem geprüft, und zwar an den Genitalien Geschlechtstätiger, sonst Gesunder, an denen wegen Lageanomalien oder extragenitaler Leiden der Bauchschnitt ausgeführt wurde. Im Laufe vieler Jahre wurden es mehrere hundert Fälle; aus diesen Beobachtungen ließen sich die wirklichen Zeitbeziehungen gut ablesen. Während der Menstruation Operierte zeigten nie einen frisch geplatztten gelben Körper, während oder kurz nach der Ovulation Operierte niemals die Menstruation. Es ist also richtig, daß Menstruation und Ovulation zeitlich nicht zusammenfallen, und daraus erklären sich alle weiteren Fehlschlüsse, die gemacht worden sind; sie fallen nämlich auseinander, aber nicht unregelmäßig, sondern in bestimmtem Abstand und Gesetz. Dabei ist es aber nicht ein einziger Tag, an dem man ganz frisch entstandene gelbe Körper findet; in sehr vielen Fällen ist es der 19. nach Eintritt der letzten Menstruation, und in anderen ein paar Tage früher oder später. Diese Variante ist nicht verwunderlich. „An der Regel ist das einzig Regelmäßige die Unregelmäßigkeit.“ Zwar versichern uns viele Frauen das Gegenteil, glauben auf den Tag, ja die Stunde genau ihre Menstruation voraussagen zu können; aber wenn man näher zusieht, oder wenn sie sich für bestimmte Zwecke darauf verlassen und alles danach einrichten, kann man oft genug sehen, wie wenig manche ihren eigenen Körper kennen. Schon der Umstand, daß Frauen immer denselben Wochen-, andere den Monatstag angeben, beweist die Schwankungsbreite von 28—31 Tagen. Es kann uns also nicht wundern, wenn auch die Ovulation einen Spielraum von mehreren Tagen hat. Mein Zeitgesetz der Ovulation nämlich, wonach diese im Inter-

menstruum, etwas näher zur nächsten Periode stattfindet, ist im allgemeinen angenommen worden, nachdem VILLEMEN, NISKOUBINA, WITAS, JOHN MILLER den 19. Tag bestätigten, HALBAN und KÖHLER den 17.—23., NÜRNBERGER den 15. bis 20. Tag angegeben hatten. SCHRÖDER bestätigte, daß die Ovulation gesetzmäßig im Intermenstruum stattfindet, und gab präzise den 15. Tag nach Eintritt der letzten Menstruation als den Ovulationstag an, durch Altersbestimmungen gelber Körper an exstirpierten, also kranken Genitalien berechnet. Da auch mein Material insofern nicht einwandfrei ist, als ich von einem frisch erscheinenden gelben Körper doch nicht mit Bestimmtheit sagen kann, er sei soeben erst entstanden, so habe ich stets eine Fehlerquelle von 1—3 Tagen zugestanden, glaube also, daß zwischen SCHRÖDER und meinen Angaben eine beträchtliche Diskrepanz bezüglich der Eintrittszeit der Funktion nicht besteht. Bei dem individuellen Schwanken bei verschiedenen Individuen und bei verschiedenen Phasen desselben Individuums läßt sich zusammenfassend sagen: *Die Ovulation trifft entweder auf die Mitte des Intermenstruums oder 2—3 Tage später.*

Dieses ist das Zeitverhältnis, und nun die Abhängigkeit: welche geht voran, welche erzeugt die andere? Denn daß Menstruation und Ovulation zwar zeitlich, aber nicht ursächlich aneinander gebunden sind, glaubt wohl niemand. Die ursächliche Bindung ist ja längst erwiesen, und zwar in dem Sinne, daß der Eierstock das übergeordnete Organ ist, seine Funktion vorangeht. Nimmt man die Eierstöcke weg, so gibt es keine Menstruation mehr; der Uterus wird atrophisch. Nimmt man die Gebärmutter weg, so geht die Ovulation unbehindert weiter; also veranlaßt die Eierstocktätigkeit das Auftreten der 10—14 Tage später einsetzenden Periodenblutung. Auf welchem Wege? PFLÜGER behauptete 1862 den Nervenweg und sieht in der Menstruation einen Reflexvorgang durch Summation der Reize von seiten der wachsenden Follikel. Die Theorie mußte fallen, nachdem KNAUER<sup>1)</sup> gezeigt hatte, daß nach Transplantation der Eierstöcke des Meerschweinchens die Kastrationsatrophie ausbleibt, und nachdem HALBAN<sup>2)</sup> bei anthropoiden Affen nach der Ovarientransplantation die Menstruation weiter vor sich gehen sah und erst erlöschen, nachdem alles Ovarialgewebe ganz weggenommen wurde. Nerven können sich in so kurzer Zeit nicht herstellen, nur die Gefäßverbindung ist sofort wieder da, folglich mußte das Agens auf dem Blutwege von den Ovarien zum Uterus laufen. Damit war die Lehre von der inneren Sekretion auch für die Geschlechtsorgane begründet. Ich<sup>3)</sup> habe durch zahlreiche Experimente am Kaninchen gezeigt, daß die Bettung des Eies in den Uterus nicht stattfinden kann, wenn die Eierstöcke nach der Ovulation entfernt wurden, und daß dieser Ferneinfluß nicht an den ganzen Eierstock, sondern nur an den gelben Körper gebunden ist; nimmt man zwischen Ovulation und Nidation die Corpora lutea ganz weg, so nisten die Eier nicht, nimmt man sie teilweise weg oder macht andere gleichwertige Kontrolloperationen, so nisten die Eier. Exstirpiert man die gelben Körper in den nächsten 8 Tagen nach der Einistung, so verfallen die Eier der trockenen Rückbildung und Auflösung, auch wenn schon Föten gebildet sind. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft hat weder der gelbe Körper noch der Gesamteierstock einen weiteren Einfluß auf die Gravidität; am normalen Ende derselben werden trotz der Kastration gesunde Früchte geboren, und erst nachher verfällt der Uterus der Kastrationsatrophie. Durch diese Experimente ist die hormonale Einwirkung vom Eierstock auf den gelben Körper eingengt. Bei Beschreibung des menstruellen histologischen Umbaues der Uterusschleim-

<sup>1)</sup> KNAUER: Die Ovarientransplantation. Arch. f. Gynäkol. Bd. 60.

<sup>2)</sup> HALBAN: Ovarium und Menstruation. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Gynäkol. 1901, IX. Versammlung.

<sup>3)</sup> L. FRAENKEL: Die Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gynäkol. Bd. 68 u. 95.

haut haben wir gesehen, daß die Bedeutung der Menstruation oder vielmehr des Prämenstruums darin liegt, die Uterusschleimhaut für die Aufnahme des Eies geeignet zu machen. Wir dürfen also annehmen, daß der Gelbkörper nicht sowohl die Eieinbettung selbst, sondern die prägravid — prämenstruelle cyclische Vorbereitung und Umarbeitung der Uterusschleimhaut überwacht und veranlaßt. Ob Spermatozoen dazukommen oder nicht, ist zunächst nur von sekundärer Bedeutung. Da zur Zeit der Ovulation häufig keine männlichen Zeugungskeime da sind, kann es sich nicht um zwei verschiedene Prozesse handeln, ebensowenig wie es ein Corpus luteum verum der Gravidität und spurium der Menstruation geben kann, vielmehr wird nach eingetretener Empfängnis der gelbe Körper größer und bildet sich später zurück. — LOEW hat das auch noch anders bewiesen: Er brachte statt der Eier kleine Glasperlen in den Uterus; fanden sich auf dem Eierstock die gelben Körper, so wurden die Fremdkörper gradeso im Uterus von der Schleimhaut umwallt wie die befruchteten Eier; waren keine gelben Körper vorhanden oder wurden sie herausgenommen, dann unterblieb die deciduale Einbettung der Perlen. FELLNER<sup>1)</sup> und HERRMANN<sup>2)</sup> haben endlich versucht, aus dem gelben Körper das Hormon chemisch zu isolieren; wenn es ihnen auch noch nicht gelang, es synthetisch herzustellen wie das Adrenalin und das Insulin, so haben sie als Extrakt doch ein alkohol-äther-aceton-benzol-lösliches Phosphatid gewonnen, ein Cholesterinderivat aus 81% Kohlenstoff, 11% Wasserstoff und 8% Sauerstoff, durch dessen Injektion sie bei jungen Tieren die erste Brunst und mächtige Veränderungen der Mammae hervorriefen, den Uterus in Kürze heranwachsen sahen und bei alternden, nicht mehr ovulierenden Tieren ein Wiederaufflackern der Geschlechtstätigkeit erzielten. Diese Ergebnisse wurden inzwischen von mehreren anderen Seiten bestätigt, so in neuerer Zeit auch von KNAUS<sup>3)</sup>, der gleichzeitig eine wesentliche Vergrößerung der Schilddrüse wie in der Gravidität fand. *Es ist also erwiesen, daß die Gelbkörperdrüse des Eierstocks Stoffe absondert, die im Blute kreisend den Uterus und insbesondere seine Schleimhaut so beeinflussen, daß ein befruchtetes Ei sich einnisten kann, ein unbefruchtetes aber durch die automatisch aus den überfüllten Gefäßen und Drüsen einsetzende menstruelle Abscheidung entfernt wird<sup>4)</sup>.*

### Die pathologische Ovulation und Menstruation.

Über den krankhaften Ablauf der Genitalfunktionen ausführlich zu berichten, dazu reicht der dem Kapitel Ovulation und Menstruation zugewiesene Raum dieses Handbuches nicht aus. Es soll hier nur eine Art Disposition oder Aufzählung der pathologischen Möglichkeiten und Zusammenhänge gegeben werden. Bezüglich Einzelheiten verweise ich auf die Lehr- und Handbücher der Gynäko-

<sup>1)</sup> FELLNER: Wirkungen von Gewebsextrakten aus der Placenta und den weiblichen Sexualorganen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 100.

<sup>2)</sup> HERRMANN: Über die wirksame Substanz im Eierstock und in der Placenta. Monatschrift f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 4.

<sup>3)</sup> KNAUS: Zur Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. Bd. 119.

<sup>4)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Unterdessen ist eine große Zahl von Arbeiten erschienen, die einen weiteren Beweis des Zusammenhanges von Corpus-luteum-Funktion und Menstruation bzw. Brunsterscheinung beim Tier erbringen. ALLEN und DOISY haben in vielen Arbeiten (s. u. a. Americ. Journ. of physiol. Bd. 69 u. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 22), ferner ZONDEK und ASCHHEIM (Klin. Wochenschr. 1925 u. 1926 u. Arch. f. Gynäkol. Bd. 125), ferner LAQUEUR (Dtsch. med. Wochenschr. 1926), LÖWE (Med. Klinik 1925) und in dem Vaginalepithel der Maus ein ausgezeichnetes Testobjekt zum Nachweis der Eierstocksfunktion gefunden und haben ferner aus dem Follikelsaft bzw. Corpus luteum und aus der Placenta einen Stoff isoliert, der Brunsterscheinung und Menstruation beim jugendlichen, senilen, kastrierten oder atrophischen Genitaltrakt hervorruft.

logie und auf die spezielle Sexualphysiologie des Weibes von TH. JASCHKE und mir, in der die pathologische Physiologie einen beträchtlichen Raum einnimmt.

Der Eintritt der Ovulation kann sich verfrühen oder verspäten, ebenso wie das Aufhören dieser Funktion. Man spricht dann von *Pubertas* bzw. *Climax* *praecox* oder *tarda*. Da die Ovulation weder ob- noch subjektiv sicher wahrnehmbar ist, wird als ihr äußeres Kennzeichen das Erscheinen oder Ausbleiben der Menstruation verwertet; strenggenommen zu Unrecht, denn *eine Frau kann ovulieren ohne zu menstruieren*. Die Hormozone können zwar geliefert werden, wohl zum Gewebeumbau, aber zur Abscheidung des Menstrualblutes nicht ausreichen. Es kann auch eine Frau scheinbar in der Klimax sein, dann aber nach einer sporadischen Ovulation ohne folgende Menstruation konzipieren. Schwangerschaft bis zu 60 Jahren ist sicher verbürgt. Wir müssen also Pubertät und Klimax von *Menarche* und *Menopause* wohl unterscheiden. *Niemals gibt es eine echte Menstruation ohne Ovulation*, wohl aber umgekehrt. Von diesem Satze gilt eine scheinbare Ausnahme: Bei *Neugeborenen* kann eine blutige Abscheidung aus dem Genitale auftreten, die nach HALBANS Untersuchungen histologisch eine vollwertige Menstruation ist; sie wird, ebenso wie die bei beiden Geschlechtern gleichmäßig häufige Absonderung von „Hexenmilch“, voraussichtlich von den mütterlichen Hormonen in der letzten Zeit des intrauterinen Daseins bewirkt. Von da ab kommt es bis zur Pubertät zu keiner Menstruation mehr. Diese kann übrigens als *sexuelle Frühreife* schon bei Kindern ausnahmsweise erfolgen<sup>1)</sup>; unter Herausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale sehen wir das am häufigsten bei *Tumoren der Zirbeldrüse*. Tumoren oder Hyperplasien der Schilddrüse, Nebenniere oder Hypophyse wirken dagegen hemmend auf die Menstruation; Thymus und Ovarien sind zeitlich Antagonisten; erstere stellt ihre Funktion ein, wenn die des Eierstocks anhebt, und in der Gravidität oder bei andersartigem Stilllegen der Eierstockstätigkeit finden wir ein neues Anschwellen als „*Thymus revivescens*“.

Die Follikel können durch Prozesse im Innern des Ovariums oder an seiner Oberfläche oder aus konstitutionellen Gründen am Platzen verhindert sein, in größerer Anzahl bis zu reichlich Erbsengröße anschwellen und unter Verdickung ihrer Theca nahe der Oberfläche in diesem Zustande stehenbleiben: *kleincystische Degeneration*, die oft erhebliche örtliche und reflektorische Beschwerden verursacht. — Auch die *Reifungserscheinungen* im Innern eines Follikels können *pathologisch ablaufen*: die Eizellen, vielleicht auch eines der Polkörperchen, die als Tochtereier angesehen werden können, können sich unbefruchtet bis zu einer gewissen Größe entwickeln und dann auch *Teratome*, *Embryome* und *Dermoidcysten* ja mißbildende Föten darstellen. Die parthenogenetische Theorie ist aufgestellt worden, weil diese Blastome besonders häufig bei Virgines und Kindern gefunden werden. Wahrscheinlicher ist wegen ihrer meist kongenitalen Entstehung eine schwesterliche, nicht kindliche Beziehung zur Geschwulstträgerin; sie wären dann als fötale Inklusionen anzusehen, die sich intrauterin, etwa von Metameren eines zweiten Keimes der Mutter in die Trägerin verirrt haben. Daß die *Entwicklung des Eierstockseies auch ohne Sperma* bis zu einem gewissen Grade möglich ist, haben HERTWIGS Radiumbestrahlungen gezeigt. Aber auch ohne solche Reize haben in neuerer Zeit NOVAK und EISINGER<sup>2)</sup> Ratteneier in der allseitig geschlossenen Eierstockstasche oder in der Tube durch Unterbin-

<sup>1)</sup> OLOW, I.: Ein Fall von Menstruatio praecox. Allm. so. läckart S. 751. (betraf ein 3 jähriges Mädchen).

<sup>2)</sup> NOVAK und EISINGER: Über künstlich bewirkte Teilung des unbefruchteten Säugtiereies. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 48.

dung zurückgehalten und Weiterentwicklung bis zu kugelig oder ovoid geformten, epithelialen Zellhallen gesehen, die in der Flüssigkeit der Bursa ovarialis schwimmen oder der Eierstocksrinde anliegen und von ihr umwachsen und vascularisiert werden. Es können Eier zur Befruchtung kommen, die zwei Kerne haben, oder *eineiige* Zwillinge entstehen aus einkernigen Eiern durch zwei Samenköpfe, oder, was jetzt am meisten angenommen wird, die einkernige Eizelle bildet aus sich zwei Individuen („diembryonale Entwicklung“ durch Abspaltung von Blastomeren). Eineiige Zwillinge sind jedenfalls als eine Art Mißbildung anzusehen; tatsächlich kommt es bei ihnen häufig genug zu Doppelbildungen, Verwachsungen bzw. einfachen Körperteilen bei sonst doppelten Früchten. Bei Lebensfähigkeit solcher Monstren ist das spätere sexuelle Verhalten ähnlich wie bei *experimenteller Symbiose*. Die kürzlich gestorbenen Schwestern Blaczek habe ich untersucht; sie waren nur im Becken und im unteren Teile der Wirbelsäule verwachsen, hatten eine gemeinsame Vulva, aber getrennte Vaginen und Uteri. Als die eine schwanger wurde, blieb auch bei der andern die Menstruation aus und vergrößerte sich der Uterus, der sich auch bei der Geburt schmerzhaft zusammenzog; nach der Geburt bekam die nicht puerperale Schwester ebenfalls Milch in die Brust.

Zweieiige Zwillinge sind keine Mißbildung, sondern beruhen auf Doppelovulation. *Mehrfachovulationen* und Mehrlingsfrüchte, bei vielen Tieren die Regel, sind beim Weibe große Seltenheit, bis zur Fünffzahl verbürgt. Die Ovulationen können gleichzeitig oder kurz nacheinander auf einem oder beiden Ovarien stattfinden. — Eine nachträgliche zweite Ovulation und zweite Befruchtung längere Zeit nach der ersten wird *Superfötation* genannt. Theoretisch ist sie denkbar, bis die Decidua parietalis und capsularis verklebt und damit die Uterushöhle aufgehoben ist; das ist bis zum 4. Monat der Gravidität der Fall. So lange können die Spermatozoen noch neben dem inserierten Ei zur Tube schlüpfen; bereits viele Wochen im weiblichen Genitale vorhandene Spermatozoen kommen wohl nicht in Frage, da ihre Lebensdauer nicht so lange zu bestehen scheint. Man hat die Superfötation aus erheblichen Größenunterschieden zwischen zwei Früchten gefolgert. Sicher bewiesen ist es dadurch aber nicht, da der eine Zwilling von dem andern in Wachstum und Entwicklungsgrad gehindert sein kann. *Überschwängerung* heißt Befruchtung durch einen zweiten Vater (Superfökundation). Bei Doppelovulation ist sie selbstverständlich möglich, aber beweisbar nur aus der Übertragung sicher vererbbarer Eigenschaften auf die Kinder, z. B. nur, wenn es sich um drei verschiedenfarbige Rassen bei den drei Kohabitanten handelt. Überfruchtung und Überschwängerung sind darum extrem selten, weil im allgemeinen *nach eingetretener Befruchtung die Ovulation unterbleibt*; sie unterbleibt dann weiter im Wochenbett und *kann auch während der ganzen Lactation zessieren*. Ein solches Verhalten wird von vielen als streng physiologisch angesehen; das dürfte aber nicht richtig sein. Eine große Anzahl von Frauen konzipiert während der Lactation, andere haben meist selten und schwach, aber doch deutlich die Menstruation. Vollkommene Amenorrhöe finden wir nur bei Frauen, bei denen die Lactation einen schwächenden Säfteverlust bedeutet und eine Stoffwechselunterbilanz bewirkt. *Der Eierstock ist eines der feinsten Reagentien auf pathologische Säfteverluste und andere Stoffwechselkrankheiten*, daher bei chronischen Eiterungen, Anasarca, Auszehrung (Tuberkulose, Carcinom), Stoffwechselstörungen (Diabetes) die Ovulation fast immer ausbleibt. Auch die Art der Ernährung spielt für die Eierstocksentwicklung die größte Rolle. Die wasserlöslichen Vitamine, Ergänzungsnährstoffe, auf deren Lebenswichtigkeit in den letzten Jahren die verdiente Aufmerksamkeit gelenkt worden ist, haben besonders für die Größe und Funktion der wachsenden

Keimdrüse ausschlaggebende Bedeutung, wie durch MEYERSTEIN<sup>1)</sup> in der Breslauer Kinderklinik gezeigt worden ist.

Da wir den Zeitpunkt der Ovulation kennen, so ergibt sich daraus, daß der Schwangerschaftsbeginn nicht von der letzten Menstruation, sondern von der dann folgenden Ovulation gerechnet werden muß, also etwa 19 Tage nach Eintritt oder 14 Tage nach Aufhören der letzten Menstruation; es ist also die *Schwangerschaftsdauer mindestens 2 Wochen kürzer*, als man bisher annahm, der befruchtete Keim also nur 38 Wochen getragen. An der alten Berechnung (9 Monate und 7 Tage) von der letzten Menstruation ab, ändert sich dadurch natürlich nichts. Auch das vielgesuchte *Conceptionsoptimum*, richtiger -pessimum, könnte man aus der neuen Erkenntnis abzuleiten versuchen, denn in den ersten 14 Tagen nach der ersten Menstruation kann tatsächlich keine Befruchtung stattfinden. Praktisch ist das aber irrelevant, da 14 Tage vor der Ovulation in den Genitalkanal gelangende Spermatozoen noch sehr wohl befruchtungsfähig in der Eierstockstasche verharren können. Jedenfalls wird man nicht die *Zeit nach der Menstruation*, sondern *um die Ovulation als für die Befruchtung günstigste* annehmen dürfen. — *Sterilität* beruht meist auf Unterfunktion und Hypoplasie der Genitalien, voran der Ovarien (primäre Sterilität) oder auf den Folgen häufig gonorrhöischer Entzündung, welche die Tuben verklebt oder den Eierstock in Adhäsionen einschließt bzw. im Parenchym schwer schädigt (sekundäre Sterilität).

Zur Pathologie des gelben Körpers ist wenig funktionell Verwertbares bekannt. Wir kennen bei der Kuh das *Corpus luteum persistens*, welches durch seine Anwesenheit (Blutafflux, Reizungszustand) eine neue Ovulation verhindert. Nach seiner Beseitigung schwindet die Sterilität des Rindes. Wir kennen beim Weibe das *Corpus-luteum-Hämatom*, aus dem sich häufig *Corpus-luteum-Cysten* entwickeln, die bei Tubargravidität besonders häufig sind und auch sonst zu schweren Beckenbauchfellentzündungen und Verwachsungen mit Irregularität der Menstruation Veranlassung geben können und patho-physiologisch dem Corpus luteum persistens adäquat sind. In neuester Zeit wird auch der *Scheidenfluor* z. B. bei Chlorotischen auf Störungen der Ovarial-, spez. Corpus-luteum-Funktion bezogen und auf ovariell bedingte Glykogenverarmung<sup>2)</sup>.

Wenn bisher von *Dysfunktionen der exo- und endokrinen Eierstocksdrüse* die Rede war, so wollen wir uns nun zu der einfach vermehrten oder verminderten Eierstocksleistung wenden. Die letztere, *Hypovarie*, finden wir bei anatomischen Hypoplasien des Organs. Diese sind sehr häufig, mitunter so hochgradig, daß sie fast Aplasien gleichkommen. Bei fehlenden Eierstöcken ist der gesamte Genitalkanal verkümmert, dagegen werden häufig Nebenniere, Schilddrüse und Hypophyse im Zustande erheblicher Vergrößerung oder von Adenomen durchsetzt gefunden. Bei Chlorose, Infantilismus und Dystrophia adiposo-genitalis ist die Ovulation und ihr erstes Eintreten verzögert und gehemmt bzw. kommt sekundär ins Stocken. *Superovarie* oder *Hypergenitalismus* wäre bei besonders hoher Fertilität, also Multiparität und Mehrlingsschwangerschaft, anzunehmen oder bei geschlechtlichen Reizungszuständen (Superlibidität, Nymphomanie, Pubertas praecox) usw. Die *Osteomalacie* der Schwangeren und Wöchnerinnen kann durch Kastration, wie FEHLING gezeigt hat, sicher und schnell geheilt werden, deshalb hat man auch bei dieser Krankheit eine absolute oder gegenüber den andern innern Drüsen relative Überfunktion der Eierstöcke angenommen. Ich habe daher Behandlung mit der Milch kastrierter Ziegen vorgenommen; selbstverständ-

<sup>1)</sup> MEYERSTEIN: Anatomische Untersuchungen zur Frage der akzessorischen Nährstoffe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239.

<sup>2)</sup> WOLFRING: Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 106, und andere.

lich sind die in ihr sich findenden „Antiovarialkörper“ nicht chemischer, sondern funktioneller Natur, nämlich die nun überwiegenden Hormone der andern endokrinen Drüsen. Durch langdauernde Behandlung mit *Radium- oder Röntgenstrahlen wird das Follikelgewebe*, als junges Keimgewebe, *eklektisch geschädigt* und dadurch tritt Anovulie ein; bei Frauen etwa vom 40. Jahre für immer, bei jüngeren für einige Jahre. Transplantierte Eierstöcke können ihre endokrine Funktion fortsetzen, jedoch abgeschwächt, meist nur einige Zeit, bis sie bindegewebig degeneriert sind. — Wenn die Eierstockstätigkeit sistiert, kommt es zu Symptomen, die als Überwiegungserscheinungen anderer innerer Drüsen anzusehen sind, besonders derer, die vorher durch den Eierstock relativ gehemmt waren, das sind besonders Nebenniere, Schilddrüse, Hypophyse. Diese sogenannten *Ausfallserscheinungen* betreffen besonders den Kopfteil des Sympathicus, der gereizt wird und Wallungen, fliegende Gesichtshyperämien, Klopfen in den Schläfen, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Herzklopfen, Zittern erzeugt. Dazu tritt *endogene Fettsucht*, wahrscheinlich durch sekundäre Hypophysenstörung bedingt; an das Corpus luteum ist diese Erscheinung nicht gebunden, denn bei bloßer Anovulie tritt sie nicht ein, nur nach der Kastration. Nach Wegnahme des Uterus bei Belassung der Eierstöcke kommt es zu diesen Erscheinungen nicht, nur zu solchen, die von der örtlichen Blutstockung und Anschoppung in der Gebärmutter ausgehen. Gegen die echten Ausfallserscheinungen scheinen Ovarialpräparate, besonders das von mir hergestellte Extrakt des gelben Körpers, von sicherem Erfolg, während die anderen biologischen Wirkungen von Organextrakten wissenschaftlich und klinisch diskutabel sind<sup>1)</sup>. Corpus-luteum-Präparate und ganze Eierstöcke trächtiger Tiere wurden von HABERLANDT<sup>2)</sup> zur hormonalen, temporären Sterilisierung verwendet, mit allerdings nicht ganz einwandfreien Resultaten; in einer früheren Experimentalserie hatte er Hyperovarie durch Einpflanzung von Eierstocksgewebe zu erzielen versucht und dabei festgestellt, daß das Gegenteil, nämlich eine verminderte Fruchtbarkeit, eintrat.

Die *Pathologie der Menstruation* steht in funktioneller Abhängigkeit von der Pathologie der Ovulation, was nach allen Vorhergesagtem sich von selbst versteht. Zur Nomenklatur der Quali- und Quantitätsdifferenzen der Menstruation hat L. SEITZ<sup>3)</sup> zweckentsprechende Vorschläge gemacht. Den Zustand der normalen Menstruation nennt er Eu-, den der gestörten Dys- bzw. *Algomenorrhöe*; mit letzterer benennt er die lokalen Störungen im Genitalgebiet, Schmerzen, besonders Koliken im Unterleib, abhängig von mechanischen Ursachen, Stenose des innern Muttermundes, Hyperanteflexion, schlechte Entwicklung des Organs, Krankheit seines Cavums oder Entzündungen in seiner Umgebung; sie verschwindet nach der 1. Geburt, nach einer künstlichen Dehnung der Cervix oder Ausschabung. Es würde also die „*Dysmenorrhoea membranacea*“ (s. Abb. 223, S. 450), die Ausstoßung des ganzen prämenstruell sich bildenden Deciduasackes unter wehenartigen Schmerzen infolge des Mißverhältnisses zwischen ausgestoßenem Objekt und Kanalweite, als Algomenorrhöe anzusehen sein. Demgegenüber handelt es sich bei *Dysmenorrhöe* nach der Nomenklatur von SEITZ vorherrschend um Allgemeinstörungen, große Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, nervöse Reizbarkeit, Kopfschmerzen, besonders Migräne; sie ist meistens konstitutionell bedingt und erblich. Von Psychoanalytikern wird Dysmenorrhöe, ähnlich wie das Schwangerenerbrechen, häufig als durch einen eingeklemmten Affekt bewirkt angesehen,

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: ZONDEK u. ASCHHEIM, LAQUEUR u. a.

<sup>2)</sup> HABERLANDT: Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere, 2. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202.

<sup>3)</sup> SEITZ, L.: Über die Benennung der Menstruationsunregelmäßigkeiten. Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 2.

entstanden durch den Abscheu vor der mit der Periode verbundenen Unsauberkeit, durch Enttäuschung über die nicht eingetretene (oder bei Hyperemesis Ärger über die stattgefundenene) Konzeption. Es ist sicher, daß psychische Momente auf die Menstruation oder, vorsichtiger ausgedrückt, auf menstruationsähnliche Blutungen großen Einfluß ausüben. Durch Schreck kann die Menstruation plötzlich sistieren, durch Aufregung verlängert oder eine neue Blutung hervorgerufen werden. Mit Hilfe der neuen Erkenntnis über das Wesen der Menstruation als einer im wahren Sinne des Wortes „monatlichen Reinigung“ wird es wahrscheinlich möglich werden, Blutung und Menstruation in solchen Fällen zu unterscheiden, nämlich durch den Nachweis der Stoffwechselschlacken, die als Aufbauprodukte für den Foetus überflüssig geworden sind und natürlich nur bei der Menstruation, nicht bei deren Ersatz auftreten. So könnte auch Klarheit geschaffen werden über die sogenannte *vikariierende Menstruation* bei fehlendem oder funktionsuntüchtigem Uterus aus Nase, Niere, Hämorrhoiden, Fisteln usw. Das Weib ist auf einen mäßigen vierwöchentlichen Blutabgang eingestellt; es könnte also dieses vikariierende Bluten eine rein zirkulatorische Entlastung sein, die mit der Abscheidung der menstruellen Gifte nichts zu tun hätte. Nach der Kastration tritt meist bald eine einmalige Blutung auf, die wahrscheinlich ebenfalls als eine lokale Stauungsblutung anzusehen ist, bedingt durch die Unterbindung der Spermatikalvenen beider Seiten. Dagegen treten nach der *Röntgenkastration* noch 1—2 richtige Menstruationen auf, die erst dann der vollkommenen Amenorrhöe Platz machen. Es scheint, daß die der Reifung nahen Follikel an der Umbildung zu hormon produzierenden Organen nicht mehr verhindert werden können. Diese Beobachtung spricht ebenso wie die Befunde der tierexperimentellen Untersuchungen meines Oberarztes Priv.-Doz. GELLER<sup>1)</sup> gegen die allgemein verbreitete Anschauung, daß die reifsten Follikel durchweg die strahlenempfindlichsten seien. Die dysmenorrhöischen Beschwerden im Kopf, Magen usw. scheinen reflektorisch bedingt zu sein, und zwar verläuft der Reflexbogen wohl nicht über die Eierstöcke. Der schwangere, myomatöse, tief retroflektierte und gestaute Uterus macht nervöse Symptome durch Zerrung und Reizung des Peritoneums, durch Druck auf die aus den Foramina sacralia austretenden Nerven. Die bei Frauen so überaus häufigen und quälenden *Kreuzschmerzen* können allerdings auch durch Affektionen in den Ileo-sacral-Gelenken oder durch Muskelzerrung und Ermüdungserscheinungen infolge der verstärkten Lendenlordose der Frau bedingt sein, sind häufig die Folge des Liegens, der Kleidung, des Hängeleibs oder unzuweckmäßiger Haltung. Dagegen sind ziehende Schmerzen in den Vorderseiten der Beine meist in die Nerven ausstrahlende Eierstocksschmerzen (*Ovaralgie*). Ebenso ist der sogenannte *Mittelschmerz* meist ein Zeichen schmerzhafter Ovulation durch den Druck des wachsenden Follikels auf die Nerven der kurz vor dem Platzen überdehnten Albuginea. Über die *psychischen Alterationen bei der Menstruation* wird an einer andern Stelle des Handbuches die Rede sein. Nach FLIESS und vielen Anhängern besteht zwischen *Menstruation und Nase* eine nahe Verbindung; behandelt man gewisse Schleimhautpunkte der Muscheln und des Septums (Genitalpunkte der Nase) durch Beizen, Brennen oder Exstirpieren, so sollen dysmenorrhöische Beschwerden verschwinden. Wieweit suggestive Momente dabei in vielen Fällen eine Rolle spielen, bleibe dahingestellt. Im übrigen schwillt die Nasenschleimhaut, wie oben ausgeführt, sicher häufig etwas an, bzw. ein chronisches Nasenübel verstärkt sich bei der *Menstruation*, bei der überhaupt *Anfälligkeit zu jeder akuten Infektion*, Schnupfen, Bronchitis, Angina, erhöht ist. Das gilt insbesondere für alle lokale Leiden in der Nähe der Genitalien. *Die Appendicitis* kann bei der

<sup>1)</sup> GELLER: Strahlentherapie Bd. 19. 1925; Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Nr. 19.

nahen anatomischen Verbindung zu den rechten Adnexen leicht aufflackern, die Flexur, der Mastdarm, die Blase in Mitleidenschaft gezogen werden, die Temperatur nicht nur des ganzen Körpers, sondern insbesondere im kleinen Becken ist erhöht, Gonokokken und andere Bakterien steigen in dem fötiden Menstrualschleim gern nach oben und vermehren sich reichlich. Während man bei Männern mit *latenter Gonorrhöe* Provokationsmittel zum Nachweis der schwindenden Gonokokken benutzt, braucht man bei Frauen nur vor, während oder nach der *Menstruation* zu untersuchen, um mehr Aussicht auf den Gonokokken-nachweis zu haben.

Die *Quantität* der *Menstruation* schwankt individuell sehr. Zu schwache Menstruation, *Oligomenorrhöe*, findet sich bei Anämischen, Genitalhypoplastischen und Dickleibigen, wenn es sich um *hypophysäre Fettsucht* handelt, weil dabei die Eierstockstätigkeit gehemmt ist. Zu starke Menstruation, Menorrhagie oder *Polymenorrhöe*, bei Überfunktion der Ovarien, Endometritiden, Myomen, Polypen, Adnexstauungen, Erosionen, Gefäßdegeneration (klimakt. Blutungen), Hämophilie bzw. Thrombopexie. Zu häufige Menstruation nennt SEITZ *Proio-*, zu seltene *Opsomenorrhöe*; sie können die Folge überstürzter bzw. pathologisch verlangsamter Follikelreifung sein. Die zugrunde liegenden Zustände können sich nun kombinieren und dadurch z. B. eine Frau euopsomenorrhöisch, eine andere poly-algomenorrhöisch sein usw. Bei Frauen, die zu selten menstruieren, findet man häufig verstärkte Blutungen und Eintritt der Menstruation unter größeren Schmerzen, als bei normalem Ablauf (kombinierte „Opso-Algo-Polymenorrhöe“). Diese kurze Aufzählung der aus den physiologischen Zuständen sich ergebenden pathologisch ablaufenden Menstruation und Ovulation mag zur Erklärung der inneren Zusammenhänge genügen. Einzelheiten müssen in Spezialwerken eingesehen werden.

# Die Schwangerschaftsveränderungen.

Von

**LUDWIG SEITZ**

Frankfurt am Main.

Mit 15 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1918. — KEHRER, E., in HALBAN-SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. VII. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925. — NEU, MAX, in Döderleins Handb. d. Geburtsh. Bd. I, 1. Aufl. 1915, 2. Aufl. 1924. München: J. F. Bergmann. — NOVAK: Nothnagels Handb. d. Pathol. u. Therapie. Erg.-Bd. 1912. — v. ROSTHORN, in v. Winckels Handb. d. Geburtsh. Bd. I. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1903. — SEITZ, L.: Schwangerschaft und innere Sekretion. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1913. — SEITZ, L.: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Gynäkol. Halle 1913, Bd. 15, T. 1. — SELLHEIM, H.: Das Geheimnis vom Ewig-Weiblichen. Stuttgart: Ferd. Enke 1924.

Bei dem menschlichen Weibe erfolgt in der Regel alle 4 Wochen eine Ovulation, d. h. der reife Follikel platzt und entleert das Ei. Dieses Ereignis erfolgt nach den neueren Untersuchungen [L. FRÄNKEL<sup>1</sup>), ROBERT MEYER<sup>2</sup>) usw.] 9—14 Tage nach Beginn der Menstruationsblutung, also ungefähr in der Mitte des Intermenstruums. Der geplatzte Follikel bildet sich sodann in das Corpus luteum um, das, wenn die Befruchtung des Eies ausbleibt, nach Ablauf von ca. weiteren 14 Tagen der Degeneration verfällt.

Diese cyclischen Vorgänge, die sich in vierwöchentlichen Intervallen im Ovar vollziehen, führen nicht nur Veränderungen am Uterus und seiner Schleimhaut herbei, sondern lassen auch gewisse Rückwirkungen auf die übrigen Körperorgane erkennen. Die Uterusschleimhaut, die bei der Menstruation bis auf ihren basalen Anteil abgestoßen wird, regeneriert sich in kurzer Zeit unter dem hormonalen Einflusse des wachsenden Follikels, wächst dann zu einer beträchtlichen Dicke heran (proliferierende Phase) und zeigt in der zweiten Hälfte des Intervalls unter der Einwirkung des Corpus-luteum-Inkretes Anzeichen einer gesteigerten Sekretion (sekretorische Phase). Die in der letzten Zeit vor Eintreten der Menstruation in der Schleimhaut auftretenden Veränderungen bezeichnet man gewöhnlich als *prämenstruelle*. Da sie aber in ihrem histologischen Aufbau und in der Stärke der Ausbildung ganz denen in der Frühschwangerschaft gleichen, so ist es richtiger, von *prägraviden Veränderungen der Uterusschleimhaut* zu sprechen. Die durch die Eireifung und Corpus-luteum-Bildung zur *Prädecidua* umgewandelte Uterusschleimhaut geht, wenn die Befruchtung eintritt, ganz

<sup>1</sup>) FRÄNKEL, L.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 68, S. 483. 1903; Bd. 91, S. 705. 1910.

<sup>2</sup>) MEYER, R.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 93, S. 334. 1911.

unmerklich in die *echte Decidua* über. Was hier von den Veränderungen am Uterus gesagt ist, das gilt in gleicher Weise auch für die Veränderungen am übrigen Körper. Es haben die prämenstruellen Erscheinungen und Beschwerden eine außerordentlich große Ähnlichkeit mit den Erscheinungen und Veränderungen in der Frühschwangerschaft.

Schon aus dieser Tatsache geht klar hervor, daß bereits das *nichtbefruchtete* Ei und dessen Corpus luteum, so paradox es klingt, gewissermaßen die ersten Schwangerschaftsveränderungen auslöst. Die Veränderungen gedeihen jedoch

nur bis zu einem gewissen Grade und bilden sich dann, wenn die Befruchtung ausbleibt, wiederum zurück. Erfolgt dagegen die Befruchtung, dann erfahren sie einen neuen Impuls und zeigen im allgemeinen progressiven Charakter bis zum Augenblicke der Geburt.

Am stärksten sind naturgemäß die Veränderungen an dem *Fruchthalter*. Der Uterus vergrößert sich von Monat zu Monat mehr. Er verzwanzigtfacht im Verlaufe der Schwangerschaft sein Gewicht von 50 g im nichtgravidem Zustande bis zu 1000 g nach erfolgter Geburt. Seine Fasern erfahren im Verlaufe der Schwangerschaft eine ungeheuere Hypertrophie und vervielfachen ihre Länge und Breite. Ich verweise auf die beifolgende Tabelle KEHRERS über die Größe des Uterus in den verschiedenen Monaten. Die Gefäße des Uterus nehmen an Wandstärke zu und vergrößern ihr Lumen. Auch findet eine Neubildung von Gefäßen statt. Es erfolgt eine außerordentlich starke Durchblutung des Uterus, die Wand erhält dadurch eine sehr starke Succulenz, das ganze Organ

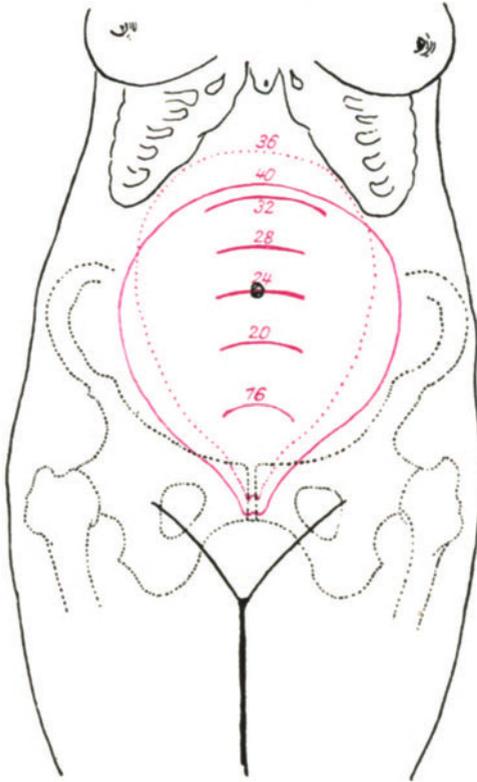


Abb. 224. Stand des Fundus uteri in den verschiedenen Wochen.

fühlt sich weich und teigig an. Bei der Betrachtung der Portio im Spiegelbild erkennt man sehr leicht die starke saftige Durchtränkung und an dem lividen Aussehen die erhöhte Durchblutung. Den höchsten Grad von Blutreichtum zeigt das Organ am Ende der Schwangerschaft. Hier kann man bei Kaiserschnitten nicht selten beobachten, daß fingerdicke venöse Stränge an den seitlichen Partien des Uterus und am Fundus dahinlaufen.

Je länger die Schwangerschaft besteht, desto größer wird auch die *Erregbarkeit des Uterusmuskels*. Während es im nichtgravidem Zustande nur schwer gelingt, die Uterusmuskulatur zu stärkerer Zusammenziehung zu bringen, erfolgen nach Eintritt der Konzeption häufig ganz spontan Zusammenziehungen, die mit Zeiten völliger Erschlaffung der Uteruswand abwechseln. Es erhält dadurch der schwangere Uterus ein ganz charakteristisches Gepräge, wie man es sonst

Tabelle 1.

	Nullipara	1. Monat	2. Monat	3. Monat	4. Monat	5. Monat	6. Monat	7. Monat	8. Monat	9. Monat	10. Monat
		in Zentimeter									
Totallänge des Uterus . . . . .	6,5	—	11,0—13,0	13,5	17,0	21,5—24	24—30	30—32,5	32,5—37	36—37	
Corpusbreite (Frontaldurchmesser) . . . . .	3,5—4,0	—	8,0—8,5	—	—	17,5	20	21,5	24—25,5	25—25,5—26	
Corpusdicke (Sagittal- oder Tiefendurchmesser) . . . . .	2,5—3,0	—	8,0	—	—	16,0	17,5	19,5	21,5—24,5	24	
Cervixlänge . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cervixkanallänge . . . . .	—	—	3,3—3,6	4,4—5	—	—	3,3—4,3	—	—	—	—
Wanddicke des oberen Corpus	—	—	1,3—1,5	1,2, 2,5	—	—	0,7—1,1	—	—	3,0—3,5	4,5—5,0
Wanddicke der Cervix . . . . .	—	—	1,0	AHLFELD	—	—	—	—	—	0,7	0,5—1
Totalgewicht des Uterus . . . . .	40—50 g	—	—	—	—	—	—	—	—	—	900—1200 g

Tabelle 2. I. Gravide Uteri.

Menstruationsalter in Wochen und Tagen	Ovulationsalter in Wochen und Tagen	Gesamt-länge des Uterus	Corpusbreite (dicht unter der Abgangsstelle d. Lig. rotunda)		Corpusdicke (Sagittal-durchmesser)	Cervixlänge	Cervixkanallänge	Wanddicke		Wanddicke der Cervix	Totalgewicht	Sitzhöhe des Fetus	Standhöhe des Fetus
			in Zentimeter	in Zentimeter				in Millimeter	in Zentimeter				
11 Wochen und 4 Tage	9 Wochen und 4 Tage	12	6	5	—	34	37	10	7	9	180/165	5	6,5
12 " " 6 " "	10 " " 6 " "	11	8	8	16	16	30	11	10	7	310/280	7,5	10
15 " " 5 " "	13 " " 5 " "	15	11,5	8,8	22	26	6	6	7	7	430/320	12	16
29 " " 2 " "	27 " " 2 " "	24	12	13	—	7	7	6	5	4	2150/720	25	38
33 " " 4 " "	31 " " 3 " "	28	17	15,5	35	40	4	4	5	10	3120/980	26	38

a) Die Ovulationszeit ist 14 Tage später als der 1. Tag der Menstruation angenommen.

b) Beim „Totalgewicht“ ist im Zähler des Bruches das Gewicht des Uterus samt Fetus, im Nenner Uterus mit ansitzender Placenta angegeben.

bei ihm in nichtschwangerem Zustande, z. B. auch bei Vorhandensein von Myomen, nicht nachweisen kann. Er zeigt einen Wechsel in der Konsistenz, fühlt sich bald weich, bald hart und derb an, je nachdem er kontrahiert oder erschlafft ist. In der späteren Zeit der Schwangerschaft genügt gewöhnlich schon eine leichte Berührung mit der Hand, um eine Kontraktion auszulösen. Den höchsten Grad der Muskelelregbarkeit erreicht der Uterus kurz vor der Geburt. Es erfolgt also eine allmählich sich steigernde Sensibilisierung des Organs im Verlaufe der Schwangerschaft. Auf diese Weise wird die Muskulatur in die Lage versetzt, die maximale Arbeitsleistung während der Geburt zu vollbringen.

Die zunehmende größere Erregbarkeit des Uterus ist in erster Linie durch die morphologischen Veränderungen der Muskelfasern bedingt. Dann erfahren wohl auch die den Uterus versiehenden vegetativen Nerven Veränderungen in ihrem histologischen Bau, doch ist darüber noch nichts Sicheres bekannt. Am bedeutungsvollsten ist aber fraglos die Bildung gewisser kontraktionserregender Stoffe im schwangeren Körper, von denen wohl dem Hormon der Hypophyse mit ihrer charakteristischen Schwangerschaftsveränderung die größte Bedeutung zukommt.

Aus der Größenzunahme des Uterus läßt sich mit annähernder Genauigkeit die Zeit der Schwangerschaft berechnen. Nach Ablauf von 4 Wochen ist der vorher hühnereigroße Uterus gänseeigroß geworden, nach 8 Wochen ist er faustgroß, nach 12 Wochen zeigt der Uterus die Größe eines Kindskopfes, mit 16 Wochen hat er ungefähr den Umfang eines Mannskopfes angenommen und ist nunmehr bereits bequem oberhalb der Symphyse mit seinem Fundus zu tasten (Abb. 224). Am Ende des 5. Monats steht der Fundus ungefähr in der Mitte zwischen Nabel und Symphyse, am Ende des 6. Monats 11 Finger breit unterhalb des Nabels, am Ende des 7. Monats 2 Querfinger oberhalb des Nabels, am Ende des 8. Monats hat er die Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz erreicht, steigt bis zum Ende des 9. noch weiter hinauf, so daß er an den Rippenbögen beiderseits anstößt und der Fundus nur mehr 2—3 Querfinger weit vom Schwertfortsatz entfernt ist. Mit dem Nahen des 10. Schwangerschaftsmonats senkt sich bei Erstgebärenden der Kopf in das Becken hinein und gleichzeitig steigt der Fundus des Uterus wieder tiefer herab und erreicht am Ende des 10. Monats wieder denselben Stand wie am Ende des 8., ungefähr in der Mitte von Nabel und Schwertfortsatz. Entsprechend der Vergrößerung des Uterus werden die Bauchdecken vorgewölbt und ausgedehnt, auf ihnen bilden sich die Schwangerschaftsstreifen (*Striae*) (Abb. 225).

Durch die Schwangerschaft erfahren auch die *übrigen Teile des Genitales* eine Veränderung. Am stärksten ist das bei der *Scheide*, die durch die saftige Durchtränkung und die Hyperämie dehnbarer gemacht und so für die Geburt vorbereitet wird. Nicht selten treten an den äußeren Genitalien starke Varicenbildungen auf.

An den *Ovarien* sistiert während der Schwangerschaft die Ovulation. Als eines der für die Diagnose der Schwangerschaft wichtigsten Zeichen wird daher von jeher das Ausbleiben der Periode angesehen. Es kommt aber fraglos häufig vor, daß trotz erfolgter Schwangerschaft noch ein- oder zweimal eine Menstruation auftritt. Diese menstruelle Blutung unterscheidet sich jedoch in der Regel von den gewöhnlichen Menstruationen dadurch, daß sie nur ganz kurze Zeit, meist nur einen Tag, dauert, und daß die Blutung sehr viel schwächer ist. Es scheint sogar, daß während der ganzen Schwangerschaft noch minimale cyclische Blutausscheidungen stattfinden können. Wenn man bei Frauen genau darauf achtet, findet man dieses Ereignis nicht so ganz selten. Zuweilen lassen sich deutlich familiäre Einflüsse feststellen, z. B. Vorkommen bei Mutter und

Tochter. Selbstverständlich muß man sich hüten, solche cyclischen Blutungen mit atypischen Schwangerschaftsblutungen, die durch teilweise Loslösung des Eies erfolgen, zu verwechseln. Wir müssen bei der Fortdauer geringer menstrueller Blutausscheidung aus den Genitalien annehmen, daß ausnahmsweise in der Schwangerschaft einzelne Follikel doch noch bis zu einer gewissen Reife gelangen und den menstruellen Afflux zur noch freien Uterusschleimhaut im untersten Teile des Körpers bewirken. Sicher ist durch histologische Untersuchungen so viel festgestellt, daß auch in der Schwangerschaft nicht selten größere wachsende Follikel getroffen werden, und daß neben dem Haupt-Corpus-luteum noch gelbe Körper sich finden, die kleiner sind als das Haupt-Corpus-luteum und die nach dem Aussehen ihrer Zellen erst in der Schwangerschaft sich gebildet haben können [L. SEITZ<sup>1</sup>), ROBERT MEYER<sup>2</sup>)].



Abb. 225. Schwangerschaftsstreifen. (Aus HALBAN und SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes.)

Die während des ganzen Lebens stattfindende Atrésie einer Anzahl von Follikeln hört auch in der Schwangerschaft nicht auf. Während aber außerhalb der Gravidität nach der Abstoßung der Follikelepithelien die *Zellen der Theca interna* in kurzer Zeit verschwinden oder durch Bindegewebe ersetzt werden, zeigen sie dagegen in der Schwangerschaft von Monat zu Monat an Stärke zunehmend Neigung, sich zu erhalten, an *Größe zuzunehmen und radiär oder in einem Hohlraum angeordnete, leicht gelblich gefärbte Zellkomplexe* zu bilden [WALLART<sup>3</sup>), L. SEITZ] (Abb. 226 u. 227). Ob diese Gebilde als luteinoide Reaktionserscheinungen der Theca-interna-Zellen auf den Reiz des wachsenden Eies (ROBERT MEYER) anzusehen sind oder ob man ihnen eine Funktion im Sinne der interstitiellen Drüse, wie WALLART und SEITZ meinen, zuschreibt, muß noch als unentschieden angesehen werden. So viel steht heute schon sicher fest, daß das *Ovar in der*

<sup>1</sup>) SEITZ, L.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 77, S. 203. 1905.

<sup>2</sup>) MEYER, ROBERT: Arch. f. Gynäkol. Bd. 100, S. 1. 1913.

<sup>3</sup>) WALLART: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 53. 1904.

*Schwangerschaft nicht*, wie man bisher gemeint hat, seine *Funktion völlig einstellt*. Dagegen sprechen namentlich auch die neuesten experimentellen Untersuchungen von ZONDEK u. ASCHHEIM<sup>1)</sup>, die den Mäuseuterus als biologisches Testobjekt

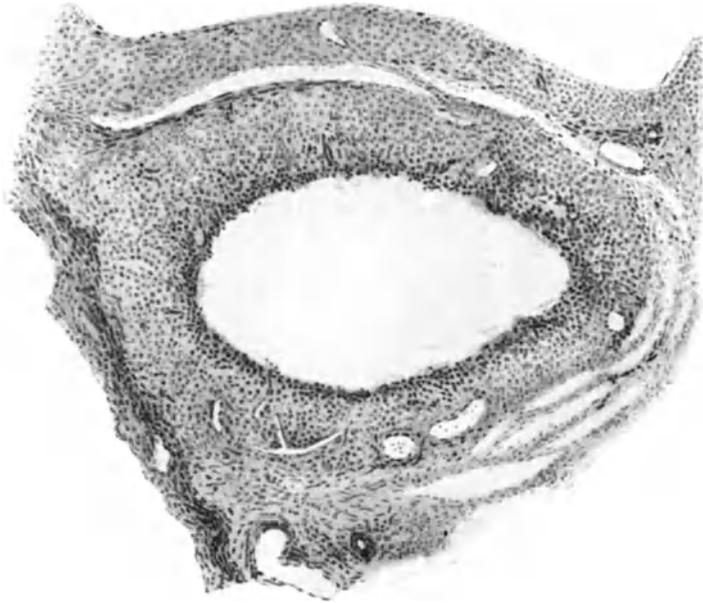


Abb. 226. Atretischer Follikel am Ende der Schwangerschaft mit deutlich ausgebildeter interstitieller Drüse. Die Zellen der Theca-interna sind zu einem breiten Kranz angeordnet.

angewendet haben. ZONDEK und ASCHHEIM sahen bei diesen Tieren nach der Einpflanzung des Corpus luteum der ersten 3 Monate eine deutliche Reaktion von besonderer Art am Uterus auftreten.

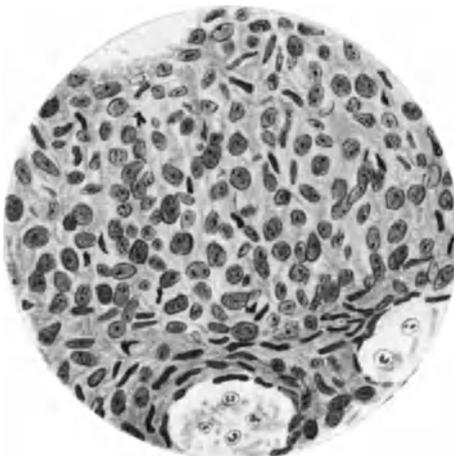


Abb. 227. Stärkere Vergrößerung der Follikelwand, zeigt deutlich die Vergrößerung der Theca-interna-Zellen, dazwischen Bindegewebe und reichlich Gefäße.

Diejenigen Organe, die nach dem Uterus während der Schwangerschaft das größte Wachstum erfahren, sind die *Brüste*; können sie doch indirekt zu den Geschlechtsorganen der Frau gezählt werden. Auch an den Brüsten läßt sich prämenstruell unter dem Einfluß der cyclischen Vorgänge am Ovar eine Proliferation des Drüsengewebes und eine Vergrößerung der Brüste feststellen, die bisweilen ziehende Schmerzen auslöst [ROSENBERG<sup>2)</sup>]. Weit größer und progressiven Charakter tragend ist die Proliferation des Drüsenparenchyms und die Hypertrophie der

<sup>1)</sup> ZONDEK: Arch. f. Gynäkol. Bd. 127, H. 1. 1925.

<sup>2)</sup> ROSENBERG: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 27, S. 466; Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, S. 103.

Mamma nach dem Eintritt der Empfängnis. Häufig schon im 2. Monat erfolgt eine geringe Sekretabsonderung in das Lumen der Alveolen hinein, und es ist bei konzentrischem Druck auf die Brust möglich, Colostrum aus der Warze herauszudrücken, dessen Nachweis bei Erstgebärenden für die Diagnose einer bestehenden Schwangerschaft wichtig ist. Außer der Größenzunahme der Brüste stellen sich namentlich auch an der Haut der Brust Veränderungen ein: die Warzen werden größer und erektiler, bei Berührung mit dem Finger richtet sich die Warze deutlich auf und tritt schärfer hervor. Der Warzenhof wird breiter und nimmt eine dunklere Pigmentierung an. Die MONTGOMERYschen Drüsen, sonst kaum sichtbar, treten deutlicher hervor. Auch die Haut außerhalb des Warzenhofes zeigt manchmal eine leichte eigenartige Verfärbung (sekundäre Areola) (Abb. 228). Ein stark entwickeltes Netz von Venen ist über der Brust gegen Ende der Schwangerschaft zu sehen.

Aber nicht nur die Genitalien und deren Anhänge erfahren in der Schwangerschaft eine Veränderung, auch der *ganze übrige Körper* muß eine *starke Umstellung* vornehmen, um den ganz anderen und weit höheren Anforderungen, die die Beherbergung einer Frucht an ihn stellt, gerecht zu werden. Ehe wir auf die allgemeinen Körperveränderungen in der Schwangerschaft genauer eingehen, wollen wir uns zuerst noch mit der Frage beschäftigen, welche *Einflüsse* es denn sind, die die *Schwangerschaftsveränderungen an den Organen auslösen*.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die allerersten Veränderungen sich in der prämenstruellen Phase des monatlichen Zyklus nachweisen lassen, und daß man daher annehmen muß, daß diese Befunde durch die Hormone des reifenden Eies und des Corpus luteums zustande kommen. Es kann keine Frage sein, daß auch in der ersten Zeit der Schwangerschaft der Einfluß des *Corpus luteum* noch nicht ganz ausgeschaltet ist. Man darf ungefähr 2—3 Monate noch einen gewissen Einfluß von seiten dieses innersekretorischen Organs annehmen; solange zeigt der gelbe Körper seine volle Frische, von da ab erfolgt langsam seine Rückbildung. Nach Ablauf dieser Zeit verschwindet jedoch der Einfluß des Corpus luteum vollständig und an seine Stelle tritt ausschließlich das *befruchtete Ei*. Da sich Veränderungen in gleicher Art und in gleichem Ausmaß unter keinen anderen Verhältnissen zeigen, so ist ohne weiteres klar, daß nur das Ei die Ursache der Erscheinungen sein kann. Wenn darüber Einigkeit besteht, so ergibt sich sofort die Frage, welcher Teil des Eies, ist es mehr der Fetus oder die Placenta? Man kann den *Einfluß des Fetus* wohl nicht ganz ausschließen, haben doch gerade auch die Versuche von STARLING ergeben, daß durch Einspritzung von embryonalem Brei das Wachstum der Brüste und andere Schwangerschafterscheinungen ausgelöst werden können. Wir wissen, daß nicht nur die Stoffwechselschlacken des Fetus von dem fetalen Kreislauf in den mütterlichen übertreten, sondern daß auch andere im Fetus gebildete Stoffe den Weg in den mütterlichen Kreislauf finden. Es ist das tierexperimentell nachgewiesen, indem Lösungen, die in das Fruchtwasser einverleibt wurden, auch im mütterlichen Blut oder in den Exkreten festgestellt werden konnten. Durch das ABDERHALDENsche Dialysierverfahren ist es möglich geworden, bei schwangeren Frauen, die



Abb. 228. Brust mit sekundärer Areola. (Aus HALBAN und SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes.)

eine männliche Frucht im Uterus beherbergen, das Geschlecht durch den Nachweis von hodenabbauenden Stoffen im voraus zu bestimmen. Das von v. MERTZ und LÜTTGE<sup>1)</sup> verbesserte Verfahren, das Aminosäuren im Blute der Mutter nachweist, gestattet, mit einer scheinbar sehr großen Sicherheit das Geschlecht des Kindes vorher zu bestimmen. Wir müssen daraus schließen, daß von dem Fetus und in diesem Falle von den Hodenzellen des Fetus Stoffe aminoähnlicher Art in das mütterliche Blut übertreten, die sonst in der Mutter nicht zu finden sind. Es ist daher die Annahme nicht mehr so gänzlich von der Hand zu weisen, wie das früher geschah, daß auch die Stoffwechselprodukte des Fetus einen umstellenden Einfluß auf den mütterlichen Organismus ausüben (s. auch Genese der Schwangerschaftstoxikosen!).

Es ist aber auch heute noch keine Frage, daß der Fetus gegenüber der *Placenta* in seiner Rückwirkung auf die Mutter stark in den Hintergrund tritt. Die *Placenta* stellt die Scheidewand dar, die Mutter und Kind voneinander trennt, und ist zugleich das Organ, durch welches beide Organismen miteinander in Verbindung treten. Für den fetalen Organismus ist die *Placenta* Ernährungs- und Atmungsorgan zugleich. An ihrer Oberfläche werden die adialysablen Stoffe durch die vitale Tätigkeit der syncytialen und LANGHANSschen Zellen in dialysable Bausteine zerlegt und jenseits der Grenze wiederum aufgebaut. Dieser Vorgang kann nur unter Einwirkung von Enzymen stattfinden, die auch tatsächlich in der *Placenta* nachgewiesen sind. Es findet sich ein tryptisches, ein diastatisches, ein lipolytisches, ein oxydierendes Ferment usw. Von der Oberfläche der Chorionzotten werden während der ganzen Schwangerschaft Zellen abgelöst und gelangen in den mütterlichen Kreislauf (SCHMORL<sup>2)</sup>, LUBARSCH<sup>3)</sup>, VEITS Zottendeportation), wo sie als blutfremde Eiweißkörper unter dem Einfluß von Fermenten abgebaut und unschädlich gemacht werden. Wir sind durch das von ABDERHALDEN ausgearbeitete Dialysier- und optische Verfahren imstande, die Anwesenheit eines Abbauproduktes nachzuweisen und daraus auf die Einwirkung eines spezifischen abbauenden Fermentes zu schließen. Die *Placenta* kann als eine *endokrine Drüse* angesehen werden, die bald nach dem Eintritt der Schwangerschaft in den mütterlichen Kreislauf eingeschaltet wird [HALBAN<sup>4)</sup>], und zwar eine endokrine Drüse von einem ungewöhnlich großen Umfang, ausgerüstet mit einer starken Vitalität. Die Fermente, die bei den assimilatorischen und dissimilatorischen Vorgängen in der *Placenta* tätig sind, gehen wenigstens zum Teil auch auf den mütterlichen Organismus über. Wir können das z. B. mit Sicherheit von dem Trypsin behaupten, das sich in der Zottenoberfläche findet. Im mütterlichen Blute läßt sich als Reaktionserscheinung gegen das übergetretene Trypsin ein erhöhter Antitrypsintiter feststellen. Es gehen von der *Placenta* Stoffe in das mütterliche Blut über, die wachstumserregend auf die Brustdrüse einwirken [HALBAN]. Wiederholt ist es durch Injektion von Placentarbrei gelungen, künstlich das Wachstum der Brustdrüse anzuregen (STARLING u. a.). Aber auch andere mütterliche Organe erhalten Wachstumsimpulse durch das wachsende Ei, sei es direkt durch die Hormone der *Placenta*, sei es indirekt auf dem Umwege über andere Drüsen mit innerer Sekretion. Wir wissen, daß wir aus der Kette der endokrinen Drüsen keine einzelne Drüse heraus-

1) v. MERTZ u. LÜTTGE: Arch. f. Gynäkol. Bd. 125, H. 3, S. 625. 1925.

2) SCHMORL: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über puerperale Eklampsie. Leipzig: F. C. W. Vogel 1893.

3) LUBARSCH: Die Puerperaleklampsie. Ergebn. d. allg. Pathol. usw. v. LUBARSCH u. OSTERTAG, Jg. 1, Abt. 1.

4) HALBAN: Arch. f. Gynäkol. Bd. 75, S. 353. 1905; Bd. 107, S. 1.

nehmen können, ohne die Funktion der übrigen innersekretorischen Organe zu ändern. Auch das Hinzutreten einer neuen innersekretorischen Drüse, wie das in der Schwangerschaft mit der Placenta geschieht, wirkt umgestaltend auf die Tätigkeit der übrigen endokrinen Organe ein.

### Die Veränderungen der innersekretorischen Drüsen.

Am auffälligsten ist die Veränderung an der *Hypophyse*. ERDHEIM und STUMME waren es, die zuerst darauf hingewiesen haben, daß während der Schwangerschaft die Hypophyse regelmäßig eine ganz eigenartige morphologische Umgestaltung erfährt. Das Organ zeigt eine starke Hypertrophie, die gelegentlich so beträchtlich sein kann, daß die umschließende Membran gesprengt wird und das Organ teilweise aus dem Türkensattel herausquillt. Die Hypertrophie trifft

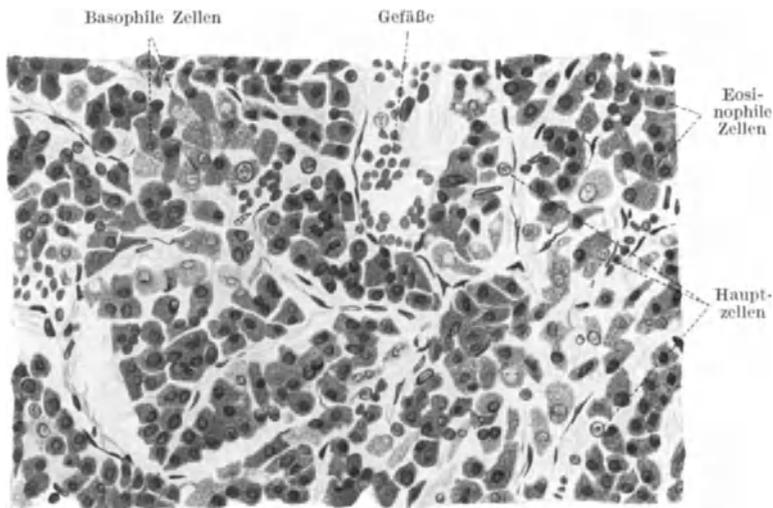


Abb. 229. Hypophyse einer 18jährigen Nullipara. Man sieht reichlich eosinophile Zellen, wenig basophile, die schlecht gefärbten Hauptzellen treten stark zurück.

nicht alle Bestandteile des Hirnanhanges in gleicher Weise. Es sind vielmehr im wesentlichen an der Veränderung nur die Hauptzellen beteiligt. Ihnen gegenüber treten die eosinophilen Zellen, die im Organismus der Nichtschwangeren am stärksten ausgebildet sind, stark zurück. Die Hauptzellen beherrschen am Ende der Schwangerschaft das histologische Bild völlig. ERDHEIM hat sie zur Kennzeichnung dieses Verhältnisses daher als „Schwangerschaftszellen“ bezeichnet (Abb. 229 u. 230). Es ist klar, daß eine derartig große und eigenartige morphologische Veränderung eines Organs von der biologischen Bedeutung der Hypophyse Auswirkungen auf den übrigen Körper hat. Wir sehen manchmal noch unter normalen Verhältnissen bei Schwangeren in den letzten Monaten eine deutliche Vergrößerung der Hände und Füße, eine Vergrößerung der Gesichtszüge eintreten (HALBAN), die fraglos nach den Erfahrungen bei der Akromegalie mit einer gesteigerten Tätigkeit bestimmter Zellelemente der Hypophyse zusammenhängt und die man daher auch als physiologische Schwangerschaftsakromegalie bezeichnet hat, die im Wochenbett restlos sich wieder zurückbildet. Das Extrakt des Hinterlappens der Hypophyse ist das beste Wehenmittel, das wir kennen. Es ist bei der eigenartigen morphologischen Umgestaltung des

Hirnanhanges während der Schwangerschaft durchaus wahrscheinlich, daß auch das von dem Hinter- und Mittellappen in der Schwangerschaft gelieferte Inkret auf die glatte Muskulatur des Uterus einen anderen, und zwar stärker erregenden Einfluß zeigt. In diesem Sinne spricht der Umstand, daß der Extrakt des Hinterlappens von *trächtigen* Tieren [L. SEITZ<sup>1)</sup>] viel stärker wehenregend wirkt und manchmal sogar richtige Geburtswehen auszulösen vermag, und daß der Liquor cerebrospinalis kreißender Frauen in gleichem Sinne wirksam ist [A. MAYER<sup>2)</sup>]. Der Hypophyse kommt ferner eine große Bedeutung für den Wasserstoffwechsel zu. Wir wissen, daß Schwangere sich durch besondere Vollsichtigkeit der Gewebe auszeichnen, daß namentlich in den letzten Monaten eine starke Retention von Wasser eintritt. Erst einige Tage vor Beginn der Geburt setzt bei den meisten Frauen, wie ZANGEMEISTER nachgewiesen hat, eine erhöhte Ausschwemmung von Wasser durch den Urin ein.

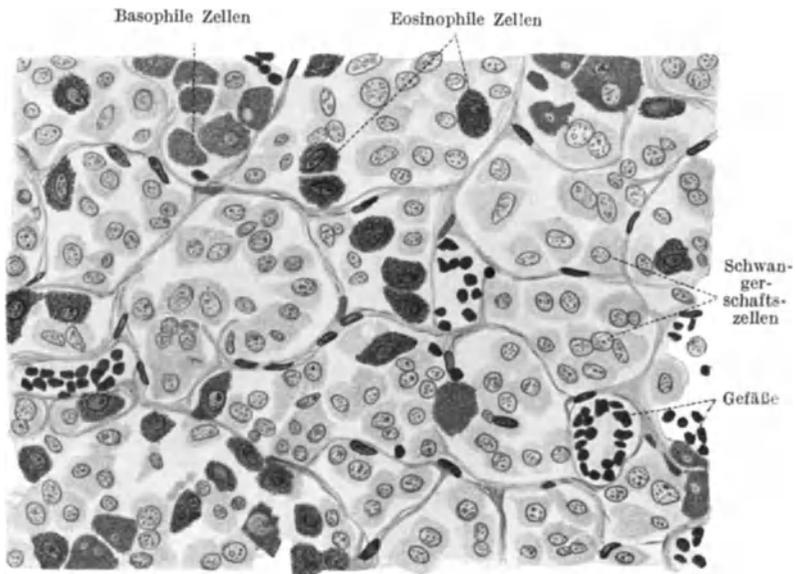


Abb. 230. Hypophyse einer Erstgebärenden 4 Tage nach der Geburt. Die eosinophilen Zellen treten nunmehr zurück, ebenso die basophilen. Die Hautzellen sind zu den Schwangerschaftszellen umgewandelt und beherrschen das Feld.

Die *Schilddrüse* erfährt nach den Untersuchungen von H. FREUND<sup>3)</sup>, ENGELHORN<sup>4)</sup> u. a. in ca. 75% aller Schwangerschaften eine Vergrößerung, die sich bei der histologischen Untersuchung als durch Vergrößerung der Follikel und vermehrte Kolloidansammlung bedingt erweist (Abb. 231 u. 232). Man hat daher die Vergrößerung allgemein als den Ausdruck einer einfachen vermehrten Arbeitsleistung aufgefaßt und daraus den Schluß gezogen, daß die Schilddrüse in der Schwangerschaft eine gesteigerte Funktion zeigen müsse. Die Stoffwechseluntersuchungen vermögen diese Annahme jedoch nicht ohne weiteres zu bestätigen. Speziell der Eiweißstoffwechsel ergab eher eine Verminderung. Aus diesen Gründen, namentlich auf Grund der neueren Auffassung über die Funktion der Schilddrüse, ist

1) SEITZ, L.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1925.

2) MAYER, A.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1925.

3) FREUND: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 31, S. 446. 1891.

4) ENGELHORN: Habilitationsschr. Erlangen 1911.

es wahrscheinlich, daß es sich bei der Vergrößerung des Organs mehr um eine kompensatorische Erscheinung in dem Sinne handelt, daß in der Schwangerschaft ein Jodmangel eintritt, und daß die Schilddrüse durch erhöhte Produktion von Kolloiden dem Mangel abzuhelpfen versucht. Die Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse in der Schwangerschaft haben in der Tat eine wesentliche Verminderung des Jodes ergeben [KOCHER<sup>1)</sup>, KNAUS<sup>2)</sup> usw.]. Diese Erscheinungen sprechen in der Tat für Hypofunktion der Schilddrüse in der Schwangerschaft. Auch einzelne klinische Erscheinungen und Beschwerden, die wir im Anfang der Schwangerschaft beobachten, wie das Erbrechen, wollte man mit einer Unterfunktion der Schilddrüse in Zusammenhang bringen. Doch läßt sich darüber noch nichts ganz Sicheres aussagen.

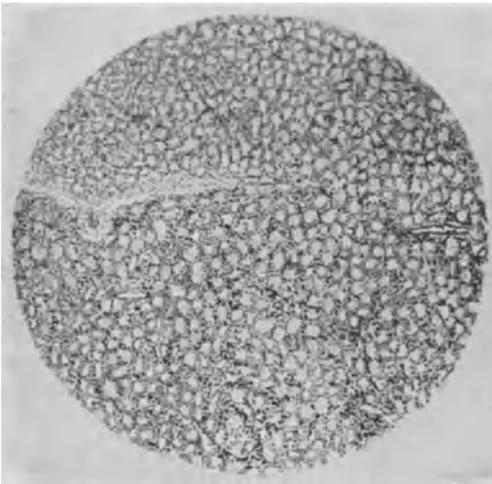


Abb. 231. Thyreoidea eines nichtträchtigen Kaninchens.

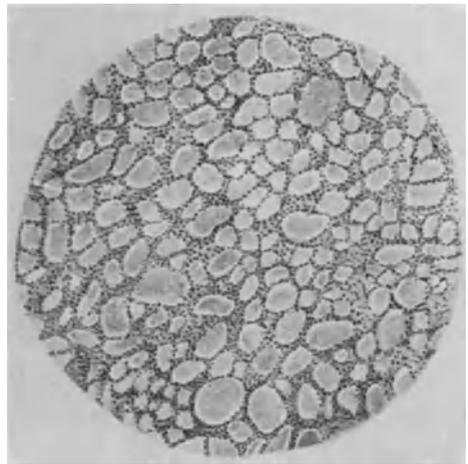


Abb. 232. Thyreoidea eines trächtigen Kaninchens; Follikel vergrößert.

Die *Epithelkörperchen* zeigen in der Schwangerschaft eine stärkere saftige Durchtränkung und reichlichere Vascularisation. Die chromophilen Zellen sind in größerer Anzahl und besserer Ausbildung als außerhalb der Schwangerschaft vorhanden [L. SEITZ<sup>3)</sup>]. Wir wissen, daß die Epithelkörperchen mit dem Calciumstoffwechsel in innigen Beziehungen stehen. Es ist wahrscheinlich, daß die Schilddrüse bei der großen Umwälzung des Calciumstoffwechsels, die während der Schwangerschaft eintritt — man denke an den Aufbau des fetalen Skeletts, an die Bildung der Osteophyten am Schädeldamm der Mutter, an die Bildung der osteoiden Säume an der Symphyse, an den Kreuzhüftbeingelenken, an der Rippenknorpelgrenze usw. — irgendwie etwas zu tun hat. Sicher ist so viel, daß die Schwangerschaft erhöhte Anforderungen an die Funktion der Epithelkörperchen stellt; denn wir sehen bei teilweise parathyreoektomierten Ratten, die in nichtträchtigem Zustande völlig gesund erscheinen, nach Eintritt der Schwangerschaft regelmäßig tetanische Krämpfe auftreten. Auch beim Menschen begünstigt die Schwangerschaft fraglos einen Ausbruch der Tetanie. In der

1) KOCHER: Arch. f. klin. Chir. Bd. 44, S. 454. 1901.

2) KNAUS: Arch. f. Gynäkol. Bd. 119, S. 459. 1923.

3) SEITZ, L.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 89, S. 53. 1909.

Schwangerschaft läßt sich ferner regelmäßig eine beträchtliche Steigerung der galvanischen Nervenmuskel-erregbarkeit nachweisen, die nicht selten bis zu sub-tetanischen Werten ansteigt [L. SEITZ<sup>1</sup>]; Kurve, Abb. 233]. Wenn man in der gesteigerten Nervenmuskel-erregbarkeit den Ausdruck eines latent tetanischen

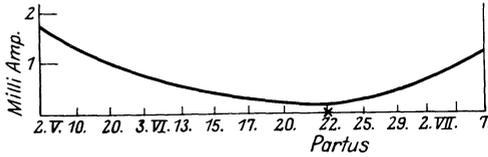


Abb. 233. Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit.

Zustandes, wie das meist geschieht, erblickt, so muß man aus dieser Erscheinung auf eine gewisse Insuffizienz der Epithelkörperchen schon unter ganz normalen Verhältnissen in den späteren Monaten der Schwangerschaft schließen.

Eine charakteristische Veränderung in der Schwangerschaft erfährt die *Nebenniere*, weniger in ihrem

Markanteil, von dem es noch zweifelhaft ist, ob mit großer Regelmäßigkeit Veränderungen auftreten, wohl aber zeigt der Rindenanteil eine Hypertrophie, hauptsächlich in der faszikulären und retikulären Schicht. Es treten Vakuolen und namentlich reichliche Pigmentkörner auf (Abb. 234 u. 235). Ferner sind die Lipoide angereichert. Im Lipidstoffwechsel spielt die Nebennierenrinde eine sehr wichtige, freilich noch nicht befriedigend geklärte Rolle. Wir wissen, daß gerade in der Schwangerschaft den Lipoiden eine große Bedeutung zukommt. Es findet in der Schwangerschaft eine von Monat zu Monat zunehmende Anreicherung des Blutes mit Cholesterin statt [NEUMANN und HERRMANN<sup>2</sup>]. Nach den Erfahrungen bei der ADDISONschen Krankheit und den neueren Forschungen

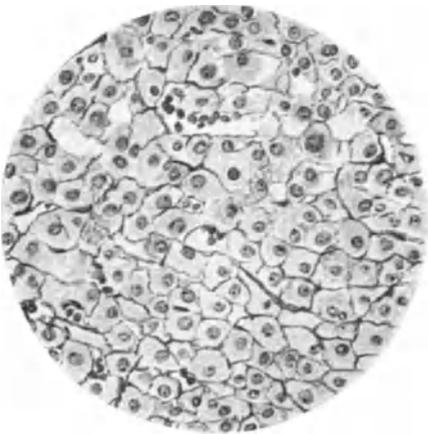


Abb. 234. Rinde der Nebenniere eines Kaninchens im nichtträchtigen Zustand.

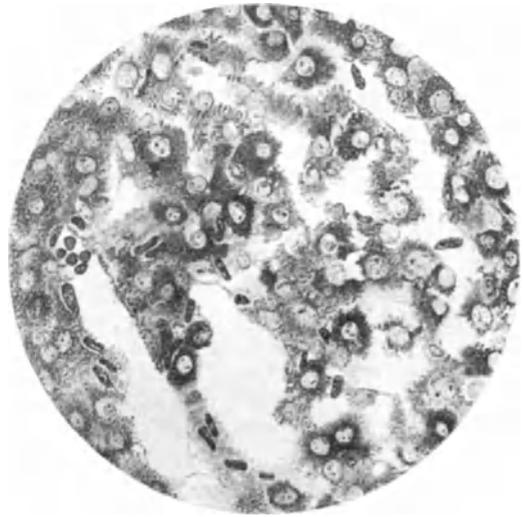


Abb. 235. Rinde der Nebenniere eines Kaninchens im trächtigen Zustand.

über den Pigmentstoffwechsel hat die Nebenniere auch etwas mit der Pigmentbildung zu tun. In der Schwangerschaft sehen wir an bestimmten Stellen [Mittellinie, Damm, Brüste, alte Narben, im Gesicht (Cloasma) usw.] eine vermehrte Pig-

<sup>1</sup>) SEITZ, L.: Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 16.

<sup>2</sup>) NEUMANN u. HERRMANN: Biochem. Zeitschr. f. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 43, 1 u. 2, Nr. 47. 1912; Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12, S. 411 u. Nr. 42; ref. Jahresber. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 22, S. 503. 1912.

mentablagerung auftreten (Abb. 236) und es ist wahrscheinlich, daß die Nebenniere an diesen Vorgängen in irgendeiner noch nicht näher bekannten Weise beteiligt ist.

Die Veränderungen an den *Ovarien* während der Schwangerschaft sind bereits besprochen.

Von den Schwangerschaftsveränderungen der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion wissen wir noch wenig. Von der *Epiphyse* hat ASCHNER<sup>1)</sup> nachgewiesen, daß sie in der Schwangerschaft ihre normale Spindelform verliert und eine mehr kugelförmige Gestalt annimmt, und daß sie bei der mikroskopischen Untersuchung Zeichen einer beschleunigten Rückbildung, manchmal auch Einlagerung von Kalk zeigt. Nach den Erfahrungen an Tieren erfährt der *Thymus* durch den Eintritt einer Schwangerschaft eine rasche Rückbildung. Beim Menschen sind derartige Beobachtungen noch nicht vorhanden, doch ist anzunehmen, daß hier dasselbe eintritt und manche klinische Erscheinungen sprechen dafür. Es ist auffällig, in wie kurzer Zeit ganz jugendliche schwangere Personen von 15, 16 und 17 Jahren ihre vorher noch mehr kindlichen Formen verlieren und das Aussehen einer voll erblühten Frau annehmen.

Das Verhalten des *Pankreas* während der Schwangerschaft ist noch wenig studiert.

Wenn wir während der Schwangerschaft so beträchtliche Veränderungen in dem morphologischen und funktionellen Verhalten der endokrinen Drüsen sehen, so wird man es nicht verwunderlich finden, daß auch der Stoffwechsel, der durch das endokrine System so hochgradig beeinflusst wird, gewisse Veränderungen aufweist.

### Stoffwechselveränderungen.

Es ist bis heute noch nicht ganz sicher festgestellt, ob die *gesamte Verbrennung* von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten, also der Grundumsatz, in der Schwangerschaft eine Veränderung erfährt. MAGNUS LEVY fand im 3. Monat der Schwangerschaft eine deutliche Vermehrung des Sauerstoffverbrauches, am Ende des 9. Monats betrug die Steigerung 25% des Anfangswertes. Nach BAR<sup>2)</sup> ist der Gaswechsel sogar um 33—35% in der Schwangerschaft gesteigert. HASSELBALCH<sup>3)</sup> und LORENZEN<sup>4)</sup> konnten nur geringere Erhöhungen der Verbrennung feststellen und MURLIN-CARPENTER<sup>5)</sup> und MAHNERT<sup>6)</sup> konnten überhaupt keine Unterschiede in dem Verhalten von Schwangeren und Nichtschwangeren in bezug auf die Gesamtverbrennung beobachten. Es muß daher die Frage noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Etwas besser unterrichtet sind wir über das Verhalten der einzelnen Kompo-



Abb. 236. Schwangerschaftspigmentierung einer Narbe. (Aus HALBAN und SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes.)

<sup>1)</sup> ASCHNER: Zitiert auf S. 463.

<sup>2)</sup> BAR: Lecons de Pathol. obstétr. 1907, T. 2.

<sup>3)</sup> HASSELBALCH: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 1—3.

<sup>4)</sup> LORENZEN: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 84, S. 426. 1922.

<sup>5)</sup> MURLIN-CARPENTER: Arch. of internal med., Februar 1911, S. 184.

<sup>6)</sup> MAHNERT: Arch. f. Gynäkol. Bd. 121, S. 620. 1924.

nennten der Gesamtverbrennung. Für den *Eiweißstoffwechsel* hat sich sowohl bei dem trächtigen Tier als auch bei den Untersuchungen schwangerer Frauen ergeben, daß in der Schwangerschaft eine Retention von Stickstoff stattfindet. Es stimmen in dieser Beziehung alle Untersuchungen, die in großer Anzahl von verschiedenen Seiten ausgeführt wurden — es seien nur ZACHARJEWSKY<sup>1)</sup>, SCHRADER<sup>2)</sup>, SLEMONS<sup>3)</sup>, HAHN<sup>4)</sup>, BAR, HOFFSTRÖM<sup>5)</sup>, HAGENAU, JÄGERROOS<sup>6)</sup>, SILLEVIS<sup>7)</sup>, LANDSBERG<sup>8)</sup> usw. genannt — auffallend gut miteinander überein. Besonders bedeutungsvoll sind die Untersuchungen von HOFFSTRÖM<sup>5)</sup>, der eine Schwangere im zweiten Teil der Schwangerschaft 167 Tage fortlaufend untersuchte. Er fand, daß in dieser Zeit 310 g Stickstoff zurückgehalten wurden, 101 g gingen auf das Kind über und wurden zum Aufbau des fetalen Körpers, der Placenta, der Eihäute und zur Bestreitung des fetalen Eiweißverbrauches verwandt. 209 g dagegen wurden im mütterlichen Körper selbst verwandt. Ein guter Teil davon wurde zum Aufbau des Uterus und der übrigen Geschlechtsorgane, zur Vergrößerung der Brüste, also für die Genitalfunktion, verwandt. Es bleibt aber noch ein Rest übrig, der zur Veränderung des Blutes, Wachstum der Muskeln, Vergrößerung der Drüsen, Verbreiterung der Hüften, Zunahme der Körperfülle, kurz und gut zur Herstellung der Schwangerschaftsveränderungen dient. Diese positive Stickstoffbilanz vermag der Körper dadurch zu erzielen, daß eine bessere Resorption des Eiweißes stattfindet und eine geringere Menge von Eiweiß verbrannt wird, daher auch die Ausscheidung des Stickstoffes durch den Harn und durch den Kot vermindert ist. Der Eiweißansatz im mütterlichen Körper während der Schwangerschaft stellt einen Reservefonds dar, von dem der Körper bei den mehr oder minder großen Blutverlusten unter der Geburt, bei den Eiweißverlusten durch das Lochialsekret bei der Abgabe der Milch zehren kann, ohne die notwendigen eigenen Bestände angreifen zu müssen.

Als Resultat der Untersuchungen über den gesamten Stickstoffumsatz läßt sich also feststellen, daß in der Schwangerschaft der gesamte Stickstoffumsatz vermindert ist, und daß ein Ansatz von Eiweiß im mütterlichen Körper stattfindet. In dieser Beziehung ist also der mütterliche Organismus günstig gestellt. Eine durchgemachte Schwangerschaft führt zu einem Plus an Eiweißbestand.

Mit dieser für die Mutter wichtigen Feststellung ist aber noch nicht gesagt, daß auch der Eiweißzerfall in regelmäßiger Weise erfolgt. Wir haben Grund zu der Annahme, daß die Zustände, die wir als Schwangerschaftstoxikosen bezeichnen, mit einem gestörten Eiweißabbau zusammenhängen. Es wäre daher sehr erwünscht, in der Frage des Eiweißzerfalls möglichst klar zu sehen. Davon sind wir heute noch weit entfernt. Immerhin hat sich unsere Kenntnis durch eine Reihe sehr sorgfältiger Untersuchungen in der letzten Zeit vertieft und erweitert.

Von besonders großer Wichtigkeit wäre es, zu wissen, ob *höhermolekulare Abbauprodukte* des Eiweißes im Blute Schwangerer in reichlicherer Menge vorhanden sind als bei Nichtschwangeren, also ob Körper sich finden, die noch Eiweißstruktur und Antigencharakter haben, und die nichtdialysabel sind. Wir wissen aus den Immunitätsforschungen und den Erfahrungen beim anaphylaktischen Schock, aus experimentellen Untersuchungen, besonders durch die aus-

<sup>1)</sup> ZACHARJEWSKY: Zeitschr. f. Biol. Bd. 12, S. 368. 1894.

<sup>2)</sup> SCHRADER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 60, S. 534. 1900.

<sup>3)</sup> SLEMONS: Johns Hopkins hosp. reports Bd. 12. 1904; Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 27. 1916.

<sup>4)</sup> HAHN: Arch. f. Gynäkol. Bd. 75, S. 31. 1905.

<sup>5)</sup> HOFFSTRÖM: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 23, S. 326. 1910.

<sup>6)</sup> JÄGERROOS: Arch. f. Gynäkol. Bd. 67, S. 517. 1902.

<sup>7)</sup> SILLEVIS: Acad. Proefschr. Leyden 1903.

<sup>8)</sup> LANDSBERG: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 71, S. 163. 1912.

gezeichneten Untersuchungen von SCHITTENHELM und WEICHARD<sup>1)</sup>, daß gerade die hochmolekularen Eiweißabbauprodukte vielfach besonders giftig sind. Die bisherigen Untersuchungen des Blutes Schwangerer haben noch wenig Positives in dieser Beziehung ergeben. Wir werden auf diese Frage noch bei der Besprechung der Genese der Toxikosen zurückkommen. Hier sei nur angeführt, daß neuerdings HÜLSE und STRAUSS bei Eklampsien und Nephritiden das *Pepton* im Blute erheblich vermehrt gefunden haben, auch wurden einige Male Polypeptide in vermehrter Menge gefunden (VAN LEERSUM, FALK und HESKY). Doch konnten die Befunde von anderen nicht bestätigt werden (HELLMUTH und SCHLOSSMANN, amerikanische Autoren). Es wäre daher dringend erwünscht, die Frage auf noch breiterer Basis zu prüfen.

Wesentlich besser sind wir über die *niedrigeren Abbauprodukte des Eiweißes*, die den Antigencharakter verloren haben und dialysabel sind, unterrichtet. Wir erfassen sie der Hauptsache nach durch die Bestimmung des Reststickstoffes.

Übereinstimmend mit der Feststellung, daß der Eiweißumsatz in der Schwangerschaft vermindert ist, haben die Untersuchungen ergeben, daß der *Reststickstoff in der Schwangerschaft* im Blute regelmäßig *erniedrigt* ist (FOLIN, SLEMONS-MORRIS, KILIAN-SHERVIN, HELLMUTH).

Wir werden sehen, daß auch bei der Schwangerschaftsnephrose und bei der Eklampsie der Reststickstoff im allgemeinen nicht erhöht ist, daß also weder eine ernstliche Behinderung in der Ausscheidung durch die Niere, noch eine erhöhte Produktion des Reststickstoffes bei diesen Erkrankungen stattfindet.

Die einzelnen Komponenten des *Reststickstoffes* verhalten sich folgendermaßen:

1. Das normale Endprodukt des Eiweißzerfalles, der Harnstoff, ist im Blute Hochschwangerer nach den übereinstimmenden Befunden aller Untersucher *erniedrigt* (FOLIN, GLADWELL-LYLE, LILIAN-SHERVIN, HELLMUTH). Während der Harnstoff normalerweise rund 50% des gesamten Blutreststickstoffes ausmacht (10—22 mg in 100 ccm Vollblut), sinkt er bei gesunden Schwangeren in den letzten Monaten beträchtlich herab und schwankt nach den Untersuchungsergebnissen verschiedener Autoren zwischen 45—25%.

2. Im Harn Hochschwangerer und namentlich bei Eklampischen findet sich eine *vermehrte Menge von Ammoniak* (P. ZWEIFEL, ZANGEMEISTER usw.). Es wird nicht alles Ammoniak wie normal durch Verbindung mit CO in Harnstoff übergeführt, ein Teil des Ammoniaks wird zur Verhütung einer stärkeren Blutansäuerung verwendet. Es handelt sich also unter den gegebenen Verhältnissen bei der Verminderung des Harnstoffes und bei der Erhöhung der Ammoniakwerte um zweckmäßig erscheinende Veränderungen im Chemosmus des Blutes.

3. *Die Harnsäure*. In den letzten Monaten der *Schwangerschaft* ist die Harnsäure unverändert (FREY, HELLMUTH, PLASS, BOCKELMANN und ROTHER). Die beiden letzteren Autoren fanden im Mittel 2,74 mg während der Schwangerschaft, 2,86 mg bei beginnender Wehentätigkeit, im Wochenbett 3,46 mg. Das bedeutet gegenüber 4,2 mg als Norm nach GUDZENT eher eine Verminderung.

Unter der *Geburt* fand HELLMUTH und verschiedene amerikanische Autoren (GLADWELL-LYLE, HOWE-GIVENS, KINGSBURY-SELDGWICK, KILIAN-SHERVIN) erhöhte Werte, 5—7 mg-% nach HELLMUTH.

Bei der Eklampsie fand HELLMUTH vielfach bis zum dreifachen erhöhte Werte, gleich amerikanischen Autoren.

Es kann nach den sehr genau durchgeführten Untersuchungen von HELLMUTH und den amerikanischen Untersuchern wohl angenommen werden, daß

<sup>1)</sup> SCHITTENHELM u. WEICHARDT: Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 2, S. 67.

demnach *unter der Geburt und bei Schwangerschaftstoxikosen* die *Harnsäurewerte tatsächlich erhöht* sind. Da es sich um keine Retention durch die Nieren handelt, und da auch kein genügend hoher Kernzerfall vorliegt, muß man annehmen, daß eine Störung im Abbau des Eiweißes vorhanden ist.

4. *Kreatin*. PLASS und HELLMUTH fanden am Ende der Schwangerschaft die Werte des Kreatins gleichhoch wie bei Nichtschwangeren. Andere dagegen stellten im Harn eine erhöhte Menge Kreatin bei Hochschwangeren und unter der Geburt fest (v. HOOGENHUYZE und TEN DOESCHATE, HEYNE-MANN, HELLMUTH, KRAUSE und KRAMER, MURLIN). Es besteht also darüber noch keine Einigkeit. Dagegen ist bei der Eklampsie nach den Anfällen das Kreatin vermehrt. Es ist das eine sekundäre Folge der Krämpfe.

5. Die Ausscheidung des *Kreatinins* in der Schwangerschaft ist nach HEYNE-MANN nicht verändert.

6. *Aminosäuren*. *Normale Werte* im Blute während der Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett, in pathologischen Zuständen fanden REBAUDI, HELLMUTH ca. 4,9 mg-%, MORRIS, VAN SLYKE, H. SCHLOSSMANN. *Geringe Erhöhung* fanden GAMMELTOFT, FREY, letzterer in 30% aller Schwangerschaften und regelmäßig unter der Geburt.

Es läßt sich noch nicht sagen, ob die Divergenz der Untersuchungsergebnisse mit Fehlern der Untersuchungsmethoden zusammenhängt oder ob es sich um natürliche Variationen handelt.

7. *Indican*. Eine besondere Bedeutung scheint nach den bisher an meiner Klinik ausgeführten Untersuchungen dem Indicangehalt des Blutes zuzukommen. RÜBSAMEN<sup>1)</sup> hat den Gehalt des Blutes an Indican während der Schwangerschaft stets erhöht gefunden. HELLMUTH und ROSENBERG<sup>2)</sup>, v. DONGEN vermißten in der Schwangerschaft eine Hyperindicanämie. EUFINGER und BADER, die an meiner Klinik in einwandfreier Methode (JOLLES'sches Verfahren, mod. nach ROSENBERG) in sehr sorgfältigen Untersuchungen die Frage nachgeprüft haben, fanden bei 69 untersuchten Schwangeren in 71% eine Vermehrung des Indicans im Blute, wobei sie den normalen Wert für das Blutindican von 0,26—0,8 mg.<sup>0</sup>/<sub>100</sub> annahmen. In 30 Fällen betrug die Werte zwischen 0,8—1,3<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, in 17 Fällen war der Wert größer als 1,3<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, in 2 Fällen sogar höher als 2 mg-. Gegen Ende der Schwangerschaft<sup>0</sup>/<sub>100</sub> und unter der Geburt zeigten die Werte eine leichte Senkung, um im Wochenbett wiederum anzusteigen. Die Ausscheidung des Indicans mit dem Urin geht dem Gehalt des Blutes an dieser Substanz ziemlich parallel. Es wird also das Indican durch die Nieren sehr gut ausgeschieden (Kurve). Man könnte denken, daß der *vermehrte Indicangehalt des Blutes* durch veränderte Peristaltik des Darmes, erhöhte Zersetzungs Vorgänge und verstärkte Resorption dieses Stoffes hervorgerufen wird. Für die niedrigen Werte mag diese Erklärung auch genügen. Aber das häufige Vorkommen so hoher Werte bis zu 2 mg.<sup>0</sup>/<sub>100</sub> in Schwangerschaft und Geburt, wie wir sonst sie nicht einmal bei schweren Darmerkrankungen beobachten, weist doch darauf hin, daß die Ansicht von ROSENBERG, der die Frage in sehr sorgfältigen Untersuchungen geprüft hat, zu Recht besteht, daß ein Teil des Indicans beim Eiweißzerfall im intermediären Stoffwechsel entsteht. Die Bildung von Indican im Blute unter dem Einfluß von Bakterien, wie bei Lungenkrankheit, Abscessen, ist bekannt. Da in der Schwangerschaft ein qualitativ und quantitativ veränderter parenteraler Eiweißzerfall stattfindet (Placentarzellverschleppung usw.) und vielleicht der Abbau des Eiweißmoleküls an sich schon eine gewisse Änderung erfährt, so ist es naheliegend, anzunehmen, daß der ver-

<sup>1)</sup> RÜBSAMEN: Zentralbl. f. Gynäkol. 1918, Nr. 21, S. 345.

<sup>2)</sup> HELLMUTH u. ROSENBERG: Arch. f. Gynäkol. Bd. 118, S. 18. 1923.

mehrte Indicangehalt tatsächlich durch einen gestörten und erhöhten Eiweißzerfall zustande kommt.

Zusammengefaßt läßt sich nach den bisherigen Untersuchungen über den Eiweißzerfall in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sagen, daß, abgesehen von der *verminderten Bildung von Harnstoff* und dem *erhöhten Auftreten von Ammoniak* nur 3 höhere Spaltprodukte in vermehrter Menge auftreten. Es sind das *gelegentlich Aminosäuren* (Schwangerschaft und Geburt), häufig *Harnsäure unter der Geburt*, am häufigsten und regelmäßigsten das Indican (in der Schwangerschaft in 73% der Fälle erhöht). Diese Feststellungen weisen darauf hin, daß *die Einrichtungen, die den Eiweißabbau besorgen, in geringem Maß schon in der normalen Schwangerschaft und in höherem Grade unter der Geburt eine leichte Störung* in dem Sinne erfahren, daß mehr höhere Spaltprodukte des Eiweißabbaues als sonst im Blute auftreten und teilweise durch die Nieren ausgeschieden werden. Namentlich gilt dieser Satz von dem erhöhten Gehalt des Blutes an Indican. Diese Hyperindicanämie scheint eine der Schwangerschaft eigentümliche Erscheinung zu sein.

Diese verminderte Fähigkeit, das Eiweißmolekül bis zur letzten Stufe abzubauen, scheint durch die erhöhte Zufuhr von Eiweiß nicht gesteigert zu werden. Es konnte KABOTH<sup>1)</sup> feststellen, daß bei Verabreichung von Eiweißmastkost keine Verminderung in der Harnstoffbildung gefunden wurde.

### Fettstoffwechsel.

Schon in der Zeit der häufigen Aderlasse war es den Ärzten aufgefallen, daß das Blut Schwangerer beim Stehen an der Oberfläche eine weiß-gelbliche rahmähnliche Schicht (Speckhaut) absetzte. Die Schicht besteht aus Fett. Es ist in der Schwangerschaft meist vom 3. Monat an beginnend der *Fettgehalt im Blute vermehrt und erreicht am Ende der Schwangerschaft seinen höchsten Grad*. Darin stimmen alle Untersuchungen überein. An der Zunahme des gesamten Fettes im Blute beteiligen sich die drei wichtigsten Fettarten, die im menschlichen Körper vorkommen: das *Neutralfett*, die *Lipoide* (Phosphatide, Lecithin, Cholin, Cephaline sowie die Stearine) und das *Cholesterin*. Die *einzelnen Fettarten* verteilen sich nach den Untersuchungen von NEUMANN und HERRMANN<sup>2)</sup> und von LINDEMANN<sup>3)</sup> folgendermaßen:

Tabelle der Arbeit KEHRERS entnommen. 1 g auf 1 Liter Blutserum.

Autor	I.		II.		III.		IV. (Summe von II. und III.)	
	Gesamtfett		Freies Cholesterin		in Form von Ölsäure u. Palmitinsäureestern gebundenes Cholesterin		Gesamtcholesterin	
	Nicht-gravid	Hoch-gravid	Nicht-gravid	Hoch-gravid	Nicht-gravid	Hoch-gravid	Nichtgrav. (Normalwert 1,3 bis 1,7 auf 1000 ccm Blutserum)	Hoch-gravid
H. NEUMANN und HERRMANN . . . .	5,9	7,8	0,86	0,8346	0,575	0,9708	1,435	1,8054
LINDEMANN . . . .	5,51	9,93	0,497	1,136	0,2	0,5637	0,697	1,6997

<sup>1)</sup> KABOTH: Arch. f. Gynäkol. Bd. 121, S. 631. 1924.

<sup>2)</sup> NEUMANN u. HERRMANN: Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12 u. 42; Biol. Zeitschr. Bd. 43, H. 1. 1912.

<sup>3)</sup> LINDEMANN: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74, S. 819. 1913.

Es besteht also bereits physiologischerweise in der Schwangerschaft eine Hyperlipämie, eine Hyperlipoidämie und speziell Hypercholesterinämie.

Es sind sicherlich noch andere Fettarten als die genannten im Blute Schwangerer vermehrt. So fällt die Kobragifithämolyse, die durch ein dem Lecithin nahestehendes Lipoid ausgelöst wird, in der Schwangerschaft regelmäßig positiv aus. Über die anderen Fettarten ist uns noch nichts Näheres bekannt.

Der vermehrte Gehalt des Blutes an Neutralfett und an Lipoiden dient in erster Linie dazu, die Energie für die Aufbauvorgänge und für den Ablauf der Organfunktionen im mütterlichen und im kindlichen Körper zu liefern. Sodann findet in der Schwangerschaft ein reichlicher *Ansatz von Fett* im mütterlichen und im kindlichen Körper statt. Bei der Mutter sehen wir den Fettansatz insbesondere an den Bauchdecken, den Hüften, der Glutealgegend, der Vulva usw. Bei dem Kind findet namentlich in den letzten 3 Monaten ein außerordentlich starker Fettansatz statt, insbesondere ist das Fettpolster unter der Haut beim Neugeborenen ungewöhnlich stark entwickelt. Bei der Mutter dient ferner das Fett als Reserve, nicht nur in der Schwangerschaft, sondern namentlich auch für die Zeit des Wochenbettes und der Lactation, in der an den Stoffwechsel der Mutter besonders hohe Ansprüche gestellt werden. Auch das Kind benötigt Reserven, um über die Schädlichkeiten und Schwierigkeiten der ersten Ernährung hinwegzukommen.

Die Quelle des erhöhten Fettgehaltes im Blute und die Ursache des Fettansatzes bei der Mutter dürfen wir wohl in erster Linie in einer vermehrten Nahrungszufuhr und einer verminderten Muskeltätigkeit suchen. Erfahrungsgemäß ist der Appetit Schwangerer zumal in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft außerordentlich groß. In den letzten Monaten der Schwangerschaft werden körperliche Bewegungen wegen der Schwerfälligkeit und Schmerzhaftigkeit vielfach stark eingeschränkt.

Wenn wir uns also über einen Teil der Funktionen des erhöhten Fettgehaltes im Blute während der Schwangerschaft eine befriedigende Erklärung zu verschaffen vermögen, so ist unsere Kenntnis über die Genese und die Bedeutung der *Lipoiden und des Cholesterins* ganz im allgemeinen und während der Schwangerschaft im besonderen noch sehr wenig geklärt. Wir sehen in der Schwangerschaft eine starke Lipoidansammlung in den Nebennieren, im Ovar, in der Hypophyse, in geringerem Grade auch in der Thymus, der Thyreoidea, der Milz, dem Pankreas. Wir wissen jedoch nicht sicher, ob es sich bei dieser Lipoidansammlung um *gespeichertes* Lipoid handelt oder ob die fettartige Substanz von den Zellen dieser Organe selbsttätig gebildet wird. Sicher ist soviel, daß den Lipoiden in der Schwangerschaft eine große Bedeutung nicht nur für den Aufbau der in der Schwangerschaft hypertrophierenden Organe, für die Milchbereitung im Wochenbett — die Milch enthält ca. 0,138% Cholesterin (WACKER, BECK) — sondern daß ihnen auch noch andere nicht näher bekannte Funktionen zukommen. Die Lipoiden spielen als kolloide Körper bei dem vielfach veränderten physikochemischen Zustand der Zellen und der Säfte in der Schwangerschaft eine bedeutsame noch nicht genauer zu umschreibende Rolle. Nach den Untersuchungen von WESTPHAL<sup>1)</sup> trägt der Cholesteringehalt namentlich auch viel zur Regelung des Blutdruckes bei. FOLIN<sup>2)</sup> und FAUST<sup>3)</sup> konnten nachweisen, daß die Derivate des Cholesterins eine starke Einwirkung auf die Gefäße haben und FAUST zeigte,

<sup>1)</sup> WESTPHAL: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 110, H. 5 u. 6. 1925.

<sup>2)</sup> FOLIN: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 69, S. 1209. 1917.

<sup>3)</sup> FAUST: Darstellung und Nachweis tierischer Gifte. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden 1923. — FAUST: Tierische Gifte. In Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, 2. Hälfte, S. 1821. 1924.

daß bereits normalerweise Abkömmlinge des Cholesterins als „Gefäßhormon“ auf Herz und Gefäße einwirken. LEDERER<sup>1)</sup> fand mittels des Stalagmometers, daß die Oberflächenspannung des Serums gegen Ende der Schwangerschaft abnimmt und findet die Ursache in dem erhöhten Cholesteringehalt des Blutes.

Es ist klar, daß eine Änderung des Fettstoffwechsels, so wie wir ihn während der Schwangerschaft beobachten und wie er zur reibungslosen Erledigung der physiologischen Aufgaben des schwangeren Körpers wohl unumgänglich notwendig ist, eine andere Einstellung und eine gewisse Verschiebung in dem kolloidalen und physikochemischen Gleichgewicht des Körpers zur Folge hat, dessen Auswirkungen wir noch nicht genügend überblicken können, und die wohl gelegentlich auch zur Auslösung pathologischer Erscheinungen Veranlassung geben.

Immerhin steht heute schon soviel fest, daß in der Schwangerschaft der *Abbau des Fettes meist eine gewisse Schwäche* zeigt. Setzt man nämlich bei einer Schwangeren die Zufuhr der Kohlenhydrate nur soweit herab, daß bei Nichtschwangeren jede Wirkung ausbleibt, so kommt es in der Schwangerschaft zum Auftreten von Aceton im Urin und häufig auch zum Auftreten von dessen Vorstufen, der Acetessigsäure und der  $\beta$ -Oxybuttersäure [PORGES und NOVAK<sup>2)</sup>]. Das *leichte Auftreten von Acetonurie* in der Schwangerschaft ist bereits seit langem bekannt. Die Menge des ausgeschiedenen Acetons wechselt sehr stark je nach der Ernährung. Meist hält sich die alimentäre Acetonurie an der oberen Grenze des normalen. Die Annahme, daß die Vermehrung des Acetons nur bei dem intrauterinen Absterben der Frucht auftritt, ist unrichtig. Sie ist eine regelmäßige Erscheinung der Schwangerschaft und zeigt sich auch bereits in den ersten Monaten. Sie wird sogar von PORGES und NOVAK zur Stellung der Frühdiagnose der Schwangerschaft verwertet.

### Kohlehydratstoffwechsel.

Es ist schon lange bekannt [BLÖT<sup>3)</sup>, 1856], daß bei Schwangeren *sehr leicht spontan eine Ausscheidung von Zucker* im Harn auftritt. In den letzten Monaten der Schwangerschaft ist es meist Milchzucker, der aus der Brustdrüse resorbiert ins Blut übertritt. Aber auch Traubenzucker wird in einem größeren Prozentsatz im Harn nicht selten gefunden.

Verabreicht man eine amylaceenreiche Nahrung oder führt größere Mengen von Zucker zu — gewöhnlich geschieht die Prüfung mit 50 oder 100 g Traubenzucker — so stellt sich nach den zahlreichen Untersuchungen verschiedener Autoren eine stärkere Ausscheidung von Traubenzucker im Harn ein. Man findet diese *alimentäre Glykosurie* schon sehr frühzeitig und so häufig, daß nach einer zusammenfassenden Arbeit von NOTHMANN die Probe in 96% der Fälle positiv ausfällt. Man kann daher das Auftreten der alimentären Glykosurie mit einem gewissen Vorbehalt zur Diagnose einer bestehenden Schwangerschaft verwerten [FRANK<sup>4)</sup> und NOTHMANN].

Untersucht man den Blutzuckergehalt, so findet man sowohl bei der spontanen Glykosurie als auch bei der alimentären Zuckerausscheidung (sowohl ex saccharo als auch ex amylo), daß die Menge des Zuckers im Blut in den meisten Fällen keine Erhöhung zeigt. Wir müssen daraus schließen, daß es sich nur um eine erhöhte Durchlässigkeit des Nierenfilters, also um eine rein renale Glykosurie

<sup>1)</sup> LEDERER: Zentralbl. f. Gynäkol., November 1925.

<sup>2)</sup> PORGES u. NOVAK: Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40.

<sup>3)</sup> BLÖT: Cpt. rend., Oktober 1856.

<sup>4)</sup> FRANK: Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50, S. 1433.

und nicht um ein Versagen der Traubenzuckerassimilation handelt [NOVAK, PORGES, STRISOWER<sup>1</sup>]. Nur in einem Teil der alimentären Glykosurie ist im Blut der Traubenzucker erhöht. Für diese Fälle müssen wir eine Schwäche in dem komplizierten Apparat annehmen, der den Aufbau und die Speicherung der Kohlenhydrate besorgt (Leber, Pankreas, Schilddrüse, Hypophyse, sympathisches System). H. KÜSTNER<sup>2</sup>) konnte zeigen, daß auch das Corpus luteum einen gewissen Einfluß auf die Mobilisation des Zuckers ausübt. KÜSTNER fand nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch in der letzten Woche vor Eintritt der Menstruation den Blutzucker an der oberen Grenze des Physiologischen und konnte unter 23 prämenstruellen Frauen 21 mal eine Ausscheidung von Zucker im Harn beobachten. Im Tierexperiment konnte er durch Einspritzung von Corpus-luteum-Extrakt künstlich Glykosurie erzeugen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß in der Schwangerschaft das Nierenfilter für Traubenzucker ungewöhnlich durchlässig ist, und daß in vielen Fällen auch die Assimilationsgrenze für Traubenzucker herabgesetzt, also die Toleranz gegen Kohlenhydrate vermindert ist.

Die Verminderung der Dichtigkeit des Nierenfilters in der Schwangerschaft läßt sich auch mittels der *Phlorrhizinprobe* feststellen. Dosen, die bei Nichtschwangeren noch keinen Austritt von Zucker in den Harn zur Folge haben (0,002 g subcutan), rufen bei Schwangeren in ungefähr 80–90% eine Glykosurie hervor.

Für eine Schwäche in der Assimilation des Traubenzuckers während der Schwangerschaft spricht die *Adrenalinprobe*. Das Adrenalin mobilisiert den Traubenzucker, schüttet ihn in das Blut aus und bewirkt eine Hyperglykämie. Während bei Nichtschwangeren 0,5–1 ccm einer 1 promill. Lösung keine Hyperglykämie und keine Glykosurie auslösen, sehen wir bei Schwangeren dieses Ereignis fast regelmäßig auftreten. In 80–90% stellt sich Glykosurie ein. Wegen der Häufigkeit der Zuckerausscheidung nach der Adrenalin- und Phlorrhizinprobe kann man das Verfahren vielfach auch zur Stellung der Frühdiagnose der Schwangerschaft verwerten.

### Mineralstoffwechsel.

Seit man die Bedeutung der Ionenkonzentration für den normalen Ablauf biologischer Vorgänge erkannt hat, hat der Mineralstoffwechsel an Bedeutung zugenommen. In der Schwangerschaft werden an den Mineralstoffwechsel ungewöhnlich große Anforderungen gestellt. Das läßt sich am besten beurteilen, wenn man die gesamte Menge der anorganischen Substanzen, die im Laufe der Schwangerschaft von der Mutter auf das Kind übergehen, betrachtet. Nach den Untersuchungen von CAMERER und SÖLDNER enthält ein neugeborenes Kind bei einem Gewicht von 2850 g folgende Aschenbestandteile:

K <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> O	CaO	MgO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Mn <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Cl	SO <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	Summe
5,29	5,75	28,6	1,07	0,625	0,019	0,079	28,2	4,96	1,51	0,048	0,394	76,54 g

Man sieht aus der Tabelle, daß von den einzelnen Mineralien eine verschieden große Menge während der Schwangerschaft übergeht. Der Menge nach an erster Stelle steht das Calcium und der Phosphor.

<sup>1</sup>) NOVAK, PORGES u. STRISOWER: Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40; ref. Jahresber. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 26, S. 505. 1912; Zentralbl. f. klin. Med. Bd. 78, S. 413. 1913.

<sup>2</sup>) KÜSTNER, H.: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 35; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 1340; Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 30; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 62, S. 119.

Die von der Mutter auf den Fetus im Laufe der Schwangerschaft übergegangenen Stoffe stammen der Hauptsache nach aus der aufgenommenen Nahrung. Im allgemeinen enthält die gewöhnliche Kost eine hinreichende Menge von den zum Aufbau des fetalen Körpers notwendigen Aschenbestandteilen. Man darf sich den Übertritt der Substanzen nicht in dem Sinne vorstellen, daß die mit der Nahrung aufgenommenen und in das mütterliche Blut übergeführten anorganischen Substanzen direkt von dem mütterlichen Blut auf den Fetus übergingen. Es findet, wie wir das besonders gut für das Calcium nachweisen können, vielfach eine Verschiebung und Umlagerung innerhalb der mütterlichen Zellen und Organe statt. Auch kann es nicht zweifelhaft sein, daß die in der Nahrung enthaltenen anorganischen Substanzen vielfach nicht ausreichen, und daß in diesem Falle, da der Fetus gleich einem Parasiten die Nährstoffe gewaltsam an sich zieht, eine Verarmung des mütterlichen Organismus eintreten kann, wie das z. B. bei der Schwangerschaftsosteomalacie für das Calcium zutrifft.

Unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel der einzelnen Aschenbestandteile sind bisher noch recht mangelhaft. Es wird noch großer Arbeit bedürfen, um die klaffenden Lücken in unserem Wissen zu schließen. Die bisher vorliegenden Untersuchungen sind folgende:

1. *Eisen*. Im Verlaufe der Schwangerschaft gehen von der Mutter auf den Fetus 0,625 g  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  nach CAMERER und SÖLDNER über. Diese relativ große Menge bedarf der Fetus in erster Linie zum Aufbau seiner roten Blutkörperchen. Wie man mikroskopisch nachweisen kann, zerfallen an der Zottenoberfläche stets eine große Anzahl roter Blutkörperchen und auch im Blute Schwangerer läßt sich ein vermehrter Zerfall und im Harne größere Mengen von Eisen nachweisen. Es scheint demnach, als ob das auf den Fetus übergehende Eisen erst durch den Zerfall der roten Blutkörperchen frei wird. Die in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auf den Fetus übergehende Eisenmenge ist viel größer als im ersten Teil und am Ende der Schwangerschaft hat der Fetus eine ungewöhnlich große Menge Eisen in seinem Körper [BUNGE, ABDERHALDEN<sup>1</sup>]. BUNGE vertritt die Anschauung, daß eine solche Speicherung von Eisen im kindlichen Körper deshalb notwendig ist, weil die Milch der Mutter eine zu geringe Eisenmenge enthält; auf diese Weise speichere die Natur vorsorglich für die eisenarme Zeit der Brusternährung dieses wichtige Element. Aus den tierexperimentellen Untersuchungen von FETZER<sup>2</sup>) (Kaninchen) geht ferner hervor, daß, wenn bei dem Muttertiere der Gehalt der Nahrung an Eisen unter eine gewisse Grenze heruntergeht, auch bei dem Fetus ein Eisenmangel sich einstellt, sein Wachstum dadurch behindert wird und schließlich der intrauterine Fruchttod eintritt.

2. *Phosphor*. Sämtliche Untersuchungen über das Verhalten der Phosphorsäure ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) haben übereinstimmend ergeben, daß während der Schwangerschaft im Harn und im Kot *weniger Phosphor ausgeschieden* wird als sonst, und daß auch *eine Retention von Phosphor* in einem nicht ganz unerheblichen Maße stattfindet [ZANGEMEISTER<sup>3</sup>), SILLEVIS<sup>4</sup>), BAR, HOFFSTRÖM<sup>5</sup>), LANDSBERG<sup>6</sup>), JÄGERROOS<sup>7</sup>)]. HOFFSTRÖM konnte bei fortlaufenden Untersuchungen während 167 Tagen feststellen, daß im ganzen 56 g Phosphor aufgenommen wurden. Da-

<sup>1</sup>) ABDERHALDEN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, 187 u. 193.

<sup>2</sup>) FETZER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74, S. 542. 1913.

<sup>3</sup>) ZANGEMEISTER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 79 u. 81; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20, S. 550.

<sup>4</sup>) SILLEVIS: Acad. Proefschr. Leyden 1903.

<sup>5</sup>) HOFFSTRÖM: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 23, S. 326. 1910.

<sup>6</sup>) LANDSBERG: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 71, S. 163. 1912.

<sup>7</sup>) JÄGERROOS: Arch. f. Gynäkol. Bd. 67, S. 517. 1902.

von gingen 18,26 g auf das Kind, die Knochen, Blut und Eiweißkörperbildung und 38 g wurden von der Mutter retiniert.

3. *Schwefel*. Über den *Schwefel* liegen noch sehr wenig Untersuchungen vor. Nach den Befunden von HOFFSTRÖM und LANDSBERG findet sich im Harn eine verminderte Menge von Schwefel, was auf eine Retention von Schwefel schließen läßt. DENIS und KING fanden in 2 Fällen den Schwefelgehalt im Blute sehr stark vermehrt.

Der *Magnesiumstoffwechsel* ist von HOFFSTRÖM, PLASS und BERGER<sup>1)</sup> untersucht. HOFFSTRÖM fand, daß im Verlaufe der Schwangerschaft 2,4 g resorbiert werden, davon gehen 0,98 g auf den Fetus über; 1,42 g werden von der Mutter retiniert. PLASS und BERGER fanden im Blute mit Ausnahme der letzten 2 Monate hohe Magnesiumwerte (2,26 mg-% und 2,1 mg-% Mg).

Von besonderer Wichtigkeit ist die Kenntnis derjenigen Mineralstoffe, die hauptsächlich das osmotische Gleichgewicht des Blutes und der Körpersäfte herstellen, also das *Natrium*, *Kalium* und *Calcium*. Das Mischungsverhältnis dieser 3 Stoffe in der menschlichen Körperflüssigkeit ist konstant und verhält sich nach H. SCHADE<sup>2)</sup> ungefähr folgendermaßen:

$$\begin{array}{l} \text{Na : Ka : Ca} \\ \text{wie 100 : 2 : 2.} \end{array}$$

Über den Gehalt des Blutes an *Kalium* und über den Kaliumstoffwechsel während der Schwangerschaft sind bisher meines Wissens noch keine Untersuchungen vorgenommen.

Das Verhältnis des *Natriums* und speziell des Natriumchlorids ist bereits eingehender studiert. Das Natrium ist das Ion, das in erster Linie die Isotonie des Blutes und der Säfte aufrechterhält. Bei dem allgemein gebräuchlichen Zusatz von Kochsalz zu den Speisen steht dem schwangeren Körper stets eine genügende Kochsalzmenge zur Verfügung. Da das Natriumchlorid leicht resorbiert wird und wieder ebenso leicht ausgeschieden wird und sein Regulationsmechanismus sehr exakt arbeitet, sollte man annehmen, daß auch in der normalen Schwangerschaft keine Schwankungen in dem Natriumchloridgehalt vorkommen. Nach den Untersuchungen von ZANGEMEISTER<sup>3)</sup> scheint das jedoch nicht der Fall zu sein. Er fand folgenden Natriumchloridgehalt:

Nichtschwangere Frauen . . . . .	6,10%
Schwangere Frauen . . . . .	6,5 %
Kreißende . . . . .	6,62%
Wöchnerinnen . . . . .	6,32%

Es ist also der Kochsalzgehalt des Serums in der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett erhöht.

Im Gegensatz dazu stehen freilich die Untersuchungen desselben Autors über die Gefrierpunktniedrigung und das spezifische Gewicht des Blutserums.

	Gefrierpunkt- erniedrigung	Spezifisches Gewicht
Nichtschwangere Frauen . . . . .	— 0,55	1030
Schwangere Frauen . . . . .	— 0,533	1025
Kreißende . . . . .	— 0,536	1026
Wöchnerinnen . . . . .	— 0,548	1028

<sup>1)</sup> PLASS u. BERGER: Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. Bd. 6, S. 427. 1923.

<sup>2)</sup> SCHADE, H.: Die physikalische Chemie in der innern Medizin. Dresden 1921; Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1497.

<sup>3)</sup> ZANGEMEISTER: Zitiert auf S. 483.

Da das Natriumion in erster Linie zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts beiträgt, spricht die Erniedrigung des Gefrierpunkts und die Verminderung des spezifischen Gewichtes des Blutes gegen einen erhöhten NaCl-Gehalt.

Zur Klärung der Frage sind also noch dringend weitere Untersuchungen notwendig. Bei Vorhandensein von Ödemen wird, wie zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen haben, eine größere Menge von Kochsalz ungefähr parallelgehend mit der Menge des zurückgehaltenen Wassers im Gewebe retiniert. Beim Verschwinden der Ödeme findet zugleich mit der Wasserausscheidung auch Ausscheidung einer entsprechenden Menge von Natriumchlorid statt.

Besonders große Anforderungen werden während der Schwangerschaft an den *Calciumstoffwechsel* gestellt. Das geht schon aus dem Umstand hervor, daß von allen Mineralstoffen Calcium in der größten Menge von der Mutter auf den Fetus übergeht. In der Nahrung ist im allgemeinen so viel Calcium enthalten, daß der erhöhte Bedarf der Mutter gedeckt werden kann. Es scheint aber, und darauf weisen namentlich auch verschiedene klinische Erfahrungen hin, daß das durchaus nicht immer der Fall ist. Es kommt auch nicht nur auf die Menge des mit der Nahrung angebotenen Kalkes an, von noch größerer Wichtigkeit ist der Umstand, ob der mütterliche Körper imstande ist, das Calcium richtig zu verwerten, und ob die den Calciumstoffwechsel regulierenden Einrichtungen reibungslos funktionieren. Es findet in der Schwangerschaft im mütterlichen Körper eine ungewöhnlich starke Umlagerung von Kalk und ein Anbau statt. Wir sehen in der Schwangerschaft die osteoiden Säume an der Symphyse, an dem Kreuzhüftbeingelenk, an der Rippenknorpelgrenze auftreten. Wir beobachten die Osteophytenbildung am Schädeldach. Wir stellen fest, daß in der Placenta gegen Ende der Schwangerschaft manchmal recht erhebliche Mengen von Calcium und in geringerem Grade auch im Corpus luteum sich vorfinden. Die physiologische Bedeutung speziell der Osteophyten und auch der Kalk-einlagerungen in der Placenta ist uns noch völlig unklar.

In einem während 167 Tagen fortlaufend untersuchten Fall konnte HOFFSTRÖM<sup>1)</sup> eine gesteigerte Resorption des Calciums der Nahrung ähnlich wie bei dem Phosphor und dem Magnesium und eine verminderte Ausscheidung durch Harn und Kot feststellen. Er fand eine Retention namentlich in den letzten Monaten der Schwangerschaft. Sie betrug für den mütterlichen Körper 4,2 g CaO, d. h. den 8. Teil der in der ausgetragenen Frucht enthaltenen Menge von Calcium (31 g CaO). Es wäre dringend erwünscht, festzustellen, ob im allgemeinen in der Schwangerschaft eine Retention von Kalk im mütterlichen Organismus stattfindet oder ob nicht doch öfters bei den starken Anforderungen eine Calciumverarmung sich einstellt, worauf manche klinischen Symptome hinweisen.

Die Untersuchungen des *Kalkgehaltes des Blutes* haben uns darüber wenig Aufschluß gebracht. Die Untersuchungsergebnisse widersprechen sich vielfach. LAMERS, ADLER, LINZENMEIER, JANSSEN, DENIS und KING und auch KEHRER in seinen Untersuchungen, konnten keine Veränderung des Blutkalkgehaltes oder eher eine Vermehrung finden. Dagegen konnte KEHRER in späteren Untersuchungen die von zwei Chemikern ausgeführt wurden, ebenso PLASS und BOGERT, MORLEY und SILLEVIS eine deutliche *Verminderung des Blutkalkspiegels* feststellen. Bei Hochschwangeren beträgt der Blutkalkgehalt nach KEHRER 9,22–9,25 mg CaO, bei Stillenden 8,96–9,29 mg CaO gegenüber 10,18 CaO bei nichtschwangeren Personen. Unter der Geburt sinken die Werte noch tiefer herab. Es scheint also nach diesen Untersuchungen, daß bei Hoch-

<sup>1)</sup> HOFFSTRÖM: Zitiert auf S. 483.

schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen die Menge des im Blute zirkulierenden Kalkes vermindert wird. Weitgehende Schlüsse lassen sich daraus noch nicht ziehen. Bei der starken Abgabe von Calcium an den Fetus ist eine solche Verminderung des zirkulierenden Calciums an sich nicht auffallend. Wichtiger wäre es festzustellen, ob tatsächlich eine Verarmung des mütterlichen Organismus und der Zellen an Calcium während der Schwangerschaft stattfindet. Bei der Wichtigkeit des Calciums für den normalen Ablauf des Zellgeschehens, bei der Bedeutung dieses Elements für die Festigung der Zellmembran, für die Erregbarkeit der Nervenzellen wären solche Feststellungen von großer Bedeutung. Die Gelüste Schwangerer nach Kalk oder Kreide, das häufige Auftreten von Zahncaries in der Schwangerschaft, die erhöhte Disposition zur Entwicklung der Osteomalacie weisen auf ein solches gelegentliches Versagen hin. Wenn man annimmt, daß die in der Schwangerschaft festgestellte gesteigerte galvanische Nervenmuskeleregbarkeit (L. SEITZ) mit dem verminderten Calciumgehalt durch Vermittlung der Epithelkörperfunktion zusammenhängt und wenn man der Ansicht ist, daß die mangelnde Dichtigkeit der Gefäßendothelien und des Nierenfilters (Häufigkeit des Schwangerschaftshydrops) mit einer Verminderung der die Zellmembran dichtenden Calciumionen zusammenhängt, so wird man geneigt sein, in der Schwangerschaft eine Calciumhypoionie nicht nur im Blute, sondern auch in den Zellen anzunehmen.

### Körpergewicht.

Das Körpergewicht schwangerer Frauen nimmt kontinuierlich mit der Dauer der Schwangerschaft zu. Am stärksten ist die Zunahme in den letzten 3 Monaten, in denen der Körper nach den Beobachtungen von ZANGEMEISTER täglich im Mittel 58 g, also in der Woche 405 g zunimmt. Die gesamte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft beträgt durchschnittlich 9,5 kg (DAVIS), in den letzten 3 Monaten allein 6 kg (nach KRÜGER). Diese beträchtliche Gewichtszunahme erklärt sich nicht allein durch das Wachstum von Fetus und Placenta und Uterus, ein nicht geringer Teil kommt auf die übrigen Organe des weiblichen Körpers. ZANGEMEISTER konnte zeigen, daß das Körpergewicht in den letzten 2—4 Tagen vor der Geburt regelmäßig abnimmt, im Durchschnitt ungefähr 1 kg. Andere Untersucher [LORENZEN<sup>1</sup>], NEBEL<sup>2</sup>] vermissen eine Gewichtsabnahme kurz vor Eintritt der Geburt, andere, wie BENDA<sup>3</sup>), fanden die Gewichtsabnahme in einem geringeren Prozentsatz. Immerhin kann jetzt als sicher festgestellt gelten, daß in rund drei Viertel aller Schwangeren physiologischerweise ein *terminaler Gewichtssturz* eintritt, der die nahende Geburt anzeigt. MAHNERT<sup>4</sup>) fand als eine der Ursachen dieses Gewichtssturzes eine Steigerung in dem Stickstoffumsatz, KNIPPING<sup>5</sup>) führt die Erscheinung auf die veränderte Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens zurück, die auch eine vermehrte Wasserausscheidung zur Folge hat.

### Knochensystem.

Das Knochensystem wird in der Schwangerschaft in mannigfaltiger Weise beeinflußt, am stärksten an den Beckenknochen, die unter dem hyperämisierenden Einfluß der Genitalsphäre stehen. Die Kapselbänder und die Synovialmembran der Symphyse und der Kreuzhüftfuge und der Knorpel der Symphyse zeigen

<sup>1</sup>) LORENZEN: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 84, S. 426. 1921.

<sup>2</sup>) NEBEL: Med. Klinik 1922, Nr. 11, S. 339.

<sup>3</sup>) BENDA: Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 16, S. 560.

<sup>4</sup>) MAHNERT: Arch. f. Gynäkol. Bd. 121, S. 620. 1924.

<sup>5</sup>) KNIPPING: Arch. f. Gynäkol. Bd. 116, S. 521. 1923.

eine stärkere Blutfülle, eine seröse Durchtränkung und Auflockerung, die Bänder nach LÖSCHKE<sup>1)</sup> eine Verstärkung durch neues Wachstum ihrer Elemente und eine größere Dehnbarkeit. In der Mitte des Symphysenknochens kommt es zu Erweichungen, unter der Geburt nach LÖSCHKE<sup>1)</sup> regelmäßig zu kleinen Spaltbildungen. An der Symphyse und im geringeren Grade auch an den Kreuzhüftfugen bilden sich Zonen neuen Knochengewebes. LÖSCHKE<sup>1)</sup> fand bei Erstgebärenden an der Symphyse eine einseitige Verbreiterung des Knochens von 5—8 mm, also für die ganze Symphyse 10—16 mm, bei Mehrgebärenden auf der einen Seite bis zu 10, also beiderseits bis zu 20 mm. Es resultiert daraus eine bereits in der ersten Schwangerschaft eintretende und in den späteren Graviditäten sich vermehrende Verbreiterung der Spannung des Beckens und eine Vergrößerung der Fläche der Beckeneingangsebene von 5,5—8,8 qcm bei Erstgebärenden, bis zu 15,4 qcm bei Mehrgebärenden. Im Wochenbett geht diese Verbreiterung wieder etwas zurück. Durch die starke Auflockerung nimmt die Beweglichkeit in der Hüftkreuzfuge etwas zu. Es läßt sich deshalb durch Anwendung der WALCHERSchen Hängelage eine Verlängerung der Conjugata vera um 0,5—1 cm und durch Anwendung der maximalen Steinschnittlage eine geringe Erweiterung des geraden Durchmessers des Beckenausgangs erreichen.

Der Einfluß der Gravidität auf die Knochen macht sich aber auch noch außerhalb des Beckens bemerkbar. An der Knorpelgrenze der Rippen treten allerdings im Vergleich zur Symphyse viele schmalere Zonen neugebildeten Knochengewebes. Ganz merkwürdig sind die seit ROKITANSKY<sup>2)</sup> bekannten Bildungen der Osteophyten an der Innenfläche des Schädeldaches im Stirn- und Parietalteil bei ungefähr der Hälfte aller Schwangeren. Mittels der stereoskopischen Röntgenaufnahme gelingt es schon bei der Lebenden, in 33% aller Schwangeren die Osteophyten nachzuweisen [E. DREYFUSS<sup>3)</sup>]. Im Verlaufe des Wochenbettes pflegen die Gebilde eine geringe Rückbildung zu erfahren.

Durch die Zunahme des Gewichtes und andere Verteilung der Körperlast erfahren die Knochen und Gelenke des unteren Teiles der Wirbelsäule, des Beckens und der unteren Extremitäten eine starke Belastung. Durch das Vornüberhängen des hochschwangeren Uterus zeigt die Wirbelsäule im Lumbalteil eine starke Lordose, der obere Teil der Wirbelsäule ist stark nach hinten geneigt (stolzer Gang der Schwangeren). Durch die starke Dehnung der Hüftkreuzfuge können lumbagoähnliche, durch Zerrung des Hüftgelenkes coxalgieähnliche Schmerzen ausgelöst werden. An den unteren Extremitäten beobachtet man infolge der starken Belastung häufig Auftreten von Plattfuß oder Knickfuß [PREISER<sup>4)</sup>].

### Herz- und Gefäßsystem.

Exakte Perkussion, genaue anatomische Messungen am Herzen verstorbener Schwangerer und während der letzten 3 Jahrzehnte sorgfältige Röntgenaufnahmen haben nunmehr mit Sicherheit ergeben, daß das Herz während der Schwangerschaft eine geringe Hypertrophie erfährt. Das Herz zeigt wie viele andere Organe eine physiologische Schwangerschaftsreaktion. Die Massenzunahme des Herzens ist ungefähr proportional der Zunahme des Körpergewichtes während der Schwangerschaft. Diese Hypertrophie vollzieht sich langsam im Verlaufe von 9 Monaten. Das Herz wird dadurch allmählich auf die Höchstleistung, die es während der Geburt zu vollbringen hat, vorbereitet. Nur dann, wenn der Herz-

<sup>1)</sup> LÖSCHKE: Arch. f. Gynäkol. Bd. 96, S. 525. 1912.

<sup>2)</sup> ROKITANSKY: Handb. d. pathol. Anat. 1844, S. 237.

<sup>3)</sup> DREYFUSS, E.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 115, S. 126. 1922.

<sup>4)</sup> PREISER: Statische Gelenkerkrankungen. Stuttgart: Enke 1911.

muskel erkrankt ist oder schwere Allgemeinerkrankungen vorliegen, kommt es vor, daß das Herz die notwendige Massenzunahme nicht aufbringt. Im Wochenbett erfolgt wiederum eine geringe Involution der überschüssigen Masse.

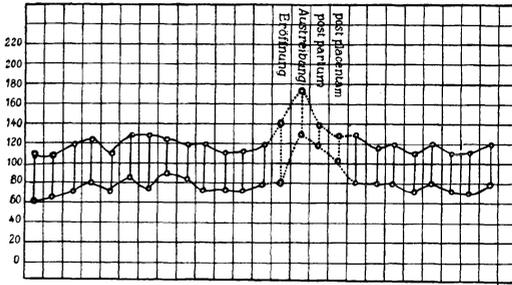


Abb. 237. Normale Blutkurve von anderem Typus: In der Schwangerschaft normaler Blutdruck und nur geringe Vergrößerung der Amplitude, unter Geburt Blutdruck gesteigert auf 180 mm Hg. (in den Wehenpausen gemessen, Wehenzacken weggelassen), mit leichter Verschmälerung der Amplitude. (Aus Döderleins Handb. d. Geburtsh. Bd. II, 2. Aufl.)

dadurch soll das blasende oder hauchende systolische akzidentelle Geräusch ausgelöst werden, das wir bei 10–20% aller Schwangeren finden.

Der *Blutdruck* ist in der Schwangerschaft im allgemeinen nicht erhöht, nur in den letzten 3 Monaten kommen manchmal geringe Blutdrucksteigerungen

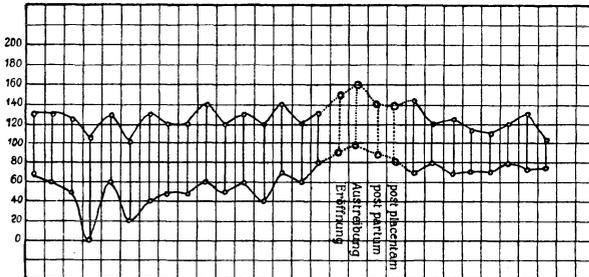


Abb. 238. Normale Blutdruckkurve einer I-para, mehrere Wochen vor der Geburt, unter der Geburt und im Wochenbett, zeigt in der Schwangerschaft normale Höhe, aber eine auffallend große Amplitude (Differenzen zwischen Systole und Diastole bis zu 85 mm Hg.); unter der Geburt Verschmälerung der Amplitude, im Wochenbett normale Werte. Blutdruck unter der Geburt auf 160 erhöht, in der Wehenpause gemessen, die Wehenzacken sind weggelassen. (Aus Döderleins Handb. d. Geburtsh. Bd. II, 2. Aufl.)

Die *Arterien und Capillaren* des Uterus und der Beckenorgane erfahren in der Schwangerschaft eine hochgradige Veränderung. Die Lumina der Gefäße des Uterus sind um ein Vielfaches vergrößert, die Wände verdickt und verstärkt. Auch die kleineren Gefäße und die Capillaren werden in ihren Lumen weiter und ermöglichen dadurch eine bessere Blutversorgung des Gewebes. An den

In den letzten Monaten der Schwangerschaft erfährt das Herz durch den Hochstand des Fundus und das Hochdrängen des Zwerchfells eine Verlagerung, es wird stärker an die Brustwand gedrückt und seine Längsachse wird mehr schräg gestellt. Dadurch kann bei der Perkussion eine Vergrößerung des Herzens vorgetäuscht werden. Bei der Verlagerung des Herzens entsteht nach LINK<sup>1)</sup> auch eine leichte Abknickung der großen Gefäße nahe ihrer Abgangsstelle und

vor. Dagegen zeigt der Blutdruck eine ungewöhnlich starke Labilität und reagiert namentlich auf psychische Einflüsse stark. Charakteristisch für den Blutdruck einer Schwangeren ist ferner seine große Amplitude. Sie weist auf eine Änderung in der Gefäßspannung hin. (Abb. 237 u. 238.)

Der *Puls* zeigt in der Schwangerschaft eine gesteigerte Labilität. Man suchte sie durch thyreotoxische Einflüsse zu erklären. Doch ist der Grund wohl mehr in der allgemeinen Umstellung des vegetativen Nervensystems zu suchen.

<sup>1)</sup> LINK: Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 15, S. 777.

Veränderungen nehmen auch Arterien und Capillaren der übrigen Geschlechtsorgane, der Beckenorgane, der Brüste, der Bauchwand und im geringen Grade wohl die meisten Gefäße des Körpers teil; denn wir wissen, daß bei Operationen der Blutverlust der durchgeschnittenen Gefäße an von den Genitalien entfernten Stellen größer als außerhalb der Schwangerschaft ist. Wir müssen diese morphologischen Strukturveränderungen der Arterien und Capillaren auch bei der Funktion in Betracht ziehen. Der positive Ausfall des Endothelsymptoms, d. h. Auftreten von feinsten Blutungen am Unterarme bei venöser Stauung des Oberarmes weist darauf hin, daß die Durchlässigkeit der Endothelien an den Kittlinien größer ist. Auch der Einfluß des *nervösen Vasomotorenapparates* auf die kleinen Arterien und Capillaren ist verändert. Die bei der Frau gegenüber dem Manne an sich schon bestehende gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit vergrößert sich in der Schwangerschaft noch weiter. Wir können das an dem häufigen Auftreten von Erröten und Erblassen, an der ausgesprochenen Dermographia rubra und alba, an der Bildung von vasomotorischen Ödemen in Form von angioneurotischen und QUINCKESCHEN Ödemen feststellen. Durch die capillarmikroskopischen Untersuchungen an Finger- und Zehenspitzen ist ferner nachgewiesen [HINSELMANN<sup>1</sup>), NEVERMANN<sup>2</sup>)], daß in ca. 60% aller Schwangeren eine mäßige Verlangsamung der Capillarströmung vorhanden ist, die zuweilen zu Unterbrechung des Blutstromes, zum Zusammenballen der roten Blutkörperchen oder gar zur Rückstauung des venösen Blutes in den arteriellen Schenkel führt. Infolge dieser Stauung kommt es bei Hochschwangeren leicht zu Ödemen in dem Unterhautzellgewebe, in den Papillen, manchmal auch zu geringen capillären Blutaustritten [HINSELMANN<sup>3</sup>)]. Der Capillardruck ist in der Schwangerschaft nach GRZECOWIAK<sup>4</sup>) nicht verändert.

Mit Störungen in der Blutzirkulation hängt auch das *Auftreten von Ödemen* zusammen. In jeder Schwangerschaft zeigt die Haut eine starke Durchblutung und einen höheren Grad von Succulenz. Diese Vollsäftigkeit der Haut führt an dazu disponierten Stellen recht häufig zu leichten Ödemen. Das ist in erster Linie an den Unterschenkeln und speziell an den Knöcheln der Fall. Bei 90% aller Schwangeren findet man nach ZANGEMEISTER<sup>5</sup>) am Ende der Zeit leichte hydropische Schwellungen um die Knöchel, auch an der Bauchhaut läßt sich bei Hochschwangeren eine stärkere wässrige Durchtränkung nachweisen, die man an dem glänzenden Aussehen der Haut und an dem Stehenbleiben von Eindrücken des Hörrohres leicht erkennen kann. In pathologischen Fällen nimmt die Wasseransammlung im subcutanen Bindegewebe viel höhere Grade an und führt zur Ausbildung typischer Ödeme. Auch hiervon werden in erster Linie die unteren Extremitäten, aber auch die Vulva und die Unterbauchgegend, vielfach auch sämtliche Hautpartien des ganzen Körpers befallen. Es ist auf Grund dieser Erfahrungen berechtigt, anzunehmen, daß bereits in der normalen Schwangerschaft eine Veränderung der Capillaren und des Bindegewebsapparates in der Weise besteht, daß man von einer allgemeinen Ödemereitschaft (ZANGEMEISTER) oder von einem latenten Gewebshydrops (H. STRAUSS) sprechen kann.

Ganz besonders stark sind die Veränderungen, die wir an den *Venen* beobachten. Da der Rückfluß des Blutes aus den unteren Extremitäten durch den

<sup>1</sup>) HINSELMANN: Zentralbl. f. inn. Med. 1922, Nr. 38, S. 617.

<sup>2</sup>) NEVERMANN: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 19.

<sup>3</sup>) HINSELMANN: Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, S. 1361.

<sup>4</sup>) GRZECOWIAK: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 128. 1924.

<sup>5</sup>) ZANGEMEISTER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 49 u. 81. 1903; Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 5, S. 310. 1901.

Druck des schwangeren Uterus erschwert ist und die Venen durch ihren anatomischen Bau (klappenlos) und durch die statischen Verhältnisse an sich zur Erweiterung geneigt sind, so sind Erweiterungen der Venen an den Unter- und seltener auch an den Oberschenkeln eine recht häufige Erscheinung. Man findet bei rund der Hälfte aller Schwangeren erweiterte Venen an den unteren Extremitäten, aber auch an der Vulva sieht man nicht selten große Konvolute varikös erweiterter Venen. Es sind also von der Erweiterung hauptsächlich die Körperteile, die ihr Blut nach der Cava inferior senden, von Venenerweiterungen befallen. Doch sieht man auch an anderen Körpergegenden, z. B. an der Brust, stärkere Ausbildung der Venen. Die Ursache der stärkeren Venenerweiterung an den unteren Extremitäten ist, wie bereits betont, in erster Linie durch mechanische Momente bedingt, jedoch keineswegs ausschließlich; denn man sieht eine Erweiterung der Venen bereits zu einem Zeitpunkt auftreten, in dem von einem Druck des graviden Uterus auf die rückführenden Venen noch keine Rede sein kann. B. FISCHER<sup>1)</sup> fand an der Venenwand die elastischen Elemente geschwächt oder zerstört. Auch spielen bei der Entstehung sicherlich Veränderungen des Blutes, toxische Schädigungen, Schwächung und Lähmung der sympathischen Nervenfasern in der Gefäßwand eine Rolle. Diese Veränderungen der Venen sind es wohl auch, die die Disposition zu dem gehäuften Auftreten von Thrombosen, namentlich nach der Geburt, abgeben.

### Blut.

Wenn man die zahlreichen und mühsamen Untersuchungen über die morphologischen Bestandteile des Blutes in der Schwangerschaft zusammenfaßt, so kann man als positives Ergebnis feststellen, daß in der Schwangerschaft die *Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt sich an der oberen Grenze des Normalen bewegt und in den letzten Monaten der Schwangerschaft eine leichte Vermehrung aufweist*. Die Ursache ist in einer gesteigerten Tätigkeit der hämatopoetischen Apparate zu suchen. Darauf weist auch die Tatsache hin, daß eine große Anzahl von Untersuchern die *Zahl der jungen und unreifen Erythrocyten* im Blute Schwangerer *vermehrt* gefunden hat.

Auch die *weißen Blutkörperchen* zeigen in der Schwangerschaft eine *Vermehrung* (Schwangerschaftshyperleukocytose), am stärksten unter der Geburt (Geburtshyperleukocytose). Die Vermehrung beschränkt sich fast ausschließlich auf die *neutrophilen polynucleären Leukocyten*. Es findet eine Verschiebung des Blutbildes nach links statt. Die Lymphocyten, die großen mononucleären, die eosinophilen und die Mastzellen scheinen nicht verändert zu sein. Das weiße Blutbild hat in manchem eine große Ähnlichkeit mit dem bei Carcinomen, Infektionserkrankungen, nach Verabreichung von sympathicotonischen Mitteln.

Es ist schon lange bekannt, daß Gebärende Blutverluste besser ertragen als nichtschwangere Frauen und Männer. Der Grund ist in erster Linie darin zu suchen, daß die *Gesamtmenge des Blutes* in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, besonders in den letzten Monaten, nicht unerheblich vermehrt ist. Diese *Schwangerschaftsplethora oder Polyhämie* zeigt starke individuelle Schwankungen, je nach der Reaktionsfähigkeit des betreffenden Organismus auf den Schwangerschaftsreiz. Prozentual am stärksten sind die unteren Extremitäten mit Blut versorgt [FICK<sup>2)</sup>]. Das *spezifische Gewicht des Blutes* zeigt während der Schwangerschaft eine Verminderung. Nach den Untersuchungen von ZANGEMEISTER<sup>3)</sup>,

<sup>1)</sup> FISCHER, B.: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 70, S. 195. 1904.

<sup>2)</sup> FICK: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 65, S. 137. 1924.

<sup>3)</sup> ZANGEMEISTER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 49, S. 92; Bd. 78, S. 325; Bd. 81, H. 2.

DE CRINIS<sup>1)</sup> und MAHNERT<sup>2)</sup>) hängt die Verminderung des spezifischen Gewichtes mit einem größeren Wasserreichtum des Plasmas und des Serums zusammen. Die Menge des Serumeiweißes ist vermindert, dagegen die Menge der morphologischen Elemente nicht. Es besteht also in der Schwangerschaft ein leichter Grad von *Hydrämie* oder richtiger *Hydroplasmie*.

Die *Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen* ist in der Schwangerschaft *vermehrt*. Von Monat zu Monat tritt eine stärkere Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit ein, deutlich schon in den ersten Monaten wahrzunehmen, am stärksten am Ende der Schwangerschaft ausgeprägt [FAHREUS, LINZENMEIER<sup>3)</sup>].

Die *Eiweißkörper des Blutserums* erfahren in der Schwangerschaft eine *Verschiebung*. Die grob dispersen Fraktionen, das *Fibrinogen* und die *Globuline*, sind in der Schwangerschaft im Serum *vermehrt*, *Albumine* dagegen *vermindert*. Nach KABOTH<sup>4)</sup> beträgt der Globulinanteil bei Nichtschwangeren etwa 30 bis 40% der Serumeiweißkörper, bei Schwangeren dagegen steigt der Mittelwert auf 42,3% an. Die Erhöhung des Fibrinogens im Blute Schwangerer ist schon seit langem bekannt [NASSE<sup>5)</sup>, DIENST<sup>6)</sup> usw.] und ist auch durch die neueren Untersuchungen von KABOTH<sup>7)</sup> bestätigt worden, der den Fibrinogengehalt an der oberen Grenze des Normalen im Mittel 0,21% gefunden hat. Mit der Erhöhung des Fibrinogens hängt wohl auch teilweise die große Neigung Schwangerer und Wöchnerinnen zu Thrombosenbildung zusammen.

Die *Blutgerinnungszeit* ist nach den Untersuchungen der meisten Autoren nicht verändert. MATHES<sup>8)</sup> und PREVORSKY<sup>9)</sup> haben sie verkürzt gefunden.

Auch betreffs der *Viscosität des Blutes* lauten die Angaben widersprechend. Nach der Ansicht der einen ist die Viscosität vermehrt, nach der der anderen vermindert.

Eine besondere Aufmerksamkeit wurde in der letzten Zeit der *Reaktion des Blutes* in der Schwangerschaft geschenkt. Die Untersuchungsergebnisse zeigen starke Divergenzen, doch scheint es nach den neuesten Untersuchungen von HASSELBALCH und GAMMELTOFT<sup>10)</sup>, BOCKELMANN und ROTHER<sup>11)</sup>, MAHNERT<sup>12)</sup> mit verschiedenen Methoden doch recht wahrscheinlich, daß in der Schwangerschaft und namentlich unter der Geburt *eine leichte Acidosis* vorhanden ist. Schon in den letzten Wochen der Schwangerschaft ist diese Säureüberladung des Blutes nach MAHNERT<sup>13)</sup> so groß, daß auch eine gesteigerte Atemtätigkeit nicht mehr zu ihrer Überwindung ausreicht.

Über das *Verhalten der blutbildenden Organe*, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen in der Schwangerschaft sind beim Menschen noch keine einwandfreien beweiskräftigen Beobachtungen vorhanden. Nach den bisherigen Untersuchungen,

<sup>1)</sup> DE CRINIS: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 99, S. 131.

<sup>2)</sup> MAHNERT: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 110. 1920; Arch. f. Gynäkol. Bd. 114, S. 168. 1921.

<sup>3)</sup> LINZENMEIER: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 37, S. 115. 1923.

<sup>4)</sup> KABOTH: Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 13, S. 498; 1913, Nr. 26.

<sup>5)</sup> NASSE: Das Blut. Bonn 1836; Arch. f. gemischte Arb. 1853; Arch. f. Gynäkol. Bd. 10, S. 315. 1876.

<sup>6)</sup> DIENST: Volkmanns klin. Vortr. Bd. 342, S. 794; Arch. f. Gynäkol. Bd. 96, S. 153. 1912.

<sup>7)</sup> KABOTH: l. c.

<sup>8)</sup> MATHES: Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 36.

<sup>9)</sup> PREVORSKY: Ref. Ber. üb. d. ges. Gynäkol. u. Geburtsh. Bd. 3, H. 8, S. 429. 1924.

<sup>10)</sup> HASSELBALCH u. GAMMELTOFT: Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 206. 1915.

<sup>11)</sup> BOCKELMANN u. ROTHER: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 86, H. 2.

<sup>12)</sup> MAHNERT: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 110. 1920.

<sup>13)</sup> MAHNERT: Arch. f. Gynäkol. Bd. 114, S. 168. 1921.

namentlich an trächtigen Tieren und nach den im Blute Schwangerer festgestellten Veränderungen, *scheint es, daß besonders die myeloide, weniger die lymphoide Tätigkeit der blutbereitenden Organe etwas gesteigert ist.*

### Magen und Darmkanal.

Es ist ohne weiteres begreiflich, daß durch den von Monat zu Monat weiter in die Bauchhöhle hinaufsteigenden Uterus Darm und Magen eine Veränderung in ihrer Lage erfahren. Relativ gering und nur auf den *Dickdarm* beschränkt ist die Dislokation in den ersten 4 Monaten. Sobald aber der Uterus das kleine Becken verlassen hat, werden die ihm vorgelagerten Därme weiter hinauf verschoben. Das *Colon transversum* wird nach oben geschoben und ist bei der hochschwangeren Gebärmutter in den Raum zwischen Fundus und dem linken Leberlappen verlagert, meist von der vorderen Bauchwand abgeschoben und um seine quere Achse leicht gedreht. Besonders wichtig ist die Verdrängung des *Coecum mit dem Wurmfortsatz*. Durch die Untersuchungen von WALDEYER, FÜTH<sup>1)</sup> u. a. wissen wir, daß das Coecum mit dem Wurmfortsatz mit der Dauer der Schwangerschaft immer höher in die Bauchhöhle hinaufgeschoben wird und am Ende der Schwangerschaft im oberen Teil der Bauchhöhle stark gegen die Leber verschoben wird und der Uteruswand dicht anliegt. Bei dieser Verlagerung weit in die Bauchhöhle hinein und bei der innigen Berührung mit dem stark hyperämischen Uterus läßt sich begreifen, daß auftretende Blinddarmentzündungen in der Schwangerschaft besonders gefährlich sind. Die *Dünndarmschlingen* werden von dem hochschwangeren Uterus weit nach oben und hinten in die Zwerchfellaushöhlung hinaufgetrieben. Auch der *Magen* erfährt in den letzten Monaten eine Dislokation, die aber, wie Röntgenuntersuchungen gezeigt haben, starken Schwankungen unterworfen ist. Auch die *großen parenchymatösen Organe* der Bauchhöhle, wie Leber, Milz, Pankreas und rechte Niere, erleiden eine leichte Verschiebung und eine gewisse Lockerung ihrer Aufhängeapparate.

### Motilität und Sekretion des Magens und Darmes.

Während früher E. KEHRER<sup>2)</sup> in seinen Untersuchungen in den letzten 3 Monaten in 16,6% eine motorische Insuffizienz festgestellt hat, haben neuere Untersuchungen von WESTPHAL<sup>3)</sup>, BACIALLI<sup>4)</sup> ergeben, daß der Magen in der Schwangerschaft eine *erhöhte Motilität* zeigt, die durch eine Vagushypertonie ausgelöst wird. Die röntgenologischen Untersuchungen von SCHUBERT<sup>5)</sup> stellten eine Formveränderung des Magens fest, die weniger durch mechanischen Druck als durch erhöhten Tonus der Muskulatur zustande kommt. Betreffs des *Salzsäuregehaltes* haben E. KEHRER<sup>2)</sup> bei 60, KRAHMER und PETERSEN<sup>6)</sup> bei 90 Schwangeren übereinstimmend gefunden, daß schon in den ersten Monaten und während der ganzen Dauer der Schwangerschaft in der Mehrzahl der Fälle die Menge der Salzsäure herabgesetzt ist [bei KRAHMER und PETERSEN<sup>6)</sup> in 86%], also eine Neigung zu *Subacidität* besteht, die im unmittelbaren Anschluß an die Geburt und in den ersten Tagen des Wochenbettes höhere Grade erreicht, um dann allmählich zur Norm zurückzukehren. KRAHMER und PETERSEN<sup>6)</sup> fanden ferner, daß auch die Menge des abgesonderten *Pepsins* vermindert ist.

1) FÜTH: Arch. f. Gynäkol. Bd. 76, H. 3, S. 527. 1905; Med. Klinik 1913, Nr. 39; Arch. f. Gynäkol. Bd. 101, H. 2.

2) KEHRER, E.: Habilitationsschr. KARGER. Berlin 1905.

3) WESTPHAL: Zitiert auf S. 493.

4) BACIALLI: Ann. di ostetr. e ginecol. 1915.

5) SCHUBERT: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 26, H. 3, S. 277.

6) KRAHMER u. PETERSEN: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 25. 1919.

Sie fanden unter 90 untersuchten Schwangeren 25mal Hypochylie und bei 8 völlige Achylie, also bei ein Drittel der Fälle Verminderung des Labfermentes. E. KEHRER<sup>1)</sup> hat in bezug auf die Pepsinproduktion keine Verminderung gefunden.

Bei rund 50% aller Schwangeren ist in den ersten 3—4 Wochen *Erbrechen* vorhanden. Am häufigsten stellt sich das Erbrechen morgens im nüchternen Zustande ein (Vomitus matutinus) und besteht gewöhnlich in der Entleerung von wässrig-schleimigem Mageninhalt, die meist ohne stärkeren Würgeiz erfolgt. In anderen Fällen tritt das Erbrechen öfters während des Tages ein, auch im Anschluß an Nahrungsaufnahme, und in pathologischen Fällen kann sich der Zustand bis zur völligen Unmöglichkeit jeder Nahrungszufuhr steigern (Hyperemesis gravidarum s. bei Schwangerschaftsintoxikation).

Von WESTPHAL<sup>2)</sup> wurde in der letzten Zeit auch die *Funktion der Gallenwege* während der Schwangerschaft studiert. WESTPHAL<sup>3)</sup> konnte unter 11 untersuchten Schwangeren 9mal eine erhöhte Reaktion auf Pilocarpineinspritzung mit gesteigerter Schlußneigung des Oddisphincters in Form einer initialen Gallenabflußhemmung bis zu 20 Minuten feststellen. Diese Hemmung tritt bereits im 3., 4. und 5. Schwangerschaftsmonat auf, wo von einer mechanischen Behinderung durch den Druck des graviden Uterus noch keine Rede sein kann, ist also auf eine vagotonische Übererregbarkeit der Gallenwege zurückzuführen.

Eine der häufigsten Störungen in der Schwangerschaft ist die *Obstipation*. Der Grund für diese Erscheinung ist wohl in der hochgradigen Blutüberfüllung der ganzen Beckenorgane und speziell des Mastdarmes (Ausbildung von Hämorrhoidalknoten) zu suchen. Die Obstipation scheint im wesentlichen atonischer Natur zu sein und mit einer verminderten Erregbarkeit des Nervus pelvicus zusammenzuhängen. Viel seltener als wie Stuhlträchtigkeit kommen in der Schwangerschaft Diarrhöen vor.

### Die Leber.

Die zuerst von französischer Seite (TARNIER, BLOT) aufgestellte Lehre von der Insuffizienz der Leberfunktion während der Schwangerschaft ist bis heute noch stark umstritten. Die Schwierigkeit, die Frage exakt zu beantworten, liegt zum Teil in unseren ungenügenden Kenntnissen, welche Funktionen ausschließlich oder doch vorwiegend an die Leber gebunden sind, zum Teil daran, daß die Methoden, die Funktion der Leber zu prüfen, größtenteils noch sehr unsicher sind.

Zum Nachweis einer veränderten und ungenügenden Leberfunktion hat man auch *histologische Untersuchungen* des Organs herangezogen. J. HOFBAUER<sup>3)</sup> fand Fetteinlagerung und Glykogenmangel in den zentralen Abschnitten der Acini, Gallenstauung mit konsekutiver Pigmentablagerung in den inneren Läppchenbezirken, Erweiterung der feineren Gallenwege sowie Ektasien der zentralen Venen und der zuführenden Capillaren. Die Resultate HOFBAUERS<sup>4)</sup> wurden von einer größeren Anzahl Nachuntersuchern mit gutem Grund in Zweifel gezogen. Bis jetzt sind bei gesunden Schwangeren nur leichte Fettinfiltrationen in den Leberzellen beobachtet worden. HEINRICHSORFF<sup>4)</sup> fand die Fettinfiltration in 33% der Schwangeren, während er nur bei 6,5% nichtschwangerer Frauen sie feststellen konnte. Bei trächtigen Tieren wurde Fettinfiltration teils gefunden

<sup>1)</sup> KEHRER, E.: l. c.

<sup>2)</sup> WESTPHAL: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 101, H. 5/6. 1925.

<sup>3)</sup> HOFBAUER: Gynäkol. Rundschau S. 56; Volkmanns klin. Vortr. 1910, Nr. 210; Arch. f. Gynäkol. Bd. 93, S. 405; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 61; ref. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 25, S. 743. 1907.

<sup>4)</sup> HEINRICHSORFF: Habilitationsschr. Breslau 1911; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 70, T. 2. 1912.

[MIOTTI, DELLIPIANI<sup>1)</sup>], teils vermißt [OPITZ<sup>2)</sup> und BÜTTNER<sup>3)</sup>]. Es ist also die Fettinfiltration kein konstanter Befund in der Leber Schwangerer. Zum Teil mag die Vermehrung des Fettes auch mit der Art der Ernährung zusammenhängen. Immerhin ist das *relativ häufige Vorkommen einer Fettinfiltration* während der Schwangerschaft ein Zeichen dafür, daß auch die Funktion der Leberzellen gelegentlich eine Veränderung erfährt.

Zur Prüfung der Leberfunktion in der Schwangerschaft wurden verschiedene Methoden angewendet. Die wichtigsten davon sind:

1. *Die Zuckerprobe.* Wir wissen, daß das vermehrte Auftreten von Traubenzucker im Blute (Hyperglykämie) und die Ausscheidung von Traubenzucker im Harn (Glykosurie) außer von der Lebertätigkeit auch noch von anderen Einflüssen (vegetatives Nervensystem, Inselapparat des Pankreas, Nebennieren, Hypophyse, Dichtigkeit des Nierenfilters usw.) abhängt, daß weder aus einem spontanen Auftreten einer Glykosurie, noch aus dem Vorhandensein einer solchen nach Verabreichung einer größeren Menge von Traubenzucker auf eine Insuffizienz der Leber geschlossen werden kann. Es ist daher fraglich, ob die von WALTHARD jun.<sup>4)</sup> und BENTHIN gefundene Hyperglykämie in der Schwangerschaft und namentlich häufig unter der Geburt mit dem Vorhandensein einer Schwangerschaftsleber zusammenhängt. Auch die Bedeutung der *Lävuloseprobe* ist neuerdings fraglich geworden. Verabreicht man bei Schwangeren 100 g Lävulose, so findet sich nach den Untersuchungen von HOFBAUER<sup>5)</sup>, HOLLWEG<sup>6)</sup>, J. JÄGER<sup>7)</sup>, NÜRNBERGER<sup>8)</sup>, GOTTSCHALK und STRECKE<sup>9)</sup> u. a. m. eine Ausscheidung von linksdrehendem Zucker im Urin. Nun konnten aber RYSER<sup>10)</sup> und WALTHARD jun.<sup>4)</sup> bei der intravenösen Einspritzung von Lävulose einige Zeit nach der Injektion keine Erhöhung der Lävulose im Blute und M. NEU und KELLER<sup>11)</sup> bei der oralen Verabreichung unter 10 Schwangeren nur zweimal eine Hyperglykämie feststellen. Diese Befunde sprechen also mehr in dem Sinne, daß in der Mehrzahl die Lävulosurie auf einer *Undichtigkeit des Nierenfilters beruht, und daß nur in einem Teil tatsächlich Insuffizienz der Leber angenommen werden darf.*

2. *Der Bilirubingehalt des Blutes, des Harnes und des Kotes.* Es ist schon seit langem durch eine Reihe von Untersuchungen [LE MAIRE, BAR und DAUNAY, MERLETTI<sup>12)</sup>, L. SEITZ, B. WALTHARD<sup>13)</sup>] bekannt, daß in den letzten Monaten der Schwangerschaft in 20–60% der Frauen eine *vermehrte Ausscheidung von Urobilin* im Harn stattfindet.

LEPEHNE, WALTHARD jun.<sup>4)</sup> konnten auch im *Blutserum* eine Erhöhung der Bilirubinwerte finden. Besonders haben die Untersuchungen, die den Urobilinquotienten, d. h. das Verhältnis der Urobilinwerte im Harn und Kot, dabei zugleich auch den Gehalt des Blutserums an Bilirubin be-

1) DELLIPIANI: Folia ginaecol. Bd. 16 u. 17. 1923.

2) OPITZ: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 73, S. 351. 1913.

3) BÜTTNER: Inaug.-Dissert. Gießen; ref. Jahresber. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1913, S. 654.

4) WALTHARD: Arch. f. Gynäkol. Bd. 116, S. 68. 1923; Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 32.

5) HOFBAUER: Zitiert auf S. 493.

6) HOLLWEG: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97. 1909.

7) JÄGER, J.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74.

8) NÜRNBERGER: Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922.

9) GOTTSCHALK u. STRECKE: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 50, S. 2467.

10) RYSER: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 408. 1916.

11) NEU, M. u. KELLER: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 38, S. 383. 1913.

12) MERLETTI: Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, Nr. 16, S. 416.

13) WALTHARD, B.: l. c.

stimmten, öfters eine Erhöhung dieser Werte ergeben [FISCHER<sup>1</sup>), ADLER, LINZENMEIER<sup>2</sup>)].

An meiner Klinik haben EUFINGER und BADER<sup>3</sup>) die Bestimmung des Bilirubingehaltes bei 123 gesunden Schwangeren nach der Methode von HYMAN VAN DER BERGH vorgenommen und haben sowohl die direkte Probe als auch die indirekte Probe angewendet. Sie sind zu den in der Tabelle angegebenen Resultaten gekommen.

Schwangerschaft					Geburt					8. Wochenbettstag				
Fälle	indirekt	%	direkt	%	Fälle	indirekt	%	direkt	%	Fälle	indirekt	%	direkt	%
123	44	30	0	0	80	40	50	4	5	80	13	16	0	0

Es ergibt sich demnach, daß die indirekte Probe in 30% der untersuchten Schwangeren positiv ausfiel, daß sie unter der Geburt auf 50% anstieg und in den ersten 10 Tagen des Wochenbettes wiederum auf 16% fiel. Die direkte Probe fiel in der Schwangerschaft und im Wochenbett stets negativ aus. Unter der Geburt war sie dagegen in 5% positiv. Bei den Schwangerschaftstoxikosen fand sich auch die direkte Probe häufiger positiv. Der positive Ausfall der indirekten Probe deutet nach der jetzigen Auffassung darauf hin, daß eine Schädigung des retikulo-endothelialen Systems vorliegt, die direkte Probe weist auf eine Schädigung der Leberzellen selbst hin. Es läßt sich demnach aus dem Ausfall dieser Probe in der Schwangerschaft nur auf eine *Schädigung der Tätigkeit des retikulo-endothelialen Apparates* schließen. *Nur in einem geringen Prozentsatz tritt unter der Geburt auch eine direkte Leberschädigung ein.*

3. *Stickstoff-Stoffwechsel.* In den letzten Monaten der Schwangerschaft ist, wie bereits beim Eiweißstoffwechsel erwähnt, die Menge des Reststickstoffes im Blute vermindert und speziell ist der Harnstoff nach den übereinstimmenden Ergebnissen aller Untersucher im Blute herabgesetzt und das Ammoniak erhöht. Ferner finden sich bisweilen Aminosäuren, häufig Harnsäure, fast regelmäßig um Indikan vermehrt. VAN LEERSUM hat das Unvermögen Schwangerer experimentell durch Verabreichung der Aminosäuren Alanin, Asparaginsäure, Glykokoll und Leucin geprüft, die vom gesunden Menschen in Harnstoff übergeführt werden, und hat in 40% der Fälle eine beträchtliche Erhöhung des Aminosäuregehaltes im Harn gefunden. Wenn man annimmt, daß, wie das allgemein geschieht, der Abbau der Aminosäuren und die Bildung des Harnstoffes aus dem Ammoniak in der Leber erfolgt, so ist es in der Tat berechtigt, bereits in der normalen Schwangerschaft eine *gewisse Schwäche der Leberfunktion nach dieser Richtung* hin anzunehmen.

Die Resultate der übrigen Methoden zur Prüfung der Leberfunktion wie die WIDALSche Probe, die Indiocarminprobe, die ROSENTHALSche Funktionsprobe durch intravenöse Einspritzung von Phenoltetrachlorphthalein, die vitale Färbung der Leberzellen mit Lithioncarmin u. a. m. sollen hier wegen der Unsicherheit der Resultate nicht weiter angeführt werden.

Wenn man die Resultate der drei wichtigsten Funktionsprüfungen der Leber, der Lävuloseprobe, des Bilirubingehaltes des Blutes und der abnormen Spaltprodukte des Eiweißabbaues zusammenfaßt, so muß man sagen, daß doch *öfters eine Schwäche in den verschiedenen Funktionen der Leber vorhanden ist, daß speziell unter der Geburt sich diese Schwäche am deutlichsten äußert, und daß es nicht ganz unberechtigt ist, von einer Schwangerschaftsleber und von einer*

<sup>1</sup>) FISCHER: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93. 1908.

<sup>2</sup>) LINZENMEIER: Heidelberger Gynäkol. Kongr. 1923; Arch. f. Gynäkol. Bd. 120, S. 80. 1923.

<sup>3</sup>) EUFINGER u. BADER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 125, S. 635. 1925.

*Geburtsleber zu sprechen.* Viel deutlicher treten, wie wir sehen werden, diese Störungen der Leberfunktion bei den Schwangerschaftstoxikosen zutage.

### Gallenblase.

Wir wissen aus klinischen Erfahrungen, daß häufig in der Schwangerschaft *Schmerzen im Hypogastrium*, die in bezug auf ihren Ausgangspunkt auf die Gallenblase hinweisen, bestehen, und daß in der Schwangerschaft und im Wochenbett mit besonderer Vorliebe richtige *Gallensteinkoliken* auftreten. Die Mehrzahl der Gallensteine bestehen der Hauptmasse nach aus Cholesterin. Man hat daher daran gedacht, daß der in der Schwangerschaft sicher nachgewiesene erhöhte Gehalt des Blutes an Cholesterin mit der häufigen Gallensteinbildung in ursächlichem Zusammenhang stehe. Allein die Feststellungen von BACMEISTER und HAVERS<sup>1)</sup> an trächtigen Gallenfelshunden und die Untersuchungen von PRIBRAM<sup>2)</sup> an 15 Schwangeren mittels der Duodenalsonde und der Wittepeptonlösung ergaben eine Verminderung des Cholesterins in der abgesonderten Galle. Im *Wochenbett* kommt das Cholesterin in der Milch zur Ausscheidung, zugleich aber auch in stärkerem Maße in der Galle. Nach diesen Untersuchungsergebnissen hat es also den Anschein, als ob das gehäufte Auftreten von Gallensteinen mit einem erhöhten Cholesteringehalt der Galle in der Schwangerschaft nicht zusammenhängen könne. Eine andere Erklärung haben die Untersuchungen von WESTPHAL geliefert, der nachweisen konnte, daß die Gallenwege während der Schwangerschaft sich in einem *erhöhten Erregungszustande* befinden, und daß es durch Auftreten von Spasmen sehr häufig zu einer Erschwerung des Gallenabflusses kommt. Auch spielen wohl die größere Hyperämie der Gallenblase und der Gallenwege, die Verdrängung der Leber und die Verlagerung und Zerrung der Gallenwege durch den hochschwangeren Uterus bei der Bildung der Gallensteine und der Auslösung der Koliken eine bedeutsame Rolle.

### Intraabdominaler Druck.

Man könnte bei der starken Ausdehnung des Abdomens in der Schwangerschaft annehmen, daß der intraabdominale Druck wesentlich erhöht ist. Das ist keineswegs der Fall. KARL HÖRMANN<sup>3)</sup> hat den intraabdominalen Druck sehr genau bei Schwangeren und Nichtschwangeren gemessen und hat *keine Erhöhungen* feststellen können. Die Bauchdecken passen sich dem vermehrten Inhalt an, ihre Spannung wird herabgesetzt. Während der Wehen, namentlich der Preßwehen, erfährt der intraabdominale Druck natürlich eine sehr erhebliche Steigerung.

### Das Harnsystem.

Die *Harnblase* wird in den ersten 4 Monaten durch den Uterus in der Mitte stark abgeplattet, so daß seitlich zwei Nischen entstehen. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft wird sie nach oben geschoben und in der Regel ausgesprochen nach der rechten Seite wohl wegen der Rechtsdrehung des Uterus verlagert. In den letzten 6 Wochen wird sie durch den eintretenden Kopf fast völlig aus dem kleinen Becken herausgedrängt. Die Blasenschleimhaut nimmt an der allgemeinen Hyperämie der Beckenorgane teil und erscheint im cystoskopischen Bild außerordentlich blut- und saftreich, häufig von samtartiger Beschaffenheit, bisweilen lassen sich mehr oder minder stark erweiterte Venen nachweisen. Die Blasenmuskulatur erfährt im Verlaufe der Schwangerschaft eine geringe Hyper-

1) BACMEISTER u. HAVERS: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8, S. 385.

2) PRIBRAM: Arch. f. Gynäkol. Bd. 119, S. 57. 1923.

3) HÖRMANN, KARL: Arch. f. Gynäkol. Bd. 75, S. 527. 1905.

trophie. Infolge der veränderten Lage, der gesteigerten Blutversorgung, der Schwellung der Schleimhaut kommt es nicht selten, namentlich im Anfang der Gravidität, zu erhöhtem Harndrang und am Ende der Schwangerschaft durch den mechanischen Druck des kindlichen Kopfes zu leichten Inkontinenzerscheinungen.

Die *Harnleiter* erfahren in der Schwangerschaft fast regelmäßig eine *nicht unbeträchtliche Erweiterung ihres Lumens* und eine leichte Verdickung der Wand, rechts gewöhnlich stärker als links. Die Ursache der Erweiterung ist in einer Rückstauung des Urins zu suchen, die hauptsächlich durch zwei Stenosen herbeigeführt wird; die eine Verengung ist an der Mündungsstelle des Harnleiters in die Blase und wird durch die Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut während der Schwangerschaft noch erhöht, die zweite ist an der *Linea arcuata*, an der der Ureter bei seinem Austritt aus dem Becken durch den kindlichen Kopf gedrückt wird, gewöhnlich auf der rechten Seite wegen der Kantenstellung des schwangeren Uterus stärker als links. Aus der starken Rückstauung des Harns erklärt sich auch das häufige Auftreten einer *Pyelitis* in der Schwangerschaft und ihr Überwiegen auf der rechten Seite. Der Ureter funktioniert in der Schwangerschaft etwas langsamer, wie man durch Indigocarminspritzungen nachweisen kann. Auch wird der Tonus seiner Muskulatur nach STÖCKEL in der Regel etwas herabgesetzt.

In den späteren Monaten der Schwangerschaft läßt sich im Urin sehr häufig eine geringe Menge von Eiweiß nachweisen und unter der Geburt kann ein Eiweißgehalt des Harns von 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> als physiologisch angesehen werden. Die Ursache dieser *Albuminurie* sieht man in einer erhöhten Durchlässigkeit des Nierenfilters gegen Eiweiß, die durch die Schwangerschaftsreaktion der Niere (Hyperämie und saftige Durchtränkung) zustande kommt, ähnlich wie die Ausscheidung von Zucker während der Gravidität. In einer nicht geringen Anzahl von Fällen werden größere Mengen von Eiweiß und auch hyaline und granuliert Zylinder ausgeschieden. Zugleich stellen sich mehr oder minder ausgedehnte Ödeme ein. Jedoch geht die noch als physiologisch anzusehende Schwangerschaftsalbuminurie allmählich und fließend in die pathologische *Schwangerschaftsnier* (LEYDEN) oder, wie man moderner sich ausdrückt, die *Schwangerschaftsnephrose* über. Sie beruht im wesentlichen auf einer fettigen Degeneration der Epithelien der Tubuli und erfährt im Wochenbett fast regelmäßig wiederum eine *Restitutio ad integrum*.

Genauere Funktionsprüfungen der Niere mit den modernen Methoden, namentlich dem Trocken- und Wasserversuch haben ergeben, daß in den *letzten Monaten der Schwangerschaft Wasser und Kochsalz schlechter ausgeschieden* werden, und daß es leicht zu einer Retention der beiden Stoffe im Gewebe kommt. In 90% aller Schwangeren finden sich am Ende der Zeit tatsächlich *leichte Ödeme der Knöchel* (ZANGEMEISTER). Es besteht also in der Schwangerschaft physiologischerweise eine *Ödembereitschaft*. Gar nicht selten steigert sich die geringe Retention von Wasser und Kochsalz zu einem mehr oder minder ausgedehnten Hydrops. In vielen Fällen läßt sich dabei an den Nieren keine Störung nachweisen. Es besteht keine Eiweißausscheidung, keine Ausscheidung von Zylinder, keine Veränderung des Blutdruckes. Es handelt sich *um eine reine extrarenale Zurückhaltung von Wasser im Gewebe*. Bei längerem Bestehen des Hydrops oder bei hochgradigen Ödemen stellen sich aber doch meist Schädigungen der Nieren in Form von Albuminurie und Cylindrurie ein.

### Hautveränderungen.

Wir wissen seit langem, daß Vorgänge und Veränderungen, die sich im Innern des Körpers abspielen, vielfach auch an der Haut Veränderungen setzen. Bei der starken Wandlung, die sich während der Schwangerschaft an den inneren

Organen und im Stoffwechsel vollzieht, ist es daher nicht auffällig, daß auf der Haut ungewöhnlich viele Veränderungen auftreten. Am stärksten ist das naturgemäß im Bereich der Genitalien und des Unterleibes der Fall. Am Abdomen sind am auffälligsten die *Schwangerschaftsstreifen* (Striae), die im frischen Zustand eine rötliche oder leicht rötlich-bläuliche Verfärbung zeigen, die nach der Entbindung abblassen und später weißliche glänzende quergefaltete Gebilde (Schwangerschaftsnarben) darstellen. Die Schwangerschaftsstreifen entstehen durch Überdehnung der Haut des Leibes durch den wachsenden schwangeren Uterus. Bei der histologischen Untersuchung erscheinen die Papillen der Epidermis stramm gespannt und mehr oder minder stark abgeflacht. Die Bindegewebsbündel, die Gefäße, die elastischen Fasern der Cutis sind infolge der Überstreckung zu dünnen Strängen ausgezogen. Das Wichtigste an den Veränderungen ist fraglos die Überdehnung der elastischen Fasern, die nicht selten Zerreißen aufweisen. Die Schwangerschaftsstreifen sind rechts und links vom Nabel in der Regel am stärksten ausgebildet. Manchmal zeigen sie auch zirkuläre Anordnung um den Nabel herum. Sie finden sich in über 90% aller Hochschwangeren in mehr oder minder ausgeprägter Form. Zuweilen werden ähnliche Streifen auch an den Mammae, an den Hüften, in der Glutäal-Trochantergegend, an den Oberschenkeln, sogar an den Waden beobachtet. Die starke saftige Durchtränkung der Haut in der Schwangerschaft schafft für die Entstehung eine besondere Disposition.

Die Schwangerschaft ist die Zeit der *Hyper- und der Dyschromien*, d. h. abnorm starker und unregelmäßiger Pigmentablagerungen in der Haut. Die Pigmentanomalien sind in den späteren Monaten so typisch in ihrer Anordnung und in ihrer Ausbildung, daß sie meist geradezu als ein sicheres Zeichen einer bestehenden Schwangerschaft angesehen werden können. Am stärksten sind die Pigmentierungen auch hier wieder im Bereich der Genitalien, des Abdomens und der Brüste ausgeprägt. Die Mittellinie des Leibes zeigt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eine von Monat zu Monat zunehmende Pigmentierung, deren Ende meist dem jeweiligen Höhenstand des Fundus uteri entspricht. Am Nabel zeigt die Linie häufig eine bajonettartige Abknickung nach rechts. Je nach der Stärke der Pigmentierung sprechen wir von einer *Linea fusca*, meist bei Blondinen oder von einer *Linea nigra*, in der Regel bei Brünetten und Schwarzhhaarigen zu finden.

An der Vulva und am Damm ist die Verfärbung weniger ausgeprägt und trägt mehr diffusen Charakter. Um die Afteröffnung zeigt die Pigmentierung eine zirkuläre Anordnung.

An den Brüsten ist der Warzenhof, gewöhnlich um die Mitte der Schwangerschaft beginnend, mehr oder minder stark verfärbt, hell rotbraun über dunkelrot bis schwarz, je nach der Haar- und Hautfarbe. Dabei erweitert sich der Warzenhof und hat am Ende der Schwangerschaft häufig eine Größe von mehr als Fünfmaststückgröße. Die MONTGOMERYschen Drüsen, sonst kaum sichtbar, treten deutlich als kleine Erhebungen hervor. Nicht selten greift die Pigmentierung über den eigentlichen Warzenhof hinaus und erstreckt sich in maschenartiger Anordnung, helle Stellen zwischen sich lassend, über den größten Teil der Brustdrüse.

Recht häufig sind unregelmäßige Pigmentablagerungen im Gesicht, an Stirn, Schläfen, Nasenrücken, Wangen, Oberlippe und am Kinn. Die gelbbraunen bis schwarzen vielfach konfluierenden Flecken sind meist symmetrisch verteilt, dazwischen wieder pigmentfreie Stellen, so daß das Gesicht häufig ein maskenähnliches Aussehen bekommt (*Cloasma gravidarum*).

Das in der Haut während der Schwangerschaft auftretende Pigment ist eisenfrei und gehört zu den Melaninen, ist also albuminogenen Ursprungs. Nach

den Forschungen von BLOCH<sup>1)</sup> ist es wahrscheinlich, daß es das Dioxyphenylalanin (Dopa genannt) ist, das in den Keimzellen der Epidermis durch Einwirkung eines spezifischen Fermentes (von ihm Dopase genannt) in den melanotischen Farbstoff umgewandelt wird. Da das Dioxyphenylalanin einerseits dem Adrenalin nahesteht, andererseits die Nebenniere namentlich in ihrem Rindenteil während der Schwangerschaft auffallende histologische Veränderungen zeigt und die Nebenniere nach den Erfahrungen bei der Addisonschen Krankheit irgendwie etwas mit der Pigmentbildung zu tun hat, hat man angenommen, daß die letzte Ursache der Pigmentanomalien durch eine in der Schwangerschaft spezifisch veränderte Funktion der Nebenniere in ursächlichem Zusammenhang stehe. Doch läßt sich heute bei der Kompliziertheit der Verhältnisse noch nichts Sicheres sagen.

HALBAN<sup>2)</sup> beobachtete, daß kurz nach Eintritt der Schwangerschaft die Lanugohärchen im Gesicht, am Bauch und an anderen Körperstellen länger und stärker werden, und daß der Behaarungstypus am Mons veneris eine Ähnlichkeit mit dem männlichen zeigen kann, indem die Mittellinie bis zur Nabelgegend herauf behaart wird (*Hypertrichosis gravidarum lanuginensis*). Besonders deutlich tritt dieses gesteigerte Wachstum der Lanugohaare auf bei Frauen, die Anlagen zu männlicher Behaarung zeigen.

REBAUDI<sup>3)</sup> hat festgestellt, daß in der Schwangerschaft die *Schweißdrüsen* eine Hypertrophie zeigen und SCAGLIONI<sup>4)</sup> hat die Perspiratio insensibilis während der Schwangerschaft bestimmt und gefunden, daß die Wasserausscheidung durch die Haut mit der Dauer der Schwangerschaft abnimmt, im Wochenbett dagegen sehr beträchtlich zunimmt und dann allmählich wiederum zur Norm zurückkehrt. Die Wochenschweiße puerperaler Frauen sind dem Kliniker eine geläufige Erscheinung.

Erweiterung der Venen und Ödeme s. S. 487.

### Seelenleben und Nervensystem.

In der Schwangerschaft, namentlich in den ersten Monaten, stellt sich häufig eine *erhöhte nervöse Reizbarkeit* und rascher Wechsel in der Stimmung, Launenhaftigkeit, kurz eine auffallende Labilität der Gemütsstimmung ein. Bekannt sind auch die „Gelüste“ Schwangerer, die sich in Verlangen nach sauren Speisen, nach Kreide, Kalk od. dgl. kundgeben, ferner Ekelgefühle gegen bestimmte Speisen, Abneigung gegen Menschen und Tiere, Brechreiz, Übelkeit, Schlafsucht, Neigung zu Ohnmachten. Auch auf dem Gebiete der *Sinnesnerven* finden sich nicht selten Störungen, am häufigsten sehen wir Änderungen in der *Geruchsempfindung*, gesteigerte Geruchsempfindlichkeit, Abneigung gegen gewisse Gerüche, insbesondere gegen Küchengerüche, aber auch Störungen in der *Geschmacksempfindung* bis zum völligen Mangel des Geschmackssinnes kommen vor. An den *Augen* hat man öfters eine Einengung des Gesichtsfeldes beobachtet, die wahrscheinlich durch den Druck der vergrößerten Hypophyse auf das Chiasma zustande kommt. Von seiten des *Gehörorgans* findet sich Überempfindlichkeit gegen Geräusche jeder Art. Die Empfindlichkeit der *Haut* gegen Berührung, Temperatur, gegen Schmerzen sind bisher noch keiner eingehenderen Prüfung unterworfen worden. Dagegen wissen wir schon lange, daß schwangere Frauen besondere Neigung zu Schmerzen verschiedener Art, meist in Form von *Neuralgien* zeigen (Kopfschmerzen, Schmerzen im Ischiadicusgebiet, besonders in Form der

1) BLOCH: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 121, S. 262. 1917.

2) HALBAN: Wien. klin. Wochenschr. Jg. 19, Nr. 1. 1906; Jg. 20, Nr. 45. 1907.

3) REBAUDI: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 17, S. 11. 1912.

4) SCAGLIONI: Ref. Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, S. 442.

Wadenkrämpfe, im Trigeminusgebiet [Odontalgien], Parästhesien an Händen und Füßen in Form von Ameisenlaufen, Eingeschlafensein). Bei den am Nervus ischiadicus auftretenden Beschwerden mögen lokal starke Blutüberfüllung, Druck von erweiterten Venen die Auslösung der Schmerzen begünstigen, im allgemeinen muß man die Ursache der abnormen Schmerzempfindungen fraglos in den *physikochemischen Zustandsveränderungen der Nerven selbst* infolge der Schwangerschaftsumstellung suchen.

Die *Sehnenreflexe*, vor allem die Patellarreflexe, sind in der Schwangerschaft, besonders in der zweiten Hälfte, erhöht [NEUMANN<sup>1)</sup>]. Reizt man den Muskelnervenapparat mit dem *galvanischen Strom*, so läßt sich bei 80% der Schwangeren in den letzten Monaten eine *starke Übererregbarkeit* nachweisen, die unter der Geburt ihren Höhepunkt erreicht und im Wochenbett langsam abklingt [L. SEITZ<sup>2)</sup>]. Nicht selten sinken, nach meinen Beobachtungen die Kathodenschließungszuckungen bis auf 0,3 mA. Auch das CHOSTECKSche Phänomen findet sich in der Schwangerschaft auffallend häufig [E. KEHRER<sup>3)</sup>].

Das *vegetative Nervensystem* weist in der Schwangerschaft eine *ungewöhnlich große Labilität* auf. LOUROS<sup>4)</sup> hat mittels der DRESELSchen subcutanen Adrenalinprobe das Verhalten des vegetativen Nervensystems in der Schwangerschaft überprüft und hat bei der Mehrzahl der Schwangeren eine Vagotonie feststellen können. Die Befunde wurden von PEYSER<sup>5)</sup>, EDITH VOWINCKEL<sup>6)</sup>, KNAUS<sup>7)</sup> u. a. bestritten, weil die subcutane Injektion des Adrenalins keine zuverlässigen Resultate ergibt. EUFINGER und HEIMANN<sup>8)</sup> haben an meiner Klinik bei einer großen Anzahl von Schwangeren das Adrenalin sowohl subcutan als auch intravenös angewendet und kommen auf Grund ihrer Prüfungen zu dem Resultat, daß sowohl vagotonische als auch sympathicotonische Zustände in der Schwangerschaft vorkommen, daß aber auch bei einem gewissen Prozentsatz keine Änderung der Reaktion auf Adrenalineinspritzung erfolgt. Auch die klinischen Erfahrungen sprechen dafür, daß von einer allgemeinen vagotonischen Übererregbarkeit in der Schwangerschaft keine Rede sein kann. L. SEITZ<sup>9)</sup> hat das Verhalten der verschiedenen Abschnitte des vegetativen Nervensystems in der Schwangerschaft auf Grund der klinischen Erscheinungen studiert und gefunden, daß verschiedene Organsysteme vielfach ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigen, daß also die Innervation stark *organlokal eingestellt* ist. Im allgemeinen muß man sagen, daß in dem oberen Magendarmkanalabschnitt und an den Gallenwegen der Tonus des Vagus erhöht ist. Speziell für die Gallenwege konnte WESTPHAL eine solche Übererregbarkeit nachweisen. In den unteren Abschnitten des Darmkanals dagegen besteht eine verminderte Erregung des parasympathischen Systems, die aus der so häufigen atonischen Obstipation zu schließen ist.

Auf die erhöhte Erregbarkeit des Vasomotorensystems in der Schwangerschaft ist bereits S. 489 hingewiesen, auch bei der Besprechung der Schwangerschaftstoxikosen werde ich nochmals auf diese wichtige Frage zurückkommen.

<sup>1)</sup> NEUMANN: Zentralbl. f. Gynäkol. 1895, Nr. 8, S. 201.

<sup>2)</sup> SEITZ, L.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 67, S. 131. 1924; Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 27.

<sup>3)</sup> KEHRER, E.: Die physiologischen und pathologischen Beziehungen der weiblichen Sexualorgane zum Tractus intestinalis. Berlin: Karger 1905; Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Gynäkol. 1914, 15. Vers., 2. T., S. 308.

<sup>4)</sup> LOUROS: Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 43, S. 1667; 1924, Nr. 36, S. 1903.

<sup>5)</sup> PEYSER: Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 8, S. 496.

<sup>6)</sup> VOWINCKEL, EDITH: Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 26, S. 1394.

<sup>7)</sup> KNAUS: Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 15, S. 798.

<sup>8)</sup> EUFINGER u. HEIMANN: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1926.

<sup>9)</sup> SEITZ, L.: Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 27, S. 887.

# Pharmakologie und hormonale Beeinflussung des Uterus.

Von

**S. LOEWE**

Dorpat.

Mit 25 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

CUSHNY, A. R.: Textbook of Pharmacology. 8. Aufl. Philadelphia-New York 1924. — DÖDERLEIN, A.: Handb. d. Geburtshilfe. Bd. I. Wiesbaden 1915. — HALBAN, J. u. L. SEITZ: Handb. d. Biol. u. Pathol. d. Weibes. Bd. I u. III. Berlin-Wien 1924. — HEFFTER, A.: Handb. d. exp. Pharmakol. Berlin 1920/24. — KOCHMANN, M. u. A. DE VEER: Klin. Wochenschrift 1923, S. 1513 u. 1560. — LIEPMANN: Handb. d. Frauenheilk. Leipzig 1914. — MEYER, H. H. u. R. GOTTLIEB: Die experimentelle Pharmakologie. 7. Aufl. Berlin-Wien 1925. — NAGEL, W.: Handb. d. Physiologie. Bd. II. Braunschweig 1907. — POULSSON, E.: Lehrb. d. Pharmakologie. 7. Aufl. Leipzig-Oslo 1925. — SOLLMANN, T.: Manual of Pharmacology. 2. Aufl. Philadelphia-London 1922.

## A. Allgemeine Vorbemerkungen.

### Pharmakologische Auswirkungen am Uterus.

Als Organ mit mächtigem glattemuskuligen Wandaufbau erscheint der Uterus vorwiegend zu *Bewegungsleistungen* befähigt. Sie werden vor allem am Abschluß seiner physiologischen Aufgabe als Fruchthalter entfaltet. Doch gehören offenbar auch abgesehen von dieser Höchstleistung Bewegungen zu seinem Aufgabenbereich; nicht nur die Saugleistung der rhythmischen Kontraktion und Erschlaffung beim Orgasmus der Kopulation, deren Entbehrlichkeit bei der Konzeption viel erörtert wurde und als sicher gelten kann<sup>1)</sup>, sondern auch „Spontan“-Bewegungen zur Beförderung gelegentlicher Inhaltsstoffe (un-geformte und geformte Bildungen der Schleimhaut, Blut), bei Tieren mit regelmäßigem Mehrlingswurf zur Aufreihung der befruchteten Eier, endlich zur Wahrung bzw. Veränderung seiner Lage und Haltung in der Leibeshöhle, wobei ihn die beachtenswert entwickelte glatte Muskulatur seiner Aufhängebänder („M. retractor uteri“ LUSCHKA) unterstützt<sup>2)</sup>.

Aber bereits als Fruchttträger muß er auch andere physiologische Leistungen, diejenigen der Fruchteinbettung (Nidation) und ihrer Vorbereitung, und zwar

<sup>1)</sup> FREUND, M.: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1029. — FRAENKEL, L.: In Halban-Seitz' Handbuch u. a.

<sup>2)</sup> OPITZ: Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 1594. — S. auch L. FRAENKEL: In Halban-Seitz' Handbuch.

vorwiegend mit Hilfe der *Schleimhaut*auskleidung seines Hohlraumes vollführen. Deren Blutversorgung durch ein ausgedehntes Gefäßnetz zieht ferner wichtige *vasculäre* Leistungen nach sich. Sie sind freilich schwer für sich zu betrachten, denn der Muskelfilz der Uteruswand dient geradezu als ergänzende Wandmuskulatur dieser Gefäße [auch anatomisch, besonders an den Venen, findet sich unmittelbarer Übergang der Gefäßmedia in die Nachbarmuskulatur<sup>1)</sup>].

Wichtige pharmakologische Auswirkungen ergeben sich demnach vor allem an der Bewegungsfunktion des Uterus. Ihre Aufrechterhaltung oder Förderung durch „*Metrotonica*“ besitzt unmittelbare Bedeutung vor allem dann, wenn es die Unterstützung, Beschleunigung oder Wiedererweckung der physiologisch beanspruchten Bewegungshöchstleistungen bei der Fruchtaustreibung gilt. Für die praktisch wichtige Scheidung zwischen „Wehenmitteln“ und gynäkologischen Bewegungsförderern des nichtträchtigen Uterus fehlen vielfach noch alle pharmakologisch-physiologischen Grundlagen. Die pharmakologische Hemmung der Bewegungsleistungen durch *Spasmolytica* gelangt vorwiegend in anderen Leistungsperioden zu therapeutischer Bedeutung; wie sie bei der Fruchtaustreibung, anderen Angriffspunkten zugeordnet, störende Nebenwirkungen am Uterus ausüben können, so sind sie in der Uteruswirkung als „*Metrolytica*“ willkommen zur Beseitigung krankhafter, mit Schmerzen oder Wegstörungen einhergehender Übererregungen der Uterusmuskulatur besonders während der Menstruation, seltener bei Contracturen im Geburtsgange. Die pharmakologische Leistung der Gefäßverengung, erstrebt bei den verschiedensten Blutungsanomalien der Gebärmutterhöhle, schädigend (u. U. als „Nebenwirkung“) wegen der mit ihr einhergehenden Verschlechterung der Ernährung von Uterusschleimhaut bzw. -inhalt (Fetus) ist aus den eingangs gestreiften Gründen nicht scharf von der motorischen Beeinflussung zu trennen. Sie stellt eine begleitende Auswirkung der *Metrotonica* dar, die also zugleich „*Hämostyptica*“ sind, während solche ohne Mitbeeinflussung der Muskulatur kaum je auffindbar sind. Entsprechendes gilt von einer pharmakologischen Gefäß*erweiterung*.

Hierdurch wird die Auswirkung an den *Bewegungsleistungen* noch mehr in den Vordergrund gedrängt, als dies schon ohnehin durch die besonders leichte Zugänglichkeit ihres experimentellen Studiums geschieht. Die unmittelbaren umschriebenen Auswirkungen an den übrigen Uterusfunktionen sind bei aller Bedeutung, die sie zweifellos im Aufgabenbereich der Gebärmutter im Geschlechtszyklus und der Schwangerschaft besitzen, pharmakologisch noch viel zu wenig ins Auge gefaßt worden. Sind doch auch die physiologischen Erkenntnisse hier erst den letzten beiden Dezennien zu danken, und bildet demgemäß das Studium pharmakologischer Einwirkungen auf die cyclischen Wachstums- und Zusammenbruchsvorgänge der Uterusschleimhaut, auf die Eieinbettung, die Beziehungen zwischen Mutter und Frucht, die Schleimhautblutungen, die Ei- und Samenwanderung usw. zum großen Teil eine Zukunftsaufgabe; ihre Bearbeitung ist noch erschwert, weil hier vielfach *chronische* Wirkungen zu analysieren sind, die der Pharmakologie auch sonst besondere Schwierigkeiten bereiten. Bei Berücksichtigung solcher weiteren, neben die Motilitätsfunktion tretenden Uterusleistungen wird u. a. auch der wichtige, rein symptomatologische Begriff der „*Abortiva*“ einer Verankerung oder Aufteilung an Hand von funktionspharmakologischen Aufschlüssen bedürftig. Zweifellos kann pharmakologische Abtreibewirkung nicht so ausschließlich, wie es oft vorgestellt wird, auf primäre Förderung der Bewegungsleistung des tragenden Uterus zurückgeführt werden. Nicht nur sekundäre, reflektorisch oder zirkulatorisch bedingte Bewegungs-

<sup>1)</sup> SELLEHEIM: In Nagels Handbuch.

förderung, auch ganz andersartige Mechanismen, wie z. B. primäre Einflüsse einer pharmakologisch bedingten Zirkulations- oder Schleimhautveränderung auf das Leben der Frucht, Wachstumsstörungen der Muskulatur oder der Fruchthüllen oder andere „trophische“, „degenerative“, kurz „chronische“ Einflüsse können zur Fruchtabtreibung führen. Auch hier liegt das Versagen der Auskunft in der Unkenntnis von den pharmakologischen Auswirkungen an anderen als den motorischen Teilfunktionen des Uterus.

Den *Hormonen*, den „Hausmitteln des Organismus“, kommt insofern eine Sonderstellung zu, als sie auch zugleich an der Variation der Bedingungen entscheidend beteiligt zu sein scheinen, von denen die pharmakologische Reaktionsfähigkeit des Uterus auf ihre eigene Einwirkung, aber auch auf die anderer Pharmaka abhängt. Daher sind manche hormonalen Einflüsse auf die Uterusleistungen in den folgenden einleitenden Besprechungen der *Bedingungen* ihrer pharmakologischen Beeinflussung vorwegzunehmen, während andere ganz gleichgestellt mit denen anderer Uteruspharmaka späteren speziellen Unterabschnitten vorbehalten werden können.

Bei der zeitlichen Gebundenheit der hervortretendsten Leistungen des Uterus erhellt eine für dieses Organ maßgebliche Schwierigkeit: Die Abhängigkeit wie des anatomischen so auch des funktionellen Zustandes von den *Entwicklungsphasen* des weiblichen Einzellebens. Ferner sind die Ansprüche, welche die physiologische Aufgabe an die Gebärmutter stellt, bei den einzelnen Spezies nach Art und Intensität verschieden, und so bildet die *Artverschiedenheit* eine einschneidende Erschwerung des Einblicks in die Physiologie des Uterus; die Übertragung der Erfahrungen von einer Tierart auf die andere beansprucht ganz besondere Vorsicht.

Der ungleiche Anwuchs an Wissenstoff bringt es also mit sich, daß heute der Schwerpunkt auf der Pharmakologie der Uterusbewegungen liegt und daß über die Pharmakologie der übrigen Uterusleistungen nur Vereinzelt ausgesagt werden kann.

## B. Pharmakologie der Uterusbewegungen.

### I. Methoden.

Das Studium der Uterusphysiologie hat, und zwar meist mit einer gewissen Verspätung nachfolgend, alle Entwicklungsstufen der Untersuchung der Funktion glattmuskeliger Organe mitgemacht.

Ausgangspunkt waren die groben Methoden der Beobachtung des durch Eröffnung der Bauchhöhle freigelegten Organs mit dem Auge, etwa noch unter Zuhilfenahme des tastenden Fingers. Einen Schritt weiter machte die Untersuchung des in situ belassenen Uterus allmählich durch Zuhilfenahme objektiver Registriermethoden. Schon früh<sup>1)</sup> wurden Ballons in die Scheide, bald auch in den Uterus eingelegt, die Druck- oder Volumenänderungen (meist beides nur schlecht auseinandergehalten) auf eine Schreibkapsel übertragen [noch kürzlich benutzt von RUCKER<sup>2)</sup>]. Die „externe Hysterographie“ von KEHRER und RÜBSAMEN<sup>3)</sup> ist eine ähnliche Methode; eine auf die Bauchdecken aufgelegte gewölbte Platte macht die ventro-dorsalen Uterusexkursionen mit und überträgt sie durch Schnur und Rollen auf einen Schreibhebel. Die abnormen Bedingungen, unter welche die Eröffnung der Bauchhöhle den zu beobachtenden Uterus setzt, versuchte man durch einen feuchten Wärmkasten [FROMMEL<sup>4)</sup>, KEHRER<sup>5)</sup>] auszugleichen, ferner durch Lagerung des ganzen

<sup>1)</sup> SCHATZ: Arch. f. Gynäkol. Bd. 3, S. 58. 1872. — JASTREBOW: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1884. — KEHRER: Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1831.

<sup>2)</sup> RUCKER: Americ. Journ. of Obstetr. a. Gynecol. Bd. 3, S. 134. 1922.

<sup>3)</sup> RÜBSAMEN, W.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 112, S. 459. 1920.

<sup>4)</sup> FROMMEL, R.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 8, S. 205. 1882.

<sup>5)</sup> KEHRER: Zentralbl. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 29, S. 677. 1905; Arch. f. Gynäkol. Bd. 90, S. 169. 1910.

Rumpfes in einer Wanne mit physiologischer Kochsalzlösung [PALM<sup>1</sup>, BLUMREICH<sup>2</sup>] oder durch Dauerberieselung im Heizkasten [KURDINOWSKI<sup>3</sup>]. Die graphische Registrierung des in situ belassenen Organs ermöglichte man daneben noch, indem man ein Horn oder einen anderen passend befundenen Teil der Quer- oder Längsmuskelwand am einen Ende durch ein Häkchen starr befestigte, während das andere Ende seine Bewegungen durch Faden- und Rollenübertragung einem Schreibhebel mitteilt. Die heute gebräuchliche Registrierung der Uterusbewegungen in situ [TRENDELENBURG<sup>4</sup>, UHLMANN<sup>5</sup>] ersetzt die umständlichen Kammern oder Wannen durch einen auf einen kleinen Bauchschnitt aufgesetzten Schlot; in dessen Tiefe ist, gewöhnlich durch Fixation zweier Punkte eines Horns, eine Uterusschlinge locker ausgespannt, deren Mitte ihre Bewegungen durch Fadenübertragung an einen Schreibhebel weitergibt. Die Anwendung des KATSCH-BORCHERSschen Bauchfensters auf den Uterus führte zu einem weiteren Beobachtungsverfahren in situ [LUDWIG und LENZ<sup>6</sup>, WIJSEN-BEEK<sup>7</sup>]; da hier die mechanische Registrierung fehlt, hat man sie durch die bewegte Lichtbildaufnahme zu ersetzen versucht [LUDWIG und LENZ<sup>6</sup>], über deren Ergebnisse indes noch keine Berichte vorliegen.

Unter vereinfachten, für viele Zwecke brauchbareren Bedingungen arbeitet die Beobachtung des *ausgeschnittenen* Organs. An die Stelle der myographischen Registrierung des austrocknenden Uterusstreifens, die noch 1905 FRANZ<sup>8</sup> für brauchbar gehalten hat, rückte bald die Übertragung der MAGNUSschen Darmstreifenmethode auf den Uterus durch KEHRER<sup>9</sup>, dessen Arbeit hier grundlegend geblieben ist. Das Verfahren ist dabei nicht grundsätzlich verschieden von der Unterbringung glatter Muskelstreifen anderer Organe in einer durchwärmten, O<sub>2</sub>-durchperlten physiologischen Badflüssigkeit. Anpassung an die besonderen Erfordernisse des Uterus fanden folgende Punkte: Die geeignete (organadäquate) Badflüssigkeit (s. später unter „Ioneneinflüsse“ S. 520) hat verschiedene Modifikationen erfahren, u. a. noch für die besonderen Zwecke der Verwendung des Uterus als pharmakologisches Testobjekt (besonders für biologische Wertbestimmung); die Frage der optimalen Belastung (Tonusbeanspruchung) bedurfte ähnlicher Sonderbehandlung wie beim Darm (vgl. S. 524); endlich erfuhr die Apparatur Ausbau für den Zweck der gleichzeitigen gleichlaufenden Untersuchung mehrerer Streifen [z. B. GUGGENHEIM<sup>10</sup>, STORM VAN LEEUWEN<sup>11</sup>]. Die Eigenfrequenz der Uteruskontraktionen ist geringer als die des Darmes oder gar des Herzens, daher ist langsamere Trommelumdrehung für die Schreibung erforderlich. Wird bei diesen Verfahren nicht scharf zwischen isometrischer (Kraft-) und isotonischer (Verkürzungs-) Leistung unterschieden, so wird doch die analoge Unterscheidung zwischen Druck- und Volumänderung des Hohlorgans nicht wesentlich schärfer, wenn man [wie z. B. RÜBSAMEN<sup>12</sup>] ein ausgeschnittenes Schlauchstück eines Horns am einen Ende verschlossen, am anderen Ende auf ein Rohr aufgebunden gegen eine an dieses Rohr angeschaltete Schreibkapsel arbeiten läßt. Reine Druckleistung erhielt dagegen BIGLER<sup>13</sup>, indem er bei sonst gleicher Versuchsanordnung ein Manometer anschaltete und die Ablesungen periodisch notierte.

## II. Wirkungsbedingungen.

Bereits unter physiologischen Verhältnissen zeigen die Uterusbewegungen eine Entwicklungskurve im Verlauf des Einzellebens, die ungleich wechselvoller ist als die irgendeiner anderen Organfunktion außerhalb des weiblichen Genitalapparates (s. Abb. 239, S. 506).

Auch der pharmakologische Erfolg ist daher in jeder Phase dieses Entwicklungsganges ein verschiedener, die Entwicklungsstufe des Uterus schafft hier

<sup>1</sup>) PALM: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 14, H. 5. 1901.

<sup>2</sup>) BLUMREICH: Arch. f. Gynäkol. Bd. 71, S. 134. 1904.

<sup>3</sup>) KURDINOWSKI: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, S. 369; Arch. f. Gynäkol. Bd. 73, H. 2. 1904; Zentralbl. f. Physiol. Bd. 15, Suppl. 1904.

<sup>4</sup>) TRENDELENBURG, P.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 84, S. 638. 1908.

<sup>5</sup>) UHLMANN u. MIRMELSTEIN: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, S. 37. 1920.

<sup>6</sup>) LUDWIG, E. u. E. LENZ: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 86, S. 589. 1923.

<sup>7</sup>) WIJSENBECK: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 493. 1924; Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 66, S. 1263. 1922.

<sup>8</sup>) FRANZ: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 53, H. 3. 1905.

<sup>9</sup>) KEHRER, E.: Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 58, S. 366. 1908.

<sup>10</sup>) GUGGENHEIM: Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 189. 1914.

<sup>11</sup>) STORM VAN LEEUWEN: In Aberhaldens Arbeitsmethoden.

<sup>12</sup>) RÜBSAMEN, W.: Arch. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 112, S. 459. 1920. — RÜBSAMEN, W. u. N. R. KLIGERMANN: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 72, S. 272. 1912.

<sup>13</sup>) BIGLER, W.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 80, S. 85. 1917.

eine ganze Gruppe wichtiger pharmakologischer Wirkungsbedingungen. An den verschiedenen Punkten dieser Kurve der motorischen Leistungen ist der Bestand an verfügbarer Muskulatur so augenfällig verschieden, daß man *die Muskelmasse selbst* als eine dieser Wirkungsbedingungen zu würdigen hat. Als geschlechts-cyclisch, somit wie wir heute annehmen müssen hormonal variierte Wirkungsbedingung legen diese morphogenetischen Schwankungen die Frage nahe, inwieweit cyclisch-hormonale Bedingungen auch *unmittelbar* die pharmakologischen Bewegungsreaktionen modifizieren. Erst in zweiter Reihe neben dieser Abhängigkeit von cyclischen Vorgängen verdienen das *Ionenmedium* und die *Innervation* als weitere Bedingungen der Bewegungspharmakologie kurze Behandlung.

### a) Morphogenetische Bedingungen.

Die Intensität der motorischen Leistung des Gesamtorgans steht erwartungsgemäß auch am Uterus in Beziehung zur verfügbaren Muskelmasse. Das kommt am deutlichsten beim Geburtsakt zum Ausdruck. Die gewaltig vermehrte Muskelmasse des hochträchtigen Uterus vermag die mächtige Geburtsleistung zu vollziehen, zu deren Kraftentfaltung der winzige Muskelapparat des kindlichen Organs nicht fähig wäre. Daß hierbei auch die einzelne Muskelfaser unter Massenvermehrung Träger gesteigerter Leistung geworden ist, ist durch den anatomischen Größenvergleich gezeigt (BUMM): Die Gravidität vergrößert die Länge der einzelnen Faser aufs 7—13fache, ihren Querschnitt aufs 3—5fache. Im übrigen ist die Frage, ob je Faser oder je funktionierende Masseneinheit in den verschiedenen Entwicklungsphasen verschiedene Leistungsintensität besteht, bisher nicht untersucht. Daß aber nach Maßgabe des durch den jeweiligen Entwicklungszustand bedingten Massenbestands des Muskelapparats quantitativ, ja auch qualitativ verschiedene pharmakologische Anspruchsfähigkeit besteht, wird bei jedem einzelnen Experiment *in situ* oder am Uterusstreifen immer wieder deutlich.

Der morphogenetische Zustand als Bedingung physiologischer Funktions- und pharmakologischer Reaktionstüchtigkeit hat nun seinerseits geschlechts-cyclische Grundlage. Wie genau das Myometrium in Abweichung von einer reinen Altersentwicklung anderer Organe die Geschlechtsentwicklung mitmacht, kann, auch ohne daß genaue Daten<sup>1)</sup> vorliegen, durch die schematische Abb. 239 zum Ausdruck gebracht werden, in der mit gewissen Ausnahmen die Kurve der Muskelmasse mit derjenigen der motorischen Leistung ungefähr gleichläuft. Der fadendünne infantile Uterus unserer kleineren Laboratoriumstiere, der klimakterisch<sup>2)</sup> oder nach Kastration rückgebildete Uterus zeigen nur geringe Bewegungsleistung. Die vielleicht auffälligste Entfaltung sowohl in Morphogenese wie, wiederum gleichlaufend, in Muskelleistung läßt der halbentwickelte „Backfisch“-Uterus der Laboratoriumstiere<sup>3)</sup> finden. Neben dem die Körpergewichtszunahme weit überflügelnden Gang der Geschlechtsentwicklung zum vollentwickelten virginellen Uterus mag hierbei, wenigstens bei manchen Tierarten, noch die wachstums- (und wohl auch motilitäts-) fördernde Wirkung der

<sup>1)</sup> Einige Zahlen sind in den Tabellen des Abschnittes „Schwangerschaftsveränderungen“ von L. SEITZ auf S. 465 dieses Bandes des vorliegenden Handbuches zu finden.

<sup>2)</sup> Für den Menschen gezeigt von FLURY: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 291. 1924.

<sup>3)</sup> TRENDLENBURG, P. u. E. BORGMANN: (Biochem. Zeitschr. Bd. 106, S. 239. 1920) haben auf diese Verhältnisse eingehender hingewiesen, indem sie die Benutzung solcher physiologisch noch eben bewegungsschwacher, aber pharmakologisch bereits ausreichend reaktionsfähiger Uteri zur Wertbestimmung der Hypophysenpräparate empfehlen.

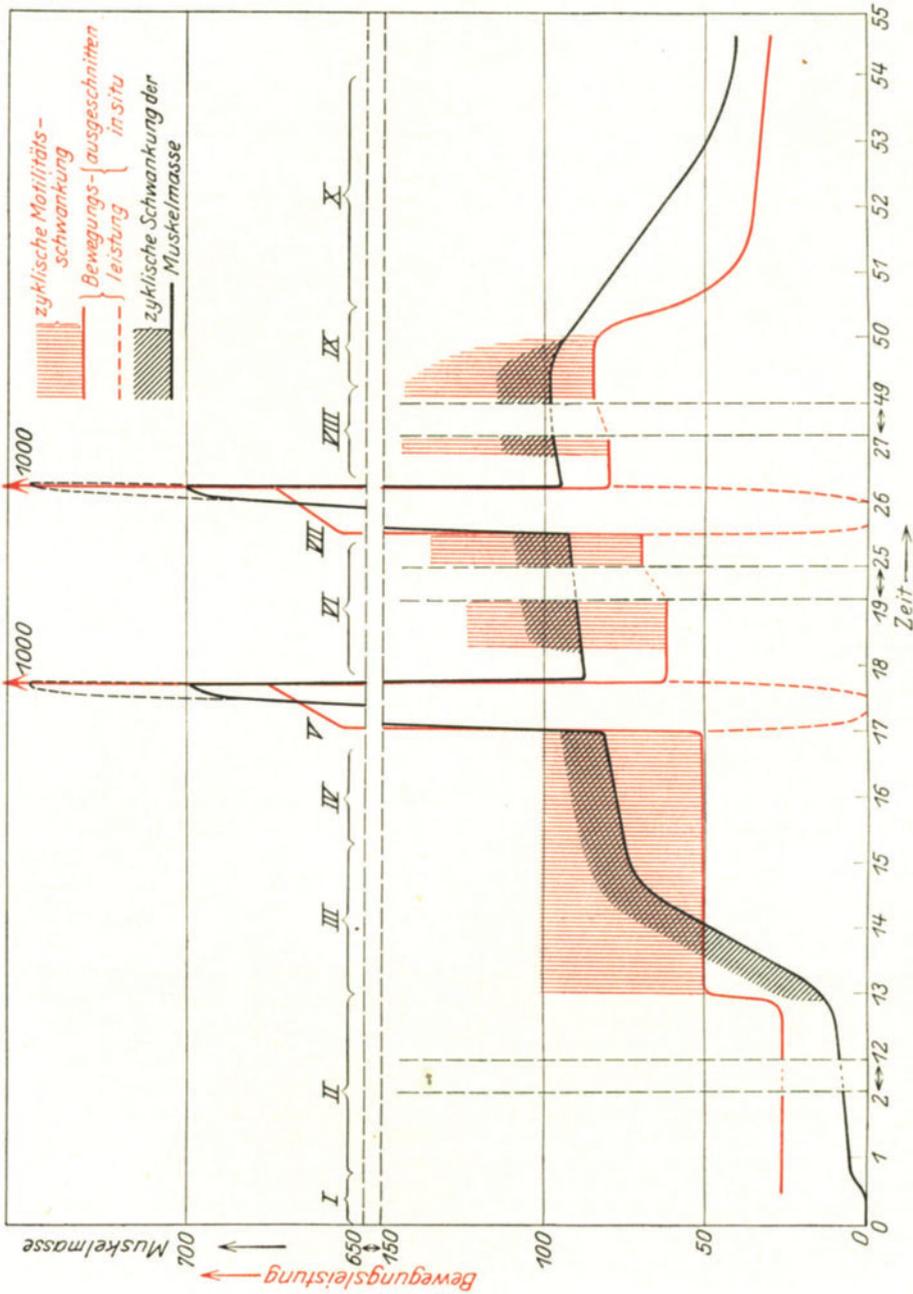


Abb. 239. Schema der Veränderungen von Muskelmasse und Bewegungsleistung des Uterus im Verlauf des Einzellebens. — I Fetalleben. II Kindesalter. III Pubertät. IV Virginität. V und VII Gravidität (die ausgezogene rote Kurve zeigt das Verhalten des ausgeschnittenen Uterusstreifens die gestrichelte die Motilität des Uterus in situ). VI Unipara. VIII Pluripara. IX Klimakterium. X Menopause.

Geschlechtsbetätigung ins Gewicht fallen wie sie J. BONDI<sup>1)</sup> studiert hat. Eine weitere gleichlaufend erreichte Wachstums- und Leistungsstufe stellt der mütterliche nichtträchtige Uterus (der Uni- oder Multipara) dar. Ob dieser beim Tier vielfach festgestellte Leistungsunterschied des virginellen und maternen Uterus auch beim Menschen besteht, ist allerdings noch nicht untersucht; jedenfalls ist auch hier (FLURY) der Uterusstreifen vollentwickelter Frauen am leistungs- und reaktionstüchtigsten<sup>2)</sup>.

Die ganze *Stufenleiter* dieser morphogenetisch bedingten Leistungsunterschiede zeigen Versuche von der Art, wie sie M. ATHIAS<sup>3)</sup> anstellte; er ließ unter anscheinend gut vergleichbaren Bedingungen je ein Uterushorn von Tieren verschiedener Geschlechtsentwicklung auf sehr langsam rotierender Trommel etwa einen vollen Tag, also die höchste im allgemeinen erreichte Überlebensfrist hindurch ihre Bewegungen schreiben. Die Abb. 240—243 zeigen gut, wie die Bewegungsleistung des eben geschlechtsreifen virginellen Tieres (Abb. 240) hinter der des älteren (Abb. 241) zurückbleibt, wie schlecht die des multipar-kastrierten (Abb. 242) geworden ist und wie gut demgegenüber wieder der Uterus sogar eines jungfräulichen, gleichfalls kastrierten, aber mit Ovar reimplantierten Meerschweinchens arbeitet (Abb. 243). Zur vollen Beweisführung des Zusammenhanges zwischen Morphogenese und Leistung<sup>4)</sup> fehlt hier leider der Vergleich der zur Schreibarbeit herangezogenen Muskelmassen und ein Gegenversuch mit gleichen Muskelmassen, die aus verschiedenen entwickelten Uteri herkommen, ein Versuch, der eine wichtige Teilfrage des hier erörterten Zusammenhanges zu klären vermöchte.

Daß sich auf diese *Stufenkurve* die in Abb. 239 angedeutete *Wellenkurve* einer morphogenetischen Änderung nicht nur der Schleimhaut-, sondern auch der Muskelmasse aufsetzt, und zwar in Abhängigkeit vom Geschlechtszyklus, lassen die Vergleichsbilder (Abb. 244) vermuten, welche z. B. ALLEN und DOISY<sup>5)</sup> von den Veränderungen der Uteruswand der weißen Ratte während eines Brunstganges — also binnen weniger Tage — geben<sup>6)</sup>. Genaueres ist über diese Frage freilich nicht ermittelt, im besonderen nicht über Zunahme des Muskelbestandes im Gange des mensuellen Zyklus beim Menschen.

Die stärkste Abweichung zwischen der morphogenetischen und der funktionellen Veränderung des Uterus ist in der Gravidität anzunehmen. Wiewohl dort der ungemeynen Massenzunahme zeitweise entschieden eine ebenso außergewöhnliche Leistungssteigerung entspricht, treten doch in anderen Schwangerschaftsphasen wenigstens in situ offenbar noch besondere Einflüsse der Entfaltung solchen Gleichganges entgegen (vgl. S. 517).

Auf absteigenden Teilen der Wachstumskurve treten je nach der Ursache des Abstiegs Eigentümlichkeiten hervor. Die experimentelle Totalkastration führt zu deutlich gleichlaufendem Rückgang von Muskelbestand und -leistung (vgl. besonders die Abb. 242 nach M. ATHIAS). Beim Menschen trifft jedoch die Rückbildung nach der Spätkastration vorwiegend das Corpus uteri (das freilich auch Träger der wesentlichsten Leistung sein dürfte), in der physiologischen Menopause soll dagegen besonders die Portio rückgebildet werden [GUGGISBERG<sup>7)</sup>]. Auch bei allen sonstigen Rückbildungen wie Hypoplasien soll der generell, hauptsächlich in der Corpusmuskulatur unzulängliche „Uterus hypoplasticus“ anzutreffen sein (bei generellem, aber auch partiellem Infantilismus, Riesenwuchs, Dystrophia adiposo-genitalis, weiblichem Eunuchoidismus), wie umgekehrt bei Hypergenitalismus, Pubertas praecox u. dgl. Vermehrung der Uterusmuskulatur über die dem Lebensalter zukommende Masse hinaus bekannt ist.

Offensichtlich sind der Morphogenese als einer Bedingung der Leistung und ihrer pharmakologischen Beeinflußbarkeit die *Geschlechtszyklen* bedingend über-

1) BONDI, J.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1919, S. 258.

2) Daß FLURY Myometeri dann schlechter leistungsfähig fand, wenn die bindegewebige Entartung des Myometriums vorgeschritten war, zeigt gleichfalls die Abhängigkeit der Bewegungsleistung vom Muskelbestand; warum seine Carcinomuteri ebenfalls versagten, ist in diesem Zusammenhang ungeklärt.

3) ATHIAS, M.: Journ. de physiol. et de pathol. g-n. Bd. 18, S. 731. 1919.

4) Einen solchen Beweis strebten übrigens die ganz andere Zwecke verfolgenden Versuche von M. ATHIAS von vornherein nicht an.

5) ALLEN, E., E. A. DOISY u. Mitarbeiter: Americ. Journ. of physiol. Bd. 69, S. 577. 1924.

6) Genaueres zum Verständnis dieser Brunstbilder ist dem Abschnitt über Ovarienextrakte von E. BIEDL auf S. 409ff. des vorliegenden Bandes dieses Handbuchs zu entnehmen.

7) GUGGISBERG, H.: In Halban-Seitz' Handbuch.

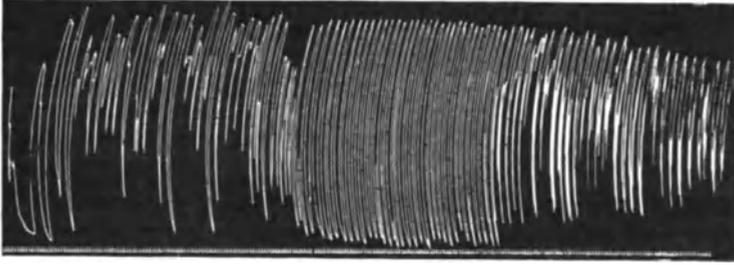


Abb. 240. Ausgeschnitten überlebendes Uterushorn eines virginellen, eben geschlechtsreif gewordenen Meerschweinchens (315 g). Zeitschreibung je 5 Min. (Nach M. ATHIAS.)

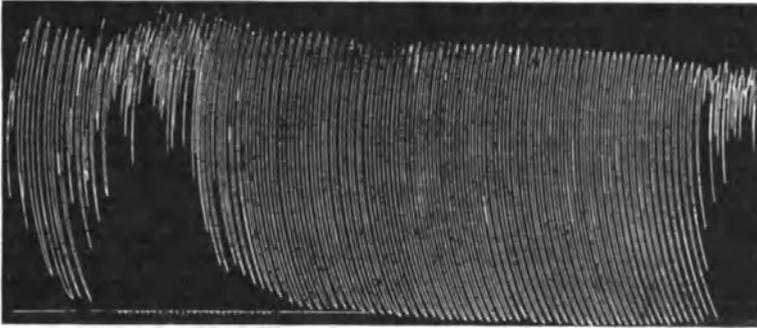


Abb. 241. Ausgeschnitten überlebendes Uterushorn eines *älteren* virginellen Meerschweinchens (590 g). — Zeitschreibung je 10 Min. (Nach M. ATHIAS.)

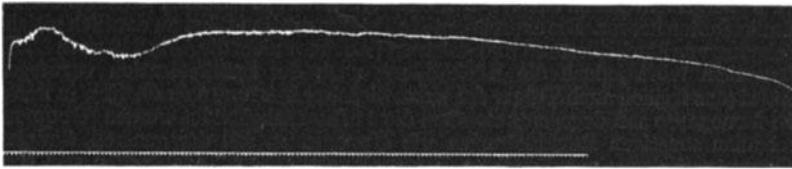


Abb. 242. Ausgeschnitten überlebendes Uterushorn eines erwachsenen, vor 16 Monaten gegen Ende einer Gravidität *totalkastrierten* Meerschweinchens (830 g). — Zeitschreibung je 5 Min. (Nach M. ATHIAS.)

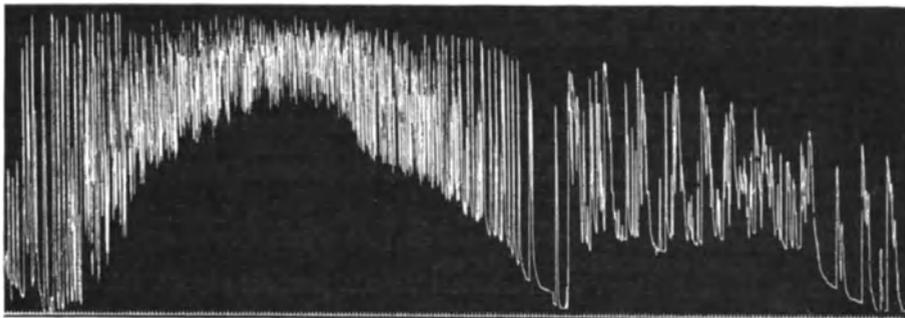


Abb. 243. Ausgeschnitten überlebendes Uterushorn eines erwachsenen virginellen Meerschweinchens (770 g). Vor 1 Jahr wurde das jugendliche Tier total kastriert, doch wurde ihm bald darauf artgleiches Ovar überpflanzt. — Zeitschreibung je 5 Min. (Nach M. ATHIAS.)

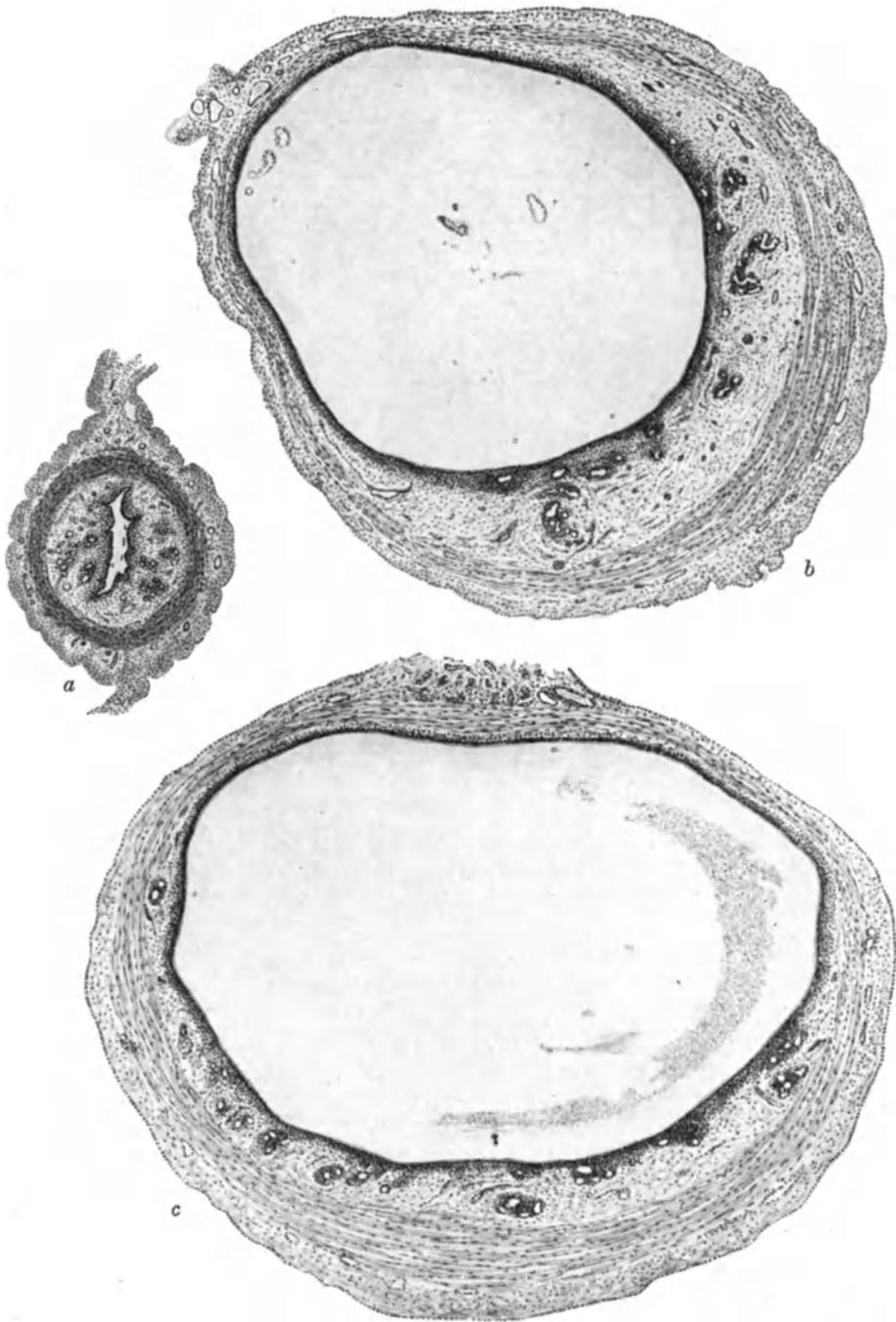


Abb. 244 *a-c*. Veränderungen des Uterusquerschnitts im Verlauf eines experimentell (durch Hormoneinspritzung) herbeigeführten Brunstganges bei der kastrierten weißen Ratte (nach E. ALLEN, E. A. DOISY u. Mitarb.). — *a* Ruhestadium (Diöstrus) des Totalkastraten. — *b* Proöstrus am 2. Tage nach der Hormoneinspritzung. — *c* Höhepunkt der Brunst (Östrus) am 3. Tage nach der Hormoneinspritzung.

geordnet. Wie weitgehend deren Einfluß ein geschlechtshormonaler ist, wird in anderen Abschnitten dieses Handbuches ausführlich dargestellt (vgl. z. B. „die Keimdrüsenextrakte“ von E. BIEDL in diesem Bande, S. 357). Hier sei unter pharmakologischem Gesichtswinkel nur das zusammengestellt, was eine solche humorale („hormonale“) Beeinflussung der *Morphogenese* des Uterusmuskels dartut.

Mittelbare Hinweise auf solche humorale Beziehung zur Keimdrüse bilden die bereits erwähnten Folgen pathologischer oder experimenteller Veränderung der Masse oder inkretorischen Leistung des Eierstocks<sup>1)</sup>, einerseits die Förderung des Muskelanwachses durch

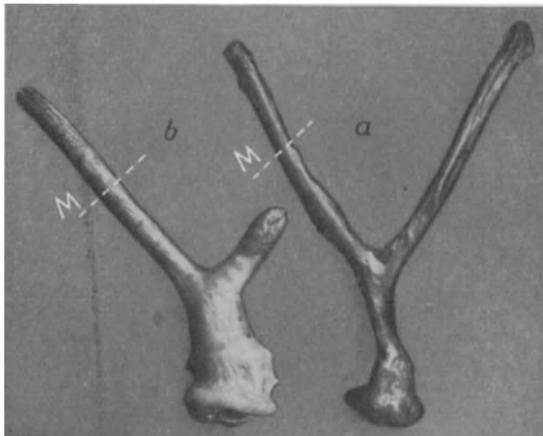


Abb. 245 a und b. Wachstumswirkung des Brunsthormons auf den Uterus. — Uteri zweier Meer-schweinchen gleichen Gewichts, beide 4 Monate zuvor totalkastriert. a (450 g) unbehandelt getötet; Uterus wiegt 250 mg; b (430 g) während 18 Tagen vor der Tötung mit Brunsthormon subcutan gespritzt (6 Injektionen entsprechend zusammen 40 Mäuseeinheiten); Uterus wiegt 720 g.

eine präpuberale Hyperhormonose des Ovars oder durch Ovareinpflanzung in das kastrierte Weibchen, andererseits die Hypotrophie des Uterusmuskels bei Insuffizienz des Ovars, seine Rückbildung nach experimenteller, operativ oder radiologisch<sup>2)</sup> erzeugter Ovarausschaltung und in der Menopause. Träger dieser hypothetischen Wachstumshormonwirkung sind in Zubereitungen aus den verschiedensten Organen und Körperflüssigkeiten gesucht worden<sup>3)</sup>. Zunächst in Verarbeitungen aus dem Ovar, dem mutmaßlichen Herstellungsort eines geschlechtsspezifischen Wachstumshormons. Die erste derartige nachweislich wirksame Fraktion ist wohl O. O. FELLNER<sup>4)</sup>, die chemisch reinste E. HERRMANN<sup>5)</sup> bzw. E. ST. FAUST<sup>6)</sup>, die konzentrierteste DOISY, ALLEN und Mitarbeitern<sup>7)</sup> zu verdanken. Wie schwierig die Beweisführung für die „Spezifität“ oder „Hormonatur“ im Falle der weiblichen Keimdrüse ist, erhellt aus folgendem: *Glanduläre* Studien erbringen zwar die oben erwähnten Beweise der humoralen Fernwirkung der Eierstockdrüse; ob die so erzielte

Wachstumswirkung durch ein unmittelbar am Uterus angreifendes Ovarialhormon oder nur mittelbar auf dem Umweg über andere Organe zustande kommt, bleibt dabei zunächst noch unsicher; und der pharmakologische Träger der Wachstumswirkung ist nicht durch die Identität dieses einen Wirkungsmerkmals mit der gleichartigen Auswirkung der Drüse selbst zu kennzeichnen. Das zeigt sich gerade bei der Wirkung des Ovars auf das Uteruswachstum darin, daß, so verschwenderisch der Organismus dadurch auch zunächst erscheinen mag, mindestens zwei verschiedene Wachstumsstoffe als Produkte des Ovars gewonnen werden können. Sie unterscheiden sich durch ihre sonstigen Wirkungsmerkmale (an anderen Genitalfunktionen) und

<sup>1)</sup> Der erste unmittelbare Nachweis des inkretorischen Ovarinflusses auf das Uteruswachstum wird von ALLEN und DOISY (s. Fußnote 3) wohl mit Recht KNAUER (Arch. f. Gynäkol. Bd. 40, S. 322. 1900) zugeschrieben.

<sup>2)</sup> S. z. B. KINYO KURIHARA: Inaug.-Dissert. Göttingen. 1913; dort auch ältere Literatur.

<sup>3)</sup> Literaturübersicht ist u. a. bei E. DOISY, E. O. RALLS, E. ALLEN u. C. G. JOHNSTON (Journ. of biol. chem. Bd. 61, S. 711. 1924) zu finden; auch bezüglich neuerer zusammenfassender Darstellungen s. diese Verfasser; vgl. ferner den Abschnitt „Keimdrüsenextrakte“ von BIEDL, diesen Bd. dieses Handbuches, S. 357.

<sup>4)</sup> FELLNER, O. O.: Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. 23, S. 673. 1912.

<sup>5)</sup> HERRMANN, E.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 41, S. 1. 1915.

<sup>6)</sup> FAUST, E. ST.: Schweiz. med. Wochenschr. 1925, Nr. 25.

<sup>7)</sup> ALLEN, E., E. A. DOISY u. Mitarbeiter: Siehe Fußnote 3.

durch das wechselnde Mengenverhältnis, in welchem sie in verschiedenen Teilen des Ovars, in verschiedenen Phasen des ovariellen Zyklus sowie in anderen Organen nebeneinander gefunden werden<sup>1)</sup>). Diese Unterschiede sind nun auch von Bedeutung für die hier im Mittelpunkt stehende Frage der geschlechtszyklischen Hormoneinflüsse auf die Morphogenese der Uterusmuskulatur. Der eine der beiden Stoffe ist nach den bisher vorliegenden Angaben, die freilich noch mancher Korrektur zugänglich sein dürften, ein terpenartiges „Wachstumsöl“, das wohl vor allem die Wachstumswirkungen bedingte, welche von FELLNER, HERRMANN u. v. a. älteren Forschern erzielt wurden. In anscheinend nahezu chemisch reinen Zustand hat es offenbar erst FAUST<sup>2)</sup> 1925 gebracht. Kennzeichnend für diesen Stoff ist: In reinem Zustand fehlt ihm anscheinend die Brunstwirkung, ein wichtiges Wirkungsmerkmal des zweiten, von ALLEN und DOISY<sup>3)</sup> entdeckten Wachstumsstoffes, des „Brunsthormons“; das Wachstumsöl wird ferner reichlich aus dem C. luteum, besonders reichlich aus dem Ovar

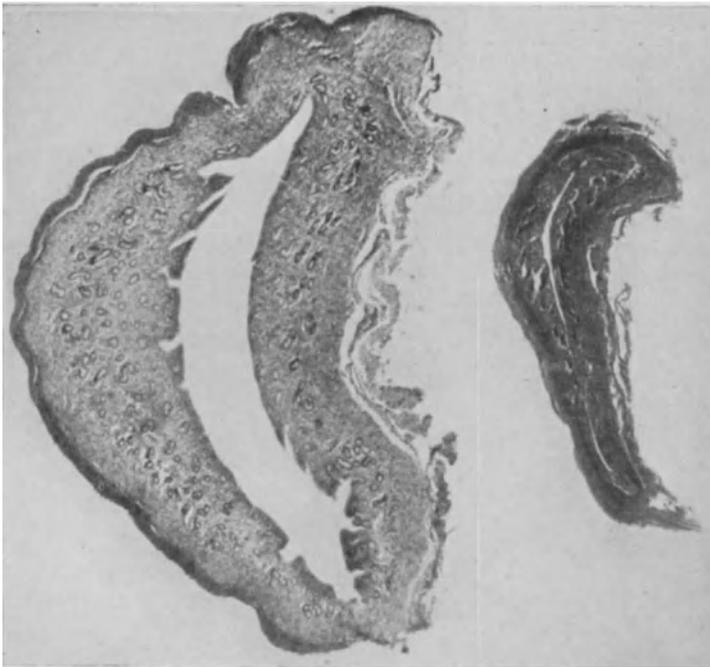


Abb. 246 *a* und *b*. Resorptive Wachstumswirkung des Brunsthormons. Schnitte durch die korrespondierenden Hornabschnitte *M* der Uteri *a* u. *b* aus Abb. 245. Vergrößerung 15 fach. Abgesehen von der starken Zunahme von Schleimhaut, Drüsenschläuchen und Lumen des Cavum ist auch die Muskelschicht des hormonbehandelten Uterus *b* bereits wesentlich verdickt.

trächtiger Tiere gewonnen, weiter auch aus Hoden und Leber, alles Quellen, in denen das Brunsthormon nur spärlich oder gar nicht auffindbar ist; endlich braucht man auch von den chemisch reinsten Präparaten des Wachstumsöles große Mengen, z. B. zur Erzielung einer kräftigen Wachstumsförderung am Uterus des frühkastrierten Kaninchens nach HERRMANN 60–240 mg, nach FAUST 4–10 mg, also Mengen, wie sie bereits von noch sehr unreinen Präparaten des Brunsthormons unterschritten werden. All das beleuchtet „Hormon“-Begriff und „Spezifität“ in Anwendung auf jenes Wachstumshormon. Das Brunsthormon,

<sup>1)</sup> Vgl. die Gegenüberstellung dieser einzelnen, zum Identitätsnachweis wichtigen Merkmale bei LOEWE: Zentralbl. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1926, S. 552.

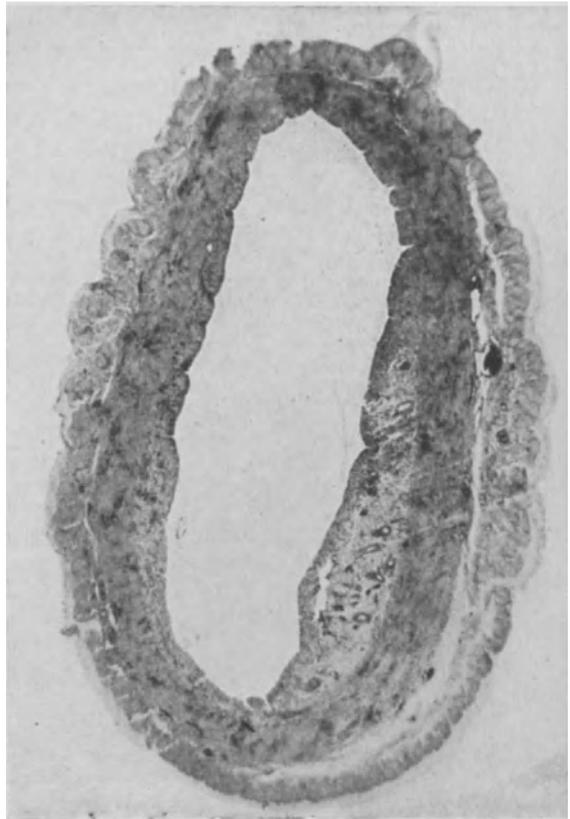
<sup>2)</sup> FAUST, E. St.: Zitiert auf S. 510.

<sup>3)</sup> ALLEN, E., E. A. DOISY u. Mitarbeiter: Siehe Fußnote 3, ferner: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 81, S. 819. 1923; Americ. journ. of physiol. Bd. 48, S. 138 u. Bd. 49, S. 577. 1924; Americ. journ. of anat. Bd. 34, S. 133. 1924; Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, S. 500. 1924 u. Bd. 22, S. 303. 1925.

das durch die Wirksamkeit in sehr viel kleineren Mengen den üblichen Vorstellungen von der Hochwirksamkeit eines Hormons viel mehr entspricht, wird dagegen in größter Anreicherung im Liquor des sprungreifen Eifollikels gefunden. Seine Wachstumswirkung scheidet demnach in jedem Brunstgange mit dem Follikelsprung einen Höhepunkt zu erreichen. Seine Erzeugung geht in der Schwangerschaft viel vollständiger als die des Wachstumsöles vom Ovar auf die Placenta und die Eihäute über<sup>1, 2, 3</sup>). Wie mächtig die Wachstumswirkung *beider* Stoffe auf den Uterus sein kann, zeigt schon die makroskopische Größenzunahme des ganzen Organs (z. B. nach Abb. 245). Die abgebildete Wirkung ist von uns<sup>4</sup>) durch kurzfristige subcutane Injektion eines Vollkastraten mit Brunsthormon erzielt; Wachstumsöl führt zu nicht weniger eindrucksvollen Bildern [z. B. bei HERMANN<sup>5</sup>) wiedergegeben]. Die Beteiligung der Muskulatur zeigen mikroskopische Vergleichsbilder, wie z. B. die der Abb. 246, welche korrespondierenden Horn-



a



b

Abb. 247 *a* und *b*. Lokale Wachstumswirkung des Brunsthormons. Schnitte durch korrespondierende Hornabschnitte eines und desselben Kastratenuterus (Meerschweinchen). Vergrößerung 15fach. Die Schnitte sind aus je einem Abschnitt des linken (*a*) bzw. rechten Horns (*b*) angefertigt, welcher 8 Tage zuvor doppelt abgebunden und dann mit Olivenöl (*a*) bzw. mit einer Lösung des Brunsthormons in Olivenöl (*b*) injiziert war. Auch hier ist neben der Schleimhauthypertrophie Zunahme der Muskelmasse erkennbar.

abschnitten der in Abb. 245 makroskopisch abgebildeten Uteri entstammen. Schöne Vergleichsbilder finden sich auch bei ALLEN und DOISY sowie bei STEINACH, HEINLEIN und

<sup>1, 2, 3</sup>) ALLEN, E., J. P. PRATT u. E. A. DOISY: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 85, S. 399. 1925. — ZONDEK, B. u. ASCHHEIM: Arch. f. Gynäkol. Bd. 127, S. 250. 1925. — In eigenen unveröffentlichten Versuchen mit W. FAURE und F. LANGE konnten wir dies bei genau vergleichender Messung bestätigen.

<sup>4</sup>) Siehe S. LOEWE: Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, S. 1735; der den Abb. 245 und 246 zugrunde liegende Versuch ist wie auch derjenige der Abb. 247 zusammen mit H. E. V. Voss angestellt.

<sup>5</sup>) HERMANN, E.: Zitiert auf S. 510.

WIESNER<sup>1)</sup>. Bereits einmaliger, durch Brunsthormon ausgelöster Zyklus geht mit Muskelzuwachs einher (vgl. Abb. 244 auf S. 509); er führt nach STEINACH, HEINLEIN und WIESNER<sup>1)</sup> zu einer sprunghaften Zunahme des Rattenuterusdurchmessers von 800 auf 1800  $\mu$ , wie sie ganz ebenso auch der erste Zyklus des normalen Rattenweibchens herbeiführt. Jüngst hat sich auch eine örtliche Wachstumswirkung dieser Hormone neben ihrer oben geschilderten, bisher ausschließlich untersuchten resorptiven wahrscheinlich machen lassen; die Abb. 247 läßt einen solchen Erfolg bereits einmaliger Hormoneinspritzung in das eine Uterushorn im Vergleich zu dem anderen, mit einer indifferenten Flüssigkeit injiziert erkennen. Dies dient vielleicht zum Verständnis der besonderen Wachstumsleistung des Uterus in der Gravidität. Daß die Hormonerzeugung in der Schwangerschaft vom Ovar auf die Placenta übergeht, würde sich so als ein Verfahren zur lokalen Applikation des Hormons auf den Uterusmuskel zwecks rationeller Ausnutzung seiner Wirkung für die motorischen Aufgaben des trächtigen Uterus erklären lassen<sup>2)</sup>.

Die Herkunft und die Löslichkeitsverhältnisse dieser beiden, etwas genauer erfaßten morphogenetischen Hormone des Uterusmuskels leiten zu den zahllosen sonstigen Zubereitungen aus tierischen Organen über, für die sich die gleiche Wirkung beschrieben findet. Sie können nicht alle hier einzeln berücksichtigt werden, um so weniger, als bei vielen derartigen Berichten alle Anhaltspunkte zur Beurteilung der mengenmäßigen Beziehungen zwischen benutztem Ausgangsstoff (-organ) und morphogenetischem Erfolg fehlen. Von den beiden bisher behandelten Wachstumsstoffen wird das „Wachstumsöl“ nach seinem Löslichkeitsverhalten den „Lipoiden“ zugerechnet, das Brunsthormon scheint, bei erwiesener Wasserlöslichkeit<sup>3)</sup>, doch eine gewisse Bindungsaffinität zu Lipoiden zu besitzen; beide können also unter gewissen Bedingungen sowohl in organischem wie in wässrigem Dispersionsmittel auftreten. So können, wenn auch wohl in bescheidenerer Menge, die gleichen Stoffe zumal in Ansehung ihrer großen Thermo- und Chemostabilität auch die angeblichen Wachstumswirkungen von Preßsäften oder wässrigen Auszügen aus frischen oder älteren, unbehandelten oder einer Spaltung („Optone“ u. dgl.), unterzogenen Eierstöcken, Placenten, graviden Uteri, Feten u. a. m. erklären, ebenso wie diejenigen oft nicht genügend gekennzeichneten „lipoiden“ Extrakte solcher Organe [z. B. TH. FRANZ<sup>4)</sup>, SEITZ, H. WINTZ und FINGERHUT<sup>5)</sup>, R. PLAUT<sup>6)</sup>, POSO<sup>7)</sup>, OKINTSCHITZ<sup>8)</sup>, PARODI<sup>9)</sup>, CERESOLI<sup>10)</sup>, KRATZEISEN<sup>11)</sup>, P. G. DAL COLLO<sup>12)</sup>, LUDWIG<sup>13)</sup> u. v. a.]. Bei manchen ist der Verdacht auf sehr viel unspezifischere, anscheinend [B. ZONDEK<sup>14)</sup>] äußerst schwach, aber immerhin deutlich wach-

<sup>1)</sup> STEINACH, HEINLEIN u. WIESNER: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 210, S. 598. 1925.

<sup>2)</sup> Vgl. S. LOEWE: Klin. Wochenschr. 1926, in Druck. So löst sich wohl auch der scheinbare Widersinn, daß zwei verschiedene Stoffe von dem gleichen endokrinen Apparat für die gleiche einzigartige morphogenetische Wirkung bereitet werden, bei genauerer Betrachtung der lokalisatorischen und zeitlichen Unterschiede ihrer Entstehung. Ist das ganze Gebiet auch noch jung und noch vieler Bearbeitung und Klärung bedürftig, so scheint es doch so, als ob der Organismus auch hier nach einem „Prinzip der doppelten Sicherung“ arbeite, demzufolge hier das Uteruswachstum zu ganz verschiedenen Zeitpunkten und Zwecken gesichert wird, denen in den sonstigen Wirkungen bald der eine, bald der andere, bald ein spezifischerer, bald ein in gewissem Sinne unspezifischerer hormonaler Träger der gleichen Wachstumswirkung besser angepaßt ist.

<sup>3)</sup> ZONDEK, B. u. B. BRAHN: Klin. Wochenschr. 1925, S. 2445. — LAQUEUR, E., P. C. HART, S. E. DE JONGH u. J. A. WIJSENBEK: Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 4 u. 52. — Unabhängig von diesen Forschern haben etwa gleichzeitig M. DOHRN sowie LOEWE u. FAURE solche wasserlöslichen Zubereitungen in Händen gehabt.

<sup>4)</sup> FRANZ, TH.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 64, S. 7. 1923.

<sup>5)</sup> SEITZ, H. WINTZ u. FINGERHUT: Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 30/31.

<sup>6)</sup> PLAUT, R.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 79, S. 263. 1923.

<sup>7)</sup> POSO: Arch. di ostetr. e ginecol. 1918; zit. nach DAL COLLO (Fußnote 18).

<sup>8)</sup> OKINTSCHITZ, L.: Gaz. internaz. di med., chir. e igiene 1910; Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, S. 333. 1914.

<sup>9)</sup> PARODI: Atti dell 8. riunione soc. ital. di Patol., Firenze 1913.

<sup>10)</sup> CERESOLI: Soc. Lombard. di sc. med. e biol., Milano 1923; Rif. med. Bd. 40, S. 363. 1924.

<sup>11)</sup> KRATZEISEN: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1260.

<sup>12)</sup> DAL COLLO, P. G.: Riv. ital. di ginecol. Bd. 2, S. 593. 1924.

<sup>13)</sup> LUDWIG: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 50, H. 4. 1919.

<sup>14)</sup> ZONDEK, B.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 120, S. 255. 1923. — S. auch ROBINSON u. ZONDEK: Americ. Journ. of obstetr. a. gynecol. Bd. 8, S. 83. 1924.

tumswirksame Stoffe — „Reizkörperwirkung“, Eiweißzerfallsprodukte, Histamin u. dgl. — durch die Herstellungsweise keineswegs ausgeschlossen.

Beachtung verdient die Feststellung von F. BINZ<sup>1)</sup>, daß Schwangerenblut Wachstumswirkung ausübt. Sie wird zwar von einem Nachprüfer [VOLLERTHUM<sup>2)</sup>] bestritten, doch hat dieser die Versuchsanordnung — offenbar unzweckmäßig — geändert, unveröffentlichte Versuche von TRIVIÑO bestätigen BINZ' Ergebnisse. Wenn diese Wirkung (die mit 0,5 bis 1,0 ccm Serum am Mäuseuterus sichtbar zu machen ist) nicht einem dritten Wachstumstoff zukommt, so ist sie auf „Wachstumsöl“ zu beziehen, denn das Brunsthormon kreist zwar auch zu gewissen weiblichen Entwicklungsphasen im Blute [LOEWE<sup>3)</sup>], aber die in der Schwangerschaft von uns<sup>4)</sup> dort gefundenen Mengen erklären nicht die Wachstumswirksamkeit der von BINZ wirksam gefundenen kleinen Blutvolumina.

Indem das Vorstehende die hormonalen Bedingungen der Morphogenese des Uterusmuskels aufzeigt<sup>5)</sup>, werden in Gestalt der Hormonzubereitungen auch gleichzeitig Pharmaca an die Hand gegeben, die zur Erzielung einer unmittelbaren pharmakologischen Massenvermehrung des Uterusmuskels geeignet sind.

Die Frage, ob auch entgegengesetzte hormonale Einflüsse vorkommen, wird durch GOTO<sup>6)</sup> Parabioseversuche angeschnitten. Er sah beim nichtkastrierten weiblichen Zwilling eines weiblichen Kastraten viel schneller auftretende und tiefergreifende Rückbildung der Uteruswand, als sie der Uterus eines einzeln bleibenden Früh- oder Spätkastraten je aufweist; der Uterus wird unter dem Einfluß der hierfür angeschuldigten „Kastrationsstoffe“ zu einer dünnwandigen Cyste, die schließlich käsig vereitert. Ob dies allein dem vermehrten Wirken der Hormone „ovar-antagonistischer“ Inkretdrüsen zuzuschreiben ist [BRANDT<sup>7)</sup>], kann erst weiterer Verfolg dieser Beobachtung ergeben.

#### b) Die Geschlechtszyklen als unmittelbare Bedingung der Uterusbewegungen.

Zeigt das Vorige, daß das anatomische *Substrat* der Uterusbewegungen in seiner Ausbildung von der Geschlechtsentwicklung abhängt, von deren endokrinen Leitorganen hormonal beeinflusst wird, so ist damit die Frage noch nicht beantwortet, ob nun auch die *Betätigung* dieses Substrats unmittelbar von geschlechts-cyclischen Bedingungen abhängt. Doch wurde bereits (S. 505) darauf hingewiesen, daß im allgemeinen Muskelmasse und Leistungsintensität gleichlaufende Abhängige der Geschlechtsentwicklung sind.

Diese Abhängigkeit kommt nun in drei verschiedenen Versuchsanordnungen in verschiedener Weise und ungleicher Bedeutung zum Ausdruck (vgl. hierzu die rote Schaulinie der schematischen Abb. 239, S. 506).

1. Soweit ausgeschnittene Uterusstreifen aus verschiedener Geschlechtsphase unter im übrigen gleichen Bedingungen für sich arbeitend (d. h. ohne pharmakologische Zusätze) verschiedene Leistung entfalten, tragen sie die Bedingungen der cyclisch veränderten Leistung in sich selber; cyclisch verändert ist entweder der anatomische Zustand des Muskelsubstrats oder die Struktur, Reizbildungs- oder -beantwortungsbefähigung der mit ausgeschnittenen nervösen Leitapparate. Vielversprechende Ausblicke für das Verständnis der Grundlagen dieser veränderten Motilität eröffnen sich durch Untersuchungen von BLOTEVOGEL. Er fand in der Gravidität die Zahl der chromaffinen Zellen im FRANKEN-

1) BINZ, F.: Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 27.

2) VOLLERTHUM: Inaug.-Dissert. München 1924.

3) LOEWE: Klin. Wochenschr. 1925, S. 1407.

4) Unveröffentlichte Versuche mit F. LANGE; vgl. auch S. LOEWE: Zentralbl. f. Gynäkol. 1926, S. 552.

5) Welche Bedeutung der hormonalen Abhängigkeit des Anwuchses glattemuskuliger Teile der Uteruswand auch in der menschlichen Pathologie beigelegt wird, ist daraus zu ersehen, daß von gynäkologischer Seite (L. SEITZ) nicht nur Wachstum (Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1281), sondern auch Entstehung (Arch. f. Gynäkol. Bd. 115, S. 1. 1922) der Uterusmyome auf ein vom Ovar geliefertes Inkret zurückzuführen versucht worden ist.

6) GOTO: Schmiedebergs Arch. Bd. 94, S. 124. 1922.

7) BRANDT, A.: Sexualität. München 1925.

HÄUSERSchen Ganglion der Maus bei unveränderter Zahl von dessen nicht chrombräunbaren Ganglienzellen bis auf das 5fache angestiegen<sup>1)</sup> und zu gleichem Erfolg noch höheren Ausmaßes führte auch subcutane Einspritzung großer Gaben von Brunsthormon beim nichttragenden Tier<sup>2)</sup>.

In dieser Versuchsanordnung kommt besonders deutlich das fast völlige Fehlen spontaner Bewegungen beim präpuberalen Uterus aller untersuchten Tierarten [vgl. z. B. TRENDELENBURG<sup>3)</sup>] zur Geltung, und ganz ähnlich bewegungsarm ist auch der Uterusstreifen aus der physiologischen Menopause [am Menschen z. B. von FLURY<sup>4)</sup> gezeigt] und vom operativen oder Röntgenkastraten [z. B. ATHIAS<sup>5)</sup>, vgl. Abb. 242; STICKEL<sup>6)</sup>]. Bei einem Körpergewicht bzw. Lebensalter, das dem Beginn der Geschlechtsreife entspricht, findet man dann unregelmäßigeres Verhalten [z. B. am Meerschweinchen<sup>3, 7, 8)</sup>], d. h. alle Übergänge zu der regeren Motilität des reifen, aber noch virginellen Uterus. Sein Verhalten ist bei verschiedenen Nagern am eingehendsten von OGATA<sup>9)</sup> untersucht, der seine Spontanbewegungen als frequenter, regelmäßiger und schwächer denen des trächtigen Organs gegenüberstellt. Neigung zu starken Tonusschwankungen ist beim Meerschweinchen größer als beim Kaninchen. Der mütterliche, nicht-trächtige Uterus nimmt eine Mittelstellung ein<sup>6)</sup>. Die kräftigste Tätigkeit zeigt der schwangere Uterus (man vgl. z. B. die virginellen Uterusstreifen der Abb. 256 u. 259 mit den multiparen der Abb. 252 u. 258 und dem trächtigen der Abb. 248). Bei ihm treten am deutlichsten die großen, alle 2—3 Minuten auftretenden und die ihnen aufgesetzten kleinen, mit etwa 15 Sekunden-Rhythmus erfolgenden Kontraktionen in Erscheinung. Doch ist im Gegensatz zum virginellen Uterus, der keinen deutlichen Unterschied zwischen Ring- und Längsstreifen erkennen läßt, alles das nur am Längsstreifen erkennbar, höchstens viel schwächer am Ringstreifen (s. Abb. 248). Für den menschlichen Uterus werden diese Angaben OGATAS durch SUN<sup>10)</sup> ergänzt, freilich ohne Vergleich mit dem nichtschwangeren Organ. SUN, der eine große Zahl von Uteri der 3.—40. Schwangerschaftswoche untersucht hat, findet die Unterschiede der Schwangerschaftsphase gering gegenüber denen der Entnahmestelle des Streifens.

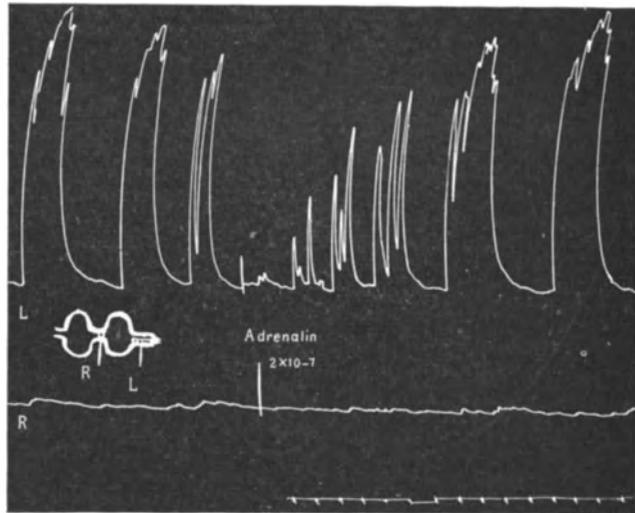


Abb. 248. Ausgeschnitten überlebende Streifen eines trächtigen Kaninchenuterus. Oben: Längsstreifen, unten: Ringstreifen des gleichen Horns (die Entnahmestellen der Streifen sind aus der eingezeichneten Skizze ersichtlich). (Nach OGATA.)

<sup>1)</sup> BLOTEVOGEL: Anat. Anz. Bd. 60, S. 223. 1925.

<sup>2)</sup> BLOTEVOGEL: Unveröffentlicht; s. M. DOHRN: Diskuss.-Bem. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 344.

<sup>3)</sup> TRENDELENBURG, P. u. E. BORGMANN: Zitiert auf S. 505.

<sup>4)</sup> FLURY: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 291. 1924.

<sup>5)</sup> ATHIAS: Zitiert auf S. 507.

<sup>6)</sup> STICKEL, M.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1913, S. 289.

<sup>7)</sup> KOCHMANN, M.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 115, S. 305. 1921.

<sup>8)</sup> Hier wird man künftig wohl bei Tieren mit spontan einsetzender Follikelreifung bzw. cyclischer Brunst die Brunstmerkmale der Vagina (Eröffnung, Zellbild des Schleimhautabstrichs) zur Voraussage der Uterusmotilität zu studieren und, wenn sich die zu erwartenden engen Beziehungen bestätigen, zu benutzen haben.

<sup>9)</sup> OGATA: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 185. 1921.

<sup>10)</sup> SUN, KO CHI: Johns Hopkins hosp. bullet. Bd. 36, S. 280. 1925.

Fundusstreifen haben die höchste Frequenz, gegen den BANDLSchen Ring hin nimmt sie ab, Streifen des unteren Uterinsegments entbehren überhaupt der Spontanbewegungen. Unter den Wandschichten liefert die subdeciduale die Streifen mit frequentester Bewegung. Als regelmäßig betont SUN, daß Streifen aus der rechten Hälfte kräftiger und frequenter arbeiten als solche aus der linken.

Die allerersten Zeiten der Schwangerschaft sind begrifflicherweise bei derartigen Untersuchungen nicht bewußt berücksichtigt worden, dagegen in einer vor allem auf CORNER<sup>1)</sup> zurückgehenden Arbeitsrichtung studiert. Sie sucht ebenfalls am ausgeschnitten überlebenden Muskelstreifen die letzte der hierhergehörigen Fragen zu beantworten, nämlich ob auch noch Beziehungen der Bewegungsäußerungen zu den einzelnen Phasen eines jeden ovariellen Zyklus nachweisbar sind. Außer an der Muskulatur der Tuben ist auch an der des Uterus diese Frage eines brunstcyclischen Wellenganges der Bewegungsleistung untersucht worden<sup>1, 2, 3, 4, 5)</sup>. Wenn man mit KEYE<sup>4)</sup> zwei Bewegungstypen, und zwar langsamere größere Wellen von 1,5–2,5-Minuten-Periode und kleinere superponierte höherer Frequenz unterscheidet, so herrscht in der Zeit der Follikelreifung der erste, in der Entwicklungszeit des *C. luteum* der zweite Typus vor; wie das vor allem untersuchte Schwein verhält sich auch — nur entsprechend dem schnelleren Ablauf eines jeden Zyklus in schnellerem Wechsel — die weiße Ratte<sup>4)</sup>, ferner das Opossum<sup>5)</sup>.

Vieles deutet darauf hin, daß diese Brunstbeziehungen der Motilität des Genitalschlauchs bei den mehrlingsgebärenden Tierarten, an denen sie bisher entdeckt wurden, vor allem der Eibeförderung und Eiaufreihung dienen: Der Uterus setzt nämlich mit dem frequenteren Bewegungstypus in jedem Brunstgang erst dann ein, wenn die Tuben diese Bewegungsphase schon durchlaufen haben<sup>3)</sup>; auch macht die Flimmerbewegung, deren Beteiligung an der Eibeförderung bereits von SOBOTTA<sup>6)</sup> widerlegt ist, keine cyclischen Intensitätsschwankungen durch; endlich ist, besonders beim Schwein, die Wanderung der Eier in jeder Richtung des einzelnen Uterushorns erwiesen<sup>7)</sup>, sie können dort also z. B. im einen Horn herunter-, im anderen wieder hinaufwandern. Alles das läßt die noch unbeantwortete Frage aufwerfen, ob diese cyclischen Beziehungen etwa nur bei Tierarten mit Mehrlingswürfen zutreffen oder auch für den Menschen Geltung haben (vgl. zu dieser Frage auch HINSELMANN, S. 517).

2. Das Verhalten des in situ belassenen Organs unterscheidet sich nun zum mindesten dadurch von dem des ausgeschnittenen Streifens, daß hier jene Zusammenarbeit größerer Organteile, und zwar geschlechtscyclisch variabel noch zur Beobachtung kommen kann.

So treten „schlauchförmige“<sup>8)</sup> peristaltische Kontraktionen schon am nichtträchtigen Uterus in den Vordergrund (frühere Entwicklungsstufen des für das Bauchfenster bisher bevorzugten Kaninchenorgans sind nicht untersucht); „Pendelbewegungen“, als welche die Bewegungsformen des ausgeschnittenen Streifens aufgefaßt werden, spricht man dem nicht-graviden Organ in situ ganz ab. Die Peristaltik verläuft in beiden Richtungen, tuben- und vaginalwärts, mit Pausen von 1½–2–5–6 Minuten<sup>9)</sup>. Ungleich wie die Frequenz ist auch die Stärke dieser Bewegungen, denen eine Wanderung von „Schnürfurchen“ über die Ringmuskulatur zugrunde liegt. Die Längsmuskulatur beteiligt sich nach LUDWIG und LENZ<sup>8)</sup> an diesen Bewegungen, nach WIJSENBEEK<sup>9)</sup> wird das aber nur durch periodische Kontraktionen des Lig. latum vorgetäuscht, die das ganze Horn in passive Bewegung setzen können. Ältere Angaben<sup>10)</sup>, welche die Bewegungen des virginellen Katzen- oder Kaninchenuterus zum Teil ganz anders beschreiben, aber mit weniger einwandfreien Methoden gewonnen sind, können durch die jüngeren Bauchfensterbeobachtungen als überholt betrachtet werden.

1) Zusammenfassend bei CORNER: *Americ. journ. of anat.* Bd. 32, S. 345. 1923.

2) KEYE, JOHN D.: *Johns Hopkins hosp. bullet.* Bd. 34, S. 60. 1923.

3) SECKINGER: *Johns Hopkins hosp. bullet.* Bd. 34, S. 236. 1923.

4) BLAIR, E. W.: *Anat. record* Bd. 23, S. 9. 1922.

5) HARTMANN, C. G.: *Anat. record* Bd. 27, S. 293. 1924.

6) Zusammenfassend bei SOBOTTA: *Journ. med. German.-Hispan.-Americ.* Bd. 2, S. 1. 1924.

7) CORNER u. SNYDER: *Americ. journ. of obstetr. a. gynecol.* Bd. 3, S. 358. 1922.

8) LUDWIG, E. u. E. LENZ: *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 86, S. 589. 1923.

9) WIJSENBEEK, L. A.: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 41, S. 493. 1924.

10) CUSHNY, A.: *Journ. of physiol.* Bd. 35, S. 1. 1906. — KEHRER, A.: *Münch. med. Wochenschr.* 1912, S. 1831. — KURDINOWSKI: *Arch. f. Gynäkol.* Bd. 76, S. 282 u. 313. 1904; Bd. 78, S. 34 u. 539. 1905.

Bei solchen Beobachtungen in situ, die am einwandfreisten durch ein zuvor angelegtes Bauchfenster angestellt werden<sup>1, 2)</sup>, kommt nun noch ein anderer Unterschied gegenüber dem ausgeschnittenen Streifen in noch engerer Verknüpfung mit der geschlechtscyclischen Bedingtheit der Bewegungsleistung zum Ausdruck: Zwar arbeitet der *nichtträchtige* Uterus in situ offenbar höchstens noch lebhafter als im ausgeschnittenen Zustand; dagegen zeigt sich im Bauchfenster am *trächtigen* Uterus, dessen *Streifen* jedem Untersucher durch ihre oft geradezu störende Lebhaftigkeit auffallen, fast *keine* Spontanätigkeit.

Für die ganze Dauer der Schwangerschaft [LUDWIG und LENZ<sup>1)</sup>] oder doch wenigstens in der ersten Schwangerschaftshälfte [WIJSENBEEK<sup>2)</sup>] scheint das Organ regungslos in der Bauchhöhle zu liegen. Man kann die Bewegungen des Feten sehen, aber auch wenn seine Pföthen plötzlich die Uteruswand dehnen, antwortet sie nicht mit Zusammenziehung. In der zweiten Hälfte der Tragezeit setzen dann gelegentliche Bewegungen vom peristaltischen Typus ein, besonders an der Wand des einzelnen Fruchtsacks und auf diesen beschränkt, viel seltener in nichtschwangeren Abschnitten oder auf diese übergreifend. Je weiter die Tragezeit vorschreitet, um so mehr treten nun Längsmuskelverkürzungen, im Bewegungsbilde und der Ausbreitung den Pendelbewegungen des Darmes entsprechend, neben die peristaltisch wandernden Ringkontraktionen. Um einen abgestorbenen Fetus sind die Bewegungen lebhafter und häufiger von diesem Pendeltypus.

Die Geburtsperiode selbst setzt, einerlei ob sie spontan oder durch pharmakologische Maßnahmen<sup>3)</sup> verfrüht eintritt, ziemlich plötzlich ein. Auch hier macht sich die Selbständigkeit eines jeden Fruchtsackes des plurifetalen Kaninchenuterus geltend. Die einzelnen Fruchtsäcke grenzen sich gegeneinander durch anuläre allmählich zylindrisch verbreiterte Schnürrücken ab<sup>3)</sup>, am Fruchtsack überwiegen gleichfalls peristaltische Ringkontraktionen, die in *beiden*<sup>4)</sup> Richtungen verlaufen. Erst gegen die „Austreibungsperiode“ des einzelnen Feten hin werden Längskontraktionen deutlicher, doch bleibt dann der gebärende Fruchtsack durch einen Schnürring nach oben hin besonders scharf abgegrenzt, bis sich der Uterusschlauch aktiv peristaltisch über den Fetus nach oben abzustreifen scheint und schließlich eine Nachhilfe der Bauchpresse<sup>3)</sup>, die aber als entbehrlich betrachtet wird<sup>4)</sup>, die Ausstoßung vollzieht. Nur wenn mehrere abgestorbene Früchte da sind, werden diese in einen gemeinsamen Uterusabschnitt zusammengeschoben und von da aus geboren.

Das Puerperium ist durch anfangs noch sehr anhaltende Tätigkeit vom zylindrisch pro- und antiperistaltischen Typus gekennzeichnet, die sich immer mehr dem Bewegungstypus des nichttragenden Organs angleicht.

Beziehungen des Bewegungstypus zum *ovariellen* Zyklus sind in situ nicht beobachtet, wenn man von dem tierärztlichen Tastbefund<sup>5)</sup> von Gebärmutterbewegungen in der Brunst absieht. Für den Menschen ist nur HINSELMANN<sup>6)</sup> „Expulsionskurven“ des Menstrualbluts der Aufschluß zu verdanken, daß dessen Entleerung aus der Cervix ausschließlich durch lebhafte rhythmische Uterustätigkeit erfolgt. Die Frequenz dieser Blutungsstöße wechselt; sie ist in der zweiten Hälfte des ersten Tages am lebhaftesten, am dritten Tage wieder geringer; abgesehen von diesen Verhältnissen des zeitlichen Ablaufs der Bewegungsintensität fehlt die Möglichkeit eines Vergleichs mit anderen Zyklusphasen oder einer Entscheidung darüber, ob Inhaltsreiz oder hormonaler Ansporn das maßgebliche ist.

Die auffälligste Erscheinung dieser Beobachtungsreihe ist somit, daß der gravide Uterus in situ so nachdrücklich ruhiggestellt ist, wiewohl er ausgeschnitten überlebend die lebhafteste und kräftigste Spontanätigkeit entfaltet. In situ besteht also für die Dauer der

1) LUDWIG, E. u. E. LENZ: Zitiert auf S. 516.

2) WIJSENBEEK, L. A.: Zitiert auf S. 516.

3) LUDWIG u. LENZ (zitiert auf S. 516) benutzten Placentar- + Hypophysenextrakt als sicher geburtsauslösende Kombination.

4) WIJSENBEEK: Zitiert auf S. 516.

5) SCHMALZ: Das Geschlechtsleben der Säugetiere, S. 158.

6) HINSELMANN, H.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, S. 2386 u. Klin. Wochenschr. 1925, S. 2244. SCHATZ (Dtsch. Klinik 1902) will sogar in der Schwangerschaft entsprechend den Menstruationsterminen Uteruskontraktionen beobachtet haben.

Schwangerschaft bis gegen den Geburtszeitpunkt hin ein hemmender Einfluß, der am ausgeschnittenen Muskelstreifen fortfällt. Man hat an die Placenta als Quelle dieses Einflusses gedacht, und besonders DE SNOO<sup>1)</sup> hat in einer im übrigen nicht unbestritten gebliebenen<sup>2)</sup>, aber mit den Bauchfensterbeobachtungen in gutem Einklang stehenden<sup>3)</sup> Hypothese die Anschauung entwickelt, daß der Trophoblast durch seine Stoffwechselprodukte die während der Tragzeit für die Frucht unzutraglichen Uterusbewegungen ausschaltete, um sie dann mit dem Zeitpunkt seines Absterbens im Beginn der Geburt freizugeben. Daß auch andere Einflüsse die Gebärmutterbewegungen hemmen können, zeigen gerade Beobachtungen am Bauchfenster: Nach dem Aufbinden ist die Gebärmutter stets — ganz wie der Darm — für 15 bis 20 Minuten ruhiggestellt. Diese Hemmung im Versuchsbeginn entfällt nach Aufbinden in Narkose oder wenn das Tier durch häufige Wiederholung an das Aufbinden gewöhnt ist und erweist sich so als psychisch bedingt<sup>3)</sup>. Aber man muß doch hiernach daran denken, daß auch andere Einflüsse als die Angst einen gut bewegungsfähigen Uterus auf nervösem Wege ruhigstellen können, und daß auch hormonale Einflüsse einen nervösen Angriffspunkt besitzen können.

3. Ob Hormone, welche das jeweilige Zustandsbild der Geschlechtsphase des Einzelwesens kennzeichnen, einen *unmittelbaren* Einfluß auf die Bewegungsleistung des Uterus haben, ist somit nur zu entscheiden, wenn der Einfluß von Zusätzen dieser Hormone zu der Badflüssigkeit des ausgeschnittenen Gebärmutterstreifens geprüft wird. Gerade diese entscheidenden Versuche waren bisher dadurch zur Unzulänglichkeit verurteilt, daß hinreichend *reine* Hormonzubereitungen nicht zur Verfügung standen und daher nebenwirksame Beimengungen den Erfolg vortäuschen konnten.

Angestellt sind solche Versuche in großer Zahl und mit den verschiedensten als geschlechtshormonhaltig angesehenen Zubereitungen aus den verschiedensten Herkunftsorganen. Hatte doch bereits FELLNER<sup>4)</sup> als eine Eigenschaft seiner wachstumswirksamen Lipidextrakte auch ihre Fähigkeit beschrieben, den ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus in langdauernde Kontraktion zu versetzen; eine solche Contractur wurde durch eine  $\frac{1}{60}$  Placenta entsprechende Extraktmenge erzeugt, ebenso wirksam waren Eihaut-, Ovar- und Uterusextrakte, und zwar auch aus dem Ovar trächtiger und aus dem Uterus nicht-trächtiger Tiere. Ganz unabhängig von ihm hatte ferner GUGGISBERG<sup>5)</sup> *wässrige* Placentarextrakte erregungsfördernd am ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus gefunden; aber auch abgesehen von der verschiedenen Löslichkeit waren hier die Wirkungsträger sicher andere Stoffe als diejenigen FELLNERS; denn sie waren nicht haltbar, und später bemerkte GUGGISBERG, daß auch wässrige Schilddrüsenextrakte („Thyreoglandol“) wirksam waren. Ganz wie diese Befunde sind auch alle seitdem erhobenen widerspruchsvoll geblieben. Während einzelne<sup>6)</sup> uneingeschränkt an der metromimetrischen Spezifität der Placentarzubereitungen festhalten, machen andere Einschränkungen: So z. B. sollen nur arteigene Placentarextrakte wirksam sein<sup>7)</sup>; oder dem Fetalextrakt wird besondere Wirksamkeit zugeschrieben, sei es daß er nur autolytierten Feten entstammen darf<sup>8)</sup>, sei es daß er bei jeder Art der Zubereitung, jedoch stets inkonstant, wirksam gefunden wird<sup>9)</sup>. Allem dem kann entgegengehalten werden, daß z. B. BACKMANN<sup>10)</sup> in sehr eingehenden Untersuchungen aus dem MAGNUSSchen Institut wässrige Extrakte ganz unterschiedslos wirksam fand, einerlei ob sie aus Placenta, trächtigem oder nichtträchtigem Uterus (Kuh) hergestellt war. Von anderen wieder werden Ovarialextrakte in den Vordergrund gestellt<sup>11)</sup>. Hier zeigt sich dann

<sup>1)</sup> DE SNOO: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 57, S. 1. 1922.

<sup>2)</sup> So z. B. HANDORN (Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 67, S. 50. 1924), der saure wässrige Extrakte aus dem Trophoblasten unwirksam fand.

<sup>3)</sup> WIJSENBEEK: Zitiert auf S. 517.

<sup>4)</sup> FELLNER, O. O.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 100, S. 641. 1913.

<sup>5)</sup> GUGGISBERG: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 75, S. 231. 1913; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 54, S. 277. 1921.

<sup>6)</sup> Z. B. OLBRICH: Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 1705. — LUDWIG: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 50, H. 4. 1919. — LUDWIG u. LENZ: Zitiert auf S. 516.

<sup>7)</sup> FRANZ, Th.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 64, S. 7. 1923.

<sup>8)</sup> ALMAGIA: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 37, S. 9. 1924.

<sup>9)</sup> FAVILL: Sperimentale Bd. 77, S. 145. 1923.

<sup>10)</sup> BACKMANN, E. L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 189, S. 261. 1921.

<sup>11)</sup> Zum Beispiel ATHIAS, M.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 25, S. 446. 1920; dort auch weiteres Schrifttum.

ein lebhafter Widerspruch bereits in der Lokalisationsfrage: C. luteum z. B. wird von den einen am stärksten bewegungsfördernd gefunden<sup>1)</sup>, von anderen<sup>2)</sup> dagegen hemmend. Kurz es wird der Verdacht nahegelegt, daß nicht der Hormongehalt, der für viele dieser Zubereitungen nur recht ungenügend erwiesen, bei vielen geradezu auszuschließen ist, sondern die Herstellungsweise der Extrakte und die Vorgeschichte der Herkunftsorgane über die Uteruswirksamkeit entscheiden; demgemäß wird gar nicht selten darauf aufmerksam gemacht, daß „Eiweißspaltprodukte“, „proteinogene Amine“ o. dgl. Verunreinigungen Träger der Wirksamkeit sein könnten. Bedenkt man, daß solche Stoffe oft starke Wirkung auf die Uterusmotilität (vgl. z. B. die folgenden Abschnitte über Albumosen, Peptone, Histamin<sup>3)</sup> u. a. mehr) besitzen, und daß ferner vielleicht noch andere unbekannte Erreger glatter Muskulatur in allen erdenklichen Gewebsextrakten, im Blut usw. auffindbar sind, so muß notwendigerweise die Beantwortung der ganzen Frage noch aufgeschoben werden, bis die fehlenden Versuche angestellt sind; bis nämlich mit nachweislich geschlechtshormonhaltigen Zubereitungen unmittelbare Einflüsse auf die Uterusmotilität dargetan sind und zugleich gezeigt ist, daß der mengenmäßige Gehalt der geprüften Zubereitungen an Hormon mit der Wirkung auf die Uterusbewegungen gleichläuft. Zu erinnern ist daran, daß z. B. der Liquor cerebrospinalis Gebärender eine besonders erregende Wirkung auf die Uterusbewegungen ausübt<sup>4)</sup>; aber hier hat sich gezeigt, daß ein ganz anderes Hormon Träger der Wirkung ist, nämlich das der Hypophyse<sup>5)</sup>.

Es ist auch ganz unabhängig von geschlechtscyclischen oder Herkunftsbeziehungen die Frage angegangen worden, ob es ein spezifisches Hormon der Uterusbewegungen gibt, etwa entsprechend dem Cholin als dem spezifischen regionären, d. h. an Ort und Stelle entstehenden Hormon der Darmbewegung. In diesem Zusammenhang hat BACKMANN<sup>6)</sup> zeigen können, daß Biodialysate, wie sie das ausgeschnitten überlebende Organ an die Umgebungsflüssigkeit abgibt<sup>7)</sup>, tatsächlich uteruserregend wirken. Träger dieser Wirkung kann allerdings nicht das Cholin sein, eine Beziehung zum Entwicklungsalter hat sich ebenfalls bisher nicht zeigen lassen.

Alles in allem bestehen also heute viele Beweise für einen engen Zusammenhang der spontanen Uterusmotilität mit den Geschlechtszyklen; auch viele Hinweise darauf, daß dieser Zusammenhang mindestens zum Teil durch Hormone vermittelt ist; aber der Weg, auf dem die Hormone wirken, ob über das übrige endokrine System, ob über nervöse Angriffspunkte, ob ausschließlich durch wachstumsfördernden Einfluß auf den Uterus oder mit primär metromimetrischen Angriff am Gebärmuttermuskel, ist nicht geklärt; und im besonderen steht der strikte Nachweis der *unmittelbaren* Beeinflussbarkeit der Uterusbewegungen durch *Sexualhormone* noch aus.

### c) Das Ionenmedium als Bedingung der Uterusbewegungen.

Über die *molare Gesamtkonzentration* der Umgebungsflüssigkeit als Bedingung des physiologischen Verhaltens oder gar der pharmakologischen Ausschläge der Uterusbewegung ist kaum etwas bekannt. Als optimale osmotische (eutonische) Konzentration gilt nach der Erfahrung am ausgeschnittenen Uterusstreifen diejenige einer Salzlösung von dem osmotischen Druck einer etwa 0,95proz. NaCl-Lösung.

Die — an Zahl nicht geringen — Untersuchungen, in denen *unbeabsichtigte* Abweichungen von dieser Eutonie unterliefen, lassen keine bindenden Schlüsse zu, weil sie wie gewöhnlich gleichzeitig auch Besonderheiten der Ionen*mischung* mit sich brachten: Wichtig ist, daß

1) STICKEL, M.: Zitiert auf S. 515.

2) GUGGISBERG: Zitiert auf S. 518.

3) Daß die Wirksamkeit der Placentaraszüge nicht auf Histaminbildung beruht, hat YAMASAKI (Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, S. 1062) dadurch zu zeigen versucht, daß er die Entstehung von Histamin in der überlebenden Placenta ausschloß. Durchströmte er sie nämlich mit Histidin, so war die abfließende Flüssigkeit nicht stärker uteruserregend als vor dem Histidinzusatz.

4) MAYER, A.: Klin. Wochenschr. 1924, S. 1805.

5) TRENDELENBURG, P.: Klin. Wochenschr. 1925, S. 1905.

6) BACKMANN: Zitiert auf S. 518.

7) ENGELHARD: Nederlandsch tijdschr. v. verlosk. en gynäkol. Bd. 27, S. 11. 1921.

schon Hypotonie von nur 20% Kontraktionen erregt, umgekehrt Hypertonie gleich geringen Ausmaßes die Reaktion des ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus auf erregende Pharmaka aufhebt<sup>1)</sup>. Am Uterus in situ (Hund) sind die Auswirkungen einer intravenösen Einspritzung dystonischer Lösungen von BARBOUR und RAPOPORT untersucht<sup>2)</sup>. *Hypotonie* (destilliertes Wasser, 100—200—500 ccm, ebenso auch noch 0,3proz. NaCl-Lösung, 200 ccm) führt zu Tonussteigerung; Größe und Frequenz der rhythmischen Bewegungen können vermehrt werden, aber auch abnehmen oder unverändert bleiben. *Hypertonie* (75 ccm 10proz. NaCl-Lösung) führt zur Erschlaffung. Isotonische Lösungen sind bei dieser Versuchsanordnung gewöhnlich indifferent. Von den mancherlei Umständen, welche diese Ergebnisse nicht ohne weiteres als unmittelbare Folgen der Anisotonie deuten lassen, haben die Untersucher wenigstens Kreislaufänderungen ausgeschlossen, denn der gleichzeitig registrierte Blutdruck war meist wenig, nie gleichsinnig verändert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Tierarten bleibt unsicher. Beim *Kaninchen* führen z. B. intravenöse Gaben hypertonischer Traubenzuckerlösung (z. B. bereits in Mengen von 10 ccm), aber auch hypertonische NaCl-Lösungen<sup>3)</sup>, zu Tonussteigerung des Uterus in situ. Die Beteiligung der ionalen Störung (z. B. der Na<sup>+</sup>-Vermehrung) an diesen osmotischen Wirkungen ist nicht erklärt.

Die Frage nach der *Ionenmischung* als einer Bedingung der Bewegungsfunktion ist hinwiederum kaum je bewußt unter ausreichendem Ausschluß gleichzeitiger dystonischer Störungen untersucht worden. Die Rolle der einzelnen An- und Kationen im Salzmedium des ausgeschnitten überlebenden Uterusstreifens ist, wie aus der Schilderung der allgemeinen Verhältnisse der glatten Muskulatur<sup>4)</sup> hervorgeht, nur ungenügend erforscht, an die viel verwickeltere Sachlage<sup>5)</sup> bei dem in situ umspülenden, komplexeren Gesamtmedium ist man noch nie herangegangen.

Die Versorgung des ausgeschnittenen Muskelstreifens mit einem „Modellserum“ bietet für die Analyse der einzelnen Faktoren in mancher Hinsicht einfachere wenn auch gewiß verfänglichere Verhältnisse. Bekanntlich bieten sehr einfache Salzlösungen, die sich im Rahmen der obengenannten Eutonie halten, ausreichend günstige Überlebensbedingungen für das Organ und seine Bewegungsleistung. Es genügt dazu ein Gemisch von 0,90% NaCl [nach TATE und CLARK<sup>6)</sup> 0,92%, 0,042 KCl und 0,024% CaCl<sub>2</sub> [z. B. SPIRO<sup>7)</sup>, R. MAGNUS<sup>8)</sup>; vgl. auch SWANSON<sup>9)</sup>; nach TATE und CLARK<sup>6)</sup> 0,012% CaCl<sub>2</sub>] bei einem  $p_H$  von etwa 7,5 [erzielbar durch Zusatz von etwa 0,05% NaHCO<sub>3</sub>; nach TATE und CLARK<sup>10)</sup> 0,016% entsprechend  $p_H = 8,0$ ]. Die Ergänzung dieser Ringerlösung zu einer Lockelösung durch Zusatz von 0,005% MgCl<sub>2</sub> und 0,05% Dextrose wird manchmal bevorzugt, die Ergänzung zu einer Tyrodelösung durch 0,005% MgCl<sub>2</sub> unter Bestreitung der Na-Komponente aus 0,8% NaCl + 0,005% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> empfiehlt sich; denn hierbei bleibt das  $p_H$  auf etwa 7,4 gepuffert, auch wenn die [H<sup>+</sup>]-Regulation durch das Carbonat infolge langer Luft- oder O<sub>2</sub>-Durchperlung unsicher wird.

Näher untersucht ist bisher wohl nur die Bedeutung der *Kationen* eines solchen Salzmediums. Dabei fanden zunächst K<sup>+</sup> und Ca<sup>++</sup> Beachtung.

TATE und CLARK<sup>6)</sup> haben am Uterusstreifen verschiedener Tierarten die Salzlösung einerseits unter Fortlassung eines der beiden Kationen, andererseits unter Vermehrung seiner Konzentration über die Norm variiert. Sie fanden so, frühere Einzeluntersuchungen<sup>10)</sup> vertiefend, daß K<sup>+</sup>-Kontraktion bei Ratte, Meerschwein, Kaninchen und Katze hervorruft,

1) DALE, H. H.: Journ. of physiol. Bd. 46. 1913; Kongr.-Ber. S. 19.

2) BARBOUR, H. G. u. F. H. RAPOPORT: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 407. 1922.

3) LOEWE u. OTTOW: Unveröffentlichte Versuche.

4) NEUSCHLOSZ: Dieses Handbuch Bd. VIII/1. S. 292ff.

5) SPIRO, K.: Antrittsvorlesung Basel 1921.

6) TATE, G. u. A. J. CLARK: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 26, S. 103. 1921.

7) SPIRO, K.: Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 457. 1921.

8) MAGNUS, R.: Pharmakologisches Praktikum. Berlin 1921.

9) SWANSON: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 9, S. 334. 1924.

10) MATHISON: Journ. of physiol. Bd. 42, S. 471. 1911. — SPAETH: Public health reports 1918, Nr. 115. — HANKE u. KOESSLER: Journ. of biol. chem. Bd. 43, S. 579. 1920. — SOREF: Journ. of physiol. Bd. 54. 1921; Kongr.-Ber. S. 83. — RANSOM, FRED: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 15, S. 183. 1920.

Ca<sup>++</sup>-Kontraktion bei den beiden letzten, Erschlaffung bei den beiden ersten Tierarten. Nur bei Ratte und Meerschwein besteht demgemäß ein „Antagonismus“ der beiden Kationen. Man kann sich die Ergebnisse von TATE und CLARK übersichtlicher gestalten, wenn man sie in einer graphischen Darstellung (s. Abb. 249) zusammenfaßt. Sie gibt zugleich über die jeweils in Prüfung gezogene Konzentration der Salzlösung an beiden Kationen Auskunft. Tatsächlich überwiegt bei starkem Übergewicht von K<sup>+</sup> (links, oben) Ruhigstellung, bei Ca<sup>++</sup>-Übergewicht (rechts, unten) Motilitäts- (Tonus-) Vermehrung. In einem recht schmalen Mittelstreifen verhalten sich die einzelnen Tierarten nicht ganz übereinstimmend, die Linie indifferenten Mischungsverhältnisses beider Ionen ist entweder unscharf oder nicht für alle Tierarten die gleiche. Man sieht aber auch, wie mühsam solche Untersuchungen sind, wie eingehend das ganze Feld möglicher Mischungen abgesehen werden müßte, ehe eine endgültige Aussage möglich wäre; solche Vorbehalte sind z. B. angebracht gegenüber den Bestrebungen, eine Identität von K<sup>+</sup> mit parasympathischer, von Ca<sup>++</sup> mit sympathischer Erregung<sup>1)</sup> festzustellen oder auf einen Gleichlauf zwischen Motilitätsleistung und Glykolyse — weil auch diese durch Ca<sup>++</sup> gefördert, durch K<sup>+</sup> gehemmt werde<sup>2)</sup> — hinzuweisen. Sicher ist nach den pharmakologischen Versuchen, die TATE und CLARK<sup>3)</sup> an ihre Untersuchung der K<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>-Abhängigkeit anschlossen, sowie nach den Versuchen TUROLTS<sup>4)</sup> am Uterusstreifen des Menschen und Meerschweins, daß die Reaktionsweise des gleichen Uterus — z. B. auf Adrenalin — tatsächlich durch Änderung der K<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>-Quotienten in ihrem Vorzeichen umgekehrt werden kann.

Der Einfluß des Mg<sup>++</sup> ist nur am Meerschweinchenuterus von KOCHMANN<sup>5)</sup> untersucht.

Es beseitigt in etwa siebenfach höherer Konzentration wie in der normalen Tyrodelösung (z. B. 0,033% Mg Cl<sub>2</sub>) die Spontankontraktionen; noch stärker wirkt es in Ca<sup>++</sup>-armer Badflüssigkeit, woraus ein „Antagonismus“ gegen Ca<sup>++</sup>, ein „Synergismus“ mit K<sup>+</sup> zu entnehmen wäre.

Unter Mitberücksichtigung von Na<sup>++</sup> und unter Beachtung des oben betonten Erfordernisses, ein breites Mischungsfeld abzusuchen, ist die Analyse der Kationenbedingungen von KOCHMANN<sup>6)</sup> in Angriff genommen worden. Ergebnisse liegen über die Trias Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> vor.

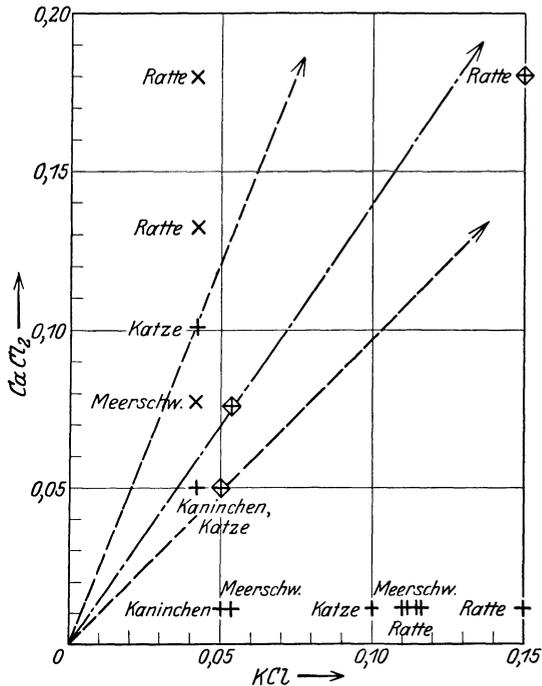


Abb. 249. Einfluß von Änderungen des K<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>-Quotienten der Badflüssigkeit auf die Motilität des ausgeschnittenen Uterusstreifens verschiedener Tierarten. — — — — — Linie mittleren (indifferenten) Mischungsverhältnisses der beiden Kationen. — — — — — Grenzlinien des Indifferenzbereichs. + = Steigerung, X = Minderung, ◇ = wenig wirksam. (Graphische Darstellung unter Benutzung der Versuchsergebnisse von TATE u. CLARK.)

1) ZONDEK, S. G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 362. 1922.

2) MERDLER, C.: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 47, S. 1824. 1923.

3) TATE, G. u. A. J. CLARK: Zitiert auf S. 520.

4) TUROLT, M.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 115, S. 600. 1922.

5) KOCHMANN, M.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 115, S. 305. 1921. — HOFFMANN, TH.: Inaug.-Diss. Halle 1923.

6) KOCHMANN, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 161, S. 390. 1925 u. 170, S. 230. 1926.

Dabei wurde mit der Mg-freien Ringerlösung gearbeitet. Aufrechterhaltung der Eutonie erfolgte zum Teil durch graphische Ermittlung der eutonischen Mischungen mit Hilfe eines

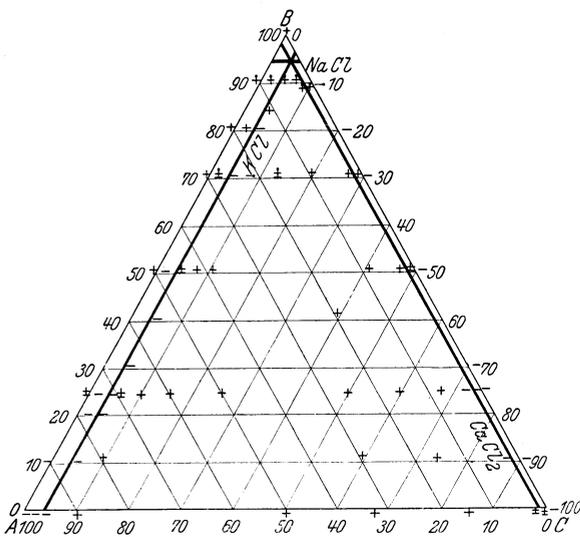


Abb. 250. Diagramm der Veränderungen, welche der Kontraktionszustand des ausgeschnitten überlebenden Meerschweinchenuterus unter dem Einfluß von Änderungen des Mischungsverhältnisses der Kationen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) in der Ringerlösung erfährt. + = Steigerung, - = Herabsetzung, ± = Mittellage. (Nach M. KOCHMANN.)

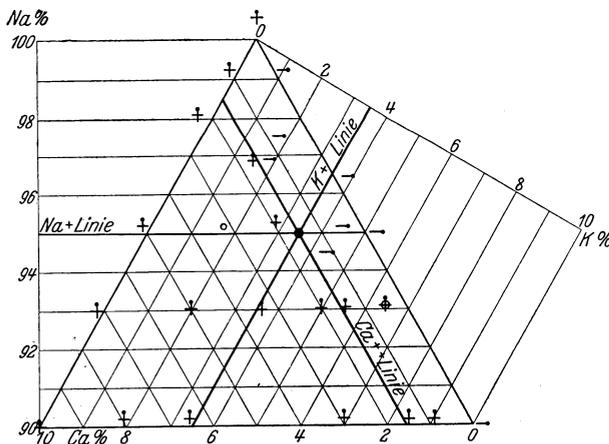


Abb. 251. Vergrößerter Ausschnitt aus dem Diagramm der Abb. 250. Er umfaßt die oberste Ecke des ganzen Diagramms, veranschaulicht daher genauer den Einfluß kleinerer Abweichungen der Ionenmischung vom physiologischen Mischungsverhältnis der Ringerlösung. Die „Knöpfe“ (+, -) = Erhaltenbleiben der Einzelkontraktionen.

(Nach M. KOCHMANN.)

Schließlich sei anhangsweise das Prüfungsergebnis mit einer Reihe von körperfremden Kationen angeführt, die wegen ihrer Radioaktivität im Zusammenhang mit ZWAARDEMAKERS

<sup>1)</sup> LOEWE, S.: Biochem. Zeitschr. Bd. 167, S. 92. 1926.

<sup>2)</sup> HANKE, M. T. u. K. K. KOESSLER: Zitiert auf S. 520.

<sup>3)</sup> PROCHNOW, L.: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie Bd. 21, S. 287 u. 313. 1921.

trigonalem Nomogramms [LOEWE<sup>1)</sup>]. Ein solches ermöglicht auch die übersichtlichste Darstellung der Ergebnisse (s. Abb. 250 und 251). Die Seitenlänge des von dem Ordinatensystem gebildeten Dreiecks ist die konstant erhaltene Konzentrationssumme der Salze (Chloride) der drei Kationen. Das Dreieck umfaßt daher alle bei erhaltener Eutonie möglichen Variationen des Mischungsverhältnisses der drei Ionen. Das physiologische Mischungsverhältnis der zugrunde gelegten Ringerlösung liegt in dem Schnittpunkt der  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{++}$ -Linie. Wie die Abbildungen zeigen, hat KOCHMANN beachtenswert viele Mischungsvarianten in Untersuchung gezogen und in ihrem Einfluß auf den Tonus und die rhythmischen Spontanbewegungen des ausgeschnittenen Hornstreifens vom Meerschweinchen studiert. Man sieht die sehr verwickelte Beteiligung der einzelnen Ionen und ihrer verschiedenen Mischungen. Und man sieht auch, wieviel noch zu tun übrig bleibt, ehe für die Gesamtheit der Ionen des Salzmediums und für andere Tierarten, im besonderen für den menschlichen Uterus, entsprechende Ermittlungen eine Beurteilung der gesamten Sachlage erlauben werden.

Über andere Ionen fehlen nahezu alle Angaben. Unter den Kationen scheint  $\text{NH}_4^+$  wenig wirksam zu sein<sup>2)</sup>, unter den Anionen wirken  $\text{J}^-$ , schwächer  $\text{Br}^-$  tonussteigernd, ohne die Spontanbewegungen wesentlich zu beeinflussen,  $\text{F}^-$  entfaltet diese Wirkungen bis zur Contractur und unter Aufhebung der Spontanbewegungen<sup>3)</sup>.

Hypothese<sup>1)</sup> vom Wirkungsmechanismus des  $K^+$  von Belang sind. Rubidium (-Chlorid, in ungefähr  $K^+$ -äquivalenter, jedoch nicht in äquiradioaktiver Konzentration) ersetzt  $K^+$  sowohl bei dessen Ausfall wie in seiner Überwirkung, Caesium (-Chlorid) wirkt nur schwach  $K^+$ -ähnlich, neutralisierte Uranium- und Thorium(nitrat)lösungen sind ganz unwirksam<sup>2, 3)</sup>. Für Bestrahlung mit Radiumbromid (25 mg, 1-mm-Silberfilter, HED = 6 Stunden, in dünnem Röhrchen 1 cm vom Uterusstreifen im gleichen Badgefäß mit Tyrodelösung aufgehängt) konnte MAKI<sup>3)</sup> bei FLURY Entsprechendes zeigen. Die Stilllegung in  $K^+$ -freier, aber auch in  $Ca^{++}$ -freier Nährlösung wurde durch  $RaBr_2$  nicht aufgehoben, dagegen erzeugte dieses kleine gleichmäßige frequente Wellen von 4—5fach kürzerer Periode als die normalen durch  $K^+$ -Zusatz prompt wiederherstellbaren Kontraktionen. Auch bei normalen, besonders bei nicht ganz regelmäßig arbeitenden Streifen des von MAKI benutzten und dem Meerschweinuterus gleichgestellten Schweineuterus trat eine Regularisierung und Verstärkung ein, ähnlich derjenigen, die durch Parasympathicuserreger erzeugt werden kann. Radiothorium war gleichfalls nur zur Weckung kleiner Kontraktionen in  $K^+$ -freier Ringerlösung und in äquiradioaktiver Konzentration imstande. Urannitrat und Thoriumnitrat regularisieren unter normalen Salzbedingungen den Uterus in gewissem Umfange, ohne  $K^+$  ersetzen zu können.

#### d) Sonstige Milieubedingungen der Uterusbewegungen.

Eine gewisse Beachtung haben vor allem diejenigen Einflüsse gefunden, die mit der Blutversorgung des Organs am intakten Tier in Zusammenhang stehen, sei es daß diese Einflüsse in ihrer Gesamtheit zusammengefaßt mit Hilfe experimenteller Veränderung der Zirkulationsverhältnisse des Uterus studiert wurden, sei es daß man versuchte, sie in ihre einzelnen Komponenten —  $O_2$ -Versorgung, Rolle des  $CO_2$ , des  $p_H$  usw. — insbesondere am ausgeschnittenen Organ zu zerlegen.

Bei Versuchen der ersten, komplexeren Art zeigte sich vor allem (vgl. bereits die Besprechung osmotischer Einflüsse, S. 519), daß *Blutdruckänderungen* in recht breiten Grenzen von geringem Einfluß sind; *Blutdrucksteigerung*, z. B. durch intravenöse Zufuhr von Gummiarabicum-Lösung, läßt den Uterus unverändert arbeiten, *Bluttransfusion* ist von wechselndem Einfluß, *Entblutung* ändert erst nach sehr starken Entziehungen (z. B. 500 ccm beim Hunde) die Bewegungsleistung; die rhythmische Tätigkeit erlischt dann, aber der Tonus bleibt trotz begleitender starker *Blutdrucksenkung* unverändert<sup>4)</sup>.

Die im Zusammenhang hiermit praktische wichtige Frage, ob örtliche Zirkulationsverschlechterungen den Uterus zur Kontraktion bringen und etwa die Geburt anregen können, ist nach widersprechenden Ergebnissen älterer Untersucher kürzlich noch einmal eingehend von v. MIKULICZ-RADECKI<sup>5)</sup> bearbeitet worden. Experimentelle Aortenkompression führte, entsprechend jenen Beobachtungen bei Blutentzug, zu Verschlechterung der Spontانبewegungen, aber meist auch zu einer Schädigung des Tonus; nur anfänglich erfolgen einige stärkere Kontraktionen.

Welcher Teilfaktor hierbei maßgeblich ist, kann nur aus Versuchen am Uterusstreifen entnommen werden. Auf  $O_2$ -Entzug reagiert der Uterus anders als der Darm<sup>6)</sup>; Tonus und Kontraktionen werden ziemlich gleichmäßig geschädigt<sup>7)</sup>. Änderungen des  $p_H$ , freilich nach beiden Seiten, rufen hingegen Kontraktion hervor<sup>8)</sup>. In situ freilich führt nur intravenöse Säurezufuhr (HCl, Milchsäure) zu Tonussteigerung bei unregelmäßiger Änderung des Rhythmus, Alkalizufuhr ( $NaHCO_3$  und  $Na_2CO_3$ ) senkt den Tonus<sup>4)</sup>. Alle diese Beobachtungen bestätigten sich z. B. bei der Prüfung der Frage, ob dem Borax die ihm zugesprochenen Abortivwirkungen durch Muskelwirkung zukommen: Am ausgeschnittenen Organ wirkte Borax zwar in der Tat stimulierend, jedoch ebenso eine entsprechend alkalische Sodalösung, und Neutralisation setzte die Wirksamkeit stark herab; und in situ waren neutralisierte Lösungen ganz unwirksam<sup>9)</sup>.

Von sonstigen Einflüssen mag hier erwähnt werden, daß die Umgebungstemperatur vor allem für die Erregbarkeit des Organs bedeutungsvoll zu sein scheint; so schwächt

<sup>1)</sup> ZWAARDEMAKER: Journ. of physiol. Bd. 103, S. 273. 1920; Bd. 105, S. 33. 1921; Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 5, S. 285. 1921.

<sup>2)</sup> CLARK, A. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 423. 1922.

<sup>3)</sup> MAKI, SUSUMA: Biochem. Zeitschr. Bd. 152, S. 211. 1924.

<sup>4)</sup> BARBOUR u. RAPOPORT: Zitiert auf S. 520.

<sup>5)</sup> MIKULICZ-RADECKI, F. v.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, S. 570. 1924; dort die gesamte frühere Literatur.

<sup>6)</sup> GROSS, L. u. A. J. CLARK: Journ. of physiol. Bd. 57, S. 457. 1923.

<sup>7)</sup> KEHRER, E.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 81, S. 160. 1907. — SCHINDLER: Ebenda Bd. 87, S. 607. 1909.

<sup>8)</sup> TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

<sup>9)</sup> GUNN, J. W. C.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 16, S. 125. 1920.

z. B. Temperatursteigerung die Empfindlichkeit gegen Hypophysenpräparate<sup>1)</sup>. Wärme wie Kälteapplikation führen am Uterus in situ zu einer Tonussteigerung, die aber nach Eingießen kalter Lösung (z. B. 15°) unter Ausfall der Spontanbewegungen als langdauernde Contractur anhält, während sie nach warmen Badlösungen (z. B. 45°) unter ständig fast zum Grundtonus zurückkehrenden großen Kontraktionen langsam verschwindet<sup>2)</sup>. Die Einflüsse der Inanition auf die Uterusleistung sind bekanntlich gering; auch auf dem Umweg über das Ovar ist sie von geringer Auswirkung; zwar sinkt das Ovargewicht, aber die Tätigkeit des hormonspendenden GRAAFschen Follikels bleibt rege<sup>3)</sup>. Der Grad der mechanischen Beanspruchung endlich ist ähnlich wie am Darm von Einfluß auf die motorische Leistung. In der Dehnung sowohl durch Belastung am Schreibhebel wie durch Steigerung des Innendruckes eines ausgeschnitten überlebenden Hornschlauches gibt es ein Optimum für die Intensität der rhythmischen Bewegungen, weniger ausgesprochen des Tonus. Dieser günstigste Belastungsgrad ist freilich recht gering [er beginnt z. B. bei den Uteri der gebräuchlichen Laboratoriumstiere etwa bei 10—20 mm Wasserdruck auf die Innenwand<sup>4)</sup>, und die „Elastizitätsgrenze“ liegt nur wenig höher<sup>5)</sup>]. Diese Verhältnisse scheinen von großer Bedeutung für die pharmakologische Reaktionsweise des Uterus, denn durch steigende „Tonusbeanspruchung“ kann z. B. nicht nur die Förderungs-, sondern auch die Hemmungswirkung des Adrenalins aufgehoben, ja unter Umständen sogar eine Adrenalinumkehr bewirkt werden<sup>6)</sup>.

Eine eigenartige Zustandsbedingung soll hier wenigstens kurz erwähnt werden: es ist das die spezifisch veränderte Reaktionsfähigkeit des Gebärmuttermuskels nach anaphylaktischer Sensibilisierung. Auch noch der ausgeschnittene Uterusstreifen eines mit körperfremdem Eiweiß vorbehandelten Tieres reagiert im Gegensatz zu Kontrollstreifen unvorbehandelter Tiere auf Zusatz des zur Vorbehandlung benutzten Eiweißkörpers — und nur dieses — mit heftiger Tonussteigerung<sup>6)</sup>.

#### e) Nervöse Bedingungen der Uterusbewegungen.

Der Uterus trägt die Bedingungen seiner rhythmischen Bewegungsleistung wie auch seiner Tonusänderungen in sich. Das zeigt der ausgeschnittene Uterusstreifen in der Vielgestaltigkeit und Wechselfülle seiner Bewegungen vielleicht noch viel eindrucksvoller als jedes andere glattmuskelige Organ. Die Frage ist immer wieder aufgetaucht, ob daran nicht *intramurale Leitapparate* von Gangliencharakter beteiligt sind. Sie scheint für jede Tierart eine andere Antwort erhalten zu müssen, aber das Fehlen von Zellen oder Geflechten im Kaninchenuterus<sup>7)</sup>, ihr Nachweis beim Hund<sup>8)</sup>, die widersprechenden Befunde beim Menschen<sup>9)</sup>, ferner das Fehlen jeder Koordination auch zwischen nahe beieinander belegenen ausgeschnittenen überlebenden Uterusteilen<sup>7)</sup> lassen die Rolle solcher gangliönären Führung gering erscheinen.

Die weitgehende Dissoziation der einzelnen Muskelanteile tritt bei allen Streifenversuchen, soweit in ihnen die Beziehungen verschiedener Uterusanteile zueinander berücksichtigt wurden, auf jeder Entwicklungsstufe der Gebärmutter zutage. Ohne die Verbindung zu durchtrennen, hat OGATA<sup>7)</sup> Doppelstreifen nebeneinander unter ganz gleichen Bedingungen im selben Badgefäß schreiben lassen, wobei er Längs- und Ringstreifen größeren oder geringeren Abstands im gleichen Uterusstück (vgl. Abb. 248, 252, 253, 256, 259) in beliebiger Kombination verwendete. Kaum je sah er dabei die Kontraktionen der beiden Streifen zusammenfallen, kaum je irgendwelchen Gleichlauf des Bewegungsrhythmus oder der Aus-

<sup>1)</sup> Zum Beispiel SWANSON: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 9, S. 334. 1924.

<sup>2)</sup> Unveröffentlichte Versuche mit B. OTTOW.

<sup>3)</sup> NICOLAEFF: Presse méd. 1923, S. 1007.

<sup>4)</sup> Vielleicht ist derartige bei der Erleichterung der Placentaustreibung durch Füllung der Placentargefäße mit Kochsalzlösung nach GABASTON mit im Spiele.

<sup>5)</sup> Unveröffentlichte Versuche mit M. ILISSON.

<sup>6)</sup> DALÉ, H. H.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 4, S. 167 u. 517. 1913. — SCHULTZ, W. H.: Hyg. laborat. bull. Nr. 80. Washington 1912. — S. auch R. DOERR.: Ergebn. d. Hyg., Bakteriöl., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 1, S. 257. 1914.

<sup>7)</sup> OGATA: Zitiert auf S. 515.

<sup>8)</sup> LA TOSSE: Jahrb. f. Geburtsh. Bd. 20, S. 595 u. 629. 1906.

<sup>9)</sup> Ganglienzellbefunde von M. KEIFFER: Bull. de la soc. d'obstétr. Bd. 11, S. 50. 1908, und F. M. KILIAN: Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 10, S. 41. 1851 (zitiert bei OGATA, s. Fußnote 1); demgegenüber vgl. W. DAHL bei L. R. MÜLLER: Die Lebensnerven. Berlin 1924, sowie H. SCHULTHEISS: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 615. 1924.

schlaggröße. Alles das, was am in situ belassenen (allerdings auch noch am ausgeschnittenen, aber in seiner Kontinuität beobachteten) Uterus als „peristaltische“ Beziehung der Bewegungstätigkeit verschiedener Abschnitte verzeichnet wird, fällt also bei der Schreibung des ausgeschnittenen Streifens fort. Gerade in den Ausnahmefällen, in denen bei OGATA die Kontraktionen beider Streifen doch zeitlich zusammenfielen, waren Stücke aus entgegengesetzten Enden des gleichen Horns benutzt, woraus sich, wie OGATA recht einleuchtend hervorhebt, der Schluß auf eine peristaltische Zusammenarbeit verbietet.

Dagegen bestehen Frequenzunterschiede des Eigenrhythmus ja nach der Lage zu den Uteruspolen („Horn-“, „Cervix-“ und „Scheidentypus“ KEHRERS). Noch innerhalb des gleichen Horns haben tubenwärts gelegene Streifen frequentere, u. U. auch lebhaftere Spontانبewegungen als corpuswärts liegende [s. z. B. die Abb. 253 u. 256 nach OGATA<sup>1)</sup>; ferner auch Abbildungen bei SCHULTHEISS<sup>2)</sup>].

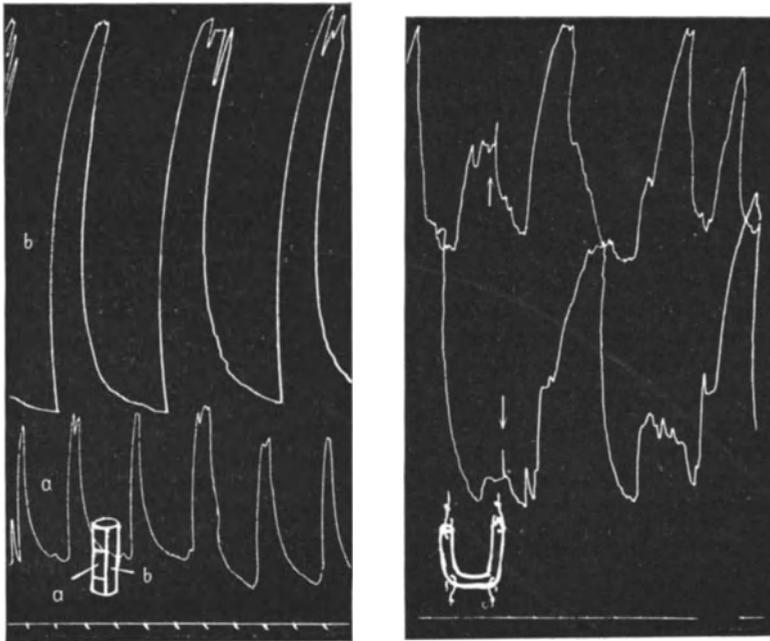


Abb. 252 u. 253. Je zwei Längsstreifen desselben multiparen Kaninchenuterus. Die beiden Streifen der Abb. 252 entstammen genau dem gleichen Hornteil. Sie unterscheiden sich nur durch ihre Länge; dabei arbeitet der kürzere untere Streifen fast doppelt so frequent als der obere längere. In Abb. 253 entstammt der obere Längsstreifen dem tubaren, der untere dem vaginalen Ende des Horns. (Nach OGATA.)

Wichtiger für die pharmakologische Reaktionsweise ist die *Systemzugehörigkeit* der motorischen Nervenendigungen in der Gebärmutterwand. Zwar herrscht der anatomischen Analyse zufolge Doppelinnervation mit lumbodorsaler parasympathischer und aus den Unterbauchgeflechten stammender sympathischer Zuleitung. Doch zeigt gerade die pharmakologische Reaktionsweise der intramuralen Endapparate die Unzulänglichkeit der Systemzuteilung am Uterus. Entweder muß an eine besondere Labilität in der sonst viel strengeren System-spezifität der Pharmaka<sup>3)</sup> oder an eine starke Präponderanz des sympathischen

<sup>1)</sup> OGATA: Zitiert auf S. 515.

<sup>2)</sup> Zitiert auf S. 535.

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. E. P. PICK: Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50, und KOLM u. PICK: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 237; Bd. 189, S. 137; Bd. 190, S. 79. 1920.

Innervationsanteils<sup>1)</sup> gedacht werden. Am deutlichsten werden die verwickelten Beziehungen des Uterus zum autonomen System beim Studium der Pharmaka autonomer Nervenendigungen; es kann daher auf die einschlägigen speziell pharmakologischen Abschnitte (besonders Adrenalin S. 528) verwiesen werden.

Bei aller Selbständigkeit der Peripherie spielt aber die extramurale Nervenversorgung doch auch an der Gebärmutter eine wichtige Rolle, indem sie auf den Endapparat der Peripherie fördernde oder hemmende Einflüsse ausübt. Sie kommen bei der Nervendurchschneidung darin zum Ausdruck, daß der entnervte Uterus oder Uterusteil stets lebhafter arbeitet [OGATA<sup>2)</sup>, vgl. z. B. Abb. 258, S. 538]. Bei Reizung der Zuleitungsnerven, besonders des Hypogastricus, überwiegt je nach der Tierart fördernder oder hemmender Erfolg<sup>3)</sup>, ohne daß gewöhnlich ein gegensinnig wirksamer Zügelnerf aufgefunden werden kann; dabei ist der Erfolg der Nervenreizung stets gleichgerichtet mit dem Erfolg pharmakologischer, sonst als spezifisch sympathomimetisch bekannter Stoffe (Genaueres unter Adrenalin). Daher bringen an diesen Zuleitungsapparaten angreifende Einflüsse keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Verhalten des Organs in situ und im ausgeschnittenen Zustande mit sich, und auch die Koordination wird nicht entscheidend gebessert; kann doch z. B. auch in situ ein Horn bei völliger Ruhe des anderen seine volle Gebärleistung vollziehen<sup>4)</sup>.

Wohl aber dürfen die eigentlich *zentralen* — spinalen und cerebralen — Überordnungen bei der pharmakologischen Reaktion am intakten Tier nicht außer acht gelassen werden. Schon *reflektorische* Förderungs- und Hemmungseinflüsse, die von den verschiedensten Körperstellen — von der Nasenschleimhaut bis zu den Abdominalorganen — die Uterusmotilität verändern<sup>5)</sup>, müssen darauf aufmerksam machen, daß viele, am ausgeschnittenen Uterus wenig wirksame Pharmaka (z. B. Reizstoffe der Darmschleimhaut) *mittelbar* uteruswirksam sind. Daß Reizung oder Durchschneidung im Bereich von Gehirn und Rückenmark gleichfalls in beiden Richtungen wirksam sind, vermehrt die Zahl dieser *mittelbaren* Uteruspharmaka bedeutend; Narkotica und Rückenmarksgifte (Strychnin, Johimbin) sind unter solchen Gesichtspunkten zu bewerten.

### III. Pharmaka des autonomen Systems.

#### a) Pharmaka mit peripher sympathischem Angriff.

##### 1. *Sympathomimetica*.

*Adrenalin*. Das Hormon der Nebennierenrinde wird zweckmäßig hier an die Spitze aller Pharmaka der Uterusbewegungen gestellt. Denn seine Besprechung berührt in allen Richtungen das verwickelte Verhalten der Gebärmutter. Die verschiedene Reaktionsweise auf die gleiche Substanz zeigt die Unmöglichkeit, die Pharmaka selbst nach erregendem oder hemmendem Erfolg zu gruppieren; die Artverschiedenheit des Erfolges, die Bedeutung der Geschlechtsphase, die gegenseitigen Beziehungen zwischen Gefäßen und Muskeln des Organs, die Rolle der Wirkungsdauer, des Ionenmediums, der Reproduzierbarkeit und das ganze Problem der Innervationsweise und des Angriffspunktes an der neuromuskulären Bahn, endlich die Untrennbarkeit von Hormon- und Pharmakon-

<sup>1)</sup> Siehe z. B. T. SOLLMANN: *Physiol. reviews* Bd. 2, S. 482. 1922.

<sup>2)</sup> OGATA: Zitiert auf S. 515.

<sup>3)</sup> Z. B. A. R. CUSHNY: *Journ. of physiol.* Bd. 41, S. 233. 1910 u. a.

<sup>4)</sup> KURDINOWSKI: Zitiert auf S. 504.

<sup>5)</sup> KEHRER: Zitiert auf S. 504.

begriff — alles das taucht bei der Betrachtung der Adrenalinwirkungen am Uterus zum Teil nebeneinander und interferierend auf.

Will man sich entscheiden, ob das Adrenalin zu den Metromimetica oder Spasmolytica gerechnet werden soll, so muß man die untersuchten Tierarten in 3 Gruppen zerlegen:

1. Gruppe des Kaninchens. Hier wirkt Adrenalin in jeder Geschlechtsphase *fördernd*, am virginellen und maternen, am tragenden, nichttragenden und puerperalen Organ<sup>1-10)</sup> (vgl. z. B. die Abb. 255 A, S. 234, sowie Abb. 257 A, S. 536; undeutlicher Abb. 248, S. 515). Wie der ausgeschnittene Streifen verhält sich auch das Organ in situ. Die wenigen entgegenstehenden durchwegs älteren Erfahrungen<sup>11, 12)</sup> können heute in den Hintergrund treten; Abweichungen in der Zusammensetzung der Salzlösung, in der Belastung oder sonstigen Bedingungen der Versuchsanordnung können sie möglicherweise erklären. Von anderen Tierarten dürfen diesem Reaktionstypus, soweit sie unter den verschiedenen Bedingungen untersucht worden sind, zugerechnet werden: Igel [virginell, gravide, puerperal und kastriert untersucht im ausgeschnittenen Streifen; ATHIAS<sup>13)</sup>], Frettchen [virginell, in situ; DALE<sup>14)</sup>], Affe [in situ, nichtgravide; DALE und LAIDLAW<sup>15)</sup>] und Mensch [in situ<sup>16)</sup> und am ausgeschnittenen Streifen<sup>17, 18)</sup>].

2. Gruppe des Meerschweinchens. Sie bildet das Gegenstück der vorigen Tiergruppe, gekennzeichnet durch *Hemmungserfolg* des Adrenalins auf jeder Stufe der Uterusentwicklung<sup>19-23)</sup>. Gleichartig verhält sich der Uterus der Ratte<sup>24)</sup> und der Maus<sup>25)</sup>. Auch hier sind abweichende Erfahrungen geltend gemacht worden<sup>22, 26)</sup>, zu deren Verständnis mögliche Abweichungen der Versuchsbedingungen in Rechnung gezogen werden können.

3. Gruppe der Katze. Zwischen jenen beiden Uterustypen mit rein förderndem bzw. rein hemmendem Adrenalinangriff scheint es nun glücklicherweise

1) LANGLEY: Journ. of physiol. Bd. 27, S. 237. 1901.

2) KURDINOWSKI, E. M.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd., S. 323. 1904.

3) DALE, H. H.: Journ. of physiol. Bd. 34, S. 189. 1916.

4) CUSHNY, A. R.: Journ. of physiol. Bd. 35, S. 1. 1906.

5) KEHRER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 81, S. 160. 1906.

6) FRAENKEL, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 395. 1909.

7) OTT, J. u. J. C. SCOTT: Journ. of exp. med. Bd. 2. 1909; Americ. journ. of obstetr. Bd. 5. 1912.

8) OKAMOTO: Acta scholae med., Kioto Bd. 2. 1918.

9) COW: Journ. of physiol. Bd. 52, S. 301. 1919.

10) ATHIAS, M.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 25, S. 424. 1920.

11) FALTA u. FLEMING: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 50 (unsichere Reaktionsweise).

12) BRUN, zitiert nach BIEDL: Innere Sekretion. Berlin u. Wien 1913. (Nichtvirginelle Uteri werden unter Umständen gehemmt.)

13) ATHIAS, M.: Zitiert in Fußnote 10.

14) DALE, H. H.: Journ. of physiol. Bd. 46, S. 291. 1913.

15) DALE, H. H. u. P. P. LAIDLAW: Journ. of physiol. Bd. 45, S. 1. 1912.

16) NEU: Ther. d. Gegenwart 1907, Nr. 9.

17) FLURY: Zitiert auf S. 515.

18) TUROLT: Arch. f. Gynäkol. Bd. 115, S. 600. 1922.

19) ADLER, L.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 36, Erg.-H., S. 133. 1912; Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 969; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 114, S. 283. 1914.

20) SUGIMOTO, T.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 74, S. 26. 1913.

21) QUAGLIAIELLO, G.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 64, S. 265. 1914.

22) COW, DALE, KEHRER, OKAMOTO, ATHIAS: Zitiert in Fußnoten 9, 3, 5, 8 u. 10.

23) TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

24) GUNN, J. A. u. J. W. C. GUNN: Journ. of pharmacol. Bd. 5, S. 527. 1914.

25) ADLER, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 83, S. 248. 1918.

26) KOCHMANN, M.: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1560.

nur *eine* Art von Übergangstypus zu geben, nämlich den vom Katzen<sup>1-8)</sup> und Hunde-Uterus<sup>4, 7, 9)</sup> vertretenen. Bei beiden Tierarten gleicht der Uterus in der Tragzeit dem des Kaninchens (*Förderung* durch Adrenalin), in jedem anderen Zustand, auch im Puerperium<sup>15)</sup> dem des Meerschweinchens (*Adrenalinhemmung*).

Zum Verständnis dieses ungleichen Verhaltens werden verschiedene Erfahrungen herangezogen: Das Adrenalin ahmt bei jeder Tierart und jedem Zustand den Erfolg einer Reizung des Hypogastricus nach<sup>10)</sup> (vgl. S. 526). Indem diese als Sympathicusreizung betrachtet wird, kann man dazu gelangen, das Adrenalin auch am Uterus als reinen Erreger des Sympathicus aufzufassen, dessen Erfolg verschieden ist, je nachdem ob der Nerv den fördernden oder den hemmenden Zügelnerven des Organs bildet. Nur mit größeren Schwierigkeiten fügen sich die Erfahrungen über die ionalen Bedingungen des Adrenalineffekts ein. Zwar ist der Adrenalinerfolg fast stets gleichsinnig mit dem einer Vergrößerung des Quotienten  $Ca^{++}/K^{+}$ , die man ja als Sensibilisierung des Sympathicus anzusehen Neigung findet. Allein eine Ausnahme macht hier der nichtgravide Katzenuterus, der nicht erwartungsgemäß gehemmt, sondern im Gegenteil gefördert wird, und der nichtgravide menschliche Uterus, der, wiederum der Erwartung entgegen, durch Vergrößerung von  $Ca^{++}/K^{+}$  nicht erregt, sondern gehemmt wird. Doch muß man bedenken, daß die Ionenverschiebung nicht gleichmäßig erzeugt ist, daß die Frage des optimalen Mischungsverhältnisses nicht geklärt und damit die Bewertung von Abweichungen erschwert ist (vgl. S. 521 und Abb. 249), und daß auch<sup>11)</sup> die Isotonie bei solchen Versuchen nicht ganz gewahrt blieb. So läßt sich auch die Erfahrung nicht weiter zur Rundung des Bildes verwerten, daß Verminderung des  $Ca^{++}/K^{+}$ -Quotienten, die regelmäßig — einerlei wie die Reaktion vorher ausfiel — zu einer Förderung der Uterusbewegungen führt, die hemmenden Adrenalinwirkungen in fördernde umkehrt<sup>12)</sup>.

Ein Unterschied im Verhalten des Organs in situ und des ausgeschnittenen Streifens wäre infolge der Gefäßeinflüsse des Adrenalins für möglich zu halten. Zwar haben BARBOUR und RAPOPORT<sup>13)</sup> eine weitgehende Unabhängigkeit der Uterusbewegungen von Blutdruckschwankungen gezeigt. Indessen könnte doch noch die Adrenalinbeeinflussung der Uterusgefäße selbst in die Wagschale fallen. So findet denn auch SUGIMOTO<sup>14)</sup> nach Adrenalingabe den Meerschweinchenuterus, der ausgeschnitten erschlafft, in situ in Kontraktion versetzt und erklärt das als Folge der Adrenalinischämie des Uterus. Doch zeigen, am Kaninchen wenigstens, LUDWIG und LENZ<sup>15)</sup> in Bauchfensterbeobachtungen die *Unabhängigkeit* der Uterusreaktion von dem Zustand der Uterusgefäße: Gerade der nichttragende Uterus wird nach Adrenalin leichenblaß, der gravide wird nicht entfernt so stark blutlos; und doch wird nur der tragende Uterus, wenn auch nur schwach, erregt (Auftreten von peristaltischen Wellen und wandernden Schnürfurchen), gerade der nichtgravide zeigt keine Tonusänderung, sondern in demjenigen Tonuszustand, „auf dem ihn das Adrenalin überrascht“, *erlischt* seine rhythmische Tätigkeit.

Die Erklärung für das unterschiedliche Verhalten des tragenden und nichttragenden Organs ist nicht nur in einem — unter Umständen durch Ionenverschiebung bedingten — Umschlag der Rolle des Sympathicus gesucht worden.

1) DALE, H. H.: Journ. of physiol. Bd. 34, S. 189. 1906.

2) LANGLEY: Journ. of physiol. Bd. 27, S. 237. 1901.

3) CUSHNY, A. R.: Journ. of physiol. Bd. 35, S. 1. 1906.

4) KEHRER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 81, S. 160. 1906.

5) FROELICH, A. u. E. P. PICK: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 29. 1912.

6) FARDON: Biochem. Journ. Bd. 3. 1908.

7) BOTAZZI: Atti accad. Napoli 1917.

8) OKAMOTO, COW, M. ATHIAS, TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 527.

9) OKAMOTO, ATHIAS: Zitiert auf S. 527.

10) LANGLEY: The autonomic nervous system. Oxford 1921.

11) Hervorgehoben von M. KOCHMANN: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1561.

12) TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

13) BARBOUR u. RAPOPORT: Zitiert auf S. 520.

14) SUGIMOTO, T.: Zitiert auf S. 527.

15) LUDWIG u. LENZ: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 115. 1924.

Man hat auch an eine erhöhte Erregbarkeit zirkulärer, in der Tragezeit vermehrter Fasern<sup>1)</sup> oder in der Gravidität stärker gedehnter Fasern gedacht<sup>2)</sup>. Der Tonuszustand der untersuchten Präparate ist tatsächlich für die Richtung des Ausschlags von Bedeutung. Z. B. beobachteten LENZ und LUDWIG<sup>3)</sup> einmal entgegengesetzte Ausschläge auch an einem und demselben Streifen je nachdem, ob er sich in Bariumcontractur befand oder nicht. Manche Erfahrungen [vgl. z. B. die Kurven Fig. 9 und Fig. 10 von ATHIAS<sup>4)</sup> miteinander] könnten solche Vermutung bestärken. Sie wird zur Gewißheit durch Versuche von LOEWE und ILLISSON<sup>5)</sup>, die durch systematische Belastungsänderung die Adrenalinreaktion des gleichen Uterusstreifens ändern und unter Umständen umkehren konnten. Der Zustand des übergeordneten sympathischen Apparates ist ebenfalls von Bedeutung; am virginellen Kaninchenuterus steigert ELLIOTT<sup>6)</sup> die Adrenalinempfindlichkeit, indem er die Nerven einige Tage vorher durchschneidet; nach SHIMIDZU<sup>7)</sup> wird man diese Empfindlichkeitssteigerung auch bei solchen Uteri für möglich halten, die durch Adrenalin gehemmt werden. Die Unklarheiten über das Innervationssystem zeigt die Beobachtung OGATAS<sup>8)</sup>, daß, einerlei ob Nervendurchschneidung stattgefunden hat oder nicht, der mit *Atropin* vorbehandelte virginelle Kaninchenuterus durch Adrenalin *gehemmt* wird. Abb. 257 läßt erkennen, daß sich diese Veränderung der Adrenalinantwort nicht bloß auf eine Frequenzminderung der Spontanbewegungen zu beschränken braucht, wie bei OGATA; vielmehr antwortet nach der Atropinvorbehandlung der Kaninchenuterus wie ein Meerschweinchenuterus mit starker Tonusminderung auf Adrenalin; es erfolgt also, freilich (vgl. S. 536) bei einem durch Atropin stark erhöhten Tonus, ausgesprochene „Adrenalinumkehr“ (s. unten).

Man hat auch an Dosierungsunterschiede zur Erklärung der verschiedenen Adrenalinantwort gedacht. So vor allem OKAMOTO<sup>9)</sup>; er fand in gewisser Beziehung zu OGATAS Feststellung, daß eine Tonushemmung des nichttragenden Kaninchenuterus einer Tonussteigerung voranging, und daß bei größeren Gaben anfangs ebenfalls eine Hemmung, jedoch nur der rhythmischen Bewegungen erfolgte, die dann in eine Steigerung von Tonus- und Pendelbewegungen überging. Am tragenden Organ fand er ebenfalls kleine Gaben rhythmizitätshemmend, jedoch sogleich tonussteigernd, große Dosen sogar tonussenkend und die Rhythmizität sistierend. Auch BROOM und CLARK<sup>10)</sup> fanden manchmal Hemmung durch sehr kleine Adrenalindosen am Kaninchenuterus. STERN und ROTHLIN<sup>11)</sup> wollen ähnliche Befunde durch einen Bestandteil der Nebennierenextrakte erklären, der dem reinen Adrenalin fehlt und am tragenden Uterus unwirksam ist. Demgegenüber hat ATHIAS<sup>4)</sup> reine und ungereinigte Adrenalinzubereitungen stets gleich wirksam gefunden. Sprechen Versuche, wie z. B. die von OKAMOTO, für eine „zweiphasige“ Wirkung des Adrenalins, so ist eine solche jedenfalls nicht nachzuweisen in Gestalt der manchen autonomen Pharmaka eigenen Entgiftungserregung bzw. -hemmung, die man als Kennzeichen einer Potentialgiftnatur zu nehmen sich gewöhnt hat<sup>12)</sup>.

Zur Vereinheitlichung des Bildes der Adrenalinwirkungen am Uterus hat man auch die Beeinflussung seiner Wirkung durch andere Stoffe heranzuziehen. Wie eine Verschiebung des  $Ca^{++}/K^{+}$ -Gleichgewichts kann auch insbesondere

<sup>1)</sup> WILL, R. u. A. C. CRAWFORD: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 11, S. 126. 1914.

<sup>2)</sup> CUSHNY, A. R.: Journ. of physiol. Bd. 35, S. 1. 1906; Bd. 41, S. 233. 1910.

<sup>3)</sup> LENZ u. LUDWIG: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, S. 192. 1923.

<sup>4)</sup> ATHIAS: Zitiert auf S. 527 (S. 434 u. 435).

<sup>5)</sup> LOEWE, S. u. M. ILLISSON: Unveröffentlichte Versuche.

<sup>6)</sup> ELLIOTT, T. R.: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 401. 1905.

<sup>7)</sup> SHIMIDZU, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 104, S. 254. 1924.

<sup>8)</sup> OGATA: Zitiert auf S. 515.

<sup>9)</sup> OKAMOTO: Zitiert auf S. 527.

<sup>10)</sup> BROOM, W. A. u. A. J. CLARK: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 22, S. 59. 1923.

<sup>11)</sup> STERN u. ROTHLIN: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 18. 1920.

<sup>12)</sup> KUYER u. WIJSENBEK: Pflügers Arch. Bd. 154, S. 16. 1913.

Ergotoxinvorbehandlung zur „Adrenalinumkehr“ führen. Diese wichtige Erscheinung, die bei der Wirkung der Secalealkaloide noch zu erörtern sein wird, ist zuerst [BARGER und DALE<sup>1)</sup>] für alle durch Adrenalin *erregten* Organe gefunden worden (also vor allem für den Kaninchenuterus; vgl. Abb. 255 auf S. 534); man führt sie daher für gewöhnlich auf eine Ergotoxinlähmung der sympathischen Angriffspunkte des Adrenalins zurück, die aber nur solche Sympathicusfasern treffe, welche fördernd auf das Erfolgsorgan wirken. Kürzlich hat aber ROTHLIN<sup>2)</sup> die gleiche Umkehrwirkung auch für die Adrenalin*hemmung* (am Meerschweinchenuterus) dargetan. Eine ähnliche Aufhebung der Adrenalinwirkung, die freilich nicht bis zur Umkehr führt, ist für Pepton gezeigt worden, nach Histamin ist (am puerperalen Katzenuterus) auch zuweilen über die Aufhebung hinaus Adrenalin*umkehr* beobachtet worden [FROEHLICH und PICK<sup>3)</sup>]; ferner kehrt, wie oben erwähnt (vgl. S. 529 und die Abb. 257), auch Atropin die Adrenalinförderung in Hemmung um. Gerade die hemmende Adrenalinwirkung soll wie nach ROTHLIN durch Ergotoxin, so auch durch Hypophysenextraktvorbehandlung umgekehrt werden [COW<sup>4)</sup>]. Extrakte aus Lympe, Blut und Muskel (die alkohollöslichen Anteile wässriger Auszüge enthaltend und allein kaum wirksam) führen umgekehrt zu einer Adrenalin*verstärkung*<sup>5)</sup> (vgl. über derartige Syn- und Antergismen mit Adrenalin auch die folgenden Abschnitte).

Von Einfluß auf die Wirksamkeit des l-Adrenalins, das allen vorausgehenden Betrachtungen zugrunde liegt, soll nun auch das r-Adrenalin sein. Während eine vielfach bestätigte Eigenschaft des Adrenalins die prompte Reproduzierbarkeit seiner Wirkungsstärke bei beliebig häufiger Wiederholung ist, schwächt Zugabe von d-Adrenalin allmählich seine Wirkung ab, hat also einen ähnlichen Einfluß wie Pepton und Histamin. Daß der unter Adrenalineinfluß stehende Muskel anderen Wirkungen zugänglich ist, zeigt der Erfolg der Ba<sup>++</sup>-Wirkung. Ba<sup>++</sup> erregt stets den adreningehemmteten Uterus und kann unter Umständen auch auf die Adrenalin*erregung* noch eine stärkere Contractur aufsetzen; freilich vermag umgekehrt Adrenalin auch die Wirkung nicht allzu hoher Ba<sup>++</sup>-Gaben hemmend zu durchbrechen bzw. durch fördernde Wirkung zu überhöhen<sup>6)</sup>.

Zu einer einheitlichen Auffassung der Adrenalinwirkung auf die Uterusbewegung kann man nach alledem heute nur gelangen, wenn man viele, die Einheitlichkeit beeinträchtigenden Beobachtungen beiseite läßt; Vereinfachung des Wirkungsbildes ist aber zu erwarten, wenn alle widersprechenden Beobachtungen unter gleichmäßigen quantitativen und wirklich einheitlichen Ionen-, pH-, Dehnungs- usw. -bedingungen nachgeprüft und ergänzt sind.

*Tyramin* (p-oxyphenyläthylamin): Dieses Arylalkylamin steht in seinem Einfluß auf die Uterusbewegungen dem Adrenalin so nahe, daß ihm allgemein ein gleichartiger — sympathicomimetischer — Wirkungsmechanismus zugeschrieben wird. Ganz wie beim Adrenalin gruppieren sich die Artverschiedenheiten der Tyraminwirkung nach den 3 Speziesgruppen:

1. Meerschwein<sup>7)</sup>, Ratte<sup>7)</sup>, Maus<sup>8)</sup> — Hemmung auf jeder Stufe der Geschlechtstätigkeit, beim Meerschwein allerdings nicht so sicher wie nach Adrenalin.

<sup>1)</sup> BARGER u. DALE: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 128. 1909.

<sup>2)</sup> ROTHLIN: Klin. Wochenschr. 1925, S. 1437.

<sup>3)</sup> FROEHLICH, A. u. E. P. PICK: Zitiert auf S. 528.

<sup>4)</sup> COW: Journ. of physiol. Bd. 52, S. 301. 1919.

<sup>5)</sup> BERGGREN, N.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 197 u. 201. 1925.

<sup>6)</sup> LENZ u. LUDWIG: Zitiert auf S. 529.

<sup>7)</sup> TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

<sup>8)</sup> ADLER, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 83, S. 247. 1918.

2. Kaninchen<sup>1,2</sup>), Mensch<sup>3</sup>) — Förderung in jedem Zustand, Tonussteigerung bei erhöhter Frequenz der Pendelbewegungen.

3. Katze, Hund<sup>4,5</sup>) — tragendes Organ wie beim Kaninchen gefördert, nichttragendes wie beim Meerschweinchen, und zwar ebenfalls weniger sicher als durch Adrenalin, gehemmt.

Wie beim Adrenalin ist auch das Verhalten gegen Vorbehandlung mit anderen Stoffen:  $K^+$ -Überschuß kehrt die hemmende Wirkung an Ratte und Meerschweinchen in Förderung um<sup>6</sup>), wiederholte Tyraminvorbehandlung schwächt die Tyraminwirkung nicht ab<sup>7</sup>), auch nicht die Wirkung von Pituitrin oder Histamin, dagegen wird die Tyraminwirkung aufgehoben durch Vorbehandlung mit Pepton<sup>7</sup>) eine eigentliche „Tyraminumkehr“ scheint nicht eingehend genug untersucht. Einen Unterschied gegenüber dem Adrenalin soll nur die starke Beteiligung zentraler Angriffspunkte am sympathomimetischen Effekt *in vivo* ausmachen<sup>8</sup>).

Die anderen „Phenolbasen“ aus dem gemeinsamen chemischen Verwandtenkreis von Tyramin und Adrenalin sind auf die Beziehungen zum Innervationssystem zum Teil von NAKAMURA<sup>9</sup>) eingehend untersucht. Wie weitgehend bei ihnen die Systembeziehung des Adrenalins in Fortfall kommen kann, wußte man schon länger vom Phenyläthylamin; seine fördernde Wirkung auf die Uterusbewegungen — z. B. am Kaninchen- und Katzenuterus<sup>4, 10</sup>) — wird auch am Mäuseuterus wiedergefunden, der nur durch hohe Konzentrationen ( $>1 : 15\ 000$ ) — noch reversibel — gehemmt wird<sup>11</sup>). NAKAMURA findet in dieser Wirkung des Phenyläthylamins wie auch in der des Phenylmethylamins, des Tyramins und des Aminoaceto-katechols eine Interferenz des sympathischen Erregungseffekts mit einer unmittelbaren Erregung des Muskels selber, die z. B. die Wirkung von Aminoacetophenon und p-Amidophenol allein beherrscht. Man kennt in diesem Kreise chemischer Verwandten hauptsächlich die Intensitätsunterschiede der fördernden Wirkungen, freilich ohne sie anders als durch bloße Abschätzung mehr zufälliger Befunde über Ausschlagsgröße und Schwellendosis gemessen zu haben: Solchen Schätzungen zufolge steht das Tyramin dem Adrenalin an „Wirkungswert“ um etwa 3 Größenordnungen nach, Phenyläthyl- und -äthanolamin bzw. die entsprechenden Methylamine sind untereinander ziemlich gleich wirksam, und zwar etwa 5—6mal schwächer als Tyramin<sup>10</sup>). Es ist aber schwer, solche zahlenmäßige Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung aufzustellen; die Reihenfolge der Wirkungsstärke bei verschiedener Länge der Seitenkette an einem Brenzcatechinkern ändert sich z. B., wenn man statt am virginellen am multiparen Katzenuterus untersucht<sup>11</sup>). Außer den bisher erwähnten „Seitenkettenaminen“<sup>12</sup>) an einem Benzol-, Oxy- oder Dioxybenzolkern sind auch Trioxybenzol- (Pyrogallol- und Phloroglucin-) Derivate untersucht. Hier sind zum Teil anscheinend die Beziehungen zum Innervationssystem noch weiter geändert. Der Wirkungsstärke nach sind Pyrogalloläthyl-<sup>4</sup>) und -äthanolamine<sup>12</sup>) nicht wesentlich von den entsprechenden Brenzcatechinderivaten verschieden, dagegen scheint z. B. das Hexamethyldipyrrogalloläthylamin nach hoher Wirkungsstärke und Unabhängigkeit von der Innervationsweise einen Übergang zum Histamin, nach Nachhaltigkeit der Wirkung sogar zu den Secalealkaloiden zu bilden<sup>12</sup>).

Die aliphatischen Amine besitzen nach NAKAMURA<sup>9</sup>) sämtlich einen rein muskulären Angriffspunkt, den sie, vom Methyl- zum Hexylamin ansteigend, erregen; die Isoderivate sind schwächer wirksam als die unverzweigten Ketten; schwachen sympathischen Angriff besitzt neben dem muskulären nur das Isoamylamin. Alle stehen an Wirkungsstärke den aromatischen Aminen nach.

<sup>1</sup>) BARGER, G. u. H. H. DALE: Journ. of physiol. Bd. 38, S. 78. 1909; Bd. 40, S. 38. 1909.

<sup>2</sup>) Literatur bei GUGGENHEIM: Die proteinogenen Amine. Berlin 1921.

<sup>3</sup>) FLURY: Zitiert auf S. 515.

<sup>4</sup>) BARGER, G. u. H. H. DALE: Zitiert in Fußnote 1.

<sup>5</sup>) Literatur bei GUGGENHEIM: Zitiert in Fußnote 2.

<sup>6</sup>) TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

<sup>7</sup>) FRÖHLICH, A. u. E. P. PICK: Zitiert auf S. 528.

<sup>8</sup>) v. KNAFFL-LENZ u. E. P. PICK, zitiert bei FRÖHLICH u. PICK (vorige Fußnote).

<sup>9</sup>) NAKAMURA, M.: Tohoku Journ. of exp. med. Bd. 6, S. 367. 1925.

<sup>10</sup>) Literatur bei GUGGENHEIM: Zitiert in Fußnote 2.

<sup>11</sup>) ADLER, L.: Zitiert auf S. 530.

<sup>12</sup>) LOEWE, S.: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 43, S. 215. 1923; s. auch die Inaug.-Diss. UHLIG. Göttingen 1920.

## 2. Sympatholytica.

*Mutterkornalkaloide.* Eigenartig, zudem für den Uterus höchst bedeutungsvoll ist eine Gruppe von Pharmaka, die, aus dem Arzneigemenge des *Secale cornutum* abgegrenzt, augenblicklich durch die beiden nahe verwandten Alkaloide *Ergotoxin*<sup>1)</sup> und *Ergotamin*<sup>2)</sup> vertreten wird. Der nahen chemischen Verwandtschaft beider entspricht auch große Übereinstimmung in den pharmakologischen Eigenschaften. Ihre Wirkung auf die Uterusbewegungen ist einheitlicher als die des Adrenalins.

Allerdings ist das ältere von ihnen, das Ergotoxin, zu einer Zeit (1906) entdeckt, in der die Untersuchung all der verwickelten für das Adrenalin bearbeiteten Fragen noch kaum in Angriff genommen war, seine praktische Bedeutung wurde dann lange Zeit geringgeachtet, und es blieb ein schwer zugänglicher Stoff; das Ergotamin hinwiederum konnte in der kurzen Zeit seit seiner Entdeckung (1920) noch nicht in allen Richtungen analysiert werden.

Zwar fehlt es z. B. für das Ergotoxin keineswegs an widersprechenden Angaben über den Erfolg an den Uterusbewegungen verschiedener Tierarten. Nach TATE und CLARKS<sup>3)</sup> Beobachtungen am ausgeschnittenen Uterus könnte man große Ähnlichkeit mit dem Adrenalin finden, denn diese Untersucher fanden Hemmung und Förderung ungefähr ebenso auf die verschiedenen Tierarten verteilt wie beim Adrenalin. Demgegenüber unterscheidet CHIO<sup>4)</sup> gerade zwischen virginellem (Förderung) und tragendem oder puerperalem (Hemmung) Meerschweinchenuterus, die sich gegen Adrenalin gleich verhalten; allein nur hohe Ergotoxingaben werden von ihm überhaupt wirksam gefunden. Eine solche schwache Antwort (geringe Vermehrung der Pendelbewegungen) beschrieb auch schon der erste Untersucher des Ergotoxins, DALE<sup>5)</sup>, für den Kaninchenuterus; nur der Katzenuterus zeigte ausgeprägtere Reaktion.

Allen älteren Untersuchungen steht indessen die gemeinsame Prüfung der beiden Alkaloide gegenüber, zu der sich H. H. DALE mit dem pharmakologischen Entdecker des Ergotamins, SPIRO<sup>6)</sup>, verband. Diese Untersuchungen sind deswegen besonders bedeutungsvoll, weil hier nebeneinander an je einem ausgeschnittenen Uterushorn jeweils des gleichen Tieres beide Stoffe geprüft wurden. Sie vereinfachen das ganze Bild, denn in ihnen führten beide Alkaloide — innerhalb der Versuchsgrenzen auch quantitativ — die gleichen Wirkungen herauf, und die Wirkung war obendrein die gleiche bei Meerschweinchen, Ratte und Katze, also wenigstens an den von den Verff. untersuchten Vertretern von zweien der drei beim Adrenalin unterschiedenen Tiergruppen; freilich sind alle drei nur am virginellen Organ untersucht. Alle Unterschiede sind nur quantitativ, die Ratte ist weniger empfindlich als Meerschweinchen und Katze, die Wirkungsstärke ist an allen drei Tierarten bedeutend, Verdünnungen von  $0,4 \cdot 10^{-6}$  (Ratte) bis auf  $0,8 \cdot 10^{-8}$  herunter führen bereits zu kräftigem Erfolg. Er äußert sich teils in Tonussteigerung [bei der Katze besonders hervorgehoben, doch hat hier ROTHLIN<sup>7)</sup> gerade das Überwiegen der Wirkungen auf die Spontanbewegungen betont], teils in Belebung oder Vertiefung der Pendelbewegungen. Zwei vielleicht noch kennzeichnendere Merkmale sind die recht beträchtliche Latenzzeit, die

<sup>1)</sup> BARGER, G. u. F. H. CARR: Brit. med. journ. 1906, S. 179; Journ. of the chem. soc. Bd. 94, S. 89. 1906.

<sup>2)</sup> STOLL, A.: Verhandl. d. Schweiz. Naturforsch.-Ges. 1920, S. 190; Schweiz. Apoth.-Zeit. 1922, Nr. 26/28.

<sup>3)</sup> TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

<sup>4)</sup> CHIO: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 33, S. 7 u. 110. 1922.

<sup>5)</sup> DALE: Journ. of physiol. Bd. 34, S. 163. 1906; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 113. 1909.

<sup>6)</sup> SPIRO, K.: Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 525 u. 737.

<sup>7)</sup> ROTHLIN, E.: Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 978; Klin. Wochenschr. 1922, S. 2294; Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 27, S. 459. 1923.

selbst am ausgeschnittenen Organ und auch bei höheren Dosen nach der Zuführung der Alkaloide verstreicht, und die Nachhaltigkeit der Wirkung (unter Umständen 1—1½ Stunden gegenüber 5—20 Min. Wirkungsdauer des Adrenalins), die auch mehrfaches Auswaschen überdauern kann<sup>1)</sup>. Die Abb. 254 veranschaulicht beide Eigentümlichkeiten der Secalealkaloidwirkung in Gegenüberstellung zu der schneller einsetzenden und flüchtigeren Wirkung des Histamins. Individuelle Empfindlichkeitsunterschiede, wie sie bei der Prüfung von Secalezubereitungen häufig betont werden<sup>2)</sup>, erscheinen auch nach DALE und SPIRO möglich<sup>3)</sup>.

Die Ergänzung dieser Prüfung durch Beobachtungen am Bauchfensterkaninchen [LUDWIG und LENZ<sup>4)</sup>] ließ keinen Unterschied zwischen trächtigen und nichtträchtigen Tieren erkennen. Die Nachhaltigkeit der Wirkung wird auch hier durch den Erfolg intravenöser Gaben (0,5—1 mg), der bis 1½ Stunde und länger anhalten kann, erwiesen. Die ganze Wirkungsphase ist durch vermehrte Peristaltik bei erhöhtem Tonus gekennzeichnet, nur eine kurze Anfangsphase ist durch hochgradige tonische Dauerkontraktion des ganzen Organs und anschließendes Auftreten stehender, tonischer, scharf abgegrenzter Schnürringe, eine Endphase durch erhöhten Tonus bei schon wieder normal gewordener Peristaltik herausgehoben. Die Durchblutung ist außer während der wenige Minuten anhaltenden anfänglichen Contractur dauernd gut.

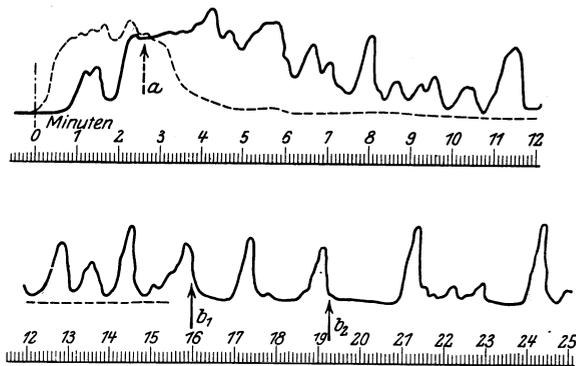


Abb. 254. Zum Vergleich der Wirkung von Histamin (- - -) und von Ergotamin (—) auf den isolierten Meerschweinchenuterus. (Nach STOLL u. SPIRO.)

Für den menschlichen Uterus fand FLURY<sup>5)</sup> als Ergotaminwirkung am ausgeschnittenen Organ ebenfalls eine Kombination von Tonuszunahme und Regularisierung der rhythmischen Bewegungen. Wichtig für die Frage, inwieweit sich das untere Uterinsegment an der Secalewirkung beteiligt, sind die Versuche von SUN<sup>6)</sup>; ausgeschnittene Streifen aus diesem Uterusteil, die sonst keinen Spontanrhythmus zeigen, erhalten einen solchen unter dem Einfluß eines Secalepräparats. Am menschlichen Uterus in situ hat HINSELMANN<sup>7)</sup> den zahlenmäßigen Beweis der Wirksamkeit des Ergotamins erbracht; er sah die Zahl und Dauer der Blutstöße aus dem menstruierenden Uterus unter subcutaner „Gynergen“<sup>8)</sup>-Gabe zunehmen.

Mehrfach erörtert ist die Frage, ob am trächtigen Uterus überhaupt Secalewirkungen zustande kommen. WIJSENBECK leugnet dies gerade nach Bauchfensterbeobachtungen, doch

1) DALE, H. H. u. K. SPIRO: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 337. 1922.  
 2) HASKELL u. RUCKER: Americ. Journ. of Obstetr. a. Gynecol. Bd. 4, S. 608. 1922.  
 3) DALE, H. H. u. K. SPIRO: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 337. 1922. — KOCHMANN, M.: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1563. (Fand käufliche Ergotaminpräparate nur schwach wirksam.)

4) LUDWIG u. LENZ: Zitiert auf S. 528.

5) FLURY: Zitiert auf S. 515.

6) SUN: Zitiert auf S. 515.

7) HINSELMANN: Zitiert auf S. 517.

8) Handelsname des Ergotamins.

hat er nur ein offizinelles Secaleextrakt benutzt, dessen Alkaloidgehalt zweifelhaft ist, zumal es genau wie ein Amingemisch („Tenosin“) wirkte, während LUDWIG und LENZ Ergotamin verwendeten<sup>1)</sup>.

Die Wirkung der beiden Mutterkornalkaloide wird gewöhnlich als eine Lähmung peripherer Sympathicuselemente betrachtet. Dies stützt sich auf Beobachtungen an zum Teil außerhalb des Uterus liegenden Erfolgsorganen des Sympathicus.

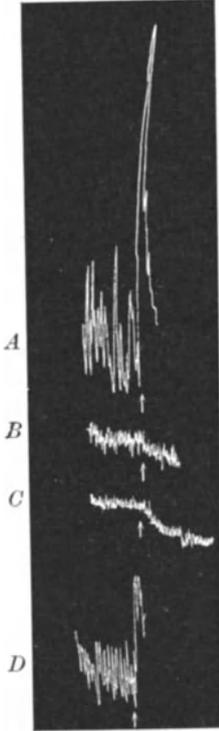


Abb. 255. Adrenalinumkehr durch Secalealkaloide. Nichttragender Kaninchenuterus, Längsstreifen. — A Adrenalin  $1 \times 10^{-7}$  (bei  $\uparrow$ ): Förderung. B Derselbe Uterusstreifen, mit Ergotamin vorbehandelt; Adrenalin  $1 \times 10^{-7}$ : leichte Hemmung. C Nach der gleichen Ergotamin-Vorbehandlung; Adrenalin  $2 \times 10^{-7}$ : stärkere Hemmung. D Nach wiederholtem Auswaschen hat Adrenalin  $1 \times 10^{-7}$  wieder fördernden Erfolg. — Langsame Trommelumdreih. (10 mm = 5 Min.).

Nach der Betrachtung der Wirkung am Uterus ist solche Vorstellung nicht ohne weiteres verständlich, da doch weder Kongruenz noch „Spiegelbildähnlichkeit“ mit der Adrenalinwirkung besteht. Wesentlichste Stütze jener Auffassung ist die auch am Uterus sehr deutliche Erscheinung der „Erfolgsumkehr“ durch die Secalealkaloide<sup>2)</sup>. Sie trifft, wie jeden Förderungserfolg des Sympathicus, auch denjenigen elektrischer oder pharmakologischer (Adrenalin-) Reizung solcher Uteri, die mit gesteigerter Bewegungsleistung antworten, also vom tragenden und nichttragenden Kaninchen, von der tragenden Katze, vom Affen und Frettchen. Abb. 255 gibt ein Beispiel einer Aufhebung der Adrenalinwirkung am Kaninchenuterus, das zugleich die Handhabung einer solchen Umkehrprüfung zur Erkennung und quantitativen Bewertung von Secalealkaloiden veranschaulicht; noch ausgeprägtere Umkehr wird von noch höheren Secalegaben bewirkt. Daß Hemmungserfolge der Sympathicusreizung, wie sie am Uterus von Meerschwein, Ratte, Maus und nichttragender Katze die Regel sind, durch Vorbehandlung mit Secalealkaloiden nicht zum Verschwinden oder gar zur Umkehr gebracht werden konnten, ließ bisher die Auffassung gelten, daß die Secalealkaloide nur die fördernden Fasern des Sympathicus lähmen. ROTHLIN<sup>3)</sup> (am ausgeschnittenen Uterus) und PLANELLES<sup>4)</sup> (am Organ in situ) haben aber kürzlich gezeigt, daß unter geeigneten Bedingungen auch z. B. die Adrenalinhemmung am Meerschweinchen durch Ergotaminvorbehandlung aufgehoben werden kann, daß also auch die Hemmungsleistungen des Sympathicus gelähmt werden können.

Die ionalen Bedingungen der Wirkung sind bei den Mutterkornalkaloiden noch zu wenig geklärt, um dem Verständnis ihres Wirkungsmechanismus weiterhelfen zu können.

Nach TATE und CLARK<sup>5)</sup> wird die von ihnen beobachtete Hemmungswirkung am Meerschweinchen- und Rattenuterus durch Verkleinerung des  $Ca^{++}/K^{+}$ -Quotienten umgekehrt (ganz wie die gleichsinnige Adrenalinwirkung), doch faßt dies SPIRO<sup>6)</sup> als eine Empfindlichkeitssteigerung auf, die das Ergotamin wie gegen Kalium auch gegen Histamin und Physostigmin schafft. Nach CHIO<sup>7)</sup> soll umgekehrt  $Ca^{++}$ -Vermehrung die Empfindlichkeit gegen Ergotoxin steigern, doch hat inzwischen auch SCHULTHEISS<sup>8)</sup> wieder deren verzögernden und hemmenden Einfluß auf die Ergotaminwirkung dargetan.

<sup>1)</sup> Secacornin wirkte übrigens in diesen Versuchen von LUDWIG und LENZ wie auch in LUDWIGS (Verhandl. d. Schweiz. Naturforsch.-Ges. 1922) Versuchen am Katzenuterus ebenso wie Ergotamin; demgegenüber haben ROTHLIN (Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 978) und der von ihm zitierte IMPENS (Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 183) auf Unterschiede des Secacornins und Ergotoxins bzw. Ergotamins hingewiesen.

<sup>2)</sup> Vgl. ausführlicher bei A. R. CUSHNY in Heffters Handbuch Bd. 2, S. 1310.

<sup>3)</sup> ROTHLIN, E.: Klin. Wochenschr. 1925, S. 1437.

<sup>4)</sup> PLANELLES: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105, S. 38. 1925.

<sup>5)</sup> TATE u. CLARK: Zitiert auf S. 520.

<sup>6)</sup> SPIRO, K.: Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 23.

<sup>7)</sup> CHIO: Zitiert auf S. 532.

<sup>8)</sup> SCHULTHEISS, H.: Zitiert auf S. 535.

Auch daß die Erregung des Uterus durch Secalealkaloide mit Hilfe von unmittelbar am glatten Muskel angreifenden Spasmolytica, so z. B. von Papaverin [SPIRO<sup>1)</sup>] beseitigt werden kann, verhilft nicht zu einem weiteren Einblick in den nervösen Angriffsmechanismus der beiden Alkaloide.

### b) Pharmaka mit peripher parasympathischem Angriff.

*Pilocarpingruppe.* Das gebräuchlichste Erregungsmittel der Parasympathicusendigungen, *Pilocarpin*, entfaltet bereits nur einen recht wenig einheitlichen Einfluß auf die Uterusbewegungen. Soweit Beobachtungen unter Variation von Tierart und Zustandsbedingungen vorliegen, gelangt man etwa zu folgendem Bild: Mitunter kommt an Uteri, die vom — sympathischen — Hypogastricus gehemmt werden [z. B. nichttragende Katze<sup>2)</sup>, Meerschwein<sup>3)</sup>, Maus<sup>4)</sup>, Ratte<sup>5)</sup>], zumal am ausgeschnittenen Organ, Förderung, meist Tonus und Pendelbewegungen treffend, zur Beobachtung; doch läuft mitunter die Antwort des Uterus auch dem Erfolg des Hypogastricus gleich<sup>6)</sup>).

Man ist so zu der Auffassung gelangt, daß mehrere Angriffspunkte vorliegen müssen, deren einer in sympathischen Apparaten (Ganglien?) gesucht wird, während der andere — ohne Unterschied des Innervationssystems in förderndem Sinne beeinflusste — mehr peripherwärts, ja sogar in den Muskel selbst verlegt wird. Noch engere Beziehungen zum Sympathicus, die

aber nur am Organ in situ zur Geltung kommen können, werden durch die Annahme geknüpft, daß Pilocarpin zu vermehrter Adrenalinausschüttung ins Blut führen und auf diesem Umweg mit denen des Adrenalins sich deckende Einflüsse ausüben soll. Diese Annahme hat auch unmittelbare experimentelle Stützung erfahren<sup>7)</sup>. Man ist sogar so weit gegangen, für das Pilocarpin jede Beziehung zum sakralen Parasympathicus zu verneinen. In der Tat werden durch Atropin, den sonst in geeigneter Dosis stets wirksamen Antagonisten, nur die erregenden — unmittelbar an den Muskel verlegten — Pilocarpinwirkungen aufgehoben (s. Abb. 256). Dadurch werden in situ, unter Umständen unter Verschwinden der Tonussteigerung, fördernde Wirkungen auf die Pendelbewegungen reiner zur Geltung gebracht. Doch ist die antagonistische Atropinwirkung, da man sie auch am ausgeschnittenen Organ beobachtet, nicht auf jenen gemutmaßten Pilocarpinangriff an der Nebenniere beschränkt. Daß die Secalealkaloide eine Pilocarpinumkehr ganz entsprechend der Adrenalinumkehr hervorrufen<sup>7)</sup>, kann nur zum Teil aus dem Umweg der Pilocarpinwirkung über die Nebenniere verstanden werden, denn der Umkehrerfolg wird auch am ausgeschnittenen Uterus erzielt. Daß auch in der Aufhebbarkeit der Wirkung durch Histamin und Pepton Ähnlichkeit mit dem Adrenalin herrscht, ist freilich bisher nur am ganzen Tier (puerperalen Katzen und Kaninchen) gezeigt<sup>8)</sup>.

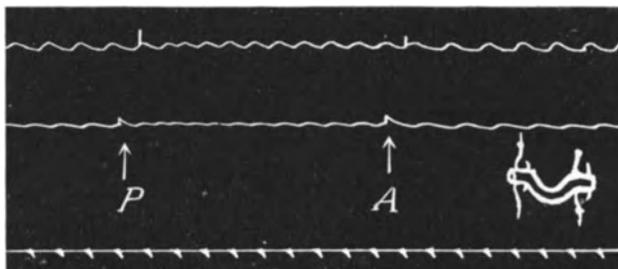


Abb. 256. Pilocarpin- (P) und Atropinwirkung (A) am virginalen Kaninchenuterus. 2 Ringstreifen des gleichen Horns (vgl. Skizze). Oben der langsamer arbeitende Streifen vom vaginalen (1,9 Kontraktionen je Minute), unten der schneller arbeitende vom tubaren Hornende (2,2 Kontraktionen je Minute).

<sup>1)</sup> SPIRO, K.: Zitiert auf S. 534.

<sup>2)</sup> DALE, H. H. u. LAIDLAW: Journ. of physiol. Bd. 14, S. 1. 1912.

<sup>3)</sup> FÜHNER, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 76, S. 232. 1916.

<sup>4)</sup> ADLER, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 83, S. 248. 1918.

<sup>5)</sup> SCHULTHEISS, H.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 614. 1924.

<sup>6)</sup> Literatur s. bei A. R. CUSHNY: Zitiert auf S. 534, Fußnote 2.

<sup>7)</sup> CUSHNY, A. R.: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 233. 1910.

<sup>8)</sup> FRÖHLICH u. PICK: Zitiert auf S. 528.

Wird schon die Beurteilung der Pilocarpinwirkung dadurch erschwert, daß eine Wirkung auf den Uterus im allgemeinen überhaupt verhältnismäßig schwach ausfällt (am stärksten freilich in Zuständen und an Tierarten, wo erhöhter Förderungstonus des Sympathicus anzunehmen ist), so gilt das noch mehr vom *Cholin* und sogar von dem sonst so kräftig wirkenden *Acetylcholin*. Das *Physostygin* zeigt eine auch sonst zu beobachtende Sonderstellung, indem es bei allen untersuchten Tierarten und unter allen Bedingungen Tonus und rhythmische Bewegungen des Uterus fördert und auch durch hohe Atropindosen nicht beeinträchtigt wird.

*Atropin*gruppe. Gilt für den Uterus die hier vielfach wiedergegebene Auffassung, daß seine autonome Innervation vorzugsweise von einem Nervensystem sympathischen Charakters besorgt wird und der Parasympathicus geringen Anteil an der Uterusversorgung nimmt, so läßt sich die Atropinwirkung auf die Gebärmutter dann dadurch kennzeichnen, daß man ihm eine höhere System-spezifität als seinen vorerwähnten Antagonisten zuspricht. Denn seine Wirkungen auf den Uterus sind meist gering; auch wenn man versucht, zwischen kleinen regularisierenden, größeren fördernden und noch größeren hemmenden Gaben zu unterscheiden, so sind doch auch die bewegungsbegünstigenden Dosen oft sehr hoch. Immerhin behält das Atropin einen — unter dem Gesichtswinkel jener Betrachtungsweise — antagonistischen Einfluß auch auf nicht als system-spezifisch betrachtete Pilocarpinwirkungen, ebenso hemmt es auch die mit dem Parasympathicus gewiß nicht in Beziehung stehenden Adrenalinwirkungen (vgl. S. 529), mit denen es sonst als hemmendes Agens des einen Zügelnerven, da sie Erregung des anderen bedeuten, gleichgerichtet wirkt. In dem Versuch der nebenstehenden Abb. 257 führte es sogar zu einer ausgesprochenen Adrenalinumkehr. Hier wirkte das Atropin selbst übrigens kräftig bewegungsfördernd, also dem ersten der beiden Adrenalinerefolge (A) gleichgerichtet; nur daß der durch Atropin etwa auf die Höhe der Adrenalin-*kontraktion* A gebrachte Tonus (aus der Abbildung nicht ersichtlich) lange bestehen bleibt, bis er durch Adrenalin (B) gehemmt wird. Versuche dieser Art stützen daher gleichzeitig das, was auf S. 529 über die Bedeutung des Tonus für die Adrenalinreaktion gesagt wurde. Soweit bekannt, steht die Uteruswirkung anderer Tropine, so z. B. des Scopolamins, der des Atropins nahe.

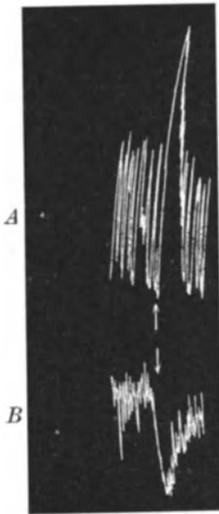


Abb. 257. „Adrenalinumkehr“ durch Atropin. — Tragen der Kaninchenuterus, Längsstreifen. A Bei  $\uparrow$  Adrenalin  $1 \times 10^{-7}$ : Förderung. B Der gleiche Streifen schreibt seit 2 Min. nach Atropin  $2 \times 10^{-5}$  in gesteigertem Tonus: bei  $\downarrow$  Adrenalin  $1 \times 10^{-7}$ : Hemmung. Langsame Trommelumdrehung (1 cm = 5 Min.).

### c) Nicotingruppe.

Die Anschauung von der Souveränität des Sympathicus an der Uterusmotilität wird auch durch den Effekt des Nicotins gestützt. Denn alle seine Wirkungen an den Bewegungen der Gebärmutter sind mit einem reinen Sympathicusangriff in Einklang. Das trifft für seine Wirkung in situ wie im ausgeschnittenen Organ zu. Sie variiert stets gleichsinnig mit der des Adrenalins nach Tierart bzw. Geschlechtsphase. Daß ein Angriff auch an ganglionären Apparaten statthat, kommt nur in situ zum Ausdruck, indem hier in der Tat nach höheren Gaben die Hypogastricusreizung wirkungslos wird.

Am Mäuseuterus, nicht dagegen am Meerschwein, wirkt Nicotin im Gegensatz zum Adrenalin noch fördernd, indes erst in beträchtlicher Konzentration; und schon Tyramin vermag diese Wirkung aufzuheben. Auch in der Umkehr

der Wirkung nach Ergotoxinvorbehandlung schließt sich das Nicotin am Uterus, wie am Blutdruck, dem Adrenalin aufs engste an<sup>1)</sup>.

Soweit die übrigen Alkaloide der Nicotingruppe untersucht sind, scheint auch ihre Uteruswirkung der des Nicotins zu gleichen, wie dies z. B. für das Cytisin dargetan ist.

#### IV. Metrotonica mit größerer Unabhängigkeit von den nervösen Bedingungen.

Schon bei der Besprechung der Pharmaca, denen nach den Erfahrungen an anderen Erfolgsorganen Beziehung zu autonom nervösen Angriffspunkten zuerkannt wird, mußten Zustände und Substanzen gestreift werden, bei denen größere Unabhängigkeit des Erfolgs von der regionären Konfiguration, von dem Tonusgleichgewicht zwischen den zwei Zügel-systemen und von den ionalen Bedingungen des Mediums herrschte. Darum läßt die Unzulänglichkeit des experimentellen Tatsachenmaterials eine scharfe Trennung heute vielfach noch nicht zu. Alle Übergänge zwischen ausgeprägt „bedingten“ und wirklich „unbedingten“ Stimulantien der Uterusbewegungen sind gegeben. Und hinzu kommt noch die Rolle der *Pharmaconquantität*: Wenn im folgenden Stoffe — sehr verschiedener chemischer und pharmakologischer Gruppenzugehörigkeit — zusammengestellt werden, denen gemeinsam ist, daß ihr erregender Einfluß auf die Uterusmotilität größere Gleichmäßigkeit, weniger Neigung zum Umschlag in Hemmungserfolg zeigt, so vermag doch eine hinreichende Erhöhung ihrer Konzentration diesen Umschlag herbeizuführen.

*Bariumion*. Die stärkste Unbedingtheit erregender Wirkung auf den Uterusmuskel zeigen wie an jedem anderen glatten Muskelapparat die löslichen Bariumsalze. Zwar steht auch bei ihnen bald Steigerung der Schlaggröße und Frequenz der rhythmischen Bewegungen, bald Tonusvermehrung im Vordergrund. Aber in größeren Gaben überwiegt doch stets der Einfluß auf den Tonus bis zum Ergebnis hochgradiger Contractur unter Beseitigung aller Pendelbewegungen (s. Abb. 261 und 262). Und alle diese fördernden, als unmittelbare Erregung des Muskels aufgefaßten Einflüsse sind bei jeder Tierart, in jeder Phase der Geschlechts-tätigkeit erzeugbar. Auch ionale Bedingungen sind weitgehend nebensächlich, ebenso wie der pharmakologische Erregungszustand; solange noch eine weitere Erregung möglich ist, wird sie unabhängig von der Art der Vorbehandlung oder den pharmakologischen Begleitern durch geeignete  $Ba^{++}$ -Konzentrationen auf den jeweiligen Zustand aufgesetzt.

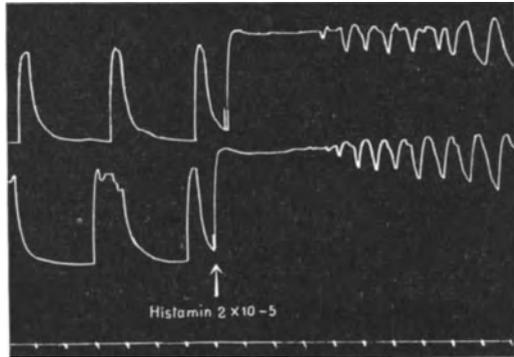


Abb. 258. Tonussteigerung und Bewegungsförderung durch Histamin an ausgeschnittenen Längsstreifen des multiparen Kaninchenuterus. Oben normales, unten entnervtes Horn des gleichen Tieres. (Nach OGATA.)

*Histamin* ( $\beta$ -Imidazoläthylamin, Ergamin). Auch das Histamin zeigt sich in seinem mächtigen Erregungseinfluß auf den Uterusmuskel — noch Verdünnungen von der Größenordnung  $1 \cdot 10^{-8}$  können am ausgeschnittenen Uterusstreifen wirken — unabhängig von Tierart und Geschlechtsentwicklung.

<sup>1)</sup> Literatur bei A. R. CUSHNY in Heffters Handb. Bd. II, 2.

Nur der Ratten<sup>1)</sup>, nicht der Mäuseuterus<sup>2, 3)</sup> macht hier eine im Vergleich zu Ba<sup>++</sup> sehr bemerkenswerte Ausnahme; er wird gehemmt, wenn auch in nicht ganz geringen Konzentrationen, und damit wird der Gedanke nahegelegt, daß das Innervationssystem doch nicht vollkommen gleichgültig ist.

Zwei qualitative Eigentümlichkeiten der Histaminwirkung werden nach den Beobachtungen am ausgeschnittenen Uterusstreifen wohl aller übrigen Tierarten hervorgehoben: die starke Beteiligung der Tonussteigerung am Erregungserfolg und dessen geringe Dauer.

In der Tat verläuft die Erregung nach Histamin wohl stets unter deutlicher, nicht selten das Bild beherrschender Dauerkontraktion. Doch können sich auch noch auf eine starke Contractur rhythmische, unter Umständen nach Ausschlagsgröße und Frequenz verstärkte Pendelbewegungen aufsetzen (s. Abb. 258).

Die Flüchtigkeit der Wirkung, die übrigens viel mehr als beim Adrenalin an niedrige Dosen geknüpft ist, ist keinesfalls größer als bei anderen Aminen. Ja, vor ihnen ist Histamin sogar dadurch ausgezeichnet, daß die Beeinflussung des Substrats durch Auswaschen nicht so leicht beseitigt werden kann. Zunächst ist die Erscheinung der „Entgiftungserregung“ gerade beim Histamin sehr ausgeprägt; so hat mit Hilfe dieser Wiederkehr des nach einigem Verweilen in der Gifflösung bereits abgeklungenen Erregungserfolgs beim Auswaschen C. OEHME<sup>4)</sup> gerade am Uterus (Meerschwein) die „Potentialgiftnatur“ des Histamins dargetan. Vielleicht steht es mit solchen Verhältnissen in Zusammenhang, wenn WIJSENBECK am Uterus in situ im Bauchfenster gerade eine besonders lange Nachwirkung der Histamin-erregung beobachtete.

So bedeutungsvoll Contracturneigung und schnelles Abklingen der Wirkung auch beim Vergleich mit den Secalekaloiden werden (s. z. B. die anschauliche Vergleichskurve von STOLL und SPIRO, Abb. 254, S. 533), so dürfen doch beide Eigentümlichkeiten der Wirkung nicht überschätzt werden. Daß durch sie das Histamin noch keineswegs mit den „Aminen“ schlechthin (oder den „proteinogenen Aminen“) gleichgestellt werden kann, zeigen die Unterschiede beim Zusammenwirken mit anderen Agentien. Hier äußert sich wiederum die weitgehende „Unbedingtheit“ der Histamin-erregung. Histamin kann seinerseits zwar die Wirksamkeit nachfolgender Adrenalin-, Pilocarpin- oder Pituitringaben (nicht von Ba<sup>++</sup>) abschwächen oder aufheben [purperaler Katzen- und Kaninchenuterus in situ, FRÖHLICH und PICK<sup>5)</sup>]; dagegen wird es selbst durch Vorbehandlung des Uterus mit Atropin, Adrenalin, Tyramin usw. nicht geschwächt. Anwesenheit von Mg<sup>++</sup> scheint seine Wirkung indessen (im Gegensatz zu Pituitrin) zu verändern<sup>6)</sup>.

Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung sind ebenso undurchsichtig wie bei den chemischen Verwandten des Adrenalins. Verlängerung, Verkürzung oder Desamidierung der Äthylseitenkette<sup>7)</sup> sowie Substitutionen am Seitenketten-N<sup>8)</sup> führen zu sehr bedeutender Abschwächung der Wirkung, ebenso Vereinigung mehrerer Imidazolringe an eine Seitenkette<sup>9)</sup>; doch vermag auch das Imidazol selbst noch den ausgeschnittenen Uterus zur Tonussteigerung zu bringen [in Konzentrationen von etwa  $1 \times 10^{-3}$  bis  $10^{-4}$ ], während Anbau am Ring [Benzimidazol, Methylbenzimidazol] nur Hemmung hervorruft<sup>4)</sup>. Die Frage solcher Beziehungen ist im Hinblick auf die Anwesenheit eines Imidazolrings im Pilocarpin und in den Purinen nicht ganz belanglos.

1) GUGGENHEIM, M.: Therap. Monatsh. 1912, S. 795.

2) ADLER, L.: Zitiert auf S. 535.

3) ABEL, J. J. u. D. J. MACHT: Journ. of pharmacol. Bd. 14, S. 279. 1919.

4) OEHME, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 76. 1913.

5) FRÖHLICH u. PICK: Zitiert auf S. 528.

6) KOCHMANN, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 129, S. 95. 1923.

7) AUVERMANN, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 84, S. 155. 1918.

8) DALE, H. H. u. H. W. DUDLEY: Journ. of pharmacol. Bd. 18, S. 103. 1921. — FRAENKEL, S. u. ZEUNER: Biochem. Zeitschr. Bd. 110, S. 234. 1920.

9) LOEWE, S.: Unveröffentlichte Versuche mit von O. HINSBERG hergestellten Substanzen.

*Hypophysenhormon* (Pituitrin). Das Hormon des Hypophysenhinterlappens darf mit Recht an das Histamin anschließend besprochen werden; ist doch lange Zeit eine Identität beider Stoffe für möglich gehalten worden<sup>1)</sup>, obwohl schon 1912 GUGGENHEIM<sup>2)</sup> auf einen wichtigen Unterschied beider aufmerksam gemacht hat.

Dieser Unterschied liegt gerade an dem Testobjekt vor, dessen Reaktion auf Histamin an dessen Unabhängigkeit von den Innervationsverhältnissen Zweifel erweckt: Auch der Rattenuterus, der einzige, der durch Histamin gehemmt wird, erfährt vom Pituitrin nur fördernde Beeinflussung. Inzwischen ist durch die Forschungen von ABEL<sup>3, 4)</sup> die Nichtidentität beider in noch viel einfacherer Weise erwiesen worden: Im Verlauf der Reinigung der Hypophysenextrakte gelangte er schließlich zu Zubereitungen, die, auf Trockensubstanz berechnet, am ausgschnittenen Uterus bis 1250mal wirksamer waren als Histamin. Diese Fortschritte in Richtung auf die chemische Reindarstellung stellten auch die Einheitlichkeit des Hormons sicher<sup>5)</sup>; die „oxytokische“, metromimetrische Wirkung ist pharmakologische Eigenschaft der gleichen Substanz, von der auch die übrigen pharmakologischen Wirkungen der Hypophysenhinterlappenauszüge — auf Blutdruck, Atmung und Wasserstoffwechsel — ausgehen. Dabei ist auch jenes bisher höchstgereinigte Präparat ABELS noch längst nicht das isolierte Hormon, und den gebräuchlichsten Rohzubereitungen haften demgemäß neben vielen anderen Verunreinigungen auch solche mit Uteruswirkung an, so z. B. Albumosen und, wenn nicht ganz frische Drüsen verarbeitet wurden, auch Histamin.

Auch andere Wirkungsunterschiede, so z. B. die verschiedene Empfindlichkeitsänderung im Ablauf der Überlebezeit eines und desselben Uterusstreifens<sup>6)</sup>, die verschiedene Zunahme der Wirkungsstärke mit Steigerung der Dosis<sup>7)</sup>, zeigen im Grunde nur, wie nahe sich beide in den Grundzügen der Uteruswirkung stehen. Dieser Grundzug der Pituitrinwirkung ist der *fördernde Einfluß an sämtlichen untersuchten Tierarten*<sup>8)</sup>; sehr vereinzelt — ältere — entgegenstehende Angaben<sup>9)</sup> sind vielleicht auf Besonderheiten der benutzten Zubereitungen zurückzuführen, wie denn außerdem große Gaben, wie bei vielen anderen Metrotonica, lähmende Wirkung [sowohl am Meerschwein wie am Kaninchen<sup>10)</sup>] ausüben.

Der Tonus wird durch die Pituitrinwirkung gewöhnlich mehr oder weniger stark mitbetroffen<sup>11)</sup>, nur für den menschlichen Uterusstreifen stellt FLURY<sup>12)</sup> in dem „regularisierenden“ Einfluß des Hypophysenextrakts die Förderung der Pendelbewegungen in den Vordergrund.

<sup>1)</sup> Literatur bei J. J. ABEL u. T. KUBOTA: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 13, 243. 1919.

<sup>2)</sup> GUGGENHEIM, M.: Therapeut. Monatshefte 1912, S. 795.

<sup>3)</sup> ABEL, J. J. u. T. NAGAYAMA: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 15, S. 347. 1920. — GELLING, E. M. K. u. A. C. KOLLS: Ebenda Bd. 23, S. 29. 1924. — ABEL, J. J. u. E. M. C. GELLING: Ebenda S. 1.

<sup>4)</sup> Zusammenfassung bei J. J. ABEL: Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 305. 1924.

<sup>5)</sup> Besonders M. J. SMITH u. M. CLOSKY sowie LEYKO u. SIKORSKI, zitiert nach ABEL auf S. 538.

<sup>6)</sup> TRENDELENBURG, P.: Klin. Wochenschr. 1925, S. 10, sowie BURN u. DALE, zitiert bei TRENDELENBURG. Ebenda.

<sup>7)</sup> DALE, H. H. u. H. W. DUDLEY: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 27. 1921.

<sup>8)</sup> Ausführliche ältere Literatur bei B. A. HOUSSAY: La accion fisiologica de los extractos hipofisarios, Buenos Aires 1918, sowie bei M. ATHIAS: Arch. internat. de pharmacodyn. et de therapie Bd. 25, S. 423. 1920.

<sup>9)</sup> Vgl. BIEDL: Innere Sekretion. Berlin u. Wien 1913.

<sup>10)</sup> Zum Beispiel J. J. ABEL, u. D. J. MACHT: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 14, S. 279. 1919.

<sup>11)</sup> Ratte: z. B. GUNN u. GUNN: Zitiert auf S. 527. — GUGGENHEIM: Zitiert auf S. 538. — OGATA: Zitiert auf S. 515. — TRENDELENBURG u. BORGMANN: Zitiert auf S. 505.

— Maus: Cow: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 14, S. 275. 1919. — ABEL u. MACHT (s. vorige Fußnote).

<sup>12)</sup> FLURY: Zitiert auf S. 505.

Beim Meerschwein fehlt nach DALE und LAIDLAW<sup>1)</sup> nie die tonische Verkürzung, während ATHIAS<sup>2)</sup> an dieser Tierart wie an Katze, Hund und Kaninchen teils eine Reihe kräftiger Kontraktionen ausgelöst, teils auf der Höhe der Wirkung die Pendelbewegungen in einer verschieden stark ausgeprägten Contractur sich verwischen oder ganz untergehen sah; sie kehren, nicht selten vermehrt, wieder, wenn die Tonussteigerung nachläßt. Bei zuvor bewegungslosen Streifen vermag Pituitrin die Kontraktionen für eine wechselnde Zeitdauer zu wecken; indessen ist bemerkenswert, daß SUN an Streifen aus dem unteren Segment menschlicher Uteri besonders eindringliche Hinweise auf die Contracturneigung nach Pituitrin erhielt: Während bei diesen an sich bewegungslosen Streifen andere Pharmaca zunächst nur die Spontanbewegungen wecken, verfielen sie auf Pituitrin sogleich in hohe tonische Dauerkontraktion. Die Wirkung setzt ähnlich plötzlich ein wie die des Histamins; vielleicht hängt damit die Erscheinung zusammen, daß der Anstieg der Wirkungsstärke mit der Dosis gerade in der Nähe der Schwellendosis wirksamer Hormonmengen sehr steil erfolgt; wenigstens ist hier für Wertbestimmungen in Mg<sup>++</sup>-reicher, Ca<sup>++</sup>-armer Salzlösung ein sehr scharfer Meßbereich<sup>3)</sup>. Andererseits ist, bei den Uteri älterer Meerschweinchen, eine Abnahme der Latenzzeit zuweilen das einzige Unterscheidungsmerkmal verschieden hoher, überschwellig aber noch keineswegs maximal wirksamer Konzentrationen<sup>4)</sup>.

Empfindlichkeitsunterschiede nach Tierart und Zustand fehlen keineswegs ganz<sup>5)</sup>. Doch verändert z. B. die Kastration die Pituitrinwirksamkeit nicht entscheidend, nur bei sehr alten Kastraten bleibt die Pituitrinwirkung trotz guter Antwort auf Adrenalin manchmal aus<sup>2)</sup>.

Gerade in Bauchfensterbeobachtungen, welche die vorstehenden, vorwiegend am Uterusstreifen gewonnenen Einblicke vertiefen, ist übereinstimmend der geringe Unterschied zwischen trächtigem und nichtträchtigem Organ bestätigt [Katze, Kaninchen<sup>6, 7)</sup>].

Für die vielfach erörterte Frage, inwieweit die Tonussteigerung (in ihren höchsten Graden in der Therapie als „Tetanus uteri“ gefürchtet) eine Funktion der *Dosis* ist, liefern die Bauchfensterbeobachtungen die bemerkenswerte Erfahrung, daß in einem äußerst breiten Dosierungsbereich, z. B. zwischen 0,001 und 0,2 von Pituitrin je Kaninchen<sup>7)</sup>, die Tonuserhöhung nie fehlt. Bei schwellenwirksamen Dosen wird die Peristaltik gesteigert oder auch erst geweckt, doch nicht ohne daß gleichzeitig tiefe, längere Zeit verharrende Einschnürungen auftreten<sup>7)</sup>, bei mittleren Gaben setzt sogleich hochgradige Dauerkontraktion über den ganzen Uterus hinweg unter vollständigem Verschwinden aller Bewegungen ein. Erst allmählich läßt diese Contractur in „stehenden Wellen“ sich bewegenden Ringfurchen Raum, die dann allmählich zylinderförmig wandernden Kontraktionen Platz machen<sup>6)</sup>.

In situ wie am Uterusstreifen ist die Wirkungsdauer einer Pituitringabe nicht wesentlich von derjenigen der flüchtig wirkenden Metromimetica verschieden; es wirkt wohl im allgemeinen nachhaltiger als Adrenalin<sup>2)</sup>, aber kaum länger als Histamin.

Im Zusammenwirken mit anderen Pharmaca kommen einige weitere Unterschiede gegenüber dem Histamin zum Vorschein, die aber gleichfalls nicht zur schärferen Kennzeichnung des Angriffspunktes ausreichen.

So ist dem Pituitrin eine Umkehrwirkung auf nachfolgende — hemmende — Adrenalin-gaben am Meerschweinchen und der nichttragenden Katze zugeschrieben worden<sup>8)</sup>; doch scheint eine solche nur zuweilen durch das Zusammenspiel der beiden Stoffe vorgetauscht zu werden; sie kombinieren sich rein additiv, aber die ungleiche Zeitdauer ihrer Wirkung schafft je nach Mengenverhältnis und zeitlicher Folge der Anwendung wechselnde Bilder<sup>2)</sup>. Die Adrenalinhemmung kann sich jedenfalls auch bei noch bestehender Pituitrincontractur

<sup>1)</sup> DALE, H. H. u. E. LAIDLAW: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 4, S. 75. 1912.

<sup>2)</sup> ATHIAS, M.: Zitiert auf S. 527.

<sup>3)</sup> Vgl. M. KOCHMANN: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 129, S. 95. 1923.

<sup>4)</sup> TRENDELENBURG, P. u. BORGMANN: Zitiert auf S. 505.

<sup>5)</sup> ANDERES u. WÄCHTER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 118, S. 383. 1923.

<sup>6)</sup> LUDWIG u. LENZ: Zitiert auf S. 528.

<sup>7)</sup> WIJSENBECK: Zitiert auf S. 504.

<sup>8)</sup> Cow: Zitiert auf S. 539.

in situ<sup>1)</sup> und am Muskelstreifen<sup>2)</sup> Geltung verschaffen. Histaminvorbehandlung schwächt die Pituitinwirkung in viel geringerem Maße als die des Adrenalins, Peptonvorbehandlung verhindert allerdings den Pituitrinserfolg<sup>1)</sup>; bei wiederholter Pituitrinabgabe nimmt am ganzen Tier die Wirksamkeit des Hormons allmählich ab<sup>1)</sup>. Ein hemmender Einfluß des an sich unwirksamen Insulins auf gleichzeitige Pituitringabe am ausgeschnittenen Uterus ist von JOACHIMOGLU und METZ<sup>3)</sup> berichtet.

Für viele Fragen der experimentellen und therapeutischen Pituitrinanwendung muß man sich dessen bewußt bleiben, daß das Hormon vorläufig auch noch nicht annähernd in reiner Form zur Verfügung steht; die Handelspräparate, die bei den meisten Untersuchungen verwendet werden, sind dem Zustand der Reinsubstanz besonders fern<sup>4)</sup> und zudem verschiedener Herkunft; die Verunreinigungen aber sind, wie eingangs angedeutet, für die Wirkung keineswegs immer gleichgültig; so lassen sich manche widersprechenden Befunde verstehen, manche ungelösten Fragen entschuldigen.

*Hydrastisgruppe.* Die Alkaloide der Hydrastisdroge, Berberin und Hydrastin, dessen Spaltstück Hydrastinin, sowie das nahe verwandte Narcotinspaltprodukt Cotarnin sind in ihrer Uteruswirkung mit zeitgemäßen Verfahren nur höchst ungenügend untersucht; in einer Überschätzung ihrer blutstillenden Wirkung wurde wohl deren Studium dem der Einflüsse auf den Uterusmuskel vorangestellt. In durchgehends älteren Beobachtungen wird zwar allen eine Förderung der Gebärmuttermotilität zugeschrieben<sup>5)</sup>. Allein diese Erfahrungen am ganzen Tier wurden meist als Folgeerscheinungen eines Primärangriffs an anderer Stelle, als Folge vasomotorischer Wirkungen, bestenfalls als Ausdruck einer Erregung spinaler Zentren gedeutet. Auch führte die ungleichmäßige Dosierung dazu, daß, vermutlich nach Erfahrungen mit übergroßen Gaben, die metromimetische Wirksamkeit nach bestritten wurde. Nach späteren Untersuchungen ist an der unmittelbaren Muskelwirkung der Hydrastiszubereitungen nicht zu zweifeln.

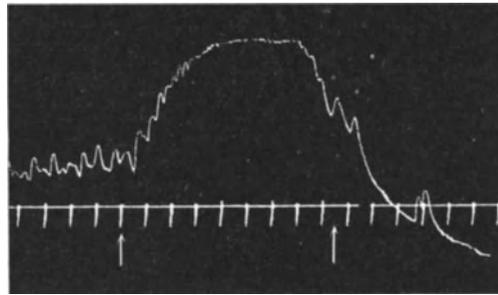


Abb. 259. Längsstreifen aus dem virginellen Katzenuterus. Hydrastinin (A) steigert den Tonus, Hydrastin (B) löst die Contractur bis zu vollständiger Lähmung. (Nach D. MACHT.)

Auch am Menschen ist sie u. a. durch KEHRER und RÜBSAMEN in situ, durch FLURY am ausgeschnittenen Streifen gezeigt. Zwar werden Empfindlichkeitsunterschiede berichtet, so z. B. von KURDINOWSKI zwischen virginellem, puerperalem und trächtigem Kaninchenuterus (in dieser Reihenfolge steigende Empfindlichkeit). Doch sprechen sowohl Meerschwein- wie Kaninchenuterus auf galenische Hydrastispräparate, Hydrastinin und Cotarnin gut an; zu einem Schluß auf einen Sympathicusangriff verwertbare Artunterschiede sind also bisher nicht aufgedeckt worden. Erst in allerletzter Zeit ist begonnen worden, der lückenhaften

<sup>1)</sup> FRÖHLICH, A. u. E. P. ПІСК: Zitiert auf S. 528.

<sup>2)</sup> SUGIMOTO: Zitiert auf S. 527.

<sup>3)</sup> JOACHIMOGLU u. METZ: Tagung d. Dtsch. Naturforsch.-Ges. Innsbruck 1924.

<sup>4)</sup> Vgl. über die erstaunlichen Mängel der käuflichen Hypophysenpräparate insbesondere P. TRENDELENBURG u. BORGMANN: Zitiert auf S. 505. — TRENDELENBURG, P.: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 106; Klin. Wochenschr. 1925, S. 9. — ROTH, G. B.: Journ. of the Americ. med. assoc. 1914, Nr. 6. — HOUSSAY, B. A.: Zitiert auf S. 539.

<sup>5)</sup> Literatur bei JOACHIMOGLU u. KEESER in Hefters Handbuch Bd. II, 2.

Kenntnis der Uteruswirkung dieser Stoffe abzuhefen; so wird neuerdings Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Hydrastinin berichtet; sie kann sogar aufgehoben werden — nicht dagegen Pituitrin- oder Bariumwirkung<sup>1)</sup> —, doch scheint eine Adrenalinumkehr nicht beobachtet zu sein; es ist daher vielleicht verfrüht, einen nervösen Angriffspunkt oder gar eine Zusammengehörigkeit mit den Secalealkaloiden daraus zu erschließen. Nach den Untersuchungen von MACHT<sup>2)</sup> würde sich ein bemerkenswerter Unterschied zwischen Hydrastin und Hydrastinin ergeben. Seine Versuche (s. Abb. 259) stützen seine Auffassung, daß Hydrastin als ein Benzylisochinolinderivat hemmend (und zwar durch unmittelbare Lähmungswirkung am Muskel), das abgespaltene Isochinolinderivat Hydrastinin (und ebenso Cotarnin) dagegen fördernd auf den Uterusmuskel wirkt.

Von der Wirkung einer größeren Zahl weiterer pflanzlicher Drogenzubereitungen, die empirisch, meist als Volksmittel, zu metrotischen oder hämostyptischen Zwecken am Uterus Anwendung gefunden haben, so Zubereitungen aus *Arabis*, *Erodium cicutarium*, *Senecio jacobaea*, *Capsella bursa pastoris*, *Cortex Gossypii radices*, *Herba urticae*, *Verbena officinalis* u. a., sind die experimentellen Grundlagen meist noch weit dürftiger. Bei einer Anzahl von ihnen ist die Uteruswirkung auf den Gehalt der Zubereitungen an  $K^+$ -Salzen zurückzuführen versucht worden<sup>3)</sup>; er könnte sich zwar im Versuche am ausgeschnittenen Uterusstreifen geltend machen, doch wären die Drogen, wenn  $K^+$  der einzige Wirkungsträger wäre, bei der praktischen Anwendung wohl wirkungslos. Indessen ist doch eine metromimetische Wirkung, an der ihr  $K^+$ -Gehalt unbeteiligt ist, für einige dieser Drogen experimentell dargetan worden, so für *Verbena*<sup>4)</sup>, *Erodium* und *Senecio*<sup>5)</sup> am ausgeschnittenen Meerschweinuterus, für *Arabis* auch am menschlichen Uterusstreifen<sup>6)</sup>. Gegenstand wiederholter und etwas eingehenderer Untersuchung sind die Zubereitungen des Hirtentäschelkrauts (*Caps. Burs. past.*) gewesen<sup>7)</sup>. Man sah von ihnen am ausgeschnittenen Uterus (meist vom Meerschweinchen) eine gewisse Zunahme der rhythmischen Bewegungen, aber doch gewöhnlich vorherrschende Tonussteigerung, am menschlichen Uterusstreifen überwog die Regularisierung der Spontanbewegungen. Adrenalin wird in seiner Hemmungswirkung nicht beeinflußt, Atropin und Bursazubereitungen wirken antagonistisch<sup>8)</sup>. Die Lähmungswirkung hoher Dosen ist irreversibel. Ob die bisher in der Droge nachgewiesenen Amine — Cholin, Acetylcholin, Tyramin u. a. unbekannte Basen — die Wirkung zu erklären vermögen und ob die Wirkungsträger in Übereinstimmung mit der wechselnden Wirksamkeit der einzelnen Zubereitungen Pilzparasiten der Pflanze ihr Dasein verdanken, ist mehrfach erörtert worden<sup>9)</sup>.

Eine Reihe anderer Drogen ist in ihrem Einfluß auf die Uterusbewegungen deswegen von einem gewissen Belang, weil von ihnen gelegentliche oder auch beabsichtigte *Abtreibewirkung* bekannt ist. Diese Nebenwirkung wird den vegetabilischen Abführmitteln, vor allem den *Drastica*, nachgesagt. Doch fehlen anscheinend für alle in Frage gezogenen Mittel bisher Untersuchungen, inwieweit sie zur Wirkung auf den Uterusmuskel befähigt sind, nur für Aloë ist Erregung des ausgeschnittenen Streifens (Meerschwein,  $0,25-0,5 \cdot 10^{-3}$  Aloë)

<sup>1)</sup> LUNDBERG, H.: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 46, S. 327. 1925.

<sup>2)</sup> MACHT, D. L.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 11, S. 406. 1918.

<sup>3)</sup> WASICKY, R.: Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1.

<sup>4)</sup> HOLSTE: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 19, S. 483. 1918.

<sup>5)</sup> ENGELHARDT: Nederlandsch tijdschr. v. verlosk. en gynäkol. Bd. 28, S. 244. 1922.

<sup>6)</sup> FLURY: Zitiert auf S. 505.

<sup>7)</sup> GRÖBER: Therapeut. Monatshefte 1915, S. 256. — KOCHMANN, M.: Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1284. — HEFFTER u. ZONDEK: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 10. — WIECHOWSKI, W. u. H. HALPHEN: Ebenda S. 786.

<sup>8)</sup> KOCHMANN, M.: Zitiert auf S. 501.

<sup>9)</sup> CAPPENBERG: Apoth.-Zeit. 1920, Nr. 31. — BORUTTAU: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8. — SEEL: Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 676; sowie HEFFTER u. ZONDEK, WIECHOWSKI u. HALPHEN: Zitiert in Fußnote 7.

von L. PROCHNOW<sup>1)</sup> festgestellt worden. Unter den *Volksabortiva* nimmt anscheinend der Safran eine Sonderstellung ein; denn er erregt den ausgeschnittenen Katzenuterus (Extr. Croci fluidum in Verdünnungen von  $0,5-3 \cdot 10^{-4}$ ) im Gegensatz zu anderen solchen Abtreibemitteln nach LOEWÉ<sup>2)</sup> zu lebhafterer Bewegung und zu Tonussteigerung.

Im Zusammenhang dieser Gruppe ist endlich noch eine Reihe von Alkaloiden zu erwähnen, denen andere Angriffspunkte größere pharmakologische Bedeutung verleihen, deren Wirkung auf die Gebärmutter daher auch abgesehen von der Frage unmittelbarer Ausnutzbarkeit schon als Nebenwirkung in Erörterung zu ziehen ist:

*Chinin.* Die Chininwirkung auf den Uterus ist schon bei den ersten genaueren Prüfungen am ausgeschnittenen<sup>3)4)</sup> und in situ belassenen Organ<sup>4)</sup> festgestellt und seitdem vielfach an Mensch und Tier bestätigt worden<sup>5)</sup>. Konzentrationen von der Größenordnung  $1 \cdot 10^{-5}$  fördern nach ziemlich übereinstimmender Angabe unter allen Bedingungen und an jeder Tierart; dabei tritt der Einfluß auf den Tonus stets neben Vermehrung und unter Umständen Vertiefung der Spontanbewegungen; es kann auch bis zu „tetanischer“ Tonus-erhöhung kommen. Doch gehört das Chinin zu denjenigen Metromimetica, die Streifen aus dem unteren Uterinsegment des Weibes zu rhythmischer Tätigkeit wecken, ohne sogleich Tonussteigerung an ihnen zu erzeugen [SUN<sup>6)</sup>]. Am Tieruterus sollen Cervixstreifen, auch aus dem optimal reagierenden geburtsnahen Organ, schlechter ansprechen als Hornstreifen<sup>7)</sup>.

Wenn von ganz vereinzelt Beobachtern dem Chinin ganz allgemein ein hemmender Einfluß zugeschrieben wird<sup>8)</sup>, so dürfte das mit dem Effekt höherer Dosen in Beziehung stehen. Dieser ist in der Tat umstritten; während zuweilen, vor allem freilich in situ [z. B. Katze über  $0,002$  g intravenös, KEHRER<sup>9)</sup>], sogar Contractur als Folge großer Gaben beschrieben ist, wird gewöhnlich von einer kurzen Erregung [z. B.  $1$  bis  $2 \times 10^{-4}$ , SPIRITO<sup>5)</sup>] mit nachfolgender Erschlaffung, jedoch auch von sofortigem lähmenden Erfolg berichtet. Ein Merkmal der Chininwirkung ist offenbar eine verhältnismäßig geringe Wirkungsbreite des fördernden, therapeutisch erstrebten Erfolges. Das Wirkungsoptimum scheint nicht ganz gleichmäßig zu liegen. Möglicherweise dient es zum Verständnis mancher klinischen Erfahrungen, daß auch experimentell Uteri mit abgestorbenen Früchten besonders leicht erregbar zu sein scheinen<sup>9)</sup>. Bei der Chininerregung an den sympathisch hemmbaren Uteri kann Adrenalin seine Gegenwirkung noch zur Geltung bringen<sup>10)</sup>, Atropin und Ergotoxin sind ohne Einfluß<sup>11)</sup>; die Chininlähmung hingegen wird weder durch Pilocarpin noch sogar durch  $Ba^{++}$  durchbrochen<sup>12)</sup>. Alles dies wie das Fehlen jeden Artunterschieds kann im Sinne eines muskulären Angriffspunktes gedeutet werden; erst für die stärker lähmenden Dosen kann außerdem noch ein nervöser Angriff erörtert werden<sup>10)</sup>.

1) PROCHNOW, L.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 21, S. 313. 1911.

2) REDEMANN, A.: Inaug.-Dissert. Göttingen 1917.

3) KURDINOWSKI: Arch. f. Gynäkol. Bd. 78, S. 34. 1906.

4) KEHRER, E.: Zitiert auf S. 504.

5) CHISTONI: Arch. di scienze biol. Bd. 3, S. 53. 1922; dort große Literaturübersicht; ferner GUNN: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 16, S. 138. 1920. — SPIRITO: Rass. internaz. di clin. e terap. Bd. 2, S. 395. 1921. — SUGIMOTO: Zitiert auf S. 527. — WINTER: Inaug.-Dissert. München 1912. — ZANDA: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 20, S. 415. 1909, u. a.

6) SUN: Zitiert auf S. 515.

7) SCHULTHEISS, H.: Zitiert auf S. 535.

8) SUGIMOTO: Zitiert auf S. 527. — BIBERFELD, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 365. 1904.

9) FRANZ, TH. u. KATZ: Med. Klinik 1921, S. 677.

10) CHISTONI: Zitiert in Fußnote 5.

11) WINTER, A.: Inaug.-Diss. München 1912. — HALE, W.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 6, S. 602. 1914.

12) SPIRITO: Zitiert in Fußnote 5.

Diejenigen beiden Alkaloide, die auch sonst dem Chinin in „tonischer“ Wirkung auf glatte Muskulatur nahegestellt werden, Cocain und Strychnin, haben in der Tat auch am Uterus eine ähnliche, wenn auch schwächere und daher therapeutisch weniger bedeutungsvolle Wirkung.

*Cocain* fördert bei den verschiedenen Tierarten stets in kleinen Mengen die automatischen Bewegungen oder auch den Tonus, in großen Dosen führt es zu Erschlaffung<sup>1)</sup>. Sein Angriffspunkt wird nach der Analyse an anderen glattemuskuligen Organen<sup>2)</sup> in die Uterusmuskulatur verlegt, doch müßte wohl auch an einen Sympathicusangriff gedacht werden. Die periphere Wirkung des *Strychnins*, die nach der Wirksamkeit bereits recht niedriger Konzentrationen [z. B. 0,5 bis  $2,5 \cdot 10^{-5}$  kontraktionsfördernd am ausgeschnittenen Katzenuterus, KEHRER<sup>3)</sup>] als erwiesen betrachtet werden kann, wird am ganzen Tier freilich mehr als bei den vorgenannten Stoffen von zentralen Angriffspunkten her beeinflusst. So ähnelt das schon von frühzeitigen Beobachtern<sup>4)</sup> beschriebene Zustandsbild des Uterus in situ nach resorptiv wirksamen Strychningaben stark dem der im Bauchfenster (vgl. S. 528) beobachteten Adrenalinwirkung, in welcher das stark erblaßte Organ (bei Adrenalin allerdings nur der tragende Uterus) in heftige Dauercontractur versetzt ist. Dieser Zustand wird weder durch Halsmark- noch durch Thorakalmarkdurchschneidung, dagegen vollständig durch Lendenmarkzerstörung aufgehoben. Es ist das, wie hervorgehoben werden muß, einer der wenigen Fälle, in denen ein zentraler Angriffspunkt experimentell erfaßte Bedeutung für die pharmakologische Beeinflussung des Uterus gewinnt, auch hier freilich nur unter Bedingungen, unter denen andere Allgemeinwirkungen bereits stark hervortreten.

Hier anzufügen ist auch das *Morphin*. Seine Wirkung auf den Uterus ist Gegenstand vieler Erörterungen gewesen, zumal seit KEHRER seinen Einfluß auf das ausgeschnittene Organ untersucht und kleinen Dosen einen fördernden, großen einen lähmenden Einfluß zugeschrieben hat. Nach allen, nicht immer widerspruchlosen Angaben kann man die unmittelbaren Wirkungen des Morphins auf die Uterusbewegungen jedenfalls als ziemlich geringfügig betrachten. Man kann das daraus erschließen, daß es zuweilen auch in den Händen des gleichen Untersuchers bald leicht fördernd, bald leicht hemmend gefunden wurde<sup>5)</sup>. Am ausgeschnittenen Uterusstreifen fördern kleine Dosen im allgemeinen wohl leicht den Tonus und auch die rhythmischen Bewegungen<sup>6)</sup>, große Dosen wirken vor allem am decerebrierten Tier, wie angenommen wird, auf cerebralem Wege hemmend.

Von den übrigen Opiumalkaloiden wird denen der Phenanthrenreihe ein grundsätzlich fördernder Einfluß zugesprochen<sup>7)</sup>, der sich aber — entsprechend der Anschauung von MACHT (vgl. auch S. 542) über den gegensätzlichen Einfluß dieser Derivate und derjenigen der Benzylisochinolinreihe (vgl. unter Spasmolytica, S. 546) — in noch bescheidenerem Umfang äußert wie beim Morphin selbst. Diese Förderung scheint nur beim Heroin etwas ausgeprägter zu sein<sup>8)</sup>, beim Thebain so gering, daß Ausschläge nach beiden Seiten verzeichnet werden können, beim Codein so unbedeutend, daß nur die Lähmungswirkung höherer Konzentrationen (1 : 7500–15 000) sich andeutet<sup>9)</sup>. Beim Gemisch der Gesamtalkaloide (Opium, Pantopon und anderen Markenopiaten) tritt am ausgeschnittenen Gebärmutterstreifen die fördernde Wirkung ganz hinter der entgegengesetzten der Isochinolinalkaloide (s. S. 546) zurück<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> OKAMOTO: Zitiert auf S. 527. — KURODA: Journ. of exp. pharmac. Bd. 7, S. 423. 1915. — ADLER: Zitiert auf S. 530.

<sup>2)</sup> WADELL: Journ. of exp. pharmac. Bd. 9, S. 229 u. 421. 1917.

<sup>3)</sup> KEHRER, E.: Zitiert auf S. 504.

<sup>4)</sup> SCHLESINGER: Wien. med. Jahrb. 1874. — RÖHRIG: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 76. 1879; zitiert nach POULSSON in Heffters Handbuch II, 1.

<sup>5)</sup> BACIALLI, L. u. P.-M. NICCOLINI: Arch. internat. de pharmacodyn. et de therapie Bd. 28, S. 301. 1923.

<sup>6)</sup> BARBOUR: Journ. of exp. pharmac. Bd. 7, S. 545. 1915. — BARBOUR u. COPENHAVER: Ebenda S. 529. — CHIDICHINO, zitiert nach BACIALLI u. NICCOLINI (s. vorhergehende Fußnote).

<sup>7)</sup> MACHT, D. J.: Zitiert auf S. 542.

<sup>8)</sup> BACIALLI u. NICCOLINI: Zitiert in Fußnote 5.

<sup>9)</sup> LENZ, E. u. F. LUDWIG: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 192. 1923.

Anhangsweise Erwähnung verdienen vielleicht noch die Herzglykoside<sup>1)</sup> sowie das Alkaloid Veratrin<sup>2)</sup>. Sie alle wirken tonusfördernd; die Herzglykoside vermögen auch die rhythmischen Bewegungen zu beeinflussen. Von allen sind schon recht niedrige Konzentrationen wirksam, vom Veratrin z. B. bereits  $1 \cdot 10^{-6}$ . Gemeinsam ist ihnen ferner die Beziehung zum  $Ca^{++}$ , dessen Wirkung z. B. auch am Uterus wie am Herzen durch Vorbehandlung mit Strophanthin gesteigert, dessen Fehlen in der Badflüssigkeit durch Strophanthinzusatz ersetzt werden kann<sup>3)</sup>.

## V. Spasmolytica des Uterusmuskels.

Wie die Betrachtung der Pharmaka mit nervösem Angriffspunkt gezeigt hat, ist eine pharmakologische *Beeinträchtigung* der Uterusbewegungen, wenn sie von übergeordneten nervösen Einrichtungen aus getätigt werden soll, an allerdaher Bedingungen geknüpft und daher nur bei manchen Tierarten leicht zu bewerkstelligen. Auch der von seinen nervösen Verbindungen losgelöste Uterus arbeitet noch kräftig, ja lebhafter als zuvor, die Hemmbarkeit von den autonomen Leitapparaten aus tritt hinter deren fördernden Einflüssen zurück, das Cerebrospinalsystem ist zwar zu hemmenden Auswirkungen an der Gebärmutter befähigt, doch ist deren pharmakologische Auslösbarkeit kaum in Untersuchung gezogen, weil das Studium der Ferneinwirkungen auf das in situ befindliche Organ noch wenig vorgedrungen ist, und aus ähnlichem Grunde fehlen auch Untersuchungen darüber, ob pathologisch gesteigerte Förderungseinflüsse durch pharmakologische Eingriffe an einem Punkte der Zuleitungsbahn blockiert oder geschwächt werden können. Sichere und ohne entscheidende Abhängigkeit von den jeweiligen nervösen oder ionalen Bedingungen wirksame Mittel zur Herabsetzung der Uterusmotilität sind daher vor allem unter den unmittelbar am Muskel lähmend angreifenden Pharmaka zu finden. Hier sind es zwei Gruppen von Stoffen, welche für den Uterus besondere Bedeutung besitzen und an ihm wirken, zwar ohne ihn ausgeprägt vor anderen glattmuskuligen Organen zu bevorzugen, aber doch auch ohne in ihrer Uteruswirksamkeit an stark nebenwirksame Dosen geknüpft zu sein. Es sind das die Gruppe der Terpenpharmaka und eine zweite Gruppe, in der man einfachere und verwickelter gebaute Stoffe nach einer Gemeinsamkeit ihres chemischen Gerüsts als substituierte Benzylbenzoate<sup>4)</sup> zusammenfassen kann.

### 1. Terpene, Campher, ätherische Öle.

Die Wirkung der ätherischen Öle ist von etlichen Untersuchern an Uteri verschiedener Tierarten studiert worden<sup>5-10)</sup>. Dabei ist eine jeweils wechselnde Auswahl unter den zahlreichen Stoffen getroffen worden, auch sind teils Rohzubereitungen der Drogen, teils die Öle selbst zur Anwendung gelangt. Die Untersucher gingen meist von der volkstümlichen Verwendung als *Abortiva* aus, die viele Zubereitungen der ätherischen Öle spendenden Drogen besitzen. Dadurch ist die Auswahl der Mittel einseitig geworden, und auch seit die Frage der praktischen Brauchbarkeit der spasmolytischen Wirksamkeit dieser Stoffe als „*Antidysmenorrhöica*“ aufgeworfen wurde [LÖWE<sup>8)</sup>, WIECHOWSKI<sup>10)</sup>], ist die Reihe der zuvor in der Prüfung bevorzugten volkstümlichen „*Emmenagoga*“, wie z. B. der Öle von Sabina [Sadebaum<sup>6, 8, 9)</sup>], Tanacetum [Rainfarn<sup>8, 9)</sup>], Thuja [Lebensbaum<sup>6, 8)</sup>], Juniperus [Wacholder<sup>8, 9)</sup>], Galega [Geißbraute<sup>9)</sup>], Pulegium [Polei<sup>9)</sup>], Ruta [Gartenraute<sup>9)</sup>], Terpentinsel<sup>8)</sup> u. a., kaum ergänzt worden. Im allgemeinen wird die Wirkung aller dieser Öle überein-

<sup>1)</sup> BACKMAN, E. L.: Upsala läkareförenings förhandl.

<sup>2)</sup> RANSOM, FRED: Journ. of exp. pharmacol. Bd. 15, S. 183. 1920. (Strophanthin). — SCHULTHEISS, H.: Zitiert auf S. 535 (Digifolin; Scillaren).

<sup>3)</sup> Zufolge RANSOM [Fußnote<sup>2)</sup>]; nach SCHULTHEISS *senkt* dagegen  $Ca^{++}$ , nach Digitalis dem Uterusstreifenbade zugesetzt, den Tonus.

<sup>4)</sup> MACHT, D. J.: Zitiert auf S. 542.

<sup>5)</sup> KURDINOWSKI: Arch. f. Gynäkol. Bd. 78, Nr. 3. 1906.

<sup>6)</sup> PROCHNOW, L.: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie Bd. 21, S. 313. 1911.

<sup>7)</sup> MACHT, D. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 4, S. 547. 1913.

<sup>8)</sup> REDEMANN, A.: Inaug.-Dissert. Göttingen 1917.

<sup>9)</sup> GUNN, J. W. C.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 16, S. 485. 1920/21.

<sup>10)</sup> STROSS u. WIECHOWSKI: Tagungsber. d. Dtsch. Pharmakol. Ges. 1921.

stimmend als ausschließlich lähmend bezeichnet. Auch Terpenester scheinen spasmolytisch wirksam zu sein, wie dies z. B. für den Mentholvaleriansäureester (Validol), wenn auch in nicht geringer Konzentration, am isolierten Uterus gefunden wurde.

In gewissem Umfange scheint dem *Campher* auch am Uterus eine Sonderstellung unter den Terpenen zuzukommen. In den Kombinationsversuchen von LIPSCHITZ und OSTERROTH<sup>1)</sup> erwies er sich an Uteri verschiedener Innervationsart stets gleichsinnig sowohl für sich allein wie in Addition zu den verschiedenartigsten Hemmungsmitteln von hemmendem Einfluß, doch betraf dieser Einfluß vorwiegend die Hubhöhe, die Frequenz wurde manchmal vermehrt; der Tonus kann eine eigenartige Steigerung mäßigen Grades erfahren<sup>1,2)</sup>.

## 2. Benzylbenzoatgruppe.

Schon Benzylalkohol (ca.  $0,3-1,0 \cdot 10^{-3}$ ) hat eine spasmenlösende Wirksamkeit am ausgeschnittenen Uterus, die derjenigen der aliphatischen Alkohole bedeutend überlegen ist<sup>3)</sup>, etwas stärker ( $2 \cdot 10^{-4}$ ) wirkt Benzylharnstoff<sup>11)</sup>, nicht dagegen Benzylamin<sup>4)</sup>. Die Ester des Benzylalkohols, besonders Benzylbenzoat (Abb. 260) und -acetat<sup>3)</sup>, lähmen aber die Gebärmutter wesentlich stärker (ca.  $1 \cdot 10^{-5}$ ).

Indessen ist die Wirksamkeit dieser einfachen Grundkörper der Gruppe *in vivo* strittig im Hinblick auf ihre Spaltbarkeit und Entgiftbarkeit im Stoffwechsel [Hippursäurebildung<sup>5)</sup>], und tatsächlich können am Uterus *in situ* auch sehr hohe intravenöse Gaben unwirksam bleiben.

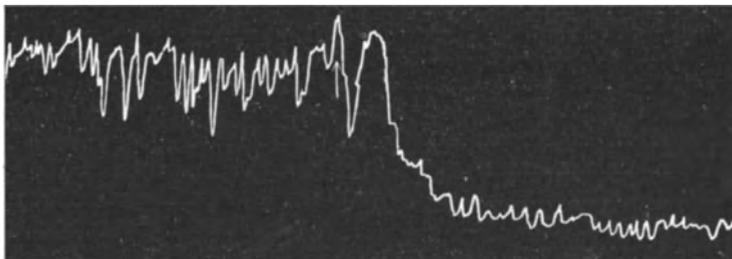


Abb. 260. Benzylbenzoat  $1 \times 10^{-3}$  (bei  $\uparrow$ ) macht am ausgeschnittenen Uterusstreifen (Katze) starke Tonussenkung unter Schonung der Rhythmik. (Nach LENZ und LUDWIG.)

Auf jeden Fall aber hat sich die gedankliche Grundlage von MACHTS experimenteller Bearbeitung dieser Körperreihe als fruchtbar erwiesen. Sie schuf die Vereinfachung, auch bei der Isochinolinreihe der Opiumalkaloide deren chemische Beziehung zum Benzylbenzoat in den Vordergrund zu stellen.

So kann die von PAL<sup>6)</sup> erkannte spasmolytische Wirkung des *Papaverins* hier anschließend besprochen werden. Es ist dem Benzylbenzoat an Wirksamkeit bedeutend überlegen. Abb. 261 zeigt, wie mächtig es am Uterusstreifen in einer Verdünnung von  $4 \cdot 10^{-5}$  wirksam ist; noch  $2-5 \cdot 10^{-6}$  hebt den  $Ba^{++}$ -Krampf des ausgeschnittenen Uterus (Abb. 262) auf<sup>7)</sup>. Seine geringere Angreifbarkeit im Stoffwechsel verbürgt die Wirksamkeit auch *in vivo* (Abb. 263) und auch nach peroraler Darreichung.

<sup>1)</sup> LIPSCHITZ, W. u. J. OSTERROTH: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 106, S. 341. 1925.

<sup>2)</sup> STROSS, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 304. 1922.

<sup>3)</sup> MACHT, D. J. u. FISHER: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 95. 1917. — MACHT, D. J.: Ebenda Bd. 11, S. 263, 419 u. 889. 1918; Bd. 13, S. 509. 1919.

<sup>4)</sup> LENZ, E. u. F. LUDWIG: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 192. 1923.

<sup>5)</sup> SNAPPER, J., A. GRÜNBAUM u. S. STURKOP: Biochem. Zeitschr. Bd. 155, S. 163. 1925. — Nach J. SNAPPER u. A. GRÜNBAUM (Klin. Wochenschr. 1925, S. 389) ist Phthalylbenzylamin schwerer spaltbar; seine Uteruswirksamkeit ist nicht geprüft.

<sup>6)</sup> PAL: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 164.

<sup>7)</sup> LENZ u. LUDWIG: Zitiert auf S. 544.

Wie viel mehr der Tonus von der Lähmung betroffen wird, als die automatischen Bewegungen, zeigt z. B. die Abb. 263. Die gute antagonistische Wirksamkeit dieser Spasmolytica gegenüber den verschiedenartigsten Erregungsmechanismen, so z. B. gegenüber  $Ba^{++}$  (Abb. 263), Secalealkaloiden, Adrenalin, spricht am deutlichsten für den muskulären Angriff.

Die Wirkungsweise findet sich, entsprechend MACHTS Hypothese, bei allen den Benzylrest enthaltenden natürlichen und synthetischen Opiumalkaloiden wieder, ja auch die von ihm aufgezeigte lähmende Wirkung des Emetins (ca.  $5 \cdot 10^{-5}$ ) bezieht MACHT auf diese chemische Konfiguration. Auch das Benzylderivat Cotoin besitzt demgemäß eine Lähmungswirkung am Uterus<sup>1)</sup>. Die Wirkungsstärke am Uterus gibt für die Benzylisocholinalkaloide des Opiums etwa folgendes Verhältnis: Papaverin : Narcotin = 2 : 1<sup>2)</sup>. Bemerkenswert ist, daß Opium selbst und galenische Opiumpräparate eine spasmolytische Wirksamkeit besitzen, die über die nach dem Papaverin gehalt errechnete bedeutend hinausgeht [und zwar um das 2–6fache<sup>3)</sup>].

Von Derivaten des Papaverins mag hier das Tetrahydropapaverin erwähnt werden. Es wirkt am normalen und trächtigen Uterus wie Papaverin<sup>4, 5)</sup>, während sein Methylderivat freilich nur Förderung von Tonus und Rhythmik zu erzeugen scheint<sup>6)</sup>.

Anhangsweise sei hier, wenn auch ohne chemische Zusammengehörigkeit, des Coffeins Erwähnung getan, das gleichfalls spasmolytische Wirkungen am ausgeschnittenen Uterus besitzt<sup>7)</sup>; über den Angriffspunkt ist nichts bekannt.

Zu den am Muskel angreifenden Spasmolytica ist schließlich auch *Chelidinin*, obzwar ein Phenanthrenderivat, zu rechnen, das der  $Ba^{++}$ -, Pituitrin- und Histaminwirkung ent-

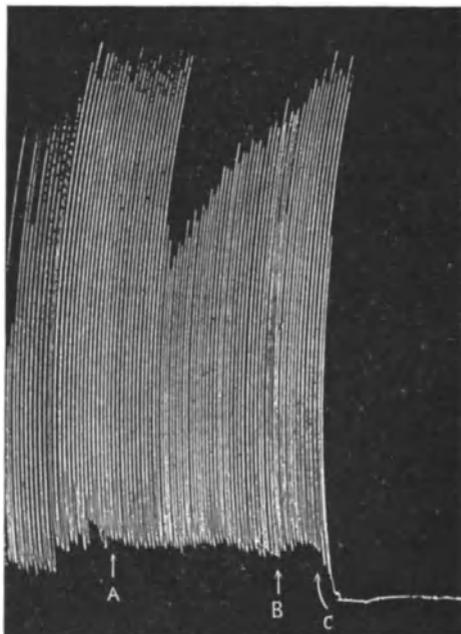


Abb. 261. Papaverinwirkung ( $4 \times 10^{-5}$ ) am ausgeschnittenen Rattenuterus (bei C); zugleich ist die Wirkungslosigkeit von Atropin (zweimal je  $0,8 \times 10^{-4}$ ) ersichtlich (bei A u. B). (Nach D. J. MACHT.)

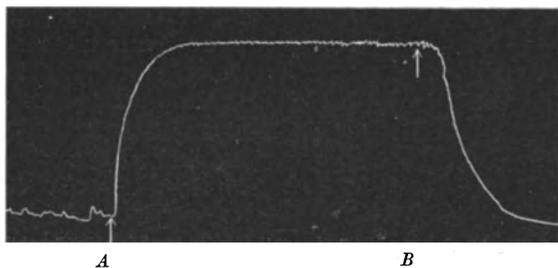


Abb. 262. Dauercontractur am nichtgraviden ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus durch  $BaCl_2$  ( $5 \times 10^{-5}$ , bei A) wird nach 42 Minuten durch Papaverin ( $1 \times 10^{-5}$ , bei B) vollständig gelöst (Nach LENZ und LUDWIG.)

1) IMPENS: Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1827.

2) PAL: Zitiert auf S. 546.

3) LENZ u. LUDWIG: Zitiert auf S. 544.

4) LAIDLAW, P. P.: Journ. of physiol. Bd. 40, S. 480. 1910.

5) MARSHALL, C.: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 2535.

6) LUDWIG, F.: Gynäkol. Rundschau Bd. 11, S. 132. 1917.

7) SPIRITO: Zitiert auf S. 543.

gegenzuwirken vermag<sup>1</sup>). Die Rohzubereitungen der *Uzar*droge sind hingegen in ihrem Angriffspunkte umstritten, manche Beobachtungen am ausgeschnittenen Uterus werden im Sinne eines adrenalinartigen Sympathicusangriffs gedeutet<sup>2,3</sup>), anderes<sup>4</sup>) spricht zusammen mit der angeblichen antidysmenorrhöischen Wirksamkeit am Menschen<sup>3</sup>) für die unmittelbare Muskelwirkung.

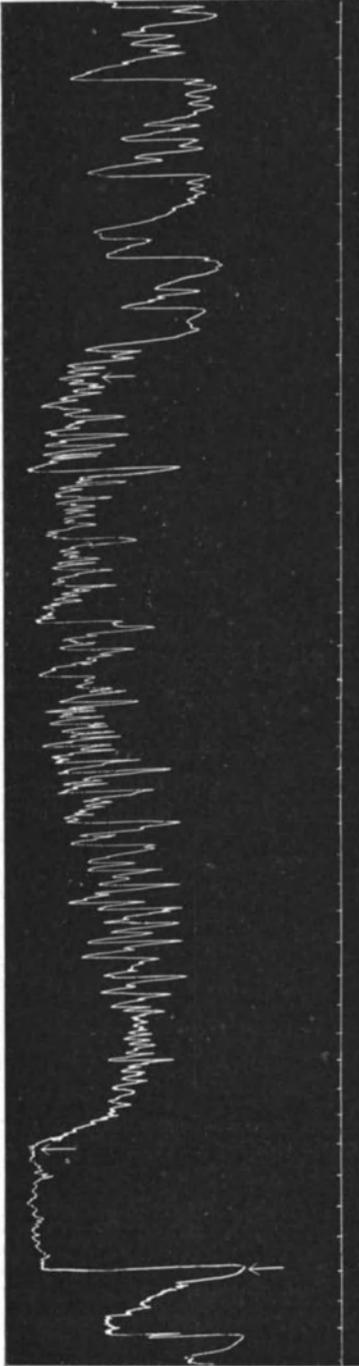


Abb. 263. Papaverinwirkung in situ am Kaninchen. Durch örtliche Umspülung des Uterus mit BaCl<sub>2</sub> (von A an) aufrechterhaltene Dauercontractur wird durch intravenöse Papaveringabe (10 mg je Kilogramm, bei B) partiell gelöst, Wiederholung (bei C) erneuert die spasmolytische Wirkung. (Nach LENZ und LUDWIG.)

## VI. Narkotica der Fettreihe, Lokalanästhetica.

Die Frage, wie die Uterusbewegungen durch eine *Allgemeinnarkose* oder eine *Leitungsanästhesie* beeinflusst werden, ist wichtig für die klinische Anwendung dieser pharmakologischen Eingriffe, zumal bei der Absicht, den Geburtsvorgang schmerzlos zu gestalten. Sie ist daher von klinischer Seite und nach oft sehr ausgedehnten Beobachtungen an der Frau eingehend erörtert worden. Zu voller Übereinstimmung scheinen alle diese Beobachtungen nicht gelangt zu sein. Versucht man das beträchtliche klinische Schrifttum über diese Frage, das hier nicht im einzelnen aufgeführt werden kann, einigermaßen zu sichten, so kehrt neben vielen Berichten *unverminderter* Wehentätigkeit und manchen Beobachtungen deutlich *verstärkter* Gebärmutterarbeit doch recht häufig der Nachweis merklicher Verlängerung der Geburtsdauer wieder, und zwar sowohl für Inhalationsnarkosen und für anästhesierende Eingriffe an den verschiedensten Stellen der Schmerzleitung von den Leitungsbahnen bis hinauf zum Spinalkanal, wie auch für die meist kombinierten peroral oder subcutan angewandten „*Dämmerschlaf*“-Mittel, in denen sich Hypnotica untereinander oder mit Opiaten, unter Umständen auch noch mit Scopolamin gemischt finden. Die experimentellen Erfahrungen versagen hier angesichts der Kompliziertheit der Sachlage am Krankenbett, zumal

<sup>1</sup>) HANZLIK, P. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 99. 1915; Bd. 18, S. 63. 1921.

<sup>2</sup>) HIRZ: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 74, S. 344. 1918.

<sup>3</sup>) GÜRBER, A.: Therapeut. Halbmonatsh. 1920, S. 465.

<sup>4</sup>) PICK, E. P. u. WASICKY: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 80, S. 147. 1919.

das Laboratorium sich das maßgebliche Testobjekt, den gebärenden Uterus oder gar experimentell-pathologische Geburtsverhältnisse bisher nicht zugänglich gemacht hat. Nach sonstigen experimentellen Erfahrungen am Uterus wie an anderen glattmuskeligen Organen läßt sich für eine Narkose von so geringer Tiefe, wie sie beim Geburtsakt erzeugt zu werden pflegt, ein unmittelbar lähmender Einfluß auf den Uterus oder seine nervösen Förderungsapparate mit Sicherheit ausschließen; alle diese peripheren Gebilde beanspruchen ja zur Depression ihrer Leistungen bedeutend höhere Narkoticumkonzentrationen, als die Bewußtseinsapparate, auf die allein der Geburtshelfer hinzielt. Eher ist schon die Ausschaltung cerebraler Einflüsse auf die Gebärmutter für möglich zu halten, die je nach der Lage des Falles fördernde oder hemmende sein können. Ganz Ähnliches gilt auch für die Hypnotica des Dämmer schlafs und auch Morphin- und Scopolaminzugabe dürfte daran nach dem über diese Stoffe Bekannten (s. S. 536, 544) nichts Wesentliches ändern. Etwas anders liegen die Dinge für die Leitungsanästhesie; soweit bei ihr *efferente* autonome Bahnen für den Uterus mitbetroffen werden, wird eine ähnliche Sachlage wie bei der Entnervung des Organs (vgl. S. 529) geschaffen; dabei vermag also die Gebärmutter noch sehr verwickelte und geordnete Leistungen zu vollziehen und die Intensität ihrer Muskeltätigkeit ist *gesteigert*. Demgemäß wird auch als Erfolg experimenteller Leitungsanästhesien deutliche Förderung, ja sogar mächtige Kontraktion beschrieben. Es wäre freilich falsch, diese experimentellen Erfahrungen und Überlegungen ohne weiteres auf die gebärende Frau zu übertragen, bei der die Gesamtheit der Nebenumstände, die Fülle der mittelbaren Einflüsse auf den jeweiligen Zustand vielleicht entscheidend wird und insbesondere die Frage der zeitlichen und räumlichen Koordination der Uterusbewegungen für den Zweck des Geburtserfolges gesonderte Beantwortung erheischen würde.

### C. Pharmakologie der Uterusgefäße.

Die pharmakologische Beeinflussung der Uterusgefäße bildet, wie einleitend hervorgehoben, eine gesonderte Aufgabe der ärztlichen Praxis. Dabei ist es aber vom Erfolg aus betrachtet gleichgültig, ob die angestrebte „*hämostyptische*“ Wirkung mittelbar oder durch unmittelbaren pharmakologischen Angriff an den Gefäßen der Gebärmutterwand zustande kommt. Die experimentelle Scheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten der Blutstillung, die Trennung zwischen vasculär hämostyptischen und durch Kontraktion von Nachbarmuskeln gefäßkomprimierenden Mitteln ist erschwert durch die einleitend (S. 502) erwähnten anatomischen Verhältnisse des Gefäßverlaufs und Gefäßwandbaues. Die entscheidende experimentelle Methode, die unmittelbare Verfolgung des Ablaufs einer experimentellen Blutung unter pharmakologischen Einflüssen ist bisher nicht eingeschlagen worden.

Beobachtungen liegen vor über die Veränderungen der Blutfülle des experimentell sichtbar gemachten Uterus nach Einwirkung mancher Pharmaca. Hierbei ergaben die Beobachtungen von LUDWIG und LENZ (s. auch S. 528) am Bauchfenster schon physiologisch bemerkenswerte Unterschiede zwischen dem leeren und dem tragenden Organ. Der nicht-gravide Uterus erblaßt allerdings bei seiner lebhafteren motorischen Tätigkeit an den jeweils kontrahierten Stellen stark; der blutreichere trüchtige Uterus dagegen, der in situ überhaupt jene geringe Neigung zu Spontanbewegungen zeigt, läßt auch an etwa kontrahierten Stellen keine deutliche Beeinträchtigung der Durchblutung erkennen. Die schon hierin angedeutete verhältnismäßige Unabhängigkeit der Durchblutung von der Muskeltätigkeit bestätigt sich auch unter pharmakologischen Eingriffen. Auch starke motorische Erregungen, wie z. B. nach Secalealkaloiden oder Pituitrin, können die Blutfülle des Organs oft auffallend wenig beeinträchtigen. Nur bei hochgradiger allgemeiner Kontraktion von tetanischer

Art erlaßt der Uterus, auch hier indessen der nichttragende viel deutlicher als der schwangere. Eine eindrucksvolle Ausnahme macht das *Adrenalin*. Es läßt den nichttragenden Uterus hochgradig erblassen; aber diese Wirkung kommt ganz ohne entsprechende Beteiligung der Uterusmuskulatur zustande; am trächtigen Organ, an dem die Muskulatur viel stärker auf Adrenalin antwortet, ändert sich die Durchblutung bedeutend weniger. Die Adrenalinwirkung am nichtträchtigen Uterus bildet also den einzigen bisher experimentell beobachteten Fall einer isolierten Kontraktion der Gefäße des ganzen Organs; alle anderen Förderungsmittel des Uterusmuskels können, solange sie nicht unter tetanischer Dauercontractur auch die Gefäße verschließen, die Blutfülle des Organs ganz unbeeinflusst lassen. Doch ist zu bedenken, daß alle derartigen Beobachtungen sich vorwiegend auf die Blutversorgung der von außen prüfbaren Teile der Uteruswand erstrecken. Gerade die Schleimhautseite ist es aber, deren Gefäße Ziel der therapeutischen Beeinflussung sind. An ihnen aber wirken sich die durch die anatomischen Bedingungen ermöglichten Erfolge der am Muskel angreifenden *Metromimetica* aus, von denen also doch bei *Schleimhaut*blutungen ein dem muskulären ungefähr gleichlaufender Einfluß zu erwarten ist.

Reine Gefäßstyptica des Uterus neben den auf dem Umwege der „intra-muralen Tamponade“ wirkenden muskulären, mittelbaren Blutstillungsmitteln zu vermuten, fehlen also bisher eigentlich alle experimentellen Anhaltspunkte. Daß das Adrenalin nach den Beobachtungen am Bauchfensteruterus das einzige Beispiel der erstgenannten Wirkungsart liefert, läßt auch die Erwartungen auf die Aufdeckung solcher echten uterinen Hämostyptica nicht allzu hoch spannen. Seine Wirkung auf die Uterusgefäße ist wohl kaum organspezifisch, daher mit einem gleichen Einfluß an anderen Organen und einer Blutdrucksteigerung verknüpft, die den Zweck der Blutstillung, wie an jeder anderen Körperstelle, so auch am Uterus nach *resorptiver* Adrenalingabe zu vereiteln vermag.

Auch die Frage der *lokalen* Beeinflussbarkeit der Gefäßweite scheint bisher nur für das Adrenalin experimentell bearbeitet zu sein; es wirkt erwartungsgemäß bei örtlicher Anwendung auf die Uterusschleimhaut gefäßverengernd.

Die Frage der Gefäßbeeinflussung des Uterus ist nicht nur vom therapeutischen Standpunkte aus wichtig. Pharmakologische Störungen der Blutversorgung müssen beim tragenden Organ zweifellos die toxikologische Bedeutung des Absterbens der Frucht besitzen. Die Gefahr einer Wirksamkeit als *Abortiva* solchen Wirkungsmechanismus wird für die *Metromimetica* jeder Art glücklicherweise wohl dadurch sehr herabgesetzt, daß die hauptsächlich gefährdende *Dauercontractur* gerade bei den nachhaltiger wirkenden von *Ergotoxintypus* nicht so leicht zustande kommt, zumal nicht in den Schwangerschaftsstadien vor Geburtsbeginn, und daß umgekehrt den Stoffen mit Neigung zu derartiger Tonussteigerung, also denjenigen vom *Histamintypus*, ganz abgesehen von den allgemeinen Nebenwirkungen höherer Gaben im allgemeinen besondere Flüchtigkeit der Wirkung nachgesagt wird. Dem entspricht, daß die Abortwirkung, selbst wenn sie beabsichtigt war, nach den Erfahrungen am Menschen nur selten zustande zu kommen scheint.

Gewiß wären auch andere örtliche Kreislaufstörungen im Zusammenhang mit der Frage der *Abortiva* bedeutungsvoll, etwa Stauungs- und capilläre Hyperämien mit verschlechterter Versorgung der Frucht, allein hier fehlt bisher jede experimentelle Kenntnis. Vom *Yohimbin*, dem elektivsten unter den pharmakologischen Dilatoren der Beckenorgane, ist eine Einwirkung auf die Frucht nicht bekannt; hyperämisierende Wirkungen sind wohl beschrieben, mitunter sogar als brunstähnlich bezeichnet, doch fehlt eine genauere Verfolgung aller dieser Schleimhautvorgänge unter pharmakologischem Einfluß im Lichte der jüngsten Vertiefung unserer Kenntnis von den echten uterinen Brunstprozessen; LOEWE und LANGE<sup>1)</sup> haben jedenfalls echte Brunstwirkung wenigstens auf die Vagina des kastrierten Nagers auch mit hohen Yohimbingaben nicht erzeugen können. Auch die Frage der cyclischen Bedingungen, welche etwa in der Schwangerschaft oder während der menstruellen Blutung besondere Verhältnisse in der Antwort von Uterusmuskel und Gefäßen auf pharmakologische Einflüsse schaffen, ist noch nicht bearbeitet. Ein gerinnungshemmendes Zyklushormon, das in den Uterus ausgeschieden wird, ist schon lange aus der Schwergerinbarkeit des Menstrualblutes vermutet worden. Ob es in den Auszügen gefunden ist, welche FELLNER<sup>2)</sup> kürzlich aus *C. luteum*, Placenta, Uteruswand und Menstrualblut hergestellt hat und — in großen Zusätzen — Gerinnung hemmen sah, muß noch abgewartet werden.

<sup>1)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

<sup>2)</sup> FELLNER, O. O.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, S. 2745.

## D. Pharmakologie der Uterusschleimhaut.

### I. Wachstum.

Die Schleimhaut der Gebärmutter nimmt, wie an den wechselnden Aufgaben, so auch an den morphogenetischen Wandlungen des ganzen Organs im Wellengang des Geschlechtslebens regen Anteil. Sie ist in jeder einzelnen Phase des ovariellen Zyklus ein völlig anderes Gebilde, ein anderes wiederum in der Gravidität (vgl. den Abschnitt von L. SEITZ, „Schwangerschaftsveränderungen“, in diesem Bande S. 463 ff.).

Die hormonale Bedingtheit dieses Wechsels schließt die Möglichkeit *hormon-pharmakologischer* Beeinflussung der einzelnen Entwicklungsphasen auch der Schleimhaut in sich ein. Solche hormonalen Einflüsse kommen sowohl dem aus C. luteum und Placenta gewinnbarem „Wachstumsöl“ (vgl. S. 511), wie dem in der Follikelflüssigkeit angereicherten, außerhalb der Schwangerschaft im Ovar, während derselben vorwiegend in der Placenta auffindbaren „Brunsthormon“ zu (vgl. S. 511ff.).

Die Unterschiede im Wirkungsbilde beider sind nicht genügend untersucht. Die Schleimhautveränderungen nach Einspritzung von Zubereitungen der ersten Art wurden zum Teil als Brunst-, zum Teil als Schwangerschaftsvorgänge gedeutet; doch fehlt bei der Wucherung und vermehrten Durchblutung, welche an Brunstveränderungen denken ließ, bei den untersuchten Tierarten der Nagerreihe die entscheidende Parallelerscheinung, die vaginale Brunst mit ihrem in histologischen Schnitt und im Zellabstrich faßbaren kennzeichnenden Bildern. Dagegen können Zubereitungen des „*Brunsthormons*“ die für die Brunst kennzeichnende Schleimhautveränderung im Brunstintervall am normalen erwachsenen Weibchen, am kastrierten oder unreifen Tier<sup>1)</sup>, aber auch nach der Altersrückbildung<sup>2)</sup> herbeiführen. Die Abb. 246 und 247 (S. 511 bzw. 512) zeigen auch diese Schleimhautveränderungen. Die Wirkungen dieses Hormons auf die menschliche Uterusschleimhaut sind noch nicht beschrieben, daher ist über seine Beziehungen zu den artspezifischsten, also tierexperimentell unzugänglichsten Schleimhautveränderungen, nämlich dem menstruellen Zusammenbruch noch nichts bekannt; die interöstrale Rückbildung der Schleimhaut beim Tier erfolgt, sobald die Darreichung des Hormons abgebrochen wird, allmählich, mit einer gewissen Latenzzeit; ob unerschwellige Gaben, die für die volle Brunstentwicklung der Schleimhaut unzureichend sind, die vollständige Rückbildung verhindern bzw. in *chronischer* Wirkung ohne Brunsterzeugung den Übergang der Schleimhaut vom Zustande beim unreifen oder rückgebildeten Tiere zum Ruhestand des geschlechtsreifen Tieres bewerkstelligen können, ist gleichfalls noch unbekannt.

Die Frage, ob ein *besonderes* Hormon den eigentlichen menstruellen Zusammenbruch der menschlichen Gebärmuttersschleimhaut veranlaßt, ist experimentell ebenfalls bisher unbeantwortet. Daß nach klinischer Beobachtung allerhand sog. Ovarialpräparaten des Handels die Beseitigung amenorrhöischer Zustände nachgerühmt wird, könnte zunächst auch auf ihrem Gehalt an dem vorerwähnten Brunsthormon beruhen, das etwa durch Vervollständigung des zuvor ungenügenden prämenstruellen Aufbaues der Schleimhaut ihr menstruelles Niederbrechen vorbereitete. Allein von diesen Präparaten ist erwiesen, daß sie bisher sämtlich entweder gar keinen<sup>3)</sup> oder nur höchst ungenügenden<sup>4)</sup> Gehalt an jenem Hormon aufzuzeigen haben. Aber andererseits ist in klinischen Versuchen gezeigt worden, daß auch mit ganz unspezifischen Maßnahmen der „Reizkörpertherapie“ (Eiweißspritzung, intravenösen Kochsalzgaben) in geeigneten Fällen die menstruelle Blutung ausgelöst werden kann und daher wohl mit Recht die etwaige Wirksamkeit solcher hormonarmen „Ovarialpräparate“ auf derart unspezifisch wirkende Verunreinigungen zurückgeführt worden<sup>5)</sup>.

Wachstumsfördernde Einflüsse anderen endokrinen Ursprungs sind nicht näher bekannt; das Hormon des Hypophysenvorderlappens hat vermutlich

<sup>1)</sup> Siehe die auf S. 511ff. zitierte Brunsthormonliteratur.

<sup>2)</sup> STEINACH, HEINLEIN u. WIESNER: Zitiert auf S. 513.

<sup>3)</sup> ALLEN u. DOISY: Zitiert auf S. 511.

<sup>4)</sup> LOEWE, S.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Nr. 31. — LOEWE, LANGE u. FAURE: Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 312.

<sup>5)</sup> ZONDEK, B.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 86, S. 238. 1923.

außer dem kürzlich dargetanen Wachstumseinfluß auf den Uterusmuskel [ZONDEK u. ASCHHEIM<sup>1)</sup>] Förderung des Schleimhautwachstums zur Folge; doch ist dieser Einfluß an den *mittelbaren* Weg über das Ovar gebunden. Wirkungen nicht-hormonaler Pharmaka sind bisher nirgends beschrieben. Fehlen doch z. B. auch schon für die vielen „Tonica“ (Eisen, Arsen u. dgl.), denen eine Begünstigung der cyclischen Wachstumstätigkeit zugeschrieben wird, alle Untersuchungen darüber, ob sie unmittelbar an der Schleimhaut angreifen oder ob sie den Umweg über eine Förderung des endokrinen Leitorgans, des Ovars, machen. Das gleiche gilt auch von den möglichen wachstumshemmenden Einflüssen auf die Gebärmutterschleimhaut (z. B. u. a. der von der Thymusdrüse zu erwartenden).

Ihre genauere Kenntnis wäre kaum minder wichtig, vor allem im Zusammenhang mit der Frage nach der Wirkungsweise der Abortiva. Je mehr sich ergibt, daß ein rein motorischer Einfluß auf den tragenden Uterus ihre Wirkung kaum je erklären kann, um so mehr ist an degenerative Einflüsse zu denken, die auf dem Umwege über das Ovar oder auch unmittelbar die für die Erhaltung und Ernährung der Frucht wichtige Schleimhaut schädigen könnten. Doch liegen genauere Untersuchungen nicht vor; vor allem bei chronischen „Protoplasmagiften“, so vor allem den Schwermetallionen, ist an einen solchen Wirkungsmechanismus mehr als an motorische oder primär zirkulatorische Einflüsse zu denken.

## II. Sekretionsleistung.

Die Bereitung eines während der Brunst mächtig vermehrten Sekrets, das die Samenwanderung erleichtert und bei vielen Species der Wanderung der Eier, wohl auch ihrer Durchmischung mit dem Samen dienlich ist, die Beteiligung der mütterlichen Placentaoberfläche an der Versorgung der Frucht, die Bildung eines Sekrets vom besonderen  $p_H = 6,7$  mit einer eigenen Amylase<sup>2)</sup> in dem cervicalen Zuführungsgange der Corpushöhle, die Mitwirkung an dem Abschwemmen der menstrual zusammengebrochenen Schleimhautschichten unter Produktion eines Stoffes, der die Blutgerinnungszeit erhöht und Blutgerinnsel verflüssigt<sup>3)</sup>, alles das sind Teilbilder der wechselnden, noch wenig analysierten Ausscheidungsleistung der Gebärmutterschleimhaut.

Die Sekretionsleistung ist wie der morphologische Zustand der Schleimhaut pharmakologisch zunächst durch die Sexualhormone beeinflussbar (vgl. hierzu die riesige Füllung und Dehnung des brünstigen Uterus in Abb. 244). Andere pharmakologische Einflüsse auf die Sekretionsleistung sind freilich bisher nicht beschrieben worden.

Eine weitere pharmakologische Frage ist, inwieweit resorptiv beigebrachte, durch den Blutstrom herangeführte Pharmaka auf der Uterusschleimhaut zur *Ausscheidung* gelangen.

Mit dieser Frage hängt zunächst diejenige der therapeutischen Beeinflussung von Schleimhautwand und Uterushöhle von der Blutbahn aus zusammen. Die wohl bisher einzige<sup>4)</sup> experimentelle Prüfung dieser Teilfrage hat gezeigt, daß leicht ausscheidbare Stoffe wie Jodion und Salicylsäure erwartungsgemäß zur Ausscheidung kommen. Mengemäßig scheint die Ausscheidungsleistung die anderer Schleimhäute nicht zu übertreffen, große therapeutische Erwartungen sind also daran nicht zu knüpfen. Es fand sich aber ein wichtiger Unterschied je nach der Zyklusphase: Etwa vom 10. Tage nach der Menstruation begann die Ausscheidung deutlich zu werden und schien erst in der zweiten Hälfte des Interstroms stärkere Grade anzunehmen.

Ob die menstruelle Schleimhaut besondere Ausscheidungsleistungen übernehmen kann, ist im Zusammenhang mit der volkstümlichen Vorstellung von der Menstruation als einem

<sup>1)</sup> ZONDEK, B. u. S. ASCHHEIM: Dtsch. med. Wochenschr., Vortr.-Ber. 1926, S. 343.

<sup>2)</sup> Zum Beispiel DIETL: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 447. 1924.

<sup>3)</sup> Zum Beispiel KROSS: Americ. Journ. of Obstet. a. gynecol. Bd. 7, S. 310. 1924. — FELLNER, O. O.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, S. 2745.

<sup>4)</sup> JOACHIMOVITS, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 202. 1923.

Entgiftungsvorgang vielfach erörtert worden. Genauere Untersuchungen für das Arsen machen wahrscheinlich, daß Gaben, die vom Manne im Harn ausgeschieden werden, vom Weibe zum Teil in der Uterusschleimhaut<sup>1)</sup>, jedoch nicht im Postmenstruum und Greisenalter<sup>2)</sup> gespeichert werden, daß Menstrualblut tatsächlich mehr As (bis 0,28 mg je Kilogramm) enthält als normales Blut<sup>3)</sup>, daß aber dieser Gehalt den der Thyreoidea nicht übertrifft<sup>3)</sup>, und daß das Prämenstrualekret mehr As enthält als das Menstrualblut<sup>3)</sup>.

Sekretionsleistung einer besonderen Geschlechtsphase ist schließlich auch der Übergang von Stoffen von der Mutter auf die Frucht. Ihre pharmakologischen Eigenschaften können dann als therapeutische Einflüsse auf die Frucht in Frage kommen oder als toxikologische Schädigungen derselben für die verwickelte Frage der Abortivwirkung in Betracht kommen.

Man hat tatsächlich von vielen Arzneistoffen meist kleine Mengen im Fetus wiedergefunden [As, Pb, Hg, Mn, Narkotica u. v. a.]; im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Ausscheidung durch die Placenta der Permeationsfähigkeit durch andere Schleimhäute etwa gleichläuft, daß „lipidotrope“ Stoffe wie Narkotica, Phenole und Alkaloide am leichtesten, schwer oder nicht dialysable am schwersten übergehen; so ist z. B. Alkohol schnell im Gleichgewicht zwischen mütterlichem und fetalem Blut verteilt<sup>4)</sup>, As steigt beim Fetus nach Neosalvarsangaben bereits nicht wie bei der Mutter gemäß der Zahl der Einspritzungen<sup>5)</sup>, bactericide Stoffe und Komplement<sup>6)</sup> sowie Typhusagglutinin<sup>7)</sup> finden sich zwar auch im Fetus, aber in geringerer Menge als bei der Mutter<sup>8)</sup>; Erwähnung verdient vielleicht, daß sich auch das mütterliche „Brunsthormon“ zwar nicht im Fet<sup>9)</sup>, aber doch in beträchtlicher Menge im Nabelschnurblut<sup>10)</sup> hat auffinden lassen und daß man<sup>11)</sup> es sogar am Fet seine spezifische Wirkung hat ausüben sehen.

### III. Resorptionsleistung.

Die zahlreichen klinischen Erfahrungen über die Aufsaugung allgemein toxischer Stoffe durch die Uterusschleimhaut können hier nicht im einzelnen erörtert werden. Auch für die Resorptionsfähigkeit ist von entscheidender Bedeutung der wechselnde Zustand auch schon der normalen Schleimhautauskleidung. Während bei der menstruellen oder gar der puerperalen Uteruswand bereits ein *mechanisches* Eindringen in die breit eröffnete Blutbahn möglich ist (z. B. tödliche O<sub>2</sub>-Embolien nach H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Spülung), werden in anderen Geschlechtsphasen viele Pharmaka unbedenklich auf die Schleimhaut gebracht. Freilich läßt sich auch dem blutenden Uterus vieles zumuten [so z. B. Alkohol<sup>12)</sup>, Jodoform<sup>13)</sup>, Silberpräparate<sup>14)</sup>, Jod, Chlorzink, Pikrinsäure, Methylenblau<sup>15)</sup>, Dauerspülungen mit Hypochloritlösungen<sup>16)</sup> u. v. a.].

<sup>1)</sup> IMCHANITZKY-RIES, M. u. J. RIES, zitiert nach FRÄNKEL in Halban-Seitz' Handbuch Bd. I.

<sup>2)</sup> HARTOGHE, zitiert in Halban-Seitz' Handbuch Bd. I.

<sup>3)</sup> GAUTIER, zitiert in Halban-Seitz' Handbuch Bd. I.

<sup>4)</sup> OLOW, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 407. 1922.

<sup>5)</sup> UNDERHILL, FRANK P. u. F. G. AMATRUDA: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 81, S. 2009. 1923.

<sup>6)</sup> MUSSELMANN: Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. Bd. 8, S. 45. 1924.

<sup>7)</sup> WICHELS, P.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 447. 1924.

<sup>8)</sup> MUSSELMANN: Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. Bd. 8, S. 45. 1924.

<sup>9)</sup> ALLEN, DOISY u. Mitarbeiter: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 85, S. 399, 1925.

<sup>10)</sup> LOEWE, S.: Dtsch. med. Wochenschr., Vortr.-Ber. 1926, S. 343.

<sup>11)</sup> COURRIER: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 2192. 1924.

<sup>12)</sup> Vgl. PUST: Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 754.

<sup>13)</sup> CLELAND: Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. Bd. 8, S. 337. 1924, u. a.

<sup>14)</sup> WALTHER: Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 107, u. a.

<sup>15)</sup> GUILLEMIN: Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynéc. Bd. 13, S. 321. 1921.

<sup>16)</sup> ANDERODIAS: Gynéc. et obstétr. Bd. 4, S. 412. 1921. — TRILLET: Lyon méd. Bd. 130, S. 788. 1921, u. a.

Die örtlichen Wirkungen solcher und ähnlicher Eingriffe hängen, was die Intensität, aber sicherlich auch die Qualität des erzielten Erfolges (Gerbung, Reizung oder Ätzung) anlangt, von dem Zustand der Schleimhaut ab. Es verdient Erwähnung, daß auch grobe Ätzmittel, sei es am ganzen Uteruscavum („chemische Hysterektomie“), sei es an der Cervicalschleimhaut allein, und zwar mit derart eingreifenden Agenzien wie gesättigter Chlorzinklösung<sup>1)</sup>, hochkonzentrierter Kalilauge<sup>2)</sup> oder Gemischen von Ätzkalk und Pottasche<sup>3)</sup> auch in neuester Zeit immer wieder zu therapeutischen Zwecken versucht werden.

---

<sup>1)</sup> Zum Beispiel BABCOCK: Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. Bd. 7, S. 722. 1924.

<sup>2)</sup> Zum Beispiel W. STROBELL: New York state journ. of med. Bd. 23, S. 303. 1923.

<sup>3)</sup> S. die große romanische Literatur über die Zubereitung nach FILHOS (1800) aus den letzten Jahren, z. B. GUILLEMIN: Zitiert in Fußnote 12; J. VANVERTS: Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynecol. Bd. 13, S. 634. 1924, u. v. a.

# Schwangerschaftstoxikosen.

Von

**LUDWIG SEITZ**

Frankfurt a. M.

Mit 4 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1918. — ASCHNER: Konstitution des Weibes. Opitzs Dtsch. Frauenheilkunde 1923. — ECKELT: Die Erkrankungen der Niere und der Leber in ihren Beziehungen zu den weiblichen Geschlechtsorganen. HALBAN-SEITZ: Biol. u. Pathol. d. Weibes. Bd. V. 1925. — FRANZ, K. u. B. ZONDEK: Beziehungen von Geburtshilfe und Gynäkologie zur inneren Medizin. KRAUSS-BRUGSCH: Spez. Pathol. u. Therap. innerer Erkrankungen. — FREUND, R.: Eklampsie und die übrigen Symptome der Schwangerschaftstoxikosen (Gestosen). KRAUSS-BRUGSCH: Spez. Pathol. u. Therap. innerer Krankheiten. Urban & Schwarzenberg. — HINSELMANN: Die Eklampsie. Bonn: Cohen 1924. — NEU, MAX: Schwangerschaftstoxikosen. In Nothnagels Handb. d. Pathol. u. Therap., Suppl.-Bd. II. 1912. Die Erkrankungen der weiblichen Genitalien in Beziehung zur inneren Medizin. — SEITZ, L.: Schwangerschaftstoxikosen. In Döderleins Handb. d. Geburtsh. Bd. II. 1. Aufl. 1915; 2. Aufl. 1924. — SEITZ, L.: Schwangerschaftstoxikosen. In HALBAN-SEITZ: Biol. u. Pathol. d. Weibes Bd. VIII. 1926. — SELLHEIM: Das Geheimnis vom Ewig-Weiblichen. Stuttgart: Encke 1924.

Die im vorigen Kapitel beschriebenen Schwangerschaftsveränderungen lehren uns, daß nicht nur große Umstellungen in der äußeren Körperform und in der morphologischen Gestalt verschiedener Organe eintreten, sondern daß auch das Blut, die endokrinen Drüsen, der Stoffwechsel, das vegetative Nervensystem, die Ionenkonzentration und der Kolloidzustand verschiedene Veränderungen erfahren. Der weibliche Organismus stellt in der Schwangerschaft ein anderes biologisches Reaktionssystem dar als außerhalb dieses Zustandes. Noch klarer wird dieses Verhältnis, wenn wir bei der Schwangeren eine Reihe von Reaktionen vornehmen. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß in der Schwangerschaft eine große Anzahl von Reaktionen, die sonst nur bei Infektionskrankheiten, namentlich chronischen Infektionen, und bei malignen Neubildungen vorhanden sind, positiv ausfallen. Positiv fallen folgende Reaktionen zugleich bei Schwangerschaft, Infektionen und malignen Neubildungen aus:

1. die Antitrypsinreaktion,
2. die Präcipitinreaktion,
3. die FREUND-KAMINERSche Zellreaktion,
4. die Kobrahämolyse,
5. die WIEGANDSche Carcinomreaktion,
6. die Meiostagminreaktion (ASCOLI),
7. vielfach in den letzten Wochen der Schwangerschaft und in den ersten 7 Tagen des Wochenbettes die Wassermannsche Reaktion, ohne daß Lues vorhanden ist,
8. verschiedene Hautreaktionen und noch andere mehr.

Die großen Umstellungen des Blutes und der Zellfunktion ersehen wir auch daraus, daß die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen vermehrt ist, daß eine Verschiebung des weißen Blutbildes nach links vorhanden ist, daß die Eiweißkörper des Serums eine Verschiebung nach der grob-dispersen Seite mit Vermehrung der Globuline und des Fibrinogens und Verminderung der Albumine zeigen. Ähnliche Veränderungen in der Beschaffenheit des Blutes können wir auch bei den Infektionen und bei malignen Neubildungen feststellen.

Fände man die genannten Reaktionen, die Veränderungen im Blute und vieles andere bei einem Manne oder einer nicht graviden Frau, so würde kein Mensch Bedenken tragen, diese Befunde ohne weiteres als pathologisch zu bezeichnen. Es ist selbstverständlich für einen physiologischen Vorgang, wie ihn die Schwangerschaft darstellt, nicht berechtigt, von Krankheitszuständen und Veränderungen zu sprechen. Es vermag der Körper die großen Leistungen, die die Schwangerschaft an ihn stellt, offenbar nicht auf andere Weise zu vollbringen, daß er zu solchen Umstellungen greift. Man hat geglaubt (SELLHEIM), daß das Auftreten der verschiedenen Reaktionen, die Blutveränderungen usw. nur durch die Schädigungen der Domestikation und der Kultur zustandekämen. Diese Frage ließe sich nur durch Kontrolluntersuchungen an wild lebenden Tieren, die bisher noch ausstehen, entscheiden.

Jedenfalls geht aus den beim Kulturmenschen festzustellenden Veränderungen der Organe, an dem positiven Ausfall einer Reihe von Reaktionen eindeutig hervor, daß der Körper während der Schwangerschaft Veränderungen erfährt, die eine Umstellung des ganzen chemischen und physiko-chemischen Gleichgewichtszustandes bedeuten. Es wird daher nicht auffallen, wenn gelegentlich in der Schwangerschaft Zustände auftreten, die uns als richtige Vergiftungen oder Toxikosen imponieren. Unter Giftwirkung verstehen wir in diesem Sinne nicht nur Erscheinungen, die durch indifferente chemische Substanzen, sondern auch durch physiko-chemische Zustandsveränderungen hervorgerufen werden; denn eine reine Scheidung zwischen dem rein chemischen und dem physiko-chemischen Geschehen läßt sich fast niemals durchführen.

Jeder, der in der Frage der Schwangerschaftsveränderungen und der Schwangerschaftstoxikosen selbst einige Erfahrungen hat, weiß, daß eine scharfe Trennung zwischen den einfachen Schwangerschaftsveränderungen und Schwangerschaftsbeschwerden und zwischen den eigentlichen Schwangerschaftstoxikosen nicht vorhanden ist. Wir sehen in der Schwangerschaft wie vielleicht sonst nirgends, überall *fließende Übergänge von dem Physiologischen in das Pathologische*. Dieser Tatsache muß man sich bewußt bleiben, wenn man von Schwangerschaftstoxikosen spricht. Um nur ein Beispiel anzuführen, sehen wir sehr häufig, daß das leichte Erbrechen, das bei der Mehrzahl der Frauen in den ersten Monaten eintritt und das im allgemeinen als durchaus normal angesehen werden kann, ganz unbemerkt in die das Allgemeinbefinden stark störende und vielfach tödlich ausgehende Hyperemesis gravidarum übergeht.

Die eigentliche *Ursache* der Schwangerschaftsveränderungen und Schwangerschaftstoxikosen ist fraglos in dem *Schwangerschaftsprodukte*, also im Fetus und Placenta, zu suchen. Störungen, die von dem *mütterlichen Körper* ausgehen, spielen nur eine *akzidentelle*, dabei freilich manchmal sehr wichtige, sogar überragende Rolle. Von besonderer Wichtigkeit in dieser Beziehung ist die *allgemeine Konstitution* und sind *teilkonstitutionelle Mängel* des Individuums. So sehen wir, daß eine Minderwertigkeit des kardiovaskulären Systems, eine Schwäche der Leber und der Niere für die Entwicklung der Eklampsie von großer Bedeutung ist. Auch *konditionelle Einflüsse*, wie die Schwächung des Körpers durch Infektionen und Intoxikationen, durch schlechte Wohnung und unzureichende

Ernährung, durch psychische Erregungen und Erkrankungen, sind wichtig. Die letzte Ursache bleibt aber immer das Schwangerschaftsprodukt.

Den Einfluß des *Fetus* auf die Entwicklung von Schwangerschaftstoxikosen hat man bis vor kurzem sehr gering eingeschätzt. Der Fetus hat bekanntlich trotz seines rapiden Wachstums einen geringen Stoffumsatz, da er durch die gleichmäßigen, körperwarmen Medien nur geringe Wärmeverluste aufweist. Sein Energieverbrauch beträgt nach PFLUEGER nur ungefähr 5% des Wertes vom geborenen Menschen. Man nimmt allgemein an, daß die kleinen Mengen von *normalen Stoffwechselschlacken*, die der Fetus liefert, von den mütterlichen Ausscheidungsorganen ohne Schwierigkeiten eliminiert werden. Nach den neueren Untersuchungen scheint es jedoch, daß nicht nur die Stoffwechselschlacken, sondern *auch andere Stoffe* vom Fetus auf die Mutter übertreten, die für den mütterlichen Organismus keineswegs ganz gleichgültig sind. Den Übergang solcher hochmolekularen Stoffe kann man mittelst des ABDEHALDENSCHEN Dialysierverfahrens und nunmehr nach der von LUETTGE und von MERZ verbesserten Methode nachweisen. Es ist z. B. möglich, mittelst des Verfahrens zu bestimmen, ob die Frau einen Knaben oder ein Mädchen im Uterus trägt. Baut das Blut der Mutter Hodensubstanz ab, so handelt es sich um einen Knaben. Es müssen demnach kindliche Hodenhormone auf die Mutter übergegangen sein.

Eine zweite Möglichkeit ist der *Übertritt fetaler Agglutinine*. Im allgemeinen passieren die Agglutinine die placentare Scheidewand nicht; allein es scheint doch öfter vorzukommen, daß ein solcher Übertritt erfolgt. Nun wissen wir durch reiche Erfahrungen mit den Bluttransfusionen, daß die Menschen verschiedenen Blutgruppen angehören und daß die Transfusion nur bei gewissen Gruppen ungefährlich ist, bei nicht aufeinanderpassenden Gruppen dagegen Hämolyse und Agglutination im Blut des Empfängers mit gefährlichen oder tödlichen Folgen eintreten kann. Auf den Fetus wird diese Eigenschaft der Eltern nach dem MENDELSCHEN Gesetz vererbt. Will es der Zufall, daß das Kind zu einer dem mütterlichen Blute nicht passenden Gruppe gehört, so könnte dadurch eine Störung im mütterlichen Blute, z. B. Hämolyse, wie wir sie in der Schwangerschaft, besonders auch bei Eklampsie öfter sehen, eintreten. G. H. SCHNEIDER, der in meiner Klinik darüber Untersuchungen angestellt hat, hat gefunden, daß bei mehreren Eklampsien Mutter und Kind verschiedenen, nicht aufeinanderpassenden Gruppen angehörten, während bei gesunden Müttern nur in einem ganz geringen Prozentverhältnis die Gruppen nicht miteinander übereinstimmten. Ehe man in dieser Frage irgendetwas Bestimmtes aussagen kann, müssen natürlich noch weit größere Untersuchungsreihen abgewartet werden.

Der *Fetus* bezieht *alle Stoffe*, die er zum Aufbau seines Körpers gebraucht, *aus den mütterlichen Beständen*. Die Mutter deckt den Mehrbedarf durch Aufnahme größerer Nahrungsmengen oder durch bessere Ausnützung. Ausnahmslos gelingt das dem mütterlichen Organismus mit dem *Kraftstoffwechsel*. Es haben sämtliche Stoffwechseluntersuchungen ergeben, daß Schwangere in den letzten Monaten eine ziemlich erhebliche Menge von Eiweiß und Fett in ihrem Körper zurückhalten. Dagegen erscheint es für die *Mineralsalze* zweifelhaft, ob diese ohne Schädigung der eigenen Zelltätigkeit von der Mutter abgegeben werden können. Ich habe im physiologischen Teil schon darauf hingewiesen, daß es durch die Untersuchungen KEHRERS wahrscheinlich gemacht ist, daß in vielen Fällen eine Calciumhypoionie eintritt. Nach den kryoskopischen Untersuchungen von KROENIG und FUETH, MATHES, ZANGEMEISTER und MEISEL usw. hat man bisher angenommen, daß das mütterliche und fetale Blut im osmotischen Gleichgewichtszustande sich befindet. Die ersten kryoskopischen Untersuchungen von VEIT hatten Differenzen zwischen mütterlichem und kindlichem Blut er-

geben. Neuerdings durchgeführte chemische Untersuchungen von HELLMUTH v. OETTINGEN ergeben, daß die einzelnen Mineralsalze, aber auch die Eiweißabbauprodukte, vielfach im fetalen Blut in einem anderen Verhältnis als im mütterlichen Blut vorhanden sind. Es müssen erst weitere Beobachtungen zeigen, ob und wann eine Verarmung der Mutter an gewissen Salzen durch stärkere Entziehung seitens des Fetus stattfindet und ob infolgedessen sich toxische Störungen bei der Mutter einstellen können.

Es ist demnach nach dem Stande unseres gegenwärtigen Wissens *nicht unmöglich*, daß bei der Mutter *Schwangerschaftstoxikosen durch den Fetus* ausgelöst werden. Wir haben aber bis heute noch keinen exakten Beweis für die tatsächliche Entstehung von Toxikose auf diesem Wege.

Weit besser begründet sind unsere Kenntnisse über den *Einfluß der Placenta*. Die Placenta, insbesondere die Chorionepithelien, bilden die Scheidewand zwischen dem mütterlichen und kindlichen Kreislauf. Es ist die menschliche Placenta eine Placenta haemochorialis, d. h. es umspült das mütterliche Blut direkt die chorialen Epithelien, Syncytium und LANGHANSsche Zellen. Wie die Untersuchungen von LUBARSCH, SCHMORL, VEIT usw. ergeben haben, werden tatsächlich bei jeder Schwangerschaft von der Oberfläche der Zotten Chorionepithelien in den Kreislauf gerissen. Als blutfremde, parenteral einverleibte Zellelemente werden sie im mütterlichen Blute unter dem Einfluß von Fermenten abgebaut. Es ist ABDERHALDEN durch das Dialysierverfahren und durch die optische Methode gelungen, die Wirkung dieses Fermentes nachzuweisen und zu zeigen, daß dieses Ferment weitgehende spezifische Eigenschaften aufweist.

Es ist in der Schwangerschaft noch ein zweites Ferment im mütterlichen Körper in vermehrter Menge nachgewiesen. Das ist das *Antitrypsin*. Die Entstehung des vermehrten Antitrypsins deutet man als Abwehrreaktion des Organismus gegen das von den Zotten abgesonderte und in den mütterlichen Kreislauf gelangte Trypsin.

Es ist demnach in einwandfreier Weise festgestellt, daß *einmal in den mütterlichen Körper blutfremde choriale Zellen in jeder Schwangerschaft verschleppt werden und daß im Blut ein Ferment vorhanden ist, das das im Überschuß vorhandene, vom Fetus übergetretene Trypsin neutralisiert und ein zweites von ABDERHALDEN nachgewiesenes Ferment, das in hohem Grade spezifisch auf den Abbau placentarer Zellelemente eingestellt ist.*

An diesen 3 Tatsachen müssen wir festhalten, wenn wir von einer Einwirkung der Placenta auf den mütterlichen Organismus sprechen.

Damit ist die Einwirkung der Placenta auf den mütterlichen Organismus aber sicherlich nicht erschöpft. Es sondern die chorialen Epithelien mit ihrem Stoffwechsel sicherlich noch Substanzen ab, die in den mütterlichen Kreislauf gelangt, dort als Hormone wirken. So ist es nachgewiesen, daß es durch Einspritzung von Placentarextrakt möglich ist, die Brustdrüse zur Hypertrophie zu bringen. Es hat HALBAN noch eine Reihe von Beweisen dafür erbracht, daß die Placenta als eine Drüse mit innerer Sekretion in weiterem Sinne des Wortes anzusehen sei. Man kann die Placenta als den hochaktiven Exponenten der Frucht bezeichnen, der die stärksten Wechselbeziehungen zwischen Frucht auf der einen und Mutter auf der anderen Seite auslöst. Daß die Placenta tatsächlich einen starken Einfluß nicht allein auf die Entwicklung der physiologischen Schwangerschaftsreaktionen und Schwangerschaftsveränderungen ausübt, sondern daß sie vielfach auch bei der Entwicklung der Schwangerschaftstoxikosen die Hauptrolle spielt, geht daraus hervor, daß bei einer *Erkrankung der Placenta*, bei der *Blasenmole*, bei der bekanntlich eine hydropische Degeneration der Zotten und eine starke Proliferation des Syncytiums und der LANGHANSschen Zellen

besteht, sehr häufig eine *Schwangerschaftsnephropathie* und eine *Hyperemesis* und nicht selten auch eine *Eklampsie* sich einstellt. Das Auftreten einer Schwangerschaftsnephropathie und einer Eklampsie bei dieser Erkrankung der Placenta ist um so auffälliger, als diese Krankheiten bei normalem Fetus und Placenta regelmäßig erst in den letzten Monaten und unter der Geburt auftreten, während sie bei dieser Anomalie sich meist schon im 3. und 4. Monat entwickeln.

Wenn man diese Tatsachen überdenkt, so kommt man doch mehr und mehr zu der Überzeugung, daß die *Vorgänge an der Oberfläche der Placenta bei der Entstehung der Schwangerschaftstoxikosen die wichtigste Rolle spielen* und daß daneben fetale Einflüsse mehr in den Hintergrund treten. Jedenfalls müssen wir in dem Ei das *Primum agens* erblicken. Von da aus erfolgt der erste Anstoß, alles andere Geschehen ist von sekundärer, deswegen aber nicht von geringerer Bedeutung. Durch die von der Frucht ausgehenden Impulse stellen sich die Veränderungen in dem endokrinen System, im Stoffwechsel, in dem vegetativen Nervensystem, in der Ionenkonzentration, in dem Kolloidzustande ein, die wir in den Schwangerschaftsveränderungen kennengelernt haben. Bei den Schwangerschaftstoxikosen sind diese Abweichungen in das pathologische gesteigert.

Entgegen der besprochenen Auffassung, daß die Bildung der die Gestosen auslösenden Gifte seitens der Frucht angeregt wird, steht die Meinung einiger Autoren, die annehmen, die Toxine stammen aus *dem Darmkanal der Mutter* (PINARD und seine Schule, BOUCHARD, DIRMOSE). Sie glauben, daß im Darm eine erhöhte Zersetzung erfolgt, daß die Entgiftung dieser Zerfallsprodukte in der Leber ungenügend sei (*Insuffisance hépatique*) und daß es dadurch zu einer Vergiftung des Körpers komme. Diese Ansicht hat sich nicht als haltbar erwiesen, da starke Zersetzungs Vorgänge im Darm nicht nachweisbar sind.

Es ist ohne weiteres klar, daß die Schwangerschaftstoxikosen nur durch im Körper selbst sich bildende Gifte, also durch *Autointoxikation*, entstehen können. Exogen zugeführte Gifte scheiden selbstverständlich aus. Immerhin wäre es nicht ganz ausgeschlossen, daß in der *aufgenommenen Nahrung* die letzte Ursache der Schwangerschaftstoxikosen gelegen ist. Das wäre auf zweierlei Weise möglich:

1. Es könnten in der Nahrung die für Gesundheit und Leben unentbehrlichen *Vitamine fehlen*. Es ist fraglos der Bedarf des weiblichen Körpers an Vitaminen während der Schwangerschaft erheblich erhöht; denn wir wissen, daß der schnellwachsende Fetus zu seinem Aufbau auch größerer Mengen Vitamine bedarf. Wir haben bisher noch keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Nahrung der Schwangeren für diese gesteigerten Anforderungen zu wenig Vitamine enthält. Es liegen in dieser Beziehung noch keine Beobachtungen vor. Einige in der Schwangerschaft auftretenden toxischen Störungen erinnern jedoch in ihrem klinischen Bild stark an die Symptome, die wir bei Avitaminosen beobachten. Das gilt z. B. für die Fälle von hämorrhagischer Diathese mit multiplen Blutungen (Skorbut), für die häufig durch die Schwangerschaft ausgelöste Osteomalacie (Rachitis), für die in Schwangerschaft und Wochenbett häufigen Neuritiden (Beriberi), vielleicht auch für den Hydrops gravidarum (Hungerödem); allein irgendwie beweiskräftige Beobachtungen konnten bisher in keiner Weise beigebracht werden.

2. Es könnte eine starke Entziehung von für die Erhaltung der Funktionen der mütterlichen Zellen unentbehrlichen *Nährstoffen durch den Foetus* stattfinden, so daß eine Verarmung der Mutter an diesen Stoffen erfolgt und damit Erkrankungserscheinungen auftreten. Im allgemeinen wird der erhöhte Nahrungsbedarf der Schwangeren durch erhöhte Nahrungsaufnahme und bessere Ausnutzung gedeckt. Ganz sicher ist das für die Eiweißkörper und für das Fett

während der späteren Monate festgestellt. Die exakten Stoffwechseluntersuchungen ließen stets einen Ansatz von Eiweiß und Fett feststellen. Es kommen hierfür also nur die *Ionen* in Frage. Im Sinne einer stärkeren Entziehung einzelner Ionen spricht auch die Feststellung von v. OETTINGEN, der findet, daß das Serum von Mutter und Fetus in der Konzentration der Kationen sich durchaus verschieden verhält. Das, was wir über diese Frage bis jetzt wissen, ist bereits bei der Besprechung der normalen Schwangerschaftsveränderungen gesagt. Nach den bisherigen Untersuchungen bei den Schwangerschaftstoxikosen scheint es, als ob gewisse Kationen, wie das *Calcium und Magnesium*, bei diesen Störungen vermindert sind. Um jedoch in dieser Beziehung etwas Entgültiges sagen zu können, müssen erst noch eine größere Anzahl Untersuchungen ausgeführt werden. Sicher festgestellt ist, daß die *H-Ionenkonzentration*, die in den letzten Monaten der Schwangerschaft und unter der Geburt bereits erhöht ist, bei der Eklampsie eine weitere Steigerung durch reichlichere Bildung von sauren Stoffwechselprodukten zeigt.

Bei einer etwaigen Verarmung des mütterlichen Körpers an Kationen spielt natürlich der Fetus die Hauptrolle, indem er der Mutter diese Stoffe entzieht. Aber auch außerhalb des Bereiches des Fetus gelegene Faktoren spielen mit herein. So kommt in Frage, ob die *zugeführte Nahrung genügende Mengen von Salzen* enthält und was sicherlich noch wichtiger ist, ob der mütterliche Organismus imstande ist, die in genügender *Menge angebotenen Stoffe auch richtig aufzunehmen und auszunützen*. Den ersteren Einfluß versuchen wir dadurch auszugleichen, daß wir in der Nahrung zu wenig vorhandene Stoffe zugeben. Auf Grund rein empirischer Erfahrungen geschieht das von einer großen Anzahl von Ärzten bereit jetzt schon, indem sie schwangeren Frauen Calcium in irgendeiner Form zuführen oder bei der Auswahl der Nahrungsmittel die besonders kalkreichen bevorzugen. Auch von der Zufuhr von Eisen- und Jodsalzen kann man manchmal einen günstigen Einfluß auf den Zustand der Mutter beobachten. Schwieriger schon ist die Aufgabe, einer vorhandenen Schwäche des mütterlichen Organismus in der Ausnützung der angebotenen Stoffe entgegenzutreten. Wir wissen bis jetzt noch nicht bestimmt, woran es gelegen ist, daß z. B. das in genügender Menge in der Nahrung vorhandene Calcium oder Eisen von dem Darm nicht genügend resorbiert oder im Stoffwechsel nicht genügend verwertet wird. Es spielen sicherlich innersekretorische Drüsen hierbei eine wichtige Rolle.

Ein relatives oder absolutes Zuviel oder Zuwenig von Ionen im Blute und in den Zellen kann schädigend auf die Zellenfunktion wirken und eine Vergiftung im physiko-chemischen Sinne herbeiführen.

Mehr noch als an die unrichtige Konzentration der Ionen, denken wir bei einer Vergiftung an *mehr oder weniger differente chemische Substanzen*, die beim Stoffwechsel entstehen. Hierfür kommen hauptsächlich die Abbauprodukte des Eiweiß und des Fettes in Betracht; der Zerfall der Kohlenhydrate vollzieht sich bekanntlich leichter und gibt kaum zur Bildung von giftigwirkenden Stoffen Veranlassung. Wir haben gesehen, daß bereits in der normalen Schwangerschaft der Eiweiß- und Fettstoffwechsel eine Schwäche aufweist. Beim Eiweißzerfall erscheint das normale Endprodukt, der Harnstoff, in geringerer Menge im Blute und im Harn, dagegen sind die Werte für das Ammoniak, für das Indican (EUFINGER und BADER) und manchmal der Amminosäuren, unter der Geburt auch der Harnsäure (HELLMUTH) erhöht. Beim Fettstoffwechsel kommt es schon bei einer verhältnismäßig geringen Einschränkung der Kohlenhydratezufuhr zu einer vermehrten Bildung von Aceton und zum Auftreten einer Acetonurie. Bei den Schwangerschaftstoxikosen sehen wir diese Schwäche im Abbau der Eiweiß- und Fettstoffkörper noch fraglos erhöht. Es ist bekannt, daß bei der

Hyperemesis sehr häufig Acetessigsäure und Betaoxybuttersäure vorhanden ist, daß bei der Präeklampsie und bei der Eklampsie die Menge des Harnstoffs sich noch weiterhin vermindert, dagegen die Werte des Ammoniaks, der Harnsäure, des Indicans und der Aminosäuren sich erheblich erhöhen und daß man gelegentlich Stoffwechselprodukte in Blut und Harn findet, die normalerweise überhaupt nicht vorhanden sind, wie Leucin oder Tyrosin. Es kann also an einer ernstlichen Störung in den Abbauvorgängen des Eiweiß und des Fettes bei den Gestosen kein Zweifel bestehen.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die verändert gefundenen Stoffwechselstörungen primärer Natur sind, oder ob es sich lediglich um sekundäre Erscheinungen handelt. Zum Teil hängt das Auftreten anormaler Spaltprodukte fraglos mit sekundären Vorgängen zusammen. So erklärt sich das starke Auftreten von Aceton, Acetessigsäure und Betaoxybuttersäure bei der Hyperemesis größtenteils allein durch den Hungerzustand, und die Befunde großer Mengen von Milchsäure bei der Eklampsie, wie sie P. ZWEIFEL erheben konnte, im wesentlichen mit den vorhandenen Krämpfen. Aus der Verminderung des Harnstoffes, der Vermehrung der Harnsäuren, dem Auftreten großer Mengen von Indican und Aminosäuren im Blute müssen wir aber doch den Schluß ziehen, daß auch eine primäre Schwäche in den Einrichtungen vorhanden ist, die normalerweise den Abbau der Eiweißkörper besorgen und daß diese Schwäche durch die infolge der Schwangerschaft gesetzten Veränderungen bedingt ist. Eine verminderte Ausscheidungsfähigkeit der unregelmäßigen Stoffwechselprodukte durch die Niere, an die man denken könnte, läßt sich ausschalten, da zahlreiche Untersuchungen ergeben haben, daß in der Mehrzahl der Fälle von Eklampsie das Ausscheidungsvermögen der Niere in keiner Weise gelitten hat, oder doch erst sehr spät und offenbar erst sekundär eine ernstliche Schädigung erfährt.

Welche Einflüsse sind es nun, die den *normalen Abbau des Eiweiß und Fettes in der Schwangerschaft und bei den Gestosen stören*? Außer den bereits erwähnten Faktoren (Ionenkonzentration und dadurch bedingte Veränderungen im Kolloidzustand, Vitamine?) kommen hierfür die *Inkrete* in Betracht. Bei den Inkreten unterscheiden wir zweckmäßig zwischen zwei Arten: 1. den normalen Hormonen der Drüsen mit innerer Sekretion im engeren Sinne und 2. den Inkreten im weiteren Sinne, die unter physiologischen und pathologischen Bedingungen von jeder Einzelzelle gebildet werden.

Wir haben Anhaltspunkte dafür, daß in der Schwangerschaft der *Gleichgewichtszustand der Hormone eine Verschiebung und wohl auch eine Störung* erfahren kann. Wir wissen, daß der Vorderlappen der Hypophyse, die Rinde der Nebenniere, im geringeren Grade auch das chromaffine System und zwar nicht nur das Mark der Nebenniere, sondern wahrscheinlich auch Teile der sympathischen Nerven — für das Ganglion FRANKENHEUSER wurde von BLOTEVOGEL<sup>1)</sup> Vermehrung der chrombraunen Zellen bei trächtigen Mäusen und anderen Säugern nachgewiesen — die Schilddrüse, das Ovar, Veränderungen in morphologischer Beziehung erfahren, woraus auch auf eine Änderung der Funktionen geschlossen werden darf. Es ist klar, daß dadurch auch eine gewisse Änderung im Stoffwechsel zustande kommt. Welcher Art die Veränderungen im einzelnen sind, darüber sind wir nicht einmal bei den normalen Schwangerschaften, geschweige denn bei den Gestosen genügend unterrichtet. Um darin klarer als jetzt zu sehen, wäre es vor allem notwendig, nicht nur über die normalen morphologischen Veränderungen in der Schwangerschaft, die wir wenigstens für einen Teil der endokrinen Drüsen (Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere, Ovar) einigermaßen kennen, sondern auch

<sup>1)</sup> Anat. Anzeiger Bd. 60, S. 223. 1925.

über die Veränderungen, die bei den Gestosen auftreten, und über die wir ein genügend zuverlässiges Beobachtungsmaterial noch nicht haben, unterrichtet zu sein.

Wir können heute noch nicht einmal mit Sicherheit sagen, ob die so deutlich zutage tretende morphologische Veränderung der Hypophyse und der Nebenhypophyse einer gesteigerten Produktion der uns bekannten Hormone des Pituitins und Adrenalins entspricht. Bei dem Pituitin ist das ja aus der ganz eigenartigen für die Schwangerschaft spezifischen morphologischen Veränderung des Vorderlappens der Hypophyse und der nahen Beziehung dieses Hormons zur Erregung der Uterusmuskulatur (Pituitin ist bekanntlich das beste Wehenmittel) a priori sicher zu folgern, auch für das Adrenalin wahrscheinlich; aber alle Versuche, einen vermehrten Adrenalinegehalt im Blute, wie das namentlich von NEU unternommen wurde, nachzuweisen, müssen als gescheitert angesehen werden. Sobald das Blut außerhalb der Gefäßwand sich befindet, bilden sich, das wissen wir seit den Untersuchungen von O'CONNOR, HIRSCHFELD und MODROWSKI, sofort Stoffe, die auf das Testobjekt genau so wie Adrenalin wirken. Es ist daher mindestens als verfrüht anzusehen, wenn HOFBAUER die Eklampsie auf eine Hyperfunktion des adrenehypophysären Systems zurückführt.

Ein Versagen des normalen *Abbaues der Eiweißstoffe* kann sich auch dadurch einstellen, daß die *Anforderungen an die den Abbau besorgenden Zellen und Organe zu große oder anders geartete sind*. In dieser Beziehung ist die starke Belastung des weiblichen Körpers während der Schwangerschaft durch die Zellerfallsprodukte im Blute von Bedeutung. Es zerfallen bekanntlich in jedem Körper stets eine gewisse Anzahl von Zellen, die durch die Fermente des Blutes abgebaut und als Energiespender vom Körper benützt werden. In der Schwangerschaft ist die Abnützung der Zellen durch Steigerung aller Leistungen naturgemäß eine größere und raschere, besonders natürlich dann, wenn eine Zwillingsschwangerschaft vorhanden ist. Dazu kommt, daß während der Schwangerschaft eine große Anzahl von Deziduazellen nekrotisch werden und daß durch Zirkulationsstörungen Hämorrhagien und Nekrosen im Bereiche des intervillösen Raumes etwas sehr häufiges sind. Das wichtigste Ereignis ist aber fraglos die Verschleppung der chorionalen Zellen in das mütterliche Blut. Daß diese blutfremden fetalen Zellen im mütterlichen Blute tatsächlich abgebaut werden, wissen wir mit aller Bestimmtheit durch den positiven Ausfall der ABDERHALDENSchen Reaktion, die innerhalb weiter Grenzen als spezifisch angesehen werden kann und daß andere eiweißabbauende Fermente im Blute vorhanden sind, aus der Vermehrung des Antitrypsintiters.

Normalerweise scheint der mütterliche Organismus mit der Niederreißung der verschiedenen in den Kreislauf gelangten Zellen, namentlich der fetalen Zellen, fertig zu werden; aber sicher kostet es ihm viel Mühe und ein Teil der in der normalen Schwangerschaft vorhandenen physiologischen Erscheinungen hängt damit zusammen. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß der Abbau und die Ausscheidung nicht immer restlos gelingt und daß dann eine Überschwemmung des Blutes mit unvollständigen auf die Zellfunktion schädlich wirkenden Abbauprodukten entsteht. Wir wissen aus der physiologischen Chemie, daß die bei dem Abbau von Eiweißstoffen entstehenden Zwischenprodukte eine starke Einwirkung auf das Gefäßsystem ausüben. O'CONNOR, HIRSCHFELD und MODROWSKI haben gezeigt, daß das sehr rasch im normalen Blute der Fall ist, sobald das Blut sich außerhalb der Gefäßwand befindet und GOTTLIEB und H. FREUND konnten feststellen, daß regelmäßig beim Zerfall von Blutplättchen, wahrscheinlich aber auch beim Zerfall von Zellen jeder Art Zwischenprodukte entstehen, die auf die Gefäße bald im verengernden, bald im erweiternden Sinne einwirken (Gefäß-

gifte). HUSSY und LABHARD haben bei verschiedenen Schwangerschaftstoxikosen, Hyperemesis, Eklampsie, Nephropathie, bei den Durchströmungsversuchen im überlebenden Gefäß gefunden, daß das Blut solcher Kranken eine größere Menge von gefäßverengernden Stoffen enthält und daß die Zahl der durchtretenden Tropfen geringer ist, als beim Durchströmungsversuch bei gesunden Schwangeren. Sie schließen per exclusionem, daß die gefäßverengernde Wirkung des Blutes von Frauen mit Gestosen durch die Anwesenheit von biogenen Aminen zustande kommt. THEODOR, der die Versuche nachkontrollierte, konnte sie nur zum Teil bestätigen und hebt besonders hervor, daß die Methode viel zu schwierig ist, um sicher deutbare Resultate zu liefern.

Auch wenn man zugibt, daß der exakte chemische Nachweis für die Anwesenheit von gefäßkonstringierenden und dilatierenden Stoffen, von Gefäßgiften, noch nicht erbracht ist, so sprechen doch so viel *klinische Symptome* in der normalen Schwangerschaft und besonders bei Gestosen dafür, daß tatsächlich solche Gefäßgifte in großer Menge im Blute vorhanden sind. Auf die außerordentlich große Labilität des Vasomotorensystems beim Weibe im allgemeinen und während der Schwangerschaft im besonderen ist bereits im Kapitel der normalen Schwangerschaftsveränderungen hingewiesen worden. Hier soll nur noch auf die Frage der Spasmen der Hautgefäße, wie sie durch die capillarmikroskopischen Untersuchungen von HINSELMANN, NEVERMANN, A. STERN u. a. festgestellt sind, hingewiesen werden. HINSELMANN findet bei 60% aller Schwangeren in den letzten Monaten Gefäßkrämpfe, bei eklamptischen stieg die Zahl sogar auf 80%, auch waren bei diesen Kranken die Krämpfe ungleich stärker und schwerer als bei gesunden Schwangeren. Auch die starken Schwankungen des Blutdrucks in der normalen Schwangerschaft, das gelegentliche Vorkommen von Hochdruck am Ende der Gravidität und die regelmäßig sich einstellende Blutdrucksteigerung unter der Geburt, insbesondere aber der Hochdruck, wie er bei den meisten Fällen von Präeklampsie und Eklampsie gefunden wird, sprechen eindeutig dafür, daß im Blut Schwangerer und besonders bei Schwangerschaftstoxikosen Gefäßgifte vorhanden sind. Diese brauchen nicht nur durch Eiweißzerfall sich zu bilden; durch die Untersuchungen von FAUST ist es wahrscheinlich gemacht, daß auch die Derivate des Cholesterins, das bekanntlich in der Schwangerschaft im Blute sehr beträchtlich vermehrt sich vorfindet, als „Gefäßhormon“ wirksam sind. Auch die Menge des im Blute anwesenden Euglobulins und sein Verhältnis zu dem Cholesterin ist nach WESTPHAL für die Höhe des Blutdruckes von großer Bedeutung.

Bei der großen Verschiedenheit der konstitutionellen Veranlagung der Individuen, bei den wechselnden endogenen und exogenen Einflüssen usw. läßt sich leicht verstehen, daß die durch die Schwangerschaftsprodukte hervorgerufenen Intoxikationen eine so auffallende Mannigfaltigkeit und Buntheit aufweisen. Es kommt sehr häufig vor, daß Symptome, die für eine bestimmte Toxikose charakteristisch zu sein scheinen, auch bei anderen Gestosen sich vorfinden und daß Übergänge von der einen Toxikose in die andere beobachtet werden. Es ist daher nicht ganz leicht, eine befriedigende Einteilung der Gestosen vorzunehmen. R. FREUND ist dieser Schwierigkeit dadurch aus dem Wege gegangen, daß er das ätiologische Moment völlig in den Vordergrund stellt, nur von *einer* Gestose spricht und alle bei den verschiedenen Störungen vorkommenden Erscheinungen als Symptome dieser *einen* Toxikose auffaßt. Allein ist es nicht zu bezweifeln, daß die chemischen und physiko-chemischen Noxen *mit besonderer Vorliebe gewisse Organe und Organsysteme* befallen, und daß es Symptomenkomplexe gibt, die immer und immer wieder in gleicher oder ähnlicher Form auftreten. Es erscheint daher berechtigt, von diesen Tatsachen und Befunden

ausgehend die Einteilung vorzunehmen, wie ich das auch bereits in einer größeren Arbeit, in „HALBAN-SEITZ Biologie und Pathologie des Weibes“, Bd. 7, 1926, getan habe.

## I. Die Störungen des vegetativen Nervensystems.

Die Vorgänge, die wir während der Schwangerschaft beobachten, sind im wesentlichen *vegetativer Natur*. Es nimmt daher nicht wunder, wenn wir verhältnismäßig häufig in dem vegetativen Nervensystem Störungen auftreten sehen. Die Störungen können alle Organe, die von dem vegetativen Nervensystem innerviert sind, befallen, doch zeigen eine Reihe dieser Organe eine besondere Disposition zum Eintritt von Unregelmäßigkeiten.

Man hat vielfach geglaubt (LOUROS u. a.), daß man die Störungen des vegetativen Nervensystems in der Schwangerschaft nach den von EPPINGER und HESS aufgestellten Grundsätzen in vagotonische und sympathicotonische einteilen könne und daß in der Schwangerschaft entweder der eine oder der andere Teil des vegetativen Nervensystems vorwiegend befallen sei. Diese Ansicht ist, wie Verfasser zeigen konnte, nicht haltbar, da die Erregbarkeitsformen in den verschiedenen Phasen des Gestationsgeschehens (Schwangerschaft, Wochenbett, Lactation) stark wechseln und sich direkt umkehren können, und daß in einem und demselben System, z. B. im Magen-Darmkanal im oberen Teil eine vagotonische, im unteren Teil eine sympathicotonische, in den Gallenwegen vagotonische, in den Glykogen bereitenden Zellen der Leber dagegen sympathicotonische Übererregbarkeit herrscht.

Die Störungen der vegetativen Nerven äußern sich hauptsächlich in Unregelmäßigkeiten der Sekretion und der Motilität. Nach den einzelnen Systemen eingeteilt, finden wir folgende Störungen:

### 1. Störungen im Verdauungstraktus.

#### a) *Übersekretion der Speicheldrüsen* (Ptyalismus),

die in gelinden Formen recht häufig zu beobachten ist, dagegen in sehr ausgesprochener Weise doch immerhin eine seltene Erscheinung darstellt und dann nicht selten mit einer Hyperemesis kombiniert ist.

#### b) *Kleinere Störungen der Sekretion und Motilität des Magens.*

Das *Aufstoßen* und das *Sodbrennen* ist in der Schwangerschaft eine recht häufige Erscheinung und tritt im Gegensatz zum Erbrechen mit Vorliebe in den späteren Monaten auf. Durch Verabreichung von Natron bicarb. und Magnesia usta  $\bar{a}\bar{a}$  kann der Zustand günstig beeinflusst werden.

Es gibt ferner kaum eine schwangere Frau, die in der ersten Zeit nicht einmal an *Appetitlosigkeit* und leichter *Übelkeit* leidet. Den Ausgangspunkt dieser leichteren Beschwerden haben wir in einer anormalen Erregung der vegetativen Centren im Hirnstamme zu suchen.

Bei ungefähr 60% aller Schwangeren stellt sich *morgendliches Erbrechen*, meist im nüchternen Zustand, unter leichtem Würgen Entleerung einer zähen Flüssigkeit ein; in anderen Fällen tritt das *Erbrechen häufiger* auf, stellt sich auch während des Tages und nach Nahrungsaufnahme ein und belästigt dadurch die Frauen schon in etwas höherem Grade. Da jedoch diese Erscheinungen nur in den ersten Wochen und Monaten der Schwangerschaft vorhanden zu sein pflegen, tritt dadurch eine ernstliche Schädigung von Mutter und Kind nicht ein.

Von diesen leichten Formen des Erbrechens gibt es nun fließende Übergänge zu der richtigen

c) *Hyperemesis gravidarum oder dem unstillbaren Erbrechen der Schwangeren.*

Man hat diesen Zustand lange als rein psychogen entstanden angesehen (KALTENBACH, AHLFELD) und es gibt auch heute noch zahlreiche Ärzte, die an der rein nervösen Entstehung festhalten. Es kann auch keinem Zweifel unterliegen, daß seelische Vorgänge als solche, wie Ekel, Wunsch der Schwangerschaftsunterbrechung, Abneigung gegen das zu erwartende Kind, Aufregung usw. gelegentlich einmal allein schon ein Erbrechen bei den dazu disponierten Menschen auslösen können. Allein es wäre absurd anzunehmen, daß mehr als die Hälfte aller schwangeren Frauen in einem solch psychischen Zustande sich befinden. Es ist fraglos, daß durch die chemischen und physiko-chemischen Umstellungen, die in den ersten Monaten der Schwangerschaft eintreten, zum Teil vielleicht noch durch die hormonalen Wirkungen des Corpus luteum, der Hauptsache nach durch die Placenta bedingt, das Brechzentrum in einen erhöhten Erregungszustand versetzt und dadurch „sensibilisiert“ wird. Ein solches *sensibilisiertes Brechzentrum* kann naturgemäß auch durch exogene und endogene Einflüsse und psychische Vorstellungen leichter erregt werden als sonst und was therapeutisch wichtig ist, durch die vom Arzt geübte psychische Behandlung stark beeinflußt werden. Auch mit einer reinen Neurose des Magenvagus ist die Erscheinung des Schwangerschaftserbrechens und der Hyperemesis nicht befriedigend zu erklären. Ohne eine Erregung des Vagus kann der Brechakt, wie die Experimente von MILLER lehren, zwar nicht zustande kommen; allein die Übererregbarkeit wird im Vagus ebenso wie im Brechzentrum erst durch die veränderte hormonale Zusammensetzung des Blutes und den veränderten Ernährungszustand der Nervensubstanz ausgelöst, kurz, die Vorgänge müssen in ihrem Wesen als toxisch aufgefaßt werden. In diesem Sinne spricht auch der Ausfall der Untersuchungen, die man in der neueren Zeit über die Funktion der Leber, speziell über das Verhalten des Bilirubins angestellt hat. Die Untersuchungen von EUFINGER und BADER, von HERRMANN und KORNFELD ergeben, daß bei der Hyperemesis die Menge des Bilirubins im Blute weit über die in der normalen Schwangerschaft gefundenen Werte gesteigert ist und daß, wie EUFINGER und BADER zeigen konnten, auch die direkte HYMANS van der BERGHschen Bilirubinprobe stark positiv ausfällt, eine Erscheinung, die man allgemein als den Ausdruck einer toxischen Leberschädigung auffaßt. Auch finden sich häufig Übergänge von den leichten Formen der Emesis und Hyperemesis zu den schweren das Leben bedrohenden Symptomenkomplexen, die von jeher als toxisch angesprochen werden. In diesen schweren Fällen finden wir Ausscheidungen von Acetessigsäure und Betaoxybuttersäure, der Reststickstoff ist erheblich vermehrt, es werden mehr oder minder beträchtliche Mengen von Eiweiß durch die Nieren ausgeschieden. Diese Fälle sind es auch, die im klinischen Bilde ausgesprochene Leberschädigungen mit Auftreten von Icterus (Icterus gravis) zeigen oder die in die akute gelbe Leberatrophie übergehen. Erwischt man in diesen Fällen noch den richtigen Augenblick, ehe irreparable Zustände in den lebenswichtigen Organen, namentlich der Leber, aufgetreten sind und schreitet zur künstlichen Unterbrechung der Schwangerschaft, so gehen die Vergiftungserscheinungen meist innerhalb weniger Tage völlig zurück.

d) *Motilitätsstörungen der Gallenwege.*

WESTPHAL hat durch eingehende Prüfungen mittels der Pilocarpinprobe nachgewiesen, daß in der Schwangerschaft schon in den ersten Monaten feststellbar eine *gesteigerte Erregbarkeit des Vagus* vorhanden ist und daß sehr leicht ein Krampf des Oddisphincters ausgelöst werden kann. Es kann keine Frage sein, daß eine Reihe von krampfartigen Schmerzen, die Schwangere im rechten

Hypogastrium empfinden, mit *Krampfzuständen der Gallenwege* zusammenhängen. Die veränderte Blutbeschaffenheit während der Schwangerschaft, die veränderte Zusammensetzung der Galle führen zu Ernährungsstörungen in der Gallenblasenwand und disponieren zur Bildung von Gallenstauung (Cholestase) und *Gallensteinen*. Während diese Veränderungen sehr häufig für die Trägerinnen symptomlos verlaufen, löst die gesteigerte Erregbarkeit des Vagus *Zusammenziehungen der Gallenwege* aus und verursacht ziehende Schmerzen im Hypogastrium oder hat einen typischen Kolikanfall zur Folge.

#### e) *Motilitätsstörungen des Darmes.*

Bei vielen Frauen, die vorher ganz geregelten Stuhlgang hatten, stellt sich in der Schwangerschaft eine mehr oder minder *hartnäckige Obstipation* ein, und zwar zeigt sich diese Erscheinung häufig schon in den ersten Wochen, wo von einem mechanischen Druck des Uterus auf den Mastdarm noch keine Rede sein kann. Wir müssen daraus schließen, daß die Ursache der Obstipation in einer verminderten Innervation des Colons und des Mastdarms zu suchen ist (*atonische Verstopfung*); gelegentlich kann es auch zu *spastischen* Obstipationen kommen. Auch ist keine Frage, daß wir während der Schwangerschaft häufiger, als durch rein mechanische Kompression erklärt werden kann, *Ileus* beobachten, offenbar deshalb, weil der atonische Darm die Kotsäule zu wenig energisch vorwärts schiebt.

Umgekehrt kann man, wenn auch recht selten, *gehäuften Entleerungen* durch erhöhte Peristaltik des Darmes beobachten.

## 2. Das cardiovasculäre System.

Es wurde bereits bei der Besprechung der physiologischen Schwangerschaftsveränderungen betont, daß bei der Frau das *Vasomotorensystem* besonders labil eingestellt ist, daß die in der Schwangerschaft eintretenden gewaltigen Wachstumsvorgänge und die veränderte Blutversorgung starke Änderungen im kardiovasculären Apparat zur Voraussetzung haben und die Art der Veränderungen kurz besprochen. Man kann verstehen, daß bei einem System, das durch die Schwangerschaftsvorgänge so stark in Anspruch genommen wird, nicht selten Störungen auftreten.

Am *Herzen* sieht man manchmal in der Schwangerschaft eine starke Beschleunigung oder eine Unregelmäßigkeit in der Herzaktion eintreten. Als Ursache der *Tachykardie* läßt sich öfters eine BASEDOWSche Krankheit nachweisen, in anderen Fällen wird jedoch jedes Zeichen einer bestehenden Thyreose vermißt und die Ursache der Herzstörung ist in anderen, des genauen nicht immer festzustellenden Veränderungen zu suchen. Im Wochenbett ist sehr häufig eine nicht unbeträchtliche *Bradykardie*, manchmal bis zu 48 Schlägen in der Minute, festzustellen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man die Ursache der Herzschlagverlangsamung in der Einwirkung der bei der Rückbildung des Uterus entstehenden Stoffwechselprodukte sucht.

Die größte Labilität zeigt fraglos der *Gefäßapparat und das Vasomotorensystem*. Ich möchte zwei Störungen des Vasomotorensystems in der Schwangerschaft unterscheiden: erstens die essentiellen, nur durch die Schwangerschaft bedingten vasomotorischen Störungen und zweitens die im Gefolge einer Gestose auftretenden vasomotorischen Störungen.

#### a) *Essentielle vasomotorische Störungen in der Schwangerschaft.*

In den ersten Monaten der Schwangerschaft kann man häufig als einziges Symptom vasomotorische Störungen beobachten, die eine unverkennbare *Ähnlich-*

keit mit den im Klimakterium auftretenden Gefäßkomplexen haben. Die Symptome äußern sich in *Hitzegefühl und Wallungen*, manchmal auch leichtem Frieren und Frösteln bei Frauen, die vorher nie unter ähnlichen Beschwerden gelitten haben. Umgekehrt kommt es vor, daß Frauen, die vorher nie vasomotorische Störungen gezeigt haben, mit Eintritt der Schwangerschaft *andauernd an kalten Füßen und Händen* leiden. In der Mitte der Schwangerschaft verschwinden die Beschwerden meist. Die Symptome können sich mit jeder neuen Schwangerschaft recidivierend einstellen. Manchmal sieht man auch eine günstige Beeinflussung von vasomotorischen Beschwerden. So kann man sehen, daß Frauen, die vorher an vasomotorischen Störungen gelitten hatten, in der Schwangerschaft namentlich in den letzten Monaten die Symptome völlig verlieren, die erst nach dem Wochenbett wiederum aufzutreten pflegen.

Als eine Störung des Vasomotorensystems muß man auch den *essentiellen Hochdruck* ansprechen, sofern nicht eine andere Ursache für sein Auftreten aufzufinden ist. Man kann manches Mal bei anscheinend völlig gesunden Schwangeren in den letzten Monaten eine Erhöhung des Blutdrucks bis 160 mm Quecksilber Hg feststellen, ohne daß sonstige Anzeichen einer Toxikose sich feststellen ließen. Es handelt sich vielfach um jugendliche, in den 20 er Jahren stehende Personen. Die Blutdruckerhöhung verschwindet regelmäßig nach der Geburt. Man muß annehmen, daß im Blute Stoffe enthalten sind, die in breiten Gebieten des Gefäßsystems eine Vasokonstriktion herbeiführen.

#### b) *Symptomatische vasomotorische Störungen.*

Sehr viel häufiger als die essentiellen Formen der vasomotorischen Störungen finden wir Unregelmäßigkeiten im Verhalten des Vasomotorensystems bei Gestosen. Man hat die Bedeutung dieser Vasomotorenstörung sogar so hoch eingeschätzt, daß man in ihnen die primäre Ursache der Eklampsie gesehen hat (VOLHARD, ZANGEMEISTER, HINSELMANN). Es kann in der Tat kein Zweifel bestehen, daß Störungen der Vasomotoren in Form von Gefäßkrämpfen bei Eklampsie häufig vorhanden sind. HINSELMANN konnte bei 80% der Eklamptischen Angiospasmus der kleinsten Hautgefäße mittels der Capillarmikroskopie feststellen, während er bei gesunden Schwangeren nur in 60% Angiospasmen- und zwar nur in leichterer Form sah. Bei der Eklampsie und Präeklampsie finden sich ferner in den meisten Fällen recht beträchtliche Blutdruckerhöhungen; Werte von 200 mm und mehr sind durchaus keine Seltenheit.

Die Ursache der vasomotorischen Störungen und des erhöhten Blutdrucks haben wir in dem veränderten chemischen und physiko-chemischen Zustande des Blutes zu suchen. Eine einfache Übererregbarkeit des Vasomotorenzentrums, wie z. B. HINSELMANN annimmt, vermag die komplizierten Vorgänge nicht befriedigend zu erklären. Welcher Art die Stoffe sind, die den Blutdruck erhöhen, läßt sich heute noch nicht mit aller Sicherheit sagen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dabei die normalen, den Blutdruck erhaltenden Hormone (Adrenalin und Pituitrin) eine Rolle spielen. Wahrscheinlicher ist es aber, daß es bestimmte, durch den erhöhten und gestörten Eiweißzerfall (verschleppte Chorionepithelien, Zerfall zahlreicher körpereigener Zellen) gebildete Stoffe sind, die stark auf die Vasokonstriktoren einwirken. HUSSY und LABHARD fanden bei der Prüfung des Blutes von Eklamptischen, Kranken mit Nephropathie und Hyperemesis, daß das Blut dieser Personen bei dem Durchströmungsversuch die überlebenden Gefäßwände stärker zur Zusammenziehung bringt als das Blut von gesunden Schwangeren. Sie kommen unter Berücksichtigung aller Umstände zu dem Schluß, daß es sich bei diesen auf die Gefäßwände wirkenden Stoffen um biogene Amine handeln muß. THEODOR, der die Versuche nachgeprüft hat, konnte die

Ergebnisse von HUSSY nur zum Teil bestätigen und findet die Untersuchungsmethoden so schwierig und in den Resultaten zu unsicher, um sichere Rückschlüsse aus ihr zu ziehen. Bei der Blutdrucksteigerung spielt auch das Verhalten der Kolloide des Serums eine Rolle; darauf weisen die Untersuchungen von WESTPHAL hin, der gezeigt hat, daß die Höhe des Blutdrucks von dem Verhalten des Euglobulins zu dem Cholesterin beeinflußt wird.

### 3. Die Störungen der übrigen Anteile des vegetativen Nervensystems.

Die Störungen, die wir an den übrigen von den vegetativen Nerven versehenen Organen und Organsystemen beobachten, sind weniger häufig und haben eine minder große Bedeutung.

Am *Respirationstraktus* wird manchmal durch die Schwangerschaft ein bronchiales Asthma ausgelöst, oder ein bestehendes wesentlich verstärkt.

Im *Harnsystem* kommen atonische Zustände, ähnlich wie wir das am Darm gesehen haben, öfters vor. So kommt die Erweiterung der Harnleiter und des Nierenbeckens, die sich bei Hochschwangeren fast regelmäßig findet, nicht nur durch den mechanischen Druck des graviden Uterus zustande, sondern ist sicher zum Teil durch verminderte Innervationsstärke bedingt (STOECKEL).

Besonders bedeutungsvoll sind die *Störungen in der Innervation der weiblichen Genitalien*; hängt doch mit der Innervationsstärke dieser Organe der Verlauf der Wehentätigkeit und der Geburt zusammen. Auf diese Frage kann jedoch hier nicht weiter eingegangen werden.

Man nimmt an, daß auch der Tonus der *quergestreiften Muskulatur* durch das Gleichgewicht von Sympathicus und Parasympathicus bewirkt wird. In der Schwangerschaft können wir, wie Verf. in planmäßigen Untersuchungen feststellen konnte, bei 80% aller Schwangeren eine starke neuromuskuläre *Übererregbarkeit* feststellen, die gegen Ende der Schwangerschaft zunimmt, unter der Geburt ihren Höhepunkt erreicht (K.S.Z. häufig nur 0,2 Milliampère) und im Wochenbett langsam wieder zur Norm zurückkehrt. Bei weiterer Steigerung kann es zum Ausbruch einer echten Tetanie kommen.

Die Schwangerschaft disponiert fraglos zur Entstehung der Tetanie. Auch ist der Verlauf der Tetanie während der Gravidität schwerer als außerhalb dieses Zustandes.

In der Schwangerschaft können wir auffällig häufig Störungen der *vegetativen Zentren im Hirnstamm* beobachten, die die „Allgemeingefühle“ auslösen. Es gibt kaum eine Schwangere, zumal in den ersten Wochen und Monaten, bei der nicht das eine oder andere Mal Störungen des Appetits, Übelkeit usw. vorhanden wären; bei vielen steigern sich die unangenehmen Empfindungen zu einem richtigen Ekel, namentlich gegen bestimmte Speisen und Gerüche. In anderen Fällen werden bei Schwangeren durch die veränderte Reizung der vegetativen Zentren infolge der hormonalen Veränderungen andersgeartete Geschmacksempfindungen ausgelöst. Hierher gehören besonders die bekannten „Gelüste“ Schwangerer.

## II. Schwangerschaftstoxikosen, bei denen vorwiegend ein Organ oder Organsystem befallen ist.

Es ist eine Erfahrung, daß die chemischen und physiko-chemischen Umstellungen, die in der Schwangerschaft auftreten, mit besonderer Vorliebe an bestimmten Organen sich äußern und zur Ausbildung krankhafter Störungen führen. Es spielt bei der Lokalisation des Krankheitsprozesses natürlich in

erster Linie die Konstitution des betreffenden Individuums die Hauptrolle. Andere, endogene und exogene Einflüsse treten im Vergleich zu der konstitutionellen Minderwertigkeit an Bedeutung zurück.

### 1. Die Schwangerschaftsdermatopathien.

Wenn naturgemäß auch bei einer Schwangeren alle möglichen Hautkrankheiten vorkommen können, gelegentlich durch den Zustand sogar ausgelöst oder seltener gebessert und geheilt werden, so treten in der Schwangerschaft noch mit besonderer Vorliebe vor allem drei Formen von Dermatosen in die Erscheinung.

a) Der *Pruritus*. Es stellt sich meist in den letzten Monaten der Schwangerschaft ein heftiger Juckreiz an den äußeren Genitalien, der gelegentlich auch auf kleinere und größere Partien des übrigen Körpers übergreifen kann, ein. Die Beschwerden gehen nach Ausstoßung des Kindes in der Regel prompt zurück.

b) Die starke Erregbarkeit des Vasomotorensystems und die großen Veränderungen an den Capillaren während der Schwangerschaft erklären es, daß gerade die *urticaria- und erythemähnlichen Exantheme* besonders häufig sich finden. Ihre Abhängigkeit von den großen Umstellungen geht daraus hervor, daß sie nach der Geburt im Wochenbett rasch verschwinden und häufig bei Wiedereintritt einer Schwangerschaft erneut auftreten.

c) Die wichtigsten Hauterkrankungen in der Schwangerschaft sind die *Herpesformen*. Herpes labialis, aber auch Herpes an verschiedenen anderen Stellen des Körpers sind eine recht häufige Erscheinung, und zwar nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch recht häufig im Wochenbett und nach Aborten, auch dann wenn jegliche Temperaturerhöhung fehlt. Wenn die Annahme richtig ist, daß die Erreger des Herpes ein subvisibles filtrierbares Virus darstellen, so müßte man aus dem häufigen Auftreten des Herpes in Schwangerschaft und Wochenbett den Schluß ziehen, daß die Schwangeren und Wöchnerinnen humorale Umstellungen erfahren, die das Angehen dieser Erreger begünstigen oder deren Eindringen in den Körper ermöglichen.

Besonders gefährlich ist die *Impetigo herpetiformis*, die fast nur bei Schwangeren auftritt und durch fortschreitende Blasenbildung auf allen Teilen der Haut in den meisten Fällen zum Tode führt. Beginnende Formen kann man durch Einspritzen von Serum gesunder Schwangerer, durch Pferdeserum oder manchmal auch durch Ringersche Lösung zur Abheilung bringen. Bei fortgeschrittenen Fällen kann nur noch die Unterbrechung der Schwangerschaft den tödlichen Ausgang hintenanhalten.

### 2. Hepatopathien.

Es ist leicht verständlich, daß ein Organ wie die Leber, die wir als die Hauptwerkstätte des Stoffwechsels und als das wichtigste Entgiftungsorgan des Körpers ansehen, durch die großen chemischen und physiko-chemischen Umstellungen der Schwangerschaft besonders leicht in Mitleidenschaft gezogen wird. Je mehr man auf Störungen in der Funktion der Leber achtet, desto häufiger findet man funktionelle und morphologische Veränderungen, und desto größer wird man die Bedeutung, die die Leber bei der Entstehung der Schwangerschaftstoxikosen hat, einschätzen. Wenn man den Bilirubingehalt des Blutes genau bestimmt, so kann man feststellen, daß bei den meisten Formen der Hyperemesis der Bilirubingehalt des Blutes weit über die normalen Schwangerschaftswerte hinaus erhöht ist und daß auch die direkte HYMANS v. D. BERGHSche Bilirubinprobe, die im allgemeinen als der Ausdruck einer Schädigung der Leberzellen angesehen wird, positiv ausfällt und nicht selten auch leichter Ikterus festzustellen ist.

Bei den Fällen von Hyperemesis, die tödlich ausgingen und zur Autopsie kamen, wurden stets mehr oder minder schwere Schädigungen der Leber gefunden. Nach den Untersuchungen von SCHMORL, LUBARSCH, FAHR usw. fehlen bei der Eklampsie, sofern nur sorgfältige mikroskopische Untersuchungen vorgenommen werden, Leberveränderungen niemals. Vor allem sind Thrombosierungen der Capillaren ein regelmäßiges Vorkommnis, manchmal in so ausgedehntem Maße, so daß mehr oder minder große Partien der Leber der hämorrhagischen oder anämischen Nekrose verfallen.

Wenn bei der Hyperemesis und bei der Eklampsie die Leberveränderungen nur einer der vielen bei diesen Krankheiten vorhandenen Befunde sind, so steht es bei den nunmehr zu besprechenden Formen der Leberschädigung anders. Hier ist die Leber ausschließlich oder doch vorwiegend angegriffen. Das ist der Fall bei der toxischen Leberentartung und bei der akuten gelben Leberatrophie.

Bei der *toxischen Leberentartung* (HEINRICHSBORFF) findet sich eine diffuse Verfettung der Leberzellen an der Peripherie der Läppchen, manchmal auch Nekrosen. Dagegen sind die gegen das Zentrum gelegenen Zellen verhältnismäßig gut erhalten. Man findet diese Form der Leberschädigung meist bei dem klinischen Krankheitsbild, das man auch als *Icterus gravis gestationis* bezeichnet hat. Die *leichteren Formen* des toxischen Schwangerschaftsikerus gehen gewöhnlich gut vorüber. Die Gelbsucht kann wochen- und monatelang bestehen, ohne daß dadurch das Befinden der Mutter, wenn man von der Gelbfärbung und einem gewissen Juckreiz absieht, ernstlich gestört ist. Das Kind freilich wird meist vorzeitig und nicht lebensfähig ausgestoßen. Nicht selten *rezidiviert der Icterus* bei Eintritt einer erneuten Schwangerschaft. Bei den *schweren Formen* des toxischen Schwangerschaftsikerus sind meist noch andere Symptome, Blutveränderungen, Erbrechen, Nierenveränderungen usw. vorhanden, doch kann gelegentlich der Icterus nicht nur das vorherrschende, sondern fast das einzige Symptom sein.

Die Hälfte der Frauen, die an *akuter gelber Leberatrophie* erkranken, befinden sich im schwangeren Zustand. Es wirkt also die Schwangerschaftsumstellung in diesem Falle ganz ähnlich auf die Leber ein, wie wir das von wohl charakterisierten Giften, wie Arsen, Phosphor, Pilzgiften, kennen, die bei nicht schwangeren Personen gelegentlich einmal die gelbe Leberatrophie auslösen. Bei der akuten gelben Leberatrophie verfallen die Leberzellen der Nekrose, am stärksten meist in zentral gelegenen Zellen der Acini. Die Nekrose erstreckt sich meist auf sämtliche Acini, das ganze Organ erfährt dadurch eine mehr oder minder ausgesprochene Schrumpfung.

Das wichtigste klinische Symptom ist der *Icterus*. Wenn ein Icterus in der Schwangerschaft auftritt, so wird man natürlich zuerst stets an eine der gewöhnlichen Ursachen der Gelbsucht (Gallensteine, Entzündungen der Gallenblase, Neubildungen der Leber, Duodenalkatarrh usw.) denken. Auch muß man sich darüber klar sein, daß bei Schwangeren, wie bereits bei den vegetativen Störungen der Gallenwege erwähnt, der Gallenabfluß durch spastische Zusammenziehungen der Gallenwege behindert sein und so eine *Stauungsgallenblase* (*Cholestase*) entstehen kann. Wenn man jedoch diese Ursache ausschließen kann und wenn der Icterus trotz eingeleiteter Therapie weiter besteht, so sei man gegen den Icterus sehr skeptisch und denke stets an die Möglichkeit, daß sich daraus eine schwere toxische Leberentartung oder gar eine akute gelbe Leberatrophie entwickeln könne. Wenn einmal durch die Untersuchung der Leberfunktion, namentlich der direkten HYMANS v. D. BERGHSchen Bilirubinprobe feststeht, daß eine ernstliche Störung der Tätigkeit der Leberzellen vorhanden ist, so muß

man, da die Prognose bei dem voll entwickelten Krankheitszustand ganz ungünstig ist, die Schwangerschaft unterbrechen, wenn überhaupt noch Hilfe erzielt werden soll.

### 3. Hämatopathien.

In der normalen Schwangerschaft kann man regelmäßig folgende zwei Beobachtungen machen: 1. Das erythrocytenbereitende Organ des Erwachsenen, das Knochenmark, befindet sich in einem Zustand gesteigerter Tätigkeit, der an der starken Hyperämie des Gewebes zu erkennen ist. Im Blute sind verschiedene Formveränderungen (Jugendformen, unregelmäßige Gestalt der Erythrocyten, Polychromatie) nachzuweisen, die auf eine gesteigerte Tätigkeit des Knochenmarkes hinweisen. Wir müssen daraus auf eine vermehrte Bildung von roten Blutkörperchen in den hämatopoetischen Apparaten schließen. 2. Die starke Ansammlung von Farbstoff in der Milz und in der Leber, der Zerfall roter Blutkörperchen an der Oberfläche der Placenta und die nicht allzu selten festzustellende Hämoglobinämie und Hämoglobinurie sind ein Beweis dafür, daß in der Schwangerschaft auch ein *stärkerer Zerfall* von roten Blutkörperchen stattfindet.

Der gesunde, in seinen blutbereitenden und -zerstörenden Apparaten gefestigte Organismus vermag diese Mehrarbeit ohne Störung zu leisten. Der Körper jedoch, der in dieser Beziehung durch Veranlagung oder konditionelle Einflüsse weniger günstig gestellt ist, wird leicht Schaden nehmen. Man kann drei Formen von Schädigung des roten Blutbildes durch die Schwangerschaft unterscheiden:

#### a) *Perniciosoähnliche Schwangerschaftsanämie* (ESCH).

Wie durch Gifte, Infektionen, schwere Blutungen eine schwere, von der echten perniziösen BIERMERSchen Anämie nur schwer zu unterscheidende Schädigung der roten Blutkörperchen eintreten kann, so verursacht manchmal die cellulär-humorale Umstellung der Schwangerschaft eine Veränderung des roten Blutbildes, die mit den bei der BIERMERSchen Anämie erhobenen morphologischen Blutbefunden größte Ähnlichkeit hat. Während aber die Kranken an einer BIERMERSchen perniziösen Anämie rettungslos zugrunde gehen, heilt die perniciosoähnliche Schwangerschaftsanämie nach der Geburt und dem Wegfall der sie verursachenden Schädigung meist von selbst aus. Auch durch die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft gelingt es, wenn die Krankheit noch im Fortschreiten begriffen ist, eine weitere Schädigung des roten Blutbildes hintenzuhalten und die Krankheit in der Regel zur Ausheilung zu bringen. Um jedoch den richtigen Zeitpunkt zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt zu finden, bedarf jede starke, in der Schwangerschaft auftretende Anämie einer genauen Beobachtung und erfordert sehr sorgfältige mikroskopische Untersuchung der roten Formelemente.

#### b) *Die Schwangerschaftsthrombopenie.*

Es scheint, daß auch die Thrombopenie gelegentlich einmal durch eine Schwangerschaftsschädigung ausgelöst werden kann. Bei diesem Krankheitsbild ist die Zahl der Blutplättchen außerordentlich vermindert, es versagen also die Thrombocyten bereitenden Apparate (Knochenmark). Es treten zahlreiche kleinere und größere Blutergüsse in der Haut und in den parenchymatösen Organen ein, die in vielen Fällen den Exitus herbeiführen.

c) *Die essentielle Schwangerschaftshämolyse.*

Es kommen in der Schwangerschaft Fälle vor, bei denen eine Hämolyse der roten Blutkörperchen auftritt. Man findet im Blute reichlich roten Farbstoff (Hämoglobinämie). Ist die Menge des Hämoglobins im Blut sehr groß, so tritt der Farbstoff auch durch die Nieren in den Harn über und es kommt zur Hämoglobinurie. Wir sehen also eine Zerstörung der roten Blutkörperchen, wie wir sie durch bekannte Gifte, wie Kalium chloratum, Saponin, beim Schwarzwasserfieber usw., beobachten. Solche Fälle von Hämoglobinämie und Hämoglobinurie sind von BRAUER, MEINHOLD beschrieben worden. Ich selbst habe einen ähnlichen Fall beobachtet. Geringere Grade von Hämolyse sieht man nicht selten auch bei der Hyperemesis und bei Eklampsie, manchmal kommt die Hämoglobinämie und Hämoglobinurie kombiniert mit einer Leberschädigung vor. Wenn der Zerfall der roten Blutkörperchen stark ist, so kommt es meist auch zur Entwicklung eines Ikterus. Meist kommt es zur vorzeitigen Ausstoßung des Kindes. Nach der Geburt verschwindet die Hämoglobinurie, die Mutter erholt sich rasch wieder vollständig.

Anders bei der *paroxysmalen* Schwangerschaftshämoglobinurie, von der Verfasser zwei Fälle veröffentlicht hat. Es setzt der Zerfall der roten Blutkörperchen nach wenig bestimmten Prodromalbeschwerden ganz akut in ausgedehntem Maß ein, der Urin ist tiefschwarz, es kommt meist zu einer Leberschädigung mit Ikterus, nicht selten mit Auftreten von Leucin und Tyrosin im Urin, die Kranken verfallen rasch und gehen in kurzer Zeit zugrunde. Es scheint, daß Genuß von Chinin den letzten Anstoß zum Zerfall abgeben kann. In den beiden von mir beobachteten Fällen waren 1,5 bis 2 g Chinin gegeben worden.

Bei der essentiellen Schwangerschaftshämolyse ist die Hämoglobinämie und -urie häufig das einzige oder wenigstens ganz im Vordergrund stehende Symptom. Wir müssen annehmen, daß in diesen Fällen im Blute ein Gift kreist, daß die Auflösung der roten Blutkörperchen bewirkt, wie wir das von gewissen Giften, wie Saponin, Kali chloricum, Nitrobenzol, kennen. R. FREUND und MOHR konnten aus der Placenta Eklamptischer das ölsäure Natrium isolieren, das die roten Blutkörperchen auflöst. Da bei der Eklampsie nicht selten eine Hämoglobinämie sich findet, so kann man mit FREUND und MOHR in der Tat daran denken, daß ein ähnlicher Stoff in diesen Fällen im Blute zirkuliert. Doch ist darüber noch nichts Sicheres bekannt. Der bei der Hämolyse sich bildende Farbstoff ist nicht das gewöhnliche Oxyhämoglobin, sondern besteht, wie die spektralanalytischen Untersuchungen gezeigt haben, der Hauptsache nach aus Hämatin, teilweise auch Methämoglobin. KUTZ hat einen Fall beschrieben, in dem es in der Schwangerschaft zur Bildung von Hämatoporphyrin kam, begünstigt vielleicht durch Verabreichung von Chinin und Veronal.

Bei der Hämolyse des mütterlichen Blutes muß man auch an einen *Einfluß des Kindes* denken. Aus den Erfahrungen bei den Bluttransfusionen wissen wir, daß die Menschen verschiedenen Blutgruppen angehören und daß die eine Blutart unter Umständen auf ein anderes Individuum übertragen dort Hämolyse und Agglutination der roten Blutkörperchen bewirkt. Wenn das Kind durch den Einfluß des Vaters zu einer ungünstigen Blutgruppe gehört und wenn die Hämolyse und Agglutinine vom Fetus auf die Mutter übergehen, so könnte es zu einer Zersetzung des mütterlichen Blutes kommen; doch müssen erst genauere Untersuchungen vorgenommen werden, um das Vorkommen eines solchen Ereignisses sicherzustellen.

Auch zum Auftreten von *hämorrhagischen Diathesen* scheint die Schwangerschaft zu disponieren. Schon normalerweise besteht eine erhöhte Durchlässigkeit

der Capillaren für rote Blutkörperchen. Das beweist der häufig positive Ausfall des Endothelsymptoms und das häufige Auftreten von petechialen Blutungen in der Schwangerschaft und besonders unter der Geburt in der Haut des Gesichtes und des Halses und größerer Blutungen in der Conjunctiva des Auges.

#### 4. Osteopathien.

Von den pathologischen Veränderungen an Knochen und Gelenken kommt hauptsächlich die *Gestationsosteomalacie* in Betracht. Die Mutter bedarf während der Schwangerschaft wegen des großen Bedarfes des Fetus — es gehen etwa 34 g Calcium im Verlaufe der Schwangerschaft auf den Fetus über — sehr viel Calcium. Der gesunde Organismus vermag diese Mehrarbeit störungslos zu leisten. In wenigen Fällen sehen wir jedoch eine Verarmung der Knochen an Calcium eintreten. Der Grund ist sicherlich nicht darin zu erblicken, daß die Nahrung zu wenig Calcium enthält, es liegt vielmehr eine Unfähigkeit des Körpers vor, den mit der Nahrung angebotenen oder in den Kreislauf aufgenommenen Kalk richtig zu verwerten. Wir können auf Grund therapeutischer Erfahrungen mit ziemlicher Sicherheit sagen, daß dasjenige endokrine Organ, das wahrscheinlich primär seinen Dienst versagt, das Ovar ist. Denn wir wissen aus zahlreichen Erfahrungen, daß durch die Kastration (FEHLING) eine bestehende Gestationsosteomalacie fast immer geheilt wird, und zwar erfolgt die Heilung auch in den Fällen, in denen die Schwangerschaft nach Entfernung der Keimdrüsen erhalten geblieben ist. Es ist aber nicht nur der Eierstock, es scheinen auch noch andere Drüsen mit innerer Sekretion in Mitleidenschaft gezogen zu sein (Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebenniere, Hypophyse). Jedenfalls ist es auffällig, daß durch Einspritzung von Adrenalin und Hypophysin die Schmerzen erheblich gebessert werden können, manchmal auch eine günstige Beeinflussung des Knochenprozesses zu beobachten ist. Gute therapeutische Erfolge werden bei der Osteomalacie gleichwie bei der Rachitis bekanntlich auch durch Verabreichung von Phosphor erzielt. Man sieht, es spielen hierbei nicht nur die Hormone sondern auch die Ionenkonzentration und vielleicht auch die Vitamine der Nahrung mit eine Rolle.

#### 5. Neuro- und Psychopathien.

Daß die großen chemischen und physiko-chemischen Umstellungen des Blutes und der Zellen während der Schwangerschaft auch für die Ernährung und Funktion des cerebros spinalen Nervensystems nicht ohne Bedeutung sind, ist leicht verständlich. Den Einfluß auf das vegetative Nervensystem haben wir bereits früher genauer besprochen.

Am häufigsten sind die *peripheren Nerven*, und zwar die *sensiblen* häufiger als die *motorischen*, in ihrer Funktion und in schweren Fällen auch in ihrer morphologischen Struktur geschädigt. Abnorme Reizung der sensiblen Nerven in Form von Parästhesien, Hyperästhesien und Neuralgien sind in der Schwangerschaft eine recht häufige Erscheinung. Besonders lästig sind die *Neuralgien* an den verschiedenen Nervengebieten. Mit besonderer Vorliebe werden die Zahnerven, ohne daß eine Caries oder andere Veränderungen an den Zähnen nachzuweisen wären, befallen (Odontalgien). Aber auch die Nerven der Haut, insbesondere der Beckengegend sind häufig Sitz dieser Beschwerden. Wenn die Schmerzen lange bestehen bleiben, werden nicht selten auch die *motorischen* Fasern befallen. Bei schwereren Schädigungen kommt es zur Ausbildung einer richtigen *Neuritis*, bei der man in den schwereren Fällen bei genauer mikroskopischer Untersuchung auch histologische Veränderungen an der Nervensubstanz nachweisen kann. Von der Neuritis werden wohl am häufigsten die

Nerven der Beckengegend und der unteren Extremitäten befallen. Die Schmerzen und Lähmungen können hier natürlich auch durch Druck des kindlichen Körpers, im Wochenbett durch entzündliche infektiöse Prozesse im Beckenbindegewebe zustande kommen. Es ist aber keine Frage, daß sowohl in der Schwangerschaft als auch im Wochenbett einzig und allein durch die chemischen und physiko-chemischen Umstellungen des Blutes die geschilderten Beschwerden auftreten können.

Eine Reihe anderer Nervenerkrankungen erfahren durch die Gestationsvorgänge eine *Verschlechterung*. So ist es bekannt, daß die multiple Sklerose häufig erst durch eine Schwangerschaft manifest wird oder daß eine bereits bestehende durch eine Gravidität wesentlich verschlechtert wird.

Es ist eine täglich zu machende Erfahrung, daß Schwangere sich vielfach in einem *labileren psychischen Gleichgewichtszustande* befinden als Frauen im nichtschwangeren Zustande. Diese erhöhte Reizbarkeit äußert sich in einer Launenhaftigkeit, Überempfindlichkeit, Verdrießlichkeit, Verstimmung, Weinerlichkeit usw. Unter der Geburt ist eine starke Aufregung und eine Abschwächung des klaren Bewußtseins eine häufige Erscheinung. Seltener kommt es sogar zu einem akuten transitorischen Irresein. Am häufigsten findet man Verwirrungs- und Aufregungszustände im Anschluß an eine Eklampsie. Doch sind alle diese Psychosen nur kurz und vorübergehend, auch die nach Eklampsie dauern meist nur einige Tage oder Wochen.

Schwangerschaft, Wochenbett und Lactation *disponieren* zweifellos auch zum Ausbruch der *typischen Psychosen*. Es bereiten also die in diesen Phasen der Generationsvorgänge auftretenden chemischen und physiko-chemischen Veränderungen der Zellen und des Blutes den Boden zum Ausbruch von Psychosen vor; eine der Schwangerschaft oder dem Wochenbett spezifische Psychose, wie man früher gemeint hat, gibt es nicht.

### III. Oedemo-nephrotischer und eklamptischer Symptomenkomplex.

Während bei den bisher besprochenen Krankheiten die Schwangerschaft nur die Rolle des Agent provocateur spielt und die Krankheit auch durch andere Einflüsse ausgelöst werden kann, handelt es sich bei dem nunmehr zu besprechenden Krankheitsbild um einen für die Schwangerschaft in weiten Grenzen spezifischen Symptomenkomplex, d. h. es kommen viele bei dem Krankheitsbild zu beobachtende Symptome wohl auch bei anderen Krankheiten vor, allein sie stellen in ihrer Gesamtheit einen Komplex dar, wie er in gleicher Ausbildung nur während der Schwangerschaft und durch die Schwangerschaft beobachtet wird. Es handelt sich dabei um Krankheiten, die fast ausschließlich nur in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Frühwochenbett auftreten, dagegen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft fast nie getroffen werden; nur wenn der Uterus eine Blasenmole beherbergt, tritt der Symptomenkomplex bereits in der ersten Hälfte der Schwangerschaft auf. Das klinische und anatomisch-pathologische Bild der in den letzten Monaten der Schwangerschaft auftretenden Toxikosen ist sehr wechselnd und bunt. Da es wahrscheinlich ist, daß ein und dieselbe Noxe oder ähnliche Noxen nur nach Quantität und nach Ansprechbarkeit des befallenen Organismus verschieden sich äußern, die verschiedenen Krankheitsbilder auslösen, und da man immer wieder fließende Übergänge von dem einen zum andern Krankheitsbild beobachtet, so erscheint es zweckmäßig, die spezifischen Schwangerschaftstoxikosen der letzten Monate unter einem gemeinsamen Begriff zusammenzufassen. Verfasser hat das unter

Berücksichtigung der wichtigsten klinischen Symptome unter dem Namen des ödemo-nephrotischen und eklamptischen Symptomenkomplexes getan (abgekürzt mit den Anfangsbuchstaben: „Oedneclose“).

Das Bedürfnis der Praxis macht aber doch wiederum notwendig, den genetisch einheitlichen und klinisch nahe verwandten gesamten Symptomenkomplex zu zerteilen und folgende, einigermaßen besser umschriebene drei Unterarten zu unterscheiden:

### 1. Der Schwangerschaftshydrops.

Schon die normale Schwangere weist in den letzten Monaten einen auffälligen Turgor und eine Vollaftigkeit der Haut auf, und bei fast allen Erstgebärenden kann man am Ende der Zeit an den Knöcheln Andeutungen von Ödemen finden. Es findet also schon normalerweise in der Schwangerschaft eine Retention von etwas mehr Wasser in dem subcutanen Gewebe statt. Ins Pathologische gesteigert ist die Wasserretention bei dem Hydrops gravidarum. Es gibt Ödeme, die nicht nur die unteren Extremitäten, sondern das ganze Integument mehr oder minder vollständig ergreifen, ohne daß sich dabei eine Schädigung der Nieren oder sonst eine andere Organerkrankung für die Bildung des Ödems nachweisen läßt (ZANGEMEISTER). Die großen subcutanen Bindegewebslager der Cutis halten aus bisher noch nicht sicher bekannten Ursachen Wasser zurück. Die Kranken sind in der Regel durch die Ödembildung nicht belästigt. Mit der Geburt, manchmal auch schon einige Tage vor Beginn der Wehentätigkeit gehen die Ödeme rasch zurück. Es findet eine starke Ausschwemmung von Wasser durch den Harn statt. Wenn die Ödeme länger bestehen, so stellt sich gewöhnlich auch eine Schädigung in der Nierentätigkeit ein, und es kommt zur Entwicklung einer

### 2. Schwangerschaftsnephrose.

Das Krankheitsbild wurde zuerst von v. LEYDEN unter dem Namen Schwangerschaftsnierenschwäche beschrieben. Mit der Bezeichnung Schwangerschaftsnierenschwäche und in moderner Nomenklatur Nephrose ist zum Ausdruck gebracht, daß es sich nicht um entzündliche Vorgänge im Nierenparenchym, also um eine echte Nephritis, sondern im wesentlichen um *degenerative Veränderungen* handelt, die hauptsächlich in Verfettungen bestehen und ihren Hauptsitz in den Zellen der Kanälchen und auch in den Glomeruli haben. Man kann daher, wie FAHR, von einer *Glomerulo-Tubulonephrose* sprechen. Im klinischen Bild können die Ödeme außerordentlich großen Umfang annehmen. Sie sitzen ausschließlich in der Haut (Abb. 264), die großen Körperhöhlen bleiben fast immer von Flüssigkeitsansammlungen verschont. Die Nieren scheiden sehr reichlich Eiweiß, granulierte und hyaline Zylinder aus. In den meisten Fällen bleiben bis



Abb. 264. Hochgradige Schwangerschaftsnephropathie. (Aus DÖDERLEIN, Handb. d. Geburtshilfe. Bd. II. 2. Aufl.)

zum Eintritt der Geburt die Schwellungen und die Nierenveränderungen bestehen. Nach der Geburt wird Wasser in großer Menge ausgeschieden, die Ödeme gehen zurück, die Nierenveränderungen bilden sich meist innerhalb weniger Tage restlos zurück. In 8–10% der Fälle aber kommt es zum Ausbruch von eklamptischen Anfällen.

### 3. Präeklampsie und Eklampsie.

Als Präeklampsie oder Eklampsismus (BAR) bezeichnen wir den Zustand, der dem Ausbruch der Eklampsie vorausgeht. In vielen Fällen kommt der eklamptische Anfall nicht, wie der Name Eklampsie besagt, wie ein Blitz aus heiterem Himmel, sondern es bestehen kürzere oder längere Zeit verschiedene Beschwerden und Veränderungen, die auf das bevorstehende Ereignis hindeuten. Am häufigsten sind es die bei der Schwangerschaftsnephrose beschriebenen Nierenveränderungen. Wenn sich zu einer Schwangerschaftsnephrose Symptome

hinzugesellen, die auf eine ernste Leberschädigung oder eine stärkere Reizung der vegetativen und zentralen Nerven hinweisen, sich in starken Kopfschmerzen, Sehstörungen, Druck im Hypogastrium, Erbrechen usw. äußern, so muß man mit der Möglichkeit eines Ausbruches von eklamptischen Anfällen rechnen.

Die Eklampsie bietet im allgemeinen ein wohlcharakterisiertes pathologisch-anatomisches Bild. Am häufigsten und regelmäßigsten sind die Leber- und Nierenveränderungen. An der *Leber* finden sich, auch wenn makroskopisch keine Veränderungen vorhanden sind,

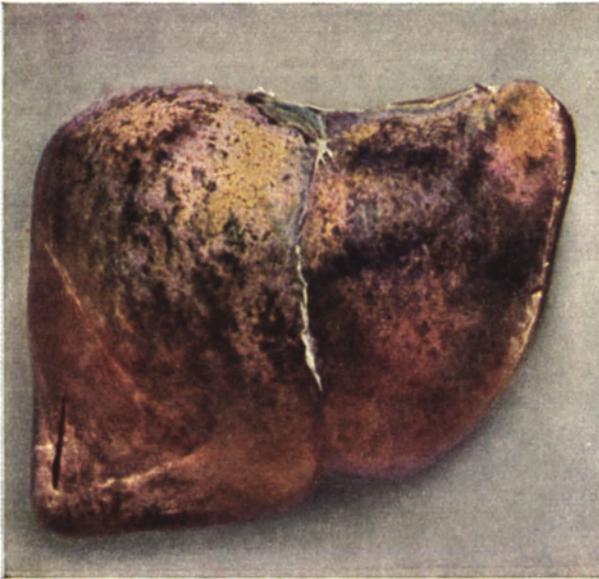


Abb. 265. Hämorrhagische Nekrosen der Leber bei Eklampsie. (Aus DÖDERLEIN: Handb. der Geburtshilfe. Bd. II. 2. Aufl.)

bei genauer histologischer Untersuchung stets Thrombosen an den Capillaren. Sind diese Thrombosen sehr ausgedehnt, befallen sie auch größere Gefäße, so zeigten sich an der Leber mehr oder minder ausgedehnte hämorrhagische und anämische Nekrosen (Abb. 265). An den *Nieren* finden sich die bereits bei der Nephrose beschriebenen Veränderungen. Sie sind auch hier meist degenerativer Natur, doch muß zugegeben werden, daß sich nicht selten auch entzündliche Veränderungen vorfinden und daß gelegentlich das Bild einer richtigen Glomerulonephritis entstehen kann. Kleinere Thrombosen und Hämorrhagien finden sich regelmäßig auch in der *Gehirnsubstanz* und in vielen anderen Organen. Das klinisch wichtigste und auffälligste Symptom, nach dem die Krankheit auch ihren Namen erhalten hat, sind die Krämpfe. Sie sind jedoch kein notwendiger Bestandteil einer Eklampsie, es gibt auch Fälle, bei denen bei der Autopsie das typische pathologisch-anatomische Bild erhoben wird und trotzdem intra vitam Krämpfe völlig gefehlt haben (Eclampsia sine Eclampsia).

Auch kommt es nicht selten vor, daß Krämpfe von ganz gleicher Beschaffenheit aus ganz anderen Ursachen auftreten. So können urämische, epileptische Krämpfe, Krämpfe infolge Vergiftung mit Carbol, Sublimat, infolge Hirnerkrankung so große Ähnlichkeit haben, daß intra vitam nur schwer die richtige Genese der Krämpfe sicher zu erkennen ist (symptomatische oder Pseudoeklampsien).

Der Ausbruch der Krämpfe erfolgt am häufigsten unter der Geburt. In ungefähr einem Viertel der Fälle bricht die Eklampsie bereits in der Schwanger-



Abb. 266. Eklampsische im Koma. (Aus DÖDERLEIN: Handb. d. Geburtshilfe. Bd. II. 2. Aufl.)

schaft, in der Regel in den letzten Wochen aus (Abb. 266 u. 267). Die Geburt begünstigt fraglos den Ausbruch der Krämpfe. Auch die erst im Wochenbett (ein Viertel) auftretenden eklamptischen Anfälle sind noch mehr oder weniger die Folge der vorausgegangenen Geburt. Das geht schon daraus hervor, daß 80—90% der postpartalen eklamptischen Anfälle noch innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt ausbrechen. Während der Geburt tritt der Höhepunkt in der Schädigung ein, die der weibliche Organismus durch die Gestationsvorgänge erleidet. Wir finden unter der Geburt alle schon während der Schwangerschaft bestehenden Schädigungen gesteigert. Die abnormen Abbauprodukte finden sich im



Abb. 267. Dieselbe Frau wie in Abb. 266, 4 Tage später: völlig veränderter Gesichtsausdruck. (Aus DÖDERLEIN: Handb. der Geburtshilfe. Bd. II. 2. Aufl.)

Blute vermehrt, die schwerere Schädigung der Nieren zeigt sich durch die Vermehrung der Ausscheidung von Eiweiß, von Zylindern, durch Verminderung der Wasserausfuhr an. Der Blutdruck ist erhöht und erreicht bei Eklamptischen ganz besonders hohe Werte (250 mm und mehr). Der starke Wehenschmerz versetzt das Zentralnervensystem in einen besonders hohen Grad der Erregbarkeit. Was Wunder, daß in dem Körper, der sich bereits im latenten Zustand des Eklampsismus befand, schließlich unter der Geburt Krämpfe ausbrechen. Die Prognose der Krankheit ist stets ernst zu stellen. Trotz aller Fortschritte in der Therapie gehen heute noch etwa 15% der Erkrankten zugrunde.

Die Eklampsie ist wegen ihrer Häufigkeit und der Schwere der Veränderungen am genauesten von allen Schwangerschaftstoxikosen studiert. Von ihr nahm die Lehre der Schwangerschaftstoxikosen überhaupt ihren Ausgang. In der Tat ist gerade die Eklampsie besonders geeignet, darzutun, daß es sich bei diesem Krankheitsbild tatsächlich um eine Vergiftung durch intermediäre Stoffwechselprodukte, ausgelöst durch die Anwesenheit der Frucht, handelt. Das klinische Krankheitsbild hat die größte Ähnlichkeit mit den Symptomen, die wir bei Vergiftungen mit bekannten Giften, z. B. Carbol, Sublimat, Benzol, beobachten. Die pathologisch-anatomischen Befunde können gar nicht anders als durch Toxinwirkung erklärt werden. Die Veränderungen an der Leber erinnern in dem anatomischen Bild an die Befunde, die wir bei den Vergiftungen mit Phosphor, Arsen, an den Nieren, die wir bei Sublimatvergiftung usw. feststellen können.

Wenn wir auch heute die Gifte, die die Eklampsie hervorrufen, noch nicht nachweisen können, so läßt sich doch folgendes mit Sicherheit sagen: Es handelt sich bestimmt nicht um einen einzigen giftigen Stoff, sondern um eine Vielheit von Noxen, die teils chemischer, teils physikalisch-chemischer Natur sind. Die Quelle der Vergiftung ist in letzter Linie stets in dem Ei zu suchen. Die Giftstoffe entstehen durch einen gestörten Abbau von Eiweißkörpern und wohl auch von Fetten. Es handelt sich also im wesentlichen um eine Eiweißzerfallsvergiftung. Die Gifte wirken stark auf die Gefäße ein (Gefäßgifte), verursachen Gefäßkrämpfe, erhöhen den Blutdruck, stören die Ernährung der Zellen und der Gewebe und haben eine besondere Affinität zum Zentralnervensystem. Sie stehen wahrscheinlich den Amininen nahe. Ein Teil der Gifte bewirkt im Blute Veränderungen, die zu zahlreichen Thrombosenbildungen in den Capillaren führen. Auch eine Veränderung in der H-Ionenkonzentration ist regelmäßig bei der Eklampsie festzustellen in dem Sinne, daß eine Acidosis besteht.

Die Prophylaxe und Therapie der Eklampsie hat sich völlig auf die Intoxikationstheorie eingestellt. Bei der Prophylaxe ist es von besonderer Wichtigkeit, die Zufuhr von Eiweiß und Fett einzuschränken. Das hat uns die Verminderung der Eklampsie während des Weltkrieges, in dem die Eklampsie seltener wurde, im Massenexperiment einwandfrei gezeigt. Andere prophylaktische Maßregeln brauchen hier nicht erwähnt zu werden. Bei drohender oder ausgebrochener Eklampsie hat die Entfernung der Frucht (vielfach durch Kaiserschnitt) gute Dienste geleistet. Aber auch die Entgiftung durch Aderlaß, Zufuhr von Alkalien zur Vermeidung der Acidosis sind von günstigem Einfluß; gegen die Übererregbarkeit der zentralen Nervenorgane dienen Narkotica, besonders Morphium und Chloralhydrat.

# Geburtsmechanismus<sup>1)</sup>).

Von

**RUD. TH. V. JASCHKE**

Gießen.

Mit 19 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen<sup>2)</sup>).

BERTHAUT: Considérations sur les dispositions anatomiques qui rendent nécessaire la rotation intrapelvienne de la tête du fœtus. Journ. de méd. de Paris Jg. 33, Nr. 26, S. 521 bis 524. 1913. — v. JASCHKE: Physiologie der Geburt und allgemeine Pathologie der Geburt, in FRAENKEL-JASCHKE: Normale und pathologische Sexualphysiologie des Weibes. Leipzig: F. C. W. Vogel 1914. — v. JASCHKE: Über den Mechanismus der Selbstentwicklung. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 78. 1915. — v. JASCHKE: Zur Lehre vom Geburtsmechanismus bei Schulterlagen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 110. 1918. — v. JASCHKE: Zur Kenntnis seltener Variationen des Geburtsmechanismus bei Schädellagen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 61. — KEHRER u. LAHM: Neue Gesichtspunkte zum Mechanismus der Geburt. Arch. f. Gynäkol. Bd. 112, S. 525—576. 1920. — LINDIG: Die Geburt in vorderer Vorderhauptslage (Rücken vorn). Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 15. — MEYER-RUEGG: Ist die Bezeichnung „Hypomochlion“ in der Lehre vom Geburtsmechanismus berechtigt? Ebenda 1922, Nr. 21. — MUELLER: Über den Mechanismus der Kopfgeburten. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 50. 1919. — MUELLER: Die Mechanik der Geburt. Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 34; 1923, Nr. 11. u. Arch. f. Gynäkol. Bd. 117, S. 92. 1922; Bd. 121. 1924. — MUELLER: Schlußwort zu den Vorträgen von WARNEKROS, MUELLER und SELLHEIM über Geburtsmechanismus. Arch. f. Gynäkol. Bd. 117, S. 93—94. 1922. — PAINE: Some aspects of labor mechanism of the pelvic brim. Boston med. a. surg. journ. Bd. 169, Nr. 5, S. 154—157. 1913. — SCHUMANN: The mechanism of labor from the standpoint of comparative anatomy, with a report of cases of dystocia in wild animals. Americ. journ. of obstetr. a. dis. of women a. childr. Bd. 69, Nr. 4, S. 637—658. — SELLHEIM, H.: Die Geburt des Menschen. Wiesbaden 1913. — SELLHEIM, H.: Zur Auffassung von WARNEKROS über den Geburtsmechanismus. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 58, H. 5 u. Arch. f. Gynäkol. Bd. 117, S. 82. 1922. — SELLHEIM, H.: Schlußwort zu den Vorträgen von WARNEKROS, SELLHEIM und MUELLER über Geburtsmechanismus. Ebenda Bd. 117, S. 94. 1922. — SELLHEIM, H.: Fortschreitende Entwertung der Warnekrosschen Dokumente. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 62, H. 5/6, S. 247. 1922. — SELLHEIM, H.: Ältere und neuere Anschauungen über die Lehre von der Geburt. Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 17. — SELLHEIM, H.: Physiologie der Geburt, in Döderleins Handb.

<sup>1)</sup> Bei dem äußerst beschränkten Raum, der dem Verf. nach dem Bauplan des Gesamtwerkes zur Verfügung stand, mußte die Darstellung sich auf die wichtigsten Fragen beschränken und konnte insbesondere im pathologischen Teil nur das prinzipiell Bedeutsame berücksichtigen. Aus demselben Grunde war Verf. gezwungen, auf eine ausführliche Kritik abweichender Meinungen zu verzichten, diese vielmehr nur nebenbei zu streifen. Die hier angedeuteten Lücken können aber mit Hilfe des Literaturverzeichnisses leicht ausgefüllt werden. Wer auf diesem Gebiete arbeiten will, wird immer gezwungen sein, auf die klassischen Arbeiten von H. SELLHEIM zurückzugreifen.

<sup>2)</sup> Es sind nur Hauptwerke aufgeführt, aus denen die weitere Literatur zu entnehmen ist; von Einzelarbeiten nur solche, welche in den Literaturverzeichnissen dieser größeren Monographien noch keine Berücksichtigung gefunden haben.

d. Geburtshilfe Bd. I, 2. Aufl. München 1924. — SELLHEIM, H.: Die normale Geburt. In HALBAN-SEITZ: Biologie u. Pathologie d. Weibes. Bd. VI, Berlin u. Wien 1925. — SIEGEL: Die Lateralflexion der Halswirbelsäule in ihrer Bedeutung für den Eintrittsmechanismus des kindlichen Kopfes beim platten Becken. Arch. f. Gynäkol. Bd. 117, S. 36. 1922. — WARNEKROS: Atlas. Schwangerschaft und Geburt im Röntgenbilde. I. Physiologischer Teil. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1918. — WARNEKROS: Dasselbe. II. Pathologischer Teil. München: J. F. Bergmann 1921. — WARNEKROS: Fruchthaltung und Fruchtwirbelsäulendruck bei Beckenendlagen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 110, S. 793—801. 1919. — WARNEKROS: Das Röntgenbild als Dokument für die Lehre von der Geburtsmechanik. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 59, H. 1. — WARNEKROS: Photographische Dokumente zum Geburtsmechanismus. Arch. f. Gynäkol. Bd. 117, S. 74. 1922. — YOUNG: The cause of internal rotation of the foetal head. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 6, Nr. 5 u. Obst. a. gyn. sect. 1913, S. 144—166. — ZIMMERMANN: Zum Mechanismus bei Stirnlage. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 83, S. 725—735. 1921.

Die *Geburt stellt* unter allen Umständen einen *mechanischen Vorgang dar* und muß sonach einer Erklärung nach den Gesetzen der Mechanik zugänglich sein. Daß dieser Versuch so lange mißlang — die Tatsache, daß bis an die Jahrhundertwende heran fast jeder Geburtshelfer für irgendeine Phase der Geburt seine eigene Erklärung hatte, beweist das am besten — liegt an der nicht ohne weiteres übersehbaren Kompliziertheit der mechanischen Einrichtung. Es erscheint daher von vornherein zweckmäßig, den analytischen Weg einzuschlagen. Definieren wir die *Geburt* als den *zur Trennung des gesamten Eies vom mütterlichen Organismus führenden*, durch letzterem selbst innewohnende Kräfte ablaufenden *Vorgang*, so ist damit so viel erreicht, daß wir verschiedene Faktoren am Werke sehen. Wir erkennen, daß das *Ei das Objekt* ist, an dem die zu seiner Austreibung führenden *motorischen Kräfte* angreifen müssen, sowie daß dieser Austreibung eine bestimmte Bahn vorgezeichnet ist. *Geburtsweg*, motorische Kräfte und Geburtsobjekt sind also die Mittel, deren sich die Natur bedient, um dieses grandiose Schauspiel des Geburtsvorganges aufzuführen.

Ein Blick auf nebenstehende Figur (Abb. 268) lehrt aber, daß offensichtlich komplizierte Umstellungen im Bereich der Geburtsmaschine statthaben müssen, ehe der Vorgang der Austreibung des Geburtsobjektes in Erscheinung treten kann. Niemand vermöchte ohne weiteres sich vorzustellen, wie das umfangreiche ovoide Geburtsobjekt durch den engen Kanal des Gebärmutterhalses oder den platten Spalt des Scheidenrohres nach außen befördert werden soll. Offensichtlich ist der von der Natur vorgezeichnete Ausweg in der am Ende der Schwangerschaft noch bestehenden Gestalt als Geburtsbahn unbrauchbar. Da gleichwohl ein anderer Weg nicht zur Verfügung steht, ergibt sich schon aus oberflächlichster Betrachtung, daß die *Austreibung des Eies nur gegen erhebliche Widerstände und unter geeigneter Umformung* des Geburtsweges und wohl auch des Geburtsobjektes *möglich* ist. Dabei darf als wahrscheinlich angenommen werden, daß diese Umformung unter Vermittlung des Geburtsobjektes durch die austreibenden Kräfte selbst erfolgt. Der gesamte mechanische Vorgang der Geburt kann demnach in *drei Teilvorgänge* zerlegt werden, nämlich:

- I. Die Herstellung einer geeigneten Geburtsbahn.
- II. Die motorische Wirkung der austreibenden Kräfte.
- III. Die gesamte Umformung des Geburtsobjektes.

## I. Die Herstellung einer geeigneten Geburtsbahn.

Durch die Umrahmung des gesamten Geburtskanals seitens des knöchernen Beckens, das gleichzeitig zur Stützung und Befestigung der Weichteile dient, ist der Geburtsbahn die Richtung und nach stattgefundener Entfaltung bis zu einem gewissen Grade auch die Form vorgeschrieben. Damit ist gleichzeitig

die Bedeutung des normal weiten knöchernen Beckens für den Geburtsvorgang im wesentlichen erschöpft. Entgegen älteren Anschauungen bietet das knöcherne Becken dem Durchtritt eines normal großen Kindes keine irgendwie nennenswerten Widerstände. Um so größer ist die Bedeutung des *Weichteilschlauches*,



Abb. 268. Fruchthalter mit Kind am Ende der Gravidität. Grün der vorgezeichnete Geburtsweg.

der aus zwei größtenteils ineinandergeschobenen Röhren besteht. Das äußere, zum Teil mehr eine Halbrinne darstellende Rohr wird aus der Weichteilaukleidung des Beckens gebildet, das innere durch den Ausführungsgang des Uterus und die Scheide. Von beiden Röhren ist aber nur der obere gerade, in der Richtung der Beckeneingangsschse bis zum Beckenboden absteigende Abschnitt präfor-

miert, während der zweite, nach oben vorne abgebogene Abschnitt der fertigen Geburtsbahn erst unter der Geburt selbst durch das andrängende Geburtsobjekt seine charakteristische Gestalt erhält.

Das *äußere Rohr* ist in seinem geraden Abschnitt einfach dem Ausguß des Muskel- und Bänderbeckens gleichzusetzen und schon im Ruhezustand im wesentlichen fertig. Es kann als ein vorne von oben nach unten etwas abgechrägter Zylinder aufgefaßt werden (Abb. 269). Der gebogene Abschnitt des äußeren Rohres des Geburtskanals erscheint in fertigem Zustand als eine diesem abgechrägten Zylinder vorne angesetzte Hohlrinne, die aus den Muskeln des Beckenbodens gebildet wird (Abb. 270). Die Möglichkeit der Entfaltung dieser Muskel zu einem Rohr bzw. einer Hohlrinne ist, wie aus FARABEUFs, VARNIERs und besonders SELLHEIMs einwandfreien Untersuchungen hervorgeht, dadurch gegeben, daß die Beckenbodenmuskulatur

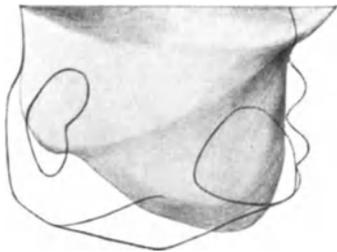


Abb. 269. Ausguß des Muskelbeckens.

in zwei, teilweise sogar drei dachziegelförmig übereinandergreifenden Etagen angeordnet ist. Der Hiatus levatoris, der durch das vorgelagerte Diaphragma urogenitale stark eingengt ist, stellt den präformierten Ausgang des Geburtschlauches dar. Der unter dem Einfluß des Wehenbauchpressendruckes an-

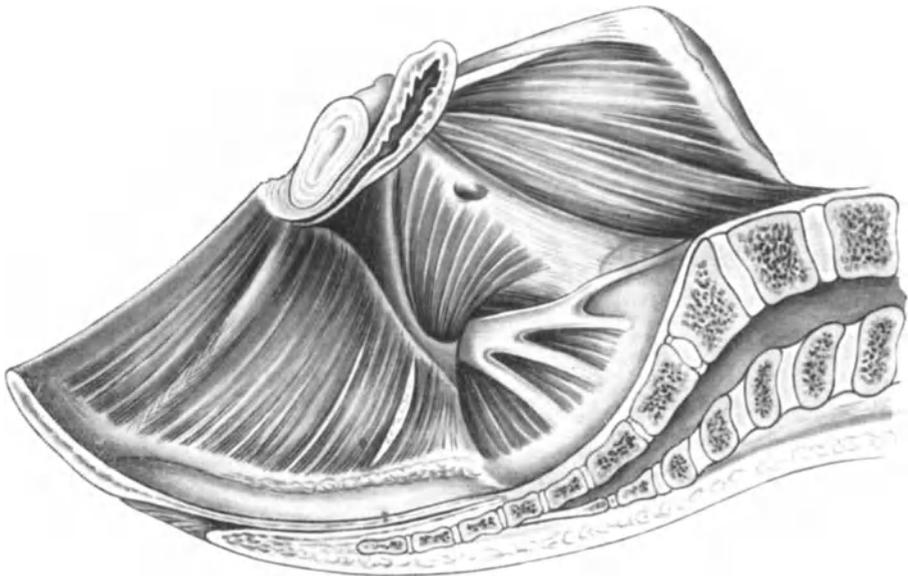


Abb. 270. Das äußere Rohr der fertig gebildeten Geburtsbahn. (Nach SELLHEIM.)

drängende untere Fruchtpol stülpt zunächst die einzelnen Weichteilstücke des Diaphragma pelvis nach außen vor (axiale Dehnung) und entfaltet sie schließlich, entsprechend dem Grad des Vorrückens umfänglicherer Teile des unteren Fruchtpols, zu dieser Hohlrinne (= radiäre Dehnung). In prinzipiell gleicher Weise erfolgt dann die Entfaltung des vorgelagerten Diaphragma urogenitale, wobei

nur anzumerken ist, daß der vorderste, durch den *Musculus bulbocavernosus* gebildete Abschnitt vollständig zu einem Rohr geschlossen erscheint (Abb. 271).

Von der Größe der dabei stattfindenden Verschiebungen kann man sich einen Begriff machen nach den Messungen *SELLHEIMS*, die ergaben, daß die vordere Wand des gebogenen Abschnittes des Geburtskanales von 3 auf 5, die hintere Wand aber von 4,5 auf 15 cm verlängert und auf einen Umfang von 32—34 cm exzentrisch erweitert wird.

Die nach oben konkave Biegung dieses Abschnittes (vgl. Abb. 270) der Geburtsbahn erklärt sich aus der eigenartigen Anordnung und Befestigung der Muskeln am knöchernen Becken in einer von vorne oben nach hinten unten absteigenden Linie.

Das im gebogenen Abschnitt der Geburtsbahn allein durch die Scheide repräsentierte *innere Rohr* paßt sich infolge seiner leichten Dehnbarkeit — die ruhende Scheide ist in ein System von Quer- und Längsfalten gelegt — einfach dem Geburtsobjekt an.

Der obere gerade Abschnitt dagegen wird in seinem unteren Abschnitt auch wieder von der Scheide, in seinem oberen Anteil vom Halskanal des Uterusgebildet (Abb. 272), über dessen Entfaltung wir besser im Zusammenhang mit der Wirkung der motorischen Kräfte uns unterrichten.

Entsprechend dieser Form der fertigen Geburtsbahn ist auch ihre Achse weder eine gerade noch eine gleichmäßig gekrümmte, sondern eine zunächst gerade, dann winklig geknickte und im Bogen nach oben auslaufende Linie. Die Grenze zwischen beiden Abschnitten liegt, in der Achse markiert, zwischen einer parallel zum Beckeneingang durch den unteren Schoßfugenrand und einer durch die *Spinae ischiadicae* gelegten Parallelebene<sup>1)</sup> (Abb. 272).

Für unsere weiteren Betrachtungen können wir der Einfachheit halber den fertig gebildeten Geburtskanal als von vornherein gegeben ansehen. Der dadurch bedingte Fehler ist so gering, daß wir ihn vernachlässigen oder zum Schluß als Korrektionsfaktor in die Rechnung einsetzen können.

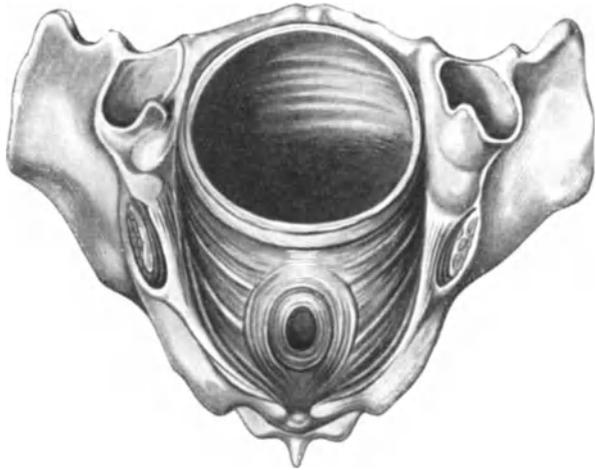


Abb. 271. Das äußere Rohr der fertigen Geburtsbahn in der Ansicht von vorne. (Nach *SELLHEIM*.)

## II. Die motorischen Geburtskräfte.

Als solche kommen *Uteruskontraktionen wie die Tätigkeit der Rumpfbauchpresse*, unterstützt von gewissen Hilfseinrichtungen, in Frage. Dabei ist vor allem eines von *prinzipieller Bedeutung*: der *Fruchthalter kann zum austreibenden Organ überhaupt nur unter der Voraussetzung einer funktionellen Zweiteilung des*

<sup>1)</sup> Auf weitere an sich interessante Einzelheiten der besprochenen Herstellung der Geburtsbahn kann bei der Kürze des zur Verfügung stehenden Raumes nicht eingegangen werden (vgl. darüber *SELLHEIMS* Monographie).

Organs werden *und* unter der weiteren Voraussetzung *einer für den Austritt des Geburtsobjektes präformierten Lücke* (bzw. einer damit gleichzusetzenden schwachen Stelle, die gesprengt werden müßte). Tatsächlich findet eine solche funktionelle Zweiteilung statt. Nur der dem Corpus uteri entsprechende Teil des Fruchthalters, ausgezeichnet durch starke Hypertrophie und Hyperplasie seiner Muskelfasern, zieht sich unter der Geburt zusammen und wirkt als Motor, während der aus dem Isthmus entstandene, den unteren Eipol aufnehmende Teil des Fruchthalters zusammen mit dem Halsteil, nur einer passiven Dehnung unterliegt und so zum Uterusausführungsgang wird, der als „Durchtrittsschlauch“ (SCHRÖDER) für das Geburtsobjekt dient (vgl. Abb. 272).

Wäre der Uterus allseitig geschlossen, die Wand von überall gleichmäßiger Mächtigkeit, etwa wie eine eiförmige Gummiblase, dann könnte die Kontraktion nur folgende Effekte haben: entweder Kompression des Inhalts oder, falls der Inhalt inkompressibel wäre, Drucksteigerung im Inneren unter Verformung der Wand. Als dritte Möglichkeit bliebe nur noch bei Vorhandensein einer schwachen Stelle Ausbuchtung und schließlich Platzen dieser.

Infolge dieser Trennung des Organs in einen aktiven und passiven Teil bewirkt jede Kontraktion des muskelstarken Corpus zweierlei: 1. der gesamte Uterusinhalt wird unter Druck gesetzt und sucht womöglich nach einer Stelle geringeren Widerstandes auszuweichen, 2. es wird auf den passiven Teil des Uterus und seine Befestigungen im Becken ein Zug ausgeübt.

1. *Die Druckwirkung.* Der Uterusinhalt (= das Geburtsobjekt) wird bei jeder Kontraktion der Uteruswand unter Druck gesetzt (allgemeiner innerer Uterusdruck — SCHATZ), der auf ein Wandstück von der Größe des Kopfquerschnittes ca. 10 kg beträgt. Da das Geburtsobjekt aber als Ganzes betrachtet leicht verformbar ist — ähnlich Wasser oder einem dicken Öl — muß sich, nach den Gesetzen der Hydraulik, dieser Druck nach allen Richtungen gleichmäßig verteilen (Abb. 274). Wäre der Uterus allseitig geschlossen und von gleicher Wandbeschaffenheit, so wäre damit die Wirkung der Kontraktion erschöpft. *Da* aber am Uterus von vornherein eine *schwache Stelle am Muttermund* und in dessen näherer Umgebung vorhanden ist, liegen die Verhältnisse ganz anders: *der gleichmäßig nach allen Richtungen wirkende Druck muß hier resultant zur Wirkung kommen.* Anders ausgedrückt, das Ei wird mit seinem am leichtesten verformbaren Teil nach dieser Stelle verschoben werden. Vermöge der leichten Deformierbarkeit weicht zunächst das Fruchtwasser dorthin aus. Damit wird die Eispitze zum Überträger des Uterusdruckes und wird vermöge der Elastizität der das Fruchtwasser umhüllenden Eihäute in Form einer Kalotte gegen den Gebärmutterhals vorgetrieben.

Natürlich wird vom Ei (wieder in toto betrachtet) auf die Uteruswandungen ein dem allgemeinen inneren Uterusdruck entsprechender Gegendruck ausgeübt, der aber bei der leichten Deformierbarkeit der flüssigen Eibestandteile, hier zunächst des Fruchtwassers, auch wieder resultant wesentlich nur an der unteren Eikalotte zur Wirkung kommt. Je größer die gegen den Cervikalkanal vorgetriebene mit Fruchtwasser erfüllte Eikalotte (= Fruchtblase) wird, um so größer wird der der Wirkung des allgemeinen inneren Uterusdruckes unterliegende Wandbezirk der Cervix uteri, die entsprechend von oben nach unten fortschreitend entfaltet wird (Abb. 275).

Nach dem Blasenprung kann freilich der hydraulische Druck durch das Fruchtwasser nicht mehr bis zur Eispitze, sondern nur bis zum Berührungsgürtel des vorliegenden Teiles fortgeleitet werden. Es wird dann der vorliegende Kindesteil selbst zum Überträger des Uterusdruckes, der im Bereich des Berührungsgürtels unmittelbar auf die Wand zurückwirkt.

Ein Teil des Druckes wird freilich auch in der Austreibungsperiode durch den Körper der Frucht selbst übertragen und kommt an dem vorliegenden Kindespol zur Wirkung, da ja auch die Frucht als solche leicht verformbare flüssige Bestandteile besitzt. Diese Übertragung erfolgt aber nicht, wie man nach Versuchen am Kinde außerhalb des Geburtskanals oder neuerdings auf Grund von Röntgenaufnahmen [WARNEKROS<sup>1)</sup>] angenommen hat, als „Fruchtachsendruck“ (OLSHAUSEN), sondern durch den gesamten Uterusinhalt und die gesamte Fruchtmasse hindurch (SELLHEIM). Es handelt sich zweifellos auch hier um eine Wirkung des hydraulischen Druckes. Daß daneben auch in wechselndem Grade, wesentlich bedingt durch den größeren oder geringeren Gehalt an Fruchtwasser, ein konzentrierter Druck auf den dem Fundus anliegenden Kindespol eine Rolle spielen kann, soll damit nicht geleugnet werden.

2. Die Kontraktion des Uterus hat aber noch eine zweite, für die Entfaltung des Ausführungsganges nicht zu unterschätzende Wirkung: infolge der funktionellen Zweiteilung in einen sich kontrahierenden kräftigen oberen Abschnitt (= Korpus- oder Hohlmuskel) und einen inaktiven unteren muskelschwachen Teil (= Isthmus plus Cervix = Durchtrittsschlauch) wird bei jeder Zusammenziehung, das ist Verkürzung des aktiven Anteiles, ein Zug auf die passiven Abschnitte ausgeübt. Die Grenze zwischen aktivem und inaktivem Abschnitt rückt bei

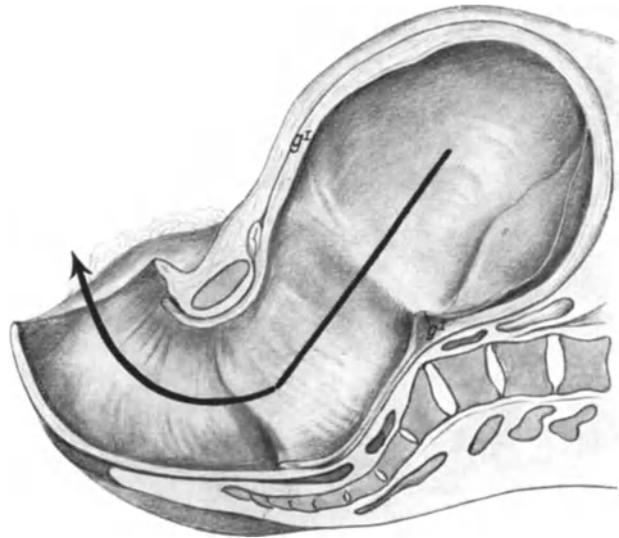


Abb. 272. Das innere Rohr des weichen Geburtsweges. (Der Pfeil gibt die Richtung der Geburtsbahn an.)  $g g^l$  = Grenzring = Grenze zwischen aktivem und passivem Abschnitt der Gebärmutter. Unterhalb des Grenzringes der Durchtrittsschlauch.

jeder Kontraktion des ersteren nach oben; damit ist die Zugwirkung auf den inaktiven Abschnitt und seine Befestigungen im Becken ohne weiteres gegeben; da diese letzteren einem Ausweichen des Uterus nach oben widerstreben, verstärken sie ihrerseits den Effekt des seitens des aktiven Abschnittes auf die Wände des Uterusausführungsganges ausgeübten Zuges und begünstigen somit die Entfaltung des Gebärmutterhalses. Je weiter die Eispitze in den Halskanal vorgetrieben wird, je stärker der obere Abschnitt dieses bereits erweitert ist, desto mehr wirkt der Zug auf den inaktiven Anteil des Uterus im Sinne eines Auseinanderweichens der Wände des Halskanals; durch die besondere Anordnung der Muskulatur in der Cervix uteri, ähnlich einer Vorratsringfalte, wird die dilatierende Wirkung des Zuges begünstigt (KEHRER und LAHM). Andererseits wird auch die Angriffsfläche der unmittelbar dilatierenden Kräfte um so größer, je größer die in den Halskanal vorgetriebene Eikalotte wird.

<sup>1)</sup> Vgl. darüber Ausführliches in der Polemik zwischen SELLHEIM und WARNEKROS.

3. Die *Kontraktion des aktiven Abschnittes* wirkt aber im weiteren Verlauf der Geburt nicht nur im Sinne einer Entfaltung des Halskanals, sondern ihr wichtigster Effekt ist *nach vollendeter Eröffnung des Muttermundes die Propulsion des Geburtsobjektes*. Diese Wirkung ist aber an eine wichtige Voraussetzung geknüpft: nämlich an die Verankerung (SELLHEIM) des Gebärgorgans im Becken, die durch die Ligamente des Uterus und sonstigen geweblichen Verbindungen dieser und der Scheide mit dem knöchernen Becken bewirkt wird. Denkt man sich den Uterus aus seinen Verbindungen losgelöst, so würde nach Erweiterung des Muttermundes der Uterus sich zwar bis zu einem gewissen Grade über den unteren Ei- bzw. Fruchtpol zurückziehen, eine richtige Austreibung des Geburtsobjektes käme aber nicht zustande. Dadurch aber, daß der ganze motorische Gebärgapparat im Becken verankert ist, kommt es bei jeder Kontraktion des Korpus zu einer Straffung dieser Verankerungen, die ihrerseits wieder einen Gegenzug auf ihre Anheftungspunkte, -linien und -flächen am Uteruskörper und Ausführungsgang ausüben (Abb. 275). Entsprechend der Anordnung dieser Verankerungen unterstützen sie einmal die dilatierende Wirkung auf den Durchtrittsschlauch, andererseits wird der Hohlmuskel, ähnlich wie ein Geschützrohr durch die Rücklaufbremse, in einer bestimmten Ausgangsstellung fixiert bzw. alsbald wieder in diese zurückgebracht. Damit aber ist *nach völliger Erweiterung des Muttermundes kein anderer Effekt der intrauterinen Drucksteigerung mehr möglich als eben die Fortbewegung des Eies* nach dem Orte des geringsten Widerstandes, id est *nach unten*. Es wird also durch die Funktion der Verankerung einesteils die Entfaltung des Uterusauführungsganges erleichtert, die Propulsion des Eies überhaupt erst ermöglicht.

Wem die hier gegebene Darstellung Schwierigkeiten macht, der kann sich das tatsächliche Geschehen auch von der anderen Seite her, gewissermaßen mit negativen Vorzeichen klar machen. Da der ganze Vorgang der Propulsion des Geburtsobjektes darauf beruht, daß im Uterus bei der Wehe Überdruck, im Uterusauführungsgang aber atmosphärischer Druck herrscht, so kann man sich die Austreibung des Geburtsobjektes — wie SELLHEIM auf dem Gynäkologenkongreß in Innsbruck 1922 ausgeführt hat — auch umgekehrt als eine von der Vulva her angreifende *Saugwirkung* vorstellen.

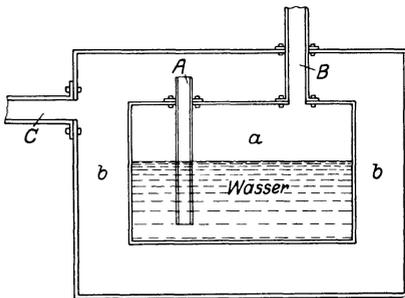


Abb. 273. (Nach SELLHEIM.)

Dadurch wird gleichzeitig in anschaulichster Weise demonstriert, daß es sich bei der Fortbewegung des Eies um die Wirkung eines hydraulischen Druckes handelt. Das Wesentliche für die ganze Propulsion ist jedenfalls die Druckdifferenz. Ob diese durch Überdruck von oben oder Unterdruck (Saugwirkung) von untenher zustande kommt, ist im Effekt ganz gleichgültig. SELLHEIM hat übrigens neustens<sup>1)</sup> durch ein einfaches Experiment diese Verhältnisse recht anschaulich gemacht: wenn, wie in nebenstehender Abb. 273, durch das Rohr B Luft in den Behälter hineingepreßt wird, so wird dadurch das in dem Behälter a befindliche Wasser durch das Rohr A herausgepreßt. Ganz denselben Effekt erzielt man aber, wenn man umgekehrt durch das Rohr C die in dem System befindliche Luft heraussaugt.

<sup>1)</sup> DÖDERLEIN: Handb. d. Geburtshilfe. 2. Aufl. Bd. I, S. 451. München: J. F. Bergmann 1924.

4. Als ein weiterer *Hilfsapparat* für die Austreibung des Eies kommen die *Kontraktionen der Rumpfpresse* in Betracht; entsprechend der größeren Kraft und der dabei in Frage kommenden quergestreiften Muskulatur übersteigt der Bauchpressendruck den inneren Uterusdruck ganz wesentlich. Diese Differenz kommt als Überdruck zur Geltung (WERTH, SELLHEIM), der, entsprechend der Zusammensetzung des Bauchinhaltes, annähernd wieder als hydraulischer oder aerohydraulischer, d. h. gleichmäßig nach allen Oberflächeneinheiten wirksamer Druck wirken muß. Soweit der motorische Teil des Gebärapparates in Frage kommt, wird dadurch — ohne weiteres verständlich — die propulsorische Kraft des Hohlmuskels verstärkt. Leider würde aber derselbe Überdruck auch auf die Wand des Uterusausführungsganges einschließlich der Scheide wirken und hier die Entfaltung des Weichteilschlauches ebenso wie die Propulsion des Eies direkt hemmen müssen, wenn nicht durch eine weitere, in ihrer mechanischen Bedeutung auch wieder erst von SELLHEIM erkannte und gewürdigte Hilfseinrichtung dem vorgebaut würde. Diese Hilfseinrichtung sind die sog. *Abdichtungen*, d. h. die innerhalb des Beckenkanals zwischen Uterusausführungsgang plus Scheide einerseits, dem knöchernen Rahmen andererseits angeordneten Gewebsmassen, die mit fortschreitender Erweiterung des Uterusausführungsganges und Vorrücken des Geburtsobjektes in den Beckenkanal so komprimiert werden, daß sie tatsächlich wie ein Dichtungsring zwischen Kolben und Zylinder einer Verbrennungsmaschine wirken müssen (vgl. Abb. 275). Der Effekt dieser Abdichtung ist natürlich der, daß alle im kleinen Becken gelegenen Außenflächen der Geburtsbahn der Wirkung des Bauchpressendruckes völlig entzogen sind. Der obenerwähnte *Überdruck kommt also nur auf die oberhalb des Beckeneinganges gelegenen*, in die Bauchhöhle hineinragenden *Teile des Uterus zur Wirkung* und wird durch dessen Wand hindurch auf das Geburtsobjekt übertragen.

### III. Veränderungen des Geburtsobjektes.

#### 1. Veränderungen am unteren Eipol.

Die bisherigen Auseinandersetzungen geben wohl einen Begriff von der Bildung der Geburtsbahn und der Wirkung des Motors; ein Blick auf die Gestalt des Geburtsobjektes, des gesamten Eies, aber lehrt, daß offenbar in diesem recht bedeutende Veränderungen vor sich gehen müssen, ehe die Austreibung Wirklichkeit werden kann. Ganz offensichtlich muß ein weitgehendes *Form- und Größenübereinkommen* erzielt werden, ehe überhaupt die Möglichkeit besteht, daß das zunächst ovoide und recht umfängliche Geburtsobjekt in der nach Gestalt und Größe vorgeschriebenen Geburtsbahn vorwärtsgeschoben werden kann. Weiter aber konnte SELLHEIM experimentell zeigen, daß eine unter Wasserdruck durch eine Nachbildung des Geburtskanales getriebene Kindesleiche am Knie des Geburtskanales einfach stecken bleibt. Daraus ist ersichtlich, daß noch irgendwelche Besonderheiten des *lebenden* Geburtsobjektes bei der Überwindung dieses Knickes im Geburtskanal eine Rolle spielen müssen.

Ganz allgemein wird man sagen dürfen: das Geburtsobjekt muß weitgehend verformbar sein, wenn überhaupt durch den von der Natur vorgezeichneten Weg eine Austreibung möglich sein soll. Diese *Verformbarkeit des Geburtsobjektes* besteht tatsächlich und erklärt sich aus seiner eigenartigen Zusammensetzung aus (Abb. 274):

1. dem zuinnerst gelegenen, kaum verformbaren Skelettkern der Frucht;
2. dem mäßig verformbaren Weichteilmantel des Kindes, und
3. dem die Frucht umhüllenden, leicht verformbaren Fruchtwasser (SELLHEIM).

Bei jeder Wehe wird der Uterusinhalt unter Druck gesetzt und sucht dabei nach der Stelle des geringsten Widerstandes auszuweichen, wobei die am leichtesten verformbaren Teile, hier also das Fruchtwasser, vorangehen.

Von dieser Bedeutung der verschiedenen Verformbarkeit verschiedener Teile des Geburtsobjektes kann man sich durch ein höchst einfaches Experiment

überzeugen. Übt man auf eine gut reife Pflaume einen starken Druck aus und läßt dabei eine Stelle von Druck frei, wodurch ein Ort geringeren Druckes geschaffen wird, dann dringt der leicht verformbare Saft dorthin und sprengt schließlich die den Eihäuten vergleichbare äußere Fruchthülle, dann quillt das schwerer verformbare Fleisch nach, und erst bei weiterem starken Druck wird der nicht verformbare Kern der Pflaume ausgestoßen.

Auf den speziellen Fall angewandt, erklärt sich daraus das Ausweichen des Fruchtwassers nach unten und die *Bildung der Fruchtblase* (Abb. 274), die freilich an die weitere, aber von der Natur erfüllte Voraussetzung der Umhüllung des Fruchtwassers mit elastischen Eihäuten geknüpft ist. Mit jeder Wehe wird die Fruchtblase größer (Abb. 275), bis schließlich bei Überschreiten der individuell verschiedenen Elastizitätsgrenze der Eihäute diese zerreißen (*Blasensprung*) und dem Fruchtwasser den Weg nach außen freigeben. Normaliter erfolgt das erst zu einem Zeitpunkt, in dem der Cervicalkanal und Muttermund durch den nach hydraulischen Gesetzen wirkenden Druck der Frucht-

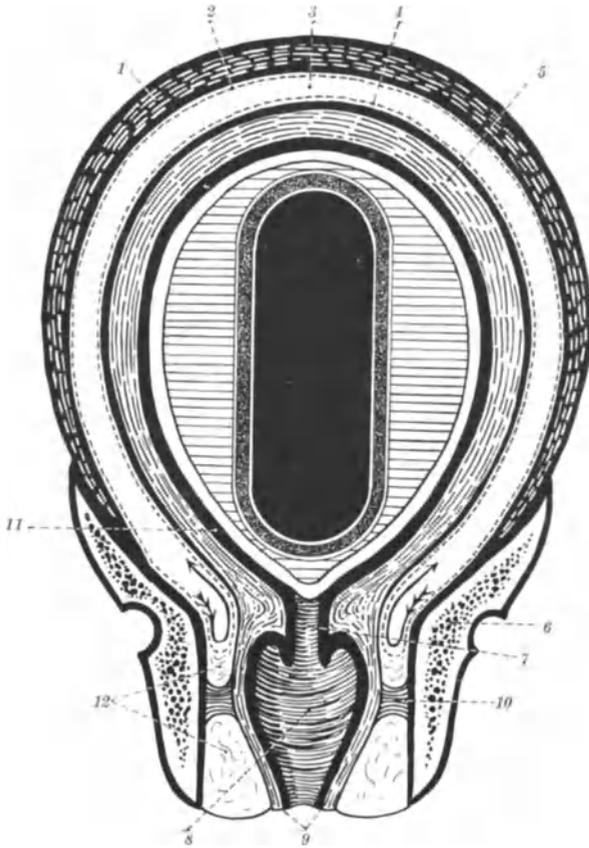


Abb. 274. Schematischer Frontalschnitt durch den Gebärrapparat „fertig zur Geburt“. 1 Rumpfpresse am Becken verankert, 2 Peritoneum parietale, 3 Bauchhöhle, 4 Uterusperitoneum, 5 Uteruskörper, 6 Beckenknochen, 7 Cervix, 8 Vagina, 9 Introitus, 10 Verankerung des Uterus und Uterusausführungsganges am Becken, 11 Innenkontur des Uterus und Uterusausführungsganges, 12 Beckenbindegewebe. Die Pfeile stellen den Zug der puerperalen Bauchfellwanderung von der Umgebung auf den Uterus dar. Das Bauchfell selbst trägt zur Verankerung des Uterus bei. (Nach SELLEHEIM.)

blase (unter Mitwirkung des entfaltenden Zuges seitens des Hohlmuskels) bereits entfaltet sind, so daß die Austreibung der Frucht nun unmittelbar folgen kann. Aber selbst wenn der äußere Muttermund noch nicht völlig erweitert ist, ist der Halskanal in seinem oberen Abschnitt gewöhnlich so weit entfaltet, daß der untere Fruchtpol selbst in ihm Platz findet und die Vervollständigung der Erweiterung übernehmen kann.

Springt freilich die Blase zu einem Zeitpunkt, wo eine solche Entfaltung auch der oberen Abschnitte des Halskanales fehlt (vor- und frühzeitiger Blasensprung), dann folgt daraus meist eine beträchtliche Verzögerung der Eröffnungsperiode, aus der am besten die große Bedeutung der hydraulischen gleichmäßigen Druckübertragung bei normalem Vorgang erhellt.

Auch nach dem Blasensprung gehen immer die leichter verformbaren Bestandteile des Eies, jetzt also nur noch der Frucht selbst (Blut und Lymphe), den schwerer verformbaren voraus. Sie strömen nach dem Orte geringeren Druckes ab und bilden die als *Geburtsgeschwulst* bekannte Vorwölbung am unteren Fruchtpol<sup>1)</sup>.

Das Abströmen der leichter verformbaren Teile bedingt zum Teil auch eine stärkere Vorwölbung der unterhalb des Berührungsgürtels befindlichen, in den Nähten leicht verschieblich verbundenen Schädelknochen gegeneinander, die in der Überschiebung des etwa vorangehenden Scheitelbeins über das ein wenig zurückbleibende hintere zum Ausdruck kommt. Freilich spielt hier eine noch wesentlichere Rolle die Tatsache, daß bei der gewöhnlichen Einstellung des Schädels meist die vordere Schädelhälfte einer größeren Komponente des Wehendruckes ausgesetzt ist als die hintere.

## 2. Die Veränderungen der Frucht im ganzen.

Aus dem Vergleich der Umriss des in ungezwungener Haltung befindlichen Neugeborenen oder der im graviden Uterus relativ bequem verpackten Frucht (vgl. Abb. 268) mit der *Form* des Geburtskanales ist ohne weiteres zu

<sup>1)</sup> Näheres über die Bildung der Geburtsgeschwulst wie des Cephalhämatoms vgl. man in den Lehrbüchern der Geburtshilfe.

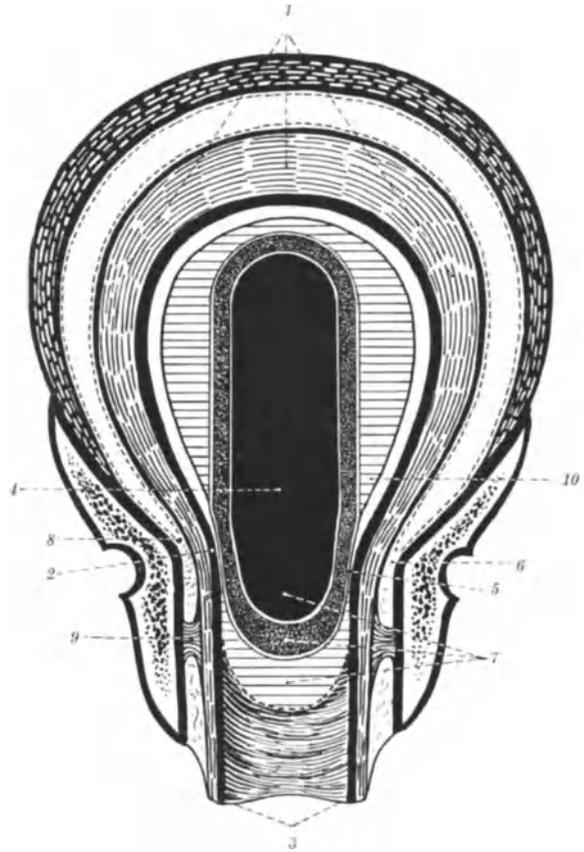


Abb. 275. Schematischer Frontalschnitt durch den Gebärapparat in einem dem Ende der Geburt nahestehenden Stadium, welches bereits das Ziel der Geburtsarbeit erkennen läßt. Das Form- und Größenübereinkommen zwischen Geburtsobjekt und Geburtskanal ist in vollem Gange. 1 Zusammengezogene starke Stelle des Uterus. 2 Auseinandergezogene schwache Stelle des Uterus und Uterusaushöhlung. 3 Völlige Streckung der Einbiegungen der Kanalwände an Uterushals und Scheideneingang. 4 Vorgerücktes Geburtsobjekt. 5 Innere Abdichtung. 6 Äußere Abdichtung. 7 Gradweise Verformung des Uterusinhaltes in Gestalt von Fruchtblase, Geburtsgeschwulst, Skelettverschiebung. 8 Die Pfeile deuten die Richtung des Einschießens des Fruchtwassers zwischen Fruchtwalze und dem bereits gedehnten mütterlichen Weichteilmantel (Reibungsverminderung während der Vorwärtsbewegung und der Drehung des Geburtsobjektes) an. 9 Hinaufgewanderten Bauchfellumschlag. 10 Verankerungen des Uterus und Uterusaushöhlung am Becken. (Nach SELLEHEIM.)

entnehmen, daß ein weitgehendes gegenseitiges Formübereinkommen zwischen Geburtskanal und Frucht stattfinden muß. Die *günstigste*, d. h. möglichst kleine, dem Geburtskanal am besten angepaßte *Form* würde die eines *Kreiszylinders* sein. Tatsächlich findet, wie SELLEHEIM bereits vor etwa 18 Jahren nachgewiesen hat, eine Annäherung der Fruchtform an diese verlangte Kreiszylinderform statt, was SELLEHEIM als *Fruchtwalzenbildung* beschrieben hat; die Frucht gerät dabei in eine Zwangshaltung. Zu ihrer Herstellung wirken verschiedene Kräfte mit:

1. Größte Bedeutung hat die *zirkuläre Schnürung seitens* der gedehnten Teile des Geburtskanales, der ja, abgesehen vom Beckeneingangsraum, einen etwa kreisrunden Querschnitt aufweist; 2. der von oben als *vis a tergo* wirkende *Wehendruck*; 3. der von unten nach oben wirkende *Widerstand der noch nicht entfalteten Weichteilabschnitte*. Während die erste Kraft bestrebt ist, den Fruchtquerschnitt auf ein Minimum, eben auf die Kreisform, zu reduzieren, wirken die beiden anderen Kräfte im Sinne einer Zusammenschiebung der Frucht von oben nach unten mit dem Effekt, daß gewisse Unebenheiten und Einschnitte an der Fruchtoberfläche ausgeglichen werden, womit eine weitere Annäherung der Frucht an die Zylinder- oder Walzenform erreicht und auch wohl ihre Gleitfähigkeit und Drehbarkeit erhöht wird (Abb. 276).

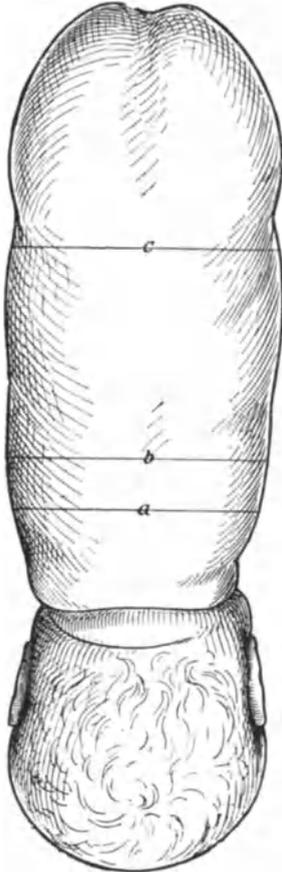


Abb. 276. Kind, zur „Fruchtwalze“ verformt. (Nach SELLEHEIM.)

Auch die Einstellung des Kopfes, der einem zweiachsigen Rotationsellipsoid vergleichbar ist (Abb. 277), ist eine Anpassung an die verlangte Walzenform. Bei der gewöhnlichen intrauterinen Haltung vor der Geburt liegt das Kopfellipsoid mit seiner längeren Achse schief und würde etwa mit einem Planum fronto-occipitale auf die Terminalebene zu projizieren sein. Sobald die zirkuläre Schnürung seitens des Geburtskanales einsetzt, wird das Kopfellipsoid zu einer koaxialen Ein-

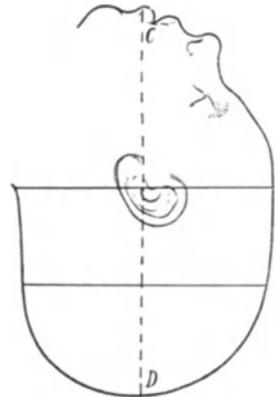


Abb. 277. Verformung des in Hinterhauptslage geborenen Kopfes. (Nach SELLEHEIM.)

stellung gezwungen, so daß nun seine Längsachse mit der Längsachse des Geburtskanales zusammenfällt, gleichzeitig wird dadurch eine Oberflächenverminderung erreicht.

Diese Tatsache läßt sich übrigens durch ein höchst einfaches Experiment SELLEHEIMS einwandfrei beweisen: treibt man in einem geraden Schlauch (= Geburtskanal) ein schief zur Achse entstehendes Rotationsellipsoid durch Luftdruck vorwärts, so stellt es sich sofort mit seiner längeren Achse in die Schlauchachse ein (Abb. 278, 279).

Auf den praktischen Geburtsfall angewandt erklärt sich daraus die Senkung des Hinterhauptes, womit das kleinere Planum suboccipito-bregmaticum für den

Berührungsgürtel maßgebend wird, es erklärt sich daraus aber auch die Ausgleichung eines bis dahin häufig vorhandenen vorderen oder hinteren Asynklitismus.

In weiterer Folge führt die zirkuläre Schnürung aber noch zu einer weiteren Verschmächtigung des Kopfellipsoids in den queren Durchmessern, während es gleichzeitig in der Längsrichtung verlängert wird. Im übrigen scheint die von FEHLING zunächst nur für pathologische Geburtsfälle bei engem Becken in Anspruch genommene Möglichkeit einer Volumverminderung des Schädels durch Ausweichen von Ventrikelflüssigkeit und Blut nach dem Rückgratskanal auch bei normalen Geburten, namentlich Erstgebärender, eine nicht zu vernachlässigende Rolle zu spielen (W. VOGEL).

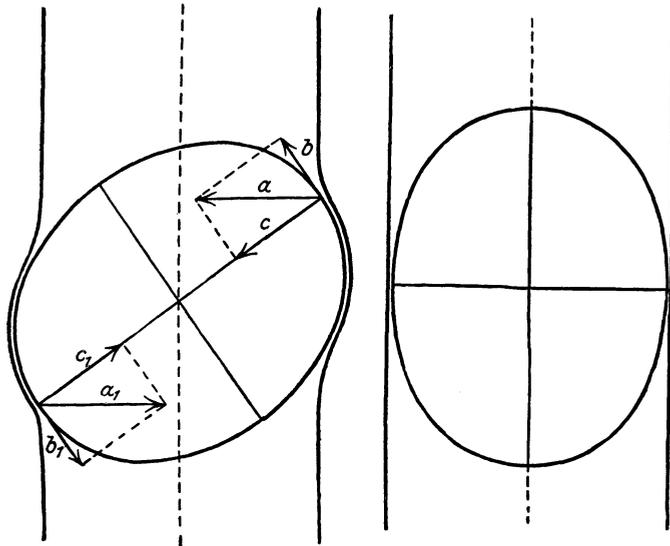


Abb. 278.

Abb. 279.

Je weiter die Frucht vorrückt, desto größer wird einmal durch den Widerstand des erst zu entfaltenden Geburtsweges einerseits, die vis a tergo des Hohl-muskels andererseits die Zusammenschiebung der Frucht, die zusammen mit der zirkulären Schnürung, der nun immer weitere Fruchtquerschnitte unterliegen, schließlich in toto zu dem führt, was SELLEHEIM als Fruchtwalzenbildung bezeichnet hat.

Die Oberarme werden durch die zirkuläre Schnürung in dem engen Geburtskanal in graduell natürlich wechselnder Weise vor den Thorax verschoben, wobei gleichzeitig die Wirbelsäule eine gewisse Straffung erfährt und die Schultern unter steiler Aufrichtung der Schlüsselbeine kopfwärts gedrängt werden. Dadurch wird der zwischen Thorax und Hals befindliche Halseinschnitt ausgefüllt und — wie ein Blick auf den Querschnitt (Abb. 280) beweist — tatsächlich dadurch erreicht, daß eine weitgehende Annäherung des Querschnittes an die Kreisform stattfindet. Man kann sich übrigens bei der Geburt am besten durch die Tastung per rectum davon überzeugen, daß tatsächlich dieses Emporrücken der Schultern stattfindet. Ausnahmen bei kleinen Früchten, nachgiebigen Weichteilen, weitem Becken usw. kommen natürlich vor.

Die SELLEHEIMSche Abbildung der fertigen Fruchtwalze (Abb. 276), die — experimentell hergestellt — das Endresultat der zirkulären Schnürung und

Stauchung augenfällig demonstrieren sollte, hat offenbar bei manchen Autoren, vor allem WARNEKROS, zu einer mißverständlichen Auffassung geführt. Selbstverständlich wird bei der Geburt fast niemals eine totale Fruchtwalzenbildung zustande kommen, sondern es werden in der Austreibungsperiode nacheinander die der zirkulären Schnürung unterliegenden Fruchtquerschnitte und -abschnitte im Sinne der Fruchtwalzenbildung verformt. Das ist je nach Becken- und Weichteilverhältnis, Wehenkraft bald in stärkerem, bald in schwächerem Maße der Fall. Das wesentlichste Characteristicum aber, gerade die Hochdrängung der Schultern gegen den Halsausschnitt, läßt sich fast bei jeder Geburt durch rectale Untersuchung nachweisen. Die von WARNEKROS dagegen erhobenen

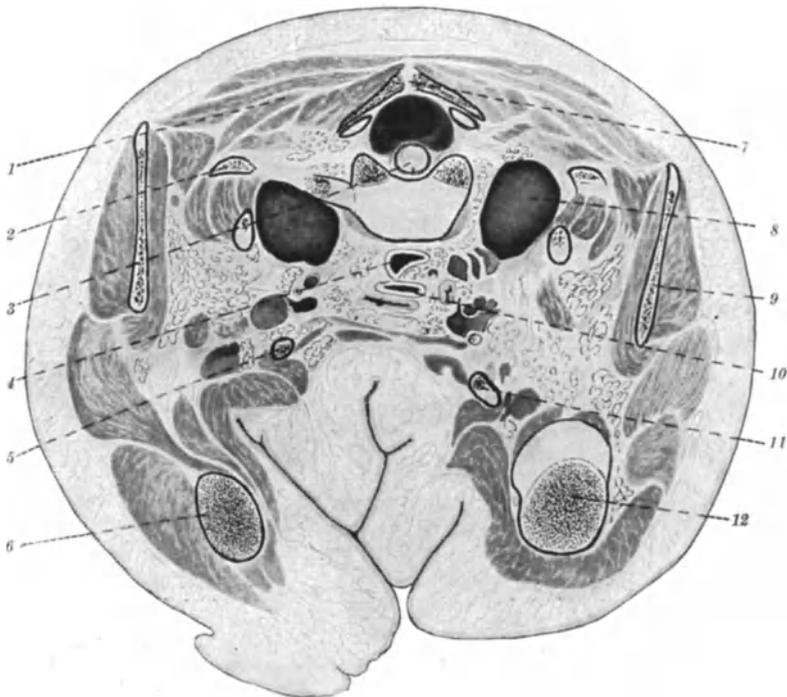


Abb. 280. Querschnitt durch die Fruchtwalze an der Halsbrustgrenze. 1 Rückenmuskulatur. 2 I. Rippe. 3 Medulla. 4 Oesophagus. 5 Rechte Clavicula. 6 Humerus. 7 I. Brustwirbel. 8 Pleurahöhle. 9 Schulterblatt. 10 Trachea. 11 L. Clavicula. 12 L. Humeruskopf. (Nach SELLHEIM.)

Einwände können wir nicht als stichhaltig ansehen, wenn auch durch die schönen Röntgenaufnahmen sicherlich bewiesen ist, daß der Grad der Näherung an die Walzenform vielleicht stärker wechselt, als viele Autoren unter dem Eindruck der SELLHEIM'Schen Abbildung geglaubt haben mögen. Von einer Fruchtpyramide im Sinne von WARNEKROS kann im allgemeinen keine Rede sein, obwohl ich es an sich für möglich halte, daß bei einer indifferenten spannungslosen Haltung in dem weiten Geburtskanal einer Vielgebärenden das Kind auch einmal in dieser Form gestaltet wird.

Durch ähnliche Versuche hat SELLHEIM auch bei verschiedenen Formen der Beckenendlagen und Deflexionslagen die Fruchtwalzenbildung studiert. Das Ergebnis dieser leicht nachzuprüfenden Versuche ist folgendes:

Bei *Gesichtslage* ist die Fruchtwalzenbildung weniger vollkommen. Die Krümmung der Brust und Lendenwirbelsäule bleibt mehr oder minder erhalten, die Halswirbelsäule erfährt

eine maximale Rückwärtsbeugung. In die dadurch geschaffene Konkavität paßt sich das Hinterhaupt des deflektierten Kopfes ein. Die Schultern zeigen keinen ausgesprochenen Hochstand, und ebenso unterbleibt die Zusammenführung der Oberarme vor der Brust.

Bei der reinen *Steißlage* werden mit dem Einsetzen der zirkulären Schnürung die Oberschenkel maximal gebeugt und an der Bauchseite emporgeschlagen, wodurch die Flexion der Lendenwirbelsäule zunimmt. Die Fruchtwalzenbildung ist sehr vollkommen.

Bei *unvollkommener Fußlage* wird nur das zurückgehaltene Bein am Bauche emporgeschlagen, die Fruchtwalze erscheint durch das gestreckte vorgefallene Bein nach unten spitz zulaufend und von der Hüfte des emporgeschlagenen Beines gegen den vorgefallenen Fuß hin seitlich abgeschrägt.

Die nach unten kegel- oder zigarrenförmig zugespitzte Form der Fruchtwalze ist auch bei vollkommener Fußlage sehr deutlich.

Mechanisch betrachtet hat die Umwandlung des Kindes zur Fruchtwalze, abgesehen von der Querschnittsverminderung — der Kreis ist ja der kleinste mögliche Umfang — den Vorteil, daß die Drehbarkeit und die Verschieblichkeit in der Längsachse größer wird. Natürlich ist die Haltung des zur *Fruchtwalze* verformten Kindes eine *Zwangshaltung*, die nicht ohne Erzeugung einer Reihe von „Verformungsspannungen“ (SELLHEIM) zustande kommen kann. Sobald der Zwang zu dieser Geburtshaltung wegfällt und eine Entspannung möglich ist, kommt es dadurch auch zur Aufgabe dieser Zwangshaltung, wovon man sich ja nach jeder Geburt unmittelbar durch Augenschein überzeugen kann.

Übrigens werden durch die Einpassung der einzelnen Fruchtquerschnitte in die Form des Geburtskanales noch mancherlei andere Spannungen erzeugt, aus deren Streben nach Ausgleich sich manche *feinere Details des Geburtsmechanismus erklären*, auf die wir hier, wo es sich nur um die mechanischen Konstruktionsprinzipien handelt, nicht eingehen können.

Alle Fruchtquerschnitte, die von der Kreisform stärker abweichen, können durch zirkuläre Schnürung nur unter starker Beanspruchung der Elastizität und Plastizität der Weichteile in die verlangte Form geknetet werden. Verständlich genug, daß die dabei entstehende Spannung, *Ausbiegungsbestreben* nach SELLHEIM, nach Ausgleichung, d. h. Wiederherstellung der ursprünglichen Form strebt.

Die Wirkung dieses Ausbiegungsbestrebens kann man am besten im Beckeneingang beobachten. Da hier der Geburtskanal einen quer elliptischen Querschnitt zeigt, die Schnürung also keine rein zirkuläre ist, strebt jeder Fruchtquerschnitt mit seinem längeren Durchmesser in die Richtung des längeren, das ist des queren Durchmessers des Beckeneingangs. Es wird also der Kopf in fronto-occipitaler Richtung, der Schulter- und Beckengürtel mit der Schulter- bzw. Hüftbreite in den queren Durchmesser des Beckeneingangs sich einzustellen trachten, was mit der tatsächlichen Beobachtung völlig übereinstimmt.

Den Beweis, daß hierbei tatsächlich ein Ausbiegungsbestreben der zirkulär geschnürten Fruchtquerschnitte eine Rolle spielt, hat SELLHEIM in verbüffend einfachen Experimenten erbracht<sup>1)</sup>.

### 3. Die Verbiegung der Fruchtwalze am Knie des Geburtskanals.

Wie schon oben S. 583 auseinandergesetzt, bildet der Geburtskanal ein Knie in Höhe zwischen der Parallelebene durch den unteren Schoßfugenrand und der Spialebene und verläuft weiter in einem schoßfugenwärts konkaven Bogen unter dem Arcus pubis nach der Rima pudendi zu, aus.

Eine Passage des Fruchtzylinders in einem derartig gebogenen Kanal ist natürlich nur möglich unter Verbiegung der Frucht, in der dabei eine gegen die Verbiegung gerichtete Spannung („*Deviationsspannung*“ nach SELLHEIM) er-

<sup>1)</sup> Vgl. darüber seine Monographie.

zeugt wird. Diese Spannung involviert selbstverständlich ein Entspannungsbestreben, dessen sichtbare Wirkung die am Knie des Geburtskanals eintretende, bei jeder Geburt zu beobachtende Drehung des die Abbiegungsstelle passierenden Kindesteiles ist.

Diese Drehung hat von jeher den Geburtshelfern viel Kopfzerbrechen verursacht und mannigfaltige Erklärungen gezeitigt, die aber nicht allgemein befriedigen konnten. Ursprünglich wurde von SPIEGELBERG, in neuerer Zeit von P. ZWEIFEL die Ursache dieser sog. *Stellungsdrehung* in der Form des knöchernen Beckens, besonders seiner Vorderwand, gesucht. Während diese Autoren besondere Widerstände seitens des knöchernen Beckens verantwortlich machten, glaubte WERTH, daß gerade das Fehlen von Widerständen von seiten der vorderen Beckenwand im Schambogenausschnitt die Drehung verursache. SPIEGELBERG hat freilich außerdem auch dem muskulären Beckenboden einen gewissen Einfluß zuerkannt. NÄEGELE und in neuerer Zeit VARNIER und STUMPF sowie BUMM haben fast ausschließlich dem Einfluß des muskulären Beckenbodens diese Drehung zugeschrieben. Daß dabei gesetzmäßig meist ein ganz bestimmter Teil nach vorn rotiert, wurde bis in die neueste Zeit von allen Autoren damit erklärt, daß der primär mehr nach vorn stehende Rücken die Drehung auf die vorangehenden Fruchtabschnitte übertrage.

Noch weniger Klarheit besaß man über die für die sog. *dritte Drehung* verantwortlich zu machenden Kräfte. OLSHAUSEN erklärte sie durch Vermittlung des Fruchtachsendruckes, was zweifellos falsch ist. Als erster hat KALTENBACH vermutet, daß die eigenartigen Biegungsverhältnisse der kindlichen Halswirbelsäule dafür verantwortlich sein könnten. Auch OSTERMANN verfocht diesen Gedanken, ohne jedoch den physikalischen Vorgang recht plausibel machen zu können. Hier Klarheit zu schaffen, ist erst SELLEHEIM gelungen, der einwandfrei bewies, daß 2. wie 3. Drehung Wirkung der nach Ausgleich strebenden Verbiegungsspannung sind.

Das beweisende Experiment von SELLEHEIM ist folgendes, das hier wegen seiner großen prinzipiellen Bedeutung ausführlich wiedergegeben sei.

Nimmt man (Abb. 281) einen in zwei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen gleichmäßig biegsamen elastischen Zylinder (*A*) und steckt ihn drehbar auf eine Achse, so läßt er sich in jeder Richtung verbiegen und schnellt beim Nachlassen des verbiegenden Zuges wieder in seine Gleichgewichtslage zurück, ohne irgendeine Drehung auszuführen.

Nimmt man statt dessen einen sonst ganz gleich geformten Zylinder (*B*), der aber nur in einer Ebene *a b* leicht, in der darauf senkrecht stehenden Ebene *c d* dagegen schwer verbiegbar ist, zu demselben Experiment, so zeigt sich, daß dieser mit einem „Biegungsfazillimum“ und einem darauf senkrecht stehenden „Biegungsdiffizillimum“ ausgestattete Zylinder sich sehr verschieden verhält, je nach der Richtung, in welcher er verbogen wird. Zieht die verbiegende Kraft in der Richtung des Fazillimums, so verhält er sich genau so wie der oben beschriebene Zylinder *A*. Zieht die verbiegende Kraft dagegen in einem Winkel mit der Richtung des Biegungsfazillimums, so dreht sich der Zylinder, während er die verlangte Biegung annimmt, so lange, bis die Richtung der verbiegenden Kraft *e f* mit der Richtung des Biegungsfazillimums *a b* zusammenfällt.

Man kann den Winkel variieren wie man will, immer verhält sich der Zylinder gleich, so daß man das allgemeine Gesetz daraus ableiten kann: „Ein drehbar gelagerter, ungleichmäßig biegsamer Zylinder rotiert bei eintretender Verbiegung so lange, bis die Richtung seiner leichtesten Biegsamkeit mit der Richtung, in der er verbogen werden soll, zusammenfällt“ (SELLEHEIM).

Da auch die annähernd zylindrische Fruchtwalze tatsächlich in verschiedenen Richtungen verschiedene Biegsamkeit aufweist, folgt daraus ohne weiteres die Anwendbarkeit dieses SELLEHEIMSchen Gesetzes auf die Geburt des Menschen. Die Verhältnisse liegen nur insofern komplizierter, als an der Fruchtwalze an verschiedenen Abschnitten die Biegungsfazillima und -diffizillima nach ver-

schiedenen Richtungen liegen. Physikalisch ausgedrückt hätten wir es also hier mit einer Aufeinanderfolge von drehbar gelagerten Teilzylindern mit dem Grade und der Richtung nach wechselnder Verbiegbarkeit zu tun. Jeder Fruchtwalzenabschnitt dreht sich, sobald am Knie des Geburtskanals der Zwang zur Verbiegung eintritt, in dem Streben nach möglichstem Ausgleich dieser Deviationsspannung so lange, bis die Richtung seines Biegungsfazillimums mit der Verbiegungsrichtung zusammenfällt.

Bei der Kontrolle der Anwendbarkeit dieses Gesetzes auf jeden praktischen Geburtsfall muß nur berücksichtigt werden, daß infolge der mehr oder minder

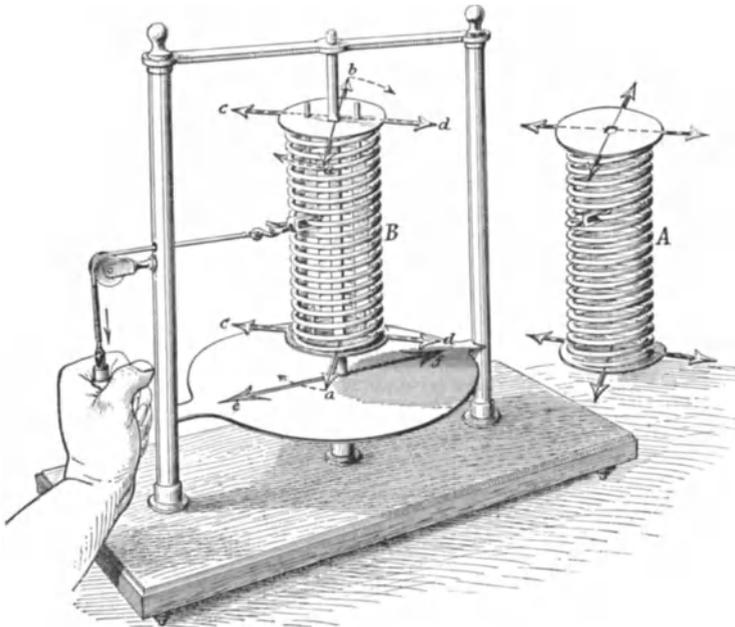


Abb. 281. Apparat zur experimentellen Untersuchung des Verhaltens gleichmäßig und ungleichmäßig biegsamer Zylinder bei eintretender Verbiegung. *A* Zylinder mit gleichmäßiger Biegsamkeit nach allen Seiten. *B* Zylinder mit Biegungsfazillimum in der Richtung *a b* und Biegungsdiffizillimum in der Richtung *c d*. Bei Verbiegung in einer Richtung, die in einem Winkel zum Biegungsfazillimum steht, wie in der Abbildung durch Zug an dem Handgriff, dreht sich der Zylinder so lange um seine Achse, bis das Biegungsfazillimum *a b* mit der Richtung *e f*, in welcher die Verbiegung durch den Zug intendiert wird, zusammenfällt, ehe er oder während er die Verbiegung annimmt. (Nach SELLHEIM.)

(je nach der Beschaffenheit des Geburtskanals und des Geburtsobjekts) starken Zwangshaltung der Frucht die ursprünglichen Biegungsfazillima und Diffizillima mancher Wirbelsäulenabschnitte verändert sind.

*Flexionshaltung des Schädels.* Schon durch die starke Beugehaltung des Kopfes bei normaler Hinterhauptslage ist gegenüber der spannungslosen Mittelhaltung der Frucht insofern eine Änderung zu konstatieren, als dadurch die Biegungsmöglichkeit der Halswirbelsäule nackenwärts noch vergrößert, brustwärts verkleinert wird.

An der Brustwirbelsäule tritt durch das Zusammendrängen der Oberarme vor dem Thorax eine Art Schienung ein, durch die die Verbiegungsmöglichkeit in sagittaler Richtung nach vorn ganz aufgehoben, nach hinten wenigstens

stark gehemmt wird, während die Lateralflexion unbehindert bleibt, d. h. das Biegungsfazillimum ist hier unverändert geblieben.

Stark macht sich dagegen diese Schienung bemerkbar am Übergang der Brust- in die Lendenwirbelsäule. Hier wird die Verbiegung nach vorn und nach hinten (ursprüngliches Biegungsfazillimum) stark vermindert, nur die Lateralflexion bleibt unbehindert. Die Lenden- und Lendenkreuzwirbelsäule können wir vernachlässigen, da hier die Unterschiede zwischen Biegungsfazillimum und -diffizillimum von vornherein gering sind und durch die Geburtshaltung eine wesentliche Änderung nicht eintritt, weil in diesem Stadium der Geburt die nachfolgenden Beine schon gestreckt sind.

*Deflexionshaltung.* Bei *Gesichtshaltung* wird durch die extreme Deflexion eine derart starke Spannung in den Bändern an der vorderen Fläche der Halswirbelsäule erzeugt, daß die ursprünglich nackenwärts vorhandene Verbiegbarkeit ganz aufgehoben, das Biegungsfazillimum gewissermaßen trachealwärts im Sinne der Beugung des Kopfes verlegt erscheint. Prinzipiell gleich, aber nur graduell weniger ausgesprochen ist diese Änderung der Biegungsmöglichkeit in der Halswirbelsäule bei *Stirn- oder Vorderhauptslagen*.

*Beckenendlagen.* Bei reinen *Steißlagen* ist durch das Heraufschlagen der Oberschenkel an der Bauchseite der Frucht die normale Biegungsmöglichkeit in sagittaler Richtung fast völlig aufgehoben, so daß nur die Verbiegung lateralwärts übrig bleibt. Bei der unvollkommenen *Fußlage* liegen die Verhältnisse ähnlich, bei vollkommener Fußlage tritt eine Änderung der Biegungsverhältnisse gegenüber der Ruhehaltung nicht in Erscheinung.

Unter Berücksichtigung dieser Veränderungen ergibt die Beobachtung am Gebärbett, daß *tatsächlich die Drehung immer so erfolgt, daß die Richtung des jeweiligen Biegungsfazillimums mit der Verbiegungsrichtung schließlich zusammenfällt*. Es dreht sich also in Beugehaltung des Schädels bei Verbiegung der Halswirbelsäule das Hinterhaupt, bei Gesichtshaltung die Kinntrachealgegend nach vorn, bei Verbiegung der Brustwirbelsäule eine Schulter, bei der Verbiegung in der Kreuzlendenwirbelsäule bei Beckenendlagen eine Hüfte.

Wir haben schon oben erwähnt, daß bei der Übertragung des SELLEHEIMschen Experiments auf den Geburtsfall es notwendig ist, die Fruchtwalze als ein System von aufeinandergestellten kurzen Zylindern mit verschieden gerichteter Verbiegbarkeit anzusehen. Außerdem ist die Frucht nicht leicht, sondern im Gegenteil schwer drehbar in dem engen Geburtskanal gelagert. Daraus resultiert, daß die noch oberhalb der Abbiegungsstelle gelegenen Teile der Fruchtwalze die Rotation nur unvollkommen mitmachen, und zwar um so unvollkommener, je weiter sie von der Abbiegungsstelle entfernt sind. Es erfährt also, in toto betrachtet, die Fruchtwalze auch eine gewisse *Torsion*.

*Zusammengefaßt* kann man sagen: die durch die Form des Geburtskanals erzwungene Umformung des ursprünglich mehr ovoiden Geburtsobjektes in eine der Zylinderform angenäherte Fruchtwalze erzeugt ganz allgemein gesprochen eine *Verformungsspannung*. Diese kann man weiter trennen in eine durch die Zwangshaltung erzeugte *Haltungsspannung* und die bei der Abbiegung am Knie des Geburtskanals entstehende *Deviationsspannung*; ja man könnte auch noch ganz gut von einer durch die Torsion erzeugten „*Drehspannung*“ sprechen. Dadurch, daß irgendeinem Teil der Frucht eine bestimmte Haltung und Stellung aufgezwungen wird, entstehen in den einzelnen Muskel- und Bändergruppen, die nach Wiederherstellung der natürlichen Haltung streben, Spannungen, die einmal im selben Sinn, ein anderes Mal entgegengesetzt wirken. Bei der gewöhnlichen Hinterhauptslage z. B. liegt die Haltungsspannung auf der Seite des Biegungsfazillimums, also nackenwärts, wodurch der Unterschied zwischen dem

primären Fazillimum und Diffizillimum noch größer wird als bei spannungsloser Haltung. Die Deviationsspannung liegt in dem angezogenen Fall auch wieder nackenwärts, beide Spannungen wirken also bei ihrem Ausgleichbestreben in derselben Richtung und bewirken einmal die Drehung des Hinterhauptes am Knie des Geburtskanals nach vorn wie die „Entbeugung“, d. h. die Entfernung des Kinns von der Brust (gleich dritte Drehung).

Ein Beispiel für das umgekehrte Verhalten ist die *Gesichtshaltung*. Hier entsteht die Haltungsspannung auf der dem primären Biegungsfazillimum entgegengesetzten Seite, während die Deviationsspannung, die stets in der Richtung des Biegungsfazillimums liegt, in entgegengesetztem Sinne wirkt. Der Ausgleich der Haltungsspannung erfordert Flexion des Kopfes, Ausgleich der Deviationsspannung würde demgegenüber Deflexion erfordern. Daraus ergeben sich de facto häufig Verzögerungen bei der Drehung des Kinns nach vorn, die schließlich freilich meist doch noch stattfindet, da die Haltungsspannung so groß ist, daß das ursprüngliche Biegungsfazillimum auf die Beugeseite verlagert wird, wonach Haltungs- und Deviationsspannung in derselben Richtung wirksam werden.

Man kann, wie SELLHEIM neuestens gezeigt hat<sup>1)</sup>, das den ganzen Geburtsvorgang bestimmende Gesetz auf eine noch einfachere Form bringen und sagen: sämtliche unter der Geburt beobachteten Bewegungsvorgänge erfolgen nach dem „Prinzip vom kleinsten Zwang“ (GAUSS). Das gilt sowohl für alle am Kind zu beobachtenden Bewegungen wie auch für die Entfaltung des Geburtsweges. Die Frucht ist im Geburtskanal zwangsläufig, dabei wegen der Richtungsänderung des letzteren gezwungen, neben der reinen Propulsionsbewegung (SELLHEIM spricht hier von Translation) noch Rotationen auszuführen, genau ebenso wie die Kugel im gezogenen Gewehrlauf. Um den Vergleich vollständig zu machen, müßte man freilich eine Kugel ins Auge fassen, die, nachdem ihr im Anfang der Weg gewiesen ist, weiterhin die Züge des Gewehrlaufes sich erst selbst herstellt, wobei natürlich die Widerstände seitens des Gewehrlaufmaterials für die Physiognomie der Züge von ebenso großer Bedeutung wären wie die der Kugel inwohnenden Kräfte.

Jede einzelne Fruchtbewegung, jede Änderung der Haltung oder Stellung, jede Verformung läßt sich als eine Einpassung in die Richtung des jeweils geringsten Zwanges erklären, ebenso wie bei der Herstellung der Geburtsbahn Form und Richtung dieser jeweils dadurch bestimmt erscheinen, daß nur ein Minimum von Zwang dazu erforderlich ist.

*Der Ablauf der Geburt in der geschilderten Weise ist natürlich abhängig von der Voraussetzung, daß bestimmte Grenzen in den Form- und Größenbeziehungen zwischen Geburtsobjekt und Geburtsweg nicht überschritten werden*, erfahrungsgemäß ferner geknüpft an die Bedingung, daß die Längsachse des mütterlichen Organismus und des Geburtsobjektes wenigstens annähernd übereinstimmen und selbstverständlich auch an die Voraussetzung, daß der motorische Apparat funktioniert. Wo eine dieser Voraussetzungen nicht oder nur unvollkommen erfüllt ist, ergeben sich naturgemäß Störungen des mechanischen Vorganges, der sich dadurch als pathologisch charakterisiert.

Schon bei flüchtiger Überlegung wird klar, wie zahllos die hier in Frage kommenden *Möglichkeiten der pathologischen Geburt* sind. Bei dem uns zur Verfügung stehenden Raum müssen wir uns auf einige prinzipiell wichtige Beispiele beschränken. Wir schicken voraus, daß die nachfolgende begriffliche Trennung natürlich in erster Linie nur heuristischen Wert hat, da in Wirklichkeit häufig Störungen im Ineinandergreifen der verschiedenen Geburtsfaktoren eine große Rolle spielen. Wir führen hier hauptsächlich nur solche Beispiele an, bei denen gerade Anomalien von seiten eines der drei oben erwähnten Geburtsfaktoren von ausschlaggebender Wichtigkeit sind.

Wir erwähnen zunächst **Geburtsstörungen durch Anomalien des Geburtsweges**, unter diesen zuerst wegen ihrer überragenden Bedeutung die *Anomalien*

<sup>1)</sup> SELLHEIM: Klin. Wochenschr. 1923, August.

des knöchernen Beckens, das zu *weit* oder zu *eng* sein kann. Von großer praktischer Bedeutung für die spezielle Mechanik des Geburtsvorganges ist nur das verengte Becken, das sowohl durch den Grad der Verengung wie die spezielle Umänderung der Form des Beckenraumes, besonders häufig des Beckeneingangsraumes, auf den Ablauf des Geburtsvorganges maßgebenden Einfluß gewinnen kann. Ist das Mißverhältnis zwischen Geburtsobjekt, speziell dessen härtestem und umfangreichstem Teil, dem Schädel, und Becken ein zu großes (Beckenverengung mit einer Conjugata vera unter 7,5 cm), dann wird die Geburt unmöglich, da ein derartiges Mißverhältnis durch irgendwelche mit den natürlichen Kräften erreichbare Anpassungsvorgänge nicht mehr ausgeglichen werden kann. Es bleiben dann für die Erzwingung der Geburt nur zwei Auswege: entweder die Verkleinerung des Geburtsobjektes (durch künstliche Frühgeburt oder gewaltsame Zertrümmerung des kindlichen Schädels) oder Erweiterung des knöchernen Geburtsweges (Hebosteotomie, Symphyseotomie), falls man nicht vorzieht,

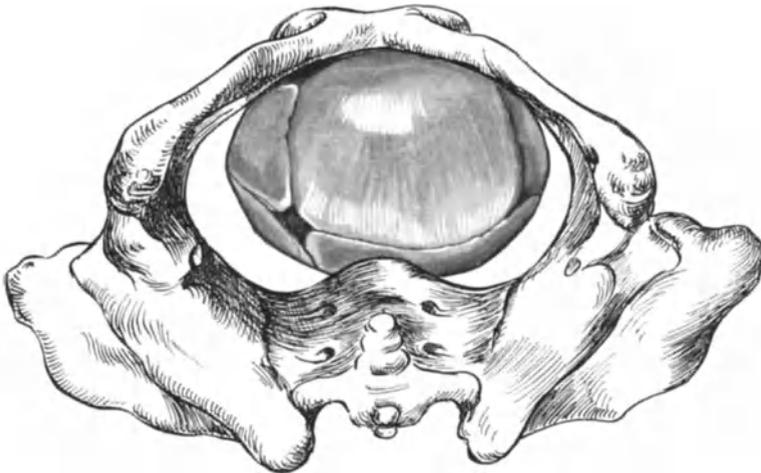


Abb. 282. Vorderscheitelbeineinstellung.

das Hindernis durch Schaffung eines in der Natur nicht vorgesehenen Geburtsweges (abdominale Schnittentbindung) ganz zu umgehen. Dieser Ausweg bleibt sogar der einzige, wenn das Mißverhältnis zwischen Becken und Kind so groß geworden ist, daß auch die zerkleinerte Frucht nicht mehr durch das Becken hindurchgezogen werden kann (absolute Beckenenge = Becken mit einer Conjugata vera unter 5,5–5,6 cm). Bei den geringgradigeren Beckenverengungen mit einer Conjugata über 7,5 cm sehen wir aber häufig eine den speziellen Verhältnissen angepaßte Geburtsmechanik, die so recht demonstriert, wie *elastisch* der natürliche Geburtsvorgang sich gestaltet; *als Beispiel sei die Geburtsmechanik beim rachitisch-platten*, d. h. im geraden Durchmesser des Beckeneingangs verengten, im Ausgang dagegen sogar etwas weiteren Becken gewählt. Dabei wird wieder sehr deutlich werden, wie auch hier das Prinzip vom kleinsten Zwange das den ganzen Vorgang beherrschende Gesetz ist.

Als *erste Anpassungserscheinung* an die vorgefundene Form des Beckeneinganges (im geraden Durchmesser verengt, im queren Durchmesser erweitert) beobachtet man regelmäßig eine *Einstellung des Kopfellipsoids* derart, daß sein langer Durchmesser *streng in die quere Richtung* des Beckeneinganges sich

einstellt; das reicht bei geringeren Graden der Verkürzung der Conjugata vera bis etwa 9 cm vollkommen aus.

Sowie die Verkürzung der Conjugata vera unter das Maß des größeren Querdurchmessers des Schädels ( $8\frac{3}{4}$ —9— $9\frac{1}{2}$  — individuell schwankend) heruntergeht, beobachtet man als *zweite Anpassungserscheinung* eine *Haltungsänderung des Schädels* in der Richtung, daß an Stelle der normalen Hinterhauptshaltung unter Drehung des Kopfes um seine Querachse eine mehr oder minder starke Senkung des Vorderhauptes sich herausbildet mit dem Effekt, daß dadurch der kleinere bitemporale Querdurchmesser des Schädels in den Bereich der verkürzten Conjugata vera gelangt, während die breiteren Schädelpartien in den geräumigeren Beckeneingangsbezirk rechts oder links vom Promontorium verschoben werden (Abb. 283). Sowie das Hindernis im Beckeneingang überwunden ist, unterscheidet sich der weitere Geburtsverlauf nicht mehr vom typischen.

In neuester Zeit hat SCHUMACHER das Zustandekommen dieser Anpassungserscheinungen des kindlichen Schädels an die jeweils vorhandene Beckenverengung recht einfach und verständlich zu erklären vermocht. Jedes verengte Becken weist wie das normale Becken eine Differenz der einzelnen Durchmesser auf, die bei bestehendem Mißverhältnis zwischen kindlichem Schädel und dem zu passierenden verengten Becken geburtsmechanisch als *Widerstandsdifferenz* der einzelnen Durchmesser des jeweils in Frage kommenden verengten

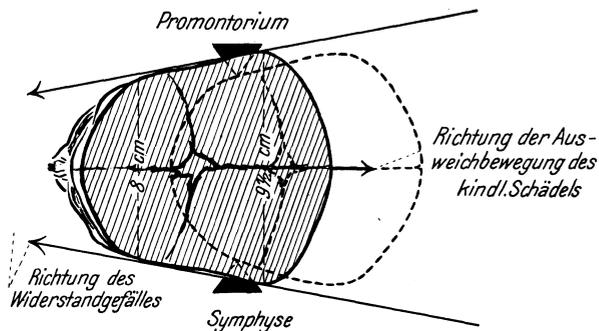


Abb. 283. Einpassung des Schädels in den gerad verengten Beckeneingang. (Nach SCHUMACHER.)

Beckenabschnitts zur Auswirkung kommt. Dieses *Widerstandsgefälle* im mütterlichen verengten Becken zwingt den kindlichen Schädel, der ebenfalls ein Gefälle der verschiedenen Durchmesser seiner Kopfumfänge aufweist, sich nach Art einer Schraube in dem Gewinde des verengten Beckens zu drehen. Die aus dieser Erkenntnis z. B. für den Geburtsmechanismus beim platten Becken gewonnenen Ergebnisse sind in Kürze folgende: Durch die unter Umständen hochgradige Verkürzung des geraden Durchmessers des Beckeneingangs bei nur wenig verkürzten schrägen und gewöhnlich sogar etwas verlängerten queren Durchmessern ist das Widerstandsgefälle erheblich gesteigert, indem die Peripherie des Eingangs ins platte Becken dem andrängenden Kindsteil in der Conjugata vera den größten Widerstand, die über die Norm verlängerte Transvera magna dagegen dem mit dem Becken in festere Beziehung tretenden kindlichen Kopf den geringsten bzw. gar keinen Widerstand entgegensetzt. Der in indifferenter Haltung, d. h. in bequemer Mittelstellung zwischen Streckung und Beugung auf das gradverengte Becken treffende kindliche Kopf trifft zunächst auf das vorspringende Promontorium und den Symphysenknorpel, d. i. den kürzesten Durchmesser des Beckeneingangs. Der nach Art eines Rotationsellipsoids geformte kindliche Schädel dreht sich in dieser engen Stelle, indem er seinem vom geraden über den schrägen zum queren Durchmesser stark zunehmenden Widerstandsgefälle folgt; und zwar geht diese Drehung, wie SCHUMACHER experimentell zeigen konnte, zwangsläufig so lange vor sich, bis der in die Conjugata eintretende Durchmesser des kindlichen Schädels die gleiche Länge wie die verkürzte Con-

jugata vera erreicht hat. Da die queren Durchmesser der Fronto-Occipitalebene des kindlichen Schädels die kleinsten sind, so dreht sich der kindliche Schädel bei stärkerem Mißverhältnis zwischen gradverengtem Beckeneingang und kindlichem Kopf so lange, bis er sich in diese Durchmesser eingeschraubt hat, d. h. er stellt sich streng quer ein (*erste Anpassungserscheinung* an die Form des gradverengten Beckeneingangs). Da der bitemporale Durchmesser des kindlichen Kopfes durchschnittlich um  $1-1\frac{1}{2}$  cm kleiner ist als der biparietale, so gleitet der bereits querstehende Kopf, diesem recht erheblichen Gefälle folgend, zwischen Promontorium und Symphyse zur Seite, indem das geräumige Hinterhaupt in die seitliche Beckenbucht gedrängt wird (s. Abb. 283). Bei dem an allen Punkten des Kopfes gleichmäßig ansetzenden hydraulischen Druck senkt sich gleichzeitig das Vorderhaupt etwas, da die vordere seitliche Begrenzung des Hinterhauptes an dem abgeflachten vorderen Beckenhalbring hängenbleibt<sup>1)</sup> (= *zweite Anpassungserscheinung*).

Reicht eine derartige Ausweichbewegung zur Umgehung des Hindernisses nicht aus (Verkürzung der Conjugata vera unter das Maß des kleinen Querdurchmessers des Schädels —  $7\frac{3}{4}-8\frac{1}{2}$ ), dann beobachtet man noch viel weitergehende Abweichungen vom normalen Eintrittsmechanismus, die nur unter Ausnutzung der Verformbarkeit des aus gegeneinander verschieblichen Knochen zusammengesetzten Schädels möglich sind<sup>2)</sup>. Klinisch präsentiert sich der Vorgang derart, daß die querverlaufende Pfeilnaht gegen das Promontorium ausweicht (Abb. 282), womit das vorn gelegene Scheitelbein in größerer Ausdehnung zum vorliegenden Teil wird (*Vorderscheitelbeineinstellung*). Damit wird die vordere Schädelhälfte dem resultierenden hydraulischen Druck stärker ausgesetzt als die hintere, das vordere Scheitelbein wird dadurch stärker vorgewölbt und tritt in der Pfeilnaht über das Niveau des hinteren Scheitelbeins heraus, das gegenteils durch den Widerstand am Promontorium zurückgehalten, oftmals abgeplattet, gelegentlich sogar eingedellt und vor allem etwas unter das vordere Scheitelbein untergeschoben wird.

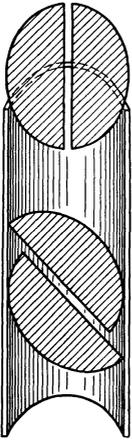


Abb. 284.

Ins Mechanische übersetzt heißt das: der in toto zu große Kopf wird gewissermaßen in zwei Hälften zerlegt und dann die vordere Hälfte von der hinteren „abgeschert“ (SELLHEIM) und voraus durch die enge Stelle im Beckeneingang geschoben, während die hintere Hälfte erst nachgezogen wird, wenn der größte Querdurchmesser der vorangehenden Hälfte die Enge bereits passiert hat. Der mechanische Effekt dieser Abscherung ist aus der nebenstehenden Figur (Abb. 284, 285) ersichtlich; das vorher für das gezeichnete Rohr zu umfängliche Ellipsoid läßt sich glatt einschieben, nachdem es in zwei Hälften geteilt und unter Schrägstellung der Teilungsebene mit einer Hälfte voran in das Rohr oder die Hohlrinne hineingeschoben wird.

Mit diesem Beispiel müssen wir uns hier begnügen, da der zur Verfügung stehende Raum zu einer klinischen Schilderung und mechanischen Auflösung der bei den verschiedenen Beckentypen beobachteten Variationen nicht ausreicht. Im Prinzip handelt es sich immer um denselben Vorgang, gleichgültig ob das vordere oder hintere Scheitelbein vorangeht, ob das Hindernis im Becken-

<sup>1)</sup> Hinsichtlich weiterer Einzelheiten vgl. SCHUMACHER: Der Geburtsmechanismus beim engen Becken. Arch. f. Gynäkol. Bd. 128 u. 129. 1926.

<sup>2)</sup> Hinsichtlich weiterer Einzelheiten vgl. SELLHEIM: Samml. klin. Vorträge, N. F. 239. 1912; JASCHKE in FRÄNKEL u. JASCHKE: Normale und pathologische Sexualphysiologie des Weibes. Leipzig 1914; SIEGEL: Arch. f. Gynäkol. Bd. 117, S. 96. 1922.

eingang oder -ausgang sitzt, gleichgültig auch ob der Beckenraum in toto mehr gleichmäßig oder ungleichmäßig verengt erscheint<sup>1)</sup>. Selbstverständlich sind der Verformung des Schädels, namentlich im Sinne einer Abscherung Grenzen gesetzt, die bestimmt werden, einmal von der individuell verschiedenen Verformbarkeit des Schädels, dann von der ebenfalls wechselnden Größe der verformenden Kraft (Wehen) und der Dauer ihrer Einwirkung, schließlich aber bis zu einem gewissen Grade auch von der Nachgiebigkeit der Weichteile und einer nicht ganz zu vernachlässigenden Erweiterungsfähigkeit des Beckens selbst<sup>2)</sup>.

Auch von Störungen des Geburtsmechanismus durch *Anomalien der weichen Geburtswege* können in diesem Zusammenhang nur solche berücksichtigt werden, bei denen die mechanische Störung besonders auffällig wird. So kann durch angeborene *Enge oder Rigidität der Weichteile*, narbige Veränderungen der Cervix, Scheide und Vulva, durch den Uterusausführungsgang verlegende *Tumoren* die Entfaltung des Cervicalkanals wie der Scheide zum Durchtrittsschlauch stark verzögert oder nur um den Preis gewaltsamer Zerreißen möglich sein. Umgekehrt kann als Folge von Verletzungen des äußeren Weichteilschlauches bei folgenden Geburten die Richtung des Geburtskanals im Sinne einer Abflachung des gebogenen Abschnitts verändert werden, woraus zwar im allgemeinen ernste Störungen nicht resultieren, nicht selten aber als Folge geringer Haltungs- und Verbiegungsspannung die normale Rotation des vorangehenden Teiles ausbleibt, die ihrerseits wieder zu einer Verzögerung der Geburt und damit zu einer Gefährdung des Kindes Veranlassung geben kann.

*Weitaus die schwerwiegendste Störung ist die Zerreißen des Uterus im Bereich des Ausführungsganges*, die, ganz allgemein gesprochen, immer dann eintritt, wenn infolge irgendeines Hindernisses die Austreibung des Geburtsobjektes in die Scheide unmöglich ist und infolgedessen immer größere Teile der Frucht in den uterinen Teil des Durchschnittsschlauches getrieben werden, wobei dieser schließlich so überdehnt werden muß, daß er aufplatzt.

Auch hier gestattet der beschränkte Raum uns nur die Ausführung eines besonders prägnanten *Beispiels*, als welches wir die *Uterusruptur beim engen Becken* wählen. Normaliter wird ja (vgl. oben S. 584) die Austreibung des Geburtsobjektes aus dem Uterus nur dadurch möglich, daß einerseits die primär vorhandene schwache Stelle im Bereich des Muttermundes und Cervicalkanals entfaltet, andererseits der aktive Abschnitt des Uterus durch seine Verankerungen festgestellt wird. Die Bauchpresse kann gewissermaßen als Sicherheitsmantel angesehen werden. Diese Feststellung des motorischen Teiles des Uterus wirkt am besten einer Überdehnung des Uterusausführungsganges in longitudinaler Richtung entgegen, die aber trotzdem schließlich zustande kommen muß, wenn

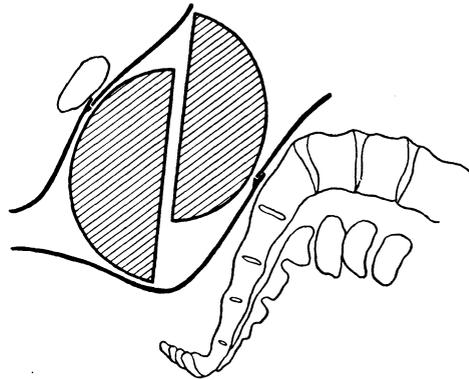


Abb. 285. Mechanik der Vorderscheitelbeineinstellung. (Nach SELLEHEIM.)

<sup>1)</sup> Vgl. auch v. JASCHKE: Zur Kenntnis seltener Variationen usw. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 61. 1923.

<sup>2)</sup> Auf alle diese Einzelheiten, auf die für Mutter und Kind daraus evtl. erwachsenden Gefahren kann wegen Raummangel nicht eingegangen werden, vgl. v. JASCHKE: Allgemeine Pathologie der Geburt, in Fränkel-Jaschke: Zitiert auf S. 579.

infolge abnormer Größe des vorangehenden Kindespoles oder infolge ungenügender Entfaltung bei gleichzeitiger Fixation des Muttermundes die Austreibung des Geburtsobjektes in den Scheidenabschnitt des Uterusausführungsganges unmöglich wird. Es ist dabei prinzipiell ganz gleichgültig, ob ein Mißverhältnis zwischen vorangehendem Kindespol (am häufigsten dem Kopf) und Becken

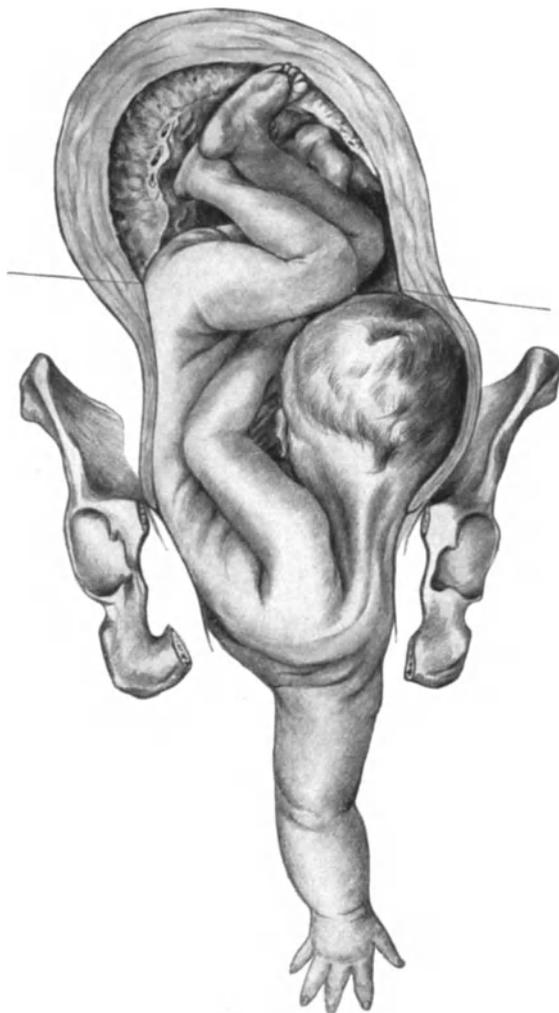


Abb. 286. Verschleppte Querlage. Die Frucht ist fast vollständig in den unterhalb der durch den Kontraktionsring gehenden Linie gelegenen Dehnungsschlauch geboren. Große Gefahr der Uterusruptur.

durch Enge des letzteren oder abnorme Größe des vorangehenden Kindes (Hydrocephalie, Steißteratom, Doppelmißbildung usw.) zustande kommt; gleichgültig auch, ob die Unmöglichkeit der Retraktion des äußeren Muttermundes über den vorangehenden Kindesteil durch eine Einklemmung des Muttermundes etwa zwischen Kopf und Becken oder durch eine im mechanischen Effekt auf dasselbe hinauslaufende ungenügende Entfaltbarkeit des Muttermundes zustande kommt,

mag diese nun in einem Tumor der Cervix oder Ödem, in abnormaler Rigidität, abnormer Lage oder Richtung des Muttermundes ihre Ursache haben.

Am klarsten lassen sich diese Verhältnisse beim engen Becken demonstrieren. Ist das Mißverhältnis zwischen Kopf und Becken so groß, daß es durch noch so gute Wehentätigkeit und Verformbarkeit des Schädels nicht ausgeglichen werden kann, dann muß es schließlich dahin kommen, daß der erweiterte Muttermund zwischen dem dem Beckeneingangsraum aufgepreßten Schädel und der knöchernen Beckenwand in größerem oder geringerem Umfang eingeklemmt wird, da er über den durch den Wehendruck fest aufgepreßten Kopf sich nicht retrahieren kann. Folge davon ist, daß bei fortgehender Wehentätigkeit immer größere Teile des Geburtsobjekts in den uterinen Teil des Durchtrittsschlauches entleert werden, der dabei überdehnt werden kann. Je mehr das Corpus sich entleert, um so höher steigt der Grenzring, der sich dabei immer mehr von dem in Beckeneingangshöhe eingeklemmten äußeren Muttermund entfernt. Solche Verlängerung der Distanz zwischen äußerem Muttermund und Grenzring bedingt aber notwendig eine Verdünnung der Wände des Uterusausführungsganges, bis schließlich die Grenze der Dehnbarkeit überschritten wird und die Ruptur eintritt.

Im angezogenen Beispiel ist die Überdehnung in longitudinaler Richtung in erster Linie maßgebend. In anderen Fällen, z. B. bei der verschleppten Querlage<sup>1)</sup>, spielt daneben eine Überdehnung in zirkulärer Richtung oft noch eine bedeutendere Rolle (Abb. 286). Der Effekt ist immer derselbe — die Zerreißen wechselt nur nach Lage und Ausdehnung des Risses. Gerade bei der verschleppten Querlage spielt übrigens für die Entstehung der Ruptur auch die nach Ausgleich strebende in der geknickten Fruchtachse vorhandene Haltungsspannung unter Umständen eine verhängnisvolle Rolle (Verf.).

Das *Prinzip der Uterusruptur* ist jedenfalls immer dasselbe: *Überdehnung im Uterusausführungsgang in longitudinaler oder in zirkulärer Richtung oder in beiden und schließlich Zerreißen an der Stelle stärkster Überdehnung*, für deren Lage im Einzelfalle wechselnde Momente in Frage kommen. Mit der Ruptur ist eine neue Austrittsöffnung für das Geburtsobjekt erzwungen, rein mechanisch also das Problem gelöst, freilich auf Kosten des Lebens der Mutter wie des Kindes selbst.

Von Störungen des Geburtsmechanismus durch **fehlerhafte Tätigkeit des Motors** selbst (Wehenschwäche, zu starke Wehen) kann man nur bedingt sprechen. Einige Bedeutung in dieser Richtung beanspruchen Krampfwehen am inneren und besonders äußeren Muttermund (*Stricturea* und *Trismus uteri*), die die normale Austreibung des Geburtsobjekts verhindern oder mindestens in gefahrdrohender Weise verzögern.

Unter den durch **Anomalien des Geburtsobjekts** selbst bedingten Störungen haben auch nur einzelne eine größere Bedeutung für die Mechanik der Geburt im engeren Sinne, womit natürlich über ihre klinische Bedeutung nichts ausgesagt werden soll. Das gilt z. B. von den Anomalien der Eihäute, der Placenta und Nabelschnur, während allerdings *durch Anomalien der Lage, Größe und Gestalt der Frucht der Geburtsmechanismus in schwerster Weise gestört werden kann*.

Vielleicht am eindeutigsten tritt diese Störung bei der *Querlage* hervor. Hier fehlt die notwendigste Voraussetzung für die Austreibung, nämlich die Einrichtung der Achse des Geburtsobjekts in die der mütterlichen Geburtsbahn. Sobald daher nach dem Blasensprung die Frucht selbst als Geburtsobjekt mechanisch größere Bedeutung gewinnt, müssen sich schwere Störungen bemerkbar machen, die mütterliches und kindliches Leben in gleicher Weise bedrohen.

<sup>1)</sup> Vgl. v. JASCHKE: Arch. f. Gynäkol. Bd. 110. 1918.

Da die präformierte Austrittsöffnung (Muttermund) und Richtung des Geburtskanals ja unveränderlich ist, bleibt mechanisch gar kein anderer Ausweg als entweder das Geburtsobjekt durch die knetenden Kräfte der Wehen doch noch so zurecht zu biegen, daß es annähernd für die Passage durch den vorgezeichneten Geburtsweg geeignet wird oder aber eine neue Austrittsöffnung aus dem Uterus gewaltsam zu erzwingen (Uterusruptur).

Es liegt auf der Hand, daß der erste Ausweg nur dann zum Erfolge führt, wenn eine über das normale Maß hinausgehende Biegsamkeit der Fruchtwirbelsäule und Verformbarkeit des Kindes im ganzen gegeben ist; das trifft zu bei toten, nicht zu großen oder frühgeborenen Kindern. In solchen Fällen kann tatsächlich unter stärkster spitzwinkliger Knickung der kindlichen Wirbelsäule die Frucht ausgetrieben werden — ein Vorgang, der als *Selbstentwicklung* bekannt ist<sup>1)</sup>. Bei reifem lebenden Kinde kommt es so gut wie niemals zur Selbstentwicklung, da die Uterusruptur fast stets schon eintritt, ehe die Verformung des Geburtsobjekts den zur Selbstentwicklung notwendigen Grad erreicht hat.

Die ersten Anzeichen einer Knickung der Fruchtwirbelsäule werden alsbald nach dem Blasensprung deutlich. Kopf und Steiß werden seitlich auf den Beckenschaukeln festgehalten, während gleichzeitig der sich kontrahierende Uterus die Tendenz hat, die beiden Teile einander zu nähern, die hier wirklich in erster Linie einem konzentrierten Druck unterliegen. Diese Annäherung der beiden Kindespole ist aber nur unter Knickung der Fruchtachse möglich. Wegen der größeren Biegsamkeit im Bereich der Hals- und Halsbrustwirbelsäule ist ganz gewöhnlich die Abbiegung in dieser am stärksten, so daß die primär dem Beckeneingang näherstehende Schulter tiefer tritt (*Schulterlage*), wobei oftmals der dazugehörige Arm sich allmählich löst und vorfällt.

Von den noch zu überwindenden Widerständen gewinnt man am besten eine Vorstellung, wenn man berücksichtigt, daß oft noch Stunden vergehen, ehe die Schulter tiefer ins Becken hineingepreßt wird. Ist es so weit, setzt dann noch reflektorisch gesteigerte Wehentätigkeit ein mit der Folge, daß immer größere Teile der Frucht aus dem Hohlmuskel in den Durchtrittsschlauch getrieben werden (*verschleppte Querlage*), dann ist gleichzeitig die Gefahr der Ruptur, die gewöhnlich auf der Kopfseite eintritt, aufs höchste gestiegen (Abb. 286). Der aktive Teil des Uterus zieht sich, bei jeder Wehe den Fruchtkörper weiter in den Ausführungsgang vorschiebend, soweit als möglich nach oben zurück. Dabei muß einerseits durch den Zug des nach oben sich retrahierenden Grenzringes, andererseits durch den Druck der bereits in den Uterusausführungsgang gelangten Kindesteile dieser sowohl in longitudinaler wie zirkulärer Richtung überdehnt werden. Diese Dehnung ist besonders auf der Seite des Kopfes am stärksten, da dieser einmal die Formung der Fruchtwalze am hartnäckigsten verhindert, andererseits auch eine Art Einklemmung in der Gegend des äußeren Muttermundes zustande bringt.

Störungen des Geburtsmechanismus durch abnorme Größe der Frucht verlaufen prinzipiell gleichsinnig wie solche infolge engen Beckens — die Rupturgefahr steht auch hier im Vordergrunde —, während bei den durch monströse Mißbildungen bedingten Geburtsstörungen bald mehr die abnorme Größe, bald die abnorme Form, bald die mangelhafte Verformbarkeit des Geburtsobjekts die Hauptrolle spielt.

<sup>1)</sup> Auch für die Selbstentwicklung gibt es verschiedene Varianten, vgl. darüber Handbücher der Geburtshilfe, für die spezielle Mechanik des Vorganges des Verf.s Arbeit: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 78. 1915.

# Milchdrüsen, Lactation, Saugen.

Von

**M. v. PFAUNDLER**

München.

Mit 1 Abbildung.

## Zusammenfassende Darstellungen.

BIZZOZERO u. OTTOLENGHI: Histologie der Milchdrüse. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 9. 1899. — BONNET: Die Mammorgane im Lichte der Ontogenie und Phylogenie. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 2. 1892 u. Bd. 7. 1897. — HEIDENHAIN: Milchabsonderung. *Hermanns Handb. d. Physiol.* Bd. V. — v. HERFF: Beiträge zur Lehre der Galactorrhöe. *Habilitationschr.* Berlin 1889. — v. JASCHKE: Physiologie, Pflege und Ernährung der Neugeborenen. Wiesbaden 1917. — v. JASCHKE: Die weibliche Brust. *Handb. d. Biol. u. Pathol. d. Weibes* von HALBAN u. SEITZ, Bd. VI. 1924. — LANGER: Die Milchdrüse. *Strickers Handb. d. Lehre v. d. Geweben.* Leipzig 1871. — PFAUNDLER: Physiologie der Lactation, in *Sommerfelds Handb. d. Milchkunde.* Wiesbaden 1909. — PFAUNDLER: Physiologie, Ernährung und Pflege der Neugeborenen, in *Döderleins Handb. d. Geburtshilfe*, 2. Aufl., Bd. I. München 1924.

## I. Entwicklungsgeschichte der Drüse bis zur Reife, Anatomie, Bildungsanomalien.

Über die Anfänge der Entwicklung des Mammorganes beim Menschen und anderen Säugetieren belehren uns namentlich H. SCHMIDT<sup>1)</sup>, O. SCHULTZE<sup>2)</sup>, STRAHL<sup>3)</sup>, HIRSCHLAND<sup>4)</sup>, KALLIUS<sup>5)</sup>, BONNET, KLAATSCH<sup>6)</sup> und PROFÉ<sup>7)</sup>. Die Vorgänge laufen bei den verschiedenen Arten zwar abweichend im einzelnen, doch einheitlich im Prinzip. HUSS<sup>8)</sup>, GEGENBAUR<sup>9)</sup> u. a. hatten allerdings früher angenommen, daß die Zitzenbildung bei Mensch und Tier zwei grund-

<sup>1)</sup> SCHMIDT, H.: Über normale Hyperthelie und die erste Anlage der menschlichen Milchdrüse usw. *Morphol. Arbeiten* von SCHWALBE Bd. 7 u. 8.

<sup>2)</sup> SCHULTZE, O.: Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Milchdrüsen. *Verhandl. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg*, N. F. Bd. 26. 1893.

<sup>3)</sup> STRAHL: Die erste Entwicklung der Mammorgane beim Menschen. *Verhandl. d. anat. Ges. in Kiel* 1898.

<sup>4)</sup> HIRSCHLAND: Beiträge zur ersten Entwicklung der Mammorgane beim Menschen. *Anat. Hefte* Bd. 11. 1898.

<sup>5)</sup> KALLIUS: Ein Fall von Milchleiste usw. *Anat. Hefte* Bd. 8. 1897.

<sup>6)</sup> KLAATSCH: Studien zur Geschichte der Mammorgane. *Semons Forschungsreisen* Bd. 2. 1895.

<sup>7)</sup> PROFÉ: Beiträge zur Ontogenie und Phylogenie der Mammorgane. *Anat. Hefte* Bd. 11. 1898.

<sup>8)</sup> HUSS: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Milchdrüsen usw. *Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss.* Bd. 7. 1873.

<sup>9)</sup> GEGENBAUR: Zur Kenntnis der Mammorgane der Monotremen. Leipzig: Engelmann 1886.

sätzlich verschiedene Typen aufweise; doch kann diese Meinung heute als widerlegt gelten.

Wenn der menschliche Embryo etwa 4 mm lang geworden ist, dann bemerkt man caudal von der Anlage der oberen Gliedmaßen seitlich eine Verdickung des Ektoderms, die als der Vorläufer des sog. *Milchstreifens* angesprochen wird. Diesen erkennt man bei Embryonen von etwa  $6 \times 15$  mm Scheitelsteißlänge ganz deutlich als leicht erhabene Schichtung des Epithels, die auf der Schulterhöhe beginnt, die Armanlage umkreist und von der Achselhöhlengegend mehr bauchwärts gewandt an der Rumpfseite bis zum Beinstummel herabzieht. An Stärke zunehmend wandelt sich der anfangs flache und breite Streifen in eine schmalere Kante, die *Milchleiste*, um, die aber als solche nur kurzen Bestand hat. An einigen Stellen erst spindelförmig, dann mehr rundlich verdickt, schwindet die Milchleiste in den Zwischenräumen und macht so einer Reihe von knopfartigen Erhabenheiten, den sog. *Milchhügeln*, Platz. Diese Milchhügel sind nach BONNET bei allen Placentariern als das *primitive Mammarorgan* anzusprechen.

Man bemerkt weiterhin, daß die Milchhügel als Epithelzellanhäufungen sich knospenartig in das Corium einsenken, derart zunächst äußerlich verflachen und einen erst grubig, weiterhin taschenartig geformten Kern darstellen. Die „*Mammartasche*“ wird aber als Ganzes, also samt dem sie umgebenden Cutiswall stumpfkegelförmig über die Körperoberfläche vorgetrieben, womit die Anfänge der Zitzenbildung gegeben sind und wobei die Tasche selbst sich wieder mehr oder minder verflachen kann.

Es hat unterdessen eine Differenzierung der die Mammartasche füllenden Zellen stattgefunden, indem sich die basale Schichte an der Taschenwand zu Zylinderzellen gestaltet, während der übrige Inhalt mehr kubisch oder polygonal verbleibt. Auch wird die Umgebung der Tasche zellreicher (Areolargewebe oder primitive Warzenzone). Des weiteren sieht man am Boden der Mammartasche mehrere solide knopfartige Epithelsprossen in die Tiefe wachsen, die anfangs kolbig gestaltet, späterhin ein freies Lumen gewinnen und so schlauchförmig werden. In ihnen haben wir die Anlagen der Hauptausführungsgänge der Milchdrüsen zu erblicken. Die verdickten Enden werden die Milchsinus, und von letzteren ausgehende sekundäre Sprossen bilden später die Milchdrüsengänge und werden so die Ausgangspunkte der Parenchymentwicklung der ganzen Milchdrüse. In der Nachbarschaft jeder Mammartasche sieht man rudimentär bleibende ähnliche Gebilde entstehen, die als modifizierte Schweißdrüsen imponieren, aber auch mit Talgdrüsen in Verbindung treten, und die Anfänge der später nach MONTGOMERY benannten Warzenhofdrüsen darstellen.

Beim reifen Foetus springt die *Papille* (Brustwarze) noch kaum vor und bildet die Mammartasche eine flache, schräge Furche; erst während der folgenden Monate entsteht die Vorragung und nimmt die umgebende Haut an Stelle ihrer beim Neugeborenen blassen Rosafarbe allmählich einen lichtbräunlichen Ton an, der dem Warzenhof entspricht.

Eine wesentliche Weiterbildung über die damit erreichte Stufe hinaus hat im ganzen Kindesalter nicht statt. Erst nahe der Pubertät werden neue Wachstumsimpulse bemerkbar, und zwar vorwiegend beim Mädchen, womit also die (sinnlich wahrnehmbare) Geschlechtsdifferenzierung des Organes einsetzt. Über das Stadium der Areolomamma und Mamma areolata (hierüber s. unten S. 613) wird jenes der Mamma papillata, der reifen Brust, erreicht.

Diese liegt etwa zwischen Parasternal- und vorderer Axillarlinie zwischen dritter und siebenter Rippe, zwischen der Haut und der Fascie des großen Brustmuskels. Der Umfang der einzelnen Mamma an der Basis beträgt etwa  $30 \times 50$  cm,

ihr Gewicht schwankt in sehr weiten Grenzen um ein Mittel von 200 g. Die Form ist abhängig von Rasse, Muskeltonus, Weichteilturgor, Bänderspannung usw., sie kann sich jener einer Kugelkalotte, einer Halbkugel, eines Kegelstumpfes, einer Birne, eines Beutels, ja eines Schlauches nähern. Nach ihrer Insertion werden festaufsitzende und Hängebrüste unterschieden, wobei zu beachten ist, daß der letztere Typus durchaus nicht nur pluriparen Frauen eignet. Auf der Höhe der Brustkuppe, etwa 10 cm von der Mittellinie entfernt, horizontal in den vierten bis fünften Intercostalraum zu projizieren, liegen beiderseits die mehr oder weniger prominenten und auf mechanische Reize erectilen Brustwarzen oder Papillae mammae, fast inmitten des gut marktstückgroßen, leicht quer-ovalen, braunrosafarbigem Warzenhofes, der Areola mammae. An der Warzenbasis trägt dieser eine sehr schmale Ringfurche, an der Peripherie stecknadelkopfgroße Höckerchen, entsprechend der Mündung der MONTGOMERYschen Drüsen, die vermutlich abortiv gebliebene Milchdrüsen darstellen. Zwischen den Runzeln oder Wärzchen an der flachsphärischen Papillenkuppe münden die Ausführungsgänge der Milchdrüsen. Jede Mamma birgt solcher etwa 12—20, von denen jede ein in sich geschlossenes System wurzelförmig verzweigter Kanäle bildet. An den feinen Verzweigungen oder Sekundärsprossen dieser sitzen, nach LANGER [nicht nach BERKA<sup>1)</sup>], den Lungenbläschen vergleichbar, fast ungestielte kolbenförmige Blindsäckchen, die Alveolen. Auf dem Durchschnitt der reifen virginellen Brust aber erkennt man auf den ersten Blick nur ein straffes, derbes und dichtes Bindegewebsnetz, das sog. Corpus fibrosum mammae, das von einem besonders an der Basis starken Fettgewebsmantel (Corpus adiposum) eingehüllt und von den Hauptausführungsgängen der Drüse durchsetzt ist. Die letzteren erweitern sich an der Warzenbasis vorübergehend zu  $\frac{1}{2}$ —1 cm im Durchmesser haltenden zylindrischen Säckchen, die man die Sinus lactiferi<sup>2)</sup> nennt. Erst bei stärkerer Vergrößerung werden da und dort auch die angeführten feineren Parenchymstrukturen der eigentlichen Milchdrüse entdeckt. Über die Gefäße und die Nerven der Mamma kann hier auf die Originalliteratur oder deren Sammlung und Wiedergabe in Sommerfelds Handbuch der Milchkunde verwiesen werden.

Insofern bei menschlichen und bei Säugetierembryonen beiderseits mehrere Milchhügel entstehen, sind alle diese Arten anlagemäßig *Polymasten*. In der Onto- wie in der Phylogenese fand aber im allgemeinen eine *Reduktion* dieser Gesamtanlage in wechselndem Maße statt. Während sich z. B. beim Borstenigel über 40, bei der Sau und ihren Verwandten 8—16 solche Anlagen richtig entfalten, weisen Katze und Hündin sowie die meisten Nager nur etwa 8—12 Brustdrüsen auf, das Rind wird Tetramast, der Mensch Bimast (wobei freilich äußerlich zu einem Komplexen vereinigte, aber in sich geschlossene Milchdrüsen als Einheit gerechnet sind). Bei den niedersten Säugetieren, den Monotremen, sieht man im Reifezustande die Milchorgane an der ventralen Rumpffläche auf einem

<sup>1)</sup> BERKA: zitiert nach ROSENBERG.

<sup>2)</sup> Nach v. JASCHKE fällt die Ausbildung dieser Milchsinus erst in die Gravidität bzw. in die Anfänge der Sekretion (als deren mechanische Folge), wie der Autor aus dem Fehlen der Sinus bei einer sub partu verstorbenen Primapara schließt. Freilich hat SINÉTY<sup>3)</sup> bereits vor 50 Jahren die Milchsinus bei *Neugeborenen* beschrieben und abgebildet, doch nicht bei Totgeborenen, sondern erst bei Mehrtägigen, also *auch* nur in einer Sekretionsphase, was dem Sinne nach mit obiger Angabe in Deckung steht. Eine besondere Prüfung der Frage, ob die Sinus tatsächlich nur zu Zeiten erheblicher Sekretion vorhanden oder etwa nur zu diesen Zeiten infolge Füllung gut erkennbar, aber auch zu anderen Zeiten vorhanden, etwa durch Injektion nachweisbar sind, vermisste ich in der Literatur.

<sup>3)</sup> DE SINÉTY: Recherches sur la mamelle des enfants nouveau-nés. Arch. de physiol. Jg. 7. 1875.

gemeinsamen Milchdrüsenfelde gruppiert; in allen übrigen Säugerklassen verteilen sich selbe an der Bauchseite des Rumpfes in zwei bilateral symmetrischen Reihen, die der ursprünglichen Milchleiste entsprechen; doch verfallen die Glieder dieser Reihenanlage je nach der Lebensweise der einzelnen Arten in sehr verschiedenem Maße und in wechselnder Form der Rückbildung: Wo die obere Extremität höhere Differenzierung erreicht (Affe, Mensch, Fledermaus, Faultier), entfalten sich vorwiegend oder ausschließlich die ihr nähergerückten Anlagen — so beim Menschen die vierte von oben gerechnet, bei Halbaffen und bei Chiropoden sogar solche in der Achselhöhlengegend (caudokraniale Reduktionsrichtung); bei den Equiden und den Cetaceen hingegen mehr caudal gelegene in der Schamgegend, bei anderen Arten sogar ausnahmsweise nur solche an der unteren Extremität; Beuteltierjunge suchen und finden die Zitzen naturgemäß innerhalb des Beutels, Nilpferdjunge an dem über Wasser stehenden Rücken der Mutter. Pluripare Quadrupeden tragen die Mammae vielfach in zwei symmetrischen, annähernd parallelen oder schwanzwärts genäherten Reihen in ziemlich gleichmäßigen Abständen zwischen Achselhöhle und Leistenbeuge verteilt, während sich bei anderen Spezies eine Verschmelzung von Drüsenkomplexen zum sog. Euter bemerkbar macht. Die Euter von Rind, Schaf und Ziege tragen gemeinsam jederseits ein bis drei Zitzen.

Relativ häufig sind individuelle Anomalien der besagten Reduktion in der einen oder anderen Richtung, namentlich dem Normotypus der Art gegenüber *unvollständige Reduktionen*. Man findet dann überzählige Brustdrüsen oder wenigstens Brustwarzen:

#### Hypermastie und Hyperthelie.

Der „geometrische Ort“ der akzessorischen Organe entspricht wieder der ehemaligen Milchleiste<sup>1)</sup>; beim Menschen kann ihre Zahl bis zu 10 betragen. Ihr Sitz ist weit häufiger beckenwärts und medial von den typischen Organen, als kopfwärts (und dann lateral). Von der ausgebildeten, funktionierenden Mamma werden alle Übergänge angetroffen bis zu drüsenlosen Warzen, abortiven Warzen, ja winzigen Flecken an der Haut mit etwas veränderter Struktur oder Behaarung oder Pigmentierung, deren Zugehörigkeit zur Hyperthelie gelegentlich in Zweifel gezogen werden kann. Die Hyperthelie ist vielleicht beim männlichen Geschlecht nicht seltener als beim weiblichen, aber seltener mit Hypermastie und vor allem mit Lactation vereint, so daß sie wohl öfters übersehen wird. Wenn sich bestätigt, daß bei über 4% der mehrbrüstigen Weiber Zwillingsgeweburten vorkommen [LEICHTENSTERN<sup>2)</sup>], dann bestünde sicher Korrelation zwischen Mehrlingsschwangerschaft und Hypermastie, wofür auch die erhöhte Frequenz beider Vorkommnisse bei den Naturvölkern und bei Tieren — ob auch bei künstlich hochgezüchteten Rassen? — angeführt wird. Das familiäre Vorkommen der Hypermastie spricht für idiotypische Grundlage. Akzessorische Mammarorgane der Säugetiere kennt man in Form von Pseudozitzen, Mikromammen, Mikrozitzen [BURCKHARDT<sup>3)</sup>], auch Afterzitzen, taube Zitzen, Überstriche oder Nebenstriche genannt, teils postponiert, teils anteponiert oder interkaliert gegenüber den normalen Zitzen — bei gewissen Rinderschlägen (rote, bunte Holsteiner, großfleckiges Höhenvieh) häufiger als bei anderen, nach BURCKHARDT (nicht nach

<sup>1)</sup> Daß auch Verlagerungen durch Abspaltungsvorgänge aus primären, in der Milchleiste sitzenden Anlagen möglich sind, schließt BRESSLAU aus seinen Befunden an Sciurus: BRESSLAU: Über Hyperthelie. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51.

<sup>2)</sup> LEICHTENSTERN: Über das Vorkommen akzessorischer Brüste und Brustwarzen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 73. 1878.

<sup>3)</sup> BURCKHARDT: Über embryonale Hypermastie usw. Anat. Hefte Bd. 8. 1897.

HENNEBERG) häufiger bei Embryonen als bei erwachsenen Tieren. Die größere Frequenz der Hyperthelie gegenüber der Hypermastie beruht nach BONNET auf der besonderen Neigung der Körperdecken, an phylogenetischen Traditionen festzuhalten (vgl. die Berlocken der Ziege und die Kastanie des Pferdes).

Als

### Gynäkomastie

bezeichnet man die Anomalie, die beim erwachsenen Manne oder männlichen Tier ein- oder beiderseits zur Bildung einer Milchdrüse nach dem Typus der weiblichen führt. Mitunter handelt es sich um echte Drüsenentfaltung, andere Male bloß um Massenzunahme des Corpus adiposum [FOGES<sup>1</sup>]. In ersterem Falle ist auch Colostration sowie richtige Lactation beobachtet worden. Literatur bei GUBER<sup>2</sup>), HALBAN, SCHUCHARDT<sup>3</sup>).

Das Mammarorgan beider Geschlechter unterscheidet sich, wie erwähnt, in seiner Anlage und noch weit in das extrauterine Dasein hinein für unsere Sinne nicht. Trotzdem ist es unzweifelhaft bereits ab ovo geschlechtlich determiniert. Dieser Determination können aber unter besonderen Verhältnissen innersekretorische Einflüsse entgegenwirken; denn STEINACH vermochte beim männlichen Meerschweinchen durch Kastration und Ovarieneinpflanzung die Brustdrüse der Tiere in solche von weiblichem Charakter und mit voller Funktionsfähigkeit zu verwandeln. Das Experiment kann vielleicht ein Licht auf jene Fälle von (bilateraler) Gynäkomastie werfen, in denen die Keimdrüse anlagemäßig oder aber im Laufe der Entwicklung Schaden erlitten hat. Hingegen weisen die anscheinend häufigeren Fälle von halbseitiger Gynäkomastie auf anlagemäßige Besonderheiten in den betreffenden Organen selbst. Man spricht von einer örtlichen vermehrten Entwicklungspotenz [NOVAK<sup>4</sup>], vielleicht vergleichbar einem örtlichen Riesenwuchse, der bei Männern (und Frauen) zu exzessiver Hypertrophie einer Mamma führen kann. Plausibel erscheint NOVAKS auf eine Anzahl von Beobachtungen gestützte Annahme, daß solche vermehrte Wachstumstendenz einer männlichen Milchdrüse besonders dann stark in Erscheinung treten kann, wenn gleichzeitig der Hoden hypoplastisch oder erkrankt ist.

Bei den niedersten Säugetieren, den Monotremen, gelangen die Mammardrüsen in beiden Geschlechtern dauernd zu gleicher Ausbildung. In diesem Zusammenhange interessiert die Auffassung von BRESSLAU, der zufolge der Mammarapparat nicht etwa eine völlige Neuerwerbung der Säugerklasse ist, sondern nur eine besondere Weiterentwicklung gewisser Brutpflegeeinrichtungen, die anderen Wirbeltierklassen in anderer Form, und zwar hier beiden Geschlechtern gleichmäßig, ja mitunter sogar *nur* dem männlichen Geschlechte eigentümlich sind, wenn das letztere es ist, das sich vorwiegend oder ausschließlich der Brutpflege hingibt.

### Formfehler der Brustwarzen

sind relativ häufig, nämlich etwa bei jeder zehnten Frau zu finden. Ihre Bedeutung für das Stillgeschäft wird in gleicher Weise wie die Bedeutung der Brustwarzen überhaupt für die Mechanik des Saugaktes häufig überschätzt. Wenn eine Frau mit Warzendeformität nicht stillen kann, so schiebt man dies oft irrtümlicherweise ohne weiteres auf jenen Bildungsfehler, während die wahre

<sup>1</sup>) FOGES: Beiträge zu den Beziehungen von Mamma und Genitale. Wien. klin. Wochenschrift 1908.

<sup>2</sup>) GRUBER: Über die männliche Brustdrüse usw. Mém. de l'acad. de Pétersb. Bd. 10.

<sup>3</sup>) SCHUCHARDT: Kasuistik der Neubildungen in der männlichen Brust. Arch. f. klin. Chir. Bd. 31, 32, 33 u. 41.

<sup>4</sup>) NOVAK: Zur Kenntnis der Gynäkomastie. Zentralbl. f. Gynäkol. Jg. 43. 1919.

Ursache wohl in vielen Fällen eine mit der Anomalie an der Warze gekoppelte, freilich meist verborgen bleibende Anomalie an der Drüse ist. Fehlt letztere Anomalie aber, dann kann das Organ seinem Zwecke trotz Warzenfehlers oft gut dienen, denn das Kind pflegt nicht die Warze allein, sondern die ganze Brustkuppe zu fassen und kann letztere mit Erfolg als Saugansatz benutzen.

Das geläufige System der Warzenfehler stammt von KEHRER; es ist, namentlich in der Namensgebung, kein sehr glückliches. Die von BASCH gewählten Bezeichnungen aber beruhen zum Teil auf konfundierenden Irrlehren.

Bei der *echten Hohlwarze*, der Papilla circumvallata obtecta von KEHRER, handelt es sich wohl um eine Hemmungsmißbildung, darauf beruhend, daß die Mammartasche in sehr markanter Form persistiert und überdies eine Cutiswall-erhebung ausgeblieben ist. Die Warze fehlt völlig. Ist die Kuppe der Brust gut faßbar, die Drüse selbst intakt, das Kind kräftig und beharrlich beim Saugen, dann stellt diese Form von Warzenfehler kein absolutes Saughindernis dar.

Auch bei der *Flachwarze* (Papilla plana) fehlt die Papille ganz, doch ohne daß gleichzeitig die Mammartasche erhalten geblieben wäre.

Die *Spitzwarze* und *Kleinwarze* (Mikrothelie) sind anscheinend am häufigsten mit Unterentwicklung der Brustdrüse verknüpft, daher ernster zu werten.

Bei der weit häufigeren, nach von JASCHKE besonders den asthenischen und hypotonischen Frauen eigentümlichen, von mir als *Senkwarze* bezeichneten Form (Papilla circumvallata aperta nach KEHRER) fehlt die Papille nicht, sondern erscheint ziemlich wohlgebildet, aber gewissermaßen in den Warzenhofbereich hineinversenkt, angeblich durch beengende Kleidung. Manchmal läßt sich eine solche Senkwarze durch Pumpen, Drücken, Saugen emporheben, keineswegs bringt sie eine ungünstige Stillprognose.

Die *Spalt-* und *Höckerwarzen* gelten als für das Stillgeschäft ziemlich bedeutungslose Schönheitsfehler (von JASCHKE).

## II. Normale und pathologische Physiologie der Milchdrüse.

Die Mammae zählt zu den nur zeitweise ihre spezifische Arbeit verrichtenden Organen. Der Hauptmasse nach aus wenig aktivem Gewebe (Fett- und Bindegewebe) bestehend, verharren sie in einem Ruhezustande, solange nicht besondere Reize auf sie einwirken, wovon hier zunächst die adäquaten physiologischen interessieren. Selbe treten in Aktion während bestimmter mit der Arterhaltung verknüpfter Lebensphasen, nämlich während der Neugeburtsperiode, während der Pubertät, der Menstruation und der Gravidität. In allen diesen Phasen macht sich mehr oder weniger deutlich eine Aktivierung des Milchdrüsenparenchyms, ein trophisch fördernder Einfluß, ein Wachstumsimpuls bemerkbar; bleibt dieser in den ersten drei der genannten Phasen zumeist geringfügig, ja mitunter äußerlich kaum wahrnehmbar und ohne erhebliche praktische Bedeutung, so muß er doch Interesse erwecken, da er das Wesen der im Grunde wohl ziemlich einheitlichen Reizvorgänge beleuchten kann. Der Schwangerschaftsimpuls aber bildet die Grundlage für die physiologische Arbeit und Leistung der Drüse.

Eine *Übersicht der Zustandsformen des Organes* wäre folgende:

1. Die ruhende Mamma in verschiedenem Reifezustand (s. S. 606).
2. Die Mamma unter dem wechselnden Einfluß spezifischer adäquater Proliferationsimpulse in sog. „Funktions- oder Lactationsbereitschaft“.
  - a) In der Neugeburtsperiode beider Geschlechter (s. S. 611).
  - b) In der weiblichen (seltener und minder ausgesprochen in der männlichen) Pubertät (s. S. 613).

c) In der (prä)menstruellen Zeit bzw. Brunst (s. S. 614.)

d) In der Gravidität (s. S. 614).

3. Die Mamma nach stattgehabter Entfaltung durch den Einfluß adäquater sekretionsfördernder und -erhaltender Impulse in Lactation getreten (namentlich im Wochenbette und der folgenden Zeit) (s. S. 627).

4. Die Mamma im Zustande der Rückbildung nach Aufhören der Wachstums- und Sekretionsimpulse unter 2. und 3. (s. S. 644).

5. Die Mamma im Zustande der senilen Involution (s. S. 644).

## A. Der Proliferations-Impuls in der Neugeburtsperiode.

*Erscheinungsform.* Die beim Neugeborenen etwa kirschkerngroße (4—5 mm Durchmesser), mit flacher Warze versehene Milchdrüse der reifen Frucht *vergrößert sich* stets in den ersten Tagen des extrauterinen Lebens. Sofern dies ausnahmsweise äußerlich nicht wahrnehmbar, nämlich sichtbar und faßbar wird, kann die Vergrößerung bei gegebener Gelegenheit durch anatomische Untersuchung dargetan werden [KNÖPFELMACHER<sup>1</sup>]. Ihre maximale Masse, oft jener einer Kirsche, seltener jener einer Walnuß oder etwas darüber entsprechend, erreicht das Organ zu Beginn oder im Laufe der 2. Woche post partum, worauf ein rascher Rückgang einsetzt, sofern nicht äußere Reize einwirken. Daß die Schwellung bei Mädchen im Durchschnitt stärker sei als bei Knaben, wird wohl da und dort angegeben, bedürfte aber noch genauerer Prüfung. Unreife Früchte lassen die Schwellung mitunter vermissen. Gegenteilig wurde aber schon von SINÉTY gesehen.

Neben und etwas nach der Massenzunahme ist auch eine geringe *sekretorische Funktion* fast regelmäßig festzustellen. Zwar nicht spontan, aber auf Druck kann man etwa vom 3. oder 4. Lebenstag ab meist ein paar Tropfen, selten im Strahle eine größere Menge von etlichen Kubikzentimetern sog. Hexenmilch sich entleeren sehen und diese in der 1. Woche zunehmende Ausscheidung kann, wenn man die Brüstchen häufig melkt, monatelang unterhalten werden, während sie andernfalls etwa nach 15 Tagen versiegt oder wenigstens erheblich zurückgeht, so daß man sie in der Regel Ende des 1. oder Anfang des 2. Monats nach der Geburt höchstens mehr in Spuren erkennen kann.

Von der *Beschaffenheit und der Zusammensetzung des Sekretes* heißt es seit FAYE (1874) meist, sie seien jener des Schwangerschafts- oder Frühcolostrum sehr ähnlich oder gar gleichartig [s. BENESTAD<sup>2</sup>), BAB<sup>3</sup>) u. a.]. Dabei zeigen aber die wenigen mir vorliegenden Analysendaten recht erhebliche Abweichungen. Es schiene demnach die Hexenmilch von viel kleinerer Dichte, viel geringerem Trockensubstanz-, Fett- und Eiweißgehalt, aber reicher an Krystalloiden (Zucker und Salzen). Bei den großen individuellen Schwankungen des Colostrum ist es freilich schwer, gesetzmäßige und grundsätzliche Abweichungen zu erweisen. Auch was die *Formbestandteile* der Hexenmilch anlangt, konnte ich niemals finden, sie seien nach Art und Zahl jenen des frühen Colostrum gleich. Die Colostrumkörperchen schienen mir immer viel spärlicher, und OPITZ<sup>4</sup>) berichtet

<sup>1</sup>) KNÖPFELMACHER: Über die Auslösung der Milchsekretion bei Mutter und Kind. Jahrb. f. Kinderheilk. 1902.

<sup>2</sup>) BENESTAD: Ist Colostrum das unreife Sekret einer insuff. Mamma? Med. Klinik Jg. 11. 1915.

<sup>3</sup>) BAB: Die Colostrumbildung als physiol. Analogon zu Entzündungsvorgängen. Berlin: Hirschwald 1904.

<sup>4</sup>) OPITZ: Über das „Einschießen“ der Milch bei Wöchnerinnen. Klin. Wochenschr. 1924.

nun dasselbe (oft weniger als 40 Körperchen auf den Kubikzentimeter!). Er fügt hinzu, auch die Fettkügelchen der Hexenmilch hätten mehr Ähnlichkeit mit jenen der reifen als der Schwangerschaftsvormilch. Der Autor meint wohl nicht mit Unrecht, daß sich beim Neugeborenen der Übergang des Drüsensekretes in Milch vollzogen habe, ehe Flüssigkeit überhaupt ausdrückbar wird. Schon COBBOLD (1854) fand übrigens die Hexenmilch in ihren Formbestandteilen mehr der reifen Frauenmilch als der Vormilch ähnlich.

*Ursachen.* Entgegen früheren Annahmen (Verfettung des Alveolarinhaltes nach KOELLIKER<sup>1</sup>), innere Häutung nach EPSTEIN, Blutfülle post partum nach GUNDOBIN) wird seit BOUCHUT (1867), KEIFFER, HALBAN und KNÖPFELMACHER allgemein und wohl mit Recht vermutet, daß die besagten physiologischen Vorgänge an der Milchdrüse des Neugeborenen nicht allein in ihrer Erscheinungsform, sondern auch in ihrem Wesen und ihren Ursachen jenen an der mütterlichen Drüse nahestehen; insbesondere wird ein Übergang von spezifischen Drüsenreizstoffen aus dem mütterlichen in den kindlichen Kreislauf erwogen. Ganz ohne Schwierigkeiten ist diese Annahme wohl nicht, da insbesondere die Entfaltung der Drüse, weniger die Sekretion beim Kinde doch deutlich zu postponieren scheint. Während der Zeit der Blutgemeinschaft bliebe das fragliche Agens durch Monate an der mütterlichen Drüse *allein* tätig, und erst nach Auflösung dieser Gemeinschaft reagiere die kindliche Drüse! Anscheinend kommt man da ohne Hilfhypothese nicht aus. Soweit solche aber bisher angedeutet wurden, erscheinen sie wenig befriedigend.

Man kann sich vielleicht des Umstandes erinnern, daß fötale Organe, beispielsweise die endokrinen Drüsen, wenngleich *funktionsfähig* doch vor der Geburt anscheinend nicht in Funktion treten. Es scheint ja bei der Symbiose Mutter-Kind gewissermaßen Parole zu sein, daß tunlichst das Kind geschont und die mütterlichen Organe herangezogen werden. Die den Milchdrüsen genetisch nahestehenden Talg- und Schweißdrüsen zeigen bekanntlich in der Neugeburtperiode vermehrte Aktivität, wodurch einerseits die sog. Miliaria sebacea (Comedones neonatorum), andererseits die kleinen Hydrocystome der Neugeborenen entstehen. Diese Erscheinungen wurden mit der Hexenmilch in Verbindung gebracht, nämlich auch zu den Schwangerschaftsreaktionen am kindlichen Körper gerechnet. Das Vorkommen dieser Dinge bei Frühgeborenen ließ nun annehmen, daß gewisse Grade physiologischer Hypersekretion beider Drüsenkategorien schon während der letzten Schwangerschaftsmonate zustande kommen (LEINER).

So ist eine wiederholte Prüfung nahegelegt, *ob nicht doch schon vor der Geburt Proliferation und erste Anfänge (unvollkommener) Sekretion auch an der Milchdrüse der Leibesfrucht bemerkbar werden*, die oben vermeinte Verspätung der kindlichen Drüsenentfaltung also mehr scheinbar (nämlich infolge deren Verstärkung durch äußere mechanische Reize und Sekretfüllung) denn wirklich besteht. In solcher Richtung verwertbare Angaben finden sich schon bei SINÉTY, der histologisch *bei Totgeborenen Colostration, bei etliche Tage alten Kindern echte Lactation fand*, weiter bei HALBAN<sup>2</sup>), CHIRLIÉ, BROUHA<sup>3</sup>), LINDIG<sup>4</sup>) u. a.

<sup>1</sup>) Dieser Vorgang besteht unlegbar, hat aber mit der eigentlichen Lactatio neonatorum nichts zu tun. KOELLIKER: Beiträge zur Kenntnis der Brustdrüsen. Verhandl. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 14. 1879/80.

<sup>2</sup>) HALBAN: Schwangerschaftsreaktion der fötalen Organe usw. Zeitschr. f. Geburtshilfe Bd. 53. 1904.

<sup>3</sup>) BROUHA: Recherches sur les diverses phases du développement de la mammelle usw. Arch. de biol. Bd. 21. 1905.

<sup>4</sup>) LINDIG: Brustdrüsensekretion bei Neugeborenen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 47. 1918. — Dieser Autor hat *intrauterine Mammahypertrophie* bei beiden Geschlechtern und Rückbildung dieser Hypertrophie unter Einsetzen der Hexenmilchausscheidung nach der Geburt angegeben.

## B. Der Proliferations-Impuls in der (weiblichen) Pubertät

macht sich bei der weißen Rasse meist vom 11. bis 13. Lebensjahre ab in stetig zunehmendem Maße bemerkbar. Die äußere Erscheinungsform dieser Entfaltung wurde zuerst und am sorgfältigsten von BARTELS<sup>1)</sup> studiert. Nach ihm erhebt sich zunächst nur die Gegend des Warzenhofes halbkugelförmig (richtiger kalottenförmig), wobei die Warze infolge der Hautspannung (soweit sie überhaupt prominent war) verflacht: Halbkugelwarze, Areolo-Mamma = Knospe (nach STRATZ). In diesem Entwicklungsstadium pflegt die Brust etwa zur Zeit der ersten Menstruation zu stehen. Die Massenzunahme beruht vorwiegend auf der Zunahme des Corpus fibrosum; aber auch das Drüsenparenchym hat sich vermehrt. Weiterhin hebt sich infolge starker Massenzunahme des Fettmantels die Brust auch in der weiteren Umgebung des Warzenhofes bei noch flach bleibender Papille (primäre Mamma, Mamma areolata = Knospenbrust), bis schließlich die Brustwarze wieder prominent wird (Mamma papillata, reife Brust.)

Der besagten Entwicklung sieht man manchmal eine eigentümliche Erscheinung von pathologischem Ansehen vorausgehen. In der Zeit zwischen dem 10. und 13. Lebensjahre, am häufigsten im 11., entsteht bei manchem Mädchen binnen weniger Tage beiderseitig, doch nicht ganz gleichzeitig, eine recht schmerzhafte Schwellung und Verhärtung der Brustdrüse, die viele Wochen bestehen bleiben kann. Man fühlt dann unter den dunkler gefärbten Warzenhöfen einen scheiben- oder kugelförmigen, hasel- bis walnußgroßen Tumor und kann (nach VASSAL) auch gelegentlich aus diesem ein paar Tropfen seröser trüber Flüssigkeit durch die Warze entleeren. Diese sog. *Mastitis adolescentium* geht nach ZAPPERT stets wieder völlig zurück auf die kindliche Mammaform, und erst geraume Zeit später setzt das eigentliche Sprossen der Brust ein. Selten nehmen die besagten Erscheinungen ganz deutlich den Charakter einer Entzündung oder Eiterung an. Sieht man aber von dieser Komplikation ab, so stellt sich die Mastitis adolescentium nicht als wahre Entzündung, sondern als Hyperämie und Hypertrophie von Bindegewebe und drüsigen Anteilen des Organes dar (anatomische Befunde verschiedener von ZAPPERT zitierter Autoren). Es unterliegt kaum einem Zweifel, daß die „akute schmerzhafte Brustdrüsenanschwellung“, wie man statt Mastitis adolescentium besser sagt, Folge einer Reizwirkung der Milchdrüse als des feinsten Reagens auf Reifung bei beginnender Pubertät ist, die sich in anderen Organen äußerlich noch nicht zu erkennen gibt [ZAPPERT<sup>2)</sup>].

Einen analogen Vorgang kennt man bemerkenswerterweise auch bei Knaben, und zwar reicht diese Kenntnis in der Literatur noch viel weiter zurück. Beim männlichen Geschlechte aber tritt die akute schmerzhafte Schwellung der Milchdrüsen frühestens im 14. bis 15. Lebensjahre ein, und sie fällt stets mit anderen Zeichen der Pubertätsentwicklung zeitlich zusammen. ZAPPERT meint, bei der männlichen Milchdrüse bedürfe es eben eines fortgeschrittenen Entwicklungsprozesses der Genitaldrüsen, um jenen protektiven Einfluß auf die heterologen, d. i. dem anderen Geschlechte eigentümlichen sekundären Geschlechtsmerkmale deutlich werden zu lassen. Der Ausgang der Störung beim Knaben ist ausnahmsweise eine richtige fibröse Geschwulstbildung.

Der in der Pubertät auf die weibliche Brustdrüse wirkende Proliferationsimpuls ist — im Gegensatze zu jenem am Foetus — ein von den Ovarien ausgehender — wie die klinische Beobachtung und der Transplantationsversuch

<sup>1)</sup> BARTELS: in PLOSS-BARTELS: Das Weib usw. Bd. I. 2. Aufl. 1902.

<sup>2)</sup> ZAPPERT: Über die akute schmerzhafte Brustdrüsenanschwellung usw. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1912.

erweisen (HEGAR, KEHRER, HALBAN, KNAUER, CRAMER), und zwar ein direkter, von anderen Organen unabhängiger [COHN<sup>1</sup>].

Manchmal erreicht das Mammaorgan in der Pubertätsperiode halb- oder beidseitig exzessive, ausgesprochen pathologische Maße, wobei das Parenchym aber durchaus den Typus des virginellen beibehält. In solchen Fällen, wie sie jüngst von HEYN beschrieben wurden, ist (wie bei gewissen Formen von Gynäkomastie) an eine unter endokrinen Einflüssen sich manifestierende abnorme Entwicklungspotenz des Organes ab ovo zu denken.

### C. Der Proliferations-Impuls in der Menstruation und Brunst.

Kurz vor oder während dieser Geschehnisse erfährt die Mamma, wie seit längerer Zeit namentlich durch HALBAN, CRAMER usw. bekannt wurde, häufig eine vorübergehende Anschwellung, und zwar sowohl bei virginellen Menschen und Tieren, wie auch bei gravid gewesenem. Auch subjektive Beschwerden über Spannungsgefühl und sogar eine leichte Absonderung Colostrum, wurden bei diesen Anlässen mehrfach beobachtet. FRANK und UNGER erachten die Brunstschwellung der Milchdrüse bei Tieren für obligat, und sie führen sie auf innersekretorische Einflüsse von seiten des Corpus luteum zurück. Dies scheinen neuere und namentlich histologische Untersuchungen von ROSENBERG zu bestätigen, der bei menstrueller Mammahypertrophie sowohl bei Frauen wie bei Jungfrauen einen Sprossungsvorgang ähnlich wie in der ersten Zeit der Schwangerschaft erkennen konnte. Dieser wird postmenstruell wieder rückgängig. Die oben (S. 607) erwähnten Widersprüche zwischen LANGER und BERKA bezüglich Vorhandenseins oder Fehlens von Endbläschen in der virginellen reifen Mamma führt der Autor darauf zurück, daß die Genannten, ohne dies zu beachten, in verschiedenen Phasen hinsichtlich Menstruation untersucht haben. Die Proliferation und Sprossung in der Mamma sei an die Anwesenheit eines Corpus luteum im Körper gebunden.

B. FISCHER, aus dessen Institut die Arbeit ROSENBERGS<sup>2</sup>) hervorgegangen ist, erachtet die Schlußfolgerungen des Autors noch weiterer Stützen für bedürftig. POLANO<sup>3</sup>) konnte durch Untersuchungen an Lebenden in vielen Fällen den zyklischen, von der Ovulation abhängigen Wechsel im Drüsenaufbau der Mamma bestätigen, doch ist die Zahl der Ausnahmen eine erhebliche. Offenbar spielen bei der Brustdrüse individuelle und konstitutionelle Faktoren herein und kann von einer Gesetzmäßigkeit der Veränderungen wie etwa an der Uterusschleimhaut nicht gesprochen werden (POLANO).

### D. Der Proliferations-Impuls in der Gravidität

führt zu einer mächtigen Ausgestaltung des Organes, die alle seine Teile, insbesondere auch das eigentliche Drüsenparenchym in einem individuell allerdings stark variablen Ausmaße betrifft. Sie gibt sich äußerlich in einer Massenzunahme zu erkennen, die schon etwa 10 Wochen nach der Konzeption bemerkbar zu werden beginnt und weiterhin oft zu einer geradezu strotzenden Fülle der Mammæ, zu einer Überdehnung der sie deckenden Haut und einem Überhängen der vormals breit aufsitzenden Brüste führen kann. Auch die Warze sowie die Talg- und Schweißdrüsen in der Umgebung werden größer und pro-

<sup>1</sup>) COHN: Die innersekretorischen Beziehungen zwischen Mamma und Ovarium. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 37. 1913.

<sup>2</sup>) ROSENBERG: Über menstruelle usw. Mammaveränderungen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1912.

<sup>3</sup>) POLANO: Mamma und Menstruation. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Gynäkol. 1923.

minenter, die Warzenhöfe dunkler, die Brust-Hautvenen sichtbarer. Als „sekundäre Schwangerschafts-Areola“ wird eine Erweiterung der Pigmentzone über den eigentlichen Warzenhof hinaus beschrieben, die „dadurch ein ganz eigenartiges Aussehen gewinnt, daß entsprechend den Öffnungen der Talg- und Schweißdrüsen kleine runde Zonen der Haut ganz oder nahezu pigmentlos bleiben und so auf gebräuntem Grunde in gleichmäßigen Abständen zahlreiche helle, wie verwaschen aussehende, linsenförmige Flecke entstehen“ (SARWEY in Döderleins Handbuch, 2. Aufl., Bd. 1). VON JASCHKES Darstellung der sekundären Areola zeigt übrigens etwas anderes (Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. V).

Mikroskopisch findet man allenthalben neue Sprossungen und Verzweigungen des Milchbaumes, der in das mütterliche Gewebe ein dichtes Wurzelnetz zu treiben scheint. Sowohl seiten- wie auch endständig erscheinen an Drüsen- gängen zweiter und folgender Ordnung einzeln oder auch gruppiert Alveolen, anfangs solid, knospenförmig, dann mit flachem oder kubischem Epithel ausgefüllt und gehöhlt<sup>1)</sup>. Die weiteren Sammelgänge zeigen zylindrisches und zweireihiges, die Mündungsteile mehrschichtiges, fast plattiges Epithel. Das Corpus fibrosum wird durchwachsen und durchsetzt von dem sich entfaltenden Parenchym. Wenn auch dem Scheine nach und sicher *relativ* vermindert, gewinnt auch dieser Bindegewebskörper an Masse, freilich in sehr wechselndem Grade. Auch am Ende der Schwangerschaft kann man noch Mammae antreffen, in denen die drüsigen Anteile gegenüber den bindegewebigen gänzlich zurücktreten (vgl. die instruktive Tafel nach ENGEL in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch, Bd. I.).

Das Zustandekommen des Graviditätsimpulses in ursächlicher Hinsicht ist Gegenstand eingehender Studien gewesen, deren Niederschlag man erblicken darf in den verschiedenen

## 1. Lactationstheorien.

### a) Reizstofftheorien.

#### *Das allgemeine Prinzip*

dieser Theorien geht dahin, daß aus einem der am Zeugungsakte unmittelbar beteiligten Organe während der Schwangerschaft Stoffe frei werden, die auf dem Blutwege zur Brustdrüse gelangen und auf dieses Organ eine spezifische Reizwirkung ausüben. Diese hypothetischen Stoffe wurden als innere Sekrete gedacht und als Stimuline, protektiv wirkende Schwangerschaftssubstanzen oder Hormone (STARLING) bezeichnet.

Während es nun nach mannigfachen Analogien gut vorstellbar erscheint, daß die erste Phase der Brustdrüsenveränderung, nämlich der mit Massentfaltung verbundene Ausbau des sezernierenden Parenchyms während der Schwangerschaft auf solchem Wege angeregt wird, macht es Schwierigkeiten, zu erklären, wieso nach Ausstoßung der Frucht samt Anhängen und Rückbildung der Gebärmutter die Aktivität der Milchdrüse erst recht unter dem Zeichen der stattgehabten Zeugung stehen, nämlich eine rasch zunehmende und durch Monate fortdauernde Sekretion entfalten kann.

Einige erste Versuche, auch diese letzteren Tatsachen vom Standpunkte der Reiztheorie aus verständlich zu machen, werden ganz unzulänglich erscheinen. BOUCHACOURT, der gleich den nachfolgend zitierten Autoren die Placenta für den Ursprungsort der fraglichen Reiz-

<sup>1)</sup> Nach BERKA (in MORALLER u. HÖHN: Atlas der normalen Histologie der weiblichen Geschlechtsorgane. 1912) ist für die Milchdrüse der Schwangeren besonders charakteristisch die Nebeneinanderlagerung der Endbläschen zu Drüsenläppchen und die einschichtige Zellige.

stoffe hielt, verweist darauf, daß manche Muttertiere die Placenta nach dem Wurf fressen und daß so auf dem enteralen Wege eine Nachwirkung möglich sei. KEIFFER meint, daß erst die Wehentätigkeit die fraglichen Substanzen richtig in den Blutkreislauf der Mutter treibe. BASCH machte sich diesen Gedanken zu eigen und fügte später hinzu, daß in der mütterlichen Blutbahn im Beginne der Lactation noch ein gewisser Vorrat von sekretinartigen Reizkörpern vorhanden sei.

Man könnte sich nun aber vorstellen, daß durch die Wirkung von Reizstoffen während der Schwangerschaft die Milchdrüse allmählich zu einer gewissen *Reife* gebracht wird, deren *spontane* Folge dann der Eintritt der Sekretion ist — vergleichbar der Abstoßung einer reifen Frucht vom Baume. Dieser Auffassung widerspricht die Tatsache, daß die Schwangerschaftsentwicklung der Brustdrüse schon vor dem Ende der Gravidität zum Abschluß kommt — nach manchen sogar schon in der ersten Schwangerschaftshälfte, ferner daß die Sekretion in weitem Maße unabhängig vom Reifezustande der Brustdrüse beginnen kann — so bei Früh- und bei Spätgeburten von Mensch und Tier nicht zum normalen Endtermin der Schwangerschaft, sondern in ganz deutlicher, ja unzweifelhafter zeitlicher Bindung an den Termin der Ausstoßung von Frucht und Mutterkuchen [STOLTZ<sup>1</sup>], KEHRER<sup>2</sup>), CRAMER<sup>3</sup>), Experimente von KREIDEL und MANDL, ferner von STARLING und seinen Schülern] und beim Absterben der Frucht im Mutterleibe (das auch die Placentarfunktion einstellt), in ebensolcher Bindung an dieses Ereignis. Solches mußte die Vorstellung erwecken, daß neben dem stimulierenden Momente, das die *Entfaltung der Brustdrüse* bewirkt und so die Grundlagen der Funktionstüchtigkeit schafft, von Organen der Genitalsphäre während der Schwangerschaft ein die *Funktion selbst hinderndes, ein sekretionshemmendes Moment* seinen Ausgang nehme („Hemmungstoffe“).

Dieser in ihrer ursprünglichen Form wenig ansprechenden Lehre konnte HILDEBRANDT<sup>4</sup>) dadurch Kredit verschaffen, daß er sie zu einer geschlossenen, einheitlichen gestaltete, nämlich ausführte, es könnten Wachstumsreizung und Sekretionshemmung im Grunde naheverwandte Effekte, ja Wirkungen ein und desselben Prinzipes auf die Drüse sein. Die Experimente über autolytische Digestion von Milchdrüsen- und Placentarbrei, auf die HILDEBRANDT diese seine Anschauung stützte, sind meines Erachtens wenig überzeugend (s. hierüber PFAUNDLER, Physiologie der Lactation in Sommerfelds Handbuch der Milchkunde, S. 86), aber der ihnen entsprungene (oder wahrscheinlicher ihnen zugrunde gelegte) Gedanke ein einnehmender, weil er an allgemeinere biologische Sätze Anlehnung findet. Auch von anderen Drüsen wird angenommen, daß sie dann zu sezernieren beginnen, wenn sie nicht mehr wachsen (HALBAN), daß einer progressiven Veränderung die regressive in zeitlicher und kausaler Verknüpfung nachfolge, der assimilativen Phase nach Aufhören des Impulses eine „autonome Dissimilation“ (STARLING, BIEDL).

Daher sehen wir die HILDEBRANDTSche Idee von der Wesenseinheit des in der Gravidität wirksamen Drüsenentfaltungs- und des Sekretionshemmungs-Impulses mit gewissen Modifikationen und Ergänzungen von fast allen Nachfolgern, namentlich von HALBAN, STARLING, NOVAK, ASCHNER-GRIGORIU<sup>5</sup>) angenommen und vertreten — so sehr auch die Ansichten dieser Forscher über den Ursprung der Reiz- und Hemmungstoffe voneinander abweichen.

<sup>1</sup>) STOLTZ: Beeinflussung der Lactation. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1903.

<sup>2</sup>) KEHRER: Untersuchungen über den physiologischen Milchfluß bei Stillenden. Beitr. z. vergl. u. exp. Geburtsh. 1875.

<sup>3</sup>) CRAMER: Zur Physiologie der Milchsekretion. Münch. med. Wochenschr. 1909.

<sup>4</sup>) HILDEBRANDT: Zur Lehre von der Milchbildung. Hofmeisters Beitr. Bd. 5. 1904.

<sup>5</sup>) ASCHNER u. GRIGORIU: Placenta, Foetus und Keimdrüse in ihrer Wirkung auf die Milchsekretion. Arch. f. Gynäkol. Bd. 94. 1911.

Nur wenige Autoren sind in dieser Frage anderer Meinung. BASCH<sup>1)</sup> hält die Präparation der Milchdrüse während der Schwangerschaft für einen nach Wesen, Ursprung und Wirkung der Reizstoffe von der Sekretionsauslösung vollkommen zu trennenden Vorgang und will zwei verschiedene Organe der Genitalsphäre mit der Lieferung von Hormonen für den einen und den anderen Zweck betraut wissen, wobei er aber nicht allein mit fremden, sondern auch mit eigenen Versuchsergebnissen in Widerspruch gerät und sich schließlich vor die Tatsache gestellt sieht, daß die Wirkung des vermeinten Sekretionshormones gerade dann einsetzt und ansteigt, wenn das Organ, aus dem dieses Hormon hervorgehen soll, mit der Frucht ausgestoßen wird und jeden Zusammenhang mit dem mütterlichen Körper verliert. Er wird, wie schon angedeutet, zu der KEIFFERSchen Annahme gezwungen, daß die Geburtswehen in letzter Stunde das Hormon mobilisieren, oder daß im Blute der Wöchnerin noch vorhandene Vorräte dieses Stoffes erst im Puerperium ihre Wirksamkeit zu entfalten und steigern beginnen. Dieser Schwierigkeit wird begegnet, wenn man mit ANCEL und BOUIN<sup>2)</sup> annimmt, die zweite Phase der Milchdrüsenveränderung in der Gravidität, für die auch diese Autoren ein anderes Organ der Genitalsphäre verantwortlich machen, nämlich die Phase der Sekretion trete schon mit Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte ein, doch bleibe die Sekretion (beim Kaninchen) zunächst eine latente; es wird nahegelegt, anzunehmen, daß die latente Sekretion durch den Saug- bzw. Säugungsakt manifest wird. v. JASCHKE findet, daß die Annahme einer Sekretionshemmung während der Schwangerschaft überhaupt entbehrlich ist, da die Sekretion post partum nicht spontan, sondern erst unter dem Einfluß eines neuen positiven Momentes, nämlich des adäquaten Saugreizes, zustande komme.

Wenn diese Auffassung zutrifft, und wenn nach v. JASCHKE u. a. in der Tat die Entwicklung der Brustdrüse schon vor dem Ende der Gravidität zum Abschluß gelangt ist, dann bleibt es meines Erachtens nur unverstänlich, *weshalb das Anlegen von kräftig saugenden Kindern vor der Geburt nicht* [oder höchstens ganz ausnahmsweise (SELLHEIM)] *zu einer richtigen Lactation führt*, wie dies neuerdings wieder von NOVAK<sup>3)</sup> und von SCHICKELE-DIRKS<sup>4)</sup> in besonderen Versuchen gezeigt wurde. Auch ist das „Einschießen der Milch“ von der Saugleistung des Kindes unabhängig (s. hierüber unten).

KNÖPFELMACHER<sup>5)</sup> hat als erster versucht, auf die Brustdrüse wirkende Schwangerschaftshormone im *Blute* nachzuweisen, indem er Serum von trächtigen und von puerperalen Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen außerhalb der Zeugungsperiode stehenden artgleichen Tieren subcutan einspritzte. KNÖPFELMACHER äußert, alle diese Versuche seien negativ verlaufen, da eine Milchsekretion nicht erzielt werden konnte. Nach dem heutigen Stande der Lehre wäre in erster Linie aber nicht eine Sekretion, sondern allenfalls eine histologisch nachweisbare Präparation und Hyperplasie der Milchdrüse zu erwarten gewesen, auf die bei KNÖPFELMACHERS Versuchstieren leider nicht geachtet wurde. Bei der wünschenswerten Wiederaufnahme solcher Experimente müßte diesem

1) BASCH: Über experimentelle Auslösung von Milchabsonderung. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1909. — BASCH: Placenta, Foetus und Ovarium in ihrer Beziehung zur experimentellen Milchauslösung. Arch. f. Gynäkol. Bd. 94. 1912.

2) ANCEL u. BOUIN: Le développement de la glande mammaire etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67. 1909.

3) NOVAK: Die Rolle der Brustdrüsen usw. Zentralbl. f. Gynäkol. u. Geburtsh. 1914.

4) SCHICKELE: Der Einfluß der Ovarien auf das Wachstum der Brust. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74. 1913. — SCHICKELE: Das Wachstum der Milchdrüse, die Milchsekretion usw. Münch. med. Wochenschr. 1913.

5) KNÖPFELMACHER: zit. auf S. 611.

Momente sowie anderen Umständen (Virginität der Tiere, häufig wiederholte Injektion, Hemmungswirkung auf eine bestehende Lactation, aspezifische Wirksamkeit usw.) Rechnung getragen werden. ERRICO<sup>1)</sup> spritzte stillenden Hündinnen intravenös das Blut einer trächtigen Hündin ein und will hiervon ein (vorübergehendes) völliges Sistieren der vorher starken Milchsekretion eintreten gesehen haben. Er erachtet damit *ein im Blute gravidier Tiere kreisendes lactationshemmendes Hormon* für erwiesen.

Als *Experimentum crucis* für die Wirkung *humoraler Reizstoffe* auf die Entfaltung der Brustdrüse und ihre Präparation zur Leistung während der Schwangerschaft darf wohl jenes der Parabiose zwischen einem virginellen und einem graviden Tiere angesprochen werden. Solches wurde anscheinend erstmalig von LOMBROSO und BOLAFFIO (zitiert nach SCHICKELE) mit negativem Erfolge an Ratten versucht. GRIGORIA M. CRISTEA und W. DENK<sup>2)</sup> haben dann aber in 7 Fällen Milchsekretion (ob auch Hyperplasie der Drüse?) beim virginellen Partner nach der Entbindung der trächtigen parabiologischen Gefährtin (Ratte) gesehen, für die nur Übertragung von Hormonen auf dem *Lymphwege* in Betracht kommen könne. In den zahlreichen Experimenten von SAUERBRUCHS Mitarbeiter G. SCHMIDT ist anscheinend auf das Verhalten der Milchdrüsen nicht besonders geachtet worden. Hinsichtlich der Sekretion einwandfrei positiv fiel nach BASCH<sup>3)</sup> das entsprechende Naturexperiment bei den pyopagen Schwestern Blažek aus, wovon Rosa gravid wurde und gebar und Josefa, am 8. Tage post partum untersucht, in gleichem Maße wie der Zwilling Präparation und Milchabsonderung beider Drüsen wahrnehmen ließ.

#### *Ursprungsort der Reiz- bzw. Hemmungsstoffe.*

Von der Beobachtung ausgehend, daß sich die Lactation besonders prompt bei Tieren einstellt, die ihre Nachgeburt nach dem Wurfe fressen, daß ferner Schafplacenta an Frauen verfüttert eine lactagoge Wirkung habe, endlich, daß der Übergang sichtbarer Formbestandteile aus dem Mutterkuchen in das mütterliche Blut eine innere Sekretion dieses Organes erkennen lasse, gelangte (wie erwähnt) BOUCHACOURT zur Ansicht, daß die

#### *Placenta*

eine die Milchdrüsensekretion auslösende Wirkung habe. Auch die zitierten Experimente HILDEBRANDTS schienen auf dieses Organ hinzuweisen. Aber erst HALBAN unterzog die Frage einer sorgfältig eingehenden Prüfung, und zwar nicht so sehr auf experimenteller Grundlage, sondern auf jener der Feststellung und geistvollen Deutung gewisser physiologischer und pathologischer Vorgänge an Menschen und Tieren.

Wachstumsimpulse erfährt die Milchdrüse nach HALBAN<sup>4)</sup> in verschiedenen Entwicklungsphasen; man spricht demgemäß von einem embryonalen oder richtiger Neugeburtsimpulse, von einem Pubertäts-, Menstruations- und einem Schwangerschaftsimpulse. Von vornherein erscheint es wohl naheliegend, anzunehmen, daß alle diese Impulse im wesentlichen *denselben* Ursprung haben und da hinsichtlich des Pubertäts- und Menstruationsimpulses an die Keimdrüse gedacht werden muß (Kastrations- und Reimplantationsergebnisse!), so

<sup>1)</sup> ERRICO: Über die Auslösung der Funktion der Milchdrüse. La Pediatría Bd. 18; Ref. Zentralbl. f. Biol. Bd. 10.

<sup>2)</sup> CRISTEA GRIGORIU M. u. DENK: Med. Klinik 1910, Nr. 4.

<sup>3)</sup> BASCH: Über experimentelle Milchauslösung usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1910.

<sup>4)</sup> HALBAN: Die innere Sekretion von Ovarium und Placenta usw. Arch. f. Gynäkol. Bd. 75. 1905.

suchte man in dieser auch die Quelle der auf die Brustdrüse in der Gravidität wirkenden inneren Sekrete, kam von der Vermutung aber angesichts der ungestörten Lactation von in der Gravidität kastrierten Frauen zurück. In gleicher Weise sei — so meinte HALBAN — eine Wirksamkeit der Fruchtkörper angesichts der Lactation nach Molengeburt auszuschließen, und so gelangte der Autor *per exclusionem* auf die Placenta als Quelle der aktiven Schwangerschaftssubstanzen. Direkt für diese Quelle spreche der Umstand, daß die Brustdrüse des Neugeborenen jener der Mutter hinsichtlich Hyperplasie und Sekretion parallel reagiere (s. oben) und die Placenta das einzige Organ ist, das beiden Teilen gleichzeitig erhalten ist und gleichzeitig verlorengeht. Auch weitere positive Stützen trachtete HALBAN für seine Lehre beizubringen sowie Schwierigkeiten aus dem Wege zu schaffen. Nach BASCH und nach v. JASCHKE spricht zugunsten der Auffassung, daß die Placenta das Maßgebende für die Proliferation sei, alles. Besonders wird geltend gemacht, daß die Schwangerschaftsveränderungen der Brustdrüse erst bemerkbar werden zu einer Zeit, in der der Trophoblast mit der mütterlichen Blutbahn Beziehungen eingeht und in diese zellige Elemente abgibt, daß ferner sein Derivat, das Chorionektoderm, ein hochkonstituiertes Organ mit Drüsensfunktion und mit der besonderen Aufgabe der Nährstoffbeschaffung für den Foetus betraut ist.

Mehrfach wurde dann der *Nachweis der fraglichen Reizstoffe* in der Substanz bzw. in Extrakten der Placenta im Tierexperimente versucht. STARLING und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> hatten völlig negative Ergebnisse mit homologen Placentarextrakten bei Kaninchen (intraperitoneal). BASCH injizierte Hunden, Meer-schweinchen und Kaninchen wässerige und glycerinige Auszüge, auch Preß-säfte und andere Präparationen<sup>2)</sup> aus heterologer, gelegentlich aber auch homologer Placenta und sah in einem anscheinend nicht beträchtlichen (detaillierte Protokolle fehlen!) Prozentsatze von Fällen Lactation eintreten, das heißt eigentlich Relactation, denn der Erfolg zeigte sich nur bei jüngst milchlos gewordenen Muttertieren, niemals bei virginellen Tieren. Erst in zwei von fünf Implantationsversuchen homologer Placenten bei jungfräulichen Kaninchen wurde in den der Einpflanzungsstelle nächstgelegenen Milchdrüsen Sekretion erzielt. Solcher Effekt, dem wir auch in anderen einschlägigen Versuchen begegnen, ist aber wahrscheinlich nur auf eine örtliche und entzündliche Reizwirkung zu beziehen und in der vermeinten Richtung einer physiologischen, spezifischen, hormonalen Beeinflussung m. E. durchaus nicht beweisend. Auf die Bedenken gegen die Muttertierversuche wird noch hinzuweisen sein.

BASCH berichtet selbst ausdrücklich, daß er in keinem einzigen Falle bei virginellen oder bei Muttertieren durch irgendein Verfahren von Placentarbehandlung je die geringste Hyperplasie (Präparation der Milchdrüse) erzielt hat, was dem Gedanken der einheitlichen Genese von Präparation und Sekretion im allgemeinen und den Annahmen HALBANS von der sekretionshemmenden Wirkung der Placentarstoffe im besonderen widerspricht. In der Tat will BASCH für die Hyperplasie der Drüse in der Schwangerschaft ein anderes Agens, nämlich einen chemischen Reizkörper, der im „gravidem Ovarium“ gebildet wird, verantwortlich machen (s. unten).

BIEDL und KÖNIGSTEIN<sup>3)</sup> gewannen in mehreren Versuchen an virginellen Kaninchen mit homologer Placenta sowie mit Placentarextrakten intraperitoneal

<sup>1)</sup> STARLING u. LANE CLAYTON: Proc. of the roy. soc. of London Bd. 77, 1905.

<sup>2)</sup> Ein angeblich bewährtes, anscheinend zu industrieller Verwertung bestimmtes Verfahren dieser Präparation wurde von BASCH nicht bekanntgegeben.

<sup>3)</sup> BIEDL u. KÖNIGSTEIN: Über das Mammarhormon. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 8. 1910.

gleich STARLING hinsichtlich Präparation und Lactation nur völlig negative Ergebnisse.

LEDERER und PŘIBRAM<sup>1)</sup> beurteilten die Milchausscheidung bei lactierenden Ziegen nach dem Ansteigen des Sekretspegels in einem der Zitze aufgesetzten Steigrohr. Auf intravenöse Injektion von frischen wässrigen Extrakten homologer Placenta sahen sie „Steigerung der Sekretion“, welche Wirkung Ovarial-extrakten teilweise auch, Leberextrakten aber nicht zukam. Das wirksame Prinzip erwies sich als thermolabil (60°) und auch sonst sehr vergänglich — im Gegensatz zu anderen Hormonen. Größere Dosen verursachten neben der vermehrten Milchausscheidung austreibende Wirkung im Bereiche anderer Sekretions- und Exkretionsorgane, dann schwere toxische Erscheinungen und Blutgerinnung intravasculär mit letalen thrombotischen Schäden. Eine streng spezifische Wirkung zeigte sich also weder hinsichtlich des Ursprungs- noch des Erfolgsorganes; insbesondere aber bleibt es durchaus fraglich, ob hier eine vermehrte *Bildung* oder nur eine vermehrte *Ausscheidung* von Milch (und anderen Sekreten) vorlag. Für die Frage der Auslösung der Milchdrüsenleistung oder gar der Drüsenpräparation sind die Versuche nicht verwertbar.

FRANK und UNGER<sup>2)</sup> verzeichnen einen hinsichtlich Präparation nahezu, hinsichtlich Sekretion ganz negativen Befund am Kaninchen auf Placentar-extrakt intraperitoneal.

ASCHNER und GRIGORIU<sup>3)</sup> erzielten ähnlich wie BASCH durch subcutane Einspritzung von heterologem (menschlichem) Placentarbrei und diverser coctostabiler Placentarauszüge bei Muttertieren außerhalb der Lactation Colostrum- und Milchsekretion, konnten aber zeigen, daß diese Wirkung keine nachweislich spezifische ist, da sie zahlreichen anderen lymphagog und leukocytotisch wirkenden Substanzen, wie Eiweißlösungen und -derivaten usw., gleichfalls zukommt. Anders wird von den Autoren die Wirkung von heterologem Placentarbrei und wässrigen Placentarextrakten bei virginellen, auch neugeborenen Tieren gedeutet, weil bei solchen beliebige Lymphagoga unwirksam seien und weil — entgegen BASCH — der sezernierenden eine präparierende Wirkung auf die Drüse (geringe Neubildung von Drüsengängen und Acinis) vorausgehe. Als organspezifisch erwies sich diese Wirkung nicht, da sie nach ASCHNER und GRIGORIU auch (heterologen) Fötal- und Ovarialsubstanzen bzw. Auszügen zukomme. Das Agens werde durch Hitze und Alkohol zerstört.

Nicht unbeachtet darf es bleiben, daß in diesen Versuchen an artfremdem Organbrei durch Wochen in sehr zahlreichen Einzelportionen eine Gesamtmenge bis zu 150 ccm, an Extrakt bis zu etwa 260 ccm eingespritzt wurde, also, wenn die Meerschweinchen etwa 300 g schwer waren, rund 50–90% des Eigengewichtes, auch daß von den mit Brei behandelten 21 Tieren 9 im Versuche starben. S. hierüber auch unten S. 624.

v. JASCHKE schließt aus den Beobachtungen der genannten Autoren, ferner aus jenen von HERMANN, daß für die Schwangerschaftsentwicklung der Brustdrüse der fötale Anteil der Placenta, das Zottenepithel am meisten Bedeutung habe.

Bei virginellen Ziegen soll A. MAYER mit Placentarextrakten Milchsekretion erzielt haben, wogegen SCHICKELE, der einzige Autor, der vorsichtshalber *kastrierte* Hunde verwendete, mit Rinderplacenten (heißes, alkoholisches Extrakt) gar

<sup>1)</sup> LEDERER u. PŘIBRAM: Experimentelle Beiträge zur Frage über die Beziehungen zwischen Placenta und Brustdrüsenfunktion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 134. 1910.

<sup>2)</sup> FRANK u. UNGER: An exper. study of the causes &c. Arch. of internat. med. Juni 1911. — FRANK: Zur Frage der experimentellen Milchauslösung. Arch. f. Gynäkol. Bd. 97.

<sup>3)</sup> ASCHNER u. GRIGORIU: Experimentelle Studie über die Milchsekretion. Zentralbl. f. Gynäkol. 1913.

nichts erreichte. NIKLAS<sup>1)</sup> berichtet über Hyperplasie und Milchsekretion bei virginellen und Muttertieren auf intravenöse Injektion von heterologen Placentar-extrakten, und zwar schon nach einmaliger Behandlung. Die Reizkörper seien eiweißähnlich, thermolabil, auf enteralem Wege wenig wirksam.

#### *Ovarium.*

Wie erwähnt, stammen der Pubertäts- und Menstruationsimpuls auf das Milchdrüsenwachstum so gut wie sicher von der Keimdrüse. HALBAN ist geneigt, dieser (neben der Placenta), freilich in relativ geringem Maße, auch eine während der Schwangerschaft auf dem Wege innerer Sekretion präparierende Wirkung auf die (mütterliche) Milchdrüse zuzuschreiben<sup>2)</sup>. Daß Kastration in der Schwangerschaft keinen nachteiligen (ja, wie manche Tierzüchter meinen, sogar einen günstigen) Einfluß auf die Entfaltung und Leistung der Milchdrüse hat, spricht nicht unbedingt dagegen — zumal auch etliche abweichende Urteile in diesem Punkte vorliegen und die Funktion der Ovarien in solchen Fällen von anderen endokrinen Organen vikariierend übernommen werden könnte, wie namentlich SCHICKELE betont.

Man dachte hauptsächlich an das Corpus luteum (FRANK-UNGER, SCHICKELE), dessen Neubildung sistiert in dem Alter, in dem die Rückbildung der Milchdrüse einsetzt<sup>3)</sup>. Es liegen einige Experimente hierüber vor. Jene von STARLING (Kaninchen, homologe Extrakte), von ASCHNER und GRIGORIU (Meerschweinchen, auch Corpus luteum und Testis, heterologe Extrakte), FRANK und UNGER (homologe Extrakte nichtträchtiger Tiere, intraperitoneal) und SCHICKELE (Kaninchen und Hunde, heterologe Extrakte mit heißem Alkohol aus Ovarien und Corpus luteum für sich intravenös, subcutan und per os) verliefen völlig negativ hinsichtlich Präparation wie Sekretion der Drüse bei virginellen wie bei Muttertieren — mit drei Ausnahmen: auf Rinderovarialextrakte reagierte mit Acinusneubildung und Milchsekretion bei ASCHNER und GRIGORIU ein virginelles Meerschweinchen, bei SCHICKELE ein kastriertes Kaninchen-Muttertier, bei FRANK und UNGER auf Extrakte aus homologen und heterologen Keimdrüsen trächtiger Tiere ein kastriertes Kaninchen mit starker Vergrößerung des Organs (wozu freilich nicht weniger als 34 Stück Eierstöcke verwendet worden waren!). BASCH heilte das Ovarium mit Corpus luteum einer graviden Hündin einem virginellen Tier gleicher Species in eine Rückhauertasche ein und erzielte eine histologisch zu verfolgende Hyperplasie der Milchdrüse, die schließlich der eines graviden Tieres entsprochen haben soll. Zur Sekretion gelangte dieses Organ erst auf die Placentarextraktwirkung. Beim Kaninchen scheint der analoge Versuch an kastrierten weiblichen wie männlichen Kaninchen mißglückt zu sein.

STEINACH<sup>4)</sup> implantierte einem männlichen Meerschweinchen homologe

<sup>1)</sup> NIKLAS: Zur Frage der Placentarhormone usw. Dissert. Würzburg 1913 u. Monatschrift f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 38. 1913.

<sup>2)</sup> Daß die kindliche Brustdrüse durch die mütterlichen oder kindlichen Ovarien während der Gravidität irgend beeinflußt werde, läßt bisher keine Beobachtung erschließen (COHN).

<sup>3)</sup> Interessante Beobachtungen von O'DONOGHUE (The growth-changes in the mammary apparatus &c. Quart. Journ. of microsc. science 1911) am Beuteltier werden dahin gedeutet, daß die Ursache für das Wachstum der Brustdrüse hier sowohl außerhalb wie während der Gravidität in dem Corpus luteum zu suchen sei. Die Schwangerschaftspräparation der Milchdrüse ist hier vollendet, ehe sich eine Placenta ausbildet und ehe der Embryo mit dem Uterus in Zusammenhang tritt. Beim Kaninchen macht nach ANCEL und BOUIN die Brustdrüse während der Schwangerschaft in einer ersten Phase ein dem Wachstum bei der Brunst völlig entsprechende und wie diese durch das Corpus luteum verursachte Präparation durch; für die zweite Phase (s. S. 617) seien dann Ovarium und Corpus luteum nicht mehr maßgebend und daher entbehrlich.

<sup>4)</sup> STEINACH: Feminisierung von Männchen und Maskulierung von Weibchen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27. 1913.

Ovarien und sah die Brustdrüse darauf mit Neubildung und Sekretion reagieren, die gegenteilige Folge bei kastrierten, lactierenden Tieren eintreten.

HERMANN<sup>1)</sup> bzw. HERMANN und STEIN<sup>2)</sup> schließen aus ihren Experimenten, daß das Corpus luteum (viel weniger die Placenta) auf die Brustdrüse entwicklungsfördernd wirkte, und ROSENBERG hält es für ausgemacht, daß der gelbe Körper die Mammahypertrophie während der Gravidität bedingt.

Wenn HILDEBRANDTS plausible Annahme, daß Wachstumsförderung und Sekretionshemmung im Wesen dasselbe sind, zutrifft, dann unterstützt dies die Annahme, daß der Proliferationsimpuls in der Schwangerschaft vom Ovarium oder dessen Teilen oder Derivaten ausgehe; denn eine Reihe von Beobachtungen sprechen dafür, daß dem Eierstocke eine milchsekretionshemmende Wirkung zukommt („Antagonismus zwischen funktionierendem Ovarium und lactierender Brustdrüse“ nach POLANO, COHN usw.). Zu diesen Beobachtungen zählen folgende: vermehrte Lactation bei Kühen, die nach dem Wurf kastriert wurden, gelegentliche Lactation bei virginellen Individuen nach Kastration, nach zerstörenden Erkrankungen, nach Atrophie der Ovarien nach Eintritt des Klimakteriums; Rückgang der Lactation beim Wiederauftreten der Menses und bei Konzeption. Nach STEINACHS<sup>3)</sup> Experimenten würde die sekretionshemmende Wirkung vom *generativen* Anteil des Ovars ausgehen.

Die männliche Keimdrüse soll nach demselben Autor sowohl die Proliferation der Mamma als auch die Lactation hemmen.

#### *Foetus.*

HALBAN erachtet eine Wirksamkeit des (lebenden) Fruchtkörpers für ausgeschlossen, weil die Schwangerschaftsveränderung der Mammae trotz bereits länger währenden Abgestorbenseins der Frucht in Gang bleibe — was freilich von CRAMER bezweifelt wird, der auf die Schwierigkeiten, den Termin des Fruchttodes festzustellen, hinweist. Weiter, meint HALBAN, wäre das Auftreten von Milchsekretion in Fällen von Molengeburt nicht verständlich, wenn es dazu eines Foetus bedürfte. Hingegen wurde von MANDL aus klinischen Tatsachen erschlossen, daß der Foetus „die Quelle der Milchsekretion“ sei und von ihm und KREIDL wurde dies auch mit Experimenten belegt.

STARLING und CLAYPON injizierten virginellen Kaninchen Extrakte von Kaninchenembryonen und beobachteten in 6 Fällen ein deutliches Wachstum der Brustdrüse gleich jenem in den ersten Phasen der Trächtigkeit, in einem Falle auch die Bildung sezernierender Acini. Er zog daraus den Schluß, „daß unter normalen Verhältnissen das Wachstum der Milchdrüse in der Schwangerschaft durch eine chemische Substanz, ein Hormon, bedingt ist, welches hauptsächlich im heranwachsenden Embryo erzeugt und durch die Placenta hindurch auf dem Wege des Blutstromes der Drüse zugeführt wird“.

Von FOÄ<sup>4)</sup> stammen die ersten analogen positiven Befunde mit heterologen Foetalextrakten (Kaninchen, Kalb). BIEDL und KÖNIGSTEIN arbeiteten mit homologen intraperitoneal eingebrachten Embryonen und Embryonenauszügen bei virginellen und zum Teil auch bei kastrierten virginellen Kaninchen und erzielten gleich STARLING deutliche Präparation der Milchdrüsen, aber keine

<sup>1)</sup> HERMANN: Über eine wirksame Substanz im Eierstock usw. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 41. 1915.

<sup>2)</sup> HERMANN u. STEIN: Über die Wirkung eines Hormons des Corpus luteum usw. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 29.

<sup>3)</sup> STEINACH: Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912.

<sup>4)</sup> FOÄ: Über die Faktoren, die die Funktion der Milchdrüse bestimmen. Ref. Zentralbl. f. Biol. Bd. 8.

Milchsekretion, bzw. letztere nur lokal in einem durch Absceßbildung gestörten Falle. FRANK-UNGER hatten mit homologen wie heterologen intraperitoneal eingebrachten Foetalextrakten bei weißen Ratten keine Wirkung, bei kastrierten und nicht kastrierten Kaninchen keine wesentliche Beeinflussung der Drüsen zu verzeichnen. ASCHNER und GRIGORIU spritzten heterologen Foetalbrei oder -extrakt subcutan in häufiger Wiederholung an Meerschweinchen und sahen nicht allein jedesmal Hyperplasie der Drüse, sondern auch Milchausscheidung und zwar zum Teile reichliche eintreten.

*Andere Eiteile, Eihäute, Fruchtwasser usw.*

Daß solche Eiteile Ursprungsorte von Schwangerschaftssubstanzen wären, ist von vornherein unwahrscheinlich und auch durch keinerlei experimentelle Ergebnisse gestützt (STARLING, BUSCH).

Es ist endlich noch zu berichten, daß nach SCHICKELE an Stelle der von ihm trotz der fast ausnahmslos negativen eigenen Versuche in den Vordergrund gestellten Ovarien bzw. Corpora lutea nach gewissen klinischen Beobachtungen wahrscheinlich vikariierend auch andere innersekretorische Drüsen ein Wachstum der Brustdrüsen bewirken können, wobei er insbesondere an die hinsichtlich des Blutdruckes den Ovarien gleichsinnig wirkenden, nämlich an Thymus, Schilddrüse, Nebenniere und Hypophysenvorderlappen, denkt. Über letzteres Organ (ganze Drüse oder Hinterlappen) wurde namentlich in Amerika mehrfach experimentiert (so von HAMMOND, HILL und SUTHERLAND, GAVIN, SCHÄFER), doch nicht in dem hier diskutierten Sinne, sondern an laktierenden Frauen und Ziegen mit dem Ergebnis, daß man vorübergehende Steigerung der Sekretmenge (mit nachfolgender negativer Phase) erzielte, von der aber noch nicht feststeht, ob sie durch Wirkung auf die Muskulatur der Drüse, auf die Drüsenepithelien, auf die Gefäße oder auf den Blutdruck erreicht wurde.

*Natur der vermeinten Reiz- und Hemmungsstoffe.*

Über diese ist heute weniger als jemals ein Urteil möglich. BOUCHACOURT wollte bekanntlich die „boules plasmodiales“ der Placenta, also leicht sichtbar zu machende Formbestandteile, als die Träger der wirksamen Substanz ansprechen. Die Zubereitungsweise der von späteren Autoren verwendeten angeblich wirksamen Extrakte läßt in manchen Fällen vermuten, die Reizkörper seien thermostabil (gleich anderen Hormonen — STARLING, FRANK-UNGER), in anderen Fällen das Gegenteil (FOÄ, ASCHNER-GRIGORIU), in manchen Fällen, es handle sich um eine alkohollösliche (SCHICKELE) in anderen, es handle sich um eine durch Alkohol fällbare Substanz (ASCHNER und GRIGORIU).

*Praktische Verwertung.*

Fast an alle vermeinten Feststellungen über den Milchdrüsenhormongehalt von Organen schlossen sich Versuche, die neugewonnene, wenngleich meist noch völlig unreife Erkenntnis praktisch auszuwerten, nämlich in Fällen von ungenügender Sekretion (Hypogalaktie) bei Frauen oder Tieren durch Einverleibung der betreffenden Substanz nachzuhelfen. Ja, BASCH ging sogar so weit, daß er auch die artifizielle Präparation der Drüse virgineller Individuen oder, wie er sagte, die Herstellung einer „künstlichen Amme“ ins Auge faßte, die ihm in einem der oben zitierten Versuche am Hunde gelungen sein soll.

Der Umstand, daß man heute, 1½ Jahrzehnte nach diesen Ausführungen, trotz des lebhaften Interesses und der enormen praktischen Bedeutung des Gegenstandes (natürliche Säuglingsernährung, Landwirtschaft) über kein irgend anerkanntes brauchbares Laktagogum hormonaler Natur verfügt, sei es aus Placenta, aus Ovarien oder aus Embryonen usw., beleuchtet hinreichend den wahren

Stand der Frage, und ich kann es mir ersparen, allen Wegen und Irrwegen dieser Forschung nachzugehen, die sich am meisten auf dem Gebiete der Placentartheorie nach BASCH bewegten und selbe wenigstens in ihrer ursprünglichen Form ad absurdum geführt haben. Für Anhänger der HILDEBRANDT-HALBANSchen Lehre müßte übrigens die Verabreichung von Placentarhormonen bei Hypogalaktie grundsätzlich verfehlt, ja als sekretionshemmend geradezu kontraindiziert erscheinen.

#### *Kritik der Reizstoffexperimente.*

Die erstaunlichen Ungesetzmäßigkeiten und Widersprüche, die sich in den angeführten Injektionsexperimenten kundgeben, lassen unbeachtete Fehlerquellen annehmen.

Die wiederholte Wahrnehmung, daß bei polymasten Tieren nur *eine* der Injektionsstelle oder einem sich bildenden Abscesse nächstgelegene Milchdrüse reagierte (BASCH, BIEDL usw.), weist darauf hin, daß diese Reaktion nicht die Folge einverleibter und in den allgemeinen Kreislauf gelangter besonderer Reizstoffe war, sondern die *Folge einer örtlichen entzündlichen Reizung*, die die gemeinte Spezifität vermissen läßt. Nach ASCHNER-GRIGORIU können sich sogar von der Injektionsstelle an der Rückenhaut aus Infiltrate nach dem Mammafelde senken und solche Wirkung entfalten.

Die oft wiederholte Injektion von relativ sehr großen Mengen artfremder Eiweißmasse und eiweißhaltigen Extrakten muß vorauszusehenderweise *ernste Schädigung der Versuchstiere* mit sich bringen, die sich in manchen Versuchsreihen, wie beispielsweise jenen von ASCHNER und GRIGORIU, in einer enormen Mortalität kundgaben. Reizerscheinungen an Brustdrüsen, die fast unmittelbar (LEDERER und PŘIBRAM) oder 24—48 Stunden dem Tode des Versuchstieres vorausgehen, stets im Sinne der Experimentatoren zu deuten, fällt dem kritischen Beurteiler schwer.

ASCHNER und GRIGORIU haben das Verdienst, erstmalig in größerem Umfange Kontrollversuche mit *unspezifischen Stoffen* ausgeführt zu haben, das sind solche, die nicht als Quelle natürlicher Schwangerschaftssubstanzen in Betracht kommen, die aber dasselbe erzielen ließen wie beispielsweise Placentarstoffe. Sie schränken derart ihre Ergebnisse (an Muttertieren) selbst wesentlich ein — aber vielleicht noch nicht in ausreichendem Maße. Ihre Kriterien der spezifischen Wirkung, nämlich „Milchbildung statt Colostrumbildung, histologische Zeichen des Drüsenaufbaues, Konsistenzzunahme der Drüse, Verzweigungen oder Erweiterungen der Drüsengänge, Vermehrung der Acini“, erscheinen im positiven Falle nicht ganz überzeugend, besonders angesichts der *außerordentlich ungleichmäßigen* Verteilung und Entfaltung des Parenchyms in der ruhenden Drüse und deren Reaktion auf Brunst.

Verschiedene Experimentatoren haben in Erwartung des Eintrittes einer Drüsensekretion solche durch *Melkversuche* täglich geprüft. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein derartiges Vorgehen unter gewissen Bedingungen eine Sekretion in Gang bringen kann, daß nämlich eine unvollständige — wie ASCHNER und GRIGORIU meinten, durch unspezifische Reize herbeizuführende — Drüsen-tätigkeit mit Colostrumproduktion in Milchproduktion verwandelt werden kann. Sicher kann eine jüngst abgelaufene Lactation gelegentlich auf Melkung wiederkehren.

Anschwellungen der Brustdrüse durch *Brunst* können bei Tieren recht erheblich, mit Hyperämie, Blutung und Sekretionsanfängen verbunden sein, die sehr leicht eine Aktivierung der Drüse durch vorausgegangene Behandlung vorzutauschen vermag (HALBAN) — zumal wenn sie durch eifrige Melkversuche in

Permanenz erhalten wird. Andererseits können zahlreiche Umstände und Zufälle die Wirkung experimentell eingebrachter Hormone behindert oder verdeckt haben.

Hieraus ergeben sich für einwandfreie Versuche folgende Forderungen:

1. Es müssen nachweislich virginelle Tiere verwendet werden.
2. Die Tiere müssen zur Ausschaltung von Brunsterscheinungen Wochen vorher kastriert worden sein.
3. Durch Kontrollversuche müssen unspezifische Wirkungen als solche erkennbar gemacht werden.
4. Örtliche sowie schwere Allgemeinschädigungen der Versuchstiere müssen vermieden werden, oder man muß sie ablaufen lassen. Zu diesem Zwecke wird sich das Vorgehen mit artgleichem Material empfehlen, das an sich durch das Wesen der Hormone nicht gefordert wäre.
5. Systematisch wiederholte energische Melkversuche mit Quetschung des Organes müssen unterlassen werden.
6. Eine Hyperplasie der Drüse muß histologisch *in allen Teilen* des Organes einwandfrei dargetan werden, sofern sie nicht schon makroskopisch ganz außer Zweifel steht.

Von den angeführten Experimenten dürften — soweit die Protokolle zur Beurteilung ausreichen — diesen Forderungen nur ganz wenige entsprechen.

Es ist ferner auf einen noch kaum beachteten Punkt hinzuweisen. Wer den Nachweis eines auf die Milchdrüse wirkenden Hormones in einem bestimmten Gewebe erbracht zu haben glaubte, erblickte in diesem Gewebe fast immer ohne weiteres den Reizstoffproduzenten, was überlegungsgemäß unzulässig ist, da beispielsweise ein von der Frucht herrührendes auf die mütterliche Brustdrüse wirkendes Hormon die Placenta passieren und hier unter günstigen Bedingungen nachweisbar sein kann oder muß. *Fundort* und *Ursprungsort* dürfen keineswegs wie bisher identifiziert werden.

Auch wenn die angeführten Versuche durchweg ein glatt negatives Ergebnis gehabt hätten, dürfte daraus nicht gefolgert werden, daß die Annahme einer hormonalen Entfaltung der Brustdrüse in der Schwangerschaft irrig sei. Es können nicht allein noch andere neben den erwähnten Organen mit innerer Sekretion im Spiele sein, allenfalls in gesetzmäßiger Wechselwirkung, in obligater Koordination nach Maß, Art und Zeit ihrer Einflußnahme, sondern es *kann auch das Zusammenwirken aller Teile des Körpers, der Consensus partium, das Werk vollbringen, demgegenüber Experimente gleich den bisher unternommenen nur ganz roh und unzulänglich erscheinen müssen*. Höher als die Injektionsversuche mit Organen und Organextrakten sind in dieser Forschung wohl die Transplantationsversuche zu werten, auf deren Ergebnisse im Vorstehenden wiederholt hingewiesen wurde, sowie die kritischen Auslegungen von einwandfrei feststehenden klinischen Tatsachen.

Den im Voranstehenden erwähnten Reizstofftheorien habe ich (SOMMERFELDS Handbuch, 1909) die

#### b) Nährstofftheorien

der Lactation angereicht, ohne zu sagen, daß dies eine Gegenüberstellung im Sinne der Konkurrenz oder des wechselseitigen Ausschlusses sein müsse, wie andere es auffaßten. Über die Ursprünge dieser Nährstofftheorien aus Beobachtungen RAUBERS<sup>1)</sup> und Spekulationen späterer Autoren verweise ich auf das dort Ausgeführte. Wie man sich diese Dinge nach den Angaben in der Literatur heute in großen Umrissen allenfalls vorstellen kann, sei im folgenden gesagt: Der Keim schlägt gewissermaßen seine Wurzeln in das mütterliche Gewebe und

<sup>1)</sup> RAUBER: Über den Ursprung der Milch usw. Leipzig 1879.

entzieht diesem, bzw. dem Saftstrom dort in gleicher Weise wie jede einzelne Körperzelle jenes Nährmaterial, dessen er zu seinem Aufbau und zu anderen Zwecken bedarf. Das so entzogene Material muß vom mütterlichen Organismus aus dessen Zufuhr oder Beständen nachgeschafft oder eingespart werden, was zu leisten erleichtert wird durch den von unscheinbaren Anfängen ganz allmählich erst ansteigenden Bedarf des Embryo, der einer bezüglichen Einstellung oder Anpassung Zeit läßt. Das Wachsen der Leibesfrucht mobilisiert also einen Nährstoffstrom (richtiger einen Strom von Fruchtnährstoffbildnern), der nach Passage durch die Kontroll- und Umbaustelle der Placenta seinen Weg durch die Nabelvene zum Embryo im Foetus nimmt. In qualitativer und in quantitativer Hinsicht muß dieser Nährstoffstrom in jedem Zeitpunkte dem nach Stoff und Masse veränderlichen Bedarf der Frucht angepaßt (oder vielleicht nach dem WEIGERTSchen Gesetze etwas überschüssig) sein. Mit der Ausstoßung der Leibesfrucht und mit der Ablösung der Placenta bzw. deren Funktionseinstellung am Ende der Schwangerschaft wird dieser Weg verschlossen. Die vermeinte Anpassungserscheinung des mütterlichen Körpers an seinen an Paraplasma ärmeren, somit hemmungsloseren und aus diesem Grunde „stärkeren“ Mitesser, nämlich der besagte Nährstoffstrom versiegt naturgemäß nicht im gleichen Augenblicke, sondern er sucht nur einen anderen Weg. Diesen Weg weist das Kind, das nun mit seinen Mundorganen an den Brüsten oder Zitzen saugt, während es früher mit seinen Placentarzotten an der Basalplatte gesaugt hat. Vacua werden im mütterlichen Körper gesetzt durch das überlegene Assimilationsvermögen, das höhere Wachstumspotential des Kindes — vor der Geburt chemische Vacua, die von Etappe zu Etappe zurückwirken im Stoffwechsel der Mutter — allenfalls bis in die Knochenkalkdepots (Osteomalacie!) -- nach der Geburt physikalische Vacua im Milchbaum der Brustdrüse. Nun fließt dem Kinde auf dem neuerschlossenen Wege der Nährstoffstrom wieder zu, diesmal umgeformt durch das Milchdrüsenparenchym in Muttermilch, deren vielbewunderte Anpassung an den Bedarf des Kindes somit kontinuierlich zurückginge auf jene als selbstverständlich hingegenommene Auswahl, die jede Körperzelle unter den ihr verfügbaren Nährstoffen ausübt.

Die Nährstoffbeschaffung für die Frucht vor und nach der Geburt wird hiernach als ein einheitlicher, dem Gesetze der Anpassung unterworfenen Vorgang aufgefaßt. Placenta und Milchdrüse konkurrieren gewissermaßen um das mobil gemachte Nährmaterial; es obsiegt quasi während der Schwangerschaft als das funktionell beanspruchte Organ die erstere<sup>1)</sup>; für letztere bleibt nur ein gewisser Überschuß, der ihre Entfaltung ermöglicht. Ob diese letztere Auffassung SCHEINS<sup>2)</sup> das Richtige trifft, mag dahingestellt bleiben. Sie könnte aber in Beziehung stehen mit dem experimentellen Befund von STARLING, BIEDL und KÖNIGSTEIN, daß Foetalsubstanzen oder nach anderen, daß Placentarsubstanzen (einschließlich Placenta foetalis und durchlaufendes Nährmaterial) bei virginellen Tieren eine Milchdrüsenpräparation anzuregen vermag. Die Präparation der Milchdrüse durch Brunst und Pubertät wäre eventuell so zu deuten, daß nicht allein Ei und Keim, sondern auch die Keimdrüse als Trägerin von deren Urform in gewissen Etappen ihrer Entwicklung Nährstoffansprüche in ähnlicher Weise und Richtung stellt und so eine ähnliche Sachlage schafft.

Man wird gegen die Annahme von SCHEIN nicht einwenden dürfen, daß auch bei knapper Ernährung der Mutter in der Schwangerschaft eine Entfaltung der Milchdrüse statthabe, denn man weiß, daß in solchem Falle die Mobilisierung

<sup>1)</sup> Dieses Obsiegen würde der Zurückhaltung der Milchdrüsenfunktion durch placentogene Hemmungsstoffe nach früherer Version entsprechen.

<sup>2)</sup> SCHEIN: Theorie der Milchsekretion. Wien: Perles 1908.

von Nährstoffen für die Frucht in der Regel nicht ausbleibt. Man wird natürlich andererseits auch nicht erwarten, daß jeder Ernährungsüberschuß außerhalb der Gravidität die Milchdrüse hyperplastisch macht; denn die Nährstofftheorie kann nicht einen beliebigen, sondern muß einen gewissermaßen spezifischen Nährstoffüberschuß annehmen, nämlich einen solchen von besonderer Affinität zu der Milchdrüsenanlage. Die Entziehung bestimmter Nährstoffe durch Keimdrüse, Keim und Ei vermag vielleicht nicht nur die vermehrte Nachschaffung dieser anzuregen, sondern auch das gewissermaßen indifferente Gleichgewicht physiologisch und nutritiv wirksamer Substanzen im Blute zeitweise zu stören; die Restsubstanzen, die Komplementärstoffe (die „Reizstoffe“ anderer Autoren) müßten spezifische Affinitäten in anderen Organen der Genitalsphäre (Milchdrüse usw.) finden.

Es kommt also darauf hinaus, daß die Rolle, die nach verbreiteterer Auffassung hormonale Reizstoffe spielen, in Wirklichkeit Nährstoffen zukommt. Der Nachweis, der dem im Wege stünde, daß nämlich das für die Präparation der Drüse Maßgebende rein dynamisch, nicht plastisch wirkende Stoffe seien, ist nicht zu führen, denn, wenn die Wirkung der Stimuline eintreten soll, müssen natürlich auch plastische Stoffe angeboten werden.

Hormonhypothesen auf anderen Gebieten haben längst zu wirksamer Hormontherapie geführt. Es gibt zu denken, daß solche hinsichtlich der Milchdrüse noch fehlt, weiter daß in den mit halbwegs positivem Erfolg verlaufenen Experimenten des Reizstoffnachweises mit verhältnismäßig sehr großen Mengen von Material gearbeitet wurde.

HALBAN verweist gegen die Nährstofftheorie auf Laktation nach Molengeburt, auf das Ausbleiben der Milchsekretion nach dem Fruchttode. Den letzteren Einwand vermögen die Tatsachen nicht zu stützen (siehe oben Seite 629). Daß die Sekretion, wenn nicht gesaugt wird, alsbald erlischt, ist bekannt. Bei einer Mole müssen die Neubildungen der Placenta ernährt werden und selbst, wenn sich herausstellen würde, daß die Molenmilch der normalen Frauenmilch in ihrer Zusammensetzung völlig entsprechen sollte, worüber mir nichts bekannt ist, so erwüchse daraus angesichts der in der Phylogenese eingetretenen Erstarrung mancher Drüsenleistungen kein Bedenken.

## 2. Die Mamma in Lactation.

Der Übergang von der „Lactationsbereitschaft“ (wie sich NOVAK und v. JASCHKE ausdrückten) in die eigentliche Lactation<sup>1)</sup> oder mit andern Worten von der Colostrumerzeugung in die Milcherzeugung vollzieht sich in individuell verschiedener Zeit und zu verschiedenem Zeitpunkte. Er kann ein ganz allmählicher, gewissermaßen insensibler sein und kann andererseits binnen weniger Stunden unter stürmischen Zeichen objektiver und subjektiver Art vor sich gehen, in letzterem Falle, der besonders bei Erstgebärenden häufig ist, im ganzen bei etwa 75% aller Wöchnerinnen eintritt, spricht man von dem Ereignisse des „Einschießens“ oder „Zuschießens der Milch“ (Monter du lait). Hierbei wird die Brust praller, härter, wärmer<sup>2)</sup> und schmerzhaft; die Wöchnerin meint zu

<sup>1)</sup> Unter „lac“ wird hier nur Milch, nicht aber Vormilch verstanden.

<sup>2)</sup> Nach MOLL (Wien. med. Woch. 1924, Nr. 21) ist die durch Einlegen eines gewöhnlichen Fieberthermometers unter die Brust (zwischen Thoraxwand und Mammahaut) zu prüfende „Mammatemperatur“ „bei reichlicher Milchsekretion“ gewöhnlich um 0,5–0,8° höher, als die Achselhöhlentemperatur. Offenbar ist aber *reichliche* Sekretion nicht Bedingung für die Differenz, denn der Autor hält selbe praktisch von entscheidender Bedeutung bei der Beurteilung, ob im Einzelfalle eine anatomischer oder physiologischer Insuffizienz beruhende „primäre“ Hypogalaktie, oder eine sekundäre (z. B. eine durch unzureichende Entleerung bedingte) vorliegt. MOLL glaubt, daß die Erscheinung mit der

empfinden, wie sich das Organ mit Flüssigkeit füllt und gewinnt dadurch oft erst Vertrauen in ihre Stillfähigkeit. Während man nun bisher allgemein angenommen hatte, daß mit solchem Einschließen der Milch tatsächlich eine starke Vermehrung der Sekretproduktion, eine plötzliche Flut verbunden ist, konnte neuerdings J. HECKMANN<sup>1)</sup> in besonderen Untersuchungen an 130 Frauen davon nichts finden. Der Anstieg der Sekretmenge (beurteilt nach der durch natürlichen Saugakt und künstliche Entleerung der Brust zu erlangenden Quantität) vollzog sich auch bei den Frauen mit deutlichem „Einschießen“ ziemlich allmählich und gleichmäßig. Hingegen bestätigt sich, daß *in die Zeit der Brustdrüsenanschwellung der Übergang von Colostrum- in Milchausscheidung fällt*. Keinesfalls ist die Brustschwellung durch eine Stauung von Sekret bedingt.

Nach v. JASCHKE kann die Verhärtung und Wiedererweichung in den einzelnen Teildrüsen einer Mamma auch ungleichzeitig vor sich gehen, wodurch eine besondere, leicht den Verdacht von Mastitis und Eiterung erweckende Form des Einschließens zustande kommt.

Als Zeitpunkt für das Einschließen wird meist der dritte, vierte oder fünfte Lebenstag des Kindes angegeben. Einer viel zitierten Statistik von DLUSKI zufolge ist der vierte Tag der häufigste Termin (49% der Fälle) und entfallen auf die Zeit vor dem dritten Tage nur 2,8%, auf jene nach dem fünften Tage nur 0,3% der Fälle.

Welches Moment die Umwandlung von Kolostrum in Milch, also wohl auch das Einschließen bewirkt, ist noch ungewiß. Einschlägiges wurde schon mehrfach in dem Abschnitte über die Lactationstheorien erörtert, nämlich angeführt, daß nach einer weitverbreiteten Anschauung bis zum Einsetzen der eigentlichen Milchsekretion hemmende Momente im Spiele sind, deren Wegfall die Drüse ihrer Funktion freigibt. OPITZ bringt dazu erneut Beiträge. Er hat gleich HALBAN, GESSNER, MANDL usw. beobachtet, daß bei intrauterinem Absterben des Foetus die Milch einschleie, ja, daß letzteres Ereignis geradezu als Hinweis auf den Fruchttod Verwertung finden könne. Hiernach würde die Hemmung wohl von dem lebenden Ei ausgehen und in gleicher Weise durch seine Ausstoßung wie durch sein Absterben aufgehoben werden. Im Gegensatz dazu spricht VON JASCHKE ein positives Moment, nämlich den kindlichen Saugakt als das für den Lactationsbeginn Maßgebende an. „De facto ist von einer eigentlichen Brustdrüsensekretion auch nach der Geburt keine Rede. Diese kommt vielmehr erst unter dem Einfluß des adaequaten Reizes, des Saugaktes des Kindes zustande. Die Mamma lactans entsteht erst unter dem Einflusse des Säugens.“ Niemand wird in Abrede stellen, daß die Milchsekretion erlischt, ja unter Umständen gewissermaßen schon im Keime erstickt werden kann, wenn die Drüse nicht entleert wird; doch beweist dies nicht, daß der Saugakt die Milchsekretion hervorruft. Es ist zu berücksichtigen, daß (wie neuerdings auch OPITZ wieder betont), das Einschließen der Milch in gleicher Weise bei stillenden wie bei nichtstillenden Frauen eintritt, somit vom Saugakte gänzlich unabhängig ist. Dasselbe weiß man vom Übergang der Vormilch in Milch bei Mensch und Tier (BUCHHOLZ, HOHLFELD). Auch VON JASCHKE gibt aber die Verknüpfung jenes Einschließens mit der Umwandlung von Colostrum in Milch zu, folglich könnte der Säugungsakt wohl für die Erhaltung und Förderung der Milchsekretion, nicht aber für ihre Entstehung maßgebend sein. Es findet übrigens, wie ich meine, auch ernste *Bedenken, wenn Colostration und Lactation als zwei grundsätzlich voneinander zu trennende Vor-*

Wärmeerzeugung der Drüse bei der Sekretionsarbeit zusammenhängt. Dann möchte man freilich meinen, es sei unwesentlich, aus welchem Grunde eine Milchdrüse nicht arbeitet.

<sup>1)</sup> HECKMANN, zit. nach OPITZ.

*gänge aufgefaßt werden*, wie es besonders im Hinblick auf die Lactationstheorien vielfach geschehen ist und noch geschieht. Man muß sich hier über

*Wesen und sekretionsphysiologische Bedeutung des Colostrum*

klar zu werden versuchen. Es stehen sich auf diesem Gebiete heute noch oder heute wieder zwei zum mindesten nicht ohne weiteres vereinbare Auffassungen einander gegenüber; die eine geht dahin, es handle sich bei der Vormilch um eine Milch, die nicht entleert und daher zum Abbau und Rücktransport vorbereitet worden ist, die andere dahin, es handle sich bei der Vormilch um eine Milch, die infolge aktiver Hemmung oder sonstiger Unvollkommenheit des Sekretionsvorganges auf einem andernfalls rasch durchlaufenen Zustande der Unreife stehen-geblieben ist. In beiden Fällen also läge eine Hemmung oder Störung der Drüsenarbeit vor, *im ersteren beträfe diese aber den Vertrieb des Produktes*, im letzteren die Fabrikation selbst. Es bietet sich hier nicht der Raum, um auf diese Fragen näher einzugehen. Ich verweise auf meine Ausführungen in SOMMERFELDS Handbuch der Milchkunde und bemerke, daß ich im Gegensatze zu BIZZOZERO und VASSALE (1887), denen sich CZERNY<sup>1)</sup> (1890) angeschlossen hat, stets die zweite Auffassung für die zutreffendere hielt, die dann auch BENESTAD und andere vertreten haben.

Die letztere wird neuerdings wieder unterstützt durch einen von MADER<sup>2)</sup> jüngst erbrachten Nachweis: Der geringe Zuckergehalt des Colostrum beruht nicht, oder mindestens nicht ausschließlich auf einer Rückresorption ausgeschiedener Lactose, sondern zum mindesten *auch* auf einer gleichzeitig noch unzureichenden Produktivität der Brustdrüse hinsichtlich des Zuckers. Auch das Colostrumeiweiß repräsentiere „unfertige Verhältnisse“, und zwar noch bis gegen Ende des zweiten Monats, also noch weit außerhalb der durch unzureichende Beanspruchung der Brust etwa bedingten Stauungsperiode. Hinsichtlich des Fettes ist das gleiche schon von ENGEL und EICHELEBERG dargetan worden. Seit längerer Zeit schon ist bekannt, daß das Brustdrüsensekret auch unter solchen Umständen den Charakter einer Vormilch annehmen kann, die eine unvollständige Entleerung und damit eine Sekretstauung im Milchbaum völlig ausschließen (spontanes Versiegen der Lactation bei starker Inanspruchnahme, Colostrorrhoe!), während umgekehrt — wie COHN zeigte — starke Stauung ohne Colostriierung bestehen kann (BENESTAD).

In keinem Falle aber kann von einer grundsätzlichen Verschiedenheit des Vorganges der Colostration und der Lactation die Rede sein und es können daher auch die Ursachen und die Urheber der beiden Vorgänge nicht als voneinander völlig unabhängige und zu trennende gelten.

Beobachtungen wie jene von LUZZATI<sup>3)</sup>, wo sich eine vom vierten Schwangerschaftsmonate ab bestehende Colostrorrhoe nach der Geburt in Galactorrhoe verwandelte, sprechen dafür, daß die dem Ei zugeschriebene Hemmung der Lactation und Colostration nicht bloß indirekt über die Quantität, sondern auch direkt auf die Qualität des Sekretes wirkt.

### 3. Lactation und Saugakt. Extrapuerperale Lactation.

Bei Mensch und Tier weisen Beobachtung und Experiment darauf hin, daß sinngemäße Inanspruchnahme der Milchdrüsenleistung, nämlich systematische Entleerung des gebildeten Sekretes, sei es durch den natürlichen Saugakt, sei es durch andere Maßnahmen, in hohem Grade lactationsfördernd wirkt und zwar sowohl hinsichtlich der Dauer als hinsichtlich des Ausmaßes. Nur eine regelmäßig entleerte Milchdrüse kommt richtig in Gang, erlangt eine nennenswerte Sekretionsgröße und verharret in Aktivität. Dabei bleibt die Leistung bemerkenswerterweise durchaus nicht beschränkt auf den artgemäßen Bedarf der Brut.

<sup>1)</sup> CZERNY: Über die Brustdrüsensekretion beim Neugeborenen. Festschr. f. Henoch. Berlin: Hirschwald 1890.

<sup>2)</sup> MADER: Zur Biologie der Milch. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 36. 1923.

<sup>3)</sup> LUZZATTI: Interno ad un caso di gallattorrea. Il Policlinico Jg. 27. 1920.

Bei Mensch und Tier vermag eine über das natürliche Maß hinausgehende Inanspruchnahme der Milchdrüse in sehr vielen Fällen auch eine hinsichtlich Sekretionsgröße und Sekretionsdauer weit über den natürlichen Bedarf der Nachkommenschaft hinausgehende Leistung zu bewirken. Anderen Falles wäre ja Tiermilch kein Marktartikel, und gäbe es keine Molkereiindustrie, auch keine natürliche Ernährung in Säuglingsheimstätten und keine unnatürliche außerhalb dieser.

Man hat geradezu den Satz aufgestellt: Die Leistung der Milchdrüse folgt der Inanspruchnahme, was *innerhalb gewisser Grenzen und Bedingungen* auch richtig ist. Solchen Einfluß übt die Inanspruchnahme nach alltäglicher Erfahrung auf eine durch Schwangerschaft präparierte und kurz vor und nach der Entbindung spontan zur Füllung mit unreifen Sekreten (Colostrum) gelangte Milchdrüse. Man hat sich gefragt, ob etwa auch eine noch *gar* nicht, d. h. auch nicht in ihren Binnenraum und nicht unvollständig sezernierende oder etwa sogar eine gar nicht ordnungsgemäß durch Gravidität hyperplasierte und entfaltete Milchdrüse in gleicher Weise auf systematische Entleerung anspricht. Solches wäre — wie es heißt — für die Lactationstheorien von grundlegender Bedeutung. In der Tat läßt sich eine Fülle von Beobachtungen an Mensch und Tier in dieser Richtung verwerten.

1. *Graviditätslactation*. SELLEHEIM will durch wiederholtes Ansaugen der Brustwarzen bei Frauen „schon während der Schwangerschaft eine ergiebige Milchproduktion“ angeregt haben. Nähere Angaben über Menge und Beschaffenheit des Sekretes fehlen. Derselbe Versuch wurde vor und nach SELLEHEIM von verschiedener Seite in umsichtiger Weise, aber mit weniger befriedigendem Ergebnis vorgenommen. HILDEBRANDT erzielte durch Anlegen eines kräftig saugenden Kindes bei einer II-Para in den letzten Wochen der Schwangerschaft zwar eine Schwellung der Drüsen und ein Einschließen von Sekret, auch die Ausscheidung von solchem, das aber wäßrig blieb — bis drei Tage nach der Geburt richtige Milch zum Vorschein kam. NOVAK hat auf besagte Weise nur Colostrum — aber keine Milchsekretion — hervorgerufen. DIRKS (bei SCHICKELE) hatte gleichfalls (mit einer Ausnahme) negatives Ergebnis hinsichtlich der Produktion reifen Sekretes, woraus der letztere im Gegensatze zu VON JASCHKE schließt: „Es ist also schon etwas Richtiges dabei, wenn man von einer Hemmung der Milchsekretion spricht, so lange die Gravidität noch besteht. Der mechanische Reiz des Saugens kann diese Hemmung nur bis zu einem gewissen Grade überwinden.“ Es wäre noch nützlich zu prüfen, wie Frauen von besonders stilltüchtigen Rassen auf solche Experimente reagieren.

2. *Extrapuerperale Lactation*. Außerhalb von Schwangerschaft und Wochenbett ist Lactation bei Menschen und Tieren gesehen worden. Namentlich sind hier die Fälle von *virgineller Lactation* zu berücksichtigen, über die eine ziemlich ausgedehnte, von DUVAL, HALBAN, STOCKMANN und letztmalig von PFAUNDLER<sup>1)</sup> gesammelte Literatur vorliegt. Bezüglich aller Einzelheiten und Nachweise muß auf die angegebenen Mitteilungen verwiesen werden. Zum Teil handelt es sich hier wohl um Anekdoten und nicht hinreichend beglaubigte Berichte, zum anderen Teil aber um sachkundig beobachtete, sehr beachtenswerte Vorkommnisse. Jungfräuliche weibliche Individuen (z. B. eine 44jährige Köchin in Paris 1879 nach LUC, eine 16 bis 18jährige Negerin aus Pointe du Sable 1670 nach RICHER, ein 8jähriges Mädchen aus Alencon 1783 nach BAUDELOCQUE) traten nach wiederholter Applikation von Saugreizen in eine mehrweniger ausgiebige, ja zu erfolgreicher Stillung von Kindern führende Lactation. Unter den Einwohnern von

<sup>1)</sup> PFAUNDLER: Über virginelle Lactation. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3. 1911.

Kap Vert soll es Brauch sein, Neugeborene, deren Mütter starben, der nächstverwandten weiblichen Person ohne Rücksicht darauf, ob selbe alt oder jung, gravid, virginell oder im Klimakterium befindlich ist, an die Brust zu legen, was binnen weniger Tage eine ausreichende Milchproduktion zur Folge habe. Bei Tieren, namentlich Rindern und Ziegen, aber auch bei anderen und nicht durch künstliche Zuchtwahl auf widernatürliche Ergiebigkeit der Milchdrüse gebrachten Säugern, nämlich bei Pferden und Hunden, ist solches Vorkommen den Landleuten ziemlich geläufig. Virginelle weibliche Kälber werden auf der Weide von Stallgenossen angesaugt oder von jungen Viehwärterinnen „gezapft“ und treten in Lactation, so zwar, daß an deren systematische Verwertung gedacht wurde. Daß es sich in solchen Fällen um Milch, nicht bloß um Colostrum in physiologisch-chemischem Sinne handeln könne, wurde von FLEISCHMANN<sup>1)</sup> und dann von PFAUNDLER erwiesen. Auch die Fälle von richtiger Hexenmilchbildung, erhalten und vermehrt durch fortgesetztes Absaugen oder Abdrücken bei Neugeborenen und bei Frauen der Wechseljahre sind hier einschlägig. Diese beiden letzteren geben aber auch einen hier sehr beachtenswerten Hinweis: Sind bei ihnen doch spezifische, von der Keimdrüse oder von der Eisphäre ausgehende Impulse im Spiele, die eine mehrweniger deutliche Präparation der Milchdrüse zur Folge haben, so daß man hier sicher nicht mehr von einer durch reinen Saugreiz hervorgerufenen Lactation sprechen kann. Es liegt hiernach sehr nahe, auch bei den erwähnten Fällen von virgineller Lactation an analoges, nämlich an Pubertäts- bzw. Menstruations- (Brunst-)Impulse zu denken, allenfalls um solche, die nach Intensität und Lebensalter von der Norm abweichen. Es ist durchaus möglich, daß der Instinkt von Tieren, die Beobachtung durch Menschen Saugversuche an den Brustorganen solcher Virgines veranlaßte, die infolge vermeinter Umstände schon in einem gewissen Grade von Lactationsbereitschaft standen, so daß sich das vermeinte Vorkommen grundsätzlich nicht so sehr von einer normalen Lactation unterscheidet (PFAUNDLER 1912). Nach SCHEIN besteht ja sogar eine *kontinuierliche Lactationsbereitschaft* der Milchdrüse oder, wie es der Autor nennt, eine perennierende insensible sekretorische Funktion der weiblichen Milchdrüse.

3. Dagegen wird man die Fälle von *viriler Lactation* anzuführen geneigt sein, deren es allerdings meines Wissens beim Menschen nur ganz vereinzelte, bei Tieren kaum hinreichend studierte gibt. Sie fallen aber für unsere Betrachtung so lange nicht ins Gewicht, als Gynäkomastie im oben dargelegten Sinne und Hermaphroditismus im Spiele waren. Dazu kommt, daß neuerdings SCHICKELE aus experimentellen und klinischen Tatsachen schließt, daß die weibliche Keimdrüse hinsichtlich ihrer die Mamma präparierenden Eigenschaften von anderen innersekretorisch wirksamen Organen, die beiden Geschlechtern zukommen, vertreten werden könne.

4. In manchen Fällen einer vermeinten durch reinen Saugreiz ausgelösten Lactation handelte es sich offenbar um Milchdrüsen, die durch ausgesprochen pathologische, nämlich *entzündliche Vorgänge* in erhöhte Aktivität gelangt waren. Durch Einreiben des Euters virgineller Ziegen mit Brennesseln und anderen Reizmitteln wurde es nach FLEISCHMANN nicht ohne Erfolg versucht, eine Lactationsbereitschaft herbeizuführen; ein Ziegenbock sezernierte nach STOHMANN Milch, nachdem seine Mammagegend durch längere Zeit einem mechanischen Reiz durch Anbinden von Harnrezipienten ausgesetzt war usw. Oben wurde schon erwähnt, daß bei mehreren der positiven Versuche durch Einwirkung von artfremden Hormonträgern Lactation zu erzeugen, offenbar entzündliche Reiz-

<sup>1)</sup> FLEISCHMANN: Lehrb. d. Milchwirtschaft 1908.

wirkungen die Hauptrolle spielten; denn oft sprachen nur jene Milchdrüsen an, die der Injektionsstelle und den sich dort bildenden Infiltraten und Abszessen am meisten genähert waren. Man wird sich der Angabe BABS erinnern, daß Colostrumbildung und Eiterbildung im Grunde gleichartige Vorgänge seien.

Es ist gut vorstellbar und fände manche Analogien, wenn die in der Stammesgeschichte erworbene Einstellung der Milchdrüse auf Milchproduktion sie auch unspezifische Entzündungsreize gelegentlich mit Milchbildung beantworten ließe.

#### 4. Bildung des Sekretes in der Drüse.

##### a) Die Sekretbildung vom histologischen Standpunkte aus.

An der Mamma lactans kann man verschiedene Zustandformen der sezernierenden Teile antreffen, nämlich folgende:

1. Mäßig weite Alveolen, kubisches Epithel mit vielen Mitosen, dichte Leukozyteninfiltration. Im Lumen Leukocyten, Fetttropfchen, kolloide Schollen.

2. Enge Alveolen, kubisches Epithel mit vielen Mitosen, etwas weniger Leukocyten im interstitiellen Gewebe wie bei 1. Im Lumen viele Kolloidschollen und Colostrumkörperchen.

3. Enge Alveolen, hocheylindrisches Epithel mit mehreren (bis zu 3) Zellkernen.

4. Sehr weite Alveolen, flaches bis kubisches Epithel, fast keine Mitosen. Im Lumen viele körnige Gerinnsel, Fetttropfen. Die Epithelien bilden vielfache Protoplasmafortsätze mit versprengten Chromatinpartikeln, sogenannten NISSENSchen Kugeln.

Es darf angenommen werden, daß diese vier Formen des Verhaltens der Drüsenalveolen vier zeitlich nacheinanderfolgende und sich immer wiederholende Phasen der Drüsentätigkeit darstellen. Dagegen ist noch durchaus nicht geklärt, wie das Sekret produziert wird, ob dieses nur ein Ausscheidungsprodukt der Epithelien ist oder ob letztere etwa zum Teile selbst in das Sekret mit aufgehen. Beide Annahmen haben Anhänger gefunden. Die obigen mikroskopischen Befunde schienen am leichtesten mit der von HEIDENHAIN vertretenen Annahme vereinbar, daß die Drüsenzellen zum Teil nämlich in ihren distalen Partien in das Lumen hinein abgestoßen werden, in ihrem Fußteil aber erhalten bleiben. Ferner wandern sicher bedeutende Mengen von Leukocyten in das Drüsenlumen ein und werden dessen Inhalte assimilieren. Schließlich muß ein dritter Anteil des Sekretes direkt aus den Gefäßen und zwischen den Epithelien hindurch zur Ausscheidung gelangen, so daß sich die Milch aus drei verschiedenen Komponenten zusammensetzen würde: Anteilen des Drüsenepithels, umgewandelten Leukocyten und Transudat aus den Gefäßen.

Der letzte Bearbeiter der Frage, HOVEN<sup>1)</sup>, gelangt zu folgendem Ergebnis: Die Zellen der Milchdrüsen schließen Chondriosomen ein, die bei der Bildung verschiedener Milchprodukte mitspielen. Die Chondriosomen zerfallen in Granulationen; die einen von diesen verwandeln sich in Sekretionskörnchen, die wahrscheinlich das Casein und den Milchzucker abgeben; andere verwandeln sich in kleine Fetttropfchen. Die letzteren können an Volumen zunehmen, sie können auch zusammenfließen und große Tropfen entstehen lassen.

##### b) Die Sekretbildung vom biochemischen Standpunkte aus.

1. *Das Casein.* Die Caseinbildung ist eine in der ganzen Natur für die Milchdrüse (und höchstens noch für einige verwandte Drüsenarten bei Säugern und Vögeln) streng monopolisierte Leistung. Ihr Wesen ist als bedeutsames biochemisches Problem seit langem erkannt, aber noch unaufgeklärt. Vor Zeiten hielt

<sup>1)</sup> HOVEN: Du rôle du chondriosome dans l'élaboration des produits de sécrétion de la glande mammaire. Anat. Anz. Bd. 39. 1911.

man das Casein wegen seiner vermeinten Wasserlöslichkeit für ein Alkalialbuminat und damals konnten Vermutungen auftauchen dahingehend, daß ein der Brustdrüse eigentümliches Ferment aus Lacto- oder Serumalbumin den Käsestoff bilde. Diese Hypothesen der enzymatischen Umwandlung müssen generaliter abgelehnt werden seit LUBAVINS Nachweis, daß der Käsestoff ein Nukleoprotein ist. HAMMARSTEN dachte sich seine Entstehung so, daß ein von ihm im Milchdrüsenbrei angetroffenes und dort wohl synthetisch gebildetes Nukleoglykoprotein den Kohlehydratrest als Milchzucker abspaltet. Aber HILDEBRANDT meint, durch jahrelange Autolyse von Euterbrei dargetan zu haben, daß Casein kein einfaches Dissimilationsprodukt von Milchdrüsensubstanz sein könne. Er kommt zum Schlusse, daß das proteo-autolytische Milchdrüsenferment bei der Bildung von Casein aus den den Drüsenzellen mit dem Blute zugeführten Eiweißstoffen beteiligt sei, etwa in der Art, wie ja auch sonst im Körper eine Assimilation körperfremder Eiweißstoffe zustande kommt, indem nämlich zunächst die drüsenfremden Eiweißstoffe durch Proteolyse zu einfacheren Komplexen zerfallen, die dann in geeigneter Auswahl durch einen synthetischen Vorgang zu den typischen Eiweißkörpern der Milch zusammentreten.

GRIMMER fand in der ruhenden sowie in der tätigen Milchdrüse proteolytische Fermente, die aber nur die Eiweißkörper der Milchdrüse selbst und nicht andere abbauen. Unter den Abbauprodukten der lactierenden Drüse ist im Gegensatz zu jenen der ruhenden Drüse nicht allein Glykokoll und Leucin, sondern auch stets Tryptophan. Dies lasse darauf schließen, daß die lactierende Drüse ein Enzym benötigt, das Körpereweiß unter vorangehender Zerlegung in einfache Bausteine in Milcheiweiß überführt.

BASCH<sup>1)</sup> gewann aus Milchdrüse Nucleine, die gleich dem Casein bei Behandlung mit Salzsäure keine Xanthinbasen lieferten und keine reduzierende Kohlehydratgruppe enthielten. Er will durch Einwirkung von Nucleinsäure auf Rinderblutserum in saurer Lösung einen Körper dargestellt haben, der die gleichen chemischen und physikalischen Eigenschaften wie Kuhcasein darbietet, die gleiche Löslichkeit und Opaleszenz mit Kalksalzen und im Brutschranke die typische Labgerinnung. Er glaubt, daß es ihm „durch die Darstellung des Caseins außerhalb des Körpers gelang wahrscheinlich zu machen, daß auch in der Milchdrüse das Produkt durch einen einfachen chemischen Prozeß ohne Zuhilfenahme eines Fermentes entsteht, indem die bei der Tätigkeit der Drüsenzelle freiwerdende Nucleinsäure sich innerhalb des Alveolus mit dem transsudierten Serum zu einem Nucleoalbumin, dem Casein verbindet.“ Fast alle diese Angaben und Annahmen von BASCH erwiesen sich bei ihrer Nachprüfung durch LÖBISCH<sup>2)</sup> als irrig. Die Hypothese einer einfachen Paarung der beim Kernzerfall der sezernierenden Drüsenzellen etwa entstehenden Nucleinsäure oder eines Derivates (Thyminsäure) an Eiweißkörper des Blutserums zu Käsestoff ist damit unhaltbar geworden.

Beziehungen zu der Frage haben jüngste Forschungen von A. MADER über den genuinen, abiureten Stickstoff der Milch, der sich als Aminosäurenstickstoff erwies (Histidin, Asparaginsäure in der Kuhmilch, überdies Tyrosin in der Frauenmilch). Diese Stoffe bilden vermutlich den qualitativen oder quantitativen Rückstand des bei der Synthese der Milcheiweißkörper nicht verbrauchten oder unbrauchbaren Baumaterials. MADER stellt sich vor, daß die bei der Darmverdauung entstandenen Bruchstücke des Nahrungseiweißmoleküles, die in Gestalt von Aminosäuren an die Blutbahn abgegeben werden, auch für die differenzierte

<sup>1)</sup> BASCH: Die Entstehung des Caseins in der Milchdrüse. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 47. 1898.

<sup>2)</sup> LÖBISCH: Über Nucleinsäure-Eiweißverbindungen usw. Hofmeisters Beitr. Bd. 8. 1906.

Synthese der Milchproteine Verwendung finden und das letztere in den Drüsenzellen des Mammaparenchyms unter Aufnahme und Bindung komplementärer hämotogen zugeführter Substanzen zum Abschlusse gelangt. Unabhängig von dem jeweiligen Angebote orientiere sich die von den Drüsenzellen getroffene Auswahl unter den verfügbaren Aminosäuren nach artspezifischen Gesetzmäßigkeiten.

2. *Milchfett*. VIRCHOW lehrte, daß die Milchkügelchen aus einer fettigen Entartung des Drüsenparenchyms hervorgehen; die Butter galt damals irrthümlicherweise als klassisches Beispiel eines aus Eiweiß entstandenen Fettes (C. VOIT, KEMMERICH). Später lehrte man, daß Nahrungsfett direkt (KLIEN, LEHMANN) oder indirekt, nämlich über die Körperfettspeicher, in die Milch übergehe (ROSENFELD). Im Gegensatz zum Colostralfett ist aber das Milchfett durchaus nicht mit dem Depotfett identisch [ENGEL<sup>1)</sup>], sondern zeigt nur eine gewisse Anhängigkeit von ihm, woraus man geschlossen hat, daß das letztere nicht die einzige Fettquelle für Milch ist (Nahrungsfett!) oder aber die Drüse nicht in unveränderter Form passiert. Weitere Erhebungen (Bericht hierüber in SOMMERFELDS Handbuch Seite 72ff.) ließen dann eine gewisse autonome Unabhängigkeit der Milchdrüse hinsichtlich der MilCHFETTbildung erkennen. Das Milchfett ist bis zu gewissem Grade artspezifisch. Zum mindesten unter gewöhnlichen Umständen gehen weder Nahrungsfett noch Körperfett noch ein Gemenge beider „in die Milch über“, sondern das der Milchdrüse dargebotene Material wird von ihren Zellen in Milchfett auf- oder umgebaut, wobei im allgemeinen ein ziemlich artkonstantes, unter besonderen Zwangsverhältnissen allerdings ein etwas abweichendes Produkt erzielt wird. Nahrungs- und Körperfett sind nur insofern als Quellen des Milchfettes anzusprechen, als sie neben den Kohlehydraten der Nahrung die Bausteine für jenes liefern. Die Proteine kommen wohl mehr als Reizstoffe für die Sekretion in Betracht.

3. *Der Milchzucker* ist gleich dem Casein eine für das Brustdrüsensekret charakteristische Substanz und die Milchdrüse allein kommt als Produktionsort in Betracht. Als Material hierfür galten ihre nächsten Spaltlinge d-Glukose und d-Galactose, aus denen E. FISCHER und ARMSTRONG durch Einwirkung von Kefirferment in vitro Isolactose dargestellt haben, BASCH durch Citronensäurewirkung eine „lactoseartige Substanz“ gewonnen haben will. Vieles spricht aber dafür, daß die Milchdrüse *aus Glukose allein* Milchzucker bilden könne (PORCHER<sup>2)</sup>) fand nämlich bei lactierenden Haustieren nach Mammaexstirpation Glukosurie (abgelenkter Überschuß!) und auf Glukoseinjektion bei säugenden Tieren wie bei Wöchnerinnen Lactosurie. FOA durchströmte aktive Schafmilchdrüsen mit traubenzuckerhaltiger Ringerlösung und gewann milchzuckerhaltiges Sekret.

## 5. Entleerung des Sekretes aus der Drüse.

Die natürliche Mechanik der Entleerung des Sekretes aus der Brust stützt sich teils auf Einrichtungen und Vorgänge im mütterlichen, teils auf solche im kindlichen Körper. Die natürliche Ernährung ist somit gleicherweise vom mütterlichen, wie vom kindlichen Standpunkte aus ein teils aktiver, teils passiver Vorgang.

### a) Einrichtungen und Vorgänge im mütterlichen Organismus.

#### α) *Der Austreibung des Sekretes dienend.*

1. Das elastische Gewebe und seine Leistung. Morphologische Einzelheiten hierüber, wie sie an der menschlichen Drüse besonders von BIERICH, dann von

<sup>1)</sup> ENGEL: Über die Quellen des Milch- und Colostralfettes usw. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 43. 1906.

<sup>2)</sup> PORCHER: De la lactosurie. Monographies cliniques, Nr. 45. Paris: Masson et Cie. 1906.

A. SEITZ<sup>1)</sup>, einem Mitarbeiter von JASCHKE, erhoben wurden, zeigen, daß das ganze von mir als „Milchbaum“ bezeichnete Kanalsystem jeder einzelnen Drüse umspunnen ist von einem stellenweise sehr dichten Netz elastischer Fasern und zwar bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Diese elastischen Fasern im histologischen Sinne des Wortes sind aber natürlich nicht die einzigen Träger der elastischen Eigenschaft der Milchbaumwandungen im physikalischen Sinne. Füllen sich die Hohlräume mit Sekret, dann werden die Wandungen in zunehmendem Maße gedehnt und es entsteht ein elastischer Gegendruck. Ein bei der Kuh zwischen zwei Melkungen in den Zitzenschlauch eingeführtes Manometer zeigte während jenes Zeitintervalles einen von 0 bis auf etwa 30 cm Wasser ansteigenden Druck, der mindestens zum Teile auf diesen Füllungsdruck zu beziehen ist, beim Menschen aber bisher nicht gemessen werden konnte.

• 2. Das kontraktile Gewebe und seine Leistung. Nach LACROIX und BENDA<sup>2)</sup> sind die der Membrana propria der Alveolen innen angelagerten platten, verzweigten Zellen, die sogenannten Korkzellen als muskuläre Elemente anzusprechen. Verschiedene Untersucher haben dann angegeben, daß auch die Milchgänge von zirkulären, wie longitudinalen, allerdings streckenweise ziemlich isolierten Muskelfasern umgeben, ja daß die Endbläschen von solchen umspunnen seien. HENNIG und ZOCHER vermeinen, daß diese Elemente an der Fortbewegung des Sekretes im Gangsystem beteiligt sind, wofür auch von HERFFS Experiment der Erzeugung von Milchfluß durch elektrische Reize an der Brustkuppe sprechen würde. Andere Untersucher (neuerdings auch von JASCHKE-SEITZ) konnten freilich von solchen der Sekretentleerung dienenden kontraktilen Teilen nichts wahrnehmen und lehnen es namentlich ab, daß die Muskulatur eine Rolle spielen könnte bei der Herausbeförderung des Sekretes aus den Milchsinus.

### β) Der Zurückhaltung des Sekretes dienend.

Da die Milchsekretion doch wohl eine ziemlich kontinuierliche ist, eine Milchentleerung aus der Drüse aber auch bei sehr starker, ja als Schmerz empfundener Füllung der Abfuhrwege normalerweise niemals spontan, sondern nur auf gewisse äußere Einwirkungen erfolgt, muß wohl ein die Entleerung hemmender Mechanismus, eine Art von *Milchsperre* vorhanden sein. Nach mannigfachen Analogien wird man von vornherein eine muskulöse Sperre nach dem Sphincterentypus vermuten. Tatsächlich trifft man auf Schnitten durch das Organ, die das Corpus mammae nach Ansicht der meisten Untersucher ziemlich frei von Muskelementen zeigen, im Mündungsbereiche der Ausführungsgänge ein in seiner Anlage schon vor der Geburt des Trägers erkennbares System von Muskelfaserzügen, dem man die Sperrfunktion zuschreiben darf, wenn man auch noch weit davon entfernt ist, deren Mechanik im einzelnen zu durchschauen. Letzterem stehen zahlreiche Unstimmigkeiten in den verschiedenen Beschreibungen, auch Abweichungen in der Anordnung bei verschiedenen Säugerarten entgegen, wovon im folgenden nur auf den Menschen Bezug genommen ist. Eine eingehende Darstellung der Originalliteratur findet man in SOMMERFELDS Handbuch.

1. Papille. Frontalschnitte durch diese lassen Muskelfaserkreise erkennen, die die Ausführungsgänge teils einzeln, teils in Gruppen umfassen, zentralwärts und mündungswärts dichter werden, sich vielfach kreuzen und in der Peripherie nach der Haut zu ausstrahlen. Nach ihrer an die Analschließmuskeln erinnernden Anordnung hat man vorwiegend diese Ringmuskeln für die Sphincteren angesprochen. Schwächere Fasern sieht man frontal-radiär und auch sagittal verlaufen. Im

<sup>1)</sup> SEITZ, A.: zit. nach v. JASCHKE im Handb. Halban-Seitz, Bd. VI.

<sup>2)</sup> BENDA: Das Verhältnis der Milchdrüsen usw. Dermatol. Zeitschr. Bd. I.

2. Warzenhofbereiche verdichten sich nach SAPPEY besonders die zirkulären Fasern zu einer förmlichen Muskelplatte von 2 bis 3 mm Stärke, den sog. Musculus subareolaris. VON JASCHKE-SEITZ betonen, daß unmittelbar unter der Papillenfurche die zirkuläre Muskulatur der Haut nahelege. Nach ihren Untersuchungen erfolgen mit dem Übergange zur Lactation „Umschichtungen der Muskulatur“ (Einzelheiten siehe Original) und liegen die Sinus lactiferi stets unterhalb — gemeint ist hinter, medial oder dorsal — von der Hauptmasse des Musculus subareolaris.

Was die *Aufgaben und Leistungen* dieser Muskulatur anlangt, so spricht man nach ihrer Anordnung und nach ihrer Analogie mit anderen Muskelsperren allgemein die Ringmuskulatur für die Sphincteren an. VON JASCHKE-SEITZ wollen dies nicht allein von den zirkulären [wohl irrtümlich ist bei ihnen von „radiären“ die Rede<sup>1)</sup>] Faserzügen im papillären, sondern auch von jenen im subareolären Bereiche annehmen. Was die longitudinal-sagittalen Faserzüge betrifft, so wird davon gesprochen, daß sie bei der Beförderung des Sekretabflusses durch die Milchgänge mitwirken, wenn auch vielleicht mehr indirekt durch Minderung oder Überwindung des Ringmuskeltonus. Bei der Entleerung der Sinus lactiferi spielt nach VON JASCHKE-SEITZ die Muskulatur keine Rolle; an anderer Stelle wird freilich zugegeben, daß der Sinusinhalt durch die Kontraktion des Areolärmuskels unter einen gewissen Druck gesetzt und so die Entleerung begünstigt werden kann.

Eine weitere Leistung der Muskulatur wird mit Bezug auf das Phänomen der *Erektion der Warze* bei Mensch und Tier diskutiert. Was seine *Erscheinungsform* betrifft, so wird teils von einer Massenzunahme des Organs in allen seinen Dimensionen, teils von einer Verlängerung und Verdünnung bei deutlicher Zunahme des Turgors gesprochen. BASCH<sup>2)</sup> will bemerkt haben, daß sich zuerst die Kuppe der Mamma im Areolarbereiche versteife, dann die Papille als Ganzes erhoben und endlich letztere länger und starrer wird. Die Erektion kommt besonders bei Frauen in Schwangerschaft und Wochenbett durch das Anlegen von saugenden Kindern zustande, aber doch auch recht deutlich, außerhalb dieser Perioden, selbst bei virginellen Individuen, vielleicht sogar bei Männern nach Applikation anderer mechanischer, elektrischer (Nervus thoracicus longus, Sympathicus, bei Euterträgern Nervus spermaticus) und psychischer Reize. Besonders wirksam sind rhythmische Kompressionen der Warzenhofgegend, die wenigstens im Puerperium auch die kontralaterale Warze erigieren können.

Daß die Mechanik der Erektion ausschließlich auf einer Hyperämie beruhe, wie früher in Analogie mit den Erektionsphänomenen an Clitoris und Penis angenommen wurde, ist sicher abzulehnen, da Schwellkörper vergeblich gesucht wurden und die Erektion auch nach Abklemmung der zuführenden Blutwege zustande kommen kann; vielleicht aber spielt aktive oder passive Hyperämie eine unterstützende Rolle. Das Ausschlaggebende ist sicher Kontraktion von Muskeln und zwar vorwiegend von radiären und zirkulären. Näherer Einblick ist uns noch versagt.

Sinn und Zweck der Erektion können darin liegen, daß die Warze als Ganzes zu einem geeigneteren, nämlich leichter zu fassenden Saugansatze gemacht werde, oder darin, daß der Vorgang mit einer Aufhebung der Milchsperr durch den Schließmuskeltonus an den Mündungen der Ausführungsgänge verknüpft ist. Hierfür spricht vielleicht von HERFFS Beobachtung eines mit der Erektion verbundenen spontanen Milchflusses.

<sup>1)</sup> v. JASCHKE: Die weibliche Brust. S. 29.

<sup>2)</sup> BASCH: Zur Anatomie und Physiologie der Brustwarze. Prager med. Wochenschr. 1892.

### b) Einrichtungen und Leistungen des kindlichen Organismus, Saugakt.

Die Bezeichnungen „Säugling“ und „Säugetier“ leiten sich davon her, daß in letzterer Tierklasse die Jungen der erstgenannten Entwicklungsstufe die Nahrung aus der Mutterbrust saugen und die Mütter diesen Vorgang unterstützen (säugen). Das Wesentliche an der Mechanik eines jeden Saugaktes ist *Massenbewegung durch Herstellung negativen Druckes*. Die geläufige Annahme, daß die Nahrungsgewinnung des jungen Säugers tatsächlich auf solche Weise erfolgt, wird zweckmäßig einer Prüfung zu unterziehen sein.

Man überzeugt sich leicht, daß der Neugeborene an der mütterlichen Papille oder an anderen Gegenständen von geeigneter Form, die ihm zwischen die Lippen und Kiefer gebracht werden, einen erheblichen pneumatischen Zug auszuüben vermag (Fingerspitzenversuch!). Über die Mechanik dieses Saugens liegt eine klassische Untersuchung von AUERBACH<sup>1)</sup> vor, der gleich BIEDERT und VIERORDT zeigte, daß es sich dabei nicht um ein inspiratorisches, sondern um ein Mundsaugen handelt und zwar im wesentlichen um die Herstellung eines luftverdünnten Raumes durch das Herabziehen des Unterkiefers, also in der Phase der *Kieferöffnung* — nicht durch ein Zurückziehen der Zunge als Spritzenstempel, wie man früher angenommen hatte. Der Kieferöffnung folgt — wie die Beobachtung des saugenden Kindes zeigt — der Kiefer- und Lippenschluß. Da nun dieser die milchgefüllten Ausscheidungswege der Mamma einer Quetschwirkung aussetzt, entstand die Frage, *ob für den Austritt der Milch in die kindliche Mundhöhle wirklich ausschließlich oder vorwiegend der pneumatische Zug an der Mündung der Ausführungsgänge in der Phase I, der wahren Saugphase, oder ob dafür die Zangenwirkung, die Kompression, ausgeübt auf die Warzenhofgegend und auf die dort befindlichen Milchsinus in der Phase II, der Quetschphase, maßgebend sei*. Die zur Entscheidung dieser Frage dienenden Beobachtungen und Versuche waren im wesentlichen folgende:

1. Die erstere Annahme setzt natürlich voraus, daß der von den kindlichen Mundwerkzeugen hergestellte negative Druck auch ausreiche, um Milch zum Austritt aus der Drüse zu bringen. Nach ziemlich übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter beträgt der hydrostatische Effekt eines Saugzuges bei menschlichen Säuglingen verschiedenen Alters und Kräftezustandes etwa 3 bis 16 cm Niveausenkung einer Flüssigkeit von der Dichte 1, während die Entleerung einer in Lactation stehenden Frauenbrust mittelst Milchpumpe einen negativen Druck von 54 bis 82 cm Wasser oder mehr fordert (BASCH). Hieraus schloß dieser Autor, daß die dem Säugling zur Verfügung stehende Aspirationskraft — im Gegensatz zur Kieferschlußkraft — allein zur Überwindung des normalen Tonus der Brustwarzenmuskulatur, überhaupt zur Überwindung der dem Milchaustritte entgegenstehenden Widerstände unzulänglich sei.

Gegen diesen Schluß erhob sich aber ein wesentliches Bedenken. Gleichzeitig und unabhängig voneinander zeigten CRAMER<sup>2)</sup> und PFAUNDLER<sup>3)</sup>, daß für die Saugleistung nicht der Effekt des *einzelnen Saugzuges* maßgebend sei; denn der Säugling vermöge die Wirkung aufeinanderfolgender Saugzüge im gewissen Maße zu summieren und der so erzielte *maximale Saugdruck* erreiche Werte, die der Erfordernis nach dem Vorstehenden durchaus genügen. Hiernach ist BASCH'S Schluß hinfällig. Andererseits ist mit diesem Nachweis selbstverständlich nur die Möglichkeit eines wahren Milchsaugens gegeben; das bedeutet noch nicht,

1) AUERBACH: Zur Mechanik des Saugens usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1888.

2) CRAMER: Zur Mechanik und Physiologie der Nahrungsaufnahme der Neugeborenen. Dtsch. med. Wochenschr. 1900.

3) PFAUNDLER: Über Saugen und Verdauen. Wien. klin. Wochenschr. 1899.

daß solches bei der natürlichen Brustmahlzeit auch eintrete oder gar das Ausschlaggebende sei.

2. Mehrfach hat man sich bemüht, die Säugung unter Bedingungen vor sich gehen zu lassen, die den einen oder aber den anderen Mechanismus ausschalten. Gläserne Warzenhütchen schließen richtige Quetschwirkung aus; sie erschweren die Nahrungsaufnahme sehr, machen sie aber in der Regel nicht unmöglich. Umgekehrt schließen manche Grade von Gaumenspalte die Verwendung von pneumatischem Zug aus und trotzdem sieht man so mißgebildete Kinder manchmal ganz erfolgreich an der Mutterbrust arbeiten (eigene Beobachtung). Es besteht aber immer das Bedenken, daß beim Versagen der einen Methode eine andere in widernatürlicher Weise herangezogen werde.

Zur systematischen künstlichen Entleerung der Brust von Mensch und Tier bewähren sich sowohl Saug- als auch Quetschmethoden. Manche Milchpumpen dienen wohl ziemlich ausschließlich ersterem, manche Melkverfahren dem letzteren Prinzip. In den einen Säuglingskliniken üben alle Ammen das Auspumpen, in anderen alle das Abdrücken und die betreffenden Anstaltsleiter sind vielfach von der Überlegenheit des einen bzw. des anderen Verfahrens überzeugt. Weltrekordleistungen von Ammen (siehe Seite 643) sah ich bei einem dem in der hiesigen Landwirtschaft meist gebräuchlichen Melkvorgange nachgebildeten Verfahren, das wohl Zug und Druck kombiniert.

3. Eine glatte Entscheidung der, wie ersichtlich nicht so leichten Frage wäre von der Feststellung zu erhoffen, ob beim natürlichen Saugakt in der Phase der Kieferöffnung oder ob in jener des Kieferschlusses der Milchaustritt tatsächlich erfolgt. Die subjektiven Empfindungen der Mütter sind meist nicht bestimmt genug, um eine Entscheidung darüber zu bringen. Eine Umfrage bei unseren Ammen ergab deutliche Anhaltspunkte für letztere Annahme.

Vor 25 Jahren gestattete mir ein sogenannter „Saugspiegel“ zum ersten Male den Milchaustritt bei einem saugenden Kinde direkt zu beobachten; er erfolgte beim Kieferschlusse, während ich über einen Austritt bei der Kieferöffnung nichts Bestimmtes zu erheben vermochte. Völlig läßt sich auch der Einwand nicht beseitigen, daß solche Prozeduren den Akt stören.

Vor dem Kriege sah ich in einer Münchener Schaustellung von Zulukaffern (Wahehe) einen 7-jährigen Knaben an der Mutterbrust saugen. Das kluge Kind verstand nach wiederholter eingehender Belehrung durch meinen Dolmetsch am dritten Tage, daß er während einer solchen Mahlzeit den Finger heben sollte, sobald er Milch in seinen Mund einfließen fühlt. Er zeigte solches sowohl beim Heben, wie beim Senken des Kiefers an.

4. Die Erwägung, daß die bei jedem kräftigen Neugeborenen bestehende Lust und Fähigkeit zu saugen sinnlos und nicht zu verstehen wäre, wenn sie nicht zur Milchentleerung aus der Brust dienen würde, vermag zur Entscheidung der Frage nicht beizutragen; denn der Saugakt kann sehr wohl im Dienste der Nahrungsaufnahme stehen, ohne den Milchaustritt zu bewirken. Schon BASCH meinte, daß das Saugen dazu dienen könnte, die Brustwarze zu fixieren und tiefer einzuführen, ferner die äußeren Milchwege von der Drüse her nachzufüllen usw. In der Tat fixiert ein erstmalig mit der Flasche gefüttertes Brustkind den Sauger durch Saugbewegung, drückt oder kneift aber den Inhalt mit den Kiefern in seine Mundhöhle, wie schon die Beobachtung der durch die Flüssigkeit aufsteigenden, das Vacuum beseitigenden Luftbläschen, noch besser aber ein hinter dem Flüssigkeitsspiegel angeschlossenes Manometer ersehen läßt. Über die Beziehungen von Brust- und Flaschensaugen hinsichtlich ihrer Mechanik findet man näheres in des Verf. Aufsatz „Über Gummisaugerersatz“, Blätter f. Säuglings- und Kleinkinderfürsorge, Bd. 8. München 1916.

Unsere Fragestellung (Seite 637) ging davon aus, daß es in jedem Falle das Kind ist, dessen Leistung den Ortswechsel der Milch herbeiführt; sie ist keine unpräjudizierliche. KEHRER, VON HERFF und LEUBE<sup>1)</sup> haben ein Phänomen studiert, das mir große Bedeutung für die Frage der Saugmechanik zu haben scheint, nämlich den *physiologischen Milchfluß*, auch *Saugfluß* genannt: Sekunden bis Minuten nach dem Anlegen des Kindes stellt sich bei vielen Müttern ein Gefühl des Rieseln in der Brust und ein Austreten von Milch ein, das tropfweise oder auch im Strahle noch eine Weile anhält, wenn man den natürlichen Säugungsvorgang durch Fortnahme des Kindes plötzlich unterbricht. *Hier wird also Milch entleert in einem Momente, in dem das Kind weder saugt noch drückt.* Dasselbe kann man sowohl bei milchreichen (Polygalactorrhoe) als auch bei milch- oder Melkversuche eintreten sehen. Der Effekt bleibt anfangs oft eine Weile aus, um sich dann plötzlich einzustellen, was den Eindruck erweckt, daß er nicht direkt, sondern mehr indirekt von den besagten mechanischen Einwirkungen abhängt, daß mit einem Worte hier gar nicht der kindliche, sondern der mütterliche Organismus die Milch entleert oder besser gesagt, daß *der Säugling die Milchausscheidung nicht so sehr bewerkstelligt als auslöst.* Diese Auslösung geschieht anscheinend auf dem Wege von Reflexen, die die Sekretblockade überwinden oder den Sekretions- und Füllungsdruck vermehren. Ob KEHRER diese Wirkung mit Recht einer Erweiterung der Blutgefäße zuschreibt, bleibt fraglich. Näheres über Saugfluß, Spontanfluß usw. findet man bei den genannten Autoren.

Nach allem Gesagten kommen für die Milchbewegung verschiedene Triebkräfte in Betracht, nämlich: Übertragener Blutdruck, Füllungsdruck der elastischen Wandelemente, Kontraktion von Faserzellen der komprimierenden wie exprimierenden Muskulatur, dann durch fremde Muskelkraft geübter Druck im Warzenhofbereiche und ebensolcher pneumatischer Zug an der Warzenspitze. Vermutlich spielen bei der Säugung alle diese Momente in gesetzmäßiger Weise zusammen.

## Anhang.

### I. Leicht- und Schwergiebigkeit der Brust.

Alter ärztlicher sowie züchterischer Erfahrung gemäß sprechen die Brüste verschiedener Frauen bzw. die Euter verschiedener Milchtiere in wechselndem Maße auf mechanische Entleerungsprozeduren an, nämlich die einen leichter, die anderen schwerer. Von dem Standpunkte ausgehend, daß die Milch aus der Brust gedrückt werde, mißt BASCH die Schwergiebigkeit nach dem Grade des erforderlichen positiven Druckes; von der älteren Auffassung über den Saugakt aus will CRAMER die Höhe des erforderlichen pneumatischen Zuges als solches Maß verwenden. Daß die Schwergiebigkeit eine Funktion der Leistungsgröße sei (reichliche Sekretion bei leichtem Gange und umgekehrt) wird von den meisten Sachkennern abgelehnt. Das ausschlaggebende Moment für erstere dürfte wohl in der Koordination des vielfältigen Muskelspieles und in der Wegsamkeit der zugehörigen Reflexbahnen gelegen sein. Temporäre Schwankungen von Leicht- und Schwergiebigkeit in kurzen Zeiträumen sind an der Tagesordnung.

### II. Saugschwierigkeiten von seiten des Kindes

bieten vorwiegend klinisches und praktisches Interesse, weshalb auf die Darlegungen in DÖDERLEINS Handbuch der Geburtshilfe, 2. Aufl., Bd. I, S. 744—750

<sup>1)</sup> LEUBE: Beiträge zum Verhalten des Milchflusses. Arch. f. Gynäkol. Bd. 43. 1892.

hingewiesen wird. Sie entstehen teils durch mechanische Behinderung des Saugaktes bei Mißbildungen in der Mund- und Rachenhöhle oder Verlegung des Nasenatmungsweges, andernteils durch schmerzhafte Erkrankungen in der Mundhöhle, endlich und hauptsächlich durch gewisse, vielfach in ihrem Wesen noch unaufgeklärte psychische und neuromuskuläre Störungen, nämlich die vulgäre Saugschwäche, die Saugunlust und Saugfaulheit, das Saugungeschick, die sogenannte Brustscheu und die Saugunfähigkeit bei Neuropathie, Schwachsinn usw.

### III. Beziehungen zwischen Milchbildung und Milchausscheidung.

Daß die Leistung der Brustdrüsen im wesentlichen dem Anspruche folgt, ist, wie schon erwähnt, von Mensch und Tier längst bekannt. Auch auf die Grenzen dieser Proportionalität wurde oben schon hingewiesen. Während die einen aber sagen, daß der adäquate Saug- oder Melkreiz das die Funktion Erhaltende oder Fördernde sei (zum Beispiel FINKELSTEIN), sprechen andere von der *Entleerung* als dem begünstigenden Momente<sup>1)</sup>. Das ist aber durchaus nicht einerlei, wenn auch Saugreizapplikation und Entleerung von Sekret praktisch meist Hand in Hand gehen. In letzterem Falle müßte man annehmen, daß nur ein hemmendes Moment, nämlich die Stauung beseitigt wird, im ersteren Falle sind positive bahnende Einflüsse anzunehmen. In der Lactation kann man leider kaum melken (saugen) ohne zu entleeren, noch auch entleeren, ohne zu melken<sup>2)</sup> (saugen). Aber außerhalb des Puerperiums hat man jenes versucht und SCHEIN will bei jungen Mädchen und bei Frauen im Klimakterium auf ein- oder mehrmaliges Anlegen eines Kindes Hyperämie und Milchsekretion beobachtet haben: Es müsse also das Saugen die Drüsenzellen aus einem Schlummerzustande erwecken und zur Funktion anregen. Saugen und Melken seien spezifische sekretionserregende Reize und die Brustwarze das der Übertragung solcher Reize auf das Drüsenparenchym dienende spezifische Organ. Hier wird Vorsicht am Platze sein. Veränderungen im Keimdrüsenbereiche, namentlich solche, die anfangs eine Funktionsförderung, dann einen Funktionsausfall zur Folge haben, können im gleichen Sinne auf die Milchdrüse wirken wie Gravidität und Geburt, d. h. man muß auch außerhalb des Wochenbettes auf präparierte und sekretionsbereite Drüsen gefaßt sein (s. S. 630). Nur wenn das Experiment SCHEINS *in der Regel* zu deutlich positivem Erfolge führen würde, könnte seine Darlegung überzeugend wirken. Das ist aber wenigstens bei uns zu Lande wohl sicher nicht der Fall, ja, wie ausgeführt wurde, nicht einmal am Ende der Gravidität.

Bei den hoch gezüchteten Milchhaustieren genügt in der Regel eine tägliche zweimalige Melkung zur Erhaltung einer (allerdings nicht maximalen) Lactation. Viele Frauenbrüste erfordern namentlich im Beginn öftere Vornahmen (4—5malige Entleerung), wobei freilich zu berücksichtigen ist, daß diese im Durchschnitte lange nicht ebenso energisch und geschickt gehandhabt wird, wie im Kuhstall. Vor 1 $\frac{1}{2}$  Dezennien war ich (mit meinen Fachkollegen und mit Geburtshelfern vom Range HECKERS) noch der Meinung, daß beim Menschen (im Gegensatze

<sup>1)</sup> Daß Hyperämisierung des Organs durch den Saugakt das für die Erhaltung der Lactation maßgebende Moment sei, ist eine neuerdings wohl nur von NOVAK vertretene und m. E. entschieden abzulehnende Annahme.

<sup>2)</sup> Eine Ausnahme bilden die (meist mit Uteruserkrankungen verbundenen) Fälle starken Spontanflusses der Brust; hier erlischt die Lactation oft erst spät [nach 1—5 Jahren bei NUSSBAUM<sup>3)</sup> und ZETTLIN], wird also anscheinend durch *bloße Entleerung erhalten*. Der vielfach ausgesprochen pathologische Charakter dieser Fälle erschwert aber ihre Verwertung in solchem Sinne.

<sup>3)</sup> NUSSBAUM: Über langanhaltende Funktion der Milchdrüsen. Münch. med. Wochenschrift 1902.

zum Verhalten beim Tiere) die künstlichen Entleerungsmanöver den natürlichen Vorgang meist nicht zu ersetzen vermögen. Seitdem es aber in Säuglingskliniken zumeist als gefährlich und daher unzulässig erkannt wurde, den Ammen fremde Kinder direkt anzulegen, haben wir erlernt mit künstlichen Vornahmen (Pumpe oder Abdrücken) auszukommen, eine große Lactation einzuleiten und durch viele Monate vortrefflich in Gang zu halten (s. S. 642 ).

Milchbildung erfolgt zweifellos in der Periode zwischen den einzelnen Entleerungen. Manches spricht aber dafür, daß auch während der Entleerung Sekret gebildet wird. FLEISCHMANN hält nämlich — entgegen HOFMANN<sup>1)</sup> — die Kapazität des (unter dem Füllungsdrucke stehenden!) Milchbaumes bei der Kuh für wesentlich geringer als das Volumen des Gemelkes. Ähnliches meint unter Hinweis auf Korrosionspräparate von JASCHKE beim Menschen. Vielleicht erklärt die Entleerungssekretion die verschiedene Zusammensetzung der Portionen bei fraktionierter Melkung.

## 6. Lactationsdauer.

Angesichts der mehrfach dargelegten Beziehungen zwischen Inanspruchnahme der Drüsenleistung und Größe sowie Fortdauer der Milchlieferung, könnte es müßig erscheinen, die Lactationsdauer zum Gegenstand besonderer Erörterung zu machen. Man könnte diese nämlich überhaupt nicht als einen natürlich und nach irgend einem inneren Gesetze begrenzten Zeitraum, sondern einfach als eine Funktion der Anforderung, somit als etwas rein Willkürliches und von kulturellen Umständen, von Bräuchen, Moden und anderen äußeren Dingen Abhängiges ansprechen wollen. Hier handelt es sich um eine Verwechslung von Stilldauer und Lactationsdauer. Das Gesagte kann nur von der ersteren, nicht aber von der damit in gewissem Maße zeitlich, aber durchaus nicht begrifflich zusammenfallenden Lactationsdauer gelten. Die einzig richtige Definition der letzteren scheint mir nach wie vor die als „Zeitraum zwischen dem Einsetzen und dem spontanen Versiegen der Milchsekretion“, wobei es selbstverständlich nicht als spontan gelten darf, wenn eine Brust wegen verminderter Beanspruchung versiegt, wie es unter gewöhnlichen Verhältnissen die Regel ist, weil man z. B. dem anders gerichteten Nahrungsverlangen des Säuglings nach dem Milchzahndurchbruch nachgebend diesem mehr und mehr artfremde Nahrung reicht.

Die Meinung, daß dem Verlöschen der Sekretion immer eine geringere Inanspruchnahme vorausgehe, widerlegt die tausendfältige und alltägliche Erfahrung im Kuhstalle, wo der Landwirt eifrig bemüht ist, die Inanspruchnahme *nicht* zu mindern und wo er trotzdem nach einer gewissen, natürlich individuell und nach Rasse, Futter usw. schwankenden, aber im ganzen doch artgemäß begrenzten Dauer der vollen Lactation auf einen unaufhaltsamen Rückgang stößt. Ökonomische Gründe lassen ihn allerdings diesen Rückgang nicht bis zum völligen Versiegen der Milchquelle weiter beobachten, sondern er macht der unrentabel gewordenen Lactation auf die eine oder andere Weise (Befruchtung, Schlachtung usw.) ein künstliches Ende. Ähnlich liegen zumeist die Dinge in gewisser Hinsicht bei der stabilen Beanspruchung von Lohnammen in Säuglingsheimen. Ich verfüge aber über einige solche Beobachtungen, die durch längere Perioden des völlig spontan einsetzenden Rückganges hinaus verfolgt wurden, und ich verweise namentlich auf eine solche, die mein Mitarbeiter DE RUDDER<sup>2)</sup> jüngst veröffentlicht hat. Das Diagramm Abb. 287 zeigt den Verlauf dieser Lactations-

<sup>1)</sup> HOFMANN: Die angebliche Neubildung von Milch während des Melkens. Dissert. Leipzig 1881.

<sup>2)</sup> DE RUDDER: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39. 1925.

kurve, von der uns hier namentlich der absteigende Schenkel interessiert. Diese wie mit dem Lineal gezogene Gerade des unaufhaltsamen stetigen gleichmäßigen Versiegens einer Milchsekretion bei völlig unveränderter Beanspruchung, bei unverändertem Stillwillen, bei konstanter psychischer Prosperität, bei Ausschaltung aller schädigenden Einflüsse aus der Genital- und sonstigen somatischen Sphäre, drückt das Gesetz der natürlich begrenzten Lactationsdauer aus, wie sie hier verstanden wird.

Individuell schwankt selbstredend auch beim Menschen sowohl die Höhe und Dauer der Maximalleistung, wie auch die Geschwindigkeit und Dauer der Abnahme, so daß man natürliche Lactationsperioden von wenigen Monaten und Wochen antrifft, wie solche von Jahren. Wenn die letzteren seltener *erkennbar werden*, so heißt das nicht, daß sie seltener *sind*. Außerhalb von Anstalten wird (mit vollem Rechte) einer Nutzung der natürlichen oder ideellen Lactationsdauer sowohl von Laien wie von Ärzten entgegengetreten. Trotzdem begegnet man in der Literatur Kuriositäten, die dem Gesetze der Variation auch dieses Faktors Ausdruck geben (BOUCHACOURT: permanente Milchsekretion durch 47 Jahre; MONTLAUR: 175 Stillmonate einer Frau bei 4 Kindern u. a. m. zitiert nach VON JASCHKE).

Mehrfach ist in den letzten Jahrzehnten die Angabe aufgetaucht, daß die Leistungsfähigkeit der weiblichen Brust bei den Kulturvölkern hinsichtlich Dauer und Größe der Sekretion einen Rückgang erfahren habe. Man hat dafür auch verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht, beispielsweise den Alkoholismus. Ebenso vielseitig und lebhaft war der sich dagegen erhebende Widerspruch der Frauen- und Kinderärzte, worin übrigens manche (offenbar in der guten Absicht damit der Stillpropaganda zu dienen) reichlich weit gegangen sind. Es wurde statistisch festgestellt, daß die natürliche Säuglingsernährung in allen Kreisen der deutschen Bevölkerung etwa seit der Jahrhundertwende und besonders seit dem Kriege an Verbreitung erheblich gewonnen habe und noch gewinne. Dies ist in der Tat nicht zu bezweifeln, doch hat die Stillfrequenz weniger mit der *physischen* Stillfähigkeit als mit der *sozialen* und mit dem Stillwillen zu tun [vgl. die Ergebnisse der jüngsten Sammelforschung von A. u. E. SCHLOSSMANN und PANKOW<sup>1)</sup>]. Wenn es heißt, daß es durch fortgesetzte Anleitung, Aneiferung, durch moralischen oder materiellen Druck, ja Zwang, durch Prämierung gelingt, fast alle Frauen durch etliche Wochen zu leidlichen Nährmüttern zu machen, dann kann darin eigentlich noch kein glänzendes Zeugnis für die körperliche Eignung unserer Frauen zu dieser Funktion erblickt werden. Wenn es eines Tages ähnlichen Aufwandes an Mitteln und Künsten bedürfte, um beispielsweise die Atmung beim Menschen einzuleiten und zu erhalten, würde man wohl nicht von einer erfreulichen, sondern von einer sehr herabgesetzten Respirationsfähigkeit sprechen. Daß tatsächlich Einflüsse im Spiele waren und wohl noch sind, die sehr nachteilig auf die physische Stillfähigkeit unseres Frauengeschlechtes einwirken, scheint mir durch folgende Erwägung außer Zweifel gesetzt: Die Mortalität von Flaschenkindern übertrifft auch heute noch jene von Brustkindern bekanntlich um ein Mehrfaches. Wenn es auch im Einzelfalle von ganz anderen Umständen als den physischen und ethischen Qualitäten, die dazu befähigen und drängen, abhängig sein kann, ob eine Frau stillt oder nicht, so ist doch gewiß, daß die Brustkinder *ceteris paribus* stillfähigere oder stillwilligere Mütter haben als die Flaschenkinder. Niemand bezweifelt aber, daß diese Qualitäten großenteils dem Idiotypus angehören (LENZ); dann muß aber im Laufe

<sup>1)</sup> SCHLOSSMANN, A. u. E. und PANKOW: Über die Zunahme des Stillwillens. Klin. Wochenschr. Jg. 3. 1924.

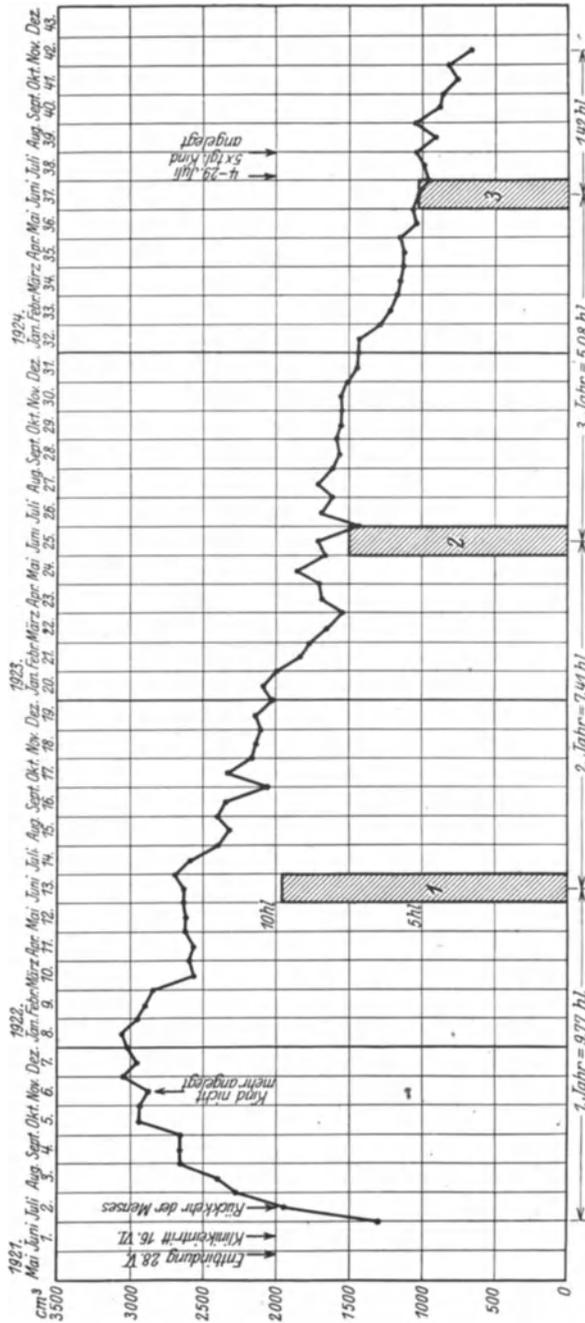


Abb. 287. Die Kurve zeigt die durchschnittliche Tagesleistung an Frauenmilch (berechnet aus halbmönatigen Gesamtleistungen) während einer 3 1/2-jährigen Lactationsperiode bei der Münchner Amme Frieda A. Die schraffierten Säulen zeigen die Gesamt-Jahresleistungen der ersten drei Jahre. Beobachtung der Kinderklinik München (nach DE RUDDER).

der Generationen eine günstig wirkende Selektion zustandekommen und wenn es trotzdem heute schlechter steht, als etwa im Altertume, das weder die künstliche Säuglingsernährung als System, noch besondere Organisationen des Stillunterrichtes und der Stillpropaganda kannte, dann läßt dies ersehen, daß besagter Selektion ein echt entartender Faktor wirksam entgegenarbeiten muß. Weiter kann hier auf diese Fragen nicht eingegangen werden.

### E. Die Mamma im Zustande der Rückbildung nach Aufhören der Wachstums- und Sekretionsimpulse.

Bei plötzlichem Aufhören solcher Impulse kommt es zunächst häufig zu einer schmerzhaften Stauung des Sekretes in der Drüse, die auch zu den Erscheinungen des sogenannten Milchfiebers führen kann. In diesem Stadium drohen bakterielle Erkrankungen des Milchbaumes. Nach verschieden langer Dauer dieses Zustandes halten sich Resorption und Sekretion die Wage und schließlich überwiegt die erstere: Die Alveolen werden leer, verlieren ihr Lumen und bilden sich im weiten Ausmaße gänzlich zurück, so zwar, daß der Befund endlich fast an jenen bei der virginellen Drüse erinnern kann.

### F. Die Mamma im Zustande der senilen Involution

kennzeichnet sich durch völligen Schwund des Parenchyms bei teilweise restierenden Ausführungsgängen, Reduktion und Erschlaffung des Corpus fibrosum sowie adiposum.

#### Die Milchdrüse im Consensus partium.

Mehrfach hat man auch die Milchdrüse selbst als Ursprungsstätte von inneren Sekreten angesprochen, die namentlich auf Organe der Genitalsphäre wirken sollen. Wir folgen hier den Ausführungen von JASCHKES über Untersuchungen seiner Fachgenossen. Junge Ziegen, denen die Mammae entfernt wurden, traten verspätet und minder deutlich in Brunst und zeigten eine Massenabnahme des Uterus, die aber Konzeption und normale Zeugung nicht behinderte. Die Versuche mit Mammaextrakten Hormonwirkungen herbeizuführen ergaben ebenso Widersprechendes wie die bereits erwähnten Versuche umgekehrt mit anderen Organextrakten auf die Milchdrüse zu wirken. Angeblich wurden erzielt: Entwicklungshemmung oder Verkleinerung der Ovarien, des Uterus, aber auch Schwellung der Uterusschleimhaut, Vergrößerung von Nebennieren und Hypophyse. Es wird — wie auf diesem Gebiete üblich — gesprochen von einem Antagonismus der Mamma gegenüber Placenta und Ovarium, einem Synergismus gegenüber Nebenniere und Hypophyse usw.

Der Streit, ob die Brustdrüse unter die „endokrinen Drüsen einzureihen“ ist oder nicht, erscheint mir ganz müßig — gibt es doch selbstverständlich kein Organ das im Consensus partium *nicht* mitwirkte und sind die Unterschiede zwischen endokrinen und anderen Drüsen doch höchstens quantitativer Natur!

Sicher steht, daß auf anderem als hämatogen-hormonalem Wege die Genitalorgane von der Mamma aus beeinflußt werden können und zwar handelt es sich um die durch Reizung der Brustwarzen auslösbaren *Mammauterinreflexe*. Beim Saugen und ähnlichen mechanischen Prozeduren können von der Warzenhaut aus Kontraktionsbewegungen des Uterus ausgelöst werden, denen man wohl mit Recht die Förderung seiner puerperalen Rückbildung bei stillenden Frauen zuschreibt, mit Unrecht aber eine pathologische „Lactationsatrophie“ der Gebärmutter (COHN).

# Die Milch

## (chemisch und physikalisch-chemisch).

Von

**J. TILLMANS**

Frankfurt a. M.

### Zusammenfassende Darstellungen.

FLEISCHMANN, W.: Lehrbuch d. Milchwirtschaft. 6. Aufl. Berlin: Paul Parey 1922.  
— KIRCHNER, W.: Handbuch d. Milchwirtschaft. 6. Aufl. Berlin: Paul Parey 1919. —  
WEIGMANN, H.: Die Pilzkunde der Milch. 2. Aufl. Berlin: Paul Parey 1924.

Von den verschiedenen Milcharten haben die Kuhmilch und die Frauenmilch die größte Bedeutung. Wenn man schlechthin von Milch spricht, meint man immer die Kuhmilch; sind andere Milcharten gemeint, so bringt man das durch Mitnennung der betreffenden Tierart zum Ausdruck. Neben Kuh- und Frauenmilch wird noch Ziegenmilch direkt genossen. Aus Schafmilch wird Käse, z. B. Liptauer- und Roquefortkäse, bereitet. Aus Stutenmilch werden saure und alkoholische Getränke, die den Namen Kumys und Kefir führen, hergestellt. Die anderen Milcharten haben keinerlei praktische Bedeutung.

## I. Die Kuhmilch.

### 1. Äußere Beschaffenheit und Verhalten.

Die weiße Farbe der Milch rührt vornehmlich von fein verteiltem Fett her. Zerteilt man einen Tropfen Öl durch Schütteln in einer alkalischen Flüssigkeit in feinste Tröpfchen, so nimmt diese Emulsion eine vollkommen weiße Milchfarbe an.

Frische Milch läßt sich kochen, ohne daß sie gerinnt. Nur da, wo die Milch mit der Luft in Berührung ist, entsteht ein Gemenge von geronnenem Eiweiß mit anderen Milchbestandteilen, welches sich in Form einer zusammenhängenden Haut, der sog. Kochhaut, abscheidet. Diese Kochhaut wird vielfach mit Rahm verwechselt. Sie ist aber kein Rahm bzw. braucht kein Rahm zu sein, wenn sie auch viel Rahm enthalten kann, falls die Milch vorher aufgerahmt hatte. Nach W. FRIESE<sup>1)</sup> ist die Zusammensetzung der Kochhäute sehr schwankend und von vielen Faktoren abhängig.

Eine gekochte Milch nimmt einen eigenartigen Geschmack an, der es ermöglicht, frische Milch von gekochter schon durch den Geschmack zu unterscheiden. Dieser Kochgeschmack der Milch rührt von einer leichten Zersetzung des Milch-

<sup>1)</sup> FRIESE, W.: Milchwirtschaftl. Forschungen Bd. 1, S. 316. 1924.

zuckers her. Auch andere Umstände, wie die Austreibung gewisser Riechstoffe der Milch, wirken bei der Entstehung des Kochgeschmacks mit.

Läßt man eine Milch einige Zeit ruhig stehen, so rahmt sie auf, d. h. es bildet sich an der Oberfläche eine gelbe Rahmschicht aus. Die feinen Fetttröpfchen der Milch, welche leichter als Wasser sind, bewegen sich nach oben und sammeln sich in der oberen Milchsicht an. Für viele praktische Zwecke ist dieses Aufrahmen der Milch unerwünscht. Durch die sog. Homogenisierung mit Hilfe bestimmter Maschinen werden die Fetttröpfchen so fein zerrissen, daß sie nun in endlichen Zeiten nicht mehr aufzusteigen vermögen. Homogenisierter Milch ist also ihr Aufrahmungsvermögen genommen.

Wenn eine Milch eine Zeitlang an der Luft steht, insbesondere bei wärmerer Temperatur, so fängt sie allmählich an, sauer zu riechen und zu schmecken. Nach einiger Zeit wird die Milch dick. Es scheidet sich unlösliches Protein ab. Über, unter oder zwischen dem Koagulum steht ein trübes Serum. Die Ursache dieser Erscheinung sind die Milchsäurebakterien, von denen man eine ganze Anzahl verschiedener Typen unterscheidet. Da Milchsäurebakterien stets in der Stallluft vorhanden sind, so gelangen sie sofort in die Milch, und es ist praktisch unmöglich, eine Milch zu gewinnen, die nicht schon mit Milchsäurebakterien infiziert wäre. Die Milchsäurebakterien greifen den Milchzucker an und verwandeln ihn durch ihren Lebensvorgang in inaktive Äthylidenmilchsäure. Diese Säuerung erhöht die H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration. Bei einer ganz bestimmten Säurestufe, dem isoelektrischen Punkt, tritt die Ausflockung des Caseins auf. Der isoelektrische Punkt des Caseins der Kuhmilch liegt nach MICHAELIS bei  $2,4 \cdot 10^{-5}$  (vgl. S. 647). Die Milchsäurebakterien wachsen am besten bei Bluttemperatur. Sie wachsen noch mäßig und langsam bei mittlerer Temperatur von 15°, und sie stellen ihr Wachstum praktisch ein bei Temperaturen, die in der Gegend von 0° liegen. Hiermit hängt es zusammen, daß die Milch im Winter so gut wie nicht oder nur sehr langsam, im Sommer aber in wenigen Stunden gerinnt.

## 2. Die Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung der Kuhmilch kann großen Schwankungen unterliegen. In runden Zahlen ist sie im Mittel etwa die folgende:

Wasser . . . . .	88%
Gesamtstickstoffsubstanz . . . . .	3,35%
Casein . . . . .	2—2,5%
Albumin und Globulin . . . . .	0,5%
Reststickstoffsubstanz . . . . .	0,3%
Fett . . . . .	2,8—3,5%
Milchzucker . . . . .	4—5%
Asche . . . . .	0,75%

Die Reaktion frischer Milch ist amphoter, d. h. sie rötet sowohl blaues Lackmuspapier als auch bläut sie rotes. Hieraus folgt, daß die Wasserstoffionenkonzentration der Kuhmilch gerade etwa im Umschlagsgebiet des Lackmusindicators liegen muß. Daß frische Milch stets eine bestimmte Menge von sauren Bestandteilen, die sich mit Phenolphthalein titrieren lassen, besitzt, ist schon lange Jahre bekannt. Für die Titration von 100 ccm frischer Milch mit Phenolphthalein verbraucht man etwa 6—7 ccm  $\frac{1}{4}$ -Lauge. Diese Säure frischer Milch ist, wie vor kurzem von TILLMANS und LUCKENBACH<sup>1)</sup> nachgewiesen wurde, zu etwa  $\frac{2}{3}$  durch die sauren Gruppen der Proteine bedingt, der Rest besteht etwa zur Hälfte aus Kohlensäure, zur anderen Hälfte aus sauren Phosphaten und organischen Säuren. Die Messungen der  $p_{H^+}$  von uns und anderen

<sup>1)</sup> Im Druck in Milchwirtschaftl. Forsch. 1926.

Forschern zeigten, daß die  $p_H$  frischer Milch etwa zwischen 6,3—6,6 schwankt. Sie liegt also erheblich unter der neutralen Reaktion und ist stets deutlich sauer. Beim normalen Säuern ungekochter Milch wird naturgemäß die Wasserstoffionenkonzentration vermehrt. Wenn die Stufe 6 erreicht ist, hält die Milch die Alkoholprobe gewöhnlich nicht mehr aus, d. h. sie gerinnt nach Zugabe des gleichen Raumteiles von 70 proz. Alkohol. Entrahmung und Wässerung sind ohne Einfluß auf die  $p_H$ .

Die elektrische Leitfähigkeit der Milch ist ziemlich konstant und nahezu unabhängig von den Schwankungen der anderen Bestandteile der Milch. Die spezifische Leitfähigkeit liegt etwa zwischen 43 bis  $50 \cdot 10^{-4}$ . Milch, welche von kranken Tieren stammt, hat meist einen erhöhten Salzgehalt und daher auch eine erhöhte Leitfähigkeit. Die Leitfähigkeit steigt natürlich auch an mit dem Grade der Zersetzung der Milch. Die obengenannten Zahlen beziehen sich nur auf Frischmilch.

Das Casein der Milch gehört zu den Nucleoalbuminen. Nach COHNHEIM<sup>1)</sup> sind im Casein die folgenden Aminosäuren in der angegebenen Menge vorhanden:

Glykokoll . . . . .	0%	Phenylalanin . . . . .	3,6%
Alanin . . . . .	0,9%	Tyrosin . . . . .	4,5%
Valin . . . . .	6,69%	Tryptophan . . . . .	2,0%
Leucin . . . . .	7,92%	Histidin . . . . .	2,6%
Isoleucin . . . . .	1,43%	Arginin . . . . .	4,8%
Serin . . . . .	0,43%	Lysin . . . . .	5,8%
Asparaginsäure . . . . .	1,2%	Ammoniak . . . . .	1,8%
Glutaminsäure . . . . .	10,77%	Cystin . . . . .	+
Prolin . . . . .	6,7%	Oxyprolin . . . . .	0,23%

Bei diesen Zahlen fällt besonders das Fehlen des Glykokolls auf. Mit Alkalien und Erdalkalien vermag das Casein lösliche Salze zu bilden. In der Milch liegt das Casein als Casein-Calcium vor. Durch Neutralsalze kann das Casein-Calcium aus der Milch ausgeschieden werden. Versetzt man eine Milch mit einem Auszug aus Kälbermagen, der in besonders großen Mengen das Labenzym enthält, so gerinnt die Milch innerhalb weniger Minuten. Diese Labgerinnung des Caseins ist zuerst von HAMMARSTEN als ein fermentativer Vorgang erklärt worden. Er fand, und spätere Forscher haben dies bestätigt, daß bei der Labgerinnung eine Spaltung des Caseins in das sog. Paracasein und eine Albumose-substanz stattfindet. Später hat PAWLOFF<sup>2)</sup> behauptet und diese Ansicht durch ein großes Versuchsmaterial zu stützen versucht, daß die Labgerinnung nichts weiter ist als der erste Schritt zu einer Caseinspaltung. Das Kalksalz des neben der Albumose entstehenden Paracaseins ist im Gegensatz zum Kalksalz des normalen Caseins in Wasser unlöslich, womit die Koagulation ihre Erklärung findet. MICHAELIS<sup>3)</sup> hat gezeigt, daß die Proteine im allgemeinen ihr Flockungsoptimum im isoelektrischen Punkte haben. Für das Casein fand MICHAELIS das Flockungsoptimum bei einer  $H^+$  von  $2,4 \cdot 10^{-5}$ , was genau mit dem isoelektrischen Punkt zusammenfällt.

Das Lactoalbumin ist zuerst von SEBELIN<sup>4)</sup> rein dargestellt worden. Es läßt sich auch in kristallisierte Form überführen. Man kann es gewinnen, wenn man vorher Casein und Globulin durch Magnesiumsulfat aussalzt. Das Lactoalbumin scheint ebenfalls kein Glykokoll zu enthalten.

<sup>1)</sup> COHNHEIM: Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. Braunschweig: Friedr. Vieweg & Sohn. 1911.

<sup>2)</sup> PAWLOFF: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 415. 1904.

<sup>3)</sup> MICHAELIS: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin: Julius Springer 1914.

<sup>4)</sup> SEBELIN: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9, S. 445. 1885.

Auch das Lactoglobulin ist zuerst von SEBELIN<sup>1)</sup> in der Weise gewonnen worden, daß er das Casein durch Kochsalz aussalzte und aus dem Filtrate das Globulin durch Magnesiumsulfat ausschied. Es ist aber nur in sehr geringen Mengen in der Milch vorhanden und beträgt gewöhnlich nur wenige Milligramm pro Liter. Das Globulin scheint glykokollhaltig zu sein. OSBORNE entdeckte ferner in der Milch noch eine Proteinsubstanz, welche in bezug auf ihre Alkohollöslichkeit dem Gliadin der Getreidearten ähnlich ist.

Die Milch enthält ferner noch in geringen Mengen eine Reihe anderer stickstoffhaltiger Körper; so ein der Phosphorfliechssäure ähnliches Nucleon, ferner zwei Phosphatide vom Lycithintypus, endlich kleine Mengen Harnstoff und einige andere stickstoffhaltige Körper.

Weiter weist die Milch eine Reihe von Enzymen auf. Ein Teil dieser Enzyme ist der Milch originär. Ein anderer Teil gelangt erst durch den Lebensvorgang der Milchbakterien in die Milch hinein. Der Milch originär ist die Oxydase oder Peroxydase und die Reduktase, welche auch Aldehydkatalase genannt wird. Die Oxydase wird nachgewiesen durch die Reaktionen nach ARNOLD, STORCH oder ROTHENFUSER. Bringt man etwas Milch mit kleinen Mengen Wasserstoffsuperoxyd und Paraphenyldiamin zusammen, so entsteht ein blauer Farbstoff (STORCHSche Reaktion), falls das Oxydasenzym vorhanden ist. Die Reaktion wird viel benutzt zur Unterscheidung von gekochter und ungekochter Milch. Die Reduktase wird nachgewiesen mit Hilfe der SCHARDINGER-Reaktion. Eine Mischung von Methylenblau und Formol wird zwischen 40° und 60° innerhalb weniger Minuten durch die Milch reduziert. Handelsmilch enthält ferner stets das Katalasenzym, welches Wasserstoffsuperoxyd in Sauerstoff und Wasser zu spalten vermag. Normale Milch von gesunden Tieren enthält aber dieses Enzym noch nicht, wenn die Milch das Euter der Kuh verläßt. Die Katalase scheint also erst durch das Wachstum der Bakterien in die Milch zu gelangen. In anormaler Milch, wie Colostralmilch und in Milch von kranken Tieren, fanden wir aber auch schon Katalase in der Milch, wie sie das Euter verläßt. Durch Bakterienwirkungen zersetzte Milch kann noch eine Reihe anderer Enzyme aufweisen, so proteolytische und lipatische. Von den Enzymen ist nach unseren Untersuchungen die Reduktase am empfindlichsten gegen eine Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration. Am wenigsten empfindlich war die Katalase. Die Oxydase steht in dieser Richtung etwa in der Mitte zwischen den beiden anderen Fermenten.

Das Fett ist in der Milch in feiner Verteilung vorhanden. Die Fetttröpfchen messen etwa 1–4  $\mu$ . Durch Äther oder andere Fettlösungsmittel kann man der Milch das Fett nur zu einem Teil entziehen. Das rührt daher, daß die Fettkügelchen von einer dünnen Eiweißschicht umhüllt sind, welche das Zutreten von Äther zu Fett in der Lösung zum Teil verhindern. Man hat früher geglaubt, diese Eiweißhülle der Fetteilchen als eine direkte Membran auffassen zu müssen und hat sie auch die Haptogenmembran genannt. Wir wissen aber heute, daß es sich hier nicht um eine Membran handelt, sondern daß die Eiweißhaut der Fettkügelchen nur den vorhandenen Oberflächenspannungen zu danken ist. Ein Kolloid, wie das Eiweiß der Milch, muß sich nämlich an einer gemeinschaftlichen Grenzfläche zweier Flüssigkeiten, wie Wasser und Fett, verdichten, wenn die Oberflächenspannung von Wasser zu Fett größer ist als die Oberflächenspannung von Fett zu Kolloid + der Oberflächenspannung von Wasser zu Kolloid. In seiner Zusammensetzung unterscheidet sich das Butterfett wesentlich von allen anderen Fetten durch seinen Gehalt an flüchtigen

<sup>1)</sup> SEBELIN: Zitiert auf S. 647.

Fettsäuren. In besonders beträchtlichen Mengen ist Buttersäure vorhanden. In geringerer Menge liegen ferner andere flüchtige Fettsäuren, vor allem Capronsäure, vor. Die Hauptfettsäuren des Butterfettes sind aber die Palmitinsäure und Ölsäure, während Stearinsäure wenig vorhanden ist. Es war lange Zeit zweifelhaft, in welcher Form diese Fettsäuren in der Butter vorliegen. Durch die Arbeiten AMBERGERS<sup>1)</sup> ist diese Frage heute völlig geklärt. AMBERGER fand, daß die Buttersäure nicht als Triglycerid vorhanden ist. Ferner kann Ölsäure nur in Spuren als Triolein vorliegen. Folgende gemischte Glyceride wurden im Butterfett aufgefunden: Butyrodiolein, Butyropalmitoolein, Oleodipalmitin. Auch die Capronsäure liegt nicht als Triglycerid, sondern in Form gemischter Glyceride vor. Das Butterfett ist stets begleitet von geringen Mengen von Cholesterin und Lecithin sowie gelbem natürlichen Farbstoff. Es enthält viel Vitamin A, das antirachitische Prinzip. Der Gehalt an A-Vitamin soll mit dem Gehalt an gelbem Farbstoff parallel gehen.

Der Milchzucker ist eine Zuckerart, die in der ganzen Natur sich nur in der Milch findet. Er ist eine Biose, gebildet aus je 1 Mol. Glykose und Galaktose. Seine spezifische Drehung beträgt  $+52,5^\circ$ . Er zeigt Multirotation und reduziert die Fehlingsche Lösung direkt. Milchzucker krystallisiert mit 1 Mol. Wasser in großen rhombischen Krystallen. Die Milch enthält etwa 0,75% Asche, welche nach KÖNIG<sup>2)</sup> folgende mittlere Zusammensetzung besitzt:

Kalium (K <sup>+</sup> ) . . . . .	20,84%
Natrium (Na <sup>+</sup> ) . . . . .	3,95%
Calcium (Ca <sup>++</sup> ) . . . . .	18,25%
Magnesium (Mg <sup>++</sup> ) . . . . .	1,67%
Eisen (Fe <sup>+++</sup> ) . . . . .	0,30%
Phosphorsäure (PO <sub>4</sub> <sup>'''</sup> ) . . . . .	40,35%
Schwefelsäure (SO <sub>4</sub> <sup>'</sup> ) . . . . .	2,86%
Chlor (Cl <sup>'</sup> ) . . . . .	10,58%
Kohlensäure . . . . .	0%

Auch gelöste Gase sind stets in der Milch vorhanden, vor allem Sauerstoff, Stickstoff und Kohlensäure.

Die Milchflüssigkeit enthält ferner beträchtliche Mengen von B- und C-Vitamin, dem antineuritischen und antiskorbutischen Prinzip.

### 3. Der Verteilungszustand der Milchbestandteile.

Mit Wo. OSTWALD unterscheidet man die Verteilung des Stoffes in einem Lösungsmittel als grob dispers (Emulsion bzw. Suspension), als dispers oder als molekular bzw. iondispers.

Grob dispers ist die Materie verteilt, wenn die einzelnen Teilchen unter dem Mikroskop noch zu sehen sind. Dies ist im allgemeinen bis zu einer Verteilung zu  $0,1 \mu$  ( $1 \mu = \frac{1}{1000}$  mm) der Fall. Bei so verteilten Flüssigkeiten spricht man von Emulsionen, bei festen Körpern von Suspensionen. Disperse Verteilung ist dann vorhanden, wenn die Teilchen als sog. Kolloide und Ultramikronen vorliegen. Sie heißen Submikronen, wenn ihre Verteilung von  $0,1 \mu$  bis zu etwa  $2 \mu\mu$  geht ( $1 \mu\mu = 1$  millionstel mm). Die Submikronen sind noch unter dem Ultramikroskop zu sehen. Ist dieses nicht mehr der Fall, aber die optische Heterogenität noch im TYNDALLSchen Lichtkegel zu erkennen, so nennt man die Teilchen Amikronen. Bei noch feinerer Verteilung gelangt man schließlich bis zu den Molekülen oder Ionen.

Die Milch ist nun eine Flüssigkeit, bei der die verschiedenen Nährstoffe in der verschiedensten Form im Wasser verteilt sind. Genaue Untersuchungen

<sup>1)</sup> AMBERGER: Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 35, S. 313. 1918.

<sup>2)</sup> KÖNIG, J.: Lehrb. d. Nahrungsmittelchemie. Berlin: Julius Springer 1919.

über den Verteilungszustand der verschiedenen Nährstoffe der Milch verdanken wir GEORG WIEGNER<sup>1)</sup>. Das Butterfett liegt in Emulsionsform vor. Die Teilchengröße ist sehr verschieden. Sie schwankt im allgemeinen von 1,6–10  $\mu$ . Durch Homogenisieren werden die Teilchen so weit zerrissen, daß sie meist 0,2–0,3  $\mu$  messen. Das Casein liegt größtenteils in Form von Amikronen vor. Nur wenige Teilchen sind Submikronen; letztere messen 100–5  $\mu\mu$ . Die Größe der Teilchen ist stark abhängig von Elektrolyten. Ein geringes Ansteigen des Säuregrades vermag schon erhebliche Änderungen in der Zerteilung innerhalb der angegebenen Grenzen hervorzubringen. Das Albumin und Globulin sind wahrscheinlich nur in Form von Amikronen vorhanden. Die Verteilung ist auch hier von Elektrolyten abhängig. Der Milchzucker ist bis zu den einzelnen Molekülen zerteilt. Die Mineralbestandteile liegen in Form von Molekülen und Ionen, wahrscheinlich zum Teil auch in Form von Amikronen vor.

Nähere Untersuchungen verschiedener Forscher, insbesondere auch WIEGNER, haben nun gezeigt, daß die Menge der verschiedenen Bestandteile der Milch um so größeren Schwankungen unterworfen ist, je größer der Verteilungszustand ist. So weist das Fett Schwankungen bis zu 52%, die Eiweißstoffe Schwankungen bis zu 21% auf. Demgegenüber betragen die Schwankungen der molekular und ionendispers verteilten Materie, also des Milchzuckers und der Salze, nur bis zu 2,8%, während die Asche allein nur Schwankungen bis zu 1,3% in verschiedenen Milchproben aufwies. Nach BECHOLD<sup>2)</sup> ist die Milch als ein Ultrafiltrat des Blutes von konstantem Krystalloidgehalt anzusehen. Diesem Ultrafiltrat werden aber durch einen zweiten Prozeß die Kolloide der Eiweißkörper und das Fett zugemischt.

Da die Milch also in enger Beziehung zum Blut und zu den Gewebeflüssigkeiten bzw. ihrem osmotischen Druck stehen muß, so benutzt man in der Nahrungsmittelchemie die Bestimmung des osmotischen Druckes in Form der Ermittlung der Gefrierpunktserniedrigung als Mittel, um eine Wässerung der Milch festzustellen. Die Gefrierpunktserniedrigung ist für Milch, wie groß auch die Schwankungen im Eiweiß- und Fettgehalt sein mögen, eine sehr konstante Zahl. Sie sinkt nicht unter 0,53° und beträgt meistens 0,55°<sup>3)</sup>. Eine ähnliche wichtige Zahl ist auch die spezifische Leitfähigkeit. Wenn die Gefrierpunktserniedrigung von den molekular und ionendispers gelösten Stoffen, Milchzucker und Aschebestandteilen, abhängt, ist die Leitfähigkeit nur abhängig vom Ionengehalte der Milch. Die spezifische Leitfähigkeit schwankt nach den bisherigen Beobachtungen zwischen 43–50  $\cdot 10^{-4}$ . Interessant ist die Beobachtung, daß Milch von kranken Kühen, die eine abnorm dünne Zusammensetzung in bezug auf den Eiweiß- und Fettgehalt aufweist, in der spezifischen Leitfähigkeit häufig abnorm hohe Werte, die bis zu 70  $\cdot 10^{-4}$  ansteigen können, aufweist. Hiermit ist die Bestimmung der Leitfähigkeit ein besonders gutes Mittel zum Nachweis von Milchwässerungen, da sie es vielfach gestattet, eine durch Verdünnung abnorm fett- und eiweißarm gemachte Milch von einer solchen zu unterscheiden, die durch eine Krankheit des Tieres abnorm fett- und eiweißarm ist. Ist der abnorme Zustand durch Verdünnung hervorgerufen, so sinkt natürlich auch die Leitfähigkeit. Im anderen Falle liegt diese oft abnorm hoch<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> WIEGNER, G.: Kolloid-Zeitschr. Bd. 8, S. 126. 1911 u. Bd. 15, S. 105. 1914.

<sup>2)</sup> BECHOLD: Die Kolloide in Biologie und Medizin. 2. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopf 1919.

<sup>3)</sup> GRONOVER: Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 45, S. 18. 1923 u. Bd. 50, S. 111. 1925.

<sup>4)</sup> STROHECKER, R.: Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 49, S. 342. 1925.

#### 4. Einflüsse auf die Zusammensetzung der Milch.

Die Zusammensetzung der Milch kann in weiten Grenzen schwanken. Viele Faktoren sind in dieser Richtung von großer Bedeutung.

Kurze Zeit vor dem Kalben geben die Kühe meist keine oder sehr wenig Milch. Die Milch altemelker Kühe ist gewöhnlich sehr konzentriert und kann sehr abnorm zusammengesetzt sein. Die direkt bis zu 8 Tagen nach dem Kalben ermolzene Milch zeigt ebenfalls eine recht abnorme Zusammensetzung. Es ist dies die sog. Colostral- oder Biestmilch. Derartige Milch zeichnet sich durch einen hohen Eiweißgehalt aus, der oft so hoch ist, daß die Milch beim Kochen ohne weiteres gerinnt. Sie weist ferner oft einen hohen Säuregehalt auf. Ihre Zusammensetzung ändert sich forgesetzt, bis sie, im allgemeinen nach Ablauf von 8 Tagen, in die normale Milchzusammensetzung übergeht. Etwa 4—6 Wochen nach dem Geburtsakt ist die Kuh frischmelk. Sie gibt in dieser Zeit gewöhnlich sehr viel Milch. Der Milchertrag von einer einzigen Kuh kann in dieser Zeit 20—25, in seltenen Ausnahmefällen bis zu 35 l pro Tag betragen. Dafür ist aber die Zusammensetzung der Milch häufig dünner, insbesondere in bezug auf den Fettgehalt, der oft auf 2,5 und bisweilen sogar unter 2% heruntergehen kann.

Mit fortschreitender Lactationsperiode wird der Milchertrag immer geringer. Er sinkt über 15, 10, 8, 6, 4, 2 l pro Tag bis auf 0 vor dem neuen Trockenstehen der Kuh ab.

Sehr wesentlich für die Beschaffenheit der Milch ist die Individualität der Tiere. Manche Kühe sind ausgesprochene Milchtiere. Andere ganz gesunde Tiere liefern trotz bester Fütterung nur mäßige Milchmengen von keineswegs besonders guter Zusammensetzung.

Eine wesentliche Rolle spielt auch die Rasse. Ganz allgemein gesprochen geben die Höhenrassen, insbesondere das Schweizer, Allgäuer und Simmenthaler Vieh die beste Milch, die besonders gewöhnlich sehr fetthaltig ist. Milch mit 4% Fett ist bei diesen Tieren gar keine Seltenheit. Auch der Gehalt an gesamtem Eiweiß, Milchzucker und Salzen liegt hier häufig über 9%. Gewöhnlich gleichen die Milchtiere diese gute Beschaffenheit der Milch dadurch aus, daß sie weniger Milch liefern als die Niederungsrassen. Bei diesem, also dem Holländer Vieh, der Lahnrasse, dem friesischen und oldenburgischen Vieh, ist die Zusammensetzung nicht so günstig wie bei den Höhenrassen. Der Fettgehalt bewegt sich hier normalerweise um etwa 3% herum. Die fettfreie Trockensubstanz (Eiweiß, Milchzucker und Salze) liegt gewöhnlich in der Nähe von 8,5%.

Naturgemäß beeinflußt auch die Fütterung in sehr erheblichem Maße die Milchbeschaffenheit. Auf schlechte und unzureichende Fütterung reagieren die Kühe, wie die Kriegserfahrungen gezeigt haben, zunächst in der Weise, daß die Milchmenge zurückgeht, während die Zusammensetzung der Milch vorerst dieselbe bleibt. Erst wenn längere Zeit hindurch und dauernd schlecht gefüttert wird, macht sich die Fütterung auch in der Milchbeschaffenheit durch geringeren Gehalt an Nährstoffen bemerkbar. Den meisten Schwankungen ist hier auch der Fettgehalt unterworfen. Plötzlich einsetzender Futtermangel kann die Zusammensetzung der Milch ebenso plötzlich verändern.

Auch für die Milchmenge und die Milchbeschaffenheit ist ferner das Alter der milchgebenden Tiere von großem Einfluß. Mit 3 Jahren gibt eine Kuh gewöhnlich zum erstenmal Milch. Im Alter von 3—6 Jahren liefert sie verhältnismäßig wenig Milch. Der Milchertrag steigert sich allmählich bis zum 10. Lebensjahre. Während er hier im allgemeinen sein Maximum erreicht, geht von da an der Milchertrag gewöhnlich wieder zurück.

Auch die Art des Melkens ist von großem Einfluß. Die zuerst ermolkene Milch ist stets fettarm. Die fettreiche Milch hält die Kuh zähe zurück und gibt sie erst am Schlusse des Melkens ab. Von Einfluß auf den Fettgehalt der Milch ist ferner diejenige Zeit, welche seit dem letzten Melken verflossen ist. Milch mit großen Zwischenräumen zwischen den Melkzeiten ist fettärmer.

Mäßige Arbeit ist ohne Einfluß auf die Beschaffenheit der Milch. Eine Überanstrengung des Tieres kann aber wieder eine Verschlechterung der Milchbeschaffenheit mit sich bringen. Gute Körperpflege wirkt vorteilhaft. Ein plötzlicher Temperatur- und Witterungswechsel kann die Milch wieder verschlechtern.

### 5. Bakterien und Krankheitserreger in der Milch.

Die Milch ist ein guter Nährboden für Bakterien aller Art. Im gesunden Euter einer gesunden Kuh soll die Milch steril sein, wenn auch gelegentlich, schon durch Infektion von außen herrührend, im Euter Bakterien gefunden worden sind. Beim Passieren der Milchkanäle wird die Milch aber stets mit Bakterien infiziert. Weitere Bakterienmengen werden der Milch bei der Gewinnung und der weiteren Verarbeitung sowie dem Transport zugeführt. Die wichtigsten Bakterienarten, welche die Milch bevölkern, sind folgende:

1. *Die Milchsäurebakterien.* Sie existieren in einer ganzen Anzahl verschiedener Typen. Durch ihren Lebensvorgang verwandeln sie den Milchzucker in Milchsäure, wodurch die oben geschilderte Koagulation der Milch schließlich zustande kommt.

2. *Gäsezugende Arten* oder solche, welche organische Säuren wie Buttersäure, Weinsteinsäure, Valeriansäure, Ameisensäure, Essigsäure bilden. Die wichtigsten sind die Colibacillen, der *Bacillus aerogenes* und die Buttersäurebacillen.

3. Als *alkoholproduzierende Organismen* kommen vor allem verschiedene Hefearten in Frage.

4. *Die lab- oder peptonisierenden Bakterien.* Sie bringen das Casein durch das von ihnen produzierte Labenzym zur Gerinnung und vermögen das gefällte Eiweiß durch proteolytische Enzyme abzubauen und zu lösen.

Handelsmilch enthält gewöhnlich alle diese Bakterienarten in mehr oder weniger großen Mengen. Die Keimzahl beträgt in gewöhnlicher Handelsmilch oft einige Hunderttausende bis Millionen Keime in 1 cem.

Erhebliche Verschiedenheiten weist die Bakterienflora auf, welche sich in unerhitzter bzw. erhitzter Milch entwickelt. In der rohen Milch wiegen gewöhnlich bei weitem die Milchsäurebakterien vor. Sie wachsen bei mittleren Temperaturen verhältnismäßig schnell, während die Bakterien der anderen Gruppen, insbesondere die peptonisierenden Bakterien, deshalb im Wachstum zurückbleiben, weil sie zur Entwicklung höherer Temperaturen bedürfen. In erhitzter Milch dagegen sterben die empfindlichen Milchsäurebakterien völlig ab, so daß, falls keine neue Infektion mit Milchsäurebakterien stattfindet, eine Säuerung der Milch nicht mehr eintreten kann. Eine derartige erneute Infektion mit Milchsäurebakterien erfolgt freilich in den meisten Fällen. Die peptonisierenden Bakterien werden aber beim Erhitzen nicht völlig abgetötet, da sie kochfeste Sporen bilden, die nach erfolgtem Abkühlen der Milch auskeimen. Sie laben allmählich das Casein und bringen es dann in Lösung. Dabei können giftige Eiweißabbauprodukte entstehen, welche Durchfälle und Erbrechen hervorzurufen vermögen. Bei längerem Aufbewahren einer erhitzten Milch kann diese faul stinken. Das Wachstum dieser Bakterien ist aber bei Temperaturen unter 10° so verlangsamt, daß eine erhitzte Milch unter 10° im allgemeinen

unbedenklich 48 Stunden aufgehoben werden kann, ohne daß Schädigungen zu befürchten sind. Bei einer Aufbewahrungstemperatur über  $15^{\circ}$  soll eine erhitzte Milch, die nach der Erhitzung älter als 24 Stunden ist, nicht mehr genossen werden.

Neben diesen hauptsächlich die Milch bevölkernden saprophytisch lebenden Bakterien kommen auch Krankheitserreger in der Milch vor. In Frage kommen vor allem die Erreger der Tuberkulose, des Typhus, der Ruhr, des Scharlachs, der Masern und der Diphtherie. Der Rindviehbestand Deutschlands ist heute wiederum in außerordentlich starkem Maße tuberkulös. Mit der Anwesenheit von Tuberkelbacillen in der rohen Milch ist also stets zu rechnen. Die bovine Tuberkulose geht in vielen Fällen, insbesondere im Kindesalter, auf den Menschen über. Häufiger sind in den letzten Jahren durch Typhusträger, die sich unter dem Personal einer Milchwirtschaft befanden, Epidemien von Typhus durch die Milch entstanden. Auch die Übertragung der anderen genannten Krankheiten durch die Milch ist recht wahrscheinlich, wenn man auch bei einzelnen dieser Krankheiten die Krankheitserreger noch nicht kennt. Bei der heutigen Art der Milchversorgung kommen stets von der Herstellung der Milch bis zum Verbrauch viele Menschenhände mit dem Produkt in Berührung, wobei immer neue Infektionsquellen gegeben sind. Milch, bei der man nicht sicher ist, daß die Tiere wirklich gesund sind, sollte deshalb niemals unabgekocht genossen werden, es sei denn, daß es sich um Vorzugsmilch aus Stallungen handelt, bei denen die Kühe unter dauernder tierärztlicher, das Personal unter dauernder ärztlicher Kontrolle stehen, und welche gleich am Orte der Gewinnung in Flaschen abgefüllt ist.

Ein genügender Schutz gegen eine Infektion mit diesen Krankheitserregern bietet die sich neuerdings immer mehr einführende Dauerpasteurisierung, bei der die Milch 30 Minuten lang auf  $63^{\circ}$  erhitzt wird. Bei dem Erhitzen auf so geringe Hitzegrade wird der Rohmilchcharakter der Milch völlig erhalten, trotzdem diese Erhitzung ausreicht, um die Krankheitserreger, insbesondere die Tuberkelbacillen, abzutöten oder doch so zu schwächen, daß die etwa übrigbleibenden eine Infektion nicht mehr auszulösen vermögen.

Eine in den letzten Jahren besonders häufig aufgetretene verheerende Erkrankung des Rindviehs ist die Maul- und Klauenseuche. Auch diese Erkrankung vermag auf den Menschen überzugehen. Um die Weiterverbreitung der Krankheit möglichst einzuschränken, bestimmt das Reichsviehseuchengesetz, daß Milch maul- und klauenseuchenkranker Tiere nur in genügend erhitztem Zustande in den Verkehr kommen darf.

## 6. Milchfehler.

Die Milch zeigt bisweilen eine abnorme äußere Beschaffenheit. Diese ist entweder durch eine Krankheit der milchgebenden Tiere oder durch Entwicklung bestimmter Mikroorganismen in der Milch bedingt.

Es kommt vor, daß eine Milch rot wird oder von roten Streifen durchzogen ist. Ist die rote Farbe sofort nach dem Melken vorhanden, so handelt es sich um Blut, was leicht durch die mikroskopische Untersuchung festgestellt werden kann. In diesem Falle leidet die Kuh an einer Eutererkrankung. Tritt aber die rote Farbe erst nach längerem Stehen der Milch auf, so ist die Milch von Mikroorganismen befallen, welche die Milchbestandteile unter Entwicklung eines roten Farbstoffes zersetzen. Es sind verschiedene Bakterienarten beschrieben, denen diese Eigenschaft zukommt. Der bekannteste Pilz dieser Art ist der *Bacillus prodigioccus*, der Wunderpilz der blutenden Hostien.

Manchmal besitzt die Milch einen abnorm salzigen Geschmack. Der Milch-

zuckergehalt ist dann erheblich herabgesetzt. In der Asche herrscht das Kochsalz vor. Derartige Milchbeschaffenheit ist durch eine Euterkrankheit der Kühe bedingt. Es gibt verschiedene Erreger, welche derartige Euterkrankheiten bewirken können. Einer der verbreitetsten ist der Kokkus der gelben Galt.

Auch auf eine Euterkrankheit ist der Zustand der grießigen oder sandigen Milch zurückzuführen. Derartige Milch enthält ungelöste grießige und sandige Teilchen. Diese Erscheinung kommt dadurch zustande, daß sich schon im Euter und in den Milchkanälen unlöslicher phosphorsaurer Kalk abscheidet.

Eine weitere interessante Milcherkrankung ist die schleimige oder fadenziehende Milch. Die ganze Milch wird plötzlich in eine zusammenhängende Schleimmasse verwandelt. Faßt man mit einem Löffel oder einem anderen Gegenstand in die Milch hinein und zieht den Löffel heraus, so reißt der Milchfaden nicht ab, sondern es spinnt sich zwischen der Milchoberfläche und dem Löffel ein langer, schleimiger Faden aus. Mit dem Studium dieser Milchkrankheit haben sich schon viele Forscher, u. a. auch der Verfasser dieses Kapitels, beschäftigt<sup>1)</sup>. Es gibt eine ganze Anzahl von verschiedenen Bakterienarten, welche diese Milcherkrankung hervorzurufen vermögen. Die Ursache beruht in einer Verquellung der äußeren Membranen der Bakterien, die sich in eine galaktanartige Schleimmasse verwandeln. Durch die Schleimmasse kleben die Milchbestandteile zusammen. Die Bakterien bewirken tiefgreifende Zersetzungen der Milchbestandteile. Die Eiweißkörper können bis herab zu Ammoniak abgebaut werden. Der Milchzucker wird vergoren.

Bisweilen zeigt Milch sowie die aus ihr hergestellte Butter einen Geschmack nach Rüben. Es sind aus einer derartigen Milch eine ganze Reihe verschiedener Bakterienarten gezüchtet worden, welche beim Einimpfen in sterile Milch den Rübengeruch und -geschmack wieder erzeugen.

Es gibt ferner noch eine blaue Milch, bittere Milch, Milch, welche verbrannt riecht und schmeckt, nicht gerinnende Milch, nicht säuernde, nicht zu verbutternder oder nicht schlagbarer Rahm, käsiges Milch und manches andere mehr. Die blaue, bittere oder verbrannt schmeckende Milch verdankt diese Eigenschaft wieder der Entwicklung bestimmter Mikroorganismen. Die übrigen genannten Fehler rühren von dem Fehlen von Milchsäurebakterien bzw. dem Überwiegen von peptonisierenden Bakterien her.

## II. Die Frauenmilch.

### 1. Äußere Beschaffenheit und Verhalten.

In ihrer äußeren Beschaffenheit ist die Frauenmilch der Kuhmilch ähnlich. Sie verhält sich auch in bezug auf die Säuerung und in bezug auf das Aufrahmungsvermögen ganz ähnlich, wie es für die Kuhmilch geschildert wurde. Ein erheblicher Unterschied zeigt sich aber in dem Verhalten beider Milcharten bei der Gerinnung. Während die Kuhmilch in der Weise gerinnt, daß sich ein dickes Koagulum ausbildet über, unter oder zwischen dem ein gelbes, trübes Serum steht, gerinnt die Frauenmilch ganz anders. Es bilden sich bei der Gerinnung keine Eiweißklumpen aus, sondern es entsteht eine feinflockig, vollkommen gleichmäßig geronnene Masse. Diese Art der Gerinnung ist eine der Ursachen, weshalb die Frauenmilch vom Säuglingsmagen besser verdaut und vertragen wird als die Kuhmilch. In dem saueren Magensaft tritt natürlich in kurzer Zeit die Gerinnung der Milch ein. Es liegt auf der Hand, daß die Ver-

<sup>1)</sup> TILLMANS, J.: Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 5, S. 898, 945. 1902.

dauung und weitere Verarbeitung der entstandenen geronnenen Milch leichter vor sich gehen muß, wenn nicht derartige Klumpen entstanden sind, sondern eine völlig feinflockig geronnene Flüssigkeit vorliegt.

## 2. Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung der Frauenmilch ist von der der Kuhmilch stark verschieden. Die Frauenmilch hat nach KÖNIG<sup>1)</sup> im Mittel sehr zahlreicher Analysen etwa folgende Zusammensetzung:

Wasser . . . . .	88,01%
Gesamtstickstoffsubstanz . . . . .	1,76%
Casein . . . . .	0,68%
Albumin und Globulin . . . . .	1,03%
Fett . . . . .	3,56%
Milchzucker . . . . .	6,47%
Asche . . . . .	0,19%

Vergleicht man diese mittlere Zusammensetzung mit der auf Seite 646 angegebenen mittleren Zusammensetzung der Kuhmilch, so fallen folgende typischen Unterschiede ins Auge. Die gesamte Stickstoffsubstanz ist erheblich geringer als bei der Kuhmilch. Aber auch das Verhältnis von Casein zu löslicher Stickstoffsubstanz (Albumin und Globulin) ist bei der Frauenmilch ein durchaus anderes als bei der Kuhmilch. Während bei der Kuhmilch das Casein den größten Teil der Stickstoffsubstanz ausmacht und der Albumin- und Globulingehalt mehr zurücktritt, ist bei der Frauenmilch das Verhältnis etwa das umgekehrte. Hier überwiegt der Gehalt an nativen Eiweißstoffen, während der Caseingehalt wesentlich geringer ist. Auf diesem Unterschiede beruht das schon erwähnte verschiedene Verhalten der beiden Milcharten beim Gerinnen. Infolge des hohen Gehaltes an Albumin gerinnt die Frauenmilch so feinflockig. Der Fettgehalt der Frauenmilch ist stark schwankend. Im allgemeinen scheint er etwas höher zu liegen als der der Kuhmilch. Indessen werden auch viel Frauenmilchproben angetroffen, die einen erheblich niedrigeren Fettgehalt als 3% aufweisen. Der Milchzuckergehalt ist indessen durchweg erheblich höher als bei der Kuhmilch. Der Aschegehalt beträgt nur etwa ein Viertel des Aschegehaltes der Kuhmilch.

Über die nähere Zusammensetzung der Proteine der Frauenmilch ist noch sehr vieles ungeklärt. Das Casein der Frauenmilch ist nach PLÜMER<sup>2)</sup> gemäß Analysen von ABDERHALDEN und SCHITTENHEIM sowie ABDERHALDEN und LANGSTEIN in bezug auf seinen Gehalt an Aminosäuren folgendermaßen zusammengesetzt:

Glykokoll . . . . .	0%
Alanin . . . . .	1,2%
Valin . . . . .	1,3%
Leucin . . . . .	8,8%
Phenylalanin . . . . .	2,8%
Tyrosin . . . . .	4,7%
Prolin . . . . .	2,9%
Asparaginsäure . . . . .	1,0%
Glutaminsäure . . . . .	11,0%

Diese Analyse läßt keinen typischen Unterschied<sup>3)</sup> des Frauenmilchcaseins gegenüber dem Kuhmilchcasein erkennen. TILLMANS und ALT<sup>4)</sup> haben aber mit Hilfe einer neuen colorimetrischen Methode der Tryptophanbestimmung

<sup>1)</sup> KÖNIG: Zitiert auf S. 649.

<sup>2)</sup> PLÜMER: Die chemische Konstitution der Eiweißkörper. Dresden u. Leipzig 1914.

<sup>3)</sup> Valin- und Prolingehalt liegen erheblich niedriger.

<sup>4)</sup> TILLMANS u. ALT: Biochem. Zeitschr. Bd. 164, S. 135. 1925.

gezeigt, daß das Casein der Kuhmilch viel weniger Tryptophan enthält als das Casein der Frauenmilch. Im Frauenmilchcasein wurden 2,33%, im Kuhmilchcasein 1,56% Tryptophan gefunden. Höchst bemerkenswerte Unterschiede fanden wir ferner, ebenfalls mit einer neuen colorimetrischen Methode, im Gehalt an durch Alkali abspaltbarem Schwefel. Dieser beträgt beim Kuhmilchcasein etwa 0,55, beim Frauenmilchcasein 1,53%, bezogen auf Stickstoff. Über Unterschiede zwischen Frauenmilch- und Kuhmilchalbunin- und -globulin in bezug auf den Bau des Moleküls ist nichts Sicheres bekannt.

Das Fett der Frauenmilch ist ebenfalls mit modernen Methoden auf seine Zusammensetzung in bezug auf seinen Gehalt an Fettsäuren und in bezug auf die vorhandenen Glyceride bisher nicht untersucht worden. Es ist verhältnismäßig arm an flüchtigen Fettsäuren und soll nach älteren Angaben<sup>1)</sup> folgende Fettsäuren enthalten: Buttersäure, Capronsäure, Caprinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure.

Der Milchzucker ist, wie oben schon erwähnt wurde, in größeren Mengen in der Frauenmilch vorhanden. In beiden Milcharten handelt es sich natürlich um denselben Körper, das Bisaccharid aus Galaktose und Glycose.

Sehr wesentliche Verschiedenheiten weisen die Aschebestandteile auf. Nicht nur enthält die Frauenmilch viel weniger Asche als die Kuhmilch. Die Zusammensetzung der Asche ist auch eine wesentlich andere, wie nachstehende Analyse, die wiederum aus vielen Einzelzahlen berechnet ist, dartut.

Kalium (K <sup>+</sup> ) . . . . .	23,88
Natrium (Na <sup>+</sup> ) . . . . .	7,60
Calcium (Ca <sup>++</sup> ) . . . . .	14,71
Magnesium (Mg <sup>++</sup> ) . . . . .	2,88
Chlor (Cl <sup>-</sup> ) . . . . .	16,61
Phosphorsäure (PO <sub>4</sub> <sup>'''</sup> ) . . . . .	29,43
Kohlensäure . . . . .	0

Ein Vergleich mit der Aschenzusammensetzung der Kuhmilch (S. 649) zeigt folgendes: Die Frauenmilchasche ist reicher an Kalium, Natrium und Magnesium, aber ärmer an Calcium als die Kuhmilchasche. Sie enthält wesentlich größere Chlormengen, aber wesentlich geringere Phosphatmengen als die Kuhmilch.

Auch in der Reaktion der frischen Milch unterscheiden sich Kuhmilch und Frauenmilch typisch. Während die frische Kuhmilch, wie oben erwähnt wurde, im allgemeinen eine  $p_{H'}$  von etwa 6,5 aufweist, liegt die Reaktion der Frauenmilch gerade bei der neutralen Stufe. In zahlreichen Untersuchungen fand DAVIDSOHN<sup>2)</sup> im Mittel ein  $p_{H'}$  von 6,97, ALEXANDER SZCILI<sup>3)</sup> im Mittel 7,13 in den ersten Tagen der Lactation.

Die Frauenmilch zeigt hinsichtlich ihrer Dispersität eine weit feinere Verteilung als Kuhmilch. Wie sich nach verschiedenen Untersuchungen ergeben hat<sup>4)</sup>, sind auch die Steighöhe in Filtrierpapier und die Diffusionserscheinungen auf Löschkarton bei den beiden Milcharten stark verschieden. Kuhmilch steigt in 150 Minuten 2,5 cm, Frauenmilch hingegen 10,8 cm hoch. Bringt man einige Kubikzentimeter Kuhmilch auf Löschkarton, so beobachtet man 3 Zonen, nämlich Fett, Casein und krystalloide Lösung, während die Frauenmilch nur zwei aufweist, Fett und andere Bestandteile. Auch in dieser feineren Verteilung der Frauenmilch liegt ein weiterer Grund für die bessere Bekömmlichkeit der Milch.

<sup>1)</sup> Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19. 1907.

<sup>2)</sup> DAVIDSOHN: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 11. 1913.

<sup>3)</sup> SZCILI, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 84, S. 194. 1917.

<sup>4)</sup> BECHHOLD: Zitiert auf S. 650.

### 3. Frauenmilchersatz.

Wie oben auseinandergesetzt wurde, unterscheidet sich die Frauenmilch von der Kuhmilch hauptsächlich dadurch, daß sie mehr natives Eiweiß und weniger Casein, mehr Milchzucker und weniger Salze enthält. Es ist nun schon viel Mühe darauf verwendet worden, die Zusammensetzung der Kuhmilch so zu verändern, daß sie der Frauenmilch möglichst nahekommt. Solche Frauenmilchersätze sind auch häufig in den Handel gekommen. Folgende Verfahren haben in dieser Richtung von sich reden gemacht:

a) *Die Kindermilch von Pfund.* Sie besteht aus einer verdünnten Kuhmilch, welche mit Rahm versetzt ist und der dann rohes Hühnereiweiß zugesetzt ist.

b) *Die Kindermilch Rieth.* Sie ist ein ähnliches Präparat wie das vorhergehende. Das Eiweiß wird aber, um es zu sterilisieren, auf 130° erhitzt.

c) *Der Muttermilchersatz von Voltmer.* Hier handelt es sich um eine Milch mit Zusatz von Rahm und Milchzucker. Ein Teil des Caseins der Milch wird durch Pankreatin zu löslichem Eiweiß abgebaut.

d) *Die Backhausmilch.* Sie ist wohl das bekannteste Präparat dieser Art. Die Milch wird mit Lab und Trypsin behandelt. Dadurch fällt ein Teil des Caseins aus und wird abfiltriert. Durch das Trypsin wird ein anderer Teil des Caseins in lösliches Eiweiß abgebaut. Darauf wird mit Rahm versetzt.

e) *Löfflunds Kindermilch* ist ebenfalls eine verdünnte peptonisierte Milch.

f) *Szekelys Säuglingsmilch.* Hier wird durch Einpressen von Kohlensäure aus der Milch Molke abgeschieden. Diese Molken werden dann mit Rahm vermengt. Ferner wird noch Milchzucker zugesetzt.

g) *Montis Kindermilch* ist ein ähnliches Präparat. Nur wird die Molke durch Laben der Milch gewonnen.

Überblickt man diese verschiedenen Präparate, so kann man verschiedene Typen unterscheiden. Bei einem Teil der Präparate wird der Caseingehalt durch Verdünnen und Zusatz von Rahm herabgesetzt, der Albumingehalt durch Zusatz von Eiereiweiß gesteigert. Andere Präparate versuchen das Verhältnis von Casein zu löslichem Eiweiß dadurch im Sinne der Frauenmilchzusammensetzung zu verbessern, daß mit Hilfe eines eiweißspaltenden Enzyms ein Teil des Caseins in lösliche Form gebracht wird. Die Abweichung in der Beschaffenheit dieser Präparate von der Zusammensetzung der Frauenmilch muß hier natürlich beträchtlicher sein als bei der ersten und der noch zu besprechenden 3. Gruppe der Frauenmilchersätze, weil natürlich durch Trypsin oder Pankreatin löslich gemachtes Casein recht wesentlich von Albumin und Globulin verschieden sein muß, die das lösliche Eiweiß der Frauenmilch darstellen. Die Präparate der 3. Gruppe reichern Albumin dadurch in der Milch an, daß die albuminreiche Molke mit Rahm vermischt wird und dadurch sowie durch den Milchzuckerzusatz auch eine Korrektur des Fett- und Zuckergehaltes hervorgerufen wird.

Alle diese Präparate vermögen den Unterschied in dem Aschengehalt, geschweige denn in der Zusammensetzung der Asche, nicht zu korrigieren.

Die Kinderärzte stehen diesen Muttermilchersatzpräparaten durchweg skeptisch gegenüber. Einen vollgültigen und wirklichen Ersatz der Frauenmilch aus Kuhmilch herzustellen ist auch, ganz abgesehen von der außerordentlichen praktischen Schwierigkeit, die die Korrektur des Mineralstoffgehaltes und der Mineralstoffzusammensetzung mit sich bringt, schon deswegen theoretisch unmöglich, weil das Molekül des Frauenmilchcaseins und des Frauenmilchalbumins in seinem Bau verschieden ist von dem Molekül des Kuhmilchcaseins und -albumins, wenn auch sicherlich nahe Verwandtschaft dieser Körper vorliegt. Die Kinderärzte sind auch, abgesehen von diesen Gründen, grundsätzlich

vielfach gegen diese Präparate, weil eine weitere Verbreitung solcher Erzeugnisse nur geeignet wäre, bei manchen Frauen dahin zu wirken, daß sie das Natürlichste und Beste, was es für die Ernährung des Säuglings geben kann, nämlich das Stillen der Kinder, unterlassen, indem bei ihnen die Vorstellung wachgerufen werden könnte, daß diese Ersatzpräparate für ihr Kind gerade so gut seien.

### III. Andere Milcharten.

Endlich seien noch einige Angaben über die Zusammensetzung anderer Milcharten gemacht.

Die Ziegenmilch ist in ihrer Zusammensetzung der Kuhmilch sehr ähnlich, enthält aber meistens mehr Albumin. Gewöhnlich ist sie etwas gelblich gefärbt und hat einen würzigen und salzigen Geschmack. Bei Stallziegen haftet der Milch häufig der unangenehme Bockseruch und -geschmack an. Der Fettgehalt der Ziegenmilch ist oft höher als der der Kuhmilch.

Die Schafmilch ist meist erheblich konzentrierter als Kuh- und Ziegenmilch. Sie hat einen erheblich höheren Eiweiß- und Fettgehalt. Sie dient für die Fabrikation bestimmter Käsesorten (z. B. Liptauerkäse), wird aber gewöhnlich nicht direkt genossen.

Die Stutenmilch ist auffallend bläulich gefärbt und zeichnet sich durch einen besonders süßen Geschmack aus, der mit einem herben Geschmack parallel geht. Die Pferdemicl gerinnt ähnlich feinflockig wie die Frauenmilch. Ihr bläuliches Aussehen rührt von niedrigem Fettgehalt, ihr süßer Geschmack von hohem Milchzuckergehalt her. Der Eiweißgehalt und der Mineralstoffgehalt sind erheblich höher als bei der Kuhmilch.

Folgende Tabelle zeigt die mittlere Zusammensetzung dieser Milcharten nach KÖNIG<sup>1)</sup>.

	Ziegenmilch	Schafmilch	Stutenmilch
Wasser . . . . .	87,05%	82,82%	89,96%
Stickstoffsubstanz . . . . .	3,56%	5,44%	2,11%
Fett . . . . .	3,93%	6,12%	0,88%
Milchzucker . . . . .	4,65%	4,73%	6,67%
Asche . . . . .	0,81%	0,89%	0,38%

<sup>1)</sup> KÖNIG: Zitiert auf S. 469.

# Rückwirkung des Säugens auf den mütterlichen Organismus.

Von

**RUD. TH. V. JASCHKE**

Gießen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

ASCHNER, B.: Erkrankungen der Blutdrüsen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1918. — FRAENKEL, L. u. JASCHKE: Normale und pathologische Sexualphysiologie des Weibes. Leipzig: F. C. W. Vogel 1914. — FRAENKEL, L.: Physiologie der weiblichen Genitalorgane, in HALBAN-SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. I. Berlin u. Wien 1924. — v. JASCHKE: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. Wiesbaden 1917. — v. JASCHKE: Biologie und Pathologie der weiblichen Brust, in HALBAN-SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. V. Berlin u. Wien 1926. — NOEGGERATH, C.: Das Stillverbot bei Tuberkulose und Tuberkuloseverdacht. *Ergebn. d. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 4. 1912. — v. PFAUNDLER: Physiologie der Lactation, in Sommerfelds *Handb. d. Milchkunde*. Wiesbaden 1909. — v. PFAUNDLER: Physiologie, Ernährung und Pflege des Neugeborenen, einschließlich der Lebensschwachen. Döderleins *Handb. d. Geburtsh.*, Bd. I, 2. Aufl. München 1924. — SELLHEIM: Physiologie der weiblichen Geschlechtsorgane. Nagels *Handb. d. Physiol.* Bd. II. Braunschweig 1907. — WEBER, F.: Die Entzündung der Brustdrüsen. Döderleins *Handb. d. Geburtsh.* Bd. III, 2. Aufl. München 1925. (In allen hier genannten Werken sind ausführliche Literaturzusammenstellungen bis in die allerneueste Zeit zu finden.)

## A. Normale Physiologie.

### I. Rückwirkung des Säugegeschäfts auf die Brust selbst.

Die Einwirkung des Säugens auf den mütterlichen Organismus kommt natürlich in erster Linie an dem unmittelbar betroffenen Erfolgsorgan, der Mamma selbst, zum Ausdruck. Da indes ein großer Teil hierhergehöriger Erscheinungen, wie die Erektion der Warzen, der Entleerungsmechanismus, die Bildung und Veränderung des Sekrets unter dem Einfluß des Anlegens, bereits in dem Kapitel von v. PFAUNDLER behandelt werden mußten, können wir uns hier auf wenige Ergänzungen beschränken.

In erster Linie wäre da vielleicht zu nennen die *Anspruchsfähigkeit des Organs auf die Art und Häufigkeit seiner Inanspruchnahme*.

Das Säugen führt nämlich nicht ohne weiteres auch zu einer dem Nahrungsbedarf genügenden Sekretproduktion, sondern hat diesen Erfolg nur dann, wenn gewisse Vorbedingungen erfüllt werden. Dazu gehört vor allem die mindestens 3—4mal täglich erfolgende *völlige* Entleerung der Brüste; ja im Beginn der Säugeperiode reicht auch das oftmals nicht aus, sondern es ist ein noch häufigerer, etwa 5—6mal gesetzter *Entleerungsreiz* nötig, um die Sekretproduktion dem Bedarf des Kindes, der ja zunächst kein gleichbleibender, sondern ein schnell ansteigender ist, anzupassen. Dazu kommen noch gewisse individuelle Unterschiede.

Jedenfalls ist aus allen klinischen und experimentellen Erfahrungen das Gesetz abzuleiten, *daß nur die völlige und genügend häufig vorgenommene Entleerung den adäquaten Reiz für die Fortdauer und Größe der Sekretproduktion darstellt; jede unvollständige Entleerung führt sofort, d. h. schon innerhalb eines Tages, zu einer Schädigung der Brustdrüsenfunktion, die in rapider Verminderung der Sekretmenge und bald auch in sich hinzugesellender Colostrierung des Sekrets ihren Ausdruck findet.*

Umgekehrt findet das Gesetz seine Bestätigung in der Erfahrung, daß *durch eine systematische Steigerung der Ansprüche bei jedesmaliger völliger Entleerung der Brüste die Leistungsfähigkeit ad maximum gesteigert werden kann.* Das rasche Ansteigen der Sekretproduktion in den ersten Wochen der Sägezeit und die Tatsache, daß Ammen wiederholt viele Monate hindurch täglich 3—4 l Milch und mehr geliefert haben, sind lediglich Äußerungen dieses Gesetzes.

Auch für pathologische Fälle ist die Kenntnis dieser fundamentalen Tatsache von größter Wichtigkeit, z. B. in der Bekämpfung der Hypogalaktie.

Theoretisch würde man aus demselben Gesetz die Annahme ableiten dürfen, daß bei fortgesetzter regelmäßiger Entleerung die Sekretproduktion zeitlich unbegrenzt wäre. Das ist bis zu einem gewissen Grade auch richtig, und es sind beglaubigte Fälle in der Literatur zu finden, in denen die Sekretproduktion jahrelang gedauert hat (in einem Falle BOUCHACOURTS 47 Jahre). Trotzdem ist praktisch mit dieser Möglichkeit wenig anzufangen, weil normaliter durch die wachsenden Bedürfnisse des Kindes die Sekretproduktion eben früher oder später ungenügend wird und die deshalb eingeleitete Beifütterung das Kind bald veranlaßt, auf eine regelmäßige vollständige Entleerung der Brüste zu verzichten, was mit einem Rückgang und allmählichem Erlöschen der Sekretion gleichbedeutend ist<sup>1)</sup>.

## II. Rückwirkung des Säugens auf den Gesamtorganismus.

Am übersichtlichsten dürfte die Fülle der hier zu rubrizierenden Tatsachen darzustellen sein, wenn wir ein Organ nach dem anderen abhandeln.

*Herzgefäßapparat.* Angesichts der großen Labilität des Pulses bei Wöchnerinnen kann es nicht überraschen, daß dem Säugen ein konstanter Einfluß auf den Puls oder überhaupt auf wahrnehmbar zu machende Leistungen des ganzen Herzgefäßapparates nicht zukommt. Völlig gesunden Frauen, deren Pulsfrequenz und sonstige Pulsbeschaffenheit durch das Anlegen des Kindes in keiner Weise beeinflußt wird, stehen zahllose andere gegenüber, bei denen das Anlegen sofort eine beträchtliche Pulsbeschleunigung, eine stärkere Spannung des Pulses, eine meßbare Blutdrucksteigerung hervorruft, die bald während des ganzen Saugaktes mit gewissen Schwankungen erhalten bleibt oder nach kurzer Zeit verschwindet, bald während des Anlegens größten Schwankungen unterliegt. Namentlich in Fällen, in denen das Kind sehr kräftig saugt, kommen gelegentlich in Abhängigkeit von jedem einzelnen Saugakt rasch vorübergehende Puls- und Blutdruckschwankungen zur Beobachtung, die aber einer Gesetzmäßigkeit durchaus entbehren. Man kann nur so viel feststellen, daß *manche Frauen* — namentlich vasomotorisch oder psychisch labile, dem Stillen abgeneigte oder gegenteils hinsichtlich des Anlegeerfolges ängstliche Mütter — *eine solche Beeinflussung recht deutlich erkennen lassen, während andere, leicht stillende, gleichmütige Frauen, darunter viele Ammen, von dem ganzen Stillakt kaum berührt werden.* Die Frühwöchnerinnen und besonders die Erstgebärenden können zuerst eine starke Beeinflussung des Zirkulationsapparates zeigen, der in späteren

<sup>1)</sup> Weitere Einzelheiten bei V. JASCHKE: Biologie und Pathologie der weiblichen Brust, im Handb. v. HALBAN-SEITZ, Bd. V. Wien u. Berlin 1926.

Wochen und Monaten fehlt. *Schmerzhaftigkeit des Stillaktes ist regelmäßig mit Puls- und Blutdruckschwankungen verbunden.* Auffallend ist die Tatsache, daß bei Wöchnerinnen, welche das seit allgemeiner Einführung des Frühaufstehens nur selten zu beobachtende Phänomen der puerperalen Bradykardie — Ausdruck eines erhöhten Vagotonus (NOVAK und JETTER) — zeigen, ceteris paribus durch den Stillakt kaum je eine Beeinflussung von Puls und Blutdruck zu beobachten ist, was vielleicht damit zusammenhängt, daß die die Brustdrüsensekretion fördernden Fasern im Vagus verlaufen (RÜDINGER).

Da für eine innere Sekretion der Brustdrüse zwingende Beweise fehlen, ist wohl anzunehmen, daß es sich in erster Linie um durch Nervenbahnen übertragene Einflüsse handelt, die die genannten Schwankungen von Puls und Blutdruck hervorrufen. In diesem Sinne spricht vor allem die Beobachtung, daß vasomotorisch labile Individuen diese am deutlichsten zeigen und mit den genannten Schwankungen häufig sichtbare Änderung des Vasotonus in Form von Gesichtsröte, lokale Schweißausbrüche an der Stirn, der Nase, den Nasolabialfalten, am Hals, in der Interarmmargegend, den Axillae verbunden sind. Das schließt natürlich nicht aus, daß auch einem während des Stillaktes erfolgenden Transport von irgendwelchen unbekanntem Stoffen in die Blutbahn ein Einfluß zukommt, der aber jedenfalls — das kann man auf Grund der rein klinischen Beobachtungen mit Sicherheit behaupten — der Konstanz durchaus entbehrt.

Angesichts der bisher erwähnten Tatsachen wird es nicht verwunderlich erscheinen, daß auch *am Herzen selbst subjektiv oder objektiv wahrnehmbare Erscheinungen* nicht selten zu beobachten sind, die aber ebenfalls — das sei hier gleich vorweggenommen — *jeder Gesetzmäßigkeit entbehren.* Sicht- oder Fühlbarwerden des Herzspitzenstoßes, Zunahme seiner Resistenz, Auftreten von vorher schon verschwundenen akzidentellen Herzgeräuschen, von Extrasystolen, vorübergehende Akzentuation des II. Aortentons, selbst Anfälle von Tachykardie haben wir bei der Wöchnerin während des Anlegens wiederholt beobachten können. In späteren Monaten der Stilltätigkeit sind uns ähnliche Erscheinungen vergleichsweise seltener und weniger ausgesprochen begegnet; allerdings ist unser Beobachtungsmaterial aus späteren Monaten der Säugeperiode sehr klein. Relativ oft sind respiratorische Schwankungen des Herzrhythmus während des Stillaktes ausgesprochenener als sonst. Über Änderungen des Elektrokardiogramms unter dem Einfluß des Stillaktes liegen irgendwelche Beobachtungen unseres Wissens nicht vor.

Neben solchen objektiven Veränderungen werden häufig subjektive Herzerscheinungen in Form von Herzklopfen, Herzschwäche, Oppressionsgefühl, Fluttering auch bei völlig gesunden Individuen beobachtet — am häufigsten bei ängstlich um den Stillerfolg besorgten oder gegenteils stillabgeneigten Müttern. Ist auch hier das Frühwochenbett die ergiebigste Fundquelle für derartige Beobachtungen, so sei doch besonders erwähnt, daß subjektive Herzercheinungen nicht selten auch in späteren Monaten der Lactation zu beobachten sind einerseits bei Individuen, die durch das fortgesetzte Stillen stark angegriffen werden, gelegentlich aber auch bei solchen Frauen, die aus irgendwelchen gesellschaftlichen oder sonstigen Rücksichten die Stilldauer abkürzen wollen.

*Das Blut und die blutbildenden Organe* können zwar unter Umständen durch die Säuge Tätigkeit schwer geschädigt werden, unter streng normalen Verhältnissen dagegen sind *irgendwelche charakteristische Veränderungen nicht festzustellen.* Alles, was in dieser Hinsicht in der Literatur angegeben wird — Leukopenie mit ausgesprochener Eosinophilie (BLUMENTHAL) und Mononucleose, Verminderung der Erythrocytenzahl und Alkalescenz (VITRY), Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes (FOX) —, stellen Veränderungen dar, die in graduell ver-

schiedenem Ausmaß auch bei nichtstillenden Wöchnerinnen sich finden und bereits in der 2. Woche nicht mehr nachweisbar sind. Wir möchten sie daher mehr als Ausdruck des frühpuerperalen Zustandes überhaupt auffassen und dem Säugegeschäft einen wesentlichen Einfluß um so weniger zuerkennen, als in späteren Monaten eine irgendwie charakteristische Änderung der Blutformel von niemand erwiesen wurde. Einzig der mit der Schwellung der Brüste am 3. oder 4. Wochenbettstage meist zusammenfallende vorübergehende Anstieg der Leukocyten (HOFBAUER, ARNETH) muß als einigermaßen charakteristisch für eine Beeinflussung der Blutformel durch die Lactation angesehen werden.

*Die übrigen extragenitalen Organsysteme werden durch das Säugegeschäft unter normalen Verhältnissen nicht beeinflusst.* Alles, was in dieser Hinsicht gelegentlich beobachtet wird, ist so uncharakteristisch und wird auch ganz unabhängig von der Lactation bei nichtstillenden Frauen in den ersten Monaten nach der Entbindung beobachtet, daß es widersinnig erscheint, einen Kausalzusammenhang mit dem Säugegeschäft konstruieren zu wollen. Die einzige Tatsache, die wir auf Grund von einigen eigenen Beobachtungen anzuführen vermögen ist die, daß gelegentlich das Anlegen des Kindes einen günstigen Einfluß auf die Darmtätigkeit zu haben scheint. Viel häufiger freilich ist davon nichts zu bemerken. Daß umgekehrt starker Flüssigkeitsverlust durch den Darm auf die Brustdrüsensekretion nachteilig einwirken kann, gehört nicht hierher.

*Innige Beziehungen bestehen dagegen zwischen den Brustdrüsen und dem Genitalapparat,* Beziehungen, die durch das Säugen besonders anschaulich werden. Am deutlichsten sind in dieser Hinsicht die bei jedem Anlegen auftretenden, subjektiv und objektiv festzustellenden *Uteruskontraktionen*, die für eine normale puerperale Involution sicherlich von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind. Viel einschneidender jedoch ist der *Einfluß* der Lactation *auf die Ovarien*, der nach allem, was wir wissen<sup>1)</sup>, ganz unabhängig von nervös-reflektorischen Beziehungen durch chemische Stoffe vermittelt wird, deren Natur freilich noch völlig unbekannt ist. Wir persönlich möchten glauben, daß das vegetative Nervensystem, vielleicht sogar über ein Zentrum im Zwischenhirn (B. ASCHNER), dabei eine wichtige Vermittlerrolle spielt. Beweise für die eine wie für die andere Anschauung stehen aber noch aus. Sicher ist jedenfalls so viel, daß während der Säugezeit die *Ovulation* und damit die *Menstruation sistiert*. Allerdings erleidet dieses Gesetz nicht selten Ausnahmen, deren kausale Beziehungen zur Brustdrüsentätigkeit noch nicht restlos geklärt sind. Nach der klinischen Erfahrung möchten wir ENGEL recht geben, der beobachtet hat, daß die Menstruation bei Nachlassen der Brustleistung eintritt und insbesondere eine stärkere Menstruation im allgemeinen nur bei solchen Frauen vorkommt, deren Brust unzureichend sezerniert. Daß ihrerseits auch die *Menstruation häufig mit einer vorübergehenden Verminderung der Brustsekretion einhergeht*, ist eine unumstößliche klinische Erfahrung. Freilich bleibt in manchen Fällen dieser Art unentschieden, ob diese Verminderung direkte Folge der Menstruation ist oder nur durch eine geringere Inanspruchnahme der Brust seitens des Kindes vorgetäuscht wird. Es gibt zweifellos Fälle, in denen unter dem Einfluß der Menstruation das Sekret Veränderungen erleidet, die es dem Kinde weniger schmackhaft, manchmal sogar weniger bekömmlich machen<sup>2)</sup>. Die Fälle von Konzeption amenorrhöischer Stillender beweisen, daß auch unabhängig von dem klinischen Korrelat der Menstruationsblutung während der Säugeperiode die Ovulation wieder in Gang kommen kann. Allerdings scheint es sich dabei

<sup>1)</sup> Einzelheiten vgl. bei L. FRÄNKEL; l. c.

<sup>2)</sup> Vgl. v. JASCHKE: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1917 (vergriffen; 2. Aufl. im Druck).

nicht um streng cyclische, sondern mehr unregelmäßig eintretende Ovulationen zu handeln. In Abhängigkeit von dem Darniederliegen der Ovulation entwickelt sich bei Säugenden regelmäßig eine noch als physiologisch anzusprechende, meist vorübergehende Hyperinvolution des Uterus, die im 3. Monat der Säugezeit ihren Höhepunkt erreicht (L. FRÄNKEL) und dann allmählich wieder zurückgeht. Eine über 6—8 Monate hinaus fortgesetzte Säugeperiode kann bei weiter ausbleibender Ovulation zu einer irreparablen, auch mit Verlust der Nidationsfähigkeit einhergehenden Verkleinerung des Organs, der sog. *Lactationsatrophie des Uterus*, führen.

Am einschneidendsten ist der *Einfluß* des Säugens zweifellos *auf den Stoffwechsel*. Allerdings klafft gerade hier eine große Lücke in unserer Erkenntnis, deren baldige Ausfüllung dringend erwünscht wäre; dies um so mehr, als Angaben der älteren Literatur wegen ungenügender Methodik der Untersuchung fast wertlos geworden sind.

Die wichtigste Tatsache, die hier zu berücksichtigen ist, ist zweifellos die, daß die säugende Frau täglich ungefähr  $\frac{3}{4}$ —1 l Wasser und 700—800 Calorien Energie durch ihre Brüste ausgibt, die natürlich ersetzt werden müssen. Der rege Appetit und vielfach gesteigerte Durst stillender Frauen ist nur ein Ausdruck dieser Tatsache. Im übrigen wissen wir aus älteren Angaben, daß nach einer vorübergehenden, gewöhnlich auf die erste Woche des Puerperiums beschränkten Zeit die nach der Geburt negative *Stickstoffbilanz* wieder positiv wird und für die weitere Säugeperiode ein mäßiger Stickstoffansatz als einigermaßen charakteristisch angesehen werden darf. Nach klinischen Beobachtungen besteht freilich kein Zweifel, daß dies nur unter streng normalen Verhältnissen für völlig gesunde Frauen gilt, die durch das Säugen nicht übermäßig angestrengt werden. Hinsichtlich des *Kohlehydratstoffwechsels* sei erwähnt, daß die bei Säugenden, wenn auch nicht konstant zu beobachtende Lactosurie nichts mit einer Herabsetzung der Zuckertoleranz zu tun hat, sondern ausschließlich auf Rückresorption von Milchzucker aus den Brustdrüsen bei jeder, auch vorübergehenden Stauung des Sekrets beruht (SINETY u. a.). Selbst die Nachtpause von 8 Stunden bewirkt in diesem Sinne eine Stauung. Hinsichtlich des *Fettstoffwechsels* sei besonders auf die Neigung der Stillenden zum Fettansatz hingewiesen, der zum Teil auf endogenen Momenten (Ausfall der Ovarialfunktion) beruhen, zum Teil aber auch einfach Ausdruck einer im Verhältnis zur Ausgabe überreichlichen Ernährung bei relativ geringer Muskeltätigkeit sein dürfte<sup>1)</sup>.

Schließlich mögen ein paar kurze Bemerkungen über den *Einfluß des Säugens auf die Psyche* am Platze sein. Im allgemeinen ist der Lactation nach dieser Richtung bei der völlig gesunden Frau ein günstiger Einfluß zuzuerkennen. Für die stillfreudige Mutter ist jedes Anlegen eine Quelle hohen Glücksgefühls, das durch die in der täglich fortschreitenden Entwicklung des Kindes sichtbar werdenden Folgen der natürlichen Ernährung stete Nahrung empfängt. Selbst die mit einem lang dauernden Säugegeschäft oft verbundenen Beschwerden in Form von Kreuzschmerzen, Ziehen oder Stechen zwischen den Schulterblättern, eine gelegentlich nach gestörter Nachtruhe sich einstellende Müdigkeit werden im allgemeinen freudig ertragen. Andererseits ist leicht verständlich, daß die stillunwillige Frau durch solche Beschwerden erst recht der Erfüllung ihrer Mutterpflichten abgeneigt wird und dieselben häufig als Anlaß benutzt, beim Arzte das vorzeitige Abstillen durchzusetzen. Es muß freilich zugestanden werden, daß asthenische Individuen oder auch bloß allgemein nervös-reizbare Frauen von schizoidem Typ durch das Säugegeschäft tatsächlich mitgenommen werden.

<sup>1)</sup> Hinsichtlich aller Einzelheiten vgl. man die einschlägigen Kapitel dieses Werkes.

Anstatt der Gewichtszunahme erfolgt eine Abnahme des Körpergewichts, die Reizbarkeit wird größer, die allgemeine Widerstandsfähigkeit geringer — kurz, wir kommen hier bereits auf ein Gebiet, das schon mehr und mehr in die Pathologie hinüberreicht.

## B. Pathologische Physiologie.

### I. Erkrankungen der Brust im Gefolge des Säugens.

Niemand wird darüber erstaunt sein, daß das Säugen gelegentlich auch zu Erkrankungen der Brüste oder mindestens zu eigenartigen Erscheinungen führt. Um letzteres gleich vorwegzunehmen, möchten wir den Milchfluß (*Galactorrhoea*) nennen, der in gewissen Grenzen — so bei sehr ergiebigen Brüsten, kurz vor dem Anlegen des Kindes oder während des Anlegens auf der nicht-beanspruchten Brust — noch als physiologisch angesehen werden kann (F. A. KEHRER), in höheren Graden aber als pathologische Erscheinung gedeutet werden muß. Zweifellos handelt es sich dabei um eine *Insuffizienz des Verschlußapparates der Milchausführungsgänge* in der Warze und Subareola<sup>1)</sup>, in deren Gefolge es zu einer sekundären Hypogalaktie kommen kann. Denn infolge der Leichtigkeit, mit der das Sekret dem Kinde in den Mund läuft, lernt dieses bald, auf jede Sauganstrengung zu verzichten; Folge davon ist eine ungenügende Entleerung der Brust und ein Rückgang der Sekretproduktion innerhalb weniger Tage. Wird das Kind zu starker Sauganstrengung veranlaßt, dann tritt alsbald Remedur ein; andernfalls wird die Leistungsfähigkeit der Brust dauernd geschädigt.

Als ernste pathologische Erscheinung ist der Milchfluß dann anzusehen, wenn er bei primär unterergiebiger Brust auftritt; schwere Unterernährung des Kindes kann dann die Folge sein. Das spontane Ausfließen von Milch bei unterergiebiger Brust ist so verblüffend, daß uns der von v. HERFF vorgeschlagene Name „*Galactorrhoea paradoxa*“ recht zutreffend erscheint.

Eine Sonderstellung nehmen diejenigen Fälle von Galaktorrhö ein, die erst nach dem Abstillen auftreten. Ausgesprochene Fälle dieser Art wurden bisher allerdings nur bei auch nach dem Abstillen amenorrhöisch bleibenden Frauen beobachtet, die gleichzeitig eine Lactationsatrophie des Uterus zeigten. HALBAN vermutet deshalb — u. E. mit Recht —, daß in diesen Fällen die Galaktorrhö ebenso wie die Amenorrhö und Lactationsatrophie auf einen Ausfall der Ovarialfunktion zurückzuführen seien.

Wir selbst haben ein paarmal Fälle beobachtet, wo ohne ausgesprochene Galaktorrhö jahrelang nach dem Abstillen unmittelbar prämenstruell, also mit dem Blütstadium des Corpus luteum zusammenfallend eine Brust, — doppel-seitig habe ich die Erscheinung nie beobachtet — colostrale Flüssigkeit abzusondern begann.

Das Säugegeschäft hat nicht selten noch andere Erkrankungen oder Störungen im Bereich der Brustdrüsen zur Folge. Daher gehören vor allem die Rhagadenbildung der Brustwarze, ferner die Mastitis.

*Rhagadenbildung* — eine in etwa einem Drittel aller Fälle und vorwiegend im Beginn des Säugegeschäfts auftretende Komplikation — stellt sich dar entweder in Form kleiner linearer Risse oder unregelmäßig begrenzter Erosionen der Warzenepidermis, in deren Weiterentwicklung es aber zur Bildung tiefer, ins Corium vordringender Fissuren und Ulcera kommen kann. Schlimmer noch als diese an der Warzenkuppe sitzenden Rhagaden sind die an der Warzenbasis sich entwickelnden sichelförmigen Fissuren, aus denen leicht klaffende

<sup>1)</sup> Genaueres bei A. SEITZ: Arch. f. Gynäkol. Bd. 123. H. 1. 1925, und in dem Abschnitt von v. PFAUNDLER.

Risse mit verdickten Rändern werden, die gelegentlich so tief sind, daß man die Warze wie in einem Scharnier abklappen kann. Bisweilen ist es sogar bei Fortsetzung des Säugegeschäfts zu einer völligen Abtrennung der Warze gekommen (MARFAN).

Für die Pathogenese der Rhagadenbildung spielen einmal individuelle Unterschiede der Widerstandsfähigkeit der Warzenhaut, dann aber auch Fehler der Warzenpflege und schließlich Fehler der Stilltechnik wie Eigentümlichkeiten des Kindes eine Rolle. Es ist eine allgemein bestätigte klinische Erfahrung, daß besonders die zartempfindliche Warzenhaut heller Blondinen und Rothaariger zu Rhagadenbildung disponiert und andererseits feststehend, daß durch systematische Abhärtung<sup>1)</sup> eine derartige Warzenhaut sogar widerstandsfähiger werden kann als die unabgehärtete, aber sprödere Haut dunkler Individuen. Aber auch eine primär resistente Warzenhaut kann durch Fehler der Stilltechnik, namentlich ungenügendes Mitfassen des Warzenhofes beim Anlegen, feuchte Verbände der Brüste in den Stillpausen oder durch kräftig zubeißende Kinder geschädigt werden. Die Mittel zur Abhilfe bieten nur klinisches Interesse.

Rhagadenbildung gestaltet den Stillakt häufig außerordentlich schmerzhaft und wirkt dadurch gelegentlich auf den allgemeinen Zustand der Säugenden schädlich. Aber auch unabhängig von solchen Verletzungen gibt es eine *Hyperästhesie der Brustwarzen*, die das Stillen zur Tortur machen kann und natürlich auf den Stillwillen ungünstig einwirkt. Die Erfahrung, daß diese Hyperästhesie im allgemeinen nur bei von vornherein stillunwilligen und neurotischen Frauen vorkommt, gibt Hinweise auf ihre Pathogenese.

Die ernsteste Schädigung, die das Säugegeschäft für die Brust im Gefolge haben kann, ist wohl die *Mastitis*, die in verschiedenen, nicht nur nach ihrer klinischen Wertigkeit, sondern auch pathologisch zu trennenden Erscheinungsformen auftritt.

Die Form, die namentlich im Beginn der Säugeperiode am häufigsten beobachtet wird, später dagegen nur bei erzwungener Unterbrechung des Stillgeschäftes oder beim Abstillen auftritt, ist die *Stauungsmastitis*. Der Name drückt treffend das physiologisch-pathologische Geschehen aus. Daß allein die Stauung des Sekretes bei ungenügender oder unregelmäßiger Entleerung der Brust zur Entzündung führen kann (SCHILLER u. a.), ist durchaus nicht verwunderlich und beruht einzig darauf, daß in dem stagnierenden Sekret die in den äußeren Milchgängen stets vorhandenen Eitererreger (meist Staphylokokken) zu wuchern beginnen. Man kann geradezu sagen, diese Eitererreger bleiben für gewöhnlich nur deshalb harmlos, weil sie durch die regelmäßige Sekretentleerung immer wieder weggeschwemmt werden, ehe sie in dem ihnen zusagenden Nährboden eine bedrohliche Vermehrung oder Virulenzsteigerung erfahren haben. Diese Erscheinung ist ja in der Pathologie nicht ohne Analogie; wir kennen sie eigentlich von allen Hohlorganen (Mundhöhle, Darm, Gallenblase, Harnblase usw.). Es handelt sich prinzipiell um denselben Vorgang, der bei der *Retroflexio uteri gravidarum* zur schweren Blaseninfektion führt. Die hier entwickelten Anschauungen unterscheiden sich prinzipiell von älteren Darstellern (v. ANGERER, BUMM usw.) dadurch, daß sie die Mitwirkung von Bakterien als wesentlich ansehen.

Mit der beste Beweis für die Richtigkeit der hier vorgetragenen Auffassung ist die Tatsache, daß aus der Stauungsmastitis, wenn nicht alsbald die völlige und regelmäßige Sekretentleerung erzwungen wird, leicht eine echte *parenchymatöse Mastitis* durch Eindringen der Infektionserreger aus den Milchgängen in das Parenchym der Brust selbst sich entwickelt. Vom pathologisch-physio-

<sup>1)</sup> Solche Abhärtung hat aber nur durch Waschungen mit kaltem Wasser und leichtes Frottieren zu geschehen. Die vielfach verordneten Alkoholeinreibungen machen dagegen die Warzenhaut nur spröde, schaffen also geradezu eine Disposition zur Rhagadenbildung.

logischen Standpunkte aus existiert zwischen den beiden Formen überhaupt keine scharfe Grenze; ihre Unterscheidung ist nur aus klinischen Bedürfnissen heraus berechtigt.

Eine dritte Form, die *Mastitis interstitialis sive phlegmonosa*, ist in ihrer Entstehung prinzipiell von den bisher geschilderten Formen verschieden. Ihr Ausgangspunkt sind fast immer Rhagaden oder mindestens kleine Verletzungen des Oberflächenepithels der Brustwarzen, von denen aus die immer vorhandenen Eitererreger auf dem Lymphwege in das Mammargewebe eindringen. Man findet auf Schrunden ja stets den *Staphylococcus pyogenes aureus* (BUMM), gelegentlich auch die verschiedensten anderen Keime, unter denselben Streptokokken und Gonokokken (SARFERT), Pneumokokken, *Pyocyaneus*. In manchen Fällen ist unzweifelhaft die erkrankte Mundhöhle des Kindes als Überträger der entzündungserregenden Bakterien festgestellt worden. Nach unseren eigenen Beobachtungen sind die Hände der Stillenden die häufigste und gefährlichste Infektionsquelle, die sich nur durch peinlichste Asepsis des Stillgeschäfts ausschalten läßt. Als Folge der Verbreitung der Entzündungserreger auf dem Lymphwege beobachtet man fast regelmäßig eine Schwellung der axillaren Drüsen, in denen die Abwehr meistens gelingt; anderenfalls kann es zur Allgemeininfektion mit tödlichem Ausgang kommen. Entsprechend der Schwierigkeit, die einmal eingedrungenen Infektionserreger aus dem erkrankten Organ zu entfernen — die Sekretentleerung nützt hier ja nichts —, ist diese Form der Mastitis durch größere Neigung zur Suppuration mit Bildung vielbuchtiger Absceßhöhlen und ihrer verschiedensten Folgeerscheinungen (Milchfisteln, Milhcysten, Milchsteine) ausgezeichnet<sup>1)</sup>. Als eine wichtige Folge des Säugegeschäftes sei auch die *Syphilis der Mamma* erwähnt, die allerdings auch durch libidinöse Saugakte oder Bisse eines luetischen Mannes zustande kommen kann.

Ganz kurz sei schließlich auf die Tatsache hingewiesen, daß auch das Mammacarcinom in Brüsten, welche für das Säugegeschäft verwendet wurden, häufiger sich entwickelt als in den Brüsten nulliparer Frauen.

## II. Rückwirkung des Säugens auf den erkrankten mütterlichen Organismus.

Die hier auftauchenden Fragen sind insofern von großer Bedeutung, als es sich um die Kontraindikationen des Stillens handelt. Darüber hinaus wird die Frage zu erwägen sein, ob etwa durch die Säugetätigkeit als solche Erkrankungen des mütterlichen Organismus erzeugt werden können. Angesichts dessen, was wir schon im physiologischen Teil über die relativ sehr geringfügige Einwirkung der Säugetätigkeit auf die verschiedensten Organsysteme erwähnt haben, darf von vornherein erwähnt werden, daß diese *zweite Frage zu verneinen ist*. Anders steht es natürlich mit der Frage, wie etwa ein schon erkrankter oder wenigstens in seiner Widerstandsfähigkeit herabgesetzter Organismus im ganzen oder hinsichtlich einzelner Organsysteme auf das Säugen und besonders auf eine lange fortgesetzte Stilltätigkeit reagiert.

Betrachten wir der guten Übersicht wegen wieder die einzelnen Organsysteme, so ist zunächst hinsichtlich des Herzgefäßapparates zu sagen, daß die Säugetätigkeit als solche niemals instande ist, dieses Organsystem zu schädigen; höchstens auf dem Umwege über eine durch das Stillen erzeugte Mastitis und daran sich anschließende Sepsis könnte das ausnahmsweise einmal der Fall sein. Aber auch Erkrankungen des Herzens und der Gefäße werden durch die Säuge-

<sup>1)</sup> Einzelheiten darüber bei v. JASCHKE: Biologie und Pathologie der weiblichen Brust, in dem Handb. v. HALBAN-SEITZ, Bd. V. 1926. Dort ist auch die Frage der chronischen Mastitis behandelt, die wir hier wegen ihres zweifelhaften Zusammenhangs mit dem Säugegeschäft unberücksichtigt lassen.

tätigkeit höchst selten so beeinflußt, daß daraus eine Gegenanzeige gegen das Stillen abgeleitet werden könnte. Nach den Ausführungen auf S. 661 kann man von vornherein annehmen, daß ein schädlicher Einfluß nur auf dem Umweg über Blutdruckschwankungen oder neurogene Schwankungen der Herzschlagfolge oder Herzkraft möglich ist. Die klinische Erfahrung stimmt mit diesen Erwartungen gut überein. Herzkrankte Frauen, welche Schwangerschaft und Geburt gut überstanden haben, werden im allgemeinen durch die geringen Ansprüche, die der Stillakt selbst an die Herzkraft stellt, nicht weiter beeinflußt. Das gilt gemeinhin für alle chronischen Erkrankungen des Herzmuskels und der Gefäße, einschließlich der Thrombose wie auch von allen kompensierten Herzklappenfehlern. Anders liegen die Dinge nur in den recht seltenen Fällen einer akuten Herzmuskelsuffizienz, wie sie ja bei klappenkranken Herzen unmittelbar nach der Geburt sich einstellen kann, ebenso bei einer septischen Endokarditis, einer akuten Perikarditis, einer Lungenembolie mit Lungeninfarkt — kurz gesagt bei Zuständen, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. Hier könnten in der Tat die mit dem Anlegen des Kindes verbundenen körperlichen Bewegungen, Blutdruckschwankungen, psychische Erregung eine ernste Verschlimmerung, ja selbst unmittelbare Lebensgefahr provozieren. Aber selbst in dieser Lage wird viel auf die besonderen Umstände des Einzelfalles ankommen. Die stillunwillige Mutter wird *ceteris paribus* gefährdeter sein als eine dem Anlegen mit stiller Freude oder völligem Gleichmut entgegensehende Frau. Der Beginn der Lactationsperiode mit seinen vielfach zu beobachtenden Erschwerungen des Stillgeschäftes durch Hypogalaktie, Schwergiebigkeit der Brust, Schmerzhaftigkeit des Anlegens, Ungeschicklichkeit, Saugschwäche, Trinkfaulheit des Kindes und ähnliches ist sicher anders zu beurteilen, als eine spätere Periode der Säugefähigkeit. Ebenso darf nicht verkannt werden, daß länger fortgesetztes Stillen auf dem Umwege über allgemeine Kräftekonsumption auch einmal auf einen bis dahin völlig leistungsfähigen, wenn auch erkrankten Herzgefäßapparat von nachteiligem Einfluß sein kann. Es handelt sich aber immer um seltene Ausnahmefälle, so daß also im allgemeinen eine Kontraindikation gegen das Säugegeschäft aus dem Vorhandensein irgendeiner chronischen Herzgefäßerkrankung nicht zu entnehmen ist.

Hinsichtlich des *Respirationsapparates* liegen die Verhältnisse wesentlich anders. Hier sind es gerade die akuten Erkrankungen, deren Verlauf im allgemeinen durch das Säugegeschäft nicht beeinflußt wird; höchstens bei einer ausgedehnten, mit schwerer Störung der Herztätigkeit einhergehenden Pneumonie oder Pleuritis, bei ausgedehntem Lungeninfarkt kann das Stillen wegen der unvermeidlichen Blutdruckschwankungen Gefahr bringen. Es leuchtet aber ein, daß auch hier nicht eigentlich die Erkrankung der Respirationsorgane, sondern nur die augenblickliche, aus dem drohenden Versagen der Herzkraft resultierende Lebensgefahr die Kontraindikation gegen das Anlegen des Kindes darstellt.

Eine besondere Stellung in den Erkrankungen der Respirationsorgane nimmt die *Lungentuberkulose* ein, die durch das Säugegeschäft oft recht augenfällig ad peius beeinflußt wird. Aber auch hier ist es nicht so, daß man einfach sagen kann: bei jeder Tuberkulose ist das Stillen eo ipso gefährlich und daher zu unterlassen, sondern es kommt auch da wieder auf die Form und das Stadium der Erkrankung, andererseits vor allem auf die Dauer der Säugefähigkeit an.

Es blieb der neuesten Zeit vorbehalten, in diesen Fragen zu klaren Ergebnissen zu kommen, während die Ärzte des 19. Jahrhunderts eine vielfach geradezu kontradiktorische Haltung einnahmen. Neben Autoren (PORTAL, ROSER, ELLINGER), die das Stillen geradezu als eines der wichtigsten Mittel zur Heilung der Lungentuberkulose ansahen, traten seit GRISOLLE (1850) immer zahlreicher

andere Ärzte auf, die gegenteils mit VIRCHOW (1870) zu dem Schluß kamen, „daß das Säugen zu den gefährlichsten gelegentlichen Ursachen eines deletären Verlaufes der Phthise gehört“. So wie der Satz von VIRCHOW geschrieben wurde, ist er zweifellos auch heute noch richtig, während wir seine vielfach beliebte Verallgemeinerung gleich anderen modernen Autoren nicht für erlaubt halten. Denn in der modernen Literatur finden sich zahlreiche Beobachtungen — ich nenne neben eigenen Erfahrungen nur so sachkundige Autoren wie SCHLOSSMANN, NOEGGERATH u. a. —, aus denen zweifelsfrei hervorgeht, daß gelegentlich auch tuberkulöse und tuberkuloseverdächtige Frauen das Stillen gut vertragen haben. Aber eins darf dabei nicht übersehen werden: akute Lungentuberkulosen werden durch das Säugen so gut wie immer verschlimmert, oft in derart rapider Weise, daß der tödliche Verlauf der Erkrankung durch nichts mehr aufzuhalten ist, während bei inaktiven Prozessen einmal die Dauer der Säugetätigkeit, dann aber auch ganz besonders die Zeit, die seit Inaktivieren des Lungenprozesses verstrichen ist, eine Rolle spielt. Die praktische Erfahrung hat gelehrt, daß Frauen mit schon mindestens 1—2 Jahre völlig ruhenden und von vornherein nicht zu ausgedehnten Prozessen das Stillen, und zwar selbst bis zu einer Dauer von 6 Monaten, gut vertragen haben, andererseits aber sind ebenso häufig freilich Fälle beobachtet, in denen auch ganz ruhende Prozesse bei über 4—6 Wochen anhaltender Stilltätigkeit wieder aufflackerten und bei trotzdem fortgesetztem Säugen eine rasch zum Tode führende Propagation erfuhren. Das ist natürlich für das praktische Handeln von außerordentlicher Wichtigkeit. Man wird daraus einerseits den Schluß ziehen dürfen, daß die für das Gedeihen des Kindes so wichtige natürliche Ernährung an der Brust der eigenen Mütter bei akuten Lungenprozessen unter allen Umständen zu unterlassen sei, bei sicherlich inaktiven Herden dagegen mindestens in den ersten wichtigsten Lebenswochen des Kindes das Anlegen gestattet sei. Darüber hinaus wird eine Säugetätigkeit nur dann verordnet werden können, wenn eine dauernde Überwachung der Mutter von sachverständigster Seite möglich ist.

Über die *Erkrankungen der verschiedensten anderen Organsysteme* können wir uns sehr kurz fassen. Es gibt so gut wie keine, die durch das Säugegeschäft in charakteristischer Weise beeinflußt würde. Trotzdem kann durch besondere Umstände des Einzelfalles einmal mindestens die Möglichkeit einer mit dem Säugegeschäft zusammenhängenden Verschlimmerung gegeben sein. Das würde z. B. bei drohender Perforation eines Ulcus ventriculi, einer akut erkrankten Appendix, unmittelbar nach schweren intestinalen oder intraabdominellen Blutungen od. dgl. der Fall sein.

Auch hinsichtlich der allgemeinen *Infektionskrankheiten* einschließlich des Puerperalfiebers, sowie über die verschiedensten *Stoffwechselerkrankungen* läßt sich ganz kurz sagen, daß das Säugegeschäft auf den Verlauf der Erkrankung im allgemeinen ohne Einfluß ist. Trotzdem ist nicht zu leugnen, daß bei jeder dieser Erkrankungen ein namentlich länger fortgesetztes Stillen auch einmal schädlich wirken kann. Das hängt aber viel weniger von dem Vorhandensein dieser oder jener Erkrankung ab als vielmehr von dem gesamten Kräftezustand der Frau. Von diesem Gesichtspunkte aus wird man z. B. auch bei Cholera, Typhus exanthematicus, Anthrax, Tetanus, bei akuter Septicämie und ähnl. das Säugegeschäft selbstverständlich abbrechen müssen, ganz abgesehen davon, daß das schon im Interesse des Kindes häufig notwendig ist<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Bei der äußersten, dem Verf. auferlegten Raumbeschränkung müssen diese prinzipiellen Bemerkungen hier genügen. Für klinisch-praktische Bedürfnisse sei auf die ausführliche Darstellung in des Verf.s „Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen“ (2. Aufl. erscheint 1926 bei Bergmann in München) verwiesen.

# Menopause und Ausfallserscheinungen nach später Kastration.

Von

**O. PANKOW**

Düsseldorf.

Mit 9 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

1. SCHAEFFER: Die Menstruation, in Handb. d. Gynäkol. Bd. III, S. 1. Wiesbaden 1908. — 2. FRAENKEL: Physiologie der weiblichen Genitalorgane, in Biologie und Pathologie des Weibes von HALBAN u. SEITZ. Lief. 4, Bd. I, S. 517. — 3. PLOSS u. BARTELS: Das Weib in der Natur- und Völkerkunde. Bd. II, S. 688. Leipzig: Grieben 1908. — 4. KRIEGER: Die Menstruation. Berlin: August Hirschwald 1869. — 5. BÖRNER: Die Wechseljahre der Frau. Stuttgart 1866. — 6. ASCHNER: Beziehung der Drüsen mit innerer Sekretion zum weiblichen Genitale, in Biologie und Pathologie des Weibes von HALBAN u. SEITZ. Lief. 6, Bd. I, S. 635. — 7. BIEDL: Innere Sekretion. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1913. — 8. HEGAR: Die Kastration der Frau. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge 136.

Die Menopause, das Aufhören der menstruellen Tätigkeit, erfolgt in unserer Breite am häufigsten zwischen dem 45. und 50. Lebensjahre. Nach SCHÄFERS<sup>1)</sup> Berechnung aus 903 Fällen hören die Menses

vor dem 40. Jahre in	3,50%
im 40.—44. „ „	20,5%
„ 45.—49. „ „	44,19%
„ 50.—54. „ „	30,01%
und „ 55.—57. „ „	1,64%

auf. Durchschnittlich ergab sich aus all seinen Fällen zusammen ein Alter von  $47\frac{1}{4}$  Jahren. L. MAYER<sup>2)</sup> fand unter 824 Fällen ein Durchschnittsalter von 47,03 Jahren.

Bei manchen Frauen hört, auch ohne daß eine erkennbare Erkrankung des Gesamtorganismus, der Ovarien oder des Uterus vorliegt, und auch ohne daß eine Geburt, an die sich manchmal eine dauernde Amenorrhöe anschließt, vorausgegangen ist, die menstruelle Tätigkeit bereits in frühen Jahren auf. Umgekehrt kann sich andererseits der Eintritt der Menopause ganz außerordentlich verzögern. Wir haben das als Familienerscheinung einmal in folgendem Falle beobachten können:

Frau B., 63 Jahre alt, kommt in die Sprechstunde, weil die noch ganz regelmäßig vierwöchentlich auftretenden Menses, die jedesmal 2—3 Tage dauern, in den letzten Jahren mit zunehmendem Abspannungsgefühl verbunden sind und sie jedesmal sehr schwächen. Sie gibt an, daß die Mutter ihre Periode erst im hohen Alter nach dem 60. Jahre verloren habe und daß die Menopause bei ihrer noch lebenden älteren Schwester erst im 64. Jahre eingetreten sei. Bei beiden Schwestern hatte die Menstruation im 14. Lebensjahre begonnen.

<sup>1)</sup> S. zusammenfassende Darstellungen Nr. 1.

<sup>2)</sup> S. zusammenfassende Darstellungen Nr. 4.

Daß in solchen Fällen noch völlig funktions-, d. h. konzeptionsfähige Eier produziert werden können, zeigen die seltenen Fälle von Schwangerschaften bei Frauen in den sechziger Jahren. Eine Gesetzmäßigkeit in dem Sinne, daß ein frühes Einsetzen der Menstruation auch ein frühes Eintreten der Menopause und umgekehrt eine verspätete Menarche auch ein späteres Erlöschen der Periode zur Folge habe, besteht nicht. Vielmehr ist der Beginn der Menopause ganz unabhängig von der Zeit des Einsetzens der Menstruation. SCHÄFER gibt darüber folgende Tabelle:

Erste Periode im Alter von	Nach L. Mayer		Nach Schaeffer	
	Zahl der Fälle	Durchschnittsalter der Menopause	Zahl der Fälle	Durchschnittsalter der Menopause
I. 11—13 Jahren . . . . .	100	46,33 Jahre	54	48,17 Jahre
II. 14—17 „ . . . . .	443	47,19 „	362	47,11 „
III. 18—32 „ . . . . .	179	46,81 „	210	47,51 „
IV. Ohne Angabe d. 1. Periode .	—	—	277	47,09 „
Summa	722	47,03 Jahre	903	47,26 Jahre

Wieweit klimatische Einflüsse den Eintritt der Menopause beeinflussen, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen, da die Angaben sich darüber widersprechen. Im allgemeinen ist die Auffassung verbreitet, daß im heißen Klima die Menopause früher eintritt. So soll das Erlöschen der menstruellen Tätigkeit in Indien meist zwischen dem 30. und 35. Jahre erfolgen. Demgegenüber hat aber MARSCHALL<sup>1)</sup> für die Weiber der Todas in Indien angegeben, daß sie durchschnittlich erst mit 37,4 Jahren aufhörten, Kinder zu gebären, führt aber in seiner Tabelle auch Frauen an, die noch mit 40, 43, 48 und sogar noch mit 53 Jahren geboren haben. Ebenso fand JÄGER<sup>1)</sup>, daß Frauen der *Nayer*-Kaste in Indien bis zum 40. und selbst bis zum 45. Jahre fruchtbar bleiben. Für die Türken gibt OPPENHEIM<sup>1)</sup> das Aufhören mit 30 Jahren an, dagegen fand ROUVIER<sup>1)</sup> in Syrien ein Durchschnittsalter von 45 Jahren und bei den arbeitenden Klassen sogar von 40—50 Jahren. Von den Frauen in Kuba berichtet RAMON DE LA SAGRA<sup>1)</sup>, daß sie sogar bis zum 50. Lebensjahre fruchtbar bleiben. Für Italien hat MANTEGAZZA<sup>1)</sup> festgestellt, daß die Menopause in Süditalien später eintritt als in Mittel- und Norditalien. Er kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß das wärmere Klima die Cessatio mensium hinauszuschieben scheine.

Die Angaben über die Bedeutung klimatischer Einflüsse auf das Eintreten der Menopause sind also noch sehr widersprechend.

Die Zahl der durchgemachten Geburten ist nach unseren Beobachtungen für die Frage der Menopause ohne Bedeutung. Wir haben einen Unterschied zwischen Nullipara, Ein-, Zwei- und Mehrgebärenden an unserem Material nicht beobachten können. Auch die sozialen Verhältnisse scheinen für die Frage des Eintritts der Menopause nicht von Belang zu sein. Die Annahme, daß bei den schlechtsituierten Angehörigen niederer Klassen die Regel früher aufhöre, als bei den gutsituierten der höheren Gesellschaftskreise, trifft nach einer Statistik von KRIEGER<sup>2)</sup> nicht zu. Es trat die Menopause bei den Angehörigen der niedrigen Stände im 46,98. und bei den Angehörigen der höheren Stände im 47,41. Jahre auf.

Der Eintritt der Menopause ist meist kein plötzlicher. Die Menstruation erfährt vielmehr in den meisten Fällen schon vorher deutliche Veränderungen, die auf eine Umstellung der Ovarialfunktion hindeuten. Schon die bekannte Abnahme der Fruchtbarkeit in den Jahren vor dem Einsetzen des eigentlichen Klimakteriums läßt annehmen, daß die volle Ausreifung der Eier zur Befruchtungs-

<sup>1)</sup> S. zusammenfassende Darstellungen S. 669, Nr. 3.

<sup>2)</sup> S. zusammenfassende Darstellungen S. 668, Nr. 4.

fähigkeit herabgesetzt ist, und man könnte diese Erscheinung bereits als eines der frühesten klimakterischen Symptome ansehen. Veränderungen in den Reifungsvorgängen der Follikel, in der Bildung der Corpora lutea und in der Ausscheidung ihrer spezifischen Hormone sind es auch, die die Unregelmäßigkeiten des menstruellen Ablaufes selbst bedingen, die vor Einsetzen der Menopause in den Wechseljahren so häufig zu beobachten sind. Im einzelnen ist der Ablauf des Klimakteriums und die Art des Eintretens der Menopause sehr verschieden.

Bei manchen Frauen versickert die menstruelle Blutung allmählich, indem die Gesamtmenge des Blutabganges von Periode zu Periode geringer wird. Dabei werden dann die intermenstruellen Pausen meist allmählich länger, 6—10 bis 12 Wochen und mehr, bis die Menstruation schließlich ganz aufhört. Häufiger ist der Ablauf jedoch so, daß die Pausen zwischen den Perioden sich verkürzen und daß der Blutabgang selbst dabei verstärkt ist. Zuweilen sind die Pausen dabei so kurz, 8—10 Tage, und der Blutverlust so groß, daß der ganze Zustand nicht mehr als physiologisch angesehen werden kann und daß ein künstliches Aufhören der Menstruation herbeigeführt werden muß, wenn die Frauen vor dauerndem Schaden bewahrt werden sollen. Nicht selten aber ist der menstruelle Ablauf vor Eintreten der Menopause ein ganz unregelmäßiger, in dem kürzere und längere — selbst monatelange — Pausen sich abwechseln und die Blutgänge selbst bald schwächer, bald heftiger erfolgen. Diese Änderungen in dem menstruellen Ablauf vor dem eigentlichen Einsetzen der Menopause sind mit einer Reihe von körperlichen, nervösen und psychischen Erscheinungen verbunden, die manchmal schon vor Einsetzen der Menopause, oft aber auch erst in ihr ihren Höhepunkt erreichen.

Die Zeit vor der eigentlichen Menopause bezeichnen wir als die *Wechseljahre* oder das *Klimakterium*. Seine Dauer ist individuell großen Schwankungen unterworfen, durchschnittlich aber mit einem Jahre zu berechnen. Die Begleiterscheinungen des Klimakteriums verschwinden in der Menopause allmählich wieder, während die rein anatomischen Rückbildungsvorgänge der Geschlechtsorgane fortschreiten und ohne scharfe Grenzen in die senilen Veränderungen übergehen.

## I. Die anatomischen Veränderungen der Geschlechtsorgane in der Menopause.

### 1. Ovarien.

Am wichtigsten von den Veränderungen der Geschlechtsorgane sind die des Ovariums als des übergeordneten Organs, von dessen funktionellem Stillstand erst die Umbildung der übrigen Geschlechtsteile abhängig ist. Hat die Menstruation dauernd und nicht nur vorübergehend ausgesetzt, wie das im Klimakterium manchmal in monatelangen Pausen der Fall sein kann, dann findet eine Ausstoßung von reifen Eiern und eine Bildung der Corpora lutea nicht mehr statt. Follikel lassen sich dagegen überall verstreut hier und da noch nachweisen. Sie machen auch vereinzelt noch Ansätze zur Reifung durch und vergrößern sich. Zu einer regelrechten Ovulation und zur Bildung eines Corpus luteum kommt es jedoch nicht mehr. Die Follikel bilden sich vielmehr zurück, werden atretisch oder bleiben stellenweise auch in Form kleiner Cysten erhalten [s. Abb. 288<sup>1)</sup>]. Für gewöhnlich verschwinden auch diese nach und nach vollkommen. Die Albuginea erfährt eine Verdickung. Die Follikelzone schrumpft, läßt sich aber noch lange durch eine mehr gelbliche oder weißgelbe Farbe von der Zona vasculosa unter-

<sup>1)</sup> BÖSHAGEN: Über die verschiedenen Formen der Rückbildungsprodukte der Eierstocksfollikel und ihre Beziehungen zu den Gefäßveränderungen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 53.

scheiden. Aber auch die Markzone selbst wird derber, bindegewebiger und schrumpft ebenso wie die Follikelzone zusammen, für die zum Teil Veränderungen an den Gefäßen verantwortlich zu machen sind. Diese zeigen charakteristische Bilder, die teils als eine echte Atherosklerose, teils als eine sog. Ovulationssklerose<sup>1)</sup> zu deuten sind. Die sog. Ovulationssklerose entsteht dadurch, daß bereits während der Geschlechtsreife die Muscularis der Media und besonders in der Umgebung reifender Follikel schwindet und dafür das die Media durchsetzende elastische Gewebe, das normalerweise eine zarte *Elastica externa* und eine starke *Elastica interna* bildet, hypertrophisch die Media ersetzt und schließlich in krümelige Massen zerfällt, die dann von dem umgebenden Bindegewebe durch-



Abb. 288. 48jähr. Frau; letzte Regel vor 5 Jahren. Durchschnitt durch das kleine höckerige Ovarium. Zahlreiche *Corpora albicantia*. Primordialfollikel sind nicht mehr vorhanden. Man sieht eine Reihe cystisch entarteter Follikel.

wachsen und teilweise auch vollständig resorbiert werden. Zu diesen Veränderungen gesellen sich dann im höheren Alter, besonders in der Menopause, die echten atherosklerotischen Prozesse hinzu. Diese Störungen in der Gefäßversorgung der Eierstöcke und die Schrumpfungsvorgänge in dem Follikelapparat führen schließlich dazu, daß der Eierstock ein kleines, dünnes, bohnengroßes, höckeriges Gebilde darstellt, das sich derb anfühlt.

## 2. Tube.

In der Eileiterwand wird die Muskulatur mehr oder minder durch Bindegewebe ersetzt, bis schließlich in hohem Alter ein vollständiger Muskelschwund zu konstatieren ist. Hand in Hand damit geht eine Verstreichung der Schlingen der Tube und eine Verkürzung und Verdünnung des ganzen Tubenrohres. An diesen Schrumpfungsvorgängen, durch die das ganze Lumen der Tube verengt wird, nimmt auch die Schleimhaut teil. Ihre Falten werden kleiner und plumper. Die Seitenverästelungen verschwinden mehr und mehr und das Stroma wird

<sup>1)</sup> SOHMA: Über die Histologie der Ovarialgefäße usw. Arch. f. Gyn. Bd. 84, S. 377. 1908.

bindegewebiger (s. Abb. 289). Die Flimmerung der Epithelzellen verschwindet ebenfalls nach und nach und zwar in umgekehrter Richtung wie sie entstanden ist: vom Uterus nach dem abdominalen Ende zu, wo sie im Pavillon noch in hohem Alter (so von HÖHNE bei einer 70jährigen Frau) gefunden worden ist. Auch die Sekretionszellen verschwinden nach und nach, das ganze Epithel flacht sich mehr und mehr ab und gewinnt ein plattes, kubisches, sogar endothelartiges Aussehen. Stellenweise können die Epithelien völlig zu Grunde gehen. Die epithelentblößten Wände legen sich aneinander, verschmelzen und haben so eine mehr oder minder ausgedehnte Obliteration des Eileiters zur Folge.



Abb. 289. 49 Jahre alt, letzte Menses vor 8 Monaten. Schnitt aus der Pars isthmica der Tube.

### 3. Uterus.

Die Gebärmutter macht in der Menopause ebenfalls eine fortschreitende Verkleinerung durch, wobei die Wölbung der Vorder- und Hinterwand und die kantigen Vorbuchtungen der Seiten abgeflacht werden. Ebenso wie in der Tube schwinden auch im Uterus die Muskelfasern mehr und mehr und werden durch Bindegewebe ersetzt. Das geht um so rascher vor sich, je größer die Zahl der überstandenen Partus war. Je größer die Zahl der vorausgegangenen Geburten, um so größer ist durchschnittlich bereits vor Eintritt in die Menopause der Gehalt des Uterus an Bindegewebe. Daß hierbei große individuelle Schwankungen vorkommen, zeigen die Abb. 290 und 291. Die Gefäße der Uteruswand zeigen ebenso wie die der Ovarien schwere Veränderungen, die auch hier teilweise als echte Atherosklerose, teilweise als Graviditätssklerose<sup>1) 2)</sup> angesehen werden müssen. Bei der echten Sklerose sieht man in erster Linie eine Aufspaltung der *Elastica*

<sup>1)</sup> PANKOW, Graviditäts-, Menstruations- u. Ovulationssklerose usw. Arch. f. Gynäkol. Bd. 80, S. 271, 1906.

<sup>2)</sup> SZASZ-SCHWARZ, Recherches sur les altérations etc. Rev. de gynec. Bd. 7, S. 573. 1903.

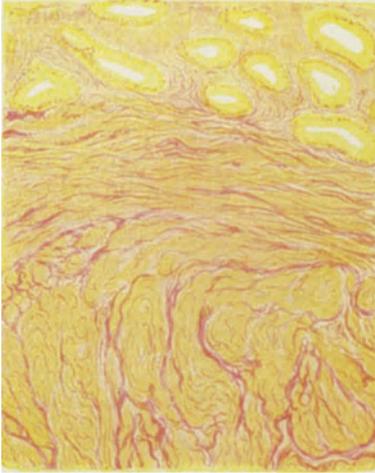


Abb. 290. Uterus einer 40jährigen Frau, die vier Geburten, die letzte vor 8 Jahren, durchgemacht hat und seit 2 Jahren alle 3 Wochen (8–10 Tage lang) blutet. Muskulatur stark überwiegend.

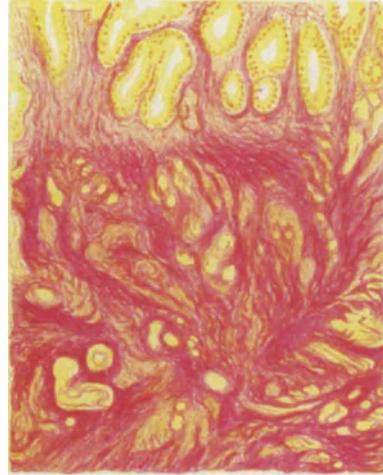


Abb. 291. Uterus einer 41jährigen Frau, die fünf Geburten, letzte vor 3 Jahren, durchgemacht hat und alle 4 Wochen regelmäßige Menses von 3–4 Tagen Dauer mit mäßigem Blutverlust hatte. Der Uterus wurde wegen Totalprolaps exstirpiert. Das Bindegewebe überwiegt sehr stark die Muskulatur.

interna und eine Anbildung neuer elastischer Streifen in der sich verdickenden Intima und daneben bei vorgeschrittenen Fällen Nekrosen und Verkalkungen in der Muscularis (s. Abb. 292). Diese Veränderungen spielen sich hauptsächlich in den Gefäßrohren der äußeren Wandschichten ab. Die Kalkablagerungen nehmen in fortschreitendem Alter oft so erheblich zu, daß man schon im Röntgen-

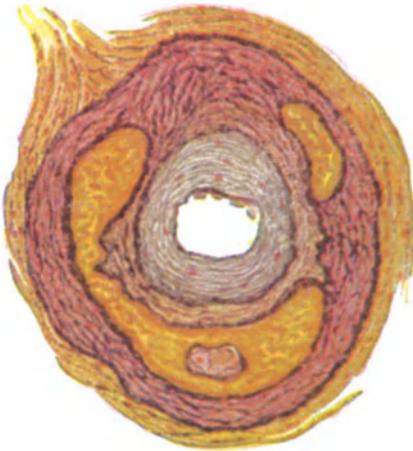


Abb. 292. Echte Atherosklerose aus dem Uterus einer 62jährigen Virgo mit Aufsplitterung der Intima, Vermehrung der elastischen Fasern und verwaschener Kernzeichnung der Menstruation mit großen Kalkablagerungen.

bilde die Verkalkung der Hauptstämme und Äste deutlich erkennen kann (s. Abb. 293). Die als Graviditätssklerose zu bezeichnenden Umbildungen der Gefäße bieten ein mannigfaltiges Bild und sind verschieden in den Arterien und in den Venen. Bei den Arterien spielt sich die Graviditätssklerose hauptsächlich in den inneren Wandschichten ab und beruht vor allem in einer elastoiden körnig scholligen Degeneration der Muscularis mucosae. An manchen Stellen sieht man deutlich, wie sich in der zerstörten Gefäßwand durch Umwandlung des Endothels ein neues Gefäßrohr gebildet hat und gelegentlich macht es den Eindruck, als ob mehrere Gefäßrohre ineinander stecken (s. Abb. 294). Gelegentlich findet man auch mitten in der Uterusmuskulatur ähnliche schollige elastoide Bänder, die nur als Reste derartig obturierter Gefäße aufgefaßt werden können. In den Venen dehnt sich die

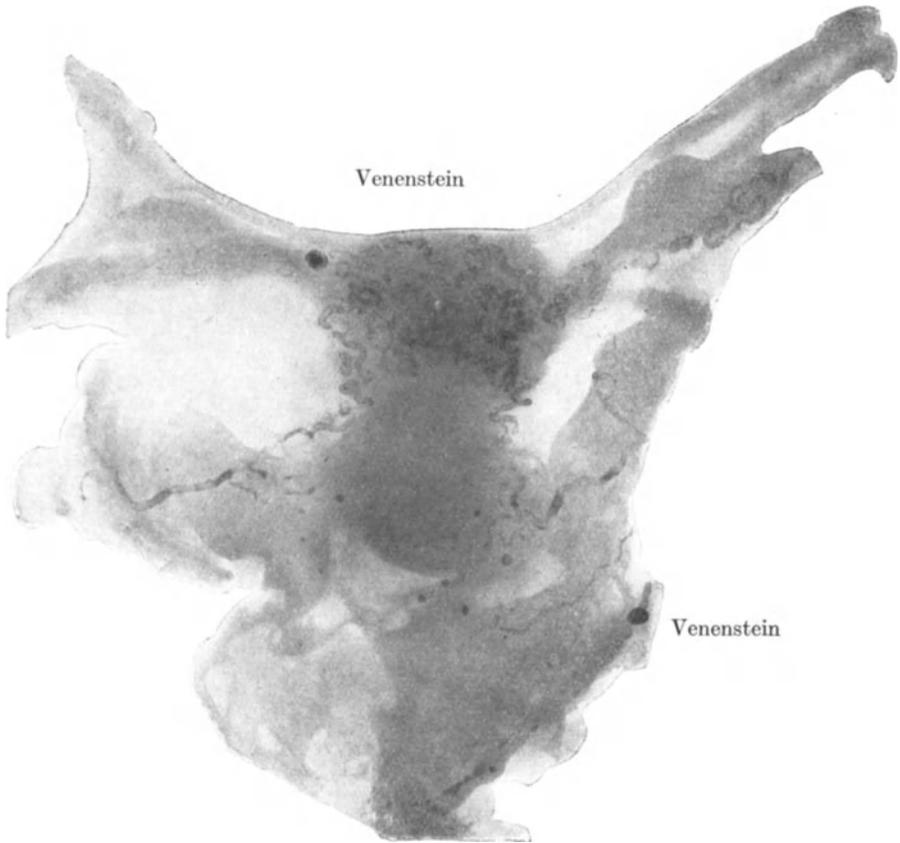


Abb. 293. Präparat von EUGEN FRÄNKEL-Hamburg.



Abb. 294. Graviditätssklerose der Art. uterina. Elastoid körnig schollige Umwandlung der Muscul. medial des alten Gefäßrohres. Es sieht aus, als stächen drei Gefäßrohre ineinander. Färbung: VAN GISON-WEIGERT.



Abb. 295. Venentypus, sternenförmiges Lumen, die Wand größtenteils elastoid umgewandelt.

graviditätssklerotische Umwandlung durch die ganze Wand hindurch aus bis in die äußeren Muskellagen. Entweder stellt dann die ganze Venenwand ein regelloses Gemisch von Muskulatur, Bindegewebe und elastischen Fasern oder Schollen dar,

die dann ein infolge dieser Wandveränderungen oft ganz unregelmäßig geformtes Lumen begrenzen (s. Abb. 295), oder aber man sieht außerhalb des Endothels eine bindegewebige Muskulatur in Polstern gegen das Lumen vorspringen, die nach außen hin und ebenfalls von einer Seite aus bröcklige Schollen oder gequollene Fasern bestehende zirkulär oder sichelförmige elastoide Hülle umgrenzt ist, die direkt in die Muskulatur der Uteruswand übergeht. Mit fortschreitendem Alter in der Menopause finden sich Graviditätssklerose und atherosklerotische Veränderungen vielfach durchmischt nebeneinander.

Durch die Schrumpfung der Wand wird auch die Uterushöhle immer kleiner. Gleichzeitig erfährt die Schleimhaut eine ausgesprochene Umwandlung. Sie wird im ganzen immer dünner und derber. Das Epithel der Oberfläche und

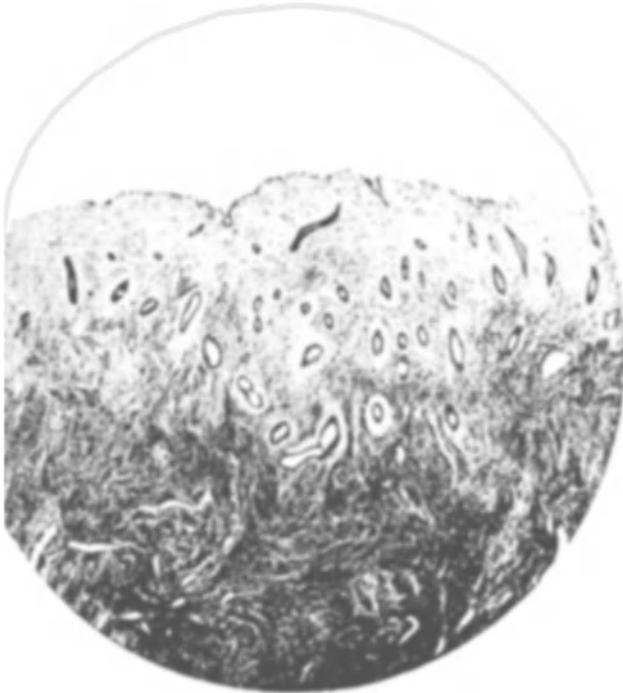


Abb. 296. 48jährige Frau, letzte Regel vor 2 Jahren.

der Drüsen wird niedriger, kubischer, und eine Sekretionstätigkeit ist an ihr nicht mehr nachzuweisen. Im Stroma nehmen die Spindelzellen mehr und mehr zu, und die Drüsen zeigen in ihnen häufig mehr schrägen oder zur Oberfläche parallelen Verlauf. Stellenweise erfahren die Drüsen unter weiterer Abplattung des Epithels eine cystische Umwandlung und es werden deshalb in der Menopause kleine Schleimhautcysten des Uterus nicht selten gefunden (s. Abb. 296). Das Oberflächenepithel verliert seine Flimmerung und zwar meist noch früher als das des Tubenepithels und es wird stellenweise vollkommen abgestoßen. Geschieht das in größerem Umfange und legen sich die epithelentblößten Wände aneinander, so verkleben sie und es kann zu partiellen Obliterationen des Uterus kommen. Man kann das besonders häufig an der engen Stelle des inneren Muttermundes finden. Sezernieren oberhalb dieser Stelle die Drüsen noch, so kann sich dahinter eine Sekretansammlung befinden (Hydrometra). Dringen Bakterien in diese gestauten Massen ein, so kommt es zur Vereiterung und an Stelle der Hydrometra findet sich eine Pyometra.

Auch der Isthmus und die Cervix uteri nehmen an dieser Schrumpfung teil, und gerade im Isthmus kommt es infolge des Epithelverlustes leicht zu Verklebung der Wände und zur Obliteration. Die Folge der Schrumpfung der Cervix ist eine fortschreitende Verkleinerung der Portio, die einen immer kleiner werdenden Zapfen bildet, der schließlich nur noch als eine knopfartige Erhebung gegen das Scheidenumen vorspringt oder sich von diesem gar nicht mehr deutlich absetzt. Auch an der Portio geht dabei häufig das Oberflächenepithel mehr oder minder ausgedehnt verloren. Ist das auch an den angrenzenden Stellen des Scheidengewölbes der Fall, so kommt es auch hier zur Verklebung zwischen Portio und Vagina.

#### **4. Vagina und Menopause.**

Die Scheide erfährt in der Menopause gleichfalls eine Verkleinerung im Sinne einer Verengung und Verkürzung, die nicht in allen Teilen gleichmäßig vorhanden ist und am augenfälligsten im Fundus und im Introitus vaginae in die Erscheinung tritt. Bei der Untersuchung fühlt man deswegen häufig eine Abflachung des Vaginalgewölbes und eine sich trichterförmig nach oben hin verjüngende Scheide, die oftmals ohne scharfe Grenze in die Portio übergeht. Ist die Verengung am Introitus eine besonders starke, so können auch bei Frauen, die mehrfach geboren haben, Untersuchungen und Kohabitationen, die vorher völlig schmerzlos vertragen wurden, zuweilen nur noch unter erheblichen Schmerzen ausgeführt werden. Durch diese Verengung verstreichen allmählich die Falten der Vagina mehr und mehr, bis ein fast völlig glattes Scheidenrohr vorhanden ist, in dem die Papillen der Schleimhaut sich immer mehr abflachen und die Muskulatur mehr und mehr durch elastisches Gewebe oder Bindegewebe ersetzt wird. Ähnlich wie an der Portio treten auch in der Scheide fleckweise oder in stärkerer Ausdehnung Epithelverluste ein, die gewöhnlich am stärksten im Vaginalgewölbe vorhanden sind. An solchen Stellen treten dann die bereits erwähnten Verklebungen zwischen Portio und Scheide ein.

#### **5. Vulva und Menopause.**

Die ganze Vulva erfährt in der Menopause eine Verkleinerung und Erschlaffung. Die großen Labien flachen ab und nehmen durch erheblichen Fettschwund ein runzeliges und trockenes Aussehen an. Die Haare werden grau oder weiß und fallen mehr oder minder aus. Die Haut verdünnt sich, indem auch hier die Hautpapillen deutlich flacher werden. Nimmt in höherem Alter die Atrophie zu, so wird die Epitheldecke immer dünner und die äußere Haut nimmt ebenso wie die äußere Haut der Scheide ein rötlich und weißlich geflecktes Aussehen an, das teils durch das Durchscheinen des Stratus vasculosum der Unterhaut, teils durch kleine subepitheliale Blutungen bedingt ist. Besonders an der Innenseite der großen Labien sieht man öfter derartig fleckige Rötungen, die den ganzen Introitus vaginae wie mit einem dunkelroten Hof umranden können. Auch in der Umgebung der Harnröhre sind derartige fleckige Rötungen nicht selten nachzuweisen. Ebenso wie die großen Labien schrumpfen auch die kleinen, werden kürzer und dünner.

#### **6. Mammae und Menopause.**

An der allgemeinen Rückbildung der Generationsorgane nehmen auch die Brüste teil. Sie werden welk, schlaff, kleiner und das Drüsengewebe schwindet allmählich völlig. Nimmt auch das Fettgewebe an diesem Schwund teil, so bilden die Brüste mehr oder minder tiefer herabhängende Gebilde. Nicht selten aber wird der Drüsengewebsschwund durch Fettansatz ausgeglichen, so daß die Brüste keine erhebliche Formveränderung zu erfahren brauchen. Bei manchen Frauen

tritt sogar ein auffallend starkes Fettpolster auf, das eine Vergrößerung der Brust zur Folge haben kann. Der Warzenhof nimmt bei vorhandener Schrumpfung daran teil und verkleinert sich ebenfalls, wobei eine merkbare Abflachung der Warzen jedoch meist nicht eintritt.

Mit diesen Umwandlungen in den Generationsorganen gehen nun aber auch eine Reihe von Veränderungen im Gesamtorganismus der Frau Hand in Hand.

## II. Verhalten der innersekretorischen Drüsen.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der anderen innersekretorischen Drüsen in der Menopause und nach der Kastration<sup>1)</sup>, weil sie uns zeigen, wie innig die Wechselbeziehungen im ganzen innersekretorischen System sind und wie schwierig dadurch auch die Erklärung der Begleiterscheinungen der Menopause und nach Kastration wird.

### 1. Hypophyse.

Die Entfernung der Keimdrüsen hat regelmäßig deutliche Veränderungen der Hypophyse zur Folge, indem eine erhebliche Gewichts- und Volumenzunahme stattfindet. Histologisch sieht man beim Tier nach der Kastration in der Hypophyse neben einer sehr beträchtlichen Hyperämie eine Zunahme der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen. Ähnliche Veränderungen nach Kastration sind auch beim Menschen nachgewiesen worden. TANDLER und GROSZ<sup>2)</sup> konnten an lebenden Kastraten radiographisch und am skelettierten Schädel auch anatomisch eine Vergrößerung der Sella turcica nachweisen. TANDLER berichtet, daß eine Hypertrophie der Hypophyse nicht nur bei Skopzen und Eunuchen, sondern auch bei kastrierten Frauen anzutreffen sei. RÖSSLE<sup>3)</sup> konstatierte an Fällen, in denen die Ovarien mehrere Jahre vor dem Tode entfernt waren, eine nicht unbedeutende Vergrößerung der Hypophyse. JUTAKA KON<sup>4)</sup> untersuchte die Hypophyse von 6 wegen Uteruscarcinom oder Cysten kastrierten Frauen und fand die Hypophyse von Kastraten um 1—5 cg schwerer als das normale Durchschnittsgewicht beträgt. Auch bei Menschen zeigten sich mikroskopisch eine ziemlich starke Hyperämie und eine bedeutende Vergrößerung und Vermehrung der eosinophilen Zellen.

### 2. Schilddrüse.

Auch an der Schilddrüse ist nach der Kastration eine wenn auch nur geringgradige Hypertrophie beobachtet worden, die allgemein als eine Kompensationserscheinung aufgefaßt wird. Im Klimakterium und in der Menopause ist ebenfalls zuweilen eine deutliche Volumenzunahme der Schilddrüse feststellbar und wird in ähnlicher Weise erklärt. *Daß das Klimakterium eine für die Schilddrüsenfunktion kritische Zeit ist, geht auch aus der Tatsache hervor, daß dann eine erhöhte Disposition zur Basedowkrankung besteht.*

Häufig wird allerdings auch über atrophische Prozesse der Schilddrüse in der Menopause berichtet. TANDLER und GROSZ<sup>2)</sup> beschrieben bei den von ihnen

<sup>1)</sup> S. zusammenfassende Darstellungen Nr. 2, 6 u. 7.

<sup>2)</sup> TANDLER: Untersuchungen an Skopzen. Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 277. — TANDLER u. GROSS: Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wochenschrift 1907, S. 1595. — TARULLI, s. unter CURATULA. — TANDLER u. KELLER: Über den Einfluß der Kastration auf den Organismus. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 31. 1910.

<sup>3)</sup> RÖSSLE: Wachstum und Altern. Lubarschs Ergänzungen d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 20. 1923.

<sup>4)</sup> KON, INTAKA: Hypophysenstudien. I. Seltene Tumoren der Hypophysengegend. II. Über das Verhalten der Hypophyse nach Kastration. Beitr. z. allg. pathol. Anat. u. z. Pathol. Bd. 44, H. 2. 1909.

sezierten Kastraten eine auffallend kleine Thyreoidea und bemerken, daß auch die Schilddrüsen der Skopzen und der Eunuchen wegen ihrer Kleinheit kaum zu tasten seien.

### 3. Nebenniere.

In der Funktion der Nebennieren und Ovarien besteht ein gewisser Gegensatz. Das Ovarium wirkt hemmend auf das chromaffine System und sein Wegfall übt einen fördernden Reiz auf dasselbe aus. Nach der Kastration hypertrophieren die Nebennierenrinde und in geringerem Grade auch das Mark. Die Rindenzone zeigt eine Gewichtsvermehrung. Histologisch findet man eine Verbreiterung der Zona fasciculata, die Zona reticularis wird nur wenig verändert, die Glomerulosa nimmt ab. *Durch die Hyperfunktion des chromaffinen Systems nach Wegfall der Keimdrüsentätigkeit sucht man gewisse Symptome, die zur Zeit des Klimakteriums oder nach der Kastration auftreten, zu erklären, wie Wallungen zum Kopf, plötzliches Erröten und Erblassen, Kopfschmerz, Schwindel, Herzpalpitation und Blutdrucksteigerung.*

### 4. Thymus.

Veränderungen des Thymusrestes im Klimakterium und in der Menopause sind bisher beim Menschen nicht mit Sicherheit festgestellt worden. TANDLER und GROSZ<sup>1)</sup> konnten bei menschlichen Kastraten und Eunuchoiden eine Vergrößerung des Thymus nachweisen. Die Kastration soll zu einer Vergrößerung des Thymusrestes und zu einer verlängerten Persistenz führen. Am Versuchstier hat man nach TANDLER festgestellt, daß der Thymus ungewöhnlich lange erhalten bleibt und größer und saftreicher wird als gewöhnlich (Hyperplasie).

### 5. Zirbeldrüse.

Beim Tiere erfolgt nach der Kastration eine Atrophie der Zirbeldrüse. Beim Menschen liegen über das Verhalten der Zirbeldrüse noch keine Beobachtungen vor.

### 6. Pankreas.

Beim Pankreas verursacht die Kastration und ebenso auch die Exstirpation der Corpora lutea eine Hyperämie, Hyperplasie und starke Füllung der Zellen mit fuchsinophilen Granulationen in den Langhansschen Zellen, die auf eine erhöhte Funktionstätigkeit hinweisen.

Alle diese beim Wegfall der Keimdrüsen auftretenden Erscheinungen müssen mit dem Wegfall der Eierstockshormone in Zusammenhang gebracht werden. Ob die Wirkung dieses Wegfalles auf jede der anderen Drüsen eine direkte oder erst auf dem Umwege über das eine oder das andere Hormonorgan erfolgt ist, muß allerdings noch dahingestellt bleiben. Jedenfalls sind es die Änderungen im physiologischen Gleichgewicht des gesamten endokrinen Systems, die man mit dem ganzen Heer der Begleiterscheinungen der Klimax und der Menopause in ursächlichen Zusammenhang gebracht hat.

## III. Verhalten des Stoffwechsels.

Der Stoffwechsel scheint durch das Eintreten der Menopause und nach Kastration bestimmte Änderungen zu erfahren.

<sup>1)</sup> TANDLER u. GROSZ: Zitiert auf S. 678. Nr. 2.

Über die Beeinflussung des Mineralstoffwechsels liegen nur wenige wirklich einwandfreie Beobachtungen vor. LÜTHJE<sup>1)</sup>, NEUMANN<sup>2)</sup> und FALK<sup>3)</sup> fanden im Tierexperiment nach Kastration keinen Einfluß in der Ausscheidung von Phosphorsäure. Auch LOEWY<sup>4)</sup> sah nach Entfernung der Eierstöcke so geringe Veränderungen des Kalk- und Phosphorstoffwechsels, daß sie nach seiner Ansicht für den Gesamtorganismus ohne Bedeutung sind. HEYMANN<sup>5)</sup> konnte bei der chemischen Analyse von Knochen und Weichteilen kastrierter und nichtkastrierter Tiere ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied nachweisen. NEUMANN und VAS<sup>6)</sup> studierten das Verhalten des Phosphor- und Kalkstoffwechsels nach Zufuhr von Eierstockspräparaten bei kastrierten und nichtkastrierten Tieren. Wurden kastrierten Tieren Ovarialextrakte einverleibt, so trat eine geringe Vermehrung der Phosphor- und Calciumausscheidungen ein. Wurden nichtkastrierten Tieren Eierstocksextrakte subcutan beigebracht, so erfolgte eine starke Steigerung der Ausfuhr von Calcium und Phosphor. LOEWY und RICHTER<sup>7)</sup> wiesen nach, daß im Tierexperiment nach der Kastration der O<sub>2</sub>-Verbrauch um 14,6% abnimmt. Durch sorgfältige über 2 Jahre durchgeführte Stoffwechseluntersuchungen bei einer Frau, der mit 39 Jahren Uterus und beide Ovarien exstirpiert waren, konnte B. ZONDEK und H. BERNHARDT<sup>8)</sup> feststellen, daß nach oraler Zuführung von Trockenpräparaten, die die wirksame Eierstockssubstanz enthielten, der Stoffwechsel um 12,4% und der O<sub>2</sub>-Verbrauch von 153,4 ccm auf 171,9 ccm stieg.

Beim kastrierten Menschen hat MATHES<sup>9)</sup> ähnliche Stoffwechseluntersuchungen vorgenommen, da aber vorher eine Analyse der aufgenommenen Nahrung nicht ausgeführt worden ist, so sind seine Resultate nicht eindeutig. Er fand eine vermehrte Ausfuhr von Calcium und Magnesium und entgegen dem Tierversuch eine geringe Zurückhaltung von Phosphor. ADLER<sup>10)</sup> suchte dadurch einen Einblick in den Kalkstoffwechsel zu gewinnen, daß er den Kalkgehalt des Blutes bei zwei Frauen vor und nach der Kastration bestimmte. Er fand ihn nicht unbeträchtlich vermindert. Außer dieser direkten Bestimmung des Calciumgehaltes im Blut hat man auch den Ablauf der Gerinnungszeit des Blutes für die Bestimmung seines Kalkgehaltes heranziehen wollen. Diese Untersuchungen sind von vornherein als nicht einwandfrei mit Vorsicht aufzunehmen. ADLER fand

1) LÜTHJE: Über die Kastration und ihre Folgen. Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 48 u. 50.

2) NEUMANN: Weitere Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse des Calciums, Magnesiums, der Phosphorsäure und des Nitrogens bei puerperaler Osteomalacie mit besonderer Rücksicht auf die durch die Kastration und andere therapeutische Eingriffe verursachten Veränderungen des Stoffwechsels. Arch. f. Gynäkol. Bd. 51. S. 130. 1896.

3) FALK: Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels nach Entfernung der Ovarien. Arch. f. Gynäkol. Bd. 58 u. Zentralbl. f. inn. Med. 1910, Nr. 11.

4) LÖWY: Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16. S. 449. 1902. — LÖWY u. RICHTER: Über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16. 1902.

5) HEYMANN: Zur Einwirkung der Kastration auf den Phosphorgehalt des weiblichen Organismus. Arch. f. Gynäkol. Bd. 73.

6) NEUMANN u. VAS: Über den Einfluß der Ovariumpräparate auf den Stoffwechsel. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 15. 1902.

7) LÖWY u. RICHTER: Über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16. 1902.

8) ZONDEK B. u. H. BERNHARDT: Klin. Wochenschr. 1925, S. 2001.

9) MATHES: Über die Einwirkung des Oophorin auf den Stoffwechsel von Frauen mit und ohne Ovarien. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 18. S. 261. 1903.

10) ADLER: Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäkol. Bd. 95. H. 2.

eine Verzögerung der Gerinnung und schloß daraus auf eine Verminderung des Blutkalkgehaltes. KELLER<sup>1)</sup> kam zu einem widersprechenden Resultat und konnte feststellen, daß in der Menopause und nach der Kastration eine Veränderung der Blutgerinnung nicht nachzuweisen war.

Nachdem BLUM zuerst feststellen konnte, daß durch Injektion von Adrenalin in genügender Dosis bei Mensch und Tier eine Glykosurie erzeugt werden kann, die etwa  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden nach der Einspritzung auftritt und ungefähr 3 Stunden anhält, hat man die Adrenalinglykosurie dazu verwandt, um festzustellen, ob eine Änderung der Zuckerausscheidung auch in der Menopause und nach Kastration nachweisbar sei. CHRISTOFOLETTI<sup>2)</sup> und ADLER<sup>3)</sup> wiesen nach, daß kastrierte Tiere auf kleinere Dosen eher antworteten als nichtkastrierte. Auch beim Menschen führten sie diese Untersuchung aus und fanden bei kastrierten Frauen eine erhöhte Glykosurie gegenüber den nicht kastrierten. Bei einer kastrierten Frau, der Eierstocksubstanz (Oophorin) zugeführt wurde, konnten sie aber eine Verminderung der Zuckerausscheidung feststellen. GUGGISBERG<sup>4)</sup> konnte ebenfalls nachweisen, daß beim Kaninchen etwa 1 Monat nach der Kastration durch eine unterschwellige subcutane Adrenalindosis eine Glykosurie erzeugt werden konnte, die ihren Höhepunkt nach 1 Stunde erreicht hatte und nach 4 Stunden wieder abgeklungen war. Er konnte weiter feststellen, daß die Auslösungsmöglichkeit dieser Reaktion 3—4 Monate nach der Kastration wieder verschwunden war, wahrscheinlich, weil inzwischen andere inkretorische Drüsen für die entfernten Ovarien vicariierend eingetreten waren.

FELLNER<sup>5)</sup> stellte sehr interessante Beobachtungen über die Wechselbeziehungen zwischen Ovarien und Nebennieren an. Es gelang ihm, aus dem Eierstock eine Substanz zu isolieren, die die Adrenalinglykosurie aufhielt. Spritzte er dem Versuchstier 0,5 ccm Adrenalin ein, auf die sonst unbedingt eine Glykosurie eintreten würde, so trat sie nicht auf, wenn er zugleich die von ihm extrahierte Eierstocksubstanz injizierte. Auch eine sonst tödliche Dosis von 1,0 Adrenalin wirkte nicht tödlich, wenn er gleichzeitig das von ihm isolierte Ovarialextrakt einspritzte, und auch bei diesem am Leben gebliebenen Tiere trat dann keine oder nur eine geringe Glykosurie auf. Alle diese Beobachtungen wurden in dem Sinne gedeutet, daß die Keimdrüse eine hemmende Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausübt.

Am Menschen haben MOSBACHER und MEYER<sup>6)</sup> eingehende Untersuchungen über die Adrenalinglykosurie angestellt und um die Prüfungen möglichst sorgfältig durchführen zu können, wurden die betreffenden Frauen in die Klinik aufgenommen. MOSBACHER und MEYER haben nun die von den anderen Untersuchern festgestellten Änderungen der Glykosurie nicht nachweisen können. Von besonderem Interesse sind an ihren Untersuchungen die Beobachtungen, die sie an 12 Frauen vor und nach der operativen Kastration machen konnten. Von diesen 12 Frauen zeigten 7 bereits vor der Operation eine deutliche Adrenalinglykosurie, die bei 4 dieser 7 Frauen nach der Kastration nicht mehr auftrat. Die übrigen 5 Frauen hatten vor der Operation keine Adrenalinglykosurie, und

<sup>1)</sup> KELLER: Blutgerinnungszeit und Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäkol. Bd. 97.

<sup>2)</sup> CHRISTOFOLETTI: Zur Pathologie der Osteomalacie. Gynäkol. Rundschau 1911, S. 149.

<sup>3)</sup> ADLER: Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäkol. Bd. 95, H. 2.

<sup>4)</sup> GUGGISBERG: Die Arbeitsteilung im Eierstock. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 46, S. 402. 1922.

<sup>5)</sup> FELLNER, O.: Die wechselseitigen Beziehungen der innersekretorischen Organe, insbesondere zum Ovarium. Volkmanns Samml. Nr. 508. 1908.

<sup>6)</sup> MOSBACHER u. MEYER: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der sog. Ausfallserscheinungen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 37. 1913.

von ihnen war nur bei einer einzigen nach der Kastration ein positiver Ausfall nachzuweisen.

Wieweit die im Klimakterium häufiger zu beobachtenden Erkrankungen der Gelenke und Schmerzen in Knochen und Muskeln (sog. Pseudogicht) mit Änderungen des Mineralstoffwechsels in Zusammenhang stehen, ist noch völlig ungeklärt.

Am auffallendsten ist die Änderung des *Fettstoffwechsels* in der Menopause. Etwa die Hälfte aller Frauen zeigt einen erheblichen Fettansatz, besonders an den Hüften, am Gesäß und am Bauch, an dem aber auch der übrige Körper beteiligt sein kann. Da gleichzeitig mit dem zunehmenden Fettansatz die Haut erschlafft, so geht die vorher pralle Rundlichkeit verloren, und die Frauen bekommen ein etwas unförmliches Aussehen dadurch, daß die oft erheblichen Fettmassen am Bauch, an den Hüften und an den Brüsten schlaff herunterhängen. Über die Ursache des Fettansatzes sind die Meinungen geteilt. Die einen wollen die Herabminderung und den Wegfall der Ovarialfunktion direkt für den erhöhten Fettansatz verantwortlich machen, der dadurch entstehen soll, daß durch den Wegfall der Ovarialhormone eine Verminderung des Oxydationsvermögens des Körpereiwisses eintreten soll. Andere nehmen an, daß die Ursache für den Fettansatz in einer durch den Ausfall der Ovarien bedingten korrelativen Funktionsstörung der Schilddrüse zu suchen sei.

LÖWY und RICHTER<sup>1)</sup> haben nach Kastration eine Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels feststellen können. Durch Zufuhr von Ovarialextrakten subcutan und per os will LÖWY<sup>2)</sup> eine Hebung des Stoffwechsels bei dem Versuchstier beobachtet haben. Er sieht darin den Beweis, daß der Wegfall der Eierstöcke tatsächlich die Herabsetzung des Stoffumsatzes verursacht. Für den Fettansatz will er in erster Linie eine Verminderung des Oxydationsvermögens des Körpereiwisses durch Kastration und Menopause verantwortlich machen. Andere Autoren sehen die Hauptursache des Fettansatzes nicht in der Herabminderung oder dem Wegfall einer spezifischen Wirkung der Eierstöcke, sondern meinen, er käme indirekt dadurch zustande, daß Veränderungen der psychischen Sphäre, großes Ruhebedürfnis, leichte Ermüdung, allgemeine körperliche und geistige Unlust usw. eine Herabminderung der Arbeitsleistung und des Energieverbrauchs zur Folge hätten, die dann, selbst bei gleichbleibenden Ernährungsbedingungen, einen vermehrten Fettansatz zur Folge haben sollen. So konnte LÜTHJE<sup>3)</sup> am Tierexperiment keinen großen Unterschied bzgl. des Fettansatzes des kastrierten und des nichtkastrierten Tieres nachweisen. Er schließt daraus, daß eine spezifische Funktion der Keimdrüsen im Sinne der Herabsetzung des Oxydationsvermögens nicht vorhanden sei. TARULLI<sup>4)</sup> kam zu ähnlichen Resultaten wie LÜTHJE. ORITA<sup>5)</sup> sieht die Ursache der widersprechenden tierexperimentellen Untersuchungen darin, daß von manchen Untersuchern wichtige Dinge außer acht gelassen werden, so die Analyse der Nahrung und des Kotes, die Bedeutung der Beobachtungsdauer, die Mitbeobachtung von Kontrolltieren, die Bedeutung der Jahreszeiten für die Ernährung der Tiere usw., Fehler, auf

<sup>1)</sup> LÖWY u. RICHTER: Über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16. 1902. — Sexualfunktion und Stoffwechsel. Engelmanns Arch. Suppl.-Bd. 174. 1899.

<sup>2)</sup> LÖWY: Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtsorgane. Ergebn. d. Physiol. Bd. 2. 1903. — Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 449. 1902.

<sup>3)</sup> LÜTHJE: Über die Kastration und ihre Folgen. Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 48 u. 50.

<sup>4)</sup> CURATULA u. TARULLI: Einfluß der Abtragung der Eierstöcke auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 9, S. 149.

<sup>5)</sup> ORITA: Experimentelle Studien über den Einfluß der Ovarien auf den Stickstoffstoffwechsel. Zitiert nach LÖWY u. RICHTER: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16. 1902.

die früher auch schon SEITZ<sup>1)</sup> aufmerksam gemacht hatte. ORITA selbst kam unter Berücksichtigung aller dieser Fehlerquellen an Tierexperimenten zu dem Resultat, daß sich die Bilanz des Fettstoffwechsels bis Anfang des dritten Monats nach der Kastration vermehrt, sich dann allmählich wieder verkleinert und dann mit der normaler Tiere gleichen Schritt hält.

Klinische Beobachtungen besonders der Kriegsjahre mit den häufigen temporären Amenorrhöen scheinen uns aber doch einen direkten Einfluß des Wegfalls der Ovarialfunktion auf den Fettansatz zu beweisen.

Beispiel: Frl. S., 26 Jahre alt, Offizierstochter, tritt während des Krieges als freiwillige Krankenpflegerin ein. Etwa 1 Jahr nach Beginn dieser Beschäftigung setzt die Periode aus und es folgt eine 1½ Jahre lange Amenorrhö, die mit einem Fettansatz von 32 Pfd. in 4 Monaten verbunden ist. Die Patientin muß deshalb ihre Tätigkeit einstellen. Es wird eine Kur mit Eierstockpräparaten und Hypophysenextrakten eingeleitet. Die Periode setzt nach 2 Monaten wieder ein und nach weiteren 10 Wochen hat die Patientin ihr altes Gewicht annähernd wieder erreicht. ¼ Jahr später wird ihr erlaubt, die Krankenpflegearbeit wieder aufzunehmen. Nach ½ Jahr tritt wiederum eine Amenorrhö auf, die wiederum mit einem gleichstarken Fettansatz wie das erste Mal begleitet ist. Patientin gibt jetzt die Krankenpflege Tätigkeit auf und es tritt ohne Behandlung bald wieder die Periode ein und damit ein Schwund des Fettansatzes. Es sei ausdrücklich bemerkt, daß die Patientin während der ganzen Zeit unter denselben mäßigen Ernährungsbedingungen lebte wie früher und nicht nur keine größere körperliche Ruhe hatte als vorher, sondern vielmehr eine ihr so ungewohnte und schwere Arbeit zu verrichten hatte, wie sie es früher nie getan hatte.

Solche Beobachtungen, wenn auch nicht mit so erheblichem Fettansatz, sind wiederholt gemacht worden. Sie beweisen mit der Exaktheit eines Experimentes, daß tatsächlich eine Abhängigkeit des Fettansatzes mit der Funktion der Ovarialtätigkeit besteht, gleichgültig, ob man sie als eine direkte oder indirekte auffassen will. Eine solche *indirekte* Beeinflussung auf dem Wege über die Schilddrüse<sup>2)</sup> nehmen THIMM und PLAUT an. Sie vermuten, daß die Ursache für den Fettansatz in einer durch den Ausfall der Ovarien bedingten korrelativen Funktionsstörung der Schilddrüse zu suchen sei, indem unter normalen Verhältnissen das Ovarium auf die Schilddrüse, die Beherrscherin des Gesamtstoffwechsels, anregend wirkt und beim Aufhören dieser Einwirkung die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt ist, bis sie sich den veränderten Verhältnissen wieder angepaßt hat. Erfolgt diese Anpassung sehr schnell, dann kann ein merkbarer Fettansatz auch ganz fehlen.

Als einen Ausdruck der Alteration des Stoffwechselprozesses nach der Kastration und in der Menopause hat man auch die Zunahme des Lipoidgehaltes im Blute und in den innersekretorischen Organen aufgefaßt. So haben NEUMANN und HERMANN<sup>3)</sup> im Blute Klimakterischer und kastrierter Frauen eine Vermehrung der fetthaltigen Substanzen nachweisen können.

#### IV. Vasomotorische Erscheinungen.

Eine der häufigsten und lästigsten Erscheinungen, die meist schon im Klimakterium anfangen und hier sogar manchmal schon stärker sind als in der Menopause, sind die vasomotorischen Störungen. Neben Schwindelanfällen, Schweißausbrüchen, Ohrensausen, Kopfschmerzen, sind es vor allem Blutandrang nach dem Kopf und Herzbeklemmungen, die die Frauen zuweilen unerträglich

<sup>1)</sup> SEITZ: Die Störungen der inneren Sekretion in ihren Beziehungen zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Gynäkol., 15. Vers. 1913.

<sup>2)</sup> PLAUT u. TIMM: Einfluß der Keimdrüse auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, S. 1. 1924.

<sup>3)</sup> NEUMANN u. HERMANN: Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 12.

quälen und sie mehr oder minder arbeitsunfähig machen können. Täglich, selbst stündlich mehrmals und in schweren Fällen sogar alle Paar Minuten haben solche Frauen das Gefühl, als stiege ihnen alles Blut in den Kopf. Sie sehen hochrot im Gesicht aus und klagen über Herzklopfen und Atemnot, und das Bedürfnis nach frischer Luft treibt sie ans offene Fenster oder ins Freie. Gewöhnlich hält dieser Zustand  $\frac{1}{2}$ —1 Minute an und wird von den Patientinnen charakteristisch als heiße Übergießung, fliegende Hitze oder Wallung geschildert. Derartige Wallungen kann man den Frauen leicht ansehen und man kann im Laufe einer Unterhaltung beobachten, wie außergewöhnlich häufig sich dieser Blutandrang nach dem Kopf wiederholt. Damit verbunden sind nicht selten ungemein quälende Schweißausbrüche. Sie betreffen dabei meist nicht die sonst in erster Linie zu Schweißbildungen neigenden Körperstellen, wie Achselhöhle, Handflächen, Fußsohle, sondern treten als Schweißausbrüche am ganzen Körper und besonders am Oberkörper, in die Erscheinung. Sie sind oft so stark, daß die Frauen das Gefühl haben, als seien sie vollkommen in Schweiß gebadet. Treten sie, wie oft, besonders nachts auf, so rauben sie den Frauen, die zuweilen 3—4mal in einer Nacht die Wäsche wechseln müssen, jeden Schlaf und tragen so wesentlich zu der allgemeinen Abgeschlagenheit und Mattigkeit der Wechseljahre und der Menopause und zur Erhöhung der oft schon vorhandenen Depressionszustände bei.

Die Ursache für diese Erscheinungen sucht man darin, daß durch das Aufhören der Ovarialfunktion die hemmende Wirkung auf das Vasomotorenzentrum und den Sympathicotonus wegfällt. ZONDEK<sup>1)</sup> hat über den Vasomotoren-Symptomenkomplex der Menopause plethysmographische Untersuchungen angestellt. Hierbei konnte er feststellen, daß sich während einer Wallung die Kurve weit über die Anfangsordinate erhob, während die einzelnen Volumpulse in Höhe und Frequenz keine wesentliche Änderung erfuhren. Dabei war der Abfall der Kurve ein langsamerer als der Anstieg. Zu Beginn der Wallung waren meist 1—3 verstärkte Inspirationen festzustellen. ZONDEK faßte die Wallung als die Folge eines vom Vasomotorenzentrum auf den Splanchnicus ausgeübten Reizes auf, durch den sein Gefäßgebiet sich kontrahiert und das Blut in die peripheren Gefäße eingetrieben wird. Hört der Splanchnicusreiz auf, so erschläfft ein Gefäßgebiet und saugt große Blutmengen an, wahrscheinlich unterstützt durch plötzliche Vasokonstriktionen der peripheren Gefäße. Dafür spricht wenigstens, daß nach Aufhören der Wallung eine Verkleinerung des einzelnen Volumenspulses eintritt.

ZONDEK bringt auch die während der Klimax und im Beginn der Menopause häufig bestehende leichte geistige Ermüdbarkeit und die die Frauen oft sehr beängstigende Gedächtnisschwäche, mit ähnlichen Vorgängen im Gebiet der Hirngefäße in Verbindung. Während unter normalen Verhältnissen bei gesunden, nicht ermüdeten Menschen der Reiz der geistigen Arbeit zur Dilatation der Hirngefäße, dadurch zur besseren Sauerstoffversorgung und damit zur Erhöhung der Leistungsfähigkeit führt, sei im Klimakterium durch Überfüllung der peripheren Gefäßgebiete die Blutversorgung des Gehirnes gestört. Dazu käme, daß durch den häufigen Füllungswechsel der Hirngefäße Beklemmungen, Ohnmachtsanfälle, Angstzustände usw. ausgelöst werden, die an sich ebenfalls die Leistungsfähigkeit des Gehirnes herabsetzen.

Ebenso wie mit den geschilderten Schweißausbrüchen sind die Wallungen häufig auch mit sehr quälenden Hörgeräuschen verbunden, die als Klingen, Rauschen, Sausen oder Brummen geschildert werden. Sie treten entweder nur

<sup>1)</sup> ZONDEK: Vasomotorische Störungen im Klimakterium. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 82. 1920.

zeitweilig auf oder bilden eine ständige und dann ungemein lästige Erscheinung, die manche Frauen jahrelang in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigen und zuweilen selbst nach dem Abklingen der anderen klimakterischen Erscheinungen nie wieder völlig schwinden.

Außergewöhnlich schwächend wirken auf viele Frauen die ebenfalls mit den Wallungen häufig verbundenen Schwindelanfälle, besonders wenn sie häufiger auftreten und das Schwindelgefühl länger anhält. Manchmal nur in Form leichter Anfälle und besonders auch im Liegen in die Erscheinung tretend, ist der Schwindel bei manchen Frauen mehr bei aufrechter Haltung vorhanden und besonders beim Gehen sehr stark. Manche Frauen werden dadurch so unsicher, daß sie sich fürchten, allein eine Treppe zu steigen oder auf die Straße zu gehen. Sie sehen darin nicht selten das Zeichen schwerer Erkrankung und leiden dann unter der unbegründeten Angst von einem Schlaganfall oft außerordentlich.

Weniger störend, aber ebenfalls oft recht unangenehm sind Parästhesien, die an den Fingern und Zehen, aber auch an Händen und Füßen, an Beinen und Armen auftreten. Zuweilen haben die Frauen das Gefühl, als stürben ihnen die Glieder ab, andere klagen über ein sehr lästiges Kribbeln und Eingeschlafen-sein der Hände und Füße. Manche Frauen geben an, daß sie bei den gewöhnlichen Hantierungen kein richtiges Gefühl in den Händen haben und daß ihnen auch die Kraft zum Festhalten selbst der leichtesten Gegenstände fehle. Bei Parästhesie in den Füßen ist ein Gefühl von großer Unsicherheit beim Auftreten nicht selten vorhanden. Seltener als die partiellen sind die völligen Parästhesien und die manchmal auftretenden und dann äußerst schmerzhaften Hyperästhesien.

Störungen des Geruchs- und Geschmacksinnes sind nicht gerade häufig, aber doch manchmal recht stark ausgesprochen. Schlechter Geschmack im Munde, der durch nichts zu vertreiben ist, ist dann eine der lästigen Erscheinungen, die von empfindlichen Frauen höchst unangenehm empfunden wird. Dazu gesellt sich unter Umständen eine Änderung des Geschmacksinnes in der Richtung, daß alles Genossene fade und unangenehm schmeckt. Damit verbunden ist dann ebenfalls häufig ein unangenehmes Geruchsempfinden, Störungen, die aber alle zusammen meist nur vorübergehender Natur sind. Die Folge gerade dieser Störungen ist häufig eine ausgesprochene Appetitlosigkeit, zumal Störungen im Geruchs- und Geschmacksinne nicht selten auch mit Störungen des Magendarmkanals, Übelsein, Brechreiz usw. einhergehen.

Das sexuelle Empfinden erfährt mit Eintritt der Menopause und nach Kastration eine erhebliche Abschwächung. Libido und Voluptas lassen gewöhnlich rasch nach und verschwinden in der Mehrzahl der Fälle bald ganz. Nur selten bestehen sie in ungestörter Weise fort. Ausnahmsweise ist sogar eine ausgesprochene Steigerung des sexuellen Empfindens beobachtet worden, besonders dann, wenn früher in der Angst vor einer Konzeption psychische Hemmungen bei der Kohabitation bestanden hatten. Es kommt das daher, daß der Sexualtrieb des Menschen in erheblichem Maße durch das Gehirn beeinflusst wird und nicht, wie beim Tier, ganz oder wenigstens fast ausschließlich von der Funktion der Generationsorgane abhängig ist.

Die Frage, ob eine ausgesprochene Hypertonie im Klimakterium und in der Menopause besteht, ist noch nicht eindeutig geklärt, obwohl sie nicht nur physiologisch höchst interessant, sondern auch praktisch von großer Bedeutung ist, da sie außerordentlich leicht die Ursache diagnostischer Irrtümer und unnötiger therapeutischer Maßnahmen werden kann. Von manchen Autoren wird die Hypertonie als eine Erscheinung aufgefaßt, die mit dem Ausfall der Ovarialfunktion an sich nichts zu tun habe, sondern durch andere in diesem Lebensalter häufig vorhandene Veränderungen bedingt sei, wie Stauung im Pfort-

adergebiet, essentielle Hypertonie, okkulte Nephropathie usw. So fand KISCH<sup>1)</sup> bei seinen Untersuchungen an klimakterischen Frauen den Blutdruck so, wie er es dem Alter nach erwarten konnte. Er weist weiter darauf hin, daß dauernde Hypertonien durch vorübergehende infolge der Labilität des Blutdrucks leicht auftretende Drucksteigerungen vorgetäuscht werden könnten, und macht auf die Wichtigkeit wiederholter Messungen unter Ausschaltung psychischer Momente aufmerksam. Ist jedoch eine wirkliche dauernde Hypertonie im Klimakterium vorhanden, so soll das nach KISCH durch eine der oben erwähnten Ursachen bedingt sein.

Demgegenüber bringen eine große Zahl von Autoren die Hypertonie doch mit den Veränderungen in der Ovarialfunktion in einen ursächlichen Zusammenhang. FRIEDRICH MEIER<sup>2)</sup> berichtet über Fälle von deutlicher Hypertonie nach Kastration und von physiologisch eingetretener Menopause, bei denen die Beobachtung zum Teil jahrelang fortgeführt und auch im weiteren Ablauf keine der von KISCH erwähnten Erkrankungen als Ursache der Hypertonie nachgewiesen werden konnte, bei denen weiter alle anderen Behandlungsmethoden versagten und dann prompt auf Zufuhr von Eierstockspräparaten eine Besserung eintrat oder der Blutdruck auf die völlig normalen Werte zurücktrat. Beobachtungen der Art, daß durch Verabfolgung von Ovarialextrakten mit dem Abklingen anderer klimakterischer Beschwerden auch die Hypertonie wieder verschwand, sind vielfach auch von anderen Autoren gemacht worden. Gerade diese Beeinflussung der Hypertonie durch Eierstockspräparate führt MEIER zu dem von vielen Autoren geteilten Standpunkt, daß der Wegfall der Ovarialhormone es sei, der ein Überwiegen der antagonistischen Sekrete des Adrenalin-systems und damit die Hypertonie zur Folge habe. Auch die Tatsache, daß solche Hypertonien nicht regelmäßig eintreten, beweise nichts dagegen. Fehlen sie, so läge es daran, daß andere Organe, wie etwa die Schilddrüse oder der Vorderlappen der Hypophyse sich kompensierend geltend machen könnten.

E. STRASSMANN<sup>3)</sup> kommt auf Grund sehr eingehender Untersuchungen zu dem Resultat, daß der Blutdruck in der Menopause durchschnittlich um 20 mm Hg, in vielen Fällen auch stärker, in anderen weniger stark erhöht ist. Würde die Menopause durch operative Kastration der noch menstruierenden Frau herbeigeführt, so fand er die durchschnittliche Blutdruckerhöhung noch um 15 mm Hg höher. Wurden bereits in der Menopause befindliche Frauen operativ kastriert, so trat eine Änderung des Blutdrucks jedoch nicht mehr ein. Die bei der Kastration noch menstruierender Frauen nachweisbare Blutdruckerhöhung fehlte, wenn bei den Operationen nur ein Ovarium entfernt würde und das andere dem Organismus erhalten blieb.

Wieder andere, vor allem WALTHARD<sup>4)</sup> und seine Schüler geben zwar das Vorkommen der Hypertonien zu, haben aber bei sorgfältigen Untersuchungen am Menschen vor und nach der Kastration Regelmäßigkeiten in ihrem Auftreten und in ihren Beziehungen zu anderen Ausfallserscheinungen nicht feststellen

<sup>1)</sup> KISCH: Über Tachykardie zur Zeit der Menopause. Prager med. Wochenschr. 1891. — Das klimakterische Alter der Frauen in physiologischer und pathologischer Beziehung. 1874.

<sup>2)</sup> MEIER: Über die klimakterische Blutdrucksteigerung. Med. Klinik 1920.

<sup>3)</sup> STRASSMANN, E.: Die Kreislaufänderung durch Klimakterium und Kastration, besonders bei Negerin. Arch. f. Gynäkol. Bd. 125, S. 169. 1925.

<sup>4)</sup> WALTHARD: Der Einfluß des Nervensystems auf die Funktionen der weiblichen Genitalien. Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 2. 1910. — Psychoneurose und Gynäkologie. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 36, Ergänzungsbd. — Über die Bedeutung psychoneurotischer Symptome für die Gynäkologie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1912, Nr. 16.

können. Sie fanden sogar noch etwas häufiger eine Blutdrucksenkung als eine Steigerung.

Im Blute selbst hat man bisher außer einer Herabsetzung der eosinophilen Zellen, die man mit einem erhöhten Sympathicustonus in Zusammenhang bringt, regelmäßige Veränderungen nicht feststellen können.

## V. Nervös-psychische Erscheinungen.

Psychische und nervöse Erscheinungen leiten oft den Beginn des Klimakteriums ein und können schon um diese Zeit sehr erhebliche Grade erreichen. Nicht selten bemerkt zunächst die Umgebung eine Änderung des Temperaments und des Gefühllebens. Vorher ruhige, ausgeglichene und gleichmäßige Naturen fallen durch eine zunehmende Reizbarkeit und Empfindlichkeit harmlosen Vorgängen und Äußerungen gegenüber auf und zeigen neben zuvor ungekannten Gefühlsausbrüchen auch in ihrem ganzen Gebaren nicht selten etwas Unstetes und nervös Überreiztes. Viele Frauen empfinden das selbst und klagen darüber, daß sie ganz unnötig sich selbst und ihrer Familie das Leben schwer machen, und suchen sich, oft vergeblich, mit Energie über diese Zeit hinwegzuhelfen. Andere wiederum sehen die Ursache dafür nur in dem Verhalten ihrer Umgebung und können dadurch in der Tat ein vorher harmonisches Familienleben erheblich stören, zumal wenn sie nicht bei den Angehörigen eine verständnisvolle Rücksichtnahme finden. Das sind vor allem die Naturen, bei denen dann auch häufig eine gewisse Neigung zu Depressionen vorhanden ist. Diese werden dadurch nicht selten erheblich gesteigert, daß sich eine auffallende geistige Ermüdbarkeit und Schwerbesinnlichkeit einstellt, oft so stark, daß die Frauen nicht mehr imstande sind, die einfachsten Dinge zu behalten und ihren gewöhnlichen Beruf (besonders Kassenführung, Rechnungsführung usw.) auszuüben. Mit dem Bewußtsein der Leistungsunfähigkeit wächst die Verstimmung, und das Gefühl völliger Verblödung oder „geisteskrank“ zu werden beherrscht in schweren Fällen die Frauen so, daß sie völlig teilnahmslos werden. Von diesen Zuständen bis zu den schweren pathologischen Erscheinungen des Klimakteriums und der Menopause, bis zur ausgesprochenen Psychose und Selbstmordversuchen ist nur ein Schritt, wie denn überhaupt die Grenze gerade nach dieser Richtung zwischen den noch als physiologisch anzusehenden und den pathologischen Erscheinungen des Klimakteriums und der Menopause kaum zu ziehen ist. Es würde zu weit führen, wenn wir hier auch auf die Pathologie des Klimakteriums und der Menopause eingehen wollten. Im allgemeinen kann man sagen, daß unter den pathologischen Begleiterscheinungen des Klimakteriums und der Menopause keine sind, die nicht auch ohne sie zur Beobachtung kommen können. Indessen ist doch oftmals der Einfluß der Wechseljahre auf die Art des Eintretens und den Ablauf vieler dieser Beschwerden nicht zu verkennen. Die Bedeutung des Klimakteriums und der Menopause besteht einmal darin, daß sie die Gelegenheitsursache für den Ausbruch einer latenten Anlage bedeuten (z. B. Epilepsie, Hysterie, manisch-depressives Irresein u. ä.), daß in ihnen schon nach Art der somatischen und psychischen Konstitution vorhandene pathologische Zustände sich steigern und daß sie auch in selteneren Fällen die Ursache für wirkliche Neuerkrankungen abgeben.

Hiermit haben wir die wesentlichen Veränderungen im Gesamtorganismus der Frauen geschildert, die mit der Herabminderung und dem Wegfall der Ovarialhormone im Klimakterium und in der Menopause in Zusammenhang gebracht worden sind. Ähnliche Erscheinungen werden auch nach Kastration der geschlechtsreifen Frau beobachtet und haben hier als sog. Ausfallserscheinungen eine große klinische Bedeutung erlangt.

## VI. Ausfallserscheinungen.

Unter den sog. Ausfallserscheinungen werden von jeher zwei Arten von Beschwerden verstanden. Die einen, die sog. *Molimina menstrualia*, treten nur am Termin der nicht mehr vorhandenen Menses auf und äußern sich als Schmerzen im Rücken, Druckgefühl im Becken, Störungen im Magendarmkanal verbunden mit Kopfschmerzen, Herzklopfen und Mattigkeit. Die anderen, die auch als klimakterische Beschwerden bezeichnet werden, treten unabhängig von dem Menstruationstermin auf und bestehen in einer Reihe störender Allgemeinerscheinungen, wie sie oben schon als Begleiterscheinungen des Klimakteriums geschildert worden sind und von denen vor allen Dingen Wallungen, Beklemmungen, Herzangst, Schwindel, Schweiß, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, nervöse Reizbarkeit, Depression und Neigung zur Melancholie genannt werden sollen. Wir haben auch bereits erwähnt, daß alle diese Erscheinungen vielfach schon im Klimakterium, also vor dem eigentlichen Ausfall der Ovarialfunktion auftraten. Über die Häufigkeit dieser sog. Ausfallserscheinungen und ihrer Abhängigkeit von der Ovarialfunktion gehen deshalb die Ansichten auch heute noch sehr weit auseinander. Der Grund dafür ist hauptsächlich darin zu suchen, daß man sich früher bei der Beurteilung dieser Dinge zu ausschließlich nur an die *nach* der Kastration geklagten Beschwerden gehalten und nicht genügend berücksichtigt hatte, daß sie zum großen Teil auch schon vor der Kastration bestanden hatten. Eigene langjährige Beobachtungen haben uns gezeigt, wie außerordentlich wichtig für die Beurteilung dieser Frage die sorgfältige Beobachtung der Kranken vor und nach der Kastration ist. Überraschend schnell verschwinden oft die ante-operativen Beschwerden selbst bei intelligenten Frauen aus dem Gedächtnis. Wir haben deshalb jedesmal die vorher bestehenden Beschwerden vor der Operation und vor der Radium-Röntgen-Kastration genau notiert und dann bei späteren Untersuchungen die Frauen noch einmal darüber gefragt, welche Beschwerden sie denn schon vor der Operation gehabt hätten. Es war immer wieder erstaunlich zu sehen, wie sehr sich die Erinnerungsbilder bei solchen Frauen bezüglich ihrer früheren, vor der Kastration von ihnen selbst angegebenen Beschwerden verwischt hatten und wie ganz anders die Angaben über diese früheren Beschwerden jetzt lauteten, besonders wenn sie erst längere Zeit nach der Kastration nachgeprüft wurden. Diese Änderung in den Angaben ist verständlich. Vor der Kastration stehen bei den Kranken die Erscheinungen des lokalen Leidens, wie Blutungen, Schmerzen, durch Tumoren bedingte Druck- und Verdrängungserscheinungen usw. so stark im Vordergrund und beherrschen das ganze Empfindungsleben der Frau so, daß die begleitenden Allgemeinerscheinungen dadurch oft gänzlich in den Hintergrund gedrängt wurden. Nach der Behandlung aber treten mit dem Wegfall dieser Lokalerscheinungen, mit der Beruhigung über die Beseitigung des Leidens und der Hebung des allgemeinen Kräftezustandes die vorher mehr oder minder unbeachtet gebliebenen Begleiterscheinungen in den Vordergrund und imponieren den Frauen leicht als etwas gänzlich Neues, erst nach der Behandlung Entstandenes. Will man also zu einer richtigen Beurteilung der nach der Kastration angegebenen Beschwerden kommen, so muß man genau über die schon vorher bestandenen Klagen orientiert sein. Hält man diese Vorsichtsmaßregeln ein, so kommt man bezüglich der *Molimina menstrualia* zu folgenden Feststellungen: Sie bilden eine Erscheinung, die als etwas Neues nach der Kastration nur sehr selten, dann meist vorübergehend und in sehr schwacher Form auftritt. Sie sind vielmehr nur eine Fortdauer von Beschwerden, die bei den allermeisten Frauen schon vor der Behandlung bestanden haben und sich sogar meist sehr bald nach der Kastration ab-

schwächen und ganz verschwinden. Wesentlich anders liegen die Verhältnisse mit der anderen Gruppe der sog. *Ausfallserscheinungen*, den klimakterischen Beschwerden. Es sei gleich vorweg betont, daß es sich dabei um Klagen handelt, die wir auch sonst bei den Frauen beobachten können. Sie treten gelegentlich bereits in der Menarche, nicht selten auch in der Schwangerschaft auf und machen sich, wie bereits erwähnt, meistens nicht erst in der Menopause, sondern schon im Klimakterium bemerkbar. Auch unabhängig von diesen Entwicklungsphasen können sie beobachtet werden. Sie tragen deshalb die Bezeichnung Ausfallserscheinungen zu Unrecht, weil ihre Entstehung an den Ausfall der Ovarien oder ihrer Funktion keinesfalls ausschließlich gebunden ist. Andererseits steht fest, daß diese Beschwerden im Klimakterium und in der Menopause ebenso wie vor allem nach der Kastration häufiger in besonderer Stärke in die Erscheinung treten. Früher fand man allgemein die Ansicht vertreten, daß diese sog. Ausfallserscheinungen am schwersten bei Frauen auftreten, die in jungen Jahren kastriert sind und daß sie wesentlich milder verlaufen, wenn man die Kastration zur Zeit des Klimakteriums kurz vor der Menopause vornimmt. Auf Grund zahlreicher neuerer Beobachtungen, die wir selbst an einer verhältnismäßig großen Zahl jugendlicher Kastrierten haben vornehmen können, halten wir diese Anschauung nicht mehr für richtig. Die Ursache liegt darin, daß die Indikation zur Kastration Jugendlicher heute eine andere ist als früher. Die Ansicht von den besonders schweren Ausfallserscheinungen nach Kastration Jugendlicher basierte auf Operationserfahrungen, die man zumeist an psychoneurotischen Frauen gemacht hatte, die wegen aller möglichen Allgemeinbeschwerden kastriert waren, die man auf eine abnorme Ovarialtätigkeit zurückführte.

Im Beginn der operativen Ära der Gynäkologie lebte man eben noch in der Anschauung, daß die Ursache für schwere nervöse, hysteroneurasthenische und psychische Störungen vielfach in Funktionsstörungen der Generationsorgane gesucht werden müßten, die man dann durch Entfernung der Eierstöcke glaubte günstig beeinflussen zu können. Dieses Operationsmaterial war aber ein denkbar ungünstiges für die Beurteilung der Kastrationsfolgen. Heute beschränken wir die Kastration Jugendlicher auf die selteneren Fälle doppelseitiger maligner Tumoren der Eierstöcke und des Uterus und vor allem auf die schweren ständig rezidivierenden gonorrhöischen Erkrankungen der Unterleibsorgane. Bei diesen Frauen, bei denen psychoneurotische Erscheinungen meist nicht bestanden, haben wir nun ein ganz anderes Verhalten nach der Kastration gesehen, als bei den aus den früheren Indikationen operierten Patientinnen. Wir kamen auf Grund sorgfältiger Untersuchungen der Frauen vor und nach der Kastration zu folgendem Resultat: Ein Teil derjenigen Frauen, die nach der Kastration über Ausfallserscheinungen klagen, hat die gleichen Beschwerden in allerdings meist schwächerer Form bereits vorher gehabt. Besonders bei psychoneurotischen Frauen sind diese sog. Ausfallserscheinungen nicht selten schon im Klimakterium und im präklimakterischen Alter zu beobachten. In diesen Fällen tritt jedoch nach der Kastration in der Mehrzahl der Fälle eine deutliche und oft sehr stürmisch einsetzende, für die Frauen ungemein quälende Zunahme aller Beschwerden, besonders der vasomotorischen und psychischen Störungen, ein. Bei den Frauen, bei denen psychischneurotische Erscheinungen vor der Behandlung fehlten, ist ebenfalls in einer Reihe von Fällen die gleiche Verschlimmerung nachweisbar, verläuft aber für gewöhnlich leichter und rascher und nimmt nicht so häufig die quälende Form an wie bei den psychoneurotischen Individuen. Bei einer großen Zahl dieser vor der Operation hinsichtlich der Psyche und der Nerven völlig gesunden Frauen, wurde jedoch bei jahrelangen Nachbeobachtungen Klagen über Ausfallserscheinungen überhaupt nicht laut.

Das war wesentlich häufiger der Fall bei den oft noch recht jugendlichen, wegen chronischer Gonorrhoe operierten Kranken als bei den Frauen zwischen 35 und 45 Jahren.

Die Art der psychischen und vasomotorischen Störungen ist nach unserer Erfahrung nicht verschieden von denen nach operativen und Röntgenkastrationen. Es ist demnach nicht zu bestreiten, daß durch den Wegfall der Ovarialfunktion die Erscheinungen ausgelöst werden können, die wir als Kastrationserscheinungen bezeichnen. Es bestätigt sich die längst bekannte Tatsache, daß die sog. Kastrationsausfallserscheinungen bei psychoneurotischen Frauen einen ganz anderen Verlauf zeigen und gewöhnlich viel schwerere Formen annehmen als bei den anderen psychisch und nervös Gesunden. Das führt zu der Frage, wie wir denn die sog. Ausfallserscheinungen in der Menopause und nach Kastration zu erklären haben.

Auf Grund der Tatsache, daß die psychoneurotische Anlage so häufig gerade in den schwereren Formen der Ausfallserscheinungen nachgewiesen werden konnte, hat man so gut wie jeden ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Wegfall der Ovarialfunktion und den sog. Ausfallserscheinungen leugnen wollen. WALTHARD<sup>1)</sup>, dessen Schüler MOSBACHER und MEYER<sup>2)</sup> ja auch, wie bereits erwähnt, auf die Unregelmäßigkeit des Auftretens der Hypertonie, der Wallungen und der übrigen sog. Ausfallserscheinungen nach Kastration hingewiesen haben, vertreten am schärfsten unter den Gynäkologen den Standpunkt, daß die sog. Ausfallserscheinungen als der Ausdruck einer bereits vor dem Klimakterium und der Menopause bestehenden psychoneurotischen Anlage anzusehen sei. Dieser Standpunkt wird geteilt und unterstrichen von dem Psychiater DUBOIS. Er gibt zwar zu, „daß die innersekretorische Tätigkeit verschiedener Drüsen mit allen ihren Folgen für das Nervensystem in der Genese gewisser Beschwerden eine Rolle spielen kann“, sieht aber die Hauptursache der sog. Ausfallserscheinungen ebenfalls in der psychoneurotischen Anlage, die oft schon in der Jugend bemerkbar ist. Mit Recht betont DUBOIS, daß die Dinge nicht so einfach lägen, daß sämtliche Symptome der sog. Ausfallserscheinungen einfach auf ein Ausbleiben der Sekretion der Ovarien zurückgeführt werden könnte, und daß wir noch keinen genügend klaren Einblick in die verwickelten Verhältnisse hätten, die allen diesen Erscheinungen zugrunde liegen.

Wenn man nun auch tatsächlich, wie wir es tun, die große Bedeutung der psychoneurotischen Anlage für die Entstehung und Schwere der sog. Ausfallserscheinungen nicht verkennen kann, so glauben wir doch, daß die so häufige Verschärfung dieser Beschwerden auch bei den psychoneurotisch veranlagten Individuen ebenso wie ihr Neuauftreten bei vorher nach dieser Richtung hin gesunden Frauen in unbestreitbarer Abhängigkeit von den innersekretorischen Vorgängen der Ovarien steht. Die Erklärung, wie diese inneren Zusammenhänge sind, ist jedoch außerordentlich schwierig.

Die Ovarien sind ja nicht nur das die Eier produzierende Fortpflanzungsorgan, sondern sie bilden auch ein wichtiges Glied im ganzen System der innersekretorischen Drüsen. Die spezifische Hormonbereitung bricht nun aber im Klimakterium nicht plötzlich ab, sondern geht meist allmählich zugrunde. Schon um diese Zeit treten vielfach bereits die ersten Erscheinungen im Gesamtorganismus, Wallungen, Fettansatz, auf, die nicht selten größer sind als später in der Menopause. Es läge also nahe, anzunehmen, daß Abnahme und Wegfallen der Eierstockshormone *allein* all die im Klimakterium, in der Menopause

<sup>1)</sup> WALTHARD: Zitiert auf S. 686.

<sup>2)</sup> MOSBACHER u. MEYER: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der sog. Ausfallserscheinungen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 37, 1913.

und nach Kastration auftretenden Erscheinungen direkt hervorrufen. Nun haben wir aber schon bei der Schilderung des Einflusses der Kastration auf die übrigen Drüsen mit innerer Sekretion darauf hingewiesen, wie erhebliche Veränderungen auch an allen anderen Drüsen nachzuweisen sind, Veränderungen, von denen man annehmen muß, daß sie auch das funktionelle Verhalten dieser Drüsen beeinflussen.

Tritt nur in einem dieser Organe eine erheblichere Funktionsänderung ein, fällt seine Sekretion mehr oder minder ganz weg oder erfährt sie eine abnorme Herabsetzung oder Steigerung, so ist es durchaus verständlich, daß dadurch auch das funktionelle Verhalten der anderen Drüsen mehr oder minder stark beeinflußt wird. Geschieht das in dem Sinne, daß dadurch die hormonale Minderleistung des zuerst in seiner Funktion beeinflußten Organs, wie z. B. des Ovariums, ausgeglichen wird, so braucht in solchem Falle die veränderte Eierstockstätigkeit oder ihr völliger Ausfall unter Umständen gar keine oder nur leicht vorübergehende Erscheinungen zu machen, wie wir das gerade in der Blüte der Geschlechtsreife bei sonst gesunden Frauen nach dem Wegfall der Eierstöcke nicht selten beobachten können. Treten dagegen andere Organe nicht kompensierend ein, so kann sich ein sehr wechselvolles Bild von Erscheinungen einstellen, die dann entweder durch den Ausfall eines bestimmten, in unserem Falle des Ovarialhormons, oder dadurch bedingt sind, daß die hormonale Wirkung in bestimmter Richtung antagonistisch wirkender Drüsen ein zu starkes Übergewicht bekommt, wie man das z. B. für die vasomotorischen Störungen in der Menopause und nach der Kastration annimmt. In solchen Fällen würde also der Wegfall der Ovarialhormone erst indirekt den Anstoß für das Auftreten von Allgemeinerscheinungen geben.

Die Beobachtung, daß ähnliche Symptome wie nach Kastration und in der Menopause auch zur Zeit des Erwachens der Geschlechtsreife nicht selten bestehen, und daß sie zuweilen auch in der Schwangerschaft, die ebenfalls nicht bloß mit einer Änderung der Ovarialfunktion einhergeht, sondern die auch die Funktion anderer innersekretorischer Drüsen beeinflußt, nachweisbar sind, deuten jedenfalls darauf hin, daß es wohl hauptsächlich Gleichgewichtsstörungen *des ganzen innersekretorischen Apparates* sind, die als die Ursache für die sog. Ausfallserscheinungen und die Erscheinungen der Menopause angesehen werden müssen. Man wird sich deshalb bei der Bewertung der klinischen Allgemeinerscheinungen der Ansicht anschließen müssen, daß es sich dabei um eine pluriglanduläre Systemerkrankung handelt, die immer dann auftreten kann, wenn eine oder mehrere dieser Organe nicht mehr vollwertig funktionieren, wie es in der Zeit der Menarche, der Menopause und in der Gravidität der Fall ist, und der funktionelle Ausgleich durch andere gleichsinnig wirkende Drüsen des indokrinen Systems nicht erfolgte. Wie dem aber auch sei, der Einfluß der Herabminderung und des Wegfalls der Ovarialfunktion auf das Auftreten aller dieser Störungen ist nicht wegzuleugnen. Es ist häufiger die Ansicht ausgesprochen worden, daß die innersekretorischen Vorgänge nicht an den Follikelapparat, sondern an die sog. interstitiellen Drüsen gebunden seien, die man auch im Ovarium des Menschen hat nachweisen wollen und sogar als Pubertätsdrüsen bezeichnet hat. Die Ansichten darüber, ob man diesen interstitiellen Zellanhäufungen den Wert eines eigenen Drüsenorgans zuerkennen darf, gehen aber noch weit auseinander<sup>1)</sup>. Wir stehen auf dem Standpunkt der-

<sup>1)</sup> ASCHNER: Über die interstitielle Eierstocksdrüse der Säugetiere und des Menschen. Mitt. d. naturforsch. Ges. zu Halle Bd. 4, Nr. 3. 1914 u. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 76. — BIEDL, PETERS u. HOFSTÄTTER: Versuche zur Isolierung der interstitiellen Drüse im Ovar mit besonderer Berücksichtigung der Transplantation röntgenisierter Ovarien. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 88, H. 3. 1925. — COHN: Zur Histologie des Corp. lut. und des interstitiellen Ovarialgewebes. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 62. 1903. — HÜSSY u. WALLART: Interstitielle Drüse und Röntgenkastration. Zeitschr.

jenigen, die in diesen interstitiellen Zellanhäufungen keine Drüse mit spezieller Funktion sehen. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß auch die innersekretorischen Vorgänge an den Follikelapparat gebunden sind. Dafür sprechen klinische Beobachtungen, die man bei der Röntgenkastration hat machen können. Zu der Zeit, als man die Röntgenkastration noch mit verzettelten Dosen ausführte und noch nicht wußte, mit welcher Menge von Röntgenstrahlen man die Ovarialfunktion ausschalten konnte, ist es häufig vorgekommen, daß man die gewünschte Kastrationsdosis nicht erreicht, sondern nur ein temporäres Aussetzen der Menstruation erzielt hat. Nun hat sich aber gezeigt, daß gerade die interstitiellen Zellen später zugrunde gehen als der Follikelapparat. Man hätte also annehmen müssen, daß dann in solchen Fällen sog. Ausfallserscheinungen nicht hätten auftreten dürfen, und in der Tat haben manche Autoren behauptet, nach Kastration mit Röntgenstrahlen weniger und schwächere Ausfallserscheinungen gesehen zu haben als nach operativer Kastration. Diese Auffassung darf heute als widerlegt gelten, da die meisten Kliniker darauf hinweisen, daß auch nach Röntgenkastration ebenso wie nach der operativen Entfernung der Keimdrüsen und auch bei der nicht künstlich hervorgerufenen Menopause, vasomotorischen und psychischen Ausfallserscheinungen in gleicher wechselnder Form leichterer bis schwerster Störungen auftreten können. Gerade in den Fällen, in denen wir nur ein temporäres Aufhören der Menstruation durch die Bestrahlung erzielt hatten und in denen wir annehmen mußten, daß die interstitiellen Zellen noch erhalten geblieben waren, haben wir nun folgendes beobachten können. Genau wie nach operativer Kastration traten in einem Teil solcher Fälle sehr bald nach der Bestrahlung schwere Allgemeinerscheinungen, besonders vasomotorischer Art, auf. Einige dieser Frauen gaben dann schon nach wenigen Monaten an, daß sie zur Zeit ihres Menstruationstermines Beschwerden im Leib gehabt hätten, als ob die Periode kommen wolle, und daß seit der Zeit auch die Allgemeinerscheinungen ganz außerordentlich zurückgegangen und selbst verschwunden seien. Wir haben daraus allein schon geschlossen, daß der Follikelapparat seine Funktion wieder aufgenommen hatte, und daß es nun am nächsten Menstruationstermin wahrscheinlich zu einer menstruellen Blutung kommen würde und haben diese Annahme auch meist bestätigt gefunden. Wir glauben gerade aus diesem klinischen Verlauf schließen zu können, daß es tatsächlich der Follikelapparat ist, von dessen Funktion nicht nur das Auftreten der Periode, sondern auch das Einsetzen der Allgemeinerscheinungen abhängig ist.

---

f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 77. — LOEB, LEO: Über die Bedeutung des Corpus luteum. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 73. 1909 u. Bd. 24, Nr. 6. 1911. — MEYER, ROB.: Über Corpus luteum-Bildung beim Menschen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 93, S. 354. — MEYER, ROB.: Zur Lehre der Ovulation. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 83. — MEYER, ROB.: Über die Beziehungen der Eizelle und des Eies zum Follikelapparat usw. Arch. f. Gynäkol. Bd. 100, S. 1. — MEYER, ROB.: Beitrag zur Lehre von der normalen und krankhaften Ovulation usw. Ebenda Bd. 113, S. 441. — MILLER, J. W.: Corpus luteum und Gravidität. Ebenda Bd. 101, S. 568. — MILLER, J. W.: Die Rückbildung des Corpus luteum. Ebenda Bd. 91, S. 263. — RUGE II: Über Ovulation, Corpus luteum und Menstruation. Ebenda Bd. 100. — SCHAEFFER: Vergleichende histologische Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse. Ebenda Bd. 94. 1911. — SETZ, L.: Follikelatresie während der Schwangerschaft, insbesondere die Hypertrophie und Hyperplasie der Theca interna-Zellen und ihre Beziehung zur Corpus luteum-Bildung. Ebenda Bd. 77. 1906. — STEINACH: Pubertätsdrüse und Zwitterbildung. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 42 u. 47. — STIEVE: Entwicklung, Bau und Bedeutung der Keimdrüsenzweischenzellen, eine Kritik der STEINACHSchen Pubertätsdrüsenlehre. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 45. — STIEVE: Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Gesamtkörper und Keimdrüse usw. Ebenda Bd. 99, H. 2/4. 1923. — WALLART: Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 81. 1907. — WOLZ: Untersuchungen zur Morphologie der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Menschen. Ebenda Bd. 97.

# Hoden, samenableitende Organe und accessorische Geschlechtsdrüsen.

Von

**B. ROMEIS**

München.

Mit 26 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

BIEDL, A.: Innere Sekretion, 3. Aufl. Wien 1916. — BRANCA, A.: Les canalicules testiculaires et la spermatogénèse de l'Homme. Arch. de zool. exp. et génér. Bd. 62, S. 53—252. 1924. — BRAUS, H.: Anatomie des Menschen, 2. Bd. Berlin 1924. — DISSELHORST, R.: Ausführapparat und Anhangdrüsen der männlichen Geschlechtsorgane, 4. Bd. des Lehrb. d. vergl. Anat., herausg. v. A. OPPEL. Jena 1904. — EBERTH, C. J.: Die männlichen Geschlechtsorgane, 2. Teil, Abt. 2 des Handb. d. Anat. d. Menschen, herausg. v. K. v. Bardeleben. — EXNER, S.: Physiologie der männlichen Geschlechtsfunktionen, Bd. 1 des Handb. d. Urol., herausg. v. v. FRISCH u. ZUCKERKANDL. Wien 1903. — FELIX, W.: Die Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane, 2. Bd. des Handb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen, herausg. v. KEIBL u. MALL. Leipzig 1911. — HARMS, W.: Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Jena 1914. — HARMS, W.: Keimdrüsen und Alterszustand. In Fortschr. d. naturwiss. Forsch., herausg. v. v. Abderhalden, Bd. 11. Berlin 1922. — KOELLIKER u. v. EBNER: Handb. d. Gewebelehre des Menschen, 6. Aufl. Bd. 3. Leipzig 1902. — LIPSCHÜTZ, A.: Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen. Bern 1919. — LIPSCHÜTZ, A.: The internal secretions of the Sex Glands. Cambridge: Heffer and Sons 1924. — MEISENHEIMER, J.: Geschlecht und Geschlechter im Tierreiche, 1. Bd. Jena 1921. — NAGEL, W.: Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane, 2. Bd., 1. Hälfte des Handb. d. Physiol. d. Menschen, herausg. v. W. NAGEL. Braunschweig 1906. — POIRIER, P. u. A. CHARPY: Traité d'Anatomie humaine. 3. Aufl. von A. NICOLAS. Bd. 5, S. 227—446. 1923. — ROMEIS, B.: Geschlechtszellen oder Zwischenzellen. Kritisches Referat über die einschlägigen Arbeiten des Jahres 1921. Klin. Wochenschr. 1922. — SAND, K.: Experimentelle Studien über Konstitutionsmerkmale des Menschen. Kopenhagen 1918. — SCHAFFER, J.: Lehrb. d. Histologie, 2. Aufl. Leipzig 1922. — SCHINZ, H. R. u. B. SLOPOPOLSKY: Beiträge zur experimentellen Pathologie des Hodens. Denkschr. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Bd. 61, Abt. 2. 1924. — STIEVE, H.: Entwicklung, Bau und Bedeutung der Keimdrüsenzellen. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23. 1921. — TESTUT, L.: Traité d'Anatomie humaine. 7. Aufl. 4. Bd. 1923. — WALDEYER, W.: Die Geschlechtszellen, 1. Bd., 1. Teil, 1. Hälfte des Handb. d. vergl. u. exp. Entwicklungsgesch. d. Wirbeltiere, herausg. v. O. v. HERTWIG. Jena 1906.

## I. Der Hoden.

### A. Form und Lage des Hodens.

Der menschliche Hoden (s. Abb. 297 und 298) stellt in geschlechtsreifem Zustand einen weich elastischen, eiförmigen Körper dar, an dem sich infolge einer leichten Abplattung im Querdurchmesser zwischen einem vorderen und hinteren Rande, sowie einer medialen und lateralen Fläche unterscheiden läßt. Dem

hinteren Rande liegt in seiner ganzen Länge der Nebenhoden auf. Diese Stelle entbehrt auch des glatten peritonealen Überzuges, der den Hauptteil des Hodens bedeckt und durch den das leichte Gleiten des gegen Druck sehr empfindlichen Organes ermöglicht wird. Die Bedeutung des peritonealen Überzuges geht aus den Versuchen von ROLANDO<sup>1)</sup>, ANCEL und VILLEMEN<sup>2)</sup>, MARCOZZI<sup>3)</sup>, MARTINI<sup>4)</sup> und HANAOKA<sup>5)</sup> hervor, in welchem durch Excision oder Umdrehung des parietalen bzw. visceralen Blattes der Tunica vaginalis propria Obliteration der Vaginalhöhle und im Anschluß daran Atrophie des Hodens erzeugt wurde.

Die Durchschnichtsmaße des reifen Hodens betragen in der Länge 4,0—5,5 cm, in der Breite 2,0—3,5 cm, in der Dicke 1,8—2,4 cm. Das absolute Gewicht schwankt

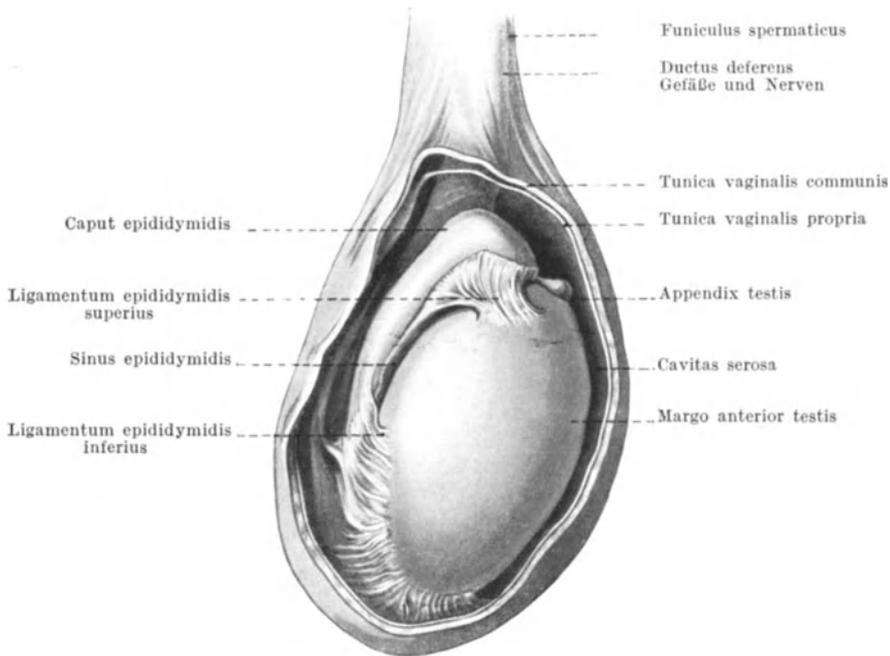


Abb. 297. Rechter Hoden eines kräftigen 30jährigen Mannes. Natürliche Größe. Aus dem von Tunica vaginalis communis und propria gebildeten Sack wurde die dem Beschauer zugekehrte rechte Seitenwand herausgeschnitten. (Nach EBERTH.)

zwischen 15—24,2 g, das Volumen zwischen 14—24 ccm [VIERORDT<sup>6)</sup>]. Als spezifisches Gewicht findet sich 1,0435 angegeben.

Die Größe des geschlechtsreifen menschlichen Hodens unterliegt geringen, rasch veränderlichen Tagesschwankungen, die in der wechselnden Füllung der Blutgefäße und der Lymphräume begründet sind. Nicht zu vergleichen damit sind die oft sehr bedeutenden Größenunterschiede bei Tieren mit bestimmten Brunstperioden, bei welchen die Differenzen zur Hauptsache durch den jeweiligen Tätigkeitszustand der Samenkanälchen bedingt sind. Die stärksten Unterschiede werden bei den Vögeln und Fischen erreicht, da bei diesen die

<sup>1)</sup> ROLANDO: Clinica chirurgica 1902.

<sup>2)</sup> ANCEL, P., u. F. VILLEMEN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 6. 1908.

<sup>3)</sup> MARCOZZI: XX. Congr. Soc. chir. ital. Rom 1907.

<sup>4)</sup> MARTINI, E.: Zeitschr. f. Urol. Bd. 2. 1908.

<sup>5)</sup> HANAOKA: Beitr. z. klin. Chir. Bd. 88. 1914.

<sup>6)</sup> VIERORDT, H.: Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. 3. Aufl. Jena 1906.

Samenkanälchen in der Reifezeit infolge des Fehlens oder geringen Ausbildung des Nebenhodens gleichzeitig auch als Samenspeicher dienen. So beträgt z. B. die durchschnittliche Gewichtszunahme des Brunsthodens gegenüber dem Ruheshoden beim Sperling das 300fache [ETZOLD<sup>1)</sup>], bei der Dohle das 260—1000fache [STIEVE<sup>2)</sup>].

Beim Menschen wie bei zahlreichen Säugetieren soll der linke Hoden häufig etwas größer sein als der rechte (EBERTH, DISSELHORST, BRAUS). Die viel diskutierte Frage nach der Ursache dieses Unterschiedes ist ungelöst. Im übrigen ist es auch fraglich, ob der Gewichtsunterschied wirklich so oft besteht, als von vielen angenommen wird. So ist beim Menschen nach TESTUT ebenso oft der rechte wie der linke Hoden etwas größer; meist sind sie gleich groß. Beim Frosch fand ich bald den rechten, bald den linken überwiegen; bei der Maus ist nach SALLER<sup>3)</sup> sogar in der Mehrzahl der Fälle der rechte Hoden etwas schwerer. Schon daraus geht hervor, daß den verschiedenen Erklärungsversuchen (s. BRAUS, Bd. II, S. 437) keine allgemeine Bedeutung zukommt.

**Lage des Hodens.** Während die männlichen Keimdrüsen bei allen niedrigen Wirbeltieren zeitlebens im Innern der Leibeshöhle verborgen liegen, entwickelt sich beim Menschen wie bei der Mehrzahl der Säugetiere zur Aufnahme des Hodens eine als Hodensack bezeichnete Hauttasche (s. Abb. 299), die aus äußerer Haut und muskulös-elastischem Unterhautbindegewebe, der Tunica dartos, gebildet wird. Eine median gelegene Scheidewand, das Septum scroti, an dessen Bildung auch die Tunica dartos teilnimmt, trennt den Innenraum in eine rechte und linke Skrotalhöhle. In diese sackartige Erweiterung tritt im Laufe der Entwicklung der sogenannte *Cremastersack*, eine Ausstülpung der Bauchhohlenwandung, an deren Bildung demzufolge ihre einzelnen Schichten beteiligt sind.

Das Peritoneum liefert die Tunica vaginalis propria, die Fascia transversalis dagegen die Tunica vaginalis communis. Der quergestreifte *Musc. cremaster externus* leitet sich aus Fasern des *Musc. obliqu. abdom. internus* und *transversus* her. Der Aponeurose des *Musc. obliqu. abdom. externus* entspricht die Fascia cremastica. Die Verbindung zwischen der Oberfläche des Cremastersackes und der Innenseite der Tunica dartos wird durch sehr lockeres, spaltenreiches Bindegewebe dargestellt (*Stratum intermedium*). Bei verschiedenen Tieren (z. B. Kater, Kaninchen) fehlt der *Musc. cremaster externus*. Als *Musc. cremaster internus* bezeichnet man die im Samenstrang, Nebenhoden wie auch im Cremastersack vorhandenen glatten Muskelbündel.

Die Pforte zwischen Bauchhöhle und Cremastersackhöhle verlötet beim Menschen normalerweise um die Zeit der Geburt, nachdem meist im 8. Embryonalmonat der Durchtritt des Hodens erfolgt ist. Bei Hemmung des normalen Entwicklungsganges kann der Hoden innerhalb des Leistenkanales oder sogar noch vor Eintritt in denselben liegen bleiben (*Kryptorchismus*). Nach den sta-

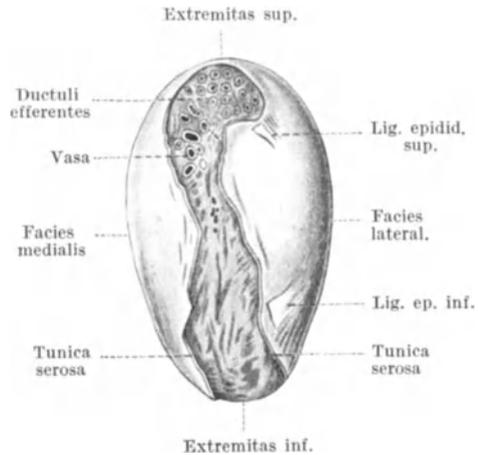


Abb. 298. Rechter Hoden eines Erwachsenen von 30 Jahren nach Ablösung des Nebenhodens in natürlicher Größe. Rückenansicht. Die Verwachsungsstelle des Nebenhodens (Facies epididymica) ist durch die dunklere Tönung angedeutet. Gegen den oberen Hodenpol finden sich die Austrittsstellen der Ductuli efferentes, darunter Querschnitte der Gefäße. Am Rand der Verwachsung ist die Schnittfläche der auf den Nebenhoden sich umschlagenden Serosa des Hodens, des visceralen Blattes der Tunica vaginalis propria, sichtbar. (Nach EBERTH.)

<sup>1)</sup> ETZOLD, F.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 52. 1891.

<sup>2)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 45. 1919.

<sup>3)</sup> SALLER, K., Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. im Druck.

tistischen Feststellungen von COLEY<sup>1)</sup> findet sich bei 0,2% aller erwachsenen Männer einseitiger oder doppelseitiger Kryptorchismus. Unter dem Einflusse chronischer Unterernährung kann es, wie W. STEFKO<sup>2)</sup> bei der Untersuchung einer großen Zahl hungernder Kinder in 48% der Fälle feststellte, auch nach Verschuß des Leistenkanals noch durch nachträgliches Hinaufsteigen der Hoden zu einem sekundären Kryptorchismus kommen. Meist kamen die Hoden dadurch bis in den Eingang des Leistenkanales zu liegen. Nach STEFKO beruht diese Erscheinung auf einer Verkürzung der vom Cremaster externus gebildeten Muskelschleife infolge unregelmäßigen Wachstums der Bauchmuskulatur.

Bei einer Reihe von Tiergruppen bleibt die Pforte zwischen Bauchhöhle und Cremastersackhöhle zeitlebens weit geöffnet. Beispiele dieser Gruppen bieten Fledermaus und Nagetiere, deren Hoden nur zu bestimmten Zeiten außerhalb der Bauchhöhle liegen. Bei anderen verengt sich der Durchgang zu einem mehr oder minder engen Kanal (Huftiere, Raubtiere, Halbaffen). Bei einigen derselben,

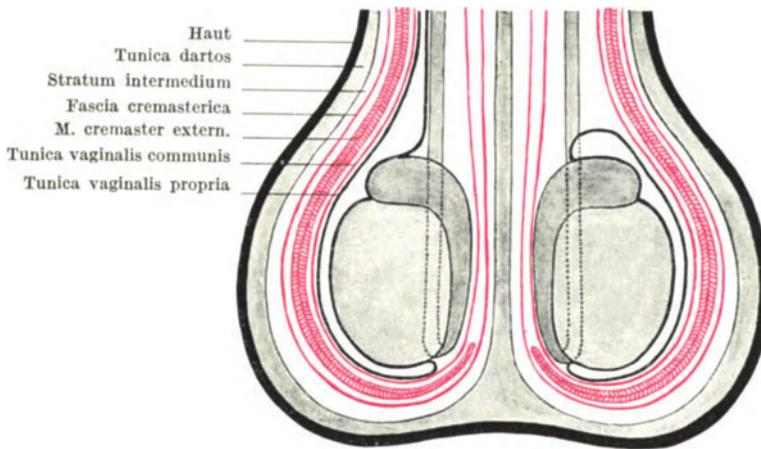


Abb. 299. Schematische Darstellung der Hodenhüllen, links bei offenem, rechts bei geschlossenem Processus vaginalis. Die Schichten des Cremastersackes sind rot, das Peritoneum ist schwarz gezeichnet.

wie Pferd, Esel, ist der Kanal noch ziemlich weit, woraus sich das bei ihnen verhältnismäßig häufige Vorkommen von Kryptorchismus erklärt. Normalerweise liegen bei diesen Tiergruppen die Hoden in erwachsenem Zustand ständig im Cremastersack. Ein vollkommener Verschuß wie beim Menschen findet sich bei einigen Beuteltierarten und bei Primaten. Nur bei wenigen Säugetiergruppen, wie bei den Kloakentieren, Walen, Elefanten liegen die Hoden dauernd in der Bauchhöhle, kaudal der Nieren.

Der Verlagerung des Hodens dienende Muskelbandapparat ist erklärlicherweise am besten bei den Vertretern der ersten Gruppe ausgebildet. Man unterscheidet dabei zwei entgegengesetzt wirkende Systeme. Das *Zurückdrängen* des Hodens in die Bauchhöhle erfolgt durch Kontraktion des Musculus cremaster externus, der bei diesen Tieren den Cremastersack mehr oder weniger vollständig umgibt, während er bei Tieren mit verschlossenem Leistenkanal auf spärliche streifenförmige Züge zurückgebildet ist. Zum *Herabziehen* des Hodens in den Cremastersack dient ein Muskelbandapparat, der vom unteren Pol des Hodens

<sup>1)</sup> COLEY, W. B.: Ann. of surg. Bd. 2. 1908.

<sup>2)</sup> STEFKO, W.: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 10, S. 289–306. 1924.

zum Grunde des Cremastersackes verläuft und außerhalb desselben noch durch einen in die Scrotalhaut ausstrahlenden Bandstreifen (Lig. scroti) fortgesetzt wird.

Die Frage nach der *physiologischen Bedeutung der scrotalen Lage* wurde durch experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre erneut aufgerollt. Bekanntlich unterbleiben bei kryptorchen Hoden die letzten Stadien der Samenbildung. Das gleiche tritt aber, wie die Versuche von KYRLE<sup>1)</sup>, SAND<sup>2)</sup> und anderen Autoren zeigen, auch ein, wenn der Hoden künstlich in die Bauchhöhle verlagert wird, selbst dann, wenn dabei seine Hüllen, Abflußwege, sowie Nerven- und Gefäßverbindungen völlig unverletzt bleiben. Die Veränderungen erfolgen auch bei Tierarten, bei welchen die Hoden auch physiologischer Weise zu gewissen Zeiten ins Innere der Bauchhöhle zu liegen kommen. Im Zusammenhang damit ist es nun von Interesse, daß bei verschiedenen Tierarten, wie bei der Fledermaus, beim Igel, Maulwurf usw. die Hoden nach den vorliegenden Angaben nur während der Brunstzeit scrotal, in der Ruheperiode dagegen intra-abdominal liegen.

Die Strukturveränderungen, die der Hoden bei der experimentellen Verlagerung in die Bauchhöhle erfährt, führte man mit KYRLE<sup>3)</sup> bisher hauptsächlich auf die Einwirkung von Traumen zurück (Zug- und Druckwirkung bei Bauchpresse, Einwirkung des intraabdominalen Druckes u. dgl.). Auch SCHINZ und SLOPOOLSKY<sup>4)</sup> gelangen zu dem Ergebnis, daß dem wechselnden direkten Druck, den die Eingeweide auf das Parenchym ausüben, für das Zustandekommen der Atrophie des kryptorchen Hoden eine maßgebende Rolle zukommt.

Einen neuen Gesichtspunkt, durch den sich manche Widersprüche in den bisherigen Versuchsergebnissen klären lassen, bringen Arbeiten der letzten Jahre, in welchen — einen schon von PIANA<sup>5)</sup> geäußerten Gedanken verwirklichend — dem Einflusse der Temperatur erhöhte Aufmerksamkeit zuteil wurde. Vergleichende Untersuchungen über die im normalen Hodensack herrschende Temperatur haben nämlich ergeben, daß sie um etwa 2—5° C niedriger ist als in der Bauchhöhle [F. A. E. CREW<sup>6)</sup>, C. M. MOORE und W. M. J. QUICK<sup>7)</sup>]. Es wurde daher die Auffassung laut, daß bei Säugetieren die im Hodensack herrschende niedrigere Temperatur für die Entwicklung wie auch Erhaltung der Samenzellen von Bedeutung ist und der Scrotalsack gewissermaßen die Rolle eines Thermoregulators spielt. Dieser Annahme entsprechend konnten C. M. MOORE und R. OSUND<sup>8)</sup> dadurch, daß sie den Hodensack von Widdern mit einer die Wärmeabgabe hintanhaltenden Isolierschicht umhüllten, die Temperatur im Hodensack erhöhen und Degeneration der samenbildenden Zellen sowie Unterdrückung der Spermatogenese veranlassen.

In gleicher Weise wirkt eine einmalige Wärmebestrahlung des Scrotums mit einer Glühbirne, elektrischen Heizpatrone u. dgl. Schon eine 10 Minuten lange Einwirkung von warmem Wasser (47° C) auf die Scrotaloberfläche ruft bei Meer-schweinchen im Laufe der nächsten zwei Wochen eine deutliche Degeneration von Samenkanälchen in dem der Hitzeeinwirkung anliegenden Hodenteil hervor.

1) KYRLE: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912.

2) SAND, K.: Experimentelle Studier over Konskarakterer hos pattedyr. Kopenhagen 1918.

3) KYRLE: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1910, S. 234 u. 1912, S. 420.

4) SCHINZ, H. R., u. B. SLOPOOLSKY: Denkschr. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Bd. 61, Abt. 2, S. 87f. 1924.

5) PIANA, zitiert nach H. STILLING: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 15, S. 337. 1894.

6) CREW, F. A. E.: Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 35, S. 62—69. 1922.

7) MOORE, C. R., u. W. M. J. QUICK: Anat. record Bd. 26, S. 344. 1923.

8) MOORE, C. R., u. R. OSUND: Anat. record Bd. 26, S. 343. 1923.

Durch Verlängerung der Zeitdauer der Wärmeeinwirkung lassen sich die Zerfallserscheinungen bis zum völligen Zugrundegehen der Keimzellen steigern [C. R. MOORE<sup>1)</sup>].

Noch empfindlicher sind natürlich die freigelegten Hoden. Werden sie auch nur für 5 Minuten in eine auf 47° C erwärmte physiologische Salzlösung gebracht, so ist 5 Tage nach dieser kurzen einmaligen Einwirkung kein einziges Hodenkanälchen mehr normal [C. R. MOORE<sup>1)</sup>]. Auch die bei den mit hohem Fieber einhergehenden akuten Infektionskrankheiten im Hoden beobachteten Degenerationsvorgänge dürften nach FUKUI<sup>2)3)</sup>, der gleichzeitig und unabhängig von den amerikanischen Autoren zu übereinstimmenden Ergebnissen kam, eine Folge der Hitzewirkung sein.

Daß längerer Aufenthalt des ganzen Tieres in erhöhter Außentemperatur die Samenkanälchen zur Degeneration bringt, ist aus den Versuchen von HART<sup>4)</sup> bekannt. STEVE<sup>5)6)</sup> wies aber nach, daß sich ein Teil der Tiere im Laufe der Zeit an die erhöhte Außentemperatur anpaßt, so daß die Spermatogenese wieder in Gang kommt und die Tiere erneut zeugungsfähig werden. Bei den künstlich verlagerten Hoden tritt diese Anpassung an die erhöhte Temperatur der Bauchhöhle nach allem, was bisher bekannt ist, nicht ein. Bei den von KYRLE operierten Hunden war es trotz mehrjähriger Beobachtung nicht der Fall. Wohl aber kommt es zu einer Regeneration der Kanälchen und erneuter Samenbildung, wenn ein zuerst verlagertes und veränderter Hoden später wieder in den Scrotalsack zurückgebracht wird. Erfolgt die Zurücklagerung nur teilweise, so tritt nur in dem außenliegenden Hodenabschnitt Spermatogenese ein [C. R. MOORE<sup>7)</sup>].

## B. Die mikroskopische Struktur des Hodens.

Der nachfolgenden Darstellung des histologischen Baues des menschlichen Hodens sei vorausgeschickt, daß das Urteil darüber, was als „normal“ zu bezeichnen ist, zur Zeit noch wenig feststeht. Schon BRANCA<sup>8)</sup> machte auf die erheblichen individuellen Unterschiede aufmerksam, die sich in allen Bestandteilen des Hodens, im Bindegewebe wie in den Samenkanälchen und Zwischenzellen, ausprägen können und durch die sich das menschliche Organ von dem viel gleichmäßiger gebauten tierischen so sehr unterscheidet. KYRLE<sup>9)</sup> fand unter 1000 menschlichen Hoden keinen, der in allen seinen Teilen „normal“ gewesen wäre. Nach SŁOTOPOLSKY und SCHINZ<sup>10)</sup> kommen vereinzelte Lücken im Wandbelag der Samenkanälchen, wie auch vereinzelte, in ganzer Zirkumferenz atrophische Abschnitte in den Tubuli in jedem menschlichen Hoden vor. Daneben kann der menschliche Hoden vereinzelt auch größere Bezirke enthalten, die vollständig verödet sind, und zwar auch dann, wenn er im übrigen in vollster Funktion ist, und auch dann, wenn er einem noch jugendlichen Individuum angehört. Demgegenüber erblickt STEVE<sup>11)</sup> in Schwankungen im

1) MOORE, C. R.: Americ. journ. of anat. Bd. 34, S. 337—358. 1924.

2) FUKUI, N.: Japan med. world Bd. 3. 1923.

3) FUKUI, N.: Acta scholae med. Kioto Bd. 6, S. 225—260. 1924.

4) HART, C.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 151—176. 1922.

5) STEVE, H.: Verhandl. d. anat. Ges. 1923.

6) STEVE, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 99. 1923.

7) MOORE, C. R.: Americ. journ. of anat. Bd. 34, S. 337—358. 1924.

8) BRANCA, A.: Cpt. rend. Assoc. Anat., 13. Versamml. Paris 1911, S. 283—286. Neuerdings in Arch. de zool. exp. Bd. 62, S. 65ff. 1924.

9) KYRLE, F.: Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 185.

10) SŁOTOPOLSKY, B., u. R. H. SCHINZ: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 257, S. 352. 1925.

11) STEVE, H.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 1, S. 496. 1925.

Samenkanälchendurchmesser von über  $50\mu$  beim gleichen Menschen schon Anzeichen krankhafter Veränderungen und führt demgemäß auch die von ihm in Hoden von Hingerichteten angetroffenen Veränderungen auf Schädigung infolge starker seelischer Erregung zurück. Bei meinen eigenen Untersuchungen habe ich bis jetzt noch keinen menschlichen Hoden gefunden, in dem sich bei genügend eingehender Durchmusterung nicht einzelne atrophische Kanälchen oder Bezirke mit herabgesetzter Tätigkeit gefunden hätten, die demnach, sofern sie nicht in gesteigertem Maße auftreten, noch zum normalen Bild des menschlichen Hodens gehören.



Abb. 300. Querschnitt durch Hoden und Nebenhoden eines Neugeborenen. Vergr. 1 : 13. Fixierung nach ZENKER, Färbung mit Hämalaun Eosin.

### 1. Das bindegewebige Gerüst.

Das Parenchym des Hodens wird durch eine kräftige, weißlich-bläuliche Hülle (Tunica albuginea) zusammengehalten. Die Kapsel besteht aus derbem, kollagenem Bindegewebe, das in mehreren Schichten mit differentem Faserverlauf aufeinanderliegt und reichlich mit elastischen Fasern untermischt ist. Das Hervorquellen des Hodengewebes bei Anschneiden der Kapsel des frischen Organes deutet darauf hin, daß der Inhalt in geschlechtsreifem Zustand unter einem gewissen Druck steht, auf den vermutlich auch der Füllungsgrad der Blutgefäße Einfluß nimmt. Vielleicht sind diese Verhältnisse auch für die Fortbewegung des Inhaltes der Samenkanälchen von Bedeutung.

An dem dem Nebenhodenkopf und -körper gegenüberliegenden Bezirk verbreitert sich das Bindegewebe der Kapsel nach innen zum Mediastinum testis, das von den Spalten des Rete testis, sowie von den eindringenden Gefäßen und

Nerven durchzogen wird. Von hier aus strahlen dann zahlreiche schmale, netzig geformte, von den größeren Gefäßen begleitete Bindegewebszüge radiär in das Organ ein, wodurch dasselbe in einer besonders an Querschnitten durch embryonale oder kindliche Hoden noch leicht erkennbaren Weise in kegelförmige Läppchen zerteilt wird, deren Basis der Tunica albuginea zugekehrt ist (s. Abb. 300). Selbst beim erwachsenen Hoden gelingt es noch, die einzelnen Läppchen durch Präparation mehr oder weniger vollständig zu isolieren (vgl. Abb. 301*a* und *b*).

Von mechanischen Gesichtspunkten aus ist es von Interesse, daß das sehr reichliche elastische Fasergewebe, das dem kollagenen Bindegewebe beigemischt ist, erst zur Zeit der Geschlechtsreife seine höchste Ausbildung erreicht. In-

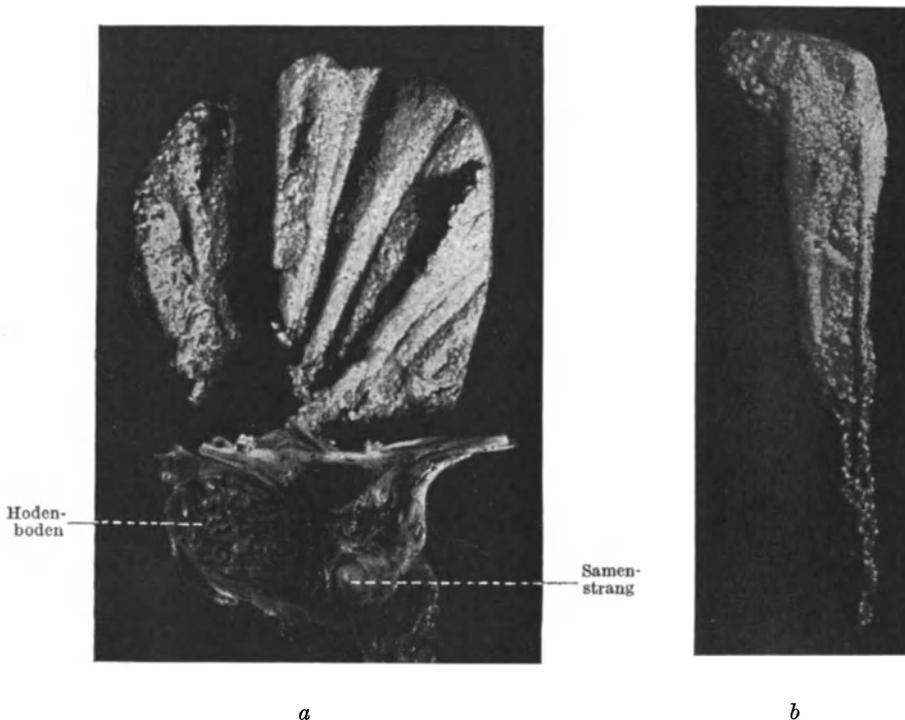


Abb. 301. *a* Querschnitt durch einen geschlechtsreifen menschlichen Hoden; die mit ihrer Spitze gegen das Mediastinum testis zu gerichteten Hodenläppchen sind sehr deutlich sichtbar. Vergr. 1 : 2. — *b* Isoliertes Hodenläppchen aus dem gleichen Hoden. Vergr. 1 : 3.

konstant ist das Vorkommen von glatten Muskelzügen in der Kapsel und den Septen, während sie im Mediastinum ständig anzutreffen sind. Sie stehen hier in Verbindung mit dem *Musc. cremaster internus*. Ihre funktionelle Bedeutung ist unbekannt.

## 2. Die Hodenkanälchen.

Das *Parenchym* des geschlechtsreifen menschlichen Hodens (s. Abb. 302) wird zum überwiegenden Teil von stark aufgeknauelten Kanälchen, den *Tubuli contorti*, gebildet, in welchen die Samenbildung vor sich geht. Im frischen Zustand oder nach Maceration lassen sich die 0,18—0,3 mm dicken Kanälchen infolge der lockeren Beschaffenheit des Zwischengewebes ohne Schwierigkeit auf weite

Strecken hin isolieren. Nach SAPPEYS<sup>1)</sup> Feststellungen besteht jedes der 250 bis 300 vorhandenen Läppchen aus einigen, durchschnittlich 70—80 cm langen Kanälchen, die gegenseitig durch spärliche Anastomosen verbunden sind. Gegen das Mediastinum zu vereinigen sie sich spitzwinklig zu einem oder wenigen geraden Kanälchen (*Tubuli recti*), die nach kurzem, gestrecktem Verlauf in das das Mediastinum durchziehende, mit kubischem Epithel ausgekleidete Spaltennetz (*Rete testis*) einmünden. Die *Tubuli contorti* des menschlichen Hodens liegen nicht wie bei manchen Tieren dicht aneinander gedrängt, sondern in lockerem Bindegewebe, dessen Spalten reichlich mit einer eiweißhaltigen Flüssigkeit durchtränkt sind.

Die durchschnittliche Gesamtlänge der Samenkanälchen beträgt, wie BASCOM und OSTERUD<sup>2)</sup> aus dem Hodengewicht, der Menge von Samenkanälchen und Zwischengewebe

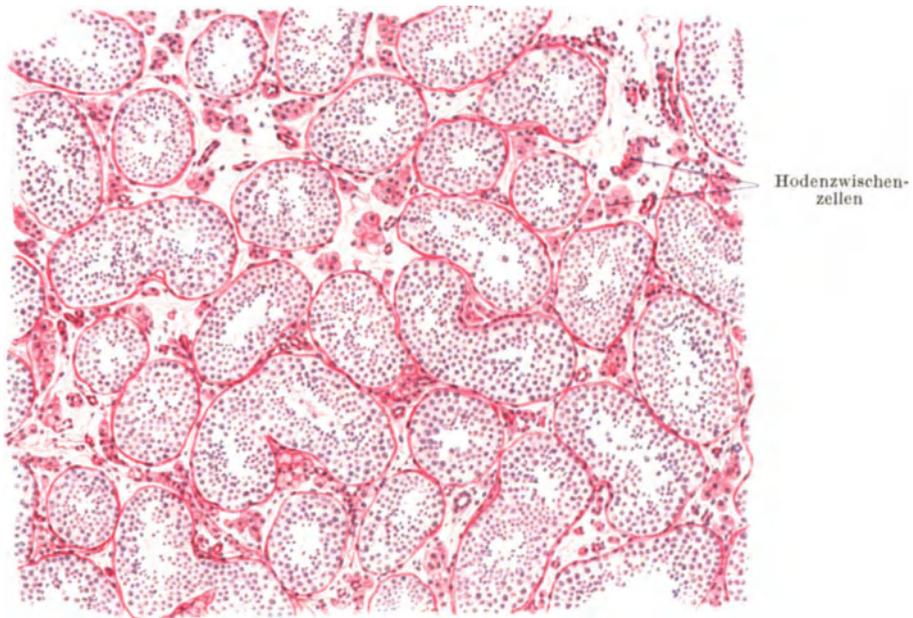


Abb. 302. Übersichtsbild vom geschlechtsreifen Hoden eines 28jährigen Hingerichteten. Vergr. 1 : 50. Fixierung nach ZENKER. Färbung in Hämalaun-Eosin.

und dem Durchmesser der *Tubuli contorti* errechneten, für die Maus 2 m, Ratte 20 m, Meer-schweinchen 40 m, Kaninchen 70 m, Hurd 150 m, Mensch 250 m, Schwein 3000—6000 m, Schaf 4000 m, Stier 5000 m.

Die Wandung der Hodenkanälchen wird von einer zarten *Membrana propria* gebildet; dieselbe besteht aus einem feinen elastischen Häutchen, dem sich nach außen 3—5 sich rechtwinklig überkreuzende Lagen von kollagenen und elastischen Fasern auflagern, zwischen welchen endothelartig abgeplattete Bindegewebszellen eingestreut sind. Die physiologische Bedeutung der *Membrana propria* ist noch wenig geklärt. Die Beschränkung der Farbstoffspeicherung bei Vitalfärbung auf das Zwischengewebe läßt vermuten, daß sie eine Grenzfläche darstellt, die kolloide Stoffe nur in sehr geringer Konzentration hindurchtreten läßt [v. MOELLEN-DORFF<sup>3)</sup>]. Sie könnte als solche auch eine Schutzwirkung für die gegen schädigende

<sup>1)</sup> SAPPEY, PH. C.: *Traité d'anatomie descriptive*, 4. Aufl., Bd. 4, S. 580 ff. 1889.

<sup>2)</sup> BASCOM, K. F., u. H. L. OSTERUD: *Anat. record* Bd. 31, S. 159—169. 1925.

<sup>3)</sup> MOELLEN-DORFF, W. v.: *Zeitschr. f. Zellen- u. Gewebelehre* Bd. 1, S. 445. 1924.

Einflüsse sehr empfindlichen Samenzellen ausüben. Vielleicht läßt sich von diesem Gesichtspunkte aus auch die Verdickung der Tunica propria, wie sie z. B. bei chronischer Alkoholvergiftung u. dgl. eintritt, als Abwehrreaktion erklären.

An der epithelialen Auskleidung des Hodenkanälchens beteiligen sich im geschlechtsreifen Zustand zwei morphologisch differente Zelltypen: die *Samenzellen* in ihren verschiedenen Stufen der Ausbildung und die *Sertolischen Zellen*.

Beim Neugeborenen sind die Hodenkanälchen noch ohne durchgehende Lichtung. Sie werden hier zum überwiegenden Teil aus zylindrischen, epithelartig zusammengefügt Zellen, den *indifferenten Hodenzellen*<sup>1)</sup>, gebildet, zwischen welchen einzelne große rundliche Zellen eingestreut liegen. Die letzteren werden als *primäre Urgeschlechtszellen*<sup>2)</sup> bezeichnet.

Hinsichtlich des weiteren Verhaltens der primären Urgeschlechtszellen und der indifferenten Hodenzellen werden zur Zeit noch stark entgegengesetzte Meinungen vertreten. Die Anhänger der auf M. NUSSBAUM<sup>3)</sup> zurückgehenden Keimbahnlehre leiten die Geschlechtszellen beim Säugetier und beim Menschen einzig und allein von den (in die Keimanlage eingewanderten) primären Urgeschlechtszellen her. Die indifferenten Epithelzellen der Hodenstränge liefern nach dieser Auffassung lediglich die SERTOLISchen Zellen. Folgerichtig unterscheidet deshalb EBERTH<sup>4)</sup> im Hodenkanälchen prinzipiell zwischen germinativen und vegetativen Zellen. Als Anhänger dieser Lehre seien genannt: VON LA VALETTE ST. GEORGE<sup>5)</sup>, HERMANN<sup>6)</sup>, BENDA<sup>7)</sup>, B. M. ALLEN<sup>8)</sup>, RUBASCHKIN<sup>9)</sup>, FUSS<sup>10)</sup>, FISCHEL<sup>11)</sup>, RAUH<sup>12)</sup>.

Die zweite Auffassung geht dahin, daß die in den Hodensträngen gelegenen primären Urgeschlechtszellen im Laufe der postembryonalen Entwicklung zugrunde gehen, während die sekundären, bleibenden Geschlechtszellen aus den indifferenten Hodenzellen ihren Ursprung nehmen. Danach sind also Keimzellen wie SERTOLISche Zellen ein und derselben Herkunft. Diese Art der Abstammung wird u. a. vertreten von PRENANT<sup>13)</sup>, SCHÖNFELD<sup>14)</sup>, REGAUD<sup>15)</sup>, MONTGOMERY<sup>16)</sup>, POPOFF<sup>17)</sup>, HOVEN<sup>18)</sup>, FIRKET<sup>19)</sup>, SCHINZ und SLOPOPOLSKY<sup>20)</sup>.

<sup>1)</sup> *Synonyme Bezeichnungen*: indifferente Epithelzellen, Follikelzellen, vegetative Hodenzellen, Sertolizellen, indifferente Zellen, indifferente kleine Ursamenzellen, Fußzellen, petites cellules, cellules épithéliales, cellules couche commune, épithéliaux cylindriques.

<sup>2)</sup> *Synonyme Bezeichnungen*: Ureier, primordiale Genitalzellen, indifferente Keimzellen, germinative Hodenzellen, Spermatogonien, große Spermatogonien, ovules primordiaux, ovules mâles, spermatogonies oviformes, grandes cellules sexuelles.

<sup>3)</sup> NUSSBAUM, M.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 18. 1880.

<sup>4)</sup> EBERTH, C. J., im Handb. d. Anat. d. Menschen, herausgeg. von K. v. BARDELEBEN. 2. Teil, Abt. 2.

<sup>5)</sup> V. LA VALETTE ST. GEORGE: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 15. 1878.

<sup>6)</sup> HERMANN, F.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 34. 1889.

<sup>7)</sup> BENDA, C.: Verhandl. d. dtsh. anat. Ges. 1889.

<sup>8)</sup> ALLEN, B. M.: Americ. Journ. of anat. Bd. 3. 1904.

<sup>9)</sup> RUBASCHKIN, W.: Anat. Hefte Bd. 39. 1909.

<sup>10)</sup> FUSS, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 81. 1913.

<sup>11)</sup> FISCHEL: Wiener Medizin. Wochenschr. Nr. 43. 1924.

<sup>12)</sup> RAUH, W.: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 76, S. 561—577. 1925.

<sup>13)</sup> PRENANT, A.: Etude sur la structure du tube séminifère. Thèse de Nancy 1887.

<sup>14)</sup> SCHÖNFELD, H.: Arch. de biol. Bd. 18. 1901.

<sup>15)</sup> REGAUD, M. CL.: Arch. d'anat. micr. Bd. 4. 1901.

<sup>16)</sup> MONTGOMERY, TH.: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 21. 1911.

<sup>17)</sup> POPOFF, N.: Arch. de biol. Bd. 24. 1909.

<sup>18)</sup> HOVEN, H.: Anat. Anz. Bd. 47. 1915.

<sup>19)</sup> FIRKET, J.: Anat. record Bd. 18. 1920.

<sup>20)</sup> SCHINZ, H. R., u. B. SLOPOPOLSKY: Denkschr. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Bd. 61, Abt. 2, S. 35 ff. 1924.

Eine Brücke zwischen beiden Auffassungen liegt in der von WALDEYER<sup>1)</sup> ausgesprochenen Möglichkeit, daß sich ein Teil der eingewanderten primären Geschlechtszellen sehr frühzeitig noch innerhalb des Keimepithels der Keimdrüsenanlage durch wiederholte Teilung in der Form so weit verändert, daß sie sich von den Keimepithelzellen in ihrem Äußeren nicht unterscheiden. In diesem Fall würden sich auch die indifferenten Hodenzellen letzten Endes auf die primären Urgeschlechtszellen zurückleiten. Die WALDEYERSche Hypothese wurde in letzter Zeit von GUTHERZ<sup>2)</sup> für das Ovarium weiter ausgebaut.

Sicher und allseitig anerkannt ist, daß sich die primären Urgeschlechtszellen einige Zeit nach der Geburt — bei der einen Tierart (z. B. Meerschweinchen) früher, bei der anderen (z. B. Hund) später — in ihrer ursprünglichen Gestalt nicht mehr vorfinden. Die Anhänger der PRENANTSchen Auffassung deuten diese Erscheinung als Untergang der primären Urgeschlechtszellen und stützen sich dabei auf die Tatsache, daß sich in jugendlichen Keimdrüsen ohne Schwierigkeit zahlreiche degenerierende Urgeschlechtszellen feststellen lassen. Die Verteidiger der Keimbahnlehre dagegen erklären das Verschwinden der primären Urgeschlechtszellen dahin, daß sich dieselben in ihrer überwiegenden Zahl durch Teilung verkleinert haben und infolgedessen von den indifferenten Hodenzellen nicht mehr unterscheiden lassen. Nach RAUH<sup>3)</sup> soll es bei der Ratte möglich sein, beide Zellarten an der Art ihrer Teilungsfiguren auseinanderzuhalten. Eine Bestätigung an anderen Tierarten liegt noch nicht vor.

Die Entscheidung der Frage wird noch dadurch erschwert, daß bei verschiedenen Tieren eine *Präspmatogenese* (PRENANT) vorkommt. Man bezeichnet damit einen noch vor der Geschlechtsreife und der eigentlichen Spermatogenese stattfindenden Ansatz zur Samenbildung, deren Produkte, junge Spermatoocyten, nach kurzer Zeit wieder dem Untergang anheimfallen. Auch durch diesen Vorgang ist die Eliminierung von bestimmtem Keimmaterial möglich.

Im Sinne der PRENANTSchen Auffassung sprechen ferner die Beobachtungen von CHAMPY<sup>4)</sup>, wonach in den Hodenkanälchen des Kaninchenembryos nur indifferente Hodenzellen vorhanden sind, während die von den Autoren als primäre Urgeschlechtszellen bezeichneten Zellen erst im Hoden des Neugeborenen auftreten, und zwar durch Umwandlung aus indifferenten Hodenzellen (*petites cellules*). Eine ähnliche Umbildung von indifferenten Hodenzellen zu Zellen vom Typus der primären Urgeschlechtszellen konnte CHAMPY auch in Gewebekulturen beobachten.

Die in obigen Zeilen kurz umrissene Frage der gemeinsamen Abstammung von Geschlechtszellen und SERTOLISchen Zellen hat neuerdings auch vom Standpunkt der inneren Sekretion an Bedeutung gewonnen. Es handelt sich dabei um das Problem, welche Potenzen den bei gewissen experimentellen Eingriffen in den Hodenkanälchen auftretenden Zellen zuzuschreiben sind, die von den meisten Autoren einfach als SERTOLISche Zellen bezeichnet werden, in Wirklichkeit aber als indifferente Hodenzellen aufzufassen sind. Da man unter normalen wie experimentellen Bedingungen alle nur denkbaren Zwischenstufen von diesen indifferenten Hodenzellen bis zu typischen Spermato gonien feststellen kann, stellen sie nach meiner Überzeugung ein undifferenziertes Reservematerial dar, aus dem sich wieder Geschlechtszellen entwickeln können<sup>5)</sup>. *Das Bild der typischen*

1) WALDEYER, W.: Die Geschlechtszellen. Handb. d. vergl. u. exp. Entwicklungslehre, herausgeg. von O. HERTWIG Bd. I, Teil 1, S. 404. Jena 1903.

2) GUTHERZ, S.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 92, S. 1—40.

3) RAUH, W.: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 76, S. 561—577. 1925.

4) CHAMPY, CHR.: Arch. de zool. exp. et génér. Bd. 60, S. 461—500. 1920.

5) ROMEIS, B.: Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 600. Desgl. STIEVE: *Ergebn. d. Anat.* Bd. 23. 1921 und in späteren Arbeiten.

SERTOLISCHEN Zelle ist nur eine Funktionsphase der indifferenten Hodenzelle, die sich nach Aufhören der spezifischen Leistung wieder zur Ausgangsform zurückbilden kann.

In spermatogenetisch untätigen, erschöpften Hodenkanälchen, wie sie auch in normalen menschlichen Hoden aufgefunden werden können, zeigen die indifferenten Hodenzellen häufig das Bild von hohen, längsfibrillierten zylindrischen Zellen (s. Abb. 303). Auch kubische Zellformen sind anzutreffen. Das Protoplasma ist mehr oder weniger stark vakuolisiert, die Zelloberfläche teils zu faden-

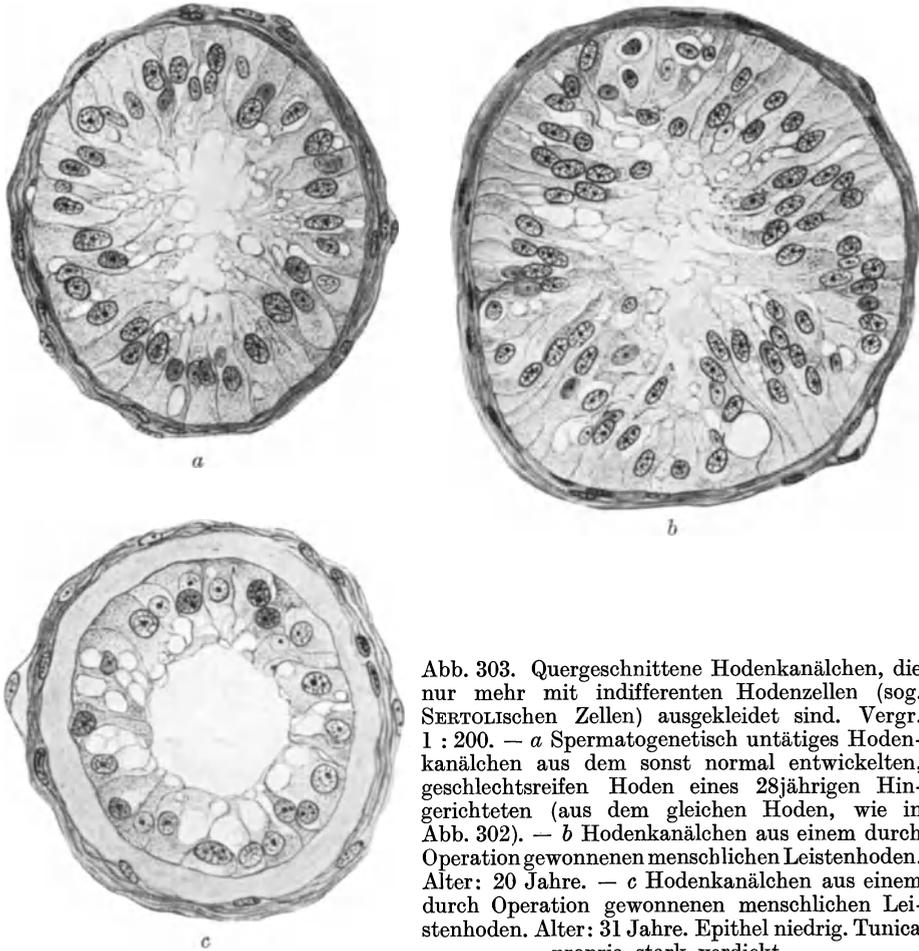


Abb. 303. Querschnittene Hodenkanälchen, die nur mehr mit indifferenten Hodenzellen (sog. SERTOLISCHEN Zellen) ausgekleidet sind. Vergr. 1 : 200. — *a* Spermatogenetisch untätiges Hodenkanälchen aus dem sonst normal entwickelten, geschlechtsreifen Hoden eines 28jährigen Hingerichteten (aus dem gleichen Hoden, wie in Abb. 302). — *b* Hodenkanälchen aus einem durch Operation gewonnenen menschlichen Leistenhoden. Alter: 20 Jahre. — *c* Hodenkanälchen aus einem durch Operation gewonnenen menschlichen Leistenhoden. Alter: 31 Jahre. Epithel niedrig. Tunica propria stark verdickt.

artigen, gerinnselartiger Bildung ausgezogen, teils scharf begrenzt. Der basalwärts gelegene Kern besitzt längsovale Form, staubförmig verteiltes Chromatin und ein großes acidophiles Kernkörperchen. Es sind die gleichen Zellformen, wie sie auch in kryptorchischen Hoden, nach Röntgenbestrahlung, Hitzeeinwirkung usw. auftreten.

Viel schwieriger ist es, über die Gestalt der indifferenten Hodenzellen im volltätigen Hodenkanälchen Aufschluß zu gewinnen, wenn sie sich zu typischen SERTOLISCHEN Zellen differenziert haben. Ihre Form ist dann ungemein vielgestaltig, da sich die anliegenden Samenzellen von allen Seiten her in das weiche Protoplasma der meist radiär zum Querschnitt des Hodenkanälchens eingestellten

Zelle eindrücken. Im menschlichen Hoden zeigt eine SERTOLISCHE Zelle meist einen länglich gestreckten, verästelten Umriß (s. Abb. 304). Die Kerne der SERTOLISCHEN Zellen besitzen des öfteren nicht mehr die einfache, ovale Form der indifferenten Hodenzellen, sondern häufig ein dreieckig geformtes Schnittbild. Die stets deutlich erkennbare Kernmembran weist nicht selten Einziehungen, Faltungen und Ausbuchtungen auf. Das Chromatin ist in Staubform suspendiert. Durch die geringere Größe, die blassere Färbung, den großen, stark färbaren Nucleolus, an den öfters eine Anzahl kleiner Kugeln (Juxtannuclealkörper) dicht angelagert sind, und durch die abweichende Form ist der Kern der SERTOLISCHEN Zelle von dem einer Samenzelle leicht zu unterscheiden. Basal sitzen die SERTOLISCHEN Zellen mit einem mehr oder weniger breiten Fuß der Membrana propria des Hodenkanälchens auf. (Daher auch die Bezeichnung: „Fußzelle“.) Die Verteilung der Zellen erscheint beim Menschen als vollkommen unregelmäßig.

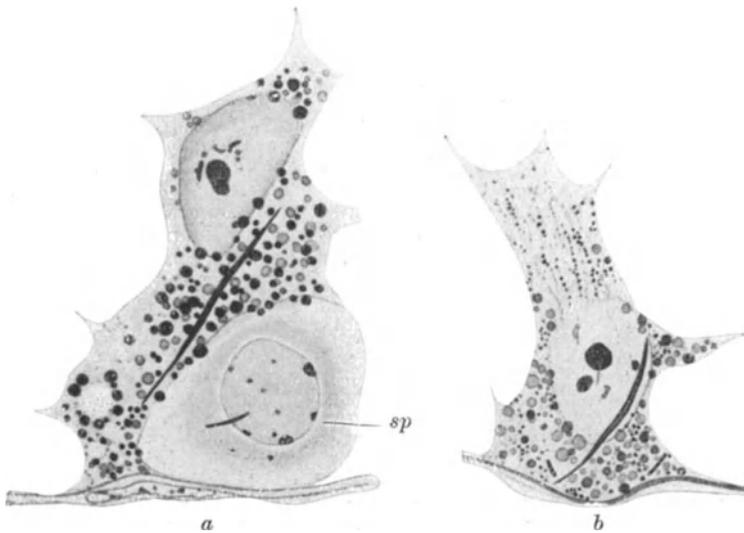


Abb. 304. Voll ausgebildete SERTOLISCHE Zellen aus dem menschlichen Hoden. In Abb. 304 *a* liegt die SERTOLISCHE Zelle, in deren Protoplasma eine lange Krystalloïdnadel liegt, einer ründlichen Spermatogonie (*sp*) auf. Über das im Protoplasma der letzteren sichtbare krystalloïde Stäbchen vgl. S. 707. In Abb. 304 *b* sind in der SERTOLISCHEN Zelle außer der großen Krystalloïdnadel noch zwei kleine stäbchenförmige Krystalloïde (SPANGAROSCHE KR.) sichtbar. (Nach v. WINIWARTER 1912.)

Bei verschiedenen Tieren, wie z. B. der Ratte, bilden die SERTOLISCHEN Zellen gegen das Lumen zu große kolbige Anschwellungen. Beim Menschen treten dieselben nicht hervor. Viel untersucht ist die Frage, ob die SERTOLISCHEN Zellen gegenseitig in syncytialer Verbindung stehen. Besonders REGAUD<sup>1)</sup> tritt für das Vorhandensein eines Plasmodiums ein, während nach v. EBNER<sup>2)</sup>, v. WINIWARTER<sup>3)</sup> u. a. Autoren jede SERTOLISCHE Zelle für sich besteht. Nach den letzten Untersuchungen von BRANCA<sup>4)</sup> kommen beim Menschen beide Typen wie auch entsprechende Übergangsformen vor. Der zelluläre Typus ist aber seltener.

Das vakuolisierte Protoplasma der SERTOLISCHEN Zellen ist häufig von sehr feinen, längsverlaufenden Fibrillen durchzogen, die vermutlich der Gruppe

1) REGAUD, CL.: Arch. d'anat. micr. Bd. 4, S. 238 ff. 1901.

2) v. EBNER: Handb. d. Gewebelehre. 6. Aufl. Bd. III. 1902.

3) WINIWARTER, H. v.: Arch. de biol. Bd. 27, S. 91—189. 1912.

4) BRANCA, A.: Arch. de zool. exp. gén. Bd. 62. 1924.

der von HEIDENHAIN an Nebenhodenzellen beobachteten Adenofibrillen zuzurechnen sind. Sie deuten auf einen gegen die Kanälchenlichtung zu gerichteten Flüssigkeitsstrom und stehen möglicherweise mit der Absonderung der im Innern der Hodenkanälchen vorhandenen Flüssigkeit in Beziehung. Die von BRANCA geäußerte Ansicht, daß die Fibrillierung nur durch unvollkommen fixierte Mitochondrien vorgetäuscht wird, dürfte nicht allgemein zutreffen.

Abgesehen von körnchen- und fadenförmigen Mitochondrien enthält das Protoplasma sehr häufig nicht doppelbrechende Fettsubstanzen, die mit Osmiumsäure und den gebräuchlichen Fettfarbstoffen darstellbar sind. Wie in anderen Organen hat man es natürlich auch hier nicht mit chemisch reinen Substanzen, sondern mit Gemischen verschiedener Lipide zu tun, in welchen nach KUNZE<sup>1)</sup> Kephalin und Neutralfette höchstwahrscheinlich die Hauptkomponenten darstellen. Nach den Untersuchungen JAFFÉS und seiner Mitarbeiter LOTZ<sup>2)</sup> und OPPERMANN<sup>3)</sup> handelt es sich hauptsächlich um Phosphatide und Cerebroside, während Cholesterinester, Cholesterinester-Glycerinestergemische und Cholesterin-Fettsäuregemische im Vergleich dazu ganz erheblich zurücktreten. Sie erscheinen erst mit der beginnenden Reifung der Samenkanälchen. In höherem Alter werden die lipoiden Einlagerungen spärlicher und können auch ganz verschwinden.

Die größeren Tropfen liegen meist im basalen Abschnitt der Zellen, während sie im zentralen mehr feinkörnig verteilt sind. Die Schwankungen des intratubulären Lipoidgehaltes richten sich nach KUNZE mehr nach dem Alter und Funktionszustand als nach der Tierart. Wenn die Lipoidmenge groß ist, so kommt es zur Ausbildung sog. „Fettrandzonen“; die Extreme stellen der Hund mit einer zentralen, die Ratte mit einer peripheren Zone dar.

REGAUD<sup>4)</sup> beschreibt im Protoplasma der SERTOLISchen Zellen verschieden große, sehr unregelmäßig geformte Sekretbläschen, die aus einer stärker färbaren Rinde und einer ungefärbten Innensubstanz bestehen. Sie können gegenseitig verschmelzen und dann unter Umständen sogar den Kern der SERTOLISchen Zellen an Größe übertreffen. Die Rindensubstanz der Sekretbläschen färbt sich nach Fixierung in TELLYESNIZSKYScher Flüssigkeit besonders mittels der WEIGERTSchen Hämatoxylinmethode. Durch Osmiumtetroxyd wird sie nicht geschwärzt. Die ungefärbte Innensubstanz dagegen schwärzt sich in Osmiumsäure und entspricht einer Fettsubstanz. Die aus ihr gebildeten Tröpfchen haben stets homogenes Aussehen, kugelige Form und überschreiten nicht eine bestimmte Größe. Sie entsprechen den „glänzenden Körnern“ v. EBNERs. Ihre Menge ist (bei der Ratte) stets geringer als die der oben genannten Sekretsubstanz.

Die Sekretbläschen entstehen nach REGAUD aus feinen, rundlichen Sekretkörnern, die unregelmäßige Gestalt annehmen und sich immer mehr vergrößern. Dabei tritt in ihrem Innern eine ungefärbte Substanz auf, die sich in Fett umwandelt. Der Inhalt der Sekretbläschen soll zur Ernährung der Samenzellen und zur Bildung der Flüssigkeit dienen, die das Innere der Samenkanälchen füllt. Nach REGAUD stammt die Substanz der Sekretbläschen aus den Zwischenzellen, in deren Protoplasma er die gleichen Einlagerungen nachweisen konnte. Dieselben gelangen aus den Zwischenzellen in die perikanaliculären Lymphräume und durchdringen dann in gelöstem Zustand die Wandung der Samenkanälchen. Hier wird die Substanz in den SERTOLISchen Zellen wieder zu morphologisch sichtbaren Gebilden aufgebaut. Mit dem gleichen Recht läßt sich aber wohl auch der umgekehrte Weg annehmen und die Substanz evtl. mit dem Geschlechtshormon in Verbindung bringen.

<sup>1)</sup> KUNZE, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96, S. 387—434. 1922.

<sup>2)</sup> LOTZ, A., u. R. JAFFÉ: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 10, S. 99—110. 1924.

<sup>3)</sup> OPPERMANN, E., u. R. JAFFÉ: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 10, S. 111—120. 1924.

<sup>4)</sup> REGAUD, CL.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 52, S. 912 u. 1103; ferner mit eingehender Literaturübersicht: Arch. d'anat. micr. Bd. 4, S. 231—308. 1901.

Des weiteren können die SERTOLISCHEN Zellen des Menschen zwei verschiedene Arten von *Krystalloiden* enthalten (vgl. Abb. 304). Die einen stellen 15–18  $\mu$  lange, höchstens 0,7  $\mu$  breite Nadeln dar, die sich an beiden Enden zuspitzen und meist mehr oder weniger stark gekrümmt sind. Sie sind löslich in starker Essigsäure, unlöslich in Alkalien. Mit Eisenhämatoxylin, Safranin u. dgl. sind sie intensiv färbbar. Die Krystalloide kommen in einer Zelle meist nur in der Einzahl vor, können in vielen SERTOLISCHEN Zellen aber auch fehlen.

Die Krystalloide werden häufig als LUBARSCHSche Krystalloide bezeichnet, da sie zusammen mit einer weiteren, in den Spermatogonien vorkommenden Form zuerst von LUBARSCH<sup>1)</sup> beschrieben wurden. Um einer Verwechslung vorzubeugen, schlug v. WINIWARTER<sup>2)</sup> die Bezeichnung „crystalloide sertolien“ vor.

Seltener als die eben beschriebene ist eine zweite Art von Krystalloiden, die in den SERTOLISCHEN Zellen zuerst von SPANGARO<sup>3)</sup>, später von MONTGOMERY<sup>4)</sup> beschrieben wurde. Es sind kleine 2,5–3  $\mu$  lange, gerade Stäbchen, die meist zu zweit oder dritt in einer Zelle vorkommen (SPANGAROSCHE Krystalloide). Sie sind unlöslich in Essigsäure und quellen in Alkalien.

Weder die in den SERTOLISCHEN Zellen noch die in Spermatogonien auftretenden Krystalloide sind identisch mit den ab und zu in der Nähe von lymphoiden Herden vorkommenden CHARCOTSCHEN Krystallen und den postmortal im Sperma oder auch in anderen Organ-säften nachweisbaren BOERTCHERSCHEN Krystallen.

Die *chromatoiden Substanzen*, die in geschlechtsreifen Hoden im Protoplasma der SERTOLISCHEN Zellen anzutreffen sind, stehen in Zusammenhang mit deren phagocytären Tätigkeit. Sie leiten sich zurück auf die sog. Restkörper, die von den Spermien am Ende ihres Reifeprozesses abgestoßen und von den SERTOLISCHEN Zellen aufgenommen werden. Der Restkörper enthält zuerst einige ungleich große mit Safranin stark färbbare Kugeln, die dann zu einer einzigen verschmelzen (*corps chromatophile*). Die anfänglich vorhandene protoplasmatische Randzone derselben wird immer schmaler, bis sie schließlich verschwindet. Der chromatophile Körper verliert allmählich seine Färbbarkeit mit Safranin und (etwas später) mit Hämatein, um sich zuletzt in Fettstoffe umzuwandeln, die sich dann von den übrigen Fettsubstanzen der SERTOLISCHEN Zelle nicht mehr unterscheiden lassen. (REGAUD.)

Als *Funktion der Sertolischen Zellen* wurde ursprünglich eine die Samenzellen *stützende* und *ordnende* Tätigkeit angenommen [MERKEL<sup>5)</sup>]. Seit den Arbeiten von SERTOLI<sup>6)</sup>, BENDA<sup>7)</sup> und PETER<sup>8)</sup> wird sie in erster Linie in der *Er-nährung* der sich entwickelnden Samenzellen gesucht. Die Theorie fußt auf der Beobachtung, daß die reifenden Spermatozoen in die Protoplasma-masse der SERTOLISCHEN Zellen eingebettet liegen und gewisse Stoffe, wie Fettsubstanzen, aus den „Nährzellen“ in die Samenzellen überwandern. Diese Theorie wurde erweitert durch die von v. EBNER und insbesondere von REGAUD begründete Annahme einer *sekretorischen* Tätigkeit. Danach werden die von den SERTOLISCHEN Zellen ausgearbeiteten Sekretstoffe zum Teil den Samenzellen zugeführt, zum Teil in das Innere der Samenkanälchen ausgeschieden. Des weiteren steht fest, daß die SERTOLISCHEN Zellen eine *resorptive* Tätigkeit ausüben, die sich durch

1) LUBARSCH, O.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 145. 1896.

2) WINIWARTER, H. v.: Arch. de biol. Bd. 27, S. 91–189. 1912.

3) SPANGARO, S.: Anat. Hefte Bd. 18, S. 595–771. 1902.

4) MONTGOMERY, TH. H.: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 21. 1911.

5) MERKEL, FR.: Arch. f. Anat. u. Physiol. Bd. 1. 1871.

6) SERTOLI, H.: Gaz. med. ital. Bd. 1. 1871 u. Bd. 5. 1875.

7) BENDA, C.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 30, S. 49. 1887.

8) PETER: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 53, S. 180. 1898.

die Aufnahme der von den reifenden Samenfäden abgestoßenen Protoplasma-teile und Lipoidstoffe erweisen läßt. Ob sich damit die Funktion der SERTOLISchen Zellen erschöpft, ist unbekannt. Die Möglichkeit, daß sie auch bei der Produktion des Sexualhormons eine Rolle spielen, und damit auch *inkretorisch* tätig sind, ist zuzugeben. Diese Annahme liegt um so näher, als vieles darauf hindeutet, daß die besonders in atrophischen Samenkanälchen wie z. B. bei Kryptorchismus, Röntgenbestrahlung usw. hervortretende Stammform der SERTOLISchen Zellen, die indifferente Hodenzelle, den Ursprungsort des Hodenhormons darstellt.

In die gleiche Richtung fällt es, wenn LOTZ und JAFFÉ an die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen den in den Samenkanälchen nachweisbaren Lipoiden und der Potenz denken. Allerdings steht ein Beweis dafür, daß Hodenhormon und Lipide miteinander in Zusammenhang stehen, noch aus.

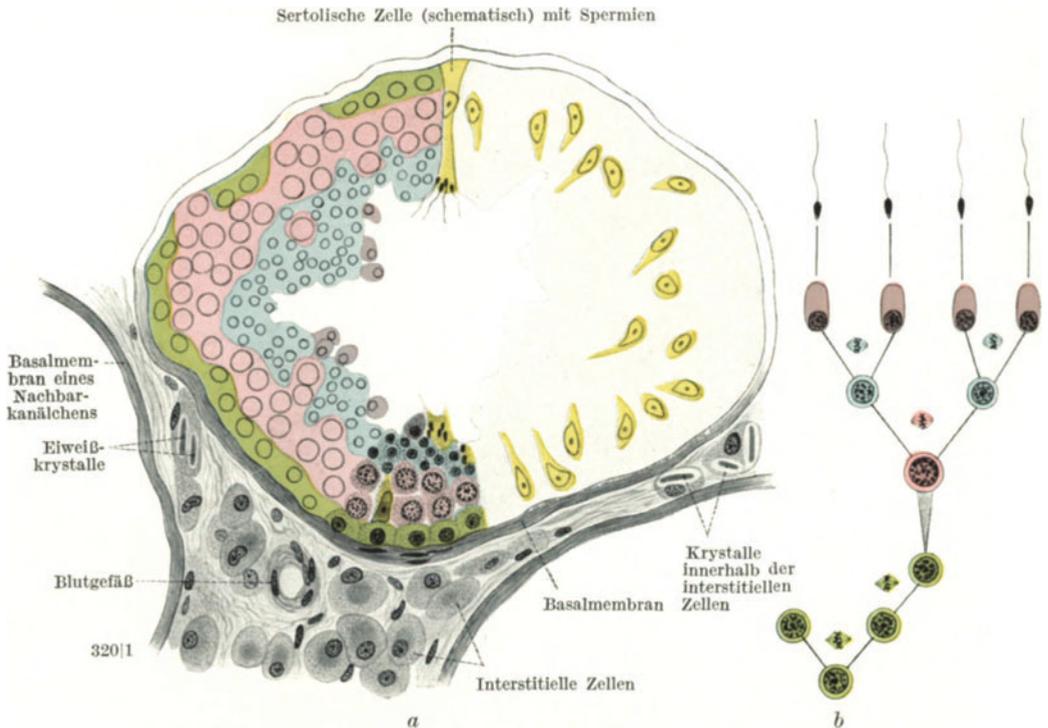


Abb. 305. *a* Schematische Zeichnung eines Hodenkanälchens. Auf der linken Seite des querschnittenen Kanälchens sind die einzelnen Zonen gleichartiger Zellen in verschiedenen Farbtönen wiedergegeben. Von den Zellen sind nur die Umrisse der Kerne eingezeichnet. Unten ist eine Gruppe von Samenbildungszellen in ihren Einzelheiten ausgeführt. In der rechten Hälfte sind nur die im Schnitt bei schwacher Vergrößerung sichtbaren Stücke von SERTOLISchen Zellen eingetragen (links weggelassen). — *b* Lebenslauf einer Spermatogonie in Stammbaumform dargestellt. Die mitotischen Teilungen sind in den Zwischenraum zwischen Mutter- und Tochtergeneration eingesetzt. Grün: Spermatogonien; rosa: Spermato-cyten; blau: Prä-spermatiden; grauviolett: Spermatischen; gelb: SERTOLISche Zellen. (Nach BRAUS, Anatomie.)

Der überwiegende Anteil am geschlechtsreifen Hodenkanälchen trifft auf die *samenbildenden Zellen*. Ihre Entwicklung läßt sich zwanglos in vier aufeinanderfolgende Abschnitte scheiden, die Vermehrungs-, Wachstums-, Reifungs- und Umbildungsperiode. Die Zellen der ersten werden als Spermatogonien, die

der zweiten als Spermatocyten bezeichnet. In der Reifungsperiode, in deren Verlauf die Zahl der Chromosomen auf die Hälfte reduziert wird, teilt sich jede Spermatocyte zunächst in zwei Prä-spermatiden und diese wiederum in je zwei Spermatiden, durch deren weitere Differenzierung dann in der vierten Periode das Spermatozoon oder Spermium entsteht (s. Abb. 305).

Die *Spermatogonien* liegen in einfacher Schicht, häufig unterbrochen von SERTOLISCHEN Zellen zu äußerst an der Tunica propria des Hodenkanälchens. Ihre rundliche Form ist basal meist etwas abgeplattet, die Zellgrenzen treten scharf hervor, das Chromatin des rundlichen Kernes ist staubförmig oder schollig im Kernsaft verteilt. Im Cytoplasma findet sich öfters ein einzelner, kristalloider Körper (s. Abb. 304a). — Der rundliche Kern der jungen *Spermatocyten* ist zuerst sehr klein und mit fein zerstäubtem Chromatin versehen. Im weiteren Verlauf der Entwicklung schwillt der Kern an, sein Kernsaft verliert die Färbbarkeit, es bildet sich ein langer, dünner Chromatinfaden (Leptotänstadium). Die Spermatocyten lassen sich jetzt schon durch die Größe ihres Kernes wie Zelleibes leicht von den



Abb. 306. Reife Samenfasern. Mensch. *a* von der Fläche, *b* von der Seite gesehen. (Nach RETZIUS.)



Abb. 307. Reife Samenfasern. Mensch. In der Kopfhülle und im Verbindungsstück sind durch Silberimprägnation Mikrosomen und feine Faserstrukturen dargestellt. (Nach HELD.)

Spermatogonien unterscheiden. Im weiteren Verlauf nimmt Kern- und Zellgröße wieder ab, der Chromatinfaden verdickt sich (Pachytänstadium) und zerfällt in etwa 12 Chromosomen, worauf die erste Reifeteilung erfolgt. Die dabei aus jeder Spermatocyte entstehenden *Prä-spermatiden* haben etwa die Größe von Spermatogonien. Der Kern gewinnt die Netzstruktur des Ruhekernes wieder, entbehrt aber eines Nucleolus. Dann bildet sich von neuem ein ungleichmäßig dicker Chromatinfaden, aus dem nach und nach etwa 24 Chromosomen entstehen, von denen bei der zweiten Reifeteilung nach BRANCA<sup>1)</sup> wahrscheinlich 12 in die

<sup>1)</sup> BRANCA, A.: Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 62, S. 53—252. 1924.

eine und 12 in die zweite Spermatide gelangen. Die Spermatiden sind erheblich kleiner. Zuerst rundlich oder eckig nehmen sie bald ovoide Form an und sind daran wie an ihrer exzentrisch gelegenen kleinen anfänglich dunkel-, später heller gefärbten Kernkugel leicht erkenntlich. Bezüglich der weiteren Umbildung zum Spermium wie auch der Einzelheiten der ganzen Entwicklung der Samenzellen verweise ich auf die umfangreiche Arbeit von BRANCA<sup>1)</sup>, in der sich auch eine eingehende Darstellung der pathologischen Formen findet.

Bei gewissen Tierarten (z. B. Ratten, Meerschweinchen) folgen die einzelnen Abschnitte der Samenbildung innerhalb eines Samenkanälchens abwechselnd serienweise aufeinander, so daß auf dem Querschnittsbild eines Kanälchens meist *ein* bestimmtes Stadium vorherrscht. Beim Menschen, Hund, Katze u. a. liegen die verschiedenen Stadien dagegen regellos nebeneinander, wodurch die Erkennung einiger Zelltypen etwas erschwert wird.

Die samenbildende Tätigkeit des menschlichen Hodens beginnt in Mittel- und Nordeuropa durchschnittlich während des 14.—15. Jahres und kann, wie

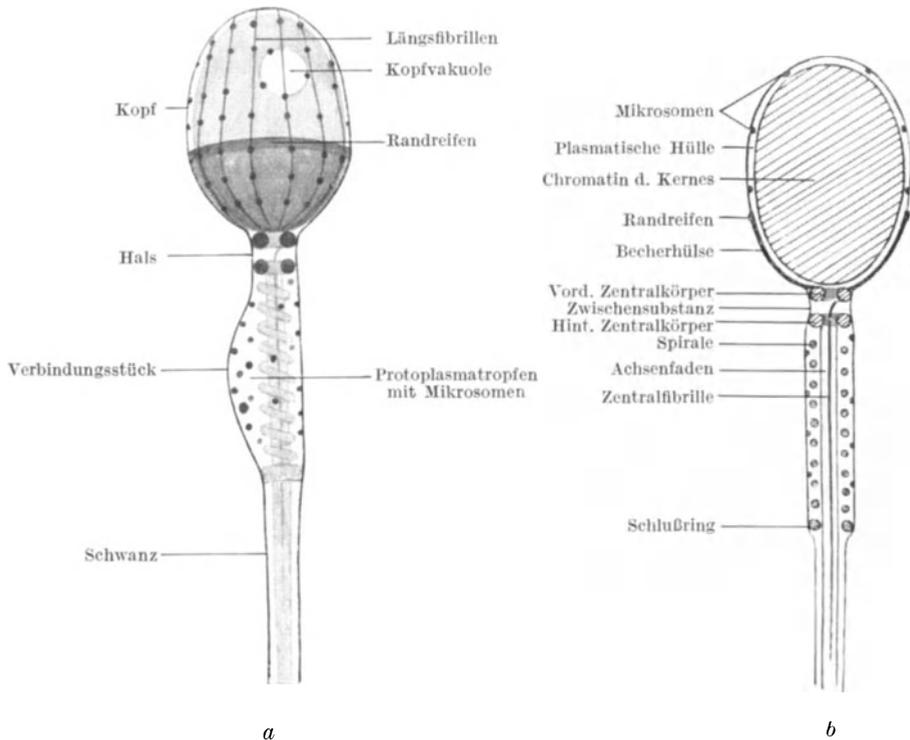


Abb. 308. Schematische Darstellung eines menschlichen Samenfadens: *a* in der Aufsicht von der Fläche her, *b* im idealen Durchschnitt.

die Untersuchungen von CORDES<sup>2)</sup> zeigen, unter Umständen selbst beim 92jährigen noch nachweisbar sein. Gewöhnlich macht sich aber vom 50.—60. Jahre an eine Abnahme der Produktion geltend.

Am reifen Spermium des Menschen (s. Abb. 306), das eine Länge von 50—60  $\mu$  besitzt, läßt sich zwischen Kopf, Hals und Schwanz unterscheiden. Der in der Seitenansicht traubenkernartig, in der Flächenansicht eiförmig gestaltete Kopf besteht vorwiegend aus Chromatin. Seinen vorderen Teil dachte man sich früher, analog den Spermien verschiedener Tiere, von einer Kopfkappe bedeckt. Wie

<sup>1)</sup> BRANCA, A.: Zitiert auf S. 709.

<sup>2)</sup> CORDES, H.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 151. 1898.

HELD<sup>1)</sup> durch Silberimprägnation und MARCUS<sup>2)</sup> durch Photographie im ultravioletten Licht zeigten, ist eine solche beim menschlichen Spermium nicht vorhanden. Das Chromatin wird vielmehr (s. Abb. 307 und 308) von einer zarten protoplasmatischen Hülle umschlossen, die caudalwärts durch eine mit Randreifen versehene Becherhülle verstärkt ist; in ihr steckt, einer Eichel vergleichbar, das Hinterstück des Chromatinkörpers. Die plasmatische Hülle wird durch überaus feine längsverlaufende fibrilläre Strukturen versteift. Die Längsfäden konvergieren gegen die dem Kern dicht anliegenden vorderen Centrosomenknötchen zu, von welchen eine feinste Fibrille, die Zentralfibrille des Achsenfadens, ausgeht. Außer diesen Längsfäden wurden in einigen Fällen auch Quersfibrillen beobachtet, die dann mit ersteren zusammen ein zartes, den Spermiumkopf umschließendes Fibrillengitter bilden. Dazu kommen nach HELD als weitere Strukturelemente feine Mikrosomen, die hauptsächlich in der Kopfhülle verteilt sind. Sie sind häufig zu deutlichen Längs- und Querreihen angeordnet. Die Anzahl der Mikrosomen ist schwankend; es gibt körnchenarme und körnchenreiche Kopfhüllen. Auch in der Größe der Mikrosomen bestehen Unterschiede; neben Spermien mit gleich großen Mikrosomen sind auch solche mit großen und kleinen Körnchen zu beobachten.

An den Kopf des Spermiums schließt sich ein kurzer Hals, der von den vorderen und hinteren Zentralkörpern begrenzt wird, die eine helle Zwischen-substanz trennt.

Am Schwanz unterscheidet man zwischen einem Verbindungsstück (Mittelstück) und einem Hauptstück. Die Grenze zwischen diesen beiden Abschnitten bildet der sogenannte Schlußring, der sich von dem hinteren Zentralkörper herleitet. Der Schwanz wird seiner ganzen Länge nach vom Achsenfaden durchzogen. In ihm wurde von HELD eine Zentralfibrille beobachtet, die von einem der Noduli anteriores ausgeht.

Im Bereich des Verbindungsstückes wird der Achsenfaden von einem aus Mitochondrien gebildeten Spiralfaden umgeben. Mikrosomen finden sich in der protoplasmatischen Hülle des Verbindungsstückes meist in geringerer Zahl als am Kopf. In der Hülle des Hauptstückes sind sie nur selten und vereinzelt anzutreffen.

Dem Mittelstück hängt des öfteren ein kleiner, leicht abstreifbarer Protoplasmatropfen an, der nach BENDA<sup>3)</sup> den Rest des Spermatidenleibes darstellt, soweit dieser nicht zum Aufbau des Spermiums verwendet wurde. Nach REDENZ<sup>4)</sup> liegt der Tropfen bei Spermien, die dem Nebenhodenkopf entnommen sind, gewöhnlich dicht hinter dem Kopf, bei Spermien aus dem Nebenhodenschweif am Ende des Verbindungsstückes. Der Befund ist jedoch nicht konstant. Für die Bewegung des Samenfadens ist der Tropfen nicht notwendig.

Aus dem Chromatin des Kopfes entwickelt sich nach dem Eindringen in die Eizelle der männliche Vorkern, aus den Noduli anteriores der Zentralkörper, welcher der reifen Eizelle selbst fehlt. Das Verhalten der übrigen Bestandteile des Spermiums bei der Befruchtung blieb unter dem Einflusse jener Vererbungstheorien, die im Chromatin des Kopfes die alleinige Erbmasse des Samenfadens erblickten, lange Zeit unberücksichtigt. Von MEVES<sup>5)</sup> und anderen wurde dann

<sup>1)</sup> HELD, H.: Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, mathem.-physik. Kl. Bd. 68, S. 205—216. 1916.

<sup>2)</sup> MARCUS, H.: Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 15, S. 445—448. 1921.

<sup>3)</sup> BENDA, C.: Verhandl. d. anat. Ges. Anat. Anz. Bd. 58, Beiheft S. 130. 1924.

<sup>4)</sup> REDENZ, E.: Ebenda.

<sup>5)</sup> MEVES, FR.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 92, Abt. 2, S. 41 bis 136. 1918. Hier auch Literatur seiner vorausgehenden wie auch der gegnerischen Arbeiten. Man vergleiche dazu auch den von C. HERBST bearbeiteten Abschnitt über die Physiologie des Kernes als Vererbungssubstanz im vorliegenden Handbuch Bd. 17, S. 991—1039. 1926.

für eine Reihe von Tierarten der Nachweis erbracht, daß auch der mitochondriale Anteil des Spermiums bei der Befruchtung in die Eizelle gelangt und sich hier bei den verschiedenen Tierarten verschieden lange nachweisen läßt. MEYER betrachtet daher die Mitochondrien des Samenfadens und der Eizelle als Erbmasse des Protoplasmas; eine Auffassung, die von anderen Autoren wie P. BUCHNER, R. GOLDSCHMIDT, H. NACHTSHEIM allerdings heftig angegriffen wurde und in ihrer Beschränkung auf die Mitochondrien kaum haltbar ist. Zudem wies HELD<sup>1)</sup> bei *Ascaris* nach, daß mit dem Protoplasma des Spermiums außer den Mitochondrien auch davon differente *Mikrosomen* in die Eizelle eindringen und für eine gewisse Zone der Blastomeren erhalten bleiben. Wie sich die auffallenderweise vorwiegend auf Kopf und Verbindungsstück zusammengedrängten Mikrosomen beim Befruchtungsvorgang bei Wirbeltieren verhalten, ist unbekannt. Im übrigen sind die Kenntnisse über die physiologische Bedeutung der extranucleären Bestandteile des Spermiums, da sie meist nur unter dem Gesichtspunkte der Vererbungstheorien betrachtet werden, recht gering.

Mit Hilfe der Indophenolblaureaktion gelingt es, in der Protoplasmahülle des Kopfes des menschlichen Samenfadens auch oxydative Fermente nachzuweisen, die bei der Befruchtung wahrscheinlich in die Eizelle übertragen werden und hier Einfluß auf die Oxydationsvorgänge nehmen [H. Voss<sup>2)</sup>]. Die Schlußfolgerungen J. LOEB<sup>3)</sup>, daß eine wesentliche Wirkung des Eindringens des Spermiums ins Ei in der Anregung oder Beschleunigung von Oxydationsvorgängen bestehe, erhält damit eine morphologische Grundlage. Über die Bedeutung der sogenannten Kopfvakuole ist nichts bekannt.

Nach KATSUNUMA<sup>4)</sup> treten die Oxydasegranula am menschlichen Samenfaden erst vom Nebenhoden an auf. Dem Hoden entnommene Spermien bleiben in Indophenolblau ungefärbt.

Das Bewegungszentrum des Samenfadens liegt, wie Versuche von PETER<sup>5)</sup> und von REDENZ<sup>6)</sup> zeigen, im Mittelstück. Stücke des Schwanzes sind unbeweglich, während Teile des Mittelstückes sich von sich aus bewegen. Der zum Bewegungsapparat gehörende, mit dem Zentralkörperchen in Verbindung stehende Achsenfaden läßt sich bei vielen Tieren durch Maceration in feinste Fibrillen zerlegen. Nach BENDA<sup>7)</sup> ist auch der Spiralfaden des Mittelstückes am Bewegungsmechanismus beteiligt. Das Halsstück hat die Bedeutung einer Gelenkstelle, in welcher Kopf gegen Schwanz und umgekehrt bewegt wird.

Bekannt ist die ungemeine Mannigfaltigkeit, die die Spermien der verschiedenen Tierarten aufweisen. Ihre Form, ihre Bewegungs- und Hilfsapparate sind bis aufs feinste den jeweiligen Bedingungen angeleglichen, welchen sie auf dem Wege von ihrer Bildungsstätte bis ins Innere der Eizelle ausgesetzt sind. Grundlagen für eine Mechanik des Spermiums gab KOLTZOFF<sup>8)</sup> in seinen Studien über die Gestalt der Zelle. Über die Morphologie der Samenfäden vgl. man insbesondere die zahlreichen Arbeiten von BALLOWITZ und RETZIUS.

1) HELD, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 89, Abt. 2. 1916.

2) VOSS H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96, S. 77—84. 1922.

3) LOEB, J.: Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. S. 15. Berlin 1909.

4) KATSUNUMA, S.: Intrazelluläre Oxydation und Indolblausynthese. S. 110. Jena: 1924. S. 110.

5) PETER, K.: Anat. Anz. Bd. 15, S. 271—283. 1899.

6) REDENZ, E.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 103, S. 593—628. 1924.

7) BENDA, C.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899 u. 1900.

8) KOLTZOFF, N. K.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 67, S. 364—371. 1906; Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 2. S. 1—65. 1908.

### 3. Die Hodenzwischenzellen.

#### a) Morphologie der Zwischenzellen des menschlichen Hodens.

1850 fand LEYDIG<sup>1)</sup> als erster im Hoden von Säugetieren protoplasmareiche, fetthaltige Zellen, die seither unter der Bezeichnung *Leydig'sche Zellen*, *Hodenzwischenzellen* oder *interstitielle Zellen* bekannt sind (*glande interstitielle, männliche Pubertätsdrüse*). Im reifen Hoden des Menschen liegen sie einzeln, in kleineren Gruppen oder kurzen Strängen oft größeren Gefäßen folgend in dem lockeren, spaltenreichen Bindegewebe, das sich zwischen den Hodenkanälchen ausbreitet. Nicht selten schmiegen sich einzelne der Zellen auch der bindegewebigen Hülle der Samenkanälchen an. Niemals bilden sie aber auf Schnitten durch einen normal entwickelten, reifen Hoden des Menschen große, zusammenhängende, ganze Samenkanälchen umfassende Zellterritorien, wie es bei verschiedenen Tierarten, wie z. B. beim Maulwurf, der Fall sein kann. Jede Zelle ist von feinen Bindegewebsfasern umfaßt, die, wenn mehrere der Zellen zusammenliegen, auch zwischen den einzelnen Zellen auftreten (s. Abb. 309 a).

Auffallend ist die relative Armut an anliegenden Blutcapillaren, zumal wenn man die Zwischenzellgruppen in dieser Beziehung mit LANGERHANSschen Inselzellen, Epithelkörpergewebe, Nebennierenrinde oder dergleichen vergleicht. Während dort fast jede Zelle wenigstens auf einer Seite an eine der zahlreich vorhandenen, dünnwandigen Capillaren angrenzt, findet man in der Nachbarschaft einer Zwischenzellgruppe wohl meist ein Blutgefäß vom Typus einer kleinen Arterie, Vene oder auch Präcapillare; nur selten aber trifft man auf ausgesprochene Capillaren. Dagegen sind, zumal bei größeren Ansammlungen von Zwischenzellen, feine intercelluläre Spalten ohne Eigenwandung festzustellen, die mit den Spalträumen des Bindegewebes in Verbindung stehen.

Die Form der im menschlichen Hoden häufig scharf begrenzten Zwischenzellen wird durch die jeweilige Umgebung beeinflusst. Sie kann rundlich, polygonal, zipfelig oder längsgestreckt sein. Der Längendurchmesser der rundlichen oder polygonalen Zellen schwankt zwischen 12—23  $\mu$ . Charakteristisch ist die Lage des Kernes: sie ist immer exzentrisch. Seine Form ist rundlich, die sehr gut sichtbare Kernmembran glatt und ohne Faltungen; das Chromatin ist in feineren und gröberen Körnchen im Kernsaft verteilt. Meist findet sich nur *ein* Nucleolus von ziemlicher Größe. Nicht selten trifft man auch zwei- oder mehrkernige Zwischenzellen an. Die Vermehrung der Zwischenzellen erfolgt auf amitotischem Wege.

Die von STEINACH<sup>2)</sup> im Hoden Homosexueller beschriebenen F-Zellen, die durch ihre sekretorische Tätigkeit die Rückbildung der Samenkanälchen veranlassen und auf bisher unbeeinflusste Apparate eine fördernde feminierende Wirkung geltend machen sollen, sind gewöhnliche große Zwischenzellen, wie sie sich in jedem normalen menschlichen Hoden auffinden lassen [vgl. auch BENDA<sup>3)</sup>]. Auch SLOTOPOLSKY und SCHINZ<sup>4)</sup> konnten bei den von ihnen eingehend untersuchten Hoden homosexueller Individuen kein einziges der von STEINACH für den Urninghoden als charakteristisch beschriebenen Merkmale auffinden und lehnen daher die von STEINACH ohne hinreichende histologische Kenntnis aufgestellte Hypothese ab.

In frischem, unfixiertem Zustand betrachtet erscheint das Protoplasma der Zwischenzelle eines reifen menschlichen Hodens meist vollgepfropft mit größeren und kleineren, rundlichen und eckigen Körnchen, die mehr oder weniger stark lichtbrechend sind und sich nur zum Teil mit Fettfarbstoffen darstellen lassen.

<sup>1)</sup> LEYDIG, FR.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 2. 1850.

<sup>2)</sup> STEINACH, E.: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 46, S. 29—37. 1920.

<sup>3)</sup> BENDA, K.: Arch. f. Frauenk. u. Eugenet. Bd. 7, S. 30—40. 1921.

<sup>4)</sup> SLOTOPOLSKY, B., u. H. R. SCHINZ: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 257, S. 294—355. 1925.

Im fixierten Schnittpräparat ist das Protoplasma der Zwischenzellen bei Anwendung der gewöhnlichen Methoden (s. Abb. 309 *b*) fein granuliert und meist in eine hellere Außenzone und eine neben dem exzentrischen Kerne gelegene, dichter gebaute und daher stärker färbare Innenzone geteilt, in der mehr oder weniger zahlreich bis zu  $1\ \mu$  große, mit Eisenhämatoxylin oder sauren Farbstoffen darstellbare Körnchen liegen. Sie können auch einzeln verstreut zwischen den Vakuolen auftreten. In der Mitte der Protoplasmaverdichtung finden sich zwei stäbchenförmige Zentralkörperchen [v. WINIWARTE<sup>1</sup>]. In Celloidin- wie Paraffinpräparaten erscheint der Zelleib, und zwar besonders in der peripheren

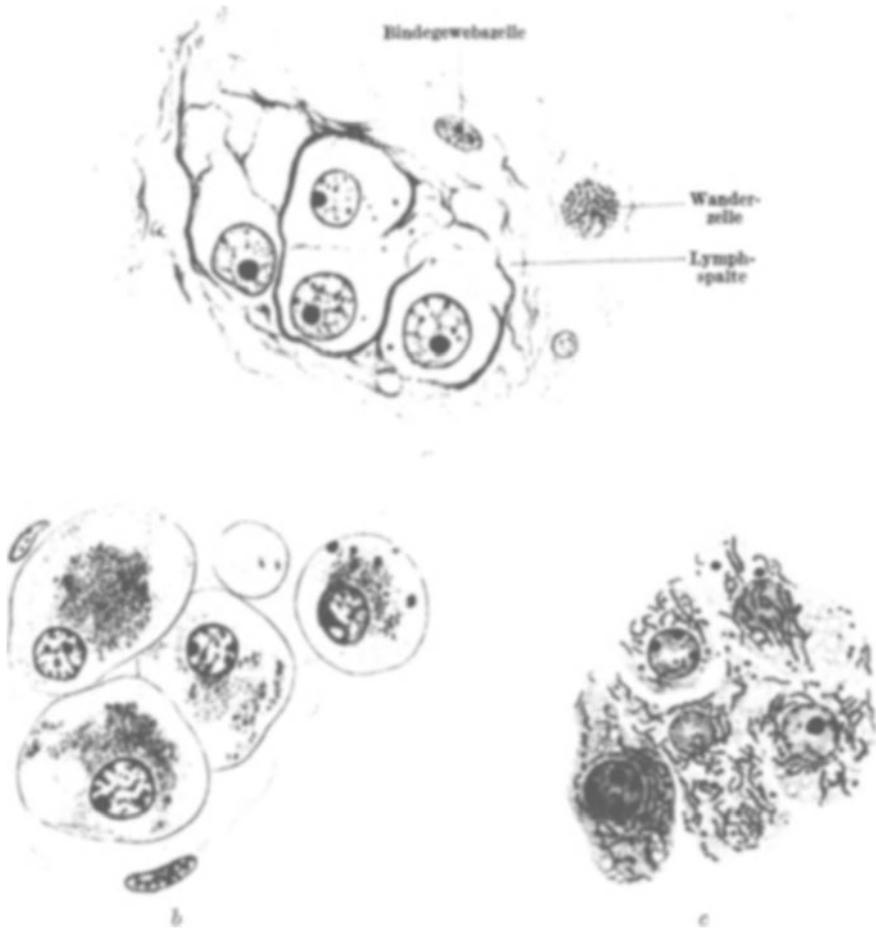


Abb. 309 *a—c*. Zwischenzellen aus menschlichen Hoden. Vergrößerung bei allen 1 : 1200. *a*. Kleine Zwischenzellen mit dichtem Protoplasma und spärlichen Einlagerungen; zwischen den einzelnen Zellen scharf blau gefärbte Bindegewebsfibrillen. In der Umgebung einige Lymphspalten. Fixierung in Kaliumbichromat-Formol-Eisessig. Azanfärbung nach HEIDENHAIN. Aus dem Leistenhoden eines 20jährigen, vollentwickelten Mannes. — *b*. Große, reife Zwischenzellen aus dem geschlechtsreifen Hoden eines 28jährigen Hingerichteten. Randzone vakuolisiert, Innenzone verdichtetes Protoplasma mit reichlichen feinen Eiweißkörnchen. Pigment bräunlich. Die einzelnen Zellen sind scharf abgegrenzt. Fixierung wie bei 309*a*; Färbung Hämalan Eosin. — *c*. Zwischenzellen aus dem geschlechtsreifen Hoden eines 35jährigen Hingerichteten. Das Protoplasma enthält zahlreiche Mitochondrien in Faden- und Körnerform, außerdem Sekretkörnchen und kleine Vakuolen. Fixierung und Färbung nach REGAUD.

<sup>1</sup>) v. WINIWARTE: Anat. Anz. Bd. 41, S. 309—320. 1912.

Zone, in wechselndem Maße von Vakuolen durchsetzt, die ursprünglich aber nur zum Teil mit Fettsubstanzen gefüllt waren.

Einen weiteren Zellbestandteil bilden die Mitochondrien, die in wechselnder Menge, zum Teil in Faden-, zum Teil in Stäbchen- oder Körnerform auftreten (s. Abb. 309 c).

Zu diesen immer vorhandenen Zellbestandteilen kommen noch eine Reihe von Einschlüssen, die nicht in jeder Zwischenzelle nachzuweisen sind und dadurch, wie auch durch die wechselnde Menge, in der sie auftreten, das Bild der Zwischenzelle mehr oder weniger stark beeinflussen. Sehr häufig, aber nicht immer, finden

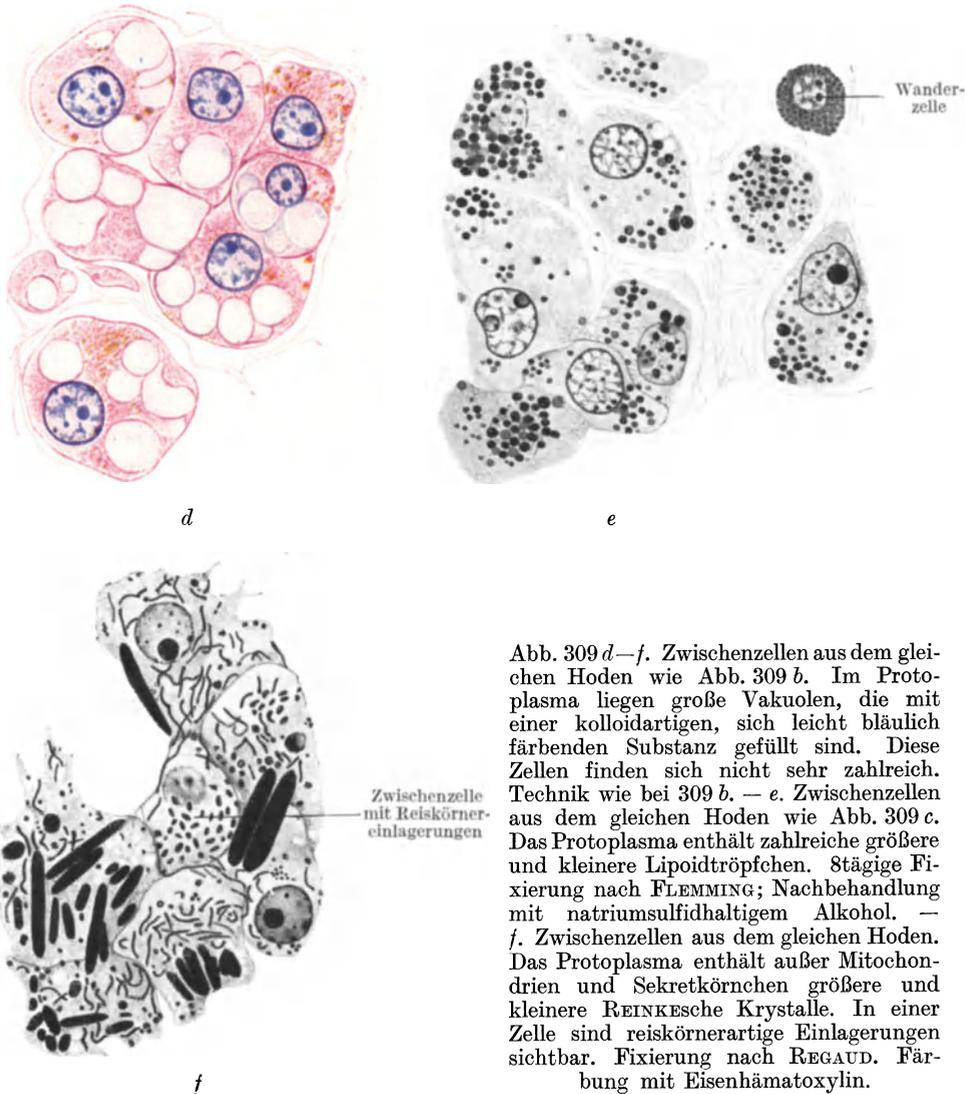


Abb. 309 d—f. Zwischenzellen aus dem gleichen Hoden wie Abb. 309 b. Im Protoplasma liegen große Vakuolen, die mit einer kolloidartigen, sich leicht bläulich färbenden Substanz gefüllt sind. Diese Zellen finden sich nicht sehr zahlreich. Technik wie bei 309 b. — e. Zwischenzellen aus dem gleichen Hoden wie Abb. 309 c. Das Protoplasma enthält zahlreiche größere und kleinere Lipoidtröpfchen. Stägige Fixierung nach FLEMMING; Nachbehandlung mit natriumsulfidhaltigem Alkohol. — f. Zwischenzellen aus dem gleichen Hoden. Das Protoplasma enthält außer Mitochondrien und Sekretkörnchen größere und kleinere REINKESche Krystalle. In einer Zelle sind reiskörnerartige Einlagerungen sichtbar. Fixierung nach REGAUD. Färbung mit Eisenhämatoxylin.

sich *Fettsubstanzen*, die in Form feiner Körnchen, unregelmäßiger Schollen oder großer Tropfen auftreten (s. Abb. 309 e). Es handelt sich dabei nicht um einheitliche Substanzen, sondern um ein Gemenge verschiedener Lipide, unter denen neben Neutralfett die Lipide in engerem Sinne, wie es scheint, insbesondere

das Kephalin, eine wesentliche Rolle spielen; nur beim Menschen kommen, wie die Untersuchung im polarisierten Licht ergibt, auch Cholesterinester in größerer Menge in Betracht [KUNZE<sup>1)</sup>]. Nach A. LOTZ und R. JAFFÉ<sup>2)</sup> überwiegen beim Menschen sogar die Cholesterinester und Gemische, während Phosphatide und Cerebroside spärlich vorhanden sind oder fehlen. In der Zusammensetzung wie auch in der durchschnittlichen Menge der Lipide bestehen zwischen den einzelnen Tierarten beträchtliche Unterschiede. Als besonders lipoidreich können z. B. die Zwischenzellen des Katers gelten, während die des Menschen mit Lipiden spärlicher versehen sind. Auch die in den einzelnen Zellen des gleichen Organs auftretende Lipoidmenge ist erheblichen Schwankungen unterworfen, auch bei gesunden 18—25 jährigen Hingerichteten.

Die Fettsubstanzen färben sich intensiv mit den bekannten Fettfarbstoffen Sudan III, Scharlachrot usw. Sie bräunen sich bei Einwirkung von Osmiumsäure und schwärzen sich erst bei nachfolgender Alkoholbehandlung (sekundäre Osmierung). Die Nilblaumethode ergibt violette Färbung. Die Methode von SMITH fällt beim geschlechtsreifen Hoden positiv aus. Die doppelbrechenden Lipide treten in größerer Menge erst nach Eintritt der Pubertät auf. Die Sphärökrystalle verlieren bei Erwärmen ihre Anisotropie. Die Methode von GOLODETZ ist, auch bei starker Doppelbrechung, negativ.

Nach LEUPOLD<sup>3)</sup> besteht zwischen der Menge des Hodenfettes und dem Funktionszustand der Hoden im allgemeinen keine Korrelation. Ebenso wenig läßt sich eine konstante Beziehung zwischen der Menge des Hodenfettes und dem allgemeinen Ernährungszustand sowie der z. B. in Herz, Leber und Nieren vorkommenden Lipoidmenge aufstellen. Dagegen scheinen die Zwischenzellen im Bezuge ihres Fettes von der Nebennierenrinde abhängig zu sein.

Viel unregelmäßiger als das Vorkommen der Lipide ist das der zuerst von REINKE<sup>4)</sup> entdeckten *Krystalloide* (s. Abb. 309 f), die bis jetzt nur in menschlichen Hoden gefunden wurden. Meist liegen sie einzeln oder zu zweit oder dritt als lange, stabförmige, von parallelen, geraden Flächen begrenzte Gebilde im Protoplasma parallel nebeneinander. Seltener kommen sie als kleine Stäbchen vor, die dann in größerer Menge über die Zelle verstreut sind.

Die Krystalloide zeigen keine Doppelbrechung; sie quellen in 10proz. Natron- oder Kalilauge, lösen sich rasch in Pepsinsalzsäure, während sie in 10proz. Salzsäure, Salpetersäure oder Essigsäure unlöslich sind. In Alkohol, Äther, Chloroform, Xylol sind sie unlöslich. Sie bleiben bei vielen Fixierungsmethoden erhalten; sehr schön gelingt ihre Darstellung bei Fixierung in CARNOY'scher Flüssigkeit und Färbung mit Eisenhämatoxylin.

Die Krystalloide treten nur in einem Teil der LEYDIG'schen Zellen auf. In geschlechtsreifen, frisch fixierten Hoden von Hingerichteten findet man stets Zellen mit REINKE'schen Krystalloiden vor, bei Kryptorchismus häufig. Auch im atrophischen Hoden kommen sie vor. Bei spät fixiertem Sektionsmaterial werden sie infolge postmortalen Veränderungen des öfteren vermißt. Die Bedeutung der Krystalloide ist noch unbekannt. Die Mehrzahl der Autoren betrachtet sie als aufgespeicherte, den Samenzellen dienende Ernährungstoffe, ohne daß dafür ein Beweis erbracht wäre. REINKE selbst nimmt an, daß sie ein aufgespeichertes Produkt der Zwischenzellen darstellen, das vielleicht etwas mit der Spermabildung und dem Geschlechtstrieb zu tun hat.

Seltener sind die von v. WINIWARTER<sup>5)</sup> beschriebenen reiskornähnlichen Körperchen (s. Abb. 309 f) anzutreffen, die im Falle ihres Vorkommens entweder den ganzen Zelleib an-

<sup>1)</sup> KUNZE: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96, S. 387—434. 1922.

<sup>2)</sup> LOTZ u. JAFFÉ: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 10, S. 99—110. 1924.

<sup>3)</sup> LEUPOLD, E.: Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen. Jena 1920.

<sup>4)</sup> REINKE, FR.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 47, S. 34—44. 1896.

<sup>5)</sup> v. WINIWARTER: Anat. Anz. Bd. 41, S. 309—320. 1912.

füllen oder nur an einer Seite der Zelle angehäuft sind. Über ihre Bedeutung ist nichts bekannt.

Außer den aufgezählten Einschlüssen enthält das Protoplasma der Zwischenzellen häufig auch kleinere und größere *lichtbrechende Kugeln*, deren Inhalt sich weder mit Osmiumsäure noch mit Sudan färben läßt. In fixierten Schnittpräparaten wurden diese Gebilde, die von BOUIN und ANCEL<sup>1)</sup>, MAZZETTI<sup>2)</sup>, WITHEHEAD<sup>3)</sup> und WAGNER<sup>4)</sup> 5) beschrieben sind, von anderen Untersuchern häufig mit entleerten Fettvakuolen verwechselt. Die Menge der lichtbrechenden Kugeln ist schwankend, ihre chemische Natur und ihre physiologische Bedeutung noch unbekannt.

In jugendlichen Zwischenzellen sind nach WAGNER die lichtbrechenden Kugeln, die aus Mitochondrien entstehen sollen, noch klein, wachsen dann an und bilden sich unter Verflüssigung ihres Inhaltes zu Vakuolen um. Den letzteren liegen haubenförmig lipoider Gebilde an. Diese als Sichelkörper bezeichneten Gebilde (Vakuole und Lipoidkalotte) beweisen nach WAGNER den Drüsencharakter der Zwischenzellen. Sie können nach dem genannten Autor aus den Zwischenzellen in die pericanaliculären Räume gelangen, wo sie oft auf das Mehrfache ihrer Größe anschwellen, um schließlich in den Lymphräumen unter Platzen ihren Inhalt an die Lymphe abzugeben.

Inwieweit die in Zwischenzellen des menschlichen Hodens manchmal zu beobachtenden großen Kugeln, die mit einer sich mit Hämalaun schwach bläulich färbenden Substanz gefüllt sind (s. Abb. 309d), mit den lichtbrechenden Kugeln in Beziehung zu bringen sind, ist unbekannt.

*Pigment* tritt in größerem Umfang erst in Zwischenzellen älterer Individuen auf, ist aber in geringer Menge auch schon bei 18—20 jährigen Individuen in einzelnen Zellen nachweisbar. Es wird allgemein als Abnutzungspigment aufgefaßt.

*Oxydasegranula*. Bei Vornahme der Oxydasereaktion mit Indophenolblau erhielt KATSUNUMA<sup>6)</sup> in kindlichen wie erwachsenen Hoden von Leichen nur in wenigen Fällen ein positives Ergebnis; in embryonalen und 13—15 jährigen Hoden dagegen traten im Protoplasma der Zwischenzellen sehr feine und gleichmäßig verteilte Körnchen, wenn auch nur in geringer Menge hervor. Bei tierischem Material fiel die Reaktion bei jungen wie erwachsenen Hoden meist positiv aus.

*Vitalfärbung*. Nach GOLDMANN<sup>7)</sup> färben sich die Zwischenzellen nach Pyrrolblauinjektionen intensiv blau. Die eingehenden Untersuchungen von ISHIBASHI<sup>8)</sup> haben jedoch ergeben, daß die durch Pyrrolblau, Trypanblau oder Carmin vitalgefärbten Zellen des Hodens Bindegewebszellen und Histiocyten sind, während die eigentlichen Zwischenzellen größtenteils ungefärbt bleiben sollen. WAGNER<sup>9)</sup> hält die vitalgefärbten Histiocyten in Unkenntnis der Arbeit ISHIBASHIS für junge Zwischenzellen.

### b) Die Herkunft der Zwischenzellen.

Die ersten, morphologisch als solche erkennbaren Zwischenzellen entstehen im Säugetierhoden aus epithelialen Cölomzellen [RUBASCHKIN<sup>10)</sup>]. Auf späteren

1) BOUIN u. ANCEL: Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 1. 1903 u. Bd. 3. 1905.

2) MAZZETTI, L.: Anat. Anz. Bd. 38. 1911.

3) WITHEHEAD, R. H.: Americ. journ. of anat. Bd. 14, S. 63—70. 1913.

4) WAGNER, K.: Anat. Anz. Bd. 56, S. 559—563. 1923.

5) WAGNER, K.: Biologia generalis Bd. 1, S. 22—51. 1925.

6) KATSUNUMA, S.: Intrazelluläre Oxydation und Indophenolblausynthese. S. 108. Jena 1924.

7) GOLDMANN, E.: Beitr. f. klin. Chir. Bd. 64. 1909.

8) ISHIBASHI, M.: Mitt. d. med. Fak. Tokyo Bd. 22, S. 79—89. 1919.

9) WAGNER, K.: Anat. Anz. Bd. 56, S. 559—563. 1923.

10) RUBASCHKIN: Anat. Hefte Bd. 46. 1912.

Entwicklungsstadien ist die Feststellung der Herkunft mit Sicherheit dagegen nicht mehr möglich, da das Zwischengewebe des Hodens aus zwei verschiedenen Quellen seinen Ursprung nimmt: aus den Abkömmlingen des Cölomepithels und aus dem eindringenden Mesenchym des WOLFFSchen Körpers. Beide Formen lassen sich aber sehr bald morphologisch nicht mehr unterscheiden. KITAHARA<sup>1)</sup>, der sich der Darstellung RUBASCHKINS auch für den menschlichen Hoden anschließt, nimmt an, daß die Bildung der Zwischenzellen durch chemische Substanzen beeinflußt wird, welche von den mit primären Urgeschlechtszellen versehenen Keimsträngen ausgeschieden werden.

Die Frage der Entstehung der Zwischenzellen wird noch dadurch verwickelt, daß bei verschiedenen Tierarten postembryonal die Umwandlung typischer Bindegewebszellen in Hodenzwischenzellen beobachtet wurde [von neueren Autoren z. B. HUMPHREY<sup>2)</sup>, GUILERA und KRONFELD<sup>3)</sup>, STIEVE<sup>4)</sup> u. a.]. Ob diese Bindegewebszellen dann lediglich solche sind, die sich von epithelialen Cölomresten herleiten [RUBASCHKIN<sup>5)</sup>], läßt sich zur Zeit nicht entscheiden. Es ist nicht ohne Interesse, darauf hinzuweisen, daß die Zwischenzellen, wenn diese RUBASCHKINsche Annahme richtig wäre, genetisch den indifferenten Hodenzellen gleichzusetzen wären. Dann gäbe es zwei Möglichkeiten. Für den Fall, daß die Annahme einer Keimbahn im Sinne von NUSSBAUM (s. S. 702) zutrifft, wären die Zwischenzellen genetisch gleich den sogenannten SERTOLISchen Zellen; für den Fall aber, daß die primären Urgeschlechtszellen zugrunde gehen und die Samenzellen sich von den indifferenten Hodenzellen ableiten, wären Samenzellen, SERTOLISche Zellen und Zwischenzellen *einer* Abstammung und die ganze Streitfrage, ob Geschlechtszellen, SERTOLISche Zellen oder Zwischenzellen die Bildner des geschlechtsspezifischen Hormones sind, sehr einfach zu lösen. Eine dritte Möglichkeit ergäbe sich bei Zutreffen der auf S. 703 angeführten WALDEYERSchen Hypothese.

Eine Entscheidung dieser Frage wird sich wohl nur auf experimentellem Wege erzielen lassen. Einen Ansatz dazu bilden die Versuche von REAGAN<sup>6)</sup>, der an Hübnerkeimscheiben die Anlage der primären Urgeschlechtszellen zu zerstören versuchte, bis jetzt allerdings ohne einwandfreies Ergebnis. Somit läßt sich zur Zeit nur feststellen, daß typische Hodenzwischenzellen nur dort auftreten, wo typische Hodenkanälchen oder, wie im Nebenhoden (s. S. 747), wenigstens Inhalt aus Hodenkanälchen vorhanden ist.

GOORMAGHTIGH<sup>7)</sup> leitet die Zwischenzellen von dem caudalen Abschnitt der Nebennierenrindeanlage ab und führt die morphologische und physiologische Ähnlichkeit beider Zelltypen auf ihre gemeinsame mesotheliale Abstammung zurück.

Verschiedene Autoren vertreten die Auffassung, daß die Zwischenzellen aus mononucleären weißen Blutzellen entstehen, die durch Einwanderung oder Diapedese in den Hoden gelangen [so BOUIN und ANCEL<sup>8)</sup> beim Pferd, REGAUD<sup>9)</sup> bei der Ratte, CHAMPY<sup>10)</sup> beim Frosch, COURRIER<sup>11)</sup> beim Stichling]. Auch ČEJKA<sup>12)</sup> führt sie über Polyblasten, Klasmatocyten und Wanderzellen auf hämatogene oder histiogene Lymphocyten zurück.

Die Zwischenzellen treten in der männlichen Keimdrüsenanlage des Menschen früher auf als in der weiblichen. Ehe sie aber als solche morphologisch erkennbar sind, ist schon

<sup>1)</sup> KITAHARA: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 52. 1923.

<sup>2)</sup> HUMPHREY: Americ. Journ. of anat. Bd. 29. 1921.

<sup>3)</sup> GUILERA u. KRONFELD: Arch. f. Frauenk. u. Eugenet. Bd. 7. 1921.

<sup>4)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 52. 1922.

<sup>5)</sup> RUBASCHKIN: Zitiert auf S. 717 (S. 376).

<sup>6)</sup> REAGAN: Anat. record Bd. 11. 1917.

<sup>7)</sup> GOORMAGHTIGH, N.: Arch. de biol. Bd. 31, S. 83—172. 1921.

<sup>8)</sup> BOUIN u. ANCEL: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 6, S. 1039—1048. 1905.

<sup>9)</sup> REGAUD: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 52. 1900.

<sup>10)</sup> CHAMPY, CHR.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64. 1913.

<sup>11)</sup> COURRIER: Arch. d'anat., d'histol. et d'embryol. Bd. 2. 1922.

<sup>12)</sup> ČEJKA, B.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 98, S. 561. 1923.

die Ausbildung der Hodenkeimstränge erfolgt. Die Hypothese von BOUIN und ANCEL<sup>1)</sup> und ihrer Anhänger, daß die Zwischenzellen bestimmen, in welcher Richtung sich die Keimdrüsenanlage entwickelt, entbehrt für Mensch und Säugetier der tatsächlichen Unterlage.

### e) Die Veränderungen der Zwischenzellen im Individualleben.

Aussagen über die Veränderungen der Zwischenzellen im Laufe des Lebens haben beim menschlichen Material trotz der beträchtlichen Zahl der über die einzelnen Lebensperioden vorliegenden Arbeiten etwas Mißliches an sich, da es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um Krankenmaterial handelt, das zur Feststellung der normalen Verhältnisse nur mit starker Einschränkung verwertbar ist und zudem infolge postmortaler Veränderungen meist keine cytologische Untersuchung gestattet. Auch das Fehlen exakter Mengenbestimmungen macht sich unangenehm bemerkbar, da Feststellungen wie „spärlich“, „reichlich“, „normal“ und dergleichen an und für sich und zumal beim Hoden sehr subjektiv sind. Leider läßt sich aber infolge des Fehlens genauer Mengenbestimmungen die Anwendung dieser Bezeichnungen auch im Nachfolgenden nicht vermeiden. Einigermaßen genaue Angaben liegen beim Menschen bis jetzt nur für den *geschlechtsreifen* Hoden vor, für den SLOTOPOLSKY und SCHINZ<sup>2)</sup> die Menge der Zwischenzellen auf 10%, die des Bindegewebes auf 20% und die der Samenkanälchen auf 70% berechnen.

Mit diesen Einschränkungen scheint festzustehen, daß die Zwischenzellen, die von Anfang des dritten Embryonalmonats an in reichlicher Menge vorhanden sind, im vierten nach HOFMEISTER<sup>3)</sup> etwa zwei Drittel des Hodens einnehmen und gegen Ende des Embryonallebens an Zahl abnehmen, wofür die an einer Anzahl von ihnen erkennbaren Degenerationserscheinungen angeführt werden [KASAI<sup>4)</sup>, ISHIBASHI<sup>5)</sup>, KITAHARA<sup>6)</sup>]. Zum Teil ist die Mengenabnahme allerdings durch die Zunahme des generativen Gewebes vorgetäuscht.

Beim Neugeborenen sind die Zwischenzellen entgegen den Angaben von POPOFF<sup>7)</sup> reichlich vorhanden. Nach OPPERMAN und JAFFÉ<sup>8)</sup> enthalten sie bei Säuglingen während der ersten 14 Tage Glycerinester, von der 4. Woche post partum an Cholesterinester und Cholesterinfettsäuregemische. Jedoch sind sie in der Zeit von Geburt bis Pubertät auffallend arm an solchen lipoiden Einlagerungen.

Genaue Mengenbestimmungen über den ganzen Lebenszyklus liegen bis jetzt nur für die Maus vor [STIEVE<sup>9)</sup>, SALLER<sup>10)</sup>]. Nach den Berechnungen SALLERS, dessen Zahlen von jenen STIEVES verschiedentlich abweichen, besteht der Hoden der neugeborenen Hausmaus zu etwa gleichen Teilen aus Keimgewebe und Zwischengewebe. Doch entspricht das lockere Zwischengewebe dieser Entwicklungsstufe in seiner Menge nicht der der Zwischenzellen; die in der nachfolgenden Tabelle in der dritten bis vierten Lebenswoche zutage tretende starke relative und absolute Mengenabnahme des Zwischengewebes bedeutet daher keine tatsächliche Verminderung der Zwischenzellen. Diese vermehren sich vielmehr wie das Keimgewebe in der extrauterinen Entwicklung der Maus stetig, und zwar wachsen Keimgewebe und noch mehr die Zwischenzellenmenge im allgemeinen schneller als der Gesamt-

<sup>1)</sup> BOUIN u. ANCEL: Zitiert auf S. 718 (S. 1048).

<sup>2)</sup> SLOTOPOLSKY, B., u. H. R. SCHINZ: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 257, S. 294—355. 1925.

<sup>3)</sup> HOFMEISTER: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 65. 1872.

<sup>4)</sup> KASAI: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 194. 1908.

<sup>5)</sup> ISHIBASHI: Univ. Journ. Tokio Bd. 22. 1920.

<sup>6)</sup> KITAHARA: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 52. 1923.

<sup>7)</sup> POPOFF: Arch. de biol. Bd. 24. 1909.

<sup>8)</sup> OPPERMAN u. JAFFÉ: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 10. 1924.

<sup>9)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99. 1923.

<sup>10)</sup> SALLER, K.: Zeitschr. f. Anat. u. Entw. gesch. (im Druck).

körper, wobei sich gewisse feinere Zusammenhänge zwischen dem Wachstumsrhythmus des letzteren und dem des Hodens zu ergeben scheinen. Das ausgewachsene Tier besitzt eine Hodengröße von 80–110 mg, in der sich die Mengen von Zwischengewebe zu Keimgewebe wie 1 : 8 bis 1 : 12, im Mittel wie 1 : 10 verhalten; eine Verschiebung dieses Verhältnisses scheint nach STEVE erst wieder im Greisenalter zu ungunsten des Keimgewebes stattzufinden.

**Tabelle 1. Verhalten der Hodenanteile bei der weißen Maus.**  
(Nach SALLER.)

Alter des Tieres	Körpergewicht in g	Mittleres Hoden- gewicht in mg	Gewicht des Zwi- schengewebes in mg	Gewicht des gene- rativen Anteils in mg	Verhältnis Zwischen- gewebe = 1
Neugeboren . . . .	1,2	1	0,5	0,5	1 : 1
1. Woche . . . .	2,6	4	1,1	2,9	1 : 2,6
4. „ . . . .	7,2	6	0,3	5,7	1 : 17,7
4.—5. Woche . . .	7,4	24	0,8	23,2	1 : 30,4
9.—10. „ . . . .	12,8	50	2,8	47,2	1 : 16,9
16.—17. „ . . . .	17,8	83	4,5	78,5	1 : 17,6
Ausgewachsen . . .	20,2	97	6,2	90,8	1 : 14,7
„ . . . .	21,8	100	9,7	90,3	1 : 9,3
„ . . . .	26,6	106	10,9	95,1	1 : 10,3
Greis (nach STEVE)	—	49,0	13,8	35,2	1 : 2,5

Beim erwachsenen Menschen sollen die Zwischenzellen vom 33. Lebensjahr an an Menge zunehmen [POPOFF<sup>1</sup>]. Bei Greisen sind sie nach ANCEL und BOUIN<sup>2</sup>) erheblich kleiner. Die REINKESchen Krystalloide fehlen völlig, die lipoiden Einlagerungen sind verschwunden, während sich das Pigment vermehrt hat und oft beinahe den ganzen Zelleib anfüllt. Diese letzteren Beobachtungen, zumal bezüglich des Schwindens der lipoiden Einlagerungen sind jedoch, wie man sich leicht überzeugen kann, nicht allgemein zutreffend. SPANGARO<sup>3</sup>) wie auch spätere Untersucher finden die Zwischenzellen im ersten Stadium der senilen Atrophie vermehrt; bisweilen sind sie bei alten Leuten sogar außerordentlich zahlreich, wobei allerdings zu bemerken ist, daß die Veränderungen der Zellstruktur zur Zeit noch nicht in hinreichendem Maße untersucht sind. Die postmortalen Veränderungen bei menschlichem Sektionsmaterial stellen hier ein schwer zu überwindendes Hindernis dar.

Zweifellos handelt es sich in einer Reihe von Fällen um eine absolute Zunahme der Zwischenzellen; hierher gehören sicher die als Zwischenzelladenome bekannten, von DÜRCK<sup>4</sup>), KASAI<sup>5</sup>) u. a. beschriebenen Wucherungen. Im vorgeschrittenen Stadium der Atrophie tritt meist auch ein Zugrundegehen von Zwischenzellen ein. Doch werden z. B. von VEROCAY<sup>6</sup>) und von PRIESEL<sup>7</sup>) Fälle schwerer Hodenatrophie mitgeteilt, in welchen typische Zwischenzellen nicht nur im Hoden in ausserordentlich reichlicher Menge, sondern auch in Form adenomähnlicher Anhäufungen oder diffuser Infiltrate im Bindegewebe des Hodenhilus um die Blutgefäße und entlang der Nervenstämmchen zu finden waren.

Genaue Berechnungen der Menge der Zwischenzellen im Altershoden liegen bis jetzt nur für wenige Tiere vor. Bei der Ratte ist das die Zwischenzellen bergende Zwischengewebe im Alter absolut wie relativ um Geringes vermehrt [ROMEIS<sup>8</sup>)], in anderen Fällen relativ etwas vermehrt und absolut etwas vermindert [SCHINZ und SLOPOLSKY<sup>9</sup>)]. Bei der Maus nimmt das Keimgewebe mit dem Einsetzen seniler Rückbildungen ab, während zugrundegehende Zwischenzellen durch Neubildung ersetzt werden, so daß deren Gesamtmenge im

<sup>1</sup>) POPOFF: Zitiert auf S. 719.

<sup>2</sup>) ANCEL u. BOUIN: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 6. 1905.

<sup>3</sup>) SPANGARO: Anat. Hefte Bd. 18. 1902.

<sup>4</sup>) DÜRCK: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 11. 1907.

<sup>5</sup>) KASAI: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 194. 1908.

<sup>6</sup>) VEROCAY: Prager med. Wochenschr. 1915.

<sup>7</sup>) PRIESEL: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249. 1924.

<sup>8</sup>) ROMEIS: Münch. med. Wochenschr. 1921.

<sup>9</sup>) SCHINZ u. SLOPOLSKY: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 2. 1925.

Greisenhoden der Maus nicht zurückgeht [STIEVE<sup>1</sup>]. Bei einem Hundegreis fand STIEVE<sup>2</sup>) das Mengenverhältnis von Zwischengewebe und samenbildendem Hodenteil übereinstimmend mit dem bei geschlechtsreifen Hunden zu erhebendem Befund.

#### d) Vergleichend physiologisch-anatomische Ergebnisse über die Zwischenzellen.

Durch die Forschungen der letzten Jahre wurde der Kreis der Tiere, in deren Hoden neben den generativen Zellen auch typische, mit Lipoidstoffen beladene Zwischenzellen auftreten, erheblich erweitert. Durch eine Reihe von Arbeiten ist nunmehr festgestellt, daß sie auch im Hoden von *Fischen* vorkommen können. Besonders eingehend ist das Verhalten von Zwischenzellen und Geschlechtsmerkmalen beim Stichling untersucht [COURRIER<sup>3</sup>), VAN OORDT<sup>4</sup>]). Im Winter weist der Hoden sämtliche Stadien der Samenbildung auf; die Zwischenzellen dagegen sind, wenn überhaupt, gewöhnlich nur sehr spärlich vorhanden. Vom Frühjahr ab enthalten die Spermatozysten nur mehr Samenfäden und einzelne Spermatozoonen, während das Zwischengewebe große Mengen lipoidbeladener Zwischenzellen birgt. Vom Juli ab setzt wieder Spermatogenese ein, während die Menge der Zwischenzellen wieder Schritt für Schritt zurückgeht. Da Brunst und Ausbildung der Brunstmerkmale, wie Hochzeitskleid, Schleimsekretion der Niere, zeitlich mit der stärksten Ausbildung der Zwischenzellen zusammenfällt, bieten die jahreszeitlichen Schwankungen beim Stichling nach COURRIER einen Beweis dafür, daß die Brunstveränderungen durch ein von den Zwischenzellen geliefertes Hormon bedingt werden. Da jedoch beim Stichling, wie VAN OORDT beobachtete, unter gewissen Bedingungen große Mengen von Zwischenzellen vorhanden sein können, ohne daß sich ein entsprechendes Hochzeitskleid entwickelt, so erscheint COURRIERS Schlußfolgerung nicht gesichert. Wahrscheinlicher ist vielmehr, daß vom Abschluß der Spermatogenese an der Verbrauch von Nahrungsstoffen seitens des generativen Gewebes zurückgeht und daher das dem Hoden zuströmende Material zunächst in den Zwischenzellen gespeichert wird, um dann bei erneuter Spermatogenese wieder verbraucht zu werden. Auch CHAMPY<sup>5</sup>) wendet sich gegen COURRIERS Schlußfolgerungen. Bei *Xiphophorus* sind die Zwischenzellen sowohl zur Zeit der Entwicklung wie der vollen Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale nur sehr spärlich [VAN OORDT<sup>6</sup>]).

Ob die Zwischenzellen bei allen Fischen vorkommen, ist noch nicht entschieden. KOLMER und SCHEMINSKY<sup>7</sup>) fanden sie bei *Myxine*, unter den *Selachiern* bei *Chimaera monstrosa* und *Torpedo marmorata*, unter den *Teleostiern* bei *Myrus* und *Esox lucius*. Dagegen fehlten sie in den untersuchten Hoden von *Petromyzon fluviatilis*, *Scyllium catulus* und einer Reihe von Knochenfischen. Im Hinblick auf die von COURRIER und VAN OORDT festgestellten jahreszeitlichen Schwankungen ist es jedoch möglich, daß bei diesen letztgenannten Tieren der Zeitpunkt der Untersuchung gerade ungünstig lag. Im Hoden von *Tinca*, *Phoxinus* und einigen lebendgebärenden *Cyprinodontiden* konnte CHAMPY<sup>8</sup>) jedoch auch zur Zeit des Auftretens der äußeren Geschlechtsmerkmale keine Spur von Zwischenzellen feststellen.

Von großem Interesse sind die allerdings noch sehr lückenhaften Befunde bei *Urodelen*. Am eingehendsten ist bis jetzt *Necturus* und *Triton* untersucht. Bei ersterem entwickeln sich die Zwischenzellen nach HUMPHREY<sup>9</sup>) zu bestimmten

<sup>1</sup>) STIEVE: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 99. 1923.

<sup>2</sup>) STIEVE: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 2. 1925.

<sup>3</sup>) COURRIER: Arch. d'anat., d'histol. et d'embriol. Bd. 2. 1922.

<sup>4</sup>) VAN OORDT: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 102. 1924.

<sup>5</sup>) CHAMPY, CHR.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 414 u. 1127. 1923.

<sup>6</sup>) VAN OORDT: Verslag. d. afdel. natuurkunde, Königl. Akad. d. Wiss., Amsterdam Bd. 27 u. 32. 1924.

<sup>7</sup>) KOLMER, W., u. SCHEMINSKY: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 194. S. 352—361. 1922.

<sup>8</sup>) CHAMPY, CHR.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 414—417. 1923.

<sup>9</sup>) HUMPHREY: Americ. journ. of anat. Bd. 29. 1921.

Zeiten unter Aufnahme von Fettstoffen aus typischen Bindegewebszellen. Der Höhepunkt der Speicherung fällt hier bedeutsamerweise in die Zeit nach der Brunst. Bei Tritonen erfolgt die Lipoidspeicherung nach ARON<sup>1)</sup> in der Gegend des Hodenhilus, aber nicht in Zwischenzellen, sondern nur in SERTOLISchen Zellen. Auch KOLMER und KOPPANYI<sup>2)3)</sup> konnten bei dieser Tierart keine typischen Zwischenzellen auffinden.

Die SERTOLISchen Zellen beladen sich bei Tritonen unter Resorption des in den Follikeln enthaltenen Samenmaterials mit Lipoiden und füllen allmählich den ganzen Follikel aus. Zuletzt schwindet dessen Hülle, wodurch die SERTOLISchen Zellen frei ins Bindegewebe zu liegen kommen und einer allmählichen Auflösung zugeführt werden. Auch bei Salamandra atra ist diese Art der Phagozytose durch SERTOLISche Zellen zu beobachten. Darüber hinaus kommt es aber hier in der Umgebung der Follikel, welche solche lipoidgefüllte SERTOLISche Zellen enthalten, zu einer Größenzunahme der im Zwischengewebe gelegenen, ursprünglich ganz flachen Zwischenzellen zu großen, an Lipoiden und anderem Reservematerial reichen Zellen [KOLMER und KOPPANYI<sup>3)</sup>].

Wiederum verschieden davon ist der Befund beim Rippenmolch (Pleurodeles Wautli). Hier sitzt nach KOLMER und KOPPANYI beiden Polen eines Hodens je ein orangerotes, mehrere Millimeter großes Körperchen auf, das zum größten Teil aus Zwischenzellen besteht, während sich das generative Gewebe am Aufbau dieser „Zwischenzellenorgane“ nur in geringem Umfang beteiligt. Für eine Abstammung dieser Zellen aus SERTOLISchen Zellen, wie es nach ARON bei Triton der Fall ist, ließ sich beim Rippenmolch kein Anhaltspunkt gewinnen. Bei der Untersuchung junger Tiere fanden sich noch keine Zwischenzellen. Nur bei einzelnen konnten einige Follikel festgestellt werden, die geringe Mengen in Rückbildung befindlicher reifer Samenfäden enthielten. Und gerade in der Umgebung dieser Follikel lagen lipoidgefüllte Zwischenzellen. Je größer die Zahl der Spermatogenesen ist und je mehr Samenmaterial resorbiert und nicht ausgestoßen wird, desto reicher ist bei dieser Tierart der Hoden an lipoidhaltigen Zwischenzellen, welche beim Abbau freiwerdende Stoffe aufnehmen und sie für die nachfolgende Spermatogenese aufspeichern.

Hinsichtlich der physiologischen Bedeutung der genannten Gebilde ist zur Zeit noch keine Entscheidung möglich. Während ARON im Gegensatz zu CHAMPY<sup>4)5)</sup> in seinem, zuerst von PÉREZ<sup>6)</sup> beschriebenen „tissu glandulaire“ den Entstehungsort des die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bedingenden Hodenhormones erblickt, stellt HUMPHREY eine hormonale Tätigkeit der von ihm beobachteten Zwischenzellen in Abrede. Ob sich aus den Befunden bei Necturus jedoch Rückschlüsse auf die Verhältnisse bei Triton ziehen lassen, ist vorerst, zumal in Hinblick auf die völlig verschiedene Bildungsweise der Gewebe, fraglich. Auch KOLMER und KOPPANYI lassen für ihren Teil die Frage noch offen.

Bei den Anuren zeigen die Zwischenzellen in ihrer Ausbildung starke jahreszeitliche Unterschiede, die u. a. von FRIEDMANN<sup>7)</sup>, MAZZETTI<sup>8)</sup>, CHAMPY<sup>9)</sup> u. a. Autoren genauer untersucht wurden.

<sup>1)</sup> ARON, M.: Arch. de biol. Bd. 34, S. 1—166. 1924.

<sup>2)</sup> KOLMER, W., u. TH. KOPPANYI: Anat. Anz. Bd. 56, S. 529—534. 1923.

<sup>3)</sup> KOLMER, W., u. TH. KOPPANYI: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 69, S. 304—308. 1923.

<sup>4)</sup> CHAMPY, CHR.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 482 u. Bd. 174, S. 192. 1921.

<sup>5)</sup> CHAMPY, CHR.: Arch. de morphol. gén. et exp. 1922, Heft 8.

<sup>6)</sup> PÉREZ, G.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 783. 1904.

<sup>7)</sup> FRIEDMANN, F.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52. 1898.

<sup>8)</sup> MAZZETTI, L.: Anat. Anz. Bd. 38. 1911.

<sup>9)</sup> CHAMPY, CHR.: Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 52. 1913.

Die vorliegenden Angaben stimmen nicht völlig überein. Nach ARON<sup>1)</sup> erreichen die Zwischenzellen von *Rana temporaria* von Januar bis März den Höhepunkt ihrer Ausbildung. Sie enthalten um diese Zeit viel Lipoidsubstanzen. Im April bildet sich das Gewebe zurück, um von Mai bis Juli vollkommen zu verschwinden. Im September treten die Zwischenzellen wieder auf, und zwar am Hilus des Hodens gegen den oberen Pol zu, von wo aus sie sich in den folgenden Monaten weiter ausbreiten. Im Februar nähert sich ihre Entwicklung wieder dem Höhepunkt. Bei *Rana esculenta* erreichen die Zwischenzellen ihre größte Ausdehnung etwas später, im April und Mai. Von da bis August erfolgt Rückbildung. Von September an beladen sich die Zellen von neuem mit Lipoiden. Im November sind die Zwischenzellen nur mehr um einen Grad schwächer entwickelt und mit Einschlüssen beladen als zur Zeit der Brunst. Der Zustand bleibt den Winter über bestehen, um dann im März und April dem Höhepunkt der Entwicklung zuzueilen.

Nach ARON läuft bei Anuren die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale der Entwicklung der Zwischenzellen parallel. Seiner Folgerung, daß die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale von den Zwischenzellen abhängt, wird jedoch von CHAMPY<sup>2)</sup> unter Anführung einer Reihe gegensätzlicher Beobachtungen widersprochen.

Bei *Eidechsen* soll nach REISS<sup>3)</sup> zwischen der Tätigkeit der Zwischenzellen und jener der Samenkanälchen, die zu verschiedenen Zeiten den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreichen, keine Abhängigkeit vorliegen. Die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale soll in zeitlicher Beziehung zur Sekretionsphase der Zwischenzellen, nicht aber zu der des samenbereitenden Hodengewebes stehen.

Zu wichtigen Ergebnissen führte die Untersuchung der Zwischenzellen bei den *Vögeln*. Bei der *Dohle* [STIEVE<sup>4)</sup>] verhält sich die Menge der die Leydigischen Zellen haltende Zwischensubstanz zur Menge der Hodenkanälchen beim jungen, noch nicht geschlechtsreifen Vogel wie 1 : 1, beim geschlechtsreifen zur Zeit der Geschlechtsruhe wie 2 : 3; zur Zeit der Brunst und Halbbunst aber wie 1 : 40 — 200. Während sich der spermatogenetische Anteil im Brunsthoden bis auf das 1000fache vermehrt hat, beträgt die Zunahme des Zwischengewebes absolut nur etwa das Zehnfache. Bei der *Gans* [STIEVE<sup>5)</sup>] verhält sich Zwischengewebe zu generativem Anteil in der Geschlechtsruhe wie 1 : 3, gegen Ende der Brunst wie 1 : 52. Das Keimgewebe vergrößert sich hier in der Brunst auf das 70fache, das Zwischengewebe um das 5fache. Bei der *Dohle* ist im Ruhezoden also relativ mehr Zwischengewebe vorhanden als bei der *Gans*. Was nun die Zwischenzellen betrifft, so vermehren sich diese bei der *Dohle* während der Vorbrunstzeit nicht erheblich; dagegen vergrößert sich bei ihr das interstitielle Blutgefäßnetz in beträchtlichem Maße. Bei der *Gans* dagegen erreicht die Vergrößerung und Erweiterung des interstitiellen Blutgefäßnetzes nur geringeren Umfang, während sich die Zwischenzellen bei diesem Tier stark vermehren. STIEVE versucht diese Unterschiede damit zu erklären, daß im Hoden der *Dohle* infolge der starken Entwicklung des Blutgefäßnetzes die Nahrungsstoffe unmittelbar an die Keimzellen abgegeben werden können. Bei der *Gans* dagegen werden die Nahrungsstoffe in der Zeit der Vorbrunst und Brunst in den Zwischenzellen gespeichert, da hier das Blutgefäßnetz nicht jene Ausbildung erfährt wie bei der *Dohle*. Nach STIEVE sind diese Unterschiede in den differenten Lebensverhältnissen beider Arten begründet. Denn daß sie nicht durch die Domestikation bedingt sind, lehrt das Beispiel des Haushahnes, der trotz seiner ähnlichen Lebensverhältnisse

<sup>1)</sup> ARON, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 797—799 u. 800—802. 1924.

<sup>2)</sup> CHAMPY, CHR.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 838—840 u. Bd. 91, S. 174—175. 1924.

<sup>3)</sup> REISS, P.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 445—447 u. 447—448. 1923.

<sup>4)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 45, S. 455—497. 1919.

<sup>5)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 52, S. 337ff. 1922.

im Gegensatz zur Gans nur sehr wenig Zwischenzellen besitzt. Im Zusammenhang damit weist STIEVE auch auf die Gegensätze hin, die bei den beiden Tierarten zwischen der Menge der Zwischenzellen und der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bestehen.

Die geringe Menge von Zwischenzellen auf dem Schnittbild durch den reifen Hoden des Hahnes veranlaßte BORING und PEARL<sup>1)</sup> sowie PÉZARD<sup>2)3)</sup> den Zwischenzellen jegliche Bedeutung für die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale abzuspochen. Neuerdings hat aber BENOIT<sup>4)</sup>, wohl in Anlehnung an die Untersuchungen STIEVES, die Mengenverhältnisse von Zwischengewebe und generativem Anteil auch beim Hahn ausgemessen und dabei gefunden, daß das Zwischengewebe bei einem 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monate alten Hähnchen dreimal, bei einem 7 Monate alten 24 mal, bei einem ausgewachsenen Hahn 86 mal so stark entwickelt ist, wie bei einem 2 Wochen alten Küken. Das generative Gewebe dagegen vermehrt sich um das 1000fache. Es ergeben sich demnach beim Hahn ähnliche Mengenverhältnisse wie bei der Dohle. Doch kommt BENOIT als Anhänger der Zwischenzellehre zur entgegengesetzten Schlußfolgerung wie STIEVE. Einen weiteren Beweis der hormonliefernden Tätigkeit der Zwischenzellen erblickt BENOIT<sup>5)6)</sup> in ihren feineren Strukturveränderungen. Im unreifen Hoden des Hahnes enthält der Zelleib der Zwischenzellen hauptsächlich Fettsubstanzen. Bei Einsetzen der Geschlechtsreife verschwinden diese Einschlüsse mehr und mehr und die Zellen nehmen das Aussehen typischer Drüsenzellen mit reich entwickelten Plastosomen und fuchsinophilen Sekretkörnchen an.

Sehr groß sind die Unterschiede, die in der Menge der Zwischenzellen bei den *Säugetierklassen* bestehen. Schon BENDA<sup>7)</sup> hat des öfteren darauf aufmerksam gemacht, wie wenig sich zwischen Menge der Zwischenzellen und Ausbildung der Geschlechtsmerkmale Parallelen ziehen lassen. In letzter Zeit zeigte u. a. LENNINGER<sup>8)</sup>, daß die Ausbildung der Zwischenzellen selbst innerhalb *einer* Tierfamilie sehr verschiedene Grade aufweisen kann. Am reichsten an Zwischenzellen erwies sich bis jetzt der Hoden des Maulwurfs, in welchem sie selbst zur Zeit der Brunst die Samenkanälchen oft völlig umschließen. Auch beim Eber, ferner beim Hengst und Kater treten sie im Schnittbild stark hervor. In geringerer Menge finden sie sich bei Reh, Hirsch, Gemse, Hund, Feldmaus, Hausmaus, Hase und Kaninchen, Eichkater. Dagegen sind sie beim Rind und bei sexuell so stark tätigen Tieren wie Schaf und Ziege nur in sehr geringer Anzahl vorhanden. Schon diese kurze Zusammenstellung zeigt, daß sich zwischen der Menge der Zwischenzellen und der Ausprägung der männlichen Geschlechtscharaktere kein konstantes Verhältnis aufstellen läßt. Ebensowenig läßt sich aus den vergleichend-anatomischen Befunden bis jetzt eine gesetzmäßige Beziehung zur Stärke des Geschlechtstriebes und der Geschlechtstätigkeit ermitteln, wenn auch zu betonen ist, daß zur Zeit erst für wenige Tierarten genaue Mengenberechnungen und Verhältniszahlen vorliegen.

Besonderes Augenmerk wurde auch bei den Säugetieren den Jahresschwankungen zuteil, welche die Zwischenzellen bei periodisch brünstigen Tieren zeigen,

1) BORING u. PEARL: Anat. record Bd. 13. 1917.

2) PÉZARD: Le conditionnement physiologique des caractères recuels secondaires chez les oiseaux. Thèse, Paris 1918.

3) PÉZARD: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 245 u. 333. 1923.

4) BENOIT, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1385 u. 1387.

5) BENOIT, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1382. 1922.

6) BENOIT, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 202. 1923.

7) BENDA, K.: Arch. f. Frauenk. u. Eugenet. Bd. 7. 1921.

8) LENNINGER: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 68, S. 230—242. 1923.

namentlich seit TANDLER und GROSZ<sup>1)</sup> bei ihren Untersuchungen über den Saisondimorphismus des Maulwurfhodens die Schlußfolgerung zogen, daß die nach der Brunst erneut eintretende starke Entwicklung der Zwischenzellen die bedingende Ursache für die nächste Spermatogenese sei. Sie erblicken in diesem Verhalten der Zwischenzellen geradezu eines der Argumente für die innersekretorische Tätigkeit der Zwischenzellen. Auch in dieser Frage brachten die Untersuchungen der letzten Jahre, nachdem schon die Arbeiten von FRIEDMANN<sup>2)</sup> und MAZZETTI<sup>3)</sup> an Fröschen und die von MARSHALL<sup>4)</sup> am Igel die Richtigkeit der TANDLER-GROSZschen Schlußfolgerungen unsicher erscheinen ließen, wertvolle Ergänzungen. Zunächst widerspricht das von RASMUSSEN<sup>5)6)</sup> festgestellte Verhalten der Zwischenzellen bei *Marmota monax*. Die Spermatogenese beginnt hier im Juni und schreitet bis Ende Februar langsam fort, um dann in raschem Anstieg Anfang April den Höhepunkt zu erreichen und hierauf völlig abzuklingen. Die Zwischenzellen dagegen bleiben von August bis Anfang März klein und unentwickelt, um dann rasch den Höhepunkt ihrer Entwicklung zu erreichen und auch über die Brunstzeit hinaus bis Anfang Juli stark entwickelt zu bleiben.

Außerdem zeigten die Untersuchungen STIEVES<sup>7)</sup>, daß die Mengenschwankungen der Zwischenzellen im Ruhe- und Brunsthoden nicht nur bei der Dohle, sondern auch bei verschiedenen Säugetieren, lange nicht so groß sind, als auf Grund der Betrachtung einzelner histologischer Schnitte angenommen wurde. Nach den Berechnungen STIEVES<sup>8)</sup> wird auch die von TANDLER und GROSZ beim Brunsthoden des Maulwurfs angenommene Verminderung der Zwischenzellen durch die starke Zunahme des generativen Teiles nur vorgetäuscht. In Wirklichkeit erfährt aber die absolute Menge der Zwischenzellen auch beim Maulwurf während der Brunstzeit eine geringe Zunahme. Der Maulwurf unterscheidet sich also von anderen periodisch-brünstigen Tieren in der Mengenentwicklung der Zwischenzellen nur dadurch, daß bei ihm sowohl im Ruhe- als im Brunsthoden sehr viel Zwischenzellen vorhanden sind.

Daß auch zwischen Körpergröße und Zwischenzellenmenge keine konstanten Beziehungen bestehen, geht aus den von STEVE<sup>9)</sup> am Ruhehoden des Maulwurfs und Eichkaters ermittelten und in Tabelle 2 wiedergegebenen Werten deutlich hervor (vgl. auch Abb. 310 und 311).

Tabelle 2.

	Körpergewicht g	Rauminhalt beider Hoden mm <sup>3</sup>	Generativer Teil mm <sup>3</sup>	Zwischengewebe mm <sup>3</sup>	Verhältnis Zwischengewebe = 1
Maulwurf . . .	90	131,2	28,0	103,2	1 : 0,27
Eichkater . . .	276	100,3	94,6	5,4	1 : 17,5

Der Maulwurf besitzt demnach zur Zeit der Geschlechtsruhe etwa 20 mal oder, auf das Körpergewicht berechnet, 58 mal so viel Zwischengewebe als der Eichkater und doch sind bei ihm zu dieser Zeit die Geschlechtsorgane, deren Vollentwicklung von der inkretorischen Tätigkeit des Hodens abhängt, ebenso unentwickelt wie beim Eichkater.

<sup>1)</sup> TANDLER u. GROSZ: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 33. 1912.

<sup>2)</sup> FRIEDMANN, F.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52. 1898.

<sup>3)</sup> MAZZETTI, L.: Anat. Anz. Bd. 38. 1911.

<sup>4)</sup> MARSHALL, F. A.: Journ. of physiol. Bd. 43. 1911.

<sup>5)</sup> RASMUSSEN: Americ. journ. of anat. Bd. 22. 1917.

<sup>6)</sup> RASMUSSEN: Endocrinology Bd. 2. 1918.

<sup>7)</sup> STEVE, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 99. 1923.

<sup>8)</sup> STEVE, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 473ff. 1923.

<sup>9)</sup> STEVE, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 486. 1923.

Beim Rehbock, in dessen Hoden die Zwischenzellen an und für sich schwach entwickelt sind, beträgt das gegenseitige Verhältnis von Zwischenzellen und Samenkanälchen in der Vorbrunst 1 : 7, in der Nachbrunst 1 : 3,5 [STIEVE<sup>1</sup>]. Die erste Geweihbildung fällt zeitlich nicht mit irgendwelchen Veränderungen der Zwischenzellen zusammen, sondern mit dem Beginn der Samenbildung. Wie

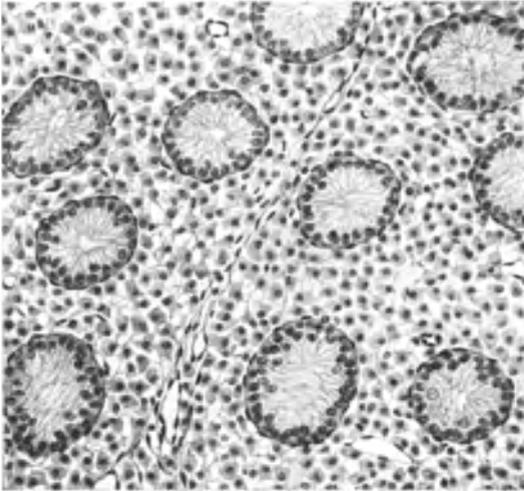


Abb. 310. Schnitt durch den Ruhehoden des Maulwurfs. Sublimat-Formol-Eisessig. Paraffin 5  $\mu$ . Hämatoxylin HEIDENHAIN. Lichtgrün. 1 : 200. (Nach STIEVE.)

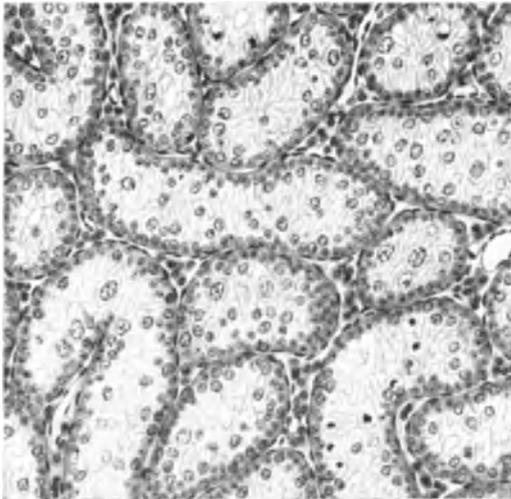


Abb. 311. Schnitt durch den Ruhehoden des Eichkaters. Technik wie bei Abb. 310. (Nach STIEVE.)

STIEVE gegen TANDLER und GROSZ ausführlich darlegt, wird die Geweihbildung bei den Cervidenvom Verhalten der Keimzellen beeinflusst, während die Zwischenzellen nichts zeigen, was sich in irgendeiner Weise mit der Ausbildung dieses Geschlechtsmerkmals in Beziehung bringen ließe.

Von großem Interesse sind die Unterschiede, die die Zwischenzellen nach den Beobachtungen COURRIERS<sup>2</sup>) bei den verschiedenen Arten der periodisch brünstigen Fledermaus zeigen. Danach sind die Zwischenzellen bei *Vesperugo pipistrellus* im Winter in voller Sekretionstätigkeit, die Anhangdrüsen gut entwickelt, während die Spermatogenese ruht. Im Frühling setzt die Samenbildung ein, die Zwischenzellen ruhen. Bei *Vespertilio murinus* und *Rhinolophus hipposiderus* dagegen beginnt die Spermatogenese im Juni und gleichzeitig damit die Lipoidspeicherung in den Zwischenzellen. Besonders auffallend ist der Unterschied zwischen *Vesperugo pipistrellus* und *Rhinolophus ferrum equinum*: bei beiden ruht die Spermatogenese im Winter; die Zwischenzellen dagegen sind bei *Vesperugo pip.* in Tätigkeit, bei *Rhinolophus ferr.* in Ruhe. Ebenso verhalten sich die Anhangsdrüsen. Ob das Aussehen der letzteren allerdings durch die hormonale Tätigkeit der Zwischenzellen veranlaßt wird, ist von COURRIER noch nicht erwiesen.

Ein Vergleich des geschlechtsreifen Brunsthodens eines periodisch und eines chronisch brünstigen Tieres fördert keinen ver-

<sup>1</sup>) STIEVE, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 476 ff. 1923.

<sup>2</sup>) COURRIER, R.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1311—1313. 1923.

wertbaren Unterschied zutage. So ist die Menge der Zwischenzellen im Hoden der periodisch brünstigen Feldmaus und in dem der chronisch brünstigen Hausmaus gleich gering (STIEVE). Ob eine Tierart periodisch oder dauernd brünstig ist, hat auf die *Mengenentwicklung* der Zwischenzellen keinen Einfluß.

Sehr auffallend sind die Unterschiede, die STIEVE<sup>1)</sup> bei der Hodenentwicklung der jungen Feldmäuse auffand. Dieselbe verläuft bei den im August und September geworfenen Jungen anders als bei den zwischen März und August geborenen. Der gesamte Körper entwickelt sich bei den Herbstjungen wie bei den Frühjahrsjungen, nur die Geschlechtsorgane verharren bei den ersteren in unentwickeltem Zustand. Gleichzeitig bleibt auch das generative Gewebe unentwickelt, während sich die Zwischenzellen stark vermehren und reichlich Lipidstoffe speichern. Die Ausbildung der Geschlechtsorgane dagegen setzt erst ein, wenn zu Beginn des Frühjahrs mit der Vermehrung der Keimzellen die samenbildende Tätigkeit erwacht.

Im ganzen ergibt sich, daß auch bei periodisch-brünstigen Tieren zwischen der Mengenentwicklung der Zwischenzellen und der Ausbildung der Geschlechtsmerkmale bis jetzt keine Gesetzmäßigkeit aufgedeckt wurde, die die Abhängigkeit der letzteren von einer Geschlechtshormon sezernierenden Tätigkeit der Zwischenzellen mit Sicherheit beweisen würde. Die Ausbildung des generativen Hodenanteiles und der Geschlechtsmerkmale zeigt dagegen mit Ausnahme des von COURRIER bei *Vesperugo pipistrellus* kurz mitgeteilten Befundes, der noch weiterer Untersuchung bedarf, eine stete Gesetzmäßigkeit.

Wenn nun in letzter Zeit von COURRIER, WAGNER, LIPSCHÜTZ und anderen Autoren darauf hingewiesen wurde, daß es weniger auf die Menge der Zwischenzellen als vielmehr auf das jeweils vorliegende, nur durch eingehende cytologische Untersuchung zu erkennende Funktionsstadium der Zwischenzellen ankomme, so ist zuzugeben, daß unser Wissen in dieser Richtung zur Zeit zweifellos sehr lückenhaft ist<sup>2)</sup>. Steht es doch selbst bei den Verteidigern der Zwischenzellehre noch nicht einmal fest, welche von den verschiedenartigen Einlagerungen als die Vorstufe des Geschlechtshormones aufzufassen ist. Auch die feineren und zum Teil sehr charakteristischen Unterschiede in der Struktur der Zwischenzellen der einzelnen Tiergruppen sind zur Zeit noch viel zu wenig untersucht und ausgewertet.

Eine weitere, empfindliche Lücke in unserem Wissen besteht darin, daß über die chemische Beschaffenheit der Zellprodukte der Zwischenzellen während ihrer verschiedenen Entwicklungsperioden fast nichts bekannt ist. Es ist immerhin möglich, daß hier Unterschiede bestehen, die sehr bedeutsam sind und sich vielleicht rein morphologisch überhaupt nicht fassen lassen. Den ersten Schritt in dieser Richtung bedeuten die Untersuchungen LEUPOLDS<sup>3)</sup>, aus welchen hervorgeht, daß die cyclischen Veränderungen im Maulwurfshoden mit cyclischen Schwankungen im Cholesteringehalt der Zwischenzellen wie der Nebenniere und des Blutes einhergehen.

<sup>1)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 390—570. 1923.

<sup>2)</sup> Es ist aber gleichzeitig auch festzustellen, daß gerade die (scheinbaren) Mengenverhältnisse früher ein Hauptargument der Zwischenzellehre bildete, auf das ihre Anhänger nur unter dem Drucke der neueren Richtigstellungen nunmehr größtenteils verzichtet haben.

<sup>3)</sup> LEUPOLD, E.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69, S. 305—341. 1921.

### e) Die experimentelle Beeinflussung der Zwischenzellen.

#### α) Direkte Eingriffe am Hoden oder dessen Ausführungswegen.

##### 1. Unterbindung der Ausführwege des Hodens.

Die Versuche nehmen ihren Ausgang von den Arbeiten von ANCEL und BOUIN<sup>1)</sup>. Nach beiden Autoren hat die Unterbindung des Samenstranges zur Folge, daß die Spermatogenese nach etwa einem halben Jahre erlischt. Die Samenzellen gehen zugrunde und in der Folge bleiben nur noch sogenannte SERTOLISCHE Zellen und Zwischenzellen erhalten. Da nun die Geschlechtsmerkmale bei den operierten Tieren in voller Entwicklung verharren und den „SERTOLISCHEN ZELLEN“ nach der Auffassung der beiden Forscher keine innersekretorische Bedeutung zukommt, so bilden diese Versuche einen wesentlichen Teil des Fundamentes, auf dem sie die Hypothese der inkretorischen Bedeutung der Zwischenzellen aufbauten. Auch LIPSCHÜTZ<sup>2)</sup> kam auf Grund dieser, wie auch der einschlägigen Arbeiten von TANDLER und GROSZ<sup>3)</sup>, STEINACH<sup>4)</sup> u. a. zur Überzeugung, daß die SERTOLISCHEN Zellen für die innere Sekretion des Hodens ohne Bedeutung sind und daß nur den Zwischenzellen jene Rolle zukommt, welche der Hoden als innersekretorisches Organ spielt.

Durch Arbeiten der letzten Jahre hat die Frage hinsichtlich der Folgeerscheinungen der Vasektomie jedoch eine wesentlich andere Deutung erfahren. Zunächst steht durch die Untersuchungen von SAND<sup>5)</sup> und von TIEDJE<sup>6)</sup> fest, daß die Unterbindung des Samenstranges jugendlicher Tiere den Fortgang der Spermatogenese nicht hintanhält, und ferner, daß sich das generative Gewebe auch beim erwachsenen Tier, bei dem nach der Unterbindung in gewissen Fällen eine teilweise Degeneration eintritt, wieder herstellen kann. Diese Regeneration haben auch STEINACH<sup>7)</sup>, HARMS<sup>8)</sup>, ROMEIS<sup>9)</sup> und andere Autoren beobachtet<sup>10)</sup>. Allerdings kommt sie in vollem Maße nur dann zustande, wenn die scrotale Lage des unterbundenen Hodens erhalten bleibt. Von einer Isolierung der „Sertolischen Zellen“ durch Vasektomie kann also keine Rede sein. Zudem geht aber aus der Regeneration hervor, daß das, was BOUIN und seine Schule als „Sertolische Zellen“ bezeichnen, nicht einfache Nährzellen, sondern in Wirklichkeit indifferenten Hodenzellen sind, die sich bei gegebener Gelegenheit nach beiden Richtungen — zu Spermatogonien und zu wahren SERTOLISCHEN Zellen — differenzieren können.

<sup>1)</sup> ANCEL u. BOUIN: Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 1. 1903 u. Bd. 2. 1904.

<sup>2)</sup> LIPSCHÜTZ, A.: Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen. Bern 1919.

<sup>3)</sup> TANDLER u. GROSZ: Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtsmerkmale. Berlin 1913.

<sup>4)</sup> STEINACH, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912 u. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 42. 1916.

<sup>5)</sup> SAND: Experim. Stud. over Kønskarakterer. Kopenhagen 1918 u. Journ. de physiol. et de pathol. gén. (2. Mitt.) Bd. 19, S. 494. 1921.

<sup>6)</sup> TIEDJE: Veröff. a. d. Geb. d. Kriegs- u. Konstitutionspathol. Bd. 2, S. 1—16. 1921.

<sup>7)</sup> STEINACH, E.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 46. 1920.

<sup>8)</sup> HARMS, W.: Keimdrüsen und Alterszustand. In Fortschr. d. Naturwiss. Bd. 11. 1922.

<sup>9)</sup> ROMEIS, B.: Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 600—603.

<sup>10)</sup> Nach BOUIN (Cpt. rend. de l'assoc. des anat., 19. Versamml. 1924) ist die völlige Degeneration der Samenzellen im allgemeinen erst 10—15 Monate nach der Unterbindung nachzuweisen. Er erklärt die Angaben anderer Autoren mit einer zu kurzen Beobachtungszeit. Da BOUIN sich dabei auf Versuche an Kaninchen stützt und anscheinend die bei diesen Tieren leicht eintretende Verlagerung in die Bauchhöhle nicht berücksichtigte, ist nach den neueren Feststellungen über den Einfluß der Temperatur (s. S. 697) der Einwand BOUINS nicht mehr schlagend. Zudem ist er auch durch die Versuche WARWICKS, der beim Schwein 13 Monate nach der Vasektomie eine völlig normal entwickelte Hodenstruktur feststellte, widerlegt (Anat. record Bd. 31, S. 19—21. 1925).

Großes Gewicht legen ANCEL und BOUIN<sup>1)</sup> auf die nach einseitiger Kastration und Vasektomie der Gegenseite angeblich auftretende Hypertrophie der Zwischenzellen, welche sie als „kompensatorische Hypertrophie“ des inkretorisch tätigen Hodenbestandteiles auffassen. In neueren Untersuchungen [SAND<sup>2)</sup>, TIEDJE<sup>3)</sup>, WEHNER<sup>4)</sup>, OSLUND<sup>5)</sup>] wurde aber festgestellt, daß eine derartige kompensatorische Hypertrophie der Zwischenzellen bei jugendlichen Hoden überhaupt nicht zustande kommt. Bei geschlechtsreifen Hoden aber erklärt sich die nach der Operation allenfalls eintretende relative Zunahme der Zwischenzellen teils aus der Verminderung der Größe der Samenkanälchen und des Hodens, teils aus einer durch die Veränderungen des generativen Anteils bedingten erhöhten Materialspeicherung.

Verschiedene Unstimmigkeiten in den bisherigen Unterbindungsversuchen lassen sich auf Grund der Versuche OSLUNDS zum großen Teil ohne Schwierigkeiten lösen. Aus ihnen geht nämlich hervor, daß die nach Vasektomie eintretenden Veränderungen weitgehend davon abhängen, ob die Hoden nach der Operation im Scrotum liegen bleiben. Bei allen Tierarten, bei welchen die Hoden in einem gut ausgebildeten Scrotum liegen und schon normalerweise nicht mehr in die Bauchhöhle zurückschlüpfen können, hat die Vasektomie keine Degeneration des generativen Hodenanteils zur Folge. Treten sie dagegen nach der Operation infolge Durchtrennung des unteren Hodenbandes oder dergleichen in die Abdominalhöhle, so tritt Degeneration ein, so daß die Hoden mehr oder weniger das Aussehen kryptorcher Hoden zeigen<sup>6)</sup>. Das gleiche ist der Fall, wenn die Tiere nach der Vasektomie durch ungünstig äußere Bedingungen in ihrem Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigt werden oder wenn es bei der Unterbindung zu stärkeren Verletzungen der Gefäße kommt. Ja schon eine geringfügige, direkte Störung der Blutversorgung (z. B. durch ungewollte Einbettung der Vasa spermatica in Narbengewebe) oder postoperative Adhäsionen des Hodens oder seines Fettkörpers genügen, um eine Hodenatrophie herbeizuführen [SCHINZ und SŁOTOPOLSKY<sup>7)</sup>]. Dagegen scheint Eingriffen an den Nerven des Hodens nach den Versuchen der letztgenannten Autoren nicht die Bedeutung zuzukommen, die ihnen von OBOLENSKY<sup>8)</sup>, MARTINI<sup>9)</sup>, UGOLINI<sup>10)</sup> und TAKAHASHI<sup>11)</sup> zugesprochen wurden. Bei Vögeln dagegen, deren Hoden dauernd in der Leibeshöhle liegen und deren Lage durch die Operation nicht verändert wird, werden die Samenkanälchen durch die Vasektomie nicht beeinflußt (OSLUND). Die letztere Beobachtung steht allerdings in Widerspruch zu MASSAGLIA<sup>12)</sup>, der auch beim Hahn nach Unterbindung und Durchtrennung des Samenstranges eine Atrophie der Samenkanälchen auftreten sah, während die Zwischenzellen, die reichlich Lipoid und Mitochondrien enthielten, in normaler oder vermehrter Menge erhalten blieben.

1) ANCEL u. BOUIN: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 6, S. 1012—1022. 1904.

2) SAND: Zitiert auf S. 728.

3) TIEDJE: Zitiert auf S. 728.

4) WEHNER: Zeitschr. f. urol. Chir. Bd. 8, S. 113—134. 1921.

5) OSLUND, R. M.: Americ. Journ. of physiol. Bd. 67, S. 422—443 u. Bd. 70, S. 111—117.

6) Vermutlich erklärt sich daraus auch, warum SCHINZ und SŁOTOPOLSKY (Zeitschr. f. mikr.-anat. Forschung Bd. 2, 1925) in ihren Unterbindungsversuchen keine Regeneration der Samenkanälchen erhielten.

7) SCHINZ, H. R., u. B. SŁOTOPOLSKY: Denkschr. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Bd. 61, S. 95 ff. 1924.

8) OBOLENSKY, Z.: Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, S. 497.

9) MARTINI, E.: Zeitschr. f. Urol. Bd. 2. 1908.

10) UGOLINI: Bull. scienze med. Bologna 1910.

11) TAKAHASHI, N.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 237. 1922.

12) MASSAGLIA, A.: Endocrinology Bd. 4, S. 547—566. 1921.

In vollkommener Übereinstimmung mit diesen auf experimentellem Wege gewonnenen Ergebnissen steht es, wenn beim Menschen in Fällen von narbigen Samenleiterverschluß nach Entzündung [SIMMONDS<sup>1</sup>] oder angeborenem Fehlen des Samenleiters der an normaler Stelle gelegene Hoden unbeeinträchtigte Spermatogenese zeigt [BRACK<sup>2</sup>], PRIESEL<sup>3</sup>].

## 2. Das Verhalten der Zwischenzellen bei natürlichem und experimentell erzeugtem Kryptorchismus.

Wie KYRLE<sup>4</sup>), SAND<sup>5</sup>) und andere Autoren zeigten, treten in dem in die Bauchhöhle verlagerten Hoden auch bei Vermeidung jeglicher Verletzung seiner Gefäße und Nerven in kurzer Zeit schwere Veränderungen auf, die den bei natürlichem Kryptorchismus zu beobachtenden völlig entsprechen. Wie dort bestehen die stark atrophischen Samenkanälchen in manchen Fällen nur mehr aus sogenannten „SERTOLISCHEN Zellen“, während die Zwischenzellen des öfteren, aber durchaus nicht immer relativ reichlich vorhanden sind<sup>6</sup>). Da nun den SERTOLISCHEN Zellen nach der Auffassung von ANCEL und BOUIN<sup>7</sup>) keine innersekretorische Bedeutung zukommt, so betrachten sie den kryptorchischen Hoden als reine Zwischenzelldrüse und da die Geschlechtsmerkmale öfters ganz gut ausgebildet sind, so spielt der Kryptorchismus in der Beweisführung für die innersekretorische Bedeutung der Zwischenzellen erklärlicherweise eine wesentliche Rolle. ANCEL und BOUIN<sup>7</sup>) stützen sich dabei besonders auf ihre Beobachtungen an kryptorchischen Schweinen, bei welchen die Geschlechtsmerkmale um so besser ausgebildet waren, je höher das Gewicht des kryptorchischen Hodens war. Der schwache Punkt dieser Beweisführung liegt in der nicht bewiesenen Annahme, daß die stärkere oder schwächere Entwicklung des Zwischengewebes im kryptorchischen Hoden im höheren oder niedrigeren Gewicht des Hodens zum Ausdruck kommt. Mit Recht betont STIEVE<sup>8</sup>), daß es viel näherliegt, anzunehmen, daß die größeren Leistenhoden weniger geschädigt sind und daher mehr generatives Gewebe enthalten. STIEVE<sup>9</sup>) stellte dann auch bei der Untersuchung einiger kryptorchischer Hoden des Hausschweines fest, daß sie durchwegs nicht unerheblich kleiner sind als entsprechende normale Hoden, und daß der generative Anteil um so schlechter entwickelt ist, je kleiner das ganze Organ ist, während die Menge des Zwischengewebes im Einzelschnitt um so größer erscheint, je kleiner der Hoden im ganzen und je geringer der generative Anteil entwickelt ist. Das Gleichlaufen von Ausbildung der Geschlechtsmerkmale und Hodengröße hat damit seine Beweiskraft für die Zwischenzellehre verloren. Im übrigen ist bekannt, daß die Entwicklungshemmung der Samenkanälchen bei Kryptorchismus sehr verschiedene Grade aufweisen kann, so daß man des öfteren neben indifferenten Hodenzellen auch Spermatogonien und Spermatocten, in seltenen Fällen

<sup>1</sup>) SIMMONDS: Zentrabl. f. Pathol. Bd. 31, Ergänzungsh., S. 201—203. 1921.

<sup>2</sup>) BRACK: Zeitschr. f. Urol. Bd. 15. 1921.

<sup>3</sup>) PRIESEL: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249, S. 246—304. 1924.

<sup>4</sup>) KYRLE: J. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912.

<sup>5</sup>) SAND, K.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 19, S. 515. 1921.

<sup>6</sup>) Schon FELIZET und BRANCA (Journ. de l'anat. Bd. 38, S. 329—442. 1902) haben in ihren eingehenden Untersuchungen an menschlichen Leistenhoden festgestellt, daß die Zwischenzellen in ihnen nicht selten vermindert erscheinen. In neuerer Zeit wurde dies auch von STERNBERG (Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 26. 1921), BERBLINGER (Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921) und SŁOTOPOLSKY und SCHINZ (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 248. 1924) betont.

<sup>7</sup>) ANCEL u. BOUIN: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 6, S. 1039—1048. 1905.

<sup>8</sup>) STIEVE, H.: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23. 1921.

<sup>9</sup>) STIEVE, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200. 1923.

auch noch Spermatiden antreffen kann. Übereinstimmend liegen die Dinge bei experimentellem Kryptorchismus.

Eine weitere Schwäche der BOUIN-ANCELSchen Zwischenzellenlehre aber ist die Annahme der Bedeutungslosigkeit der sogenannten „Sertolischen Zellen“, die wie bei Vasektomie auch im kryptorchischen Hoden häufig nichts anderes sind als indifferente Hodenzellen. Ihre Rolle wird am besten durch einen von MAZZETTI<sup>1)</sup> beschriebenen Fall von Kryptorchismus beleuchtet, bei dem die Samenkanälchen und damit auch die „SERTOLischen Zellen“ fast fehlten, während die Zwischenzellen in überreichlicher Menge vorhanden waren. Da aber gerade in diesem Fall die Geschlechtsmerkmale völlig unterentwickelt waren, so zog MAZZETTI schon 1911 daraus die Schlußfolgerung, daß die Zwischenzellen auf die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale keinen Einfluß haben<sup>2)</sup>. Der von Anhängern der Zwischenzellehre dagegen erhobene Einwand, daß die Zwischenzellen in diesem und ähnlichen Fällen nicht normal sezernierten, ist lediglich eine Mutmaßung, die erst durch tatsächliche Befunde zu belegen wäre.

Auch die oft ins Feld geführte Beobachtung, daß kryptorche Pferde, sog. Klopfhengste, einen abnorm gesteigerten Geschlechtstrieb aufweisen können, ist kein Beweis für die Zwischenzellehre, da die erhöhte Libido auch mit einer Reizung nervöser Zentren durch den abnormen Druck auf den Hoden erklärt werden kann.

### 3. Die Einwirkung der Röntgenbestrahlung.

Die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf den Hoden kann Atrophie oder Nekrose des Organes zur Folge haben. Ob das eine oder das andere eintritt, hängt lediglich von der Stärke und Zahl der Bestrahlungen ab. Für die vorliegenden Fragen kommen die schwächeren Dosierungen in Frage, durch die lediglich eine Atrophie hervorgerufen wird. Durch die Bestrahlung wird in erster Linie der Inhalt der Samenkanälchen betroffen. Wie SCHINZ und SŁOTOPOLSKY<sup>3)</sup> zeigten, gehen von allen Zellen zuerst die Spermatogonien zugrunde, während die späteren Stadien, wenn auch mehr oder weniger geschädigt, ihre weitere Entwicklung noch durchlaufen und dann in gewöhnlicher Weise entleert werden. Da dann infolge der Zerstörung der Spermatogonien der normalerweise vorhandene Nachschub ausbleibt, kommt es zu einer Entvölkerung der Samenkanälchen, die schließlich nur mehr von den sogenannten SERTOLischen Zellen, d. h. den indifferenten Hodenzellen ausgekleidet sind. Im Gegensatz zum spermatogenetischen Anteil des Hodens treten in den Zwischenzellen keine degenerativen Veränderungen auf; im Gegenteil, ihre Menge erscheint bei Betrachtung eines Schnittpräparates sogar vermehrt.

In der Auffassung, daß die bestrahlten Hoden nur SERTOLische Zellen und Zwischenzellen enthalten, und in der Annahme, daß die erstgenannten inkretorisch bedeutungslos sind, betrachten daher TANDLER und GROSZ<sup>4)</sup> die Röntgen-

<sup>1)</sup> MAZZETTI, L.: Anat. Anz. Bd. 38. 1911.

<sup>2)</sup> Sehr sprechend, allerdings nicht im Sinne der Zwischenzellehre, sind auch die von BOUIN und ANCEL selbst mitgeteilten Versuche, in welchen die Geschlechtsmerkmale von Kaninchen, deren Hoden in die Bauchhöhle verlagert waren, völlig unterentwickelt blieben, trotzdem die Zwischenzellen der ektopischen Hoden normal entwickelt erschienen. Bei Meerschweinchen hatte die gleiche Operation eine starke Verzögerung in der Ausbildung der Geschlechtsmerkmale zur Folge. (Cpt. rend. de l'assoc. des anat., 19. Versamml. 1924, S. 4.)

<sup>3)</sup> SCHINZ u. SŁOTOPOLSKY: Ergebn. d. med. Strahlenforsch. Bd. 1, S. 445—526. 1925. Hier auch alle einschlägige Literatur.

<sup>4)</sup> TANDLER u. GROSZ: Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin 1913.

bestrahlung der Keimdrüse als ein Mittel, um deren generativen Anteil auszuschalten, ohne den inkretorischen, nämlich die Zwischenzellen, zu schädigen. Da die sekundären Geschlechtsmerkmale im großen und ganzen erhalten bleiben, so erblicken sie in den Versuchen einen Beweis dafür, daß die Zwischenzellen die Erzeuger des Geschlechtshormones darstellen. In gleicher Weise sind auch ANCEL und BOUIN, selbst in einer kürzlich erschienenen Mitteilung<sup>1)</sup> noch, davon überzeugt, mit Hilfe der Röntgenbestrahlung der Hoden bewiesen zu haben, daß das geschlechtsspezifische Hormon von den Zwischenzellen geliefert wird. KYRLE<sup>2)</sup> dagegen ist der Überzeugung, daß den Zwischenzellen lediglich die Aufgabe zukommt, „den Regenerationsprozeß im Hoden einzuleiten und die Verhältnisse des generativen Anteils der Norm wieder möglichst nahe zu bringen“.

Was nun die Vermehrung und Wucherung der Zwischenzellen des röntgenbestrahlten Hodens betrifft, so haben die an Kaninchen ausgeführten Berech-



Abb. 312. *a* Aus einem normalen, geschlechtsreifen Kaninchenhoden. Übersichtsbild zur Veranschaulichung der relativen Mengenverhältnisse von Samenkanälchen (weiß) und Zwischengewebe (schwarz); künstliche Lücken schraffiert. In dem vorliegenden, normalen Kaninchenhoden entfallen 5% auf das Zwischengewebe und 95% auf das generative Gewebe; in absoluten Werten 0,085 g Zwischengewebe und 1,615 g generatives Gewebe. — *b* Aus einem röntgenatrophischen Kaninchenhoden. 35 Tage nach einmaliger Verabreichung von 4 H. E. D. Enorme relative Vermehrung des Zwischengewebes. Samenkanälchen = 40%, Zwischengewebe = 60%. Die sehr geringfügige absolute Vermehrung des Zwischengewebes (absolute Menge desselben hier 0,192 g) tritt demgegenüber ganz in den Hintergrund. Die Abbildung zeigt, welchen Täuschungen eine reine Schätzung der absoluten Mengenverhältnisse unterliegt. (Nach H. R. SCHINZ und B. SŁOTOPOLSKY 1924.)

nungen von SCHINZ und SŁOTOPOLSKY ergeben, daß sich das Zwischengewebe bei der Röntgenatrophie relativ zwar auf das 6—12fache, absolut dagegen nur auf das  $2\frac{1}{2}$ fache vermehrt. Sehr lehrreich ist ein Vergleich der in Abb. 312 *a* u. *b* wiedergegebenen Zeichnungen der genannten Autoren. Nach Abb. 312 *b* könnte man eine ungeheure Vermehrung des Zwischengewebes annehmen, während sich bei Berücksichtigung der Gesamtgröße des Hodens ergibt, daß sie in Wirklichkeit

<sup>1)</sup> ANCEL u. BOUIN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 175—178. 1923.

<sup>2)</sup> KYRLE, J.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 120. 1911.

nur 124% beträgt. Die wesentlichen quantitativen Veränderungen erstrecken sich auf den generativen Teil, der seine Masse durchschnittlich von 1,66 g auf 0,27 g vermindert; das Zwischengewebe dagegen vermehrt seine Masse von ungefähr 0,08 g auf 0,2 g. Die absolute Vermehrung des Zwischengewebes ist im wesentlichen durch eine Hypertrophie der Zwischenzellen bedingt. Sie erklärt sich nach SCHINZ und SLOPOLSKY als eine raumfüllende Hypertrophie *e vacuo*, bzw. durch einen nach dem Untergang des Samenepithels bestehenden Überschuß an dem Hoden zugeführten Nährmaterial.

Ein Hauptgrund aber, warum den Bestrahlungsversuchen bis jetzt keine Beweiskraft im Sinne TANDLERS und BOUINS zuerkannt werden kann, besteht darin, daß die Annahme der Bedeutungslosigkeit der sogenannten SERTOLISCHEN Zellen, d. h. der indifferenten Hodenzellen unrichtig ist. Es lassen sich hiergegen die gleichen Einwände erheben wie bei Vasektomie oder Kryptorchismus. Hier wie dort handelt es sich um eine durch die Einwirkung abnormer Verhältnisse bedingte Form der indifferenten Hodenzellen, aus denen, wie auch STEVE annimmt, wieder typisch gestaltete Spermatogonien ihren Ursprung nehmen können. Diese von mir auf Grund meiner Beobachtungen an Rattenhoden schon immer vertretene Auffassung wurde für den Röntgenhoden kürzlich durch die Untersuchungen von SCHINZ und SLOPOLSKY bewiesen. Ein Hinweis auf ihre (gegenüber dem Samenepithel eines vollentwickelten Hodens) geringe Menge bildet keinen ernstlichen Einwand; trotz aller Reduktionen stellt ihre Menge häufig eine größere Masse dar als die der Zwischenzellen.

Hinsichtlich der Bestrahlungsversuche von TANDLER und GROSZ am Rehbock verweise ich auf die eingehende, auch durch eigene Versuche gestützte Kritik durch STEVE<sup>1)</sup>, die sich kurz dahin zusammenfassen läßt, daß die von den beiden Autoren aus ihren Versuchen gezogenen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Rolle der Zwischenzellen nicht zu Recht bestehen.

### *β) Transplantationsversuche.*

Seit den grundlegenden Versuchen BERTHOLDS<sup>2)</sup> ist erwiesen, daß sich bei verschnittenen Tieren das Auftreten der Kastrationserscheinungen durch Überpflanzung von Hodenstückchen verhindern läßt. Der gleiche Erfolg ist beim Menschen zu erreichen [s. LESPINASSE<sup>3)</sup>, LICHTENSTERN<sup>4)</sup>, LYDSTONE<sup>5)</sup>, STANLEY<sup>6)</sup>, THOREK<sup>7)</sup>, VORONOFF<sup>8)</sup> u. a.]. Bei dieser Sachlage kommt begreiflicherweise dem am Transplantat zu erhebenden histologischen Befund auch für das Problem der Zwischenzellen große Bedeutung zu.

Zunächst sei im Gegensatz zu verschiedentlichen, in der Literatur vorliegenden Angaben festgestellt, daß sich Hodentransplantate mehrere Jahre lang ohne wesentliche Verkleinerung mit ihren spezifischen Parenchymbestandteilen erhalten können. Durch Wägung des Transplantates vor der Einpflanzung und Größenbestimmung nach der 1—2 Jahre später erfolgten Entnahme stellte ich bei Ratten fest, daß sich das Transplantat nicht nur durch Wucherung der ein-

<sup>1)</sup> STEVE, H.: *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 23, S. 101 ff. 1921; *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 200, S. 480 ff. 1923.

<sup>2)</sup> BERTHOLD: *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1849.

<sup>3)</sup> LESPINASSE: *Journ. of Americ. med. assoc.* Bd. 61, S. 1869. 1913 u. *Surg. clin. of North America* Bd. 2, S. 281. 1918.

<sup>4)</sup> LICHTENSTERN, R.: *Münch. med. Wochenschr.* 1916, S. 673 u. *Die Überpflanzung der männlichen Keimdrüse.* Wien 1924.

<sup>5)</sup> LYDSTONE: *New York med. journ.* Bd. 113, S. 232. 1921.

<sup>6)</sup> STANLEY: *Californ. state journ. of med.* Bd. 18, S. 251. 1920.

<sup>7)</sup> THOREK, M.: *Endocrinology* Bd. 8, S. 16—90. 1924.

<sup>8)</sup> VORONOFF: *Greffes testiculaires.* Paris: Oct. Doin 1923.

schließenden Bindegewebskapsel, sondern auch durch aktives Wachstum seines Parenchyms wesentlich vergrößern kann.

In derartigen erfolgreichen Transplantaten finden sich die Hodenzwischenzellen meist gut erhalten vor. In ihrem Zelleib sind Mitochondrien, Eiweißgranula, Lipoidsubstanzen und Pigment in wechselnder Menge anzutreffen. Wie immer, so wird auch hier die im einzelnen Schnittbild hervortretende Menge des Zwischengewebes weitgehend von der Ausbildung der Samenkanälchen bestimmt. Sind die Samenkanälchen stark atrophisch, so bildet das Zwischengewebe breite Stränge; sind sie dagegen gut entwickelt, so ist es auf schmale Streifen und Zwickel vermindert. Daß das Zwischengewebe auch im letzteren Fall noch etwas stärker

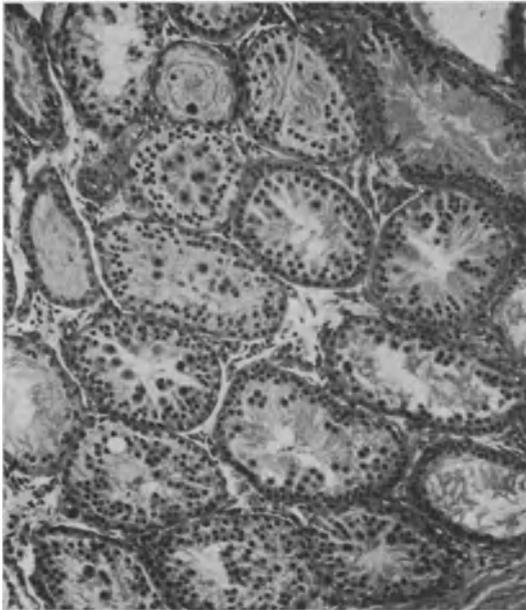


Abb. 313. Schnittbild aus einem 2 Jahre alten homoioplastischen Hodentransplantat einer Ratte. Der Hoden wurde im Alter von 2 Tagen auf ein 6 Tage altes kastriertes Weibchen übertragen. Der gleichzeitig überpflanzte Nebenhoden entwickelte sich zu beträchtlicher Größe und wies lebhaft sekretorische Tätigkeit auf. Die Klitoris bildete sich zu dem in Abb. 314 wiedergegebenen penisartigen erigierbaren Organ aus.

hervortritt als in einem normalen geschlechtsreifen Hoden beruht lediglich darauf, daß die Samenkanälchen des Transplantates selbst im günstigsten Falle den normalen Durchmesser geschlechtsreifer Hodenkanälchen nicht voll erreichen.

Stets finden sich in gut eingheilten, inkretorisch funktionierenden Transplantaten Hodenkanälchen vor. Sehr häufig sind diese, besonders wenn in die Bauchmuskulatur transplantiert wurde, nur von indifferenten Hodenzellen ausgekleidet, wie sie auch bei Kryptorchismus, Vasektomie usw. auftreten und die von BOUIN, STEINACH, SAND, LIPSCHÜTZ u. a. irrtümlich als SERTOLISCHE Zellen aufgefaßt werden. In anderen Fällen finden sich dazwischen aber auch typische Spermatogonien und Spermatocyten in reichlicher Menge. Ein Beispiel dafür gibt das in Abb. 313 wiedergegebene, 2 Jahre alte Hodentransplantat einer Ratte.

MOORE<sup>1)</sup> stellte in einem in den Scrotalsack transplantierten Hodenstückchen eines Hundes sogar die Bildung von Spermatozoen fest. Ebenso konnten PÉZARD, SAND und CARIDROIT<sup>2)</sup> in einem Hodenstückchen, daß sie einer partiell ovariectomierten Henne eingepflanzt hatten, nach 1½ Jahren die Ausbildung reifer Spermatozoen feststellen. Nach CARIDROIT<sup>3)</sup> sind beim Hahn nur Transplantate mit voller Spermatogenese endokrin wirksam und

<sup>1)</sup> MOORE, C.: Journ. of exp. zool. Bd. 33, S. 365—389. 1921.

<sup>2)</sup> PÉZARD, SAND u. CARIDROIT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1459. 1924.

<sup>3)</sup> CARIDROIT, F.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biolog. Bd. 92, S. 493—494. 1925.

diese auch nur dann, wenn ihre Masse nicht zu klein ist. Auch KOPPANYI<sup>1)</sup> beobachtete in seinen Transplantaten Spermatogenese; doch handelt es sich im letztgenannten Fall um Molche, die sich wegen ihrer differenten Temperaturverhältnisse wie auch wegen ihrer hohen Regenerationsfähigkeit nicht ohne weiteres mit Säugetieren vergleichen lassen.

Diese Feststellungen widersprechen der Auffassung STEINACHS<sup>2)</sup>, nach welcher in Hodentransplantaten nur mehr die sogenannten SERTOLISchen Zellen als Auskleidung der Hodenkanälchen zurückbleiben. Aber selbst in jenen Fällen, in welchen nur mehr indifferente Hodenzellen als Kanälchenauskleidung zurückbleiben, ist STEINACH nicht berechtigt zu behaupten, das Transplantat sei zu einer isolierten, gewucherten Pubertätsdrüse geworden. Ebenso wenig kann von einer „riesigen Vermehrung“ der Zwischenzellen die Rede sein. Die „Wucherung“ wird hier wie in allen ähnlich gelegenen Fällen durch die Atrophie der Samenkanälchen lediglich vorgetäuscht. Die Wirkung der Transplantate auf die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale geht auf die Samenkanälchen zurück.

Die Einheilung der Transplantate gelang STEINACH übrigens nur verhältnismäßig kurze Zeit. Schon nach einigen Monaten kommt es nach STEINACH zu einem Zerfall der „SERTOLISchen Zellen“. Die Samenkanälchen schmelzen dann ein und das Transplantat besteht nur noch aus Bindegewebe und zerstreuten Zwischenzellen, die von allen Seiten her durch neugebildetes Bindegewebe eingeschnürt werden, bis auch sie zugrunde gehen. Die Anhäufungen der Zwischenzellen betätigen sich nach STEINACH „zweifello“ hormonbildend. Ein Beweis für diese Anschauung wird allerdings nicht erbracht. Auch SAND<sup>3)</sup> findet die hormonale Wirkung um so stärker, je mehr Zwischenzellen im Transplantat vorhanden sind. Indessen hat auch SAND seinen Angaben nur Schätzungen und keine exakten Mengenerrechnungen zugrunde gelegt. In den Transplantationsversuchen von MOORE<sup>4)</sup> ging die hormonale Wirkung des Transplantates parallel mit der Menge des Keimgewebes, nicht mit der Menge der Zwischenzellen. Gegen die Rolle, die STEINACH den Zwischenzellen des Hodentransplantates zuschreibt, sprechen ferner die Versuche BOLOGNESI<sup>5)</sup>, der durch Transplantate von Hoden, deren Samenkanälchen vorher durch Vasektomie zur Atrophie gebracht worden waren, die Geschlechtsmerkmale nicht beeinflussen konnte.

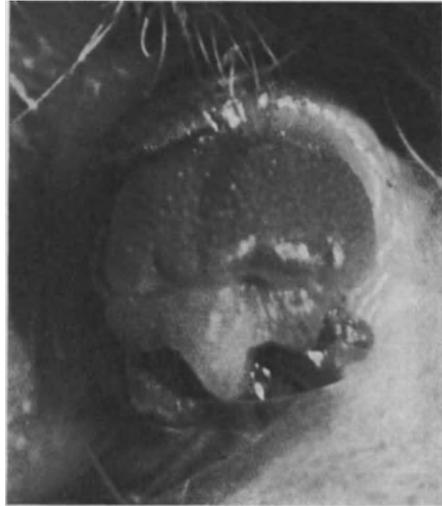


Abb. 314. Durch Hodentransplantat beeinflusste Klitoris eines Rattenweibchens (s. auch Abb. 313). Die Oberfläche der Eichel ist wie beim Männchen mit feinen Hornzähnen besetzt.

#### *γ) Die Einwirkung auf die Zwischenzellen durch Beeinflussung des Gesamtorganismus.*

##### **1. Wirkung von Mast und Hunger.**

Bei der Gans hat eine zur Zeit der Geschlechtsruhe erfolgende Mästung nach den Versuchen von STIEVE<sup>6)</sup> zur Folge, daß die Samenbildung ausbleibt. In

<sup>1)</sup> KOPPANYI, TH.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 707 bis 725. 1924.

<sup>2)</sup> STEINACH, E.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 42, S. 307—332. 1917.

<sup>3)</sup> SAND, KN.: Experim. Stud. over Kønskarakterer. Kopenhagen 1918.

<sup>4)</sup> MOORE, C.: Zitiert auf S. 734.

<sup>5)</sup> BOLOGNESI: Journ. d'urolog. Bd. 12. 1921.

<sup>6)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 52, S. 313—364. 1922 u. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 492 ff. 1923.

Übereinstimmung mit dieser Unterentwicklung des generativen Hodenteils bleiben auch die Geschlechtsorgane wie Glied und Samenleiter auf jugendlicher Entwicklungsstufe stehen. Die Zwischenzellen dagegen vermehren sich unter dem Einflusse der Mast sehr erheblich, wobei gleichzeitig auch ein Anschwellen des Zelleibes zu beobachten ist (vgl. Abb. 314 u. 315). Hinsichtlich der Lipoidspeicherung bestehen zwischen den einzelnen Masttieren noch ungeklärte Unterschiede. Während bei der Mehrzahl der Mastgänse die Zwischenzellen viel lipoidärmer sind als bei den Kontrollen, werden bei anderen manchmal „geradezu ungeheuere Mengen von Fett“ gespeichert. Bei den nicht gemästeten Kontrollgänsen bildet sich das Zwischengewebe im Laufe der Entwicklung zurück, und zwar gerade zu der Zeit, in welcher sich die stärkste Keimzellenvermehrung und die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale vollzieht. Beginnt die Mästung erst nach Einsetzen der Vorbrunst, so wird der physiologische Brunstgewichtsverlust verhindert und der Ablauf der Samenreifung beschleunigt, so daß die Hochbrunst früher eintritt als bei gewöhnlicher Fütterung. In diesem Falle verhalten sich die Zwischenzellen wie beim normalen Tier.

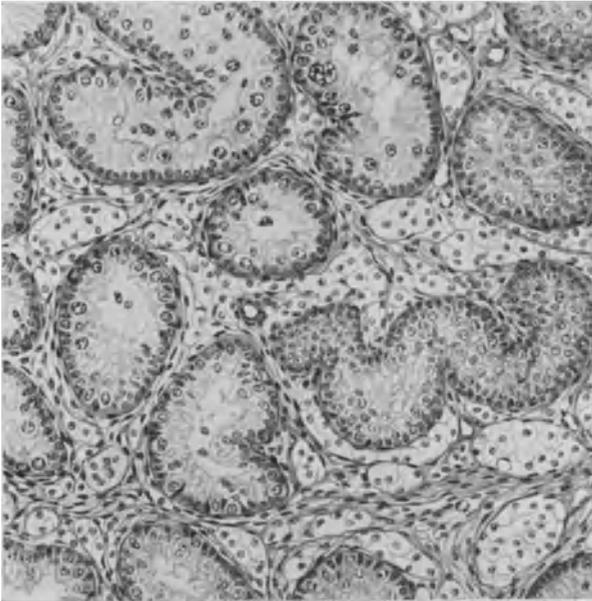


Abb. 315a. Schnitt durch den Hoden einer Mastgans. Sublimat-Formol-Eisessig; Paraffin 5  $\mu$ . Azan nach HEIDENHAIN. Vergr. 1 : 200. (Nach STEVE [23].)

STIEVE zieht aus diesen Mastversuchen die Schlußfolgerung, daß die Ausbildung des Zwischengewebes in weitestem Maße von der Ernährung abhängt. Er erblickt in ihnen auch einen Beweis dafür, daß die Keimzellen selbst das geschlechtsspezifische Inkret absondern, während den Zwischenzellen in dieser Hinsicht keinerlei Bedeutung zukommt. Gegen letzteres

kann allerdings der zur Zeit noch nicht widerlegte Einwand erhoben werden, daß die Zwischenzellen unter dem Einflusse der Mast in ihrer normalen sekretorischen Tätigkeit gestört wurden. Außerdem fehlen zur Zeit noch eingehende cytologische Untersuchungen. Weitere Einwände von LIPSCHÜTZ<sup>1)</sup> wurden durch STEVE<sup>2)</sup> widerlegt.

Die weiße Maus zeigt nach SALLER im *Mastversuch* in ihrem Verhalten individuelle Unterschiede. Während sich bei einem Teil der Tiere das Körpergewicht nicht steigern läßt, nehmen andere an Körpergewicht zu, ohne daß sich ihr Hodengewicht vermindert und das Mengenverhältnis zwischen Keimgewebe und Zwischengewebe verschiebt; bei wieder anderen geht eine Vermehrung des Körpergewichts Hand in Hand mit einer Verminderung des Hoden-

<sup>1)</sup> LIPSCHÜTZ, A.: Anat. Anz. Bd. 56, S. 564—567. 1923.

<sup>2)</sup> STEVE, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 492. 1923.

**Tabelle 3. Wirkung von Mast und Hunger auf die Mengenverteilung von Keimgewebe und Zwischengewebe im Hoden der weißen Maus.**[Nach SALLER<sup>1)</sup>].

	Gesamtgewicht in mg (cmm)	Keimgewebe in mg (cmm)	Zwischengewebe in mg (cmm)	Verhältnis Zwischengewebe = 1
Mast kleinster Hoden . . .	72 (53,7) <sup>2)</sup>	61,9 (42,4)	10,1 (11,3)	1 : 6 (1 : 4)
Mast größter Hoden . . .	101 (71,3 bzw. 102,6)	91,4 (56,1 bzw. 82,1)	9,6 (15,2 bzw. 20,5)	1 : 9,5 (1 : 3 bzw. 1 : 4)
Hunger kleinster Hoden . .	58 (49,0)	55,9 (46,9)	2,1 (2,1)	1 : 14 (1 : 22)
Hunger größter Hoden . . .	74 (96,6)	69,0 (92,8)	5,0 (3,8)	1 : 26 (1 : 24)

gewichts. Bei den letzteren werden Keimgewebe und Zwischengewebe anfänglich anscheinend im gleichen Maße gestört, während auf die Dauer das Keimgewebe wohl mehr leidet und das Zwischengewebe sich vielleicht etwas vermehrt, so daß zwischen beiden Hodenanteilen ein Mengenverhältnis wie 1 : 6 zustandekommt. In den Versuchen STIEVES verschob sich das Verhältnis von Zwischengewebe: Keimgewebe sogar bis zu 1 : 2,9, was einer absoluten Vermehrung der Zwischenzellen entspricht, deren konstantes Vorkommen jedoch, wie obige Tabelle zeigt, nicht gesichert ist. Die Schädigung durch Hunger trifft bei der Maus die Zwischenzellen bei starkem Hunger mehr als das Keimgewebe, so daß sich das Mengenverhältnis bis zu 1 : 26 verschieben kann. Doch bleibt auch das Keimgewebe durch die Hungereinwirkung nicht völlig unbeeinflusst. Bei chronischer Unterernährung durch länger dauernde mäßige Hungereinwirkung wird der generative Keimdrüsenanteil stärker geschädigt, während die Zwischenzellen in diesem Falle weniger beeinflusst erscheinen (Mengenverhältnis durchschnittlich 1 : 14). Während bei starkem Hunger das Hodengewicht zuerst weniger leidet als das Körpergewicht, wirkt chronischer Hunger stärker auf das Hodengewicht.

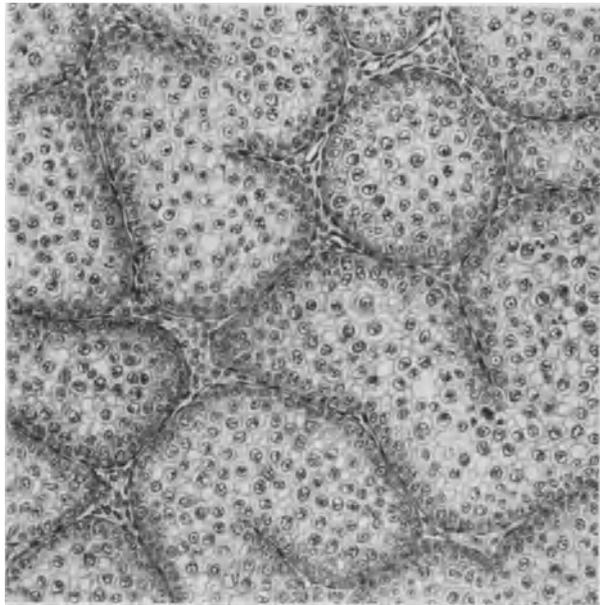


Abb. 315 b. Schnitt durch den Vorbrunsthoden einer nicht-gemästeten Gans, die gleich alt war und am gleichen Tag getötet wurde wie das Tier, dem der in Abb. 315 a dargestellte Masthoden gehörte. Technik und Vergrößerung wie in Abb. 315 a. (Nach STIEVE [23].)

1) SALLER: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Im Druck.

2) Die in Klammern beigefügten Werte nach H. STIEVE: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 447 ff. und 500 ff. 1923.

## 2. Die Wirkung von Wärme.

Nach E. STEINACH und P. KAMMERER<sup>1)</sup> vermehren sich bei steigender Temperatur (bis 35° C) bei der Ratte die Zwischenzellen, ohne daß das eigentliche Keimgewebe beeinflußt wird. Die gleichzeitig bei den Hitzetieren beobachtete Vergrößerung der genitalen Hilfsorgane ist nach den beiden Autoren allein auf Rechnung dieser quantitativen Zunahme der „Pubertätsdrüse“ zu setzen. Wie STIEVE<sup>2)</sup> in seiner Kritik dieser Versuche jedoch eingehend erörtert hat, ist die von STEINACH und KAMMERER zur Anwendung gebrachte Meßmethode ungenau und nicht geeignet, einwandfreie Resultate zu liefern. Schon aus diesem Grunde ist die Richtigkeit der angeführten Schlußfolgerungen anzuzweifeln, um so mehr, als ihnen die mit exakten Methoden gewonnenen Versuchsergebnisse STIEVES entgegenstehen. Danach entwickeln sich bei jugendlichen Mäusen in mäßig erhöhter Außenwärme (bis 35° C) die Keimzellen sehr rasch, während die Zwischenzellen so gut wie ganz fehlen. In Übereinstimmung damit steht der beschleunigte Eintritt in die Geschlechtsreife. Im Hoden des ausgewachsenen Hitzetieres ist die Keimzellenbildung abgeschwächt; „eine Vermehrung der Zwischenzellen läßt sich erst dartun, wenn einzelne Samenkanälchen deutliche Rückbildungserscheinungen aufweisen. Die tatsächliche Gesamtmenge des Interstitiums übertrifft dabei aber niemals die eines normalen Kältehodens“. Bei einer Einwirkung von 37° C vollends geht der überwiegende Teil der Keimzellen zugrunde, „während die Zwischenzellen fast unverändert bleiben. Und gerade hier bilden sich die akzessorischen Geschlechtsdrüsen, besonders Nebenhoden und Prostata, sehr stark zurück und entwickeln sich erst wieder, wenn die Samenbildung neu beginnt, während gleichzeitig die Zwischenzellen ihrerseits in der Hauptsache wieder unverändert bleiben“. Bei Mäusen, die in erhöhter Außentemperatur gehalten werden, geht also die Entwicklung oder Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale parallel mit der Ausbildung oder dem Zerfall des Keimgewebes. Dagegen zeigen sie sich völlig unabhängig vom Verhalten der Zwischenzellen.

## 3. Die Wirkung von Alkohol.

Im ersten Stadium der Alkoholschädigung geht die Samenbildung nach den Versuchen von STIEVE<sup>3)</sup> im ganzen zurück (vgl. Tab. 4).

**Tabelle 4. Alkoholwirkung auf die Mengenverteilung von Keimgewebe und Zwischengewebe im Hoden der Hausmaus.**

Art der Beeinflussung	Hodengröße in cmm	Keimgewebe in cmm	Zwischengewebe in cmm	Mengenverhältnis Zwischengewebe = 1
Mittelstarker Säufer . . . . .	35,4	24,8	10,6	2,3 : 1
Starker Säufer . . . . .	15,6	12,6	3,0	4 : 1
Stärkster Säufer . . . . .	11,1	10,4	0,7	14 : 1

Die Gesamtmenge der Zwischenzellen vermindert sich dabei nicht nennenswert; im Schnittbild erscheint sie infolge der Rückbildung des generativen Gewebes sogar vermehrt. Trotzdem ist die Geschlechtstätigkeit schon erheblich beeinträchtigt. Bei gutem Ernährungszustand des Gesamtkörpers bilden sich

<sup>1)</sup> STEINACH, E. u. P. KAMMERER: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 46. 1920.

<sup>2)</sup> STIEVE, H.: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23, S. 188ff. 1921. — STIEVE, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 99, S. 526ff. 1923.

<sup>3)</sup> STIEVE, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 99, S. 458ff. u. 504ff. 1923.

hier also die Samenzellen zurück, während die Zwischenzellen so ziemlich unverändert bleiben und die dem Hoden zuströmenden Stoffe speichern. Bei sehr großen Dosen bilden sich außer den Keimzellen auch die Zwischenzellen zurück; sie verlieren ihr Fett und gehen zugrunde. Auch hier werden aber die Keimzellen zuerst geschädigt; die Zwischenzellen bilden sich erst dann zurück, wenn der Gesamtkörper in Mitleidenschaft gezogen ist. Gleichsinnig mit der Schädigung der Keimzellen verläuft die Rückbildung der Geschlechtsmerkmale. Nach Aussetzen der Alkoholwirkung erholen sich zuerst die Keimzellen. Hand in Hand damit geht die Neubelebung der Geschlechtsmerkmale, während die Zwischenzellen erst später ihren normalen Entwicklungsstand wieder erreichen.

### f) Die physiologische Bedeutung der Hodenzwischenzellen.

Wie sich schon aus den vorausgehenden Abschnitten ersehen läßt, ist der Kampf um die physiologische Bedeutung der Zwischenzellen des Hodens noch nicht zu Ende gefochten. Bis in die jüngste Zeit stehen sich vielmehr die einzelnen darüber aufgestellten Theorien zum Teil unvereinbar gegenüber. Noch immer verteidigt BOUIN<sup>1)</sup> mit seinen Schülern die von ihm aufgestellte Lehre, der sich später auch STEINACH<sup>2)</sup>, TANDLER und GROSZ<sup>3)</sup>, SAND<sup>4)</sup>, LIPSCHÜTZ<sup>5)</sup>, GOLDSCHMIDT<sup>6)</sup> u. a. angeschlossen haben und nach welcher die Zwischenzellen den *Ursprungsort des spezifischen Geschlechtshormones* darstellen.

Ihr gegenüber steht die zuerst von PLATO<sup>7)</sup>, FRIEDMANN<sup>8)</sup>, KYRLE<sup>9)</sup>, MAZZETTI<sup>10)</sup> u. a. vertretene Theorie, die in den Zwischenzellen nur *trophische Hilfsorgane* der neben den Samenzellen auch das Geschlechtshormon liefernden Hodenkanälchen erblickt. KYRLE spricht ihnen außerdem die Aufgabe zu, bei Schädigung des generativen Hodenanteils „den Regenerationsprozeß einzuleiten und die Verhältnisse des generativen Abschnittes der Hoden wiederum möglichst nahezubringen“. In den letzten Jahren ist besonders STEVE<sup>11)</sup> in kritischen, vergleichend-anatomischen und experimentellen Untersuchungen für die trophische Funktion der Zwischenzellen eingetreten. „Den rein bindegewebigen Zwischenzellen kommt im Hoden wie im Eierstock eine rein ernährende Tätigkeit zu: sie speichern in sich die zum Aufbau der Keimzellen nötigen Stoffe, sie stellen aber nicht eine Drüse mit innerer Sekretion dar<sup>12)</sup>.“ Neuerdings hat STEVE<sup>13)</sup> diese Auffassung dahin präzisiert, daß die Zwischenzellen durch den

<sup>1)</sup> BOUIN u. ANCEL: Arbeiten von 1904—1924. Die letzte zusammenfassende Darstellung BOUINS (Cpt. rend. de l'assoc. des anat., 19. Vers. 1924) zeichnet sich durch völlige Unkenntnis der deutschen Literatur in ganz besonderem Maße aus.

<sup>2)</sup> STEINACH, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912; Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 42. 1916 u. Bd. 46. 1920.

<sup>3)</sup> TANDLER u. GROSZ: Die biol. Grundlagen der sek. Geschl. Berlin 1913.

<sup>4)</sup> SAND, KN.: Exper. Stud. usw. Kopenhagen 1918; Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 19. 1921.

<sup>5)</sup> LIPSCHÜTZ, A.: Pubertätsdrüse. Bern 1919. — The internal Secretion. London 1924.

<sup>6)</sup> GOLDSCHMIDT, R.: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920.

<sup>7)</sup> PLATO, J.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 48. 1896 u. Bd. 50. 1897.

<sup>8)</sup> FRIEDMANN, F.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52. 1898.

<sup>9)</sup> KYRLE, J.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21. 1910; Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Bd. 120. 1911; Wien. klin. Wochenschr. Jg. 33. 1920.

<sup>10)</sup> MAZZETTI, L.: Anat. Anz. Bd. 38. 1911.

<sup>11)</sup> STEVE, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 45. 1919; Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23. 1921; Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 52. 1923; Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99. 1923; Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 1. 1924 u. Bd. 2. 1925.

<sup>12)</sup> STEVE, H.: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23, S. 213. 1921.

<sup>13)</sup> STEVE, H.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 2, S. 152ff. 1925.

Blut- und Säftestrom mit dem Gesamtkörper in Verbindung stehen, von ihm die nötigen Nährstoffe erhalten und ihrerseits in ihnen gebildete Stoffe so wie jede Zelle an den Organismus abgeben. Die Sekretion des geschlechtsspezifischen Hormons erfolgt dagegen nur durch die Keimzellen. STIEVE gibt aber die Möglichkeit zu, daß die Zwischenzellen auch Stoffe speichern können, die aus den Keimzellen stammen, jedoch nur dann, wenn sich die Keimzellen in stärkerem Maße zurückbilden.

Nach HARMS<sup>1)</sup>, ROMEIS<sup>2)</sup>, TIEDJE<sup>3)</sup>, LEUPOLD<sup>4)</sup>, PRIESEL<sup>5)</sup>, BERBLINGER<sup>6)</sup> u. a. entfalten die Zwischenzellen nicht nur eine *speichernde* und *trophische*, sondern auch eine *resorptiv-sekretorische* (von den Keimzellen gegen den Kreislauf gerichtete) Tätigkeit. HARMS möchte sogar annehmen, daß das Inkret des Hodens gewissermaßen als Prosekret in die Zwischenzellen gelangt, wo es dann zum definitiven Inkret umgebildet wird.

Besonders LEUPOLD<sup>7)</sup> und JAFFÉ<sup>8)</sup> lenkten die Aufmerksamkeit auf die allerdings noch wenig geklärten Beziehungen der Zwischenzellen zum Cholesterin- und Phosphatstoffwechsel. LEUPOLD erinnert dabei an die Rolle des Cholesterins als Schutzstoff, der schädliche Gifte zu neutralisieren vermag. Dies berührt sich mit einer zuerst von VOINOV<sup>9)</sup> ausgesprochenen und neuerlich besonders von KOLMER und KITAHARA<sup>10)</sup> vertretenen *Entgiftungstheorie*, nach welcher die Zwischenzellen eine Schutz Einrichtung darstellen, durch deren Tätigkeit Stoffe, die dem Keimplasma fremd oder im Überschuß schädlich sind, entgiftet und von den Keimzellen ferngehalten werden. Umgekehrt sollen danach die Zwischenzellen auch dem Soma gegenüber „als Speicherer, vielleicht Umwandler, jedenfalls Vermittler von dem Soma fremden, im generativen Gewebe gebildeten Stoffen eine Rolle spielen“. Auch CEJKA<sup>11)</sup> schreibt den Zwischenzellen eine entgiftende Tätigkeit zu, betrachtet dabei jedoch die Zwischenzellen des fertigen Hodens, die im Alter an Menge zunehmen, für morphologisch und physiologisch verschieden von jenen, die zur Embryonalzeit auftreten. Nach seiner Auffassung entstehen im Alter wie auch bei Erkrankungen durch Zerfall von generativen Zellen toxisch wirkende Stoffe, die durch die Tätigkeit der aus mobilisierten Wanderzellen hervorgegangenen Zwischenzellen unschädlich gemacht werden, wozu zu bemerken ist, daß die toxische Wirkung der durch den Abbau von Samenzellen entstehenden Stoffe erst noch zu beweisen wäre.

Nur kurz seien schließlich noch zwei Theorien angefügt, in welchen den Zwischenzellen jegliche speichernde wie sekretorische Tätigkeit abgesprochen wird. Die erste geht auf K. KOCH<sup>12)</sup> zurück, der den Zwischenzellen im Hoden des erwachsenen Menschen lediglich die *Rolle eines Stütz- und Füllgewebes* zuerkennt. Dementsprechend erklärt KOCH die Wucherung der Zwischenzellen, wie sie in Fällen von Hodenatrophie bei chronischen mit Kachexie verbundenen Erkrankungen zu beobachten ist, als eine sekundäre Folge der Verkleinerung der Samenkanälchen und der dadurch bedingten Verminderung des Gewebdruckes. Diese Auffassung einer Wucherung *e vacuo* wurde neuerdings auch von OSLUND<sup>13)</sup>

1) HARMS, W.: Fortschr. d. naturwiss. Forsch. Bd. 11. 1922.

2) ROMEIS, B.: Münch. med. Wochenschr. 1920 u. 1921; Klin. Wochenschr. Jg. 1. 1922.

3) TIEDJE: Veröff. a. d. Geb. d. Kriegs- u. Konstitutionspathol. 1921.

4) LEUPOLD: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. 1921.

5) PRIESEL: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249. 1924.

6) BERBLINGER: Med. Klinik Bd. 17. 1921.

7) LEUPOLD, E.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. 1921.

8) JAFFÉ, R.: Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 42. 1924; ferner mit LOTZ, OPPERMANN u. SORG in Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 10. 1924.

9) VOINOV: Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 3. 1905.

10) KITAHARA: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 52. 1923.

11) CEJKA, B.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 98. 1923.

12) KOCH, K.: Zwischenzellen und Hodenatrophie. Inaug.-Dissert. Berlin 1910.

13) OSLUND, R.: Americ. Journ. of Physiol. Bd. 69, S. 589. 1924.

zur Erklärung der nach Vasektomie oder Verlagerung eintretenden Vermehrung der Zwischenzellen wieder aufgegriffen.

Die zweite, kürzlich von SCHWEIZER<sup>1)</sup> ausgesprochene gänzlich unhaltbare Theorie erblickt die Aufgabe der Zwischenzellen in einer *Regulierung des Blutstromes* innerhalb des Hodengewebes. Im Verein mit anderen Faktoren sollen die Zwischenzellen durch die Eigentümlichkeit ihrer Lagerung befähigt sein, einen Druck auf die Blutcapillaren des Hoden auszuüben und dadurch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes zu verlangsamen.

Überblickt man nun unvoreingenommen alles, was bisher an *Tatsächlichem* über die Zwischenzellen zutage gefördert wurde<sup>2)</sup>, so ist man gezwungen festzustellen, daß zur Zeit für keine dieser hier nur in Kürze entwickelten Theorien der Ring des Beweises lückenlos geschlossen ist. Am wenigsten für die von BOUIN propagierte Zwischenzellehre, die durch ihre Einfachheit, wie ich gerne zugebe, zwar bestrickend ist, deren Hauptstützen aber unter dem Gewichte der Gegenbeweise zusammengebrochen sind. Das ließen schon die obigen Zusammenstellungen über die vergleichend-physiologisch-anatomischen und experimentellen Forschungen erkennen, dafür sprechen auch Beobachtungen von Fällen, in welchen trotz Vorhandensein zahlreicher Hodenzwischenzellen die Geschlechtsmerkmale unvollkommen oder sogar konträr entwickelt waren. Ferner Feststellungen wie die von PÉZARD und ZAWADOWSKY oder RETTERER und VORONOFF, die in vollwirksamen Hodentransplantaten keine oder nur minimale Mengen von Zwischenzellen auffanden. Dagegen ist, wie CHAMPY betonte, noch kein Fall bekannt, in welchem bei voller Spermatogenese infolge völligen Fehlens der Zwischenzellen die Geschlechtsmerkmale nicht ausgebildet gewesen wären<sup>3)</sup>. Nicht selten treten dagegen zwischen der Ausbildung der Zwischenzellen und jener der Geschlechtsmerkmale, wie das Beispiel des Maulwurfs zeigt, oft die schroffsten Gegensätze zutage.

*Nach all dem erscheint es zur Zeit als ziemlich gesichert, daß der Ursprungsort des Geschlechtshormons nicht in den Zwischenzellen, sondern innerhalb der Hodenkanälchen zu suchen ist.* Mit dieser Feststellung ist aber die Frage nach der physiologischen Bedeutung der Zwischenzellen keineswegs gelöst. Zweifellos bestehen zwischen Keimgewebe und Zwischenzellen enge Beziehungen, die schon in der Abhängigkeit der Zwischenzellen von Samenkanälchen, oder zum mindesten deren Produkten, zum Ausdruck kommen. Es mag sein, daß sich zwischen beiden Gewebsbestandteilen phylogenetisch in gewissem Sinne eine Arbeitsteilung herausgebildet hat, die beim Menschen vielleicht den höchsten Grad ihrer Entwicklung erreicht hat; dieselbe ist aber nicht im Sinne BOUINS in einer Trennung von Samenerzeugung und Hormonabsonderung, sondern auf dem Gebiete des Zellstoffwechsels zu suchen, wobei wahrscheinlich Blutgefäße, Interstitium, Zwischenzellen, Membrana propria der Kanälchen und Zellen des Samenepithels als Glieder *eines* zusammenarbeitenden Apparates aufzufassen sind. Das Vorhandensein eines Stoffaustausches zwischen LEYDIGSchen Zellen und Zellen der Samenkanälchen und umgekehrt ist meines Erachtens nicht zu leugnen. Die Annahme, daß der Übertritt in gelöster Form (und nicht im Sinne PLATOS durch Überwandern geformter Bestandteile) erfolgt, macht auch den Einwand der sonst vielfach unzweckmäßig erscheinenden Lagerung der Zwischenzellen hinfällig.

<sup>1)</sup> SCHWEIZER, R.: Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 55, S. 665—670. 1925.

<sup>2)</sup> Der Anlage des Handbuches entsprechend war es natürlich nicht möglich, alle bisher bekannt gewordenen Einzelheiten darzustellen und sämtliche einschlägigen Arbeiten aufzuführen.

<sup>3)</sup> Einige von LIPSCHÜTZ demonstrierte Fälle, die diesen Beweis erbringen sollten, wurden von CHAMPY auf Grund der Kenntnis der von LIPSCHÜTZ vorgewiesenen Präparate als nicht beweisend abgelehnt. S. darüber Diskussion zum Referat von BOUIN: Cpt. rend. de l'assoc. des anat., 19. Vers. 1924.

Es wäre aber wohl verfehlt, die Tätigkeit der Zwischenzellen in einer einfachen Speicherung und Abgabe von lediglich energiebildenden Verbrauchsstoffen zu erblicken und ihre Leistung etwa jener des gewöhnlichen Fettgewebes zu vergleichen. Das Irrige einer solchen Annahme ergibt sich schon daraus, daß noch niemals (selbst nicht bei stärkster Mästung) die Umwandlung von Zwischenzellen in typische Fettzellen beobachtet wurde. Ebenso wenig wie die Zellen der Nebennierenrinde einfache Fettzellen darstellen, ebensowenig ist das bei den den erstgenannten in manchen Punkten gleichenden Zwischenzellen der Fall. Auch die starke Ausbildung des Mitochondrialapparates weist darauf hin, daß die Zwischenzellen im Sinne von Drüsenzellen tätig sind und die den Spalträumen des Interstitiums entnommenen Stoffe vor ihrer weiteren Abgabe zu spezifischen Stoffen umarbeiten.

Bei der Frage nach der Art der Sekretionsprodukte der Zwischenzellen standen bisher die in ihnen nachweisbaren Lipide im Vordergrund des Interesses. Zweifellos beherrschen sie auch bei verschiedenen Tierarten und zu bestimmten Zeiten durch ihre Menge das Zellbild. Auch die LEUPOLDSchen Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Tätigkeit der Zwischenzellen mit dem für die Samenbildung bedeutungsvollen, aber noch wenig geklärten Lipidstoffwechsel zusammenhängt.

Es ist aber fraglich, ob sich damit die Tätigkeit der Zwischenzellen erschöpft. Die Bedeutung der REINKESchen Krystalloide ist noch völlig unbekannt, ihre Auffassung als Reservematerial unbewiesen. Nach wie vor veranlassen mich morphologische wie experimentelle Ergebnisse daran festzuhalten, daß die Zwischenzellen auch in der Richtung Samenkanälchen—Blutkreislauf durch Absonderung spezifischer Stoffe tätig sind, aber nicht als primäre Entstehungsorte des Geschlechtshormones. Bedeutungsvoller als die REINKESchen Krystalloide, weil allgemein verbreitet, sind in diesem Zusammenhange vielleicht die bisher nur wenig berücksichtigten kleinen Sekretbläschen unbekanntem Inhalts, auf welche neuerdings wieder WAGNER aufmerksam gemacht hat.

Mehr als bisher wird man demnach in Zukunft auch die Cytologie und, soweit es bei der Unvollkommenheit der Methodik möglich ist, die Histochemie der Zwischenzellen zu berücksichtigen haben. Die ledigliche Feststellung der Anwesenheit von Zwischenzellen, mit der man sich oft begnügte, und selbst die Berechnung ihrer Menge ist, so wertvoll auch die damit zu gewinnenden Erkenntnisse sind, nicht hinreichend, um die schwebenden Fragen nach ihrer Bedeutung völlig entscheidend zu beantworten.

Die Unterschiede im Verhalten der Zwischenzellen bei den einzelnen Tierarten aber, die zur Zeit als zusammenhanglose Einzelbeobachtungen die Frage häufig mehr verwirren als klären, werden sich nur verstehen lassen, wenn sie im Zusammenhange mit dem Bau und der Funktionsweise des ganzen Geschlechtstraktes, mit dem Gesamtorganismus und seinen besonderen Lebensbedingungen betrachtet werden.

Wenig berücksichtigt blieb bisher ferner, daß auch eine gewisse „*Hormonbereitschaft des Organismus*“ vorhanden sein muß, damit die volle Beeinflussung seiner Geschlechtsmerkmale in Erscheinung treten kann. So hängt, um ein Beispiel anzuführen, die Rückbildung und Ruhelage von Geschlechtsmerkmalen in der Ruheperiode nicht einzig und allein vom Strukturbild des Hodens ab; sie sind auch darin begründet, daß der ganze Organismus zu diesen Zeiten anders eingestellt ist als zuzeiten der Brunst. Gerade in letzter Zeit wurden ja zumal bei Tieren mit Brunstperioden an den verschiedensten Inkretorganen ziemlich beträchtliche periodische Schwankungen aufgedeckt (z. B. bei der Taube von RIDDLE, beim Frosch von SKLOWER u. a.). Auch die Beobachtung, daß die

Geschlechtsmerkmale erwachsener Individuen durch die Übertragung junger, unreifer Keimdrüsen, bei voller Ausbildung erhalten oder wieder zur Reife gebracht werden können, spricht in diesem Sinne.

## II. Die samenabführenden Organe.

### A. Der Nebenhoden.

Der Nebenhoden liegt dem hinteren Rande des Hodens in Gestalt eines länglichen, schwach S-förmig gekrümmten Körpers an (s. Abb. 316 und 317). Makroskopisch läßt sich an ihm zwischen einem Kopf-, Körper- und Schwanzabschnitt unterscheiden, ohne daß jedoch zwischen den einzelnen Teilen äußerlich scharf erkennbare Grenzen bestünden. Die Oberfläche des Organes ist, bis auf die schmalen Bezirke, die am Kopf- und Schwanzteil mit der Oberfläche des Hodens unmittelbar verlötet sind, von einer weißlichen Tunica albuginea überzogen. Die Verbindung mit dem Hoden wird durch 12—18 ziemlich gestreckt verlaufende Kanälchen, Ductuli efferentes oder Vasa efferentia, hergestellt, die vom Rete testis aus die Tunica albuginea des Hodens durchbohren und in den Kopfteil des Nebenhodens, der dem oberen Pol und dem obersten Teil des hinteren Randes des Hodens anliegt, eindringen.

Der Austritt der Kanälchen aus dem Hoden erfolgt getrennt von der Eintrittsstelle der den Hoden versorgenden Gefäße und Nerven, die weiter caudalwärts gelegen ist. STEINACH<sup>1)</sup> empfiehlt daher diese Stelle für die Unterbindung der ableitenden Samenwege, da sich hier leichter als am Samenstrang eine Verletzung der Nerven und Gefäße vermeiden läßt.

Bald nach Eintritt in den Nebenhoden knäueln sich die Ductuli efferentes einzeln oder meist zu zweit zu dichten, kegelförmig gestalteten Läppchen auf, deren Spitze gegen das Rete testis gekehrt ist (Coni vasculosi). Die einzelnen Lobuli werden dabei durch bindegewebige Septen voneinander getrennt. Anastomosen zwischen den Kanälchen werden nicht gebildet. Ihre Vereinigung erfolgt vielmehr in der Weise, daß der oberste Ductulus efferens (Conus vasculosus) an der Basis seiner Aufknäuelung unter Umwandlung seines Epithelcharakters als Ductus epididymidis caudalwärts zieht und der Reihe nach auch alle übrigen nachfolgenden Ductuli efferentes (Coni vasculosi) in sich aufnimmt. Der so gebildete Ductus epididymidis ist gleich von Anfang an ungemein stark gewunden.

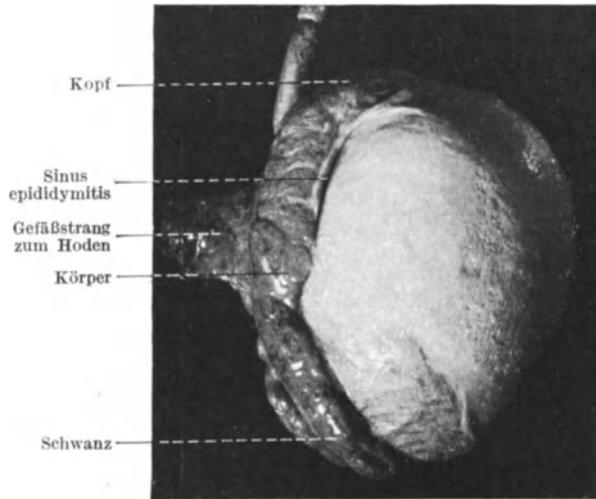


Abb. 316. Rechter Nebenhoden und Hoden eines erwachsenen Mannes, von der lateralen Seite gesehen. Der Nebenhoden sowie der zum Hoden ziehende Gefäßnervenstrang ist frei präpariert, die Tunica albuginea ist vom Nebenhoden abgelöst.

<sup>1)</sup> STEINACH, E.: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 46. 1920.

Seine Windungen bilden noch einen Teil des Nebenhodenkopfes, weiterhin den Körper- und Schwanzteil. Wie stark die Aufknäuelung der Kanälchen ist, geht daraus hervor, daß die Länge eines Ductulus efferens im entwirrten gestreckten Zustand ca. 20 cm, die des Ductus epididymidis 4—5 m mißt.

*Ductuli efferentes* und ductus epididymidis sind in ihrem Aufbau völlig verschieden. Die ersteren werden von einem unregelmäßig gestalteten, aus zylindrischen und kubischen Zellen aufgebauten Epithel ausgekleidet, dessen wellig verlaufende Oberfläche in auffallendem Gegensatz zu der glatt konturierten, nur selten schwach ausgebuchteten bindegewebigen Wandung steht. Die Vorsprünge des Epithels werden durch leistenartige Bildungen hervorgerufen, an welchen sich die Zellen häufig in mehrere Lagen übereinanderschoben. Zwischen ihnen senkt sich dann das Epithel in grubchenartige Vertiefungen ein, in deren Bereich

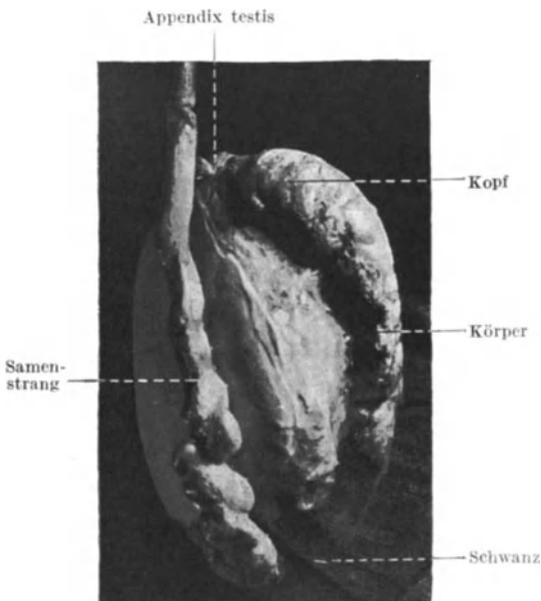


Abb. 317. Dasselbe Präparat von Abb. 316 in der Ansicht von dorsal. Der Gefäßnervenstrang ist hier an der Hodenoberfläche weggeschnitten. Der Samenstrang, der ebenso wie der Schwanzabschnitt des Nebenhodens mit Injektionsmasse maximal gefüllt ist, wurde vor der Aufnahme etwas zur Seite gezogen, wodurch der von der Tunica albuginea unbedeckte hintere Rand des Hodens sichtbar wird.

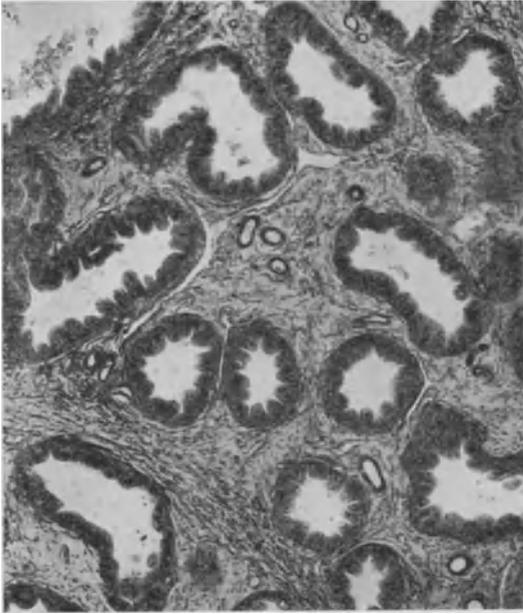
es meist einschichtig ist. Im geschlechtsreifen Nebenhoden findet man die Epithelzellen in zwei Typen vor, die jedoch nur als verschiedene Funktionsstadien aufzufassen sind: als Flimmerzellen und als Drüsenzellen. Die ersteren sind hauptsächlich auf der Oberfläche der Epithelleisten anzutreffen, die letzteren gewöhnlich in den Einsenkungen. Die Cilien der Flimmerzellen schlagen gegen den Ductus epididymidis zu. Das Protoplasma beider Zelltypen kann abgesehen von Mitochondrien und Binnenapparat noch zweierlei Einschlüsse bergen: helle, nicht färbbare, verhältnismäßig große Tröpfchen (= Sekret HAMMARS) und wesentlich kleinere Körnchen, die im ungefärbten Präparat farblos und etwas stärker lichtbrechend erscheinen, bei Eisenhämatoxylinfärbung sich aber intensiv schwärzen. Dazu kommen noch bräunlich gefärbte, lipoidhaltige Pigmente, die beim Menschen

erst von der Pubertät an auftreten und gewöhnlich als Abnutzungspigment gedeutet werden, wahrscheinlicher aber mit Resorptionsvorgängen in Zusammenhang stehen (s. später)

Die Wandung der Ductuli wird von kollagenen und elastischen Bindegewebsfasern gebildet, denen sich gegen den Ductus epididymidis zu auch einzelne glatte Muskelzellen zugesellen. Der Basalmembran liegt ein Netz dünnwandiger Blutcapillaren unmittelbar auf. Es ist also die Möglichkeit der Zufuhr wie auch der Ableitung von Substanzen gegeben.

Ganz anders ist das histologische Bild des *Ductus epididymidis*, dessen Epithel faltenlos der durch einen glatten Muskelring verstärkten Basalmembran aufliegt. Das Epithel wird von zwei leicht erkennbaren Schichten gebildet, einer basal

gelegenen, nicht ganz geschlossenen Lage von kleinen, rundlich-kubischen Zellen mit rundem Kern und darüber gelegenen hohen, schmalen Zylinderzellen, deren stabförmige Kerne nach dem Typus eines mehrzeiligen Epithels abwech-



a



c

selnd höher und tiefer gelegen sind, Die Zylinderzellen tragen charakteristisch geformte Haarbüschel (Stereocilien), die sich schon durch das Fehlen jeglicher Flimmerbewegung von echten Flimmerhaaren, wie sie in den Ductuli efferentes vorhanden sind, unterscheiden. Auch handelt es sich bei ihnen nicht um unverbunden nebeneinanderstehende Härchen, sondern um einen plasmatischen Zellfortsatz, der in sich selbst fibrillär differenziert ist [M. HEIDENHAIN und WERNER<sup>1)</sup>].

Abb. 318. Nebenhoden eines geschlechtsreifen Hingerichteten. Fixierung in ZENKERScher Fl.; Färbung Hämalaun-Eosin. Vergr. a u. b 1 : 50, c 1 : 45. — a Schnitt durch Coni vasculosi. — b Schnitt durch den Ductus epididymidis im Kopfabschnitt des Nebenhodens. Fl. Flachgetroffenes Kanälchen. — c Schnitt durch den Ductus epididymidis im Schwanzabschnitt des Nebenhodens. Das Epithel zeigt hier Leistenbildungen und intraepitheliale Cysten und Krypten.



b

<sup>1)</sup> HEIDENHAIN u. WERNER: Zitiert auf S. 746.

Die Fortbewegung des Kanälcheninhaltes, die in den Ductuli efferentes durch den Flimmerstrom erfolgt, wird im Ductus epididymidis von der glatten Muskulatur der Wandung übernommen, soweit nicht Eigenbewegung des Inhaltes mitspielt. Die Muskelzellen liegen vorwiegend ringförmig zwischen dem lamelösen Bindegewebe; nur an der Oberfläche finden sich auch zarte Längszüge. Das Auftreten von Muskelzellen beginnt in den Endabschnitten der Ductuli efferentes. Das Epithel des menschlichen Ductus epididymidis ist im Kopfabschnitt des Nebenhodens faltenlos. Bei Tieren mit sehr weiter Kanälchenlichtung, wie z. B. beim Pferd, bildet es dagegen nach REDENZ<sup>1)</sup> Zotten, wodurch bei erhöhter Durchblutung eine gesteigerte Sauerstoffzufuhr ermöglicht wird. Bei kleinerem Lumen genügt hierzu das engmaschige, der Basalmembran dicht anliegende Blutcapillarnetz.

Das Verhalten der Zellen des Ductus epididymidis wurde vor kurzem von M. HEIDENHAIN und WERNER<sup>2)</sup> einer sehr genauen Untersuchung unterzogen, die zu auch allgemein bedeutsamen Ergebnissen führte. HEIDENHAIN trennt den Haarbüschel als Pars secretoria morphologisch und funktionell vom übrigen Zelleib, der Pars praeparatoria. In der letzteren tritt das Sekretmaterial unter drei verschiedenen Erscheinungsformen auf: 1. als äußerst feinkörniges Material, von dem sich einige gröbere Körnchen mit Eisenhämatoxylin stark färben [X-Körperchen nach HEIDENHAIN, Eisenhämatoxylinkörperchen nach v. LANZ]<sup>3)</sup>; 2. als rundliche Körperchen, die etwas größer als die letzteren sind und sich mit Anilinblau stark färben, und 3. als Vakuolen, die von einer klaren, leicht bläulich gefärbten Substanz erfüllt sind. Sie gehen zweifellos durch Aufquellen der unter 2. erwähnten Körperchen hervor.

Der Vorgang der Sekretion, die beim Menschen nach HEIDENHAIN zwischen zwei aufeinanderfolgende Ejaculationen fallen soll, spielt sich in der Weise ab, daß sich zunächst die leeren interfibrillären Interstitien des ruhenden Fadenapparates allmählich mit Sekret füllen, das massenhaft feine Körnchen enthält. Dadurch beginnt die Pars secretoria anzuschwellen, zuerst schlauchartig, dann keulenförmig, bis sich schließlich an der Spitze ein körnchenhaltiger, von einer Membran umschlossener Tropfen ablöst und in das Lumen des Kanals zu liegen kommt. Hier findet man dann die Tropfen in Gestalt von Bläschen, welche anfangs noch stark granuliert, später aber leer erscheinen, da die Körnchen allmählich zur Lösung gelangen. In anderen Fällen gelangen die Körnchen durch Lösung der Tropfenmembran ins Freie. Bei dem Sekretionsprozeß werden anscheinend die Fadenapparate alteriert und in den peripheren Teilen eingeschmolzen, entweder in der Weise, daß nach der Abhebung der Sekrettropfen kegelförmige Reste hinterbleiben, oder derart, daß sich die Fadenapparate aufpinseln, in den äußeren zwei Dritteln an Färbbarkeit verlieren und allmählich eingeschmolzen werden.

Die physiologische Leistung der Adenofibrillen des Fadenapparates besteht nach HEIDENHAIN darin, als Hydromotoren zu wirken, indem sie auf irgendeine Weise imstande sind, ein Druckgefälle hervorzubringen, welches die zwischen ihnen befindliche flüssige Materie gegen das Lumen zu vorwärtstreibt.

Ein konstantes Vorkommnis, das auch neuerdings wieder von HEIDENHAIN und WERNER und von LEHNER<sup>4)</sup> beschrieben wird, ist der Austritt von Epithelzellen in die Lichtung des Ductus epididymidis. Die Bedeutung dieses hauptsächlich im Kopfabschnitt des Ductus epididymidis zu beobachtenden Vorganges ist unbekannt. HEIDENHAIN denkt an abortive Zellen.

Ebensowenig ist die Rolle der Basalzellen geklärt, deren Protoplasma meist reichlich

<sup>1)</sup> REDENZ, E.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 103, S. 593—628. 1924.

<sup>2)</sup> HEIDENHAIN, M. u. FR. WERNER: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 72, S. 556—608. 1924.

<sup>3)</sup> v. LANZ: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, S. 761—815. 1924.

<sup>4)</sup> LEHNER, J.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 1, S. 316—351. 1924.

Lipoid enthält, während dieses in den Zylinderzellen gewöhnlich nur sehr spärlich in feinsten Tröpfchen auftritt.

Bei Tieren mit Brunstzyklus, wie z. B. beim Maulwurf, weist der Nebenhoden nach REICHEL<sup>1)</sup> in Gestalt, Struktur und Funktion im Laufe eines Jahres cyclische Umgestaltungen auf, deren einzelne Phasen in funktioneller Abhängigkeit von der Geschlechtsfunktion stehen. Beim Maulwurf fällt der Höhepunkt der Tätigkeit in den März. Bei diesem Tier finden sich ferner im Bindegewebe des Nebenhodens Zellen, die den Zwischenzellen des Hodens gleichen. Ihre Sekretionsphase läuft jener der Hodenzwischenzellen ungefähr parallel.

In diesem Zusammenhange ist es von Interesse, daß KYRLE<sup>2)</sup> bei Hunden nach Vasektomie wie nach Röntgenbestrahlung einige Male in dem die Ductuli efferentes umgebenden Bindegewebe des Nebenhodens Komplexe von Zellen beobachtete, die in ihrem Aussehen typischen Zwischenzellen gleichen. Auch in einem menschlichen Nebenhoden traf er bei schwerer Hodenatrophie derartige Zellen an. Ebenso fanden VEROCAÿ, BERBLINGER und PRIESEL<sup>3)</sup> in Fällen von schwerer Hodenatrophie im Bindegewebe des Nebenhodens Zellanhäufungen vom Aussehen von Hodenzwischenzellen, die zum Teil sogar REINKESCHE Krystalle enthielten.

Die Kenntnis der *Funktion des Nebenhodens* wurde in den letzten Jahren wesentlich gefördert. In älteren Arbeiten [HAMMAR<sup>4)</sup>, WALKER<sup>5)</sup>, FUCHS<sup>6)</sup>, TOURNADE und REGAUD<sup>7)</sup>] wird seine Bedeutung hauptsächlich darin gesucht, daß die Spermien auf dem Wege durch den Nebenhoden ihre Bewegungsfähigkeit erhalten, wobei man an die Wirkung physikalischer (Verdünnung der Hodenflüssigkeit, Steigerung der Gleitflüssigkeit) wie auch chemischer Einflüsse dachte. Auch eine die Samenfäden ernährende Rolle wurde dem Nebenhodensekret zugeschrieben (VAN DER STRICHT, HAMMAR).

Neuerlich fand STIGLER<sup>8)</sup>, daß die Samenfäden des Nebenhodens der Einwirkung erhöhter Temperatur besser widerstehen als die dem Hoden direkt entnommenen. STIGLER folgert daraus, daß die Spermien während ihres Aufenthaltes im Nebenhoden eine Kräftigung erfahren, die ihre Motilität, Widerstandsfähigkeit und voraussichtlich auch andere physiologische Eigenschaften steigert. Sie erlangen unter dem Einflusse des Nebenhodensekretes ihre volle Reife.

Nach BRAUS-REDENZ<sup>9)</sup> werden die Spermien im Nebenhoden von einer besonderen, optisch nicht nachweisbaren Sekrethülle überzogen, die Puffer-eigenschaften hat. Dadurch werden die Spermien bis zu einem gewissen Grade gegen die Einwirkung von Säuren, gegen die sie sehr empfindlich sind, geschützt (z. B. auch gegenüber dem sauren Vaginalschleim). Die Fähigkeit der Hülle, die Empfindlichkeit der Samenfäden gegen Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration abzustumpfen, wird dadurch erwiesen, daß Spermien, die dem Rete testis entnommen sind, auf Zusatz von etwas Milchsäure bewegungslos werden, während Samenfäden aus dem Nebenhodenschweif sich weiter bewegen. Die außerordentliche Länge des Nebenhodenkanales ermöglicht es, jedes einzelne der an seinen Wänden entlang streifenden Spermien mit der Umhüllung zu versehen. Die Sekrethülle stellt das optimale Medium für die Bewegung dar und gestattet die Bewegung der Spermien bei Verdünnung mit neutralen Lösungen. Nach Vernichtung der Eigenschaften der Hülle tritt das ursprüngliche Erregungsniveau wieder in Erscheinung. Das Nebenhodensekret stellt eine Pufferungs-

<sup>1)</sup> REICHEL, H.: Anat. Anz. Bd. 54, S. 129—149. 1921.

<sup>2)</sup> KYRLE, Z.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70, S. 520. 1922.

<sup>3)</sup> Zitiert bei A. PRIESEL: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249, S. 285ff. 1924.

<sup>4)</sup> HAMMAR, J. A.: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch., Anat. Abt., Suppl.-Bd. 1897.

<sup>5)</sup> WALKER, G.: Arch. f. Anat. u. Physiol. Bd. 5/6, S. 313. 1899.

<sup>6)</sup> FUCHS: Anat. Hefte Bd. 19. 1902.

<sup>7)</sup> TOURNADE u. REGAUD: Cpt. rend. de l'assoc. des anat. Bd. 13, S. 252. 1911.

<sup>8)</sup> STIGLER, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 171. 1918.

<sup>9)</sup> BRAUS-REDENZ: Verhandl. d. anat. Ges. 1923.

flüssigkeit dar, deren Pufferungsgrenze gewährleistet, daß die H-Ionenkonzentration das Leben des Spermiums nicht gefährdet, andererseits aber so gelegen ist, daß bei schädlichem Ansteigen der CO<sub>2</sub>-Spannung eine Abwehrreaktion durch vermehrte Durchblutung der Nebenhodenwandung erfolgen kann.

Dadurch gewinnt das Sekret des Nebenhodens auch Einfluß auf die Regulierung der Beweglichkeit der Spermien. Wenn bei der Entnahme der Samenfäden aus den Hodenkanälchen durch besondere Vorsichtsmaßregeln vermieden wird, daß sie mit Blut oder Gewebsflüssigkeit in Berührung kommen, so sind sie nach REDENZ<sup>1)</sup> unbewegt, besitzen aber, wie durch den Zusatz alkalischer Flüssigkeiten erwiesen werden kann, bereits die Fähigkeit zur Bewegung. Natürlicherweise wird aber die Beweglichkeit der Spermien erst geweckt, wenn sie auf ihrem Wege zum Nebenhoden mit dem Sekret des Rete testis und insbesondere dem des Nebenhodens in Berührung kommen. Die Spermien legen dann zunächst den Weg durch den Nebenhodengang nach REDENZ mit eigener Kraft zurück. Gelangen sie dann in den Nebenhodenschweif, so wird der in den oberen Abschnitten für den Ablauf der Bewegung völlig genügende Gasaustausch durch das im Nebenhodenschweif weitere Lumen auf einen Schwellenwert herabgedrückt, der die Bewegung gerade hemmt, ohne das Leben erlöschen zu lassen. So kommt es zu einer Aufstauung, da die Spermien unter anaeroben Verhältnissen ihre Bewegung nicht aufrechterhalten können. Die für jede Stelle des Nebenhodenganges verschiedene augenblickliche Atmungsmöglichkeit stellt sich als eine Funktion der Weite des Lumens des Nebenhodenganges, des Kontraktionszustandes der Gefäße und der Spermiedichte dar. Es wird also durch Zunahme der CO<sub>2</sub>-Spannung nach und nach vom Nebenhodenschweif gegen den Nebenhodenkopf zu fortschreitend zu einem Stillstand der Bewegung kommen, die aber jeder Zeit durch erhöhte Durchblutung und dadurch bedingte gesteigerte O<sub>2</sub>-Zufuhr wieder angefacht werden kann. Das wird besonders der Fall sein bei den der Ejaculation vorausgehenden vasomotorischen Veränderungen, deren Effekt dann durch die Entleerung der distalen Nebenhodenabschnitte bei der Ejaculation noch unterstützt wird. Auf diese Weise stehen dem Organismus, nach der von REDENZ entwickelten, aber noch nicht restlos erwiesenen Theorie, stets bewegungsbereite, unbewegte, im Sekret des Nebenhodens optimal eingebettete Spermien zur Verfügung, die dennoch ihre Energie sparen. Die gleiche Energie aber wird dank der Organisation des Nebenhodens benutzbar, um den Ersatz der ejaculierten Samenfäden, die Vorbereitung und Umhüllung neuer Spermien mit Sekret während ihrer Wanderung und schließlich wieder ihre Bewegungshemmung automatisch zu vollziehen<sup>2)</sup>.

Schon aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß die Zahl der Samenfäden in aufeinanderfolgenden Ejaculationen stark abnimmt [LODE<sup>3)</sup>]. Nach

<sup>1)</sup> REDENZ, E.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 103, S. 593—628. 1924.

<sup>2)</sup> Neuerdings (Verhandl. d. dtsh. anat. Ges. 1925, S. 180—188; Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 106, S. 290—302. 1925) legt REDENZ das Hauptgewicht auf eine im Nebenhoden angenommene Elektrolytresorption. Danach wandert der elektrolytreiche Nachschub aus dem Hoden unter lebhafter Eigenbewegung der Spermien in die distalen Abschnitte des Nebenhodenganges auf. Dabei umhüllen sich die Spermien auf das sorgfältigste mit dem wie ein Schutzkolloid wirkenden Sekret. Schließlich tritt die Hemmung der Eigenbewegung durch die zunehmende Dichte der Spermien und die allmählich zunehmende Resorption der Elektrolyte ein: Die Spermien liegen in dem elektronegativen Kolloid im elektrolytarmen Kanälcheninhalt eingebettet und sind jederzeit im Besitze der notwendigen Bewegungsenergie. Der Beweis dafür, daß die Herabsetzung des Elektrolytgehaltes durch Resorption der Elektrolyte aus der Hodenflüssigkeit im Ductus epididymidis erfolgt, steht allerdings noch aus.

<sup>3)</sup> LODE, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50. 1891.

EXNER<sup>1)</sup> beträgt die Zahl im ersten Erguß 226 Millionen, im zweiten die Hälfte, im dritten ist sie gleich Null. Zwei Tage später beträgt die Zahl wieder 333 Millionen. Im Nebenhoden findet also auch eine Anreicherung des Ejaculats an Spermien statt. Er dient demnach als Speicherorgan [DISSELHORST<sup>2)</sup>, HAMMAR<sup>3)</sup> RAUTHER<sup>4)</sup>, WEISSENBERG<sup>5)</sup>, v. LANZ<sup>6)</sup>, LEHNER<sup>7)</sup>]. Daß sich aber damit die Bedeutung des Nebenhodens nicht erschöpft, geht daraus hervor, daß die Samenfäden des zweiten Ejaculates weniger widerstandsfähig sind. Die Durchmischung der Samenfäden mit dem Sekret des Nebenhodens, die durch den langen Weg durch die engen Kanälchen des Nebenhodens bedingt wird, genügt also nicht zur Erzielung der optimalen Bedingungen. Erst durch die Speicherung im Nebenhodenschwanz erlangen die Samenfäden nach v. LANZ ihre volle Reife; v. LANZ kennzeichnet diese Funktion des Nebenhodenschwanzes durch die Bezeichnung *Reifespeicher*.

Diese letztgenannte Tätigkeit des Nebenhodens wurde durch die Untersuchungen von v. LANZ zunächst bei der Hausmaus klargestellt, bei welcher Kopf-Körperabschnitt und Schwanzabschnitt sehr verschiedenes Verhalten zeigen. Der letztere ist in geschlechtsreifem Zustand auffallend verdickt; die Kanälchenlichtung ist weiter, stets mit Sperma angefüllt, die Muskulatur verstärkt. Die Kopf-Körperabschnitte dagegen, in welchen die sekretorische Tätigkeit vorherrscht, sind mehr oder weniger frei von Sperma; sie werden von einzelnen, miteinander nicht zusammenhängenden Spermaballen verhältnismäßig rasch durchwandert, während der Samen im Schwanzteile längere Zeit verweilt.

Der Schwanzabschnitt des Nebenhodens reicht bei der Maus und ebenso bei einer Reihe anderer Tiere, wie Fledermaus, Ratte, Kaninchen, ein beträchtliches Stück über den unteren Pol des Hodens hinaus (s. Abb. 319), ein Verhalten, das beim Menschen nur zutrifft. Auch die Auftreibung ist hier nur gering (vgl. dazu Abb. 316), bei der der Schwanzabschnitt des Nebenhodens durch Injektionsmasse maximal gefüllt wurde.

Die Frage, ob der Nebenhoden außer der eben besprochenen sekretorischen Tätigkeit auch eine resorptive entfaltet, ist noch nicht endgültig gelöst. Man hat dabei zwischen dem Vorgang der Spermiphagie und dem der Resorption durch die intakten Epithelien der Nebenhodenkanälchen zu unterscheiden.

Was die *Spermiphagie* betrifft, so geht dieselbe nach WEGELIN<sup>8)</sup> in der

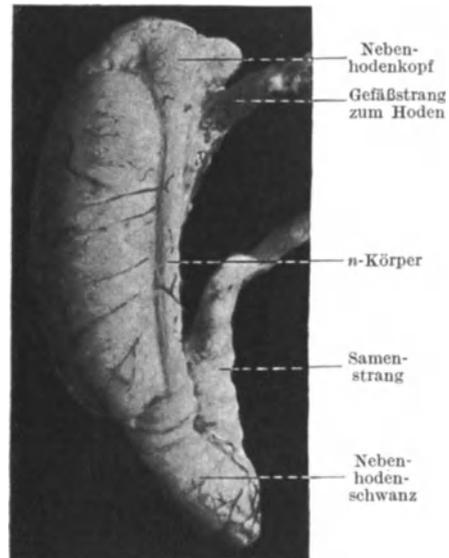


Abb. 319. Hoden und Nebenhoden eines ausgewachsenen Kaninchens. Der Schwanzteil des Nebenhodens ist bei diesen Tieren sehr stark entwickelt; er reicht ein beträchtliches Stück über den unteren Pol des Hodens hinaus. Vergr. 1 : 1,7.

1) EXNER: in Handb. d. Urologie Bd. I. Wien 1904.  
 2) DISSELHORST, R.: Ausführapparat und Anhangsdrüsen der männlichen Geschlechtsorgane. In Oppels Lehrb. d. vergl. Anat. Bd. IV. Jena 1904.  
 3) HAMMAR, J. A.: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch., Anat. Abt., Suppl.-Bd. 1897.  
 4) RAUTHER, M.: Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 38. 1904.  
 5) WEISSENBERG, R.: in Handb. d. Sexualwissensch., herausgeg. von Moll. Berlin 1912.  
 6) LANZ, T. v.: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74. 1924.  
 7) LEHNER, J.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 1. 1924.  
 8) WEGELIN, C.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. 1921.

Weise vor sich, daß degenerierte, zur Befruchtung untaugliche Spermien durch ausgewanderte Epithelzellen des Nebenhodens phagocytiert werden. Die Deutung WEGELINS wurde durch v. LANZ<sup>1)</sup> wie LEHNER<sup>2)</sup> dahin richtiggestellt, daß die Spermiphagie durch frei in der Lichtung der Nebenhodenkanälchen gelegene Zellen beim Menschen wie bei verschiedenen Tieren nur als Teilerscheinung von im Hoden auftretenden Abbauvorgängen aufzufassen ist. Die Spermiphagen sind keine ausgewanderten Nebenhodenzellen, sondern losgelöste Sertolische Zellen aus dem Hoden. Nach STIEVE<sup>3)</sup> handelt es sich dabei aber nicht um „Spermiphagie“, sondern um einen Verklumpungsvorgang (Spermagglutination), an dem sich nicht nur Sertolische Zellen und Samenzellen, sondern auch alle anderen Formen der Samenbildungszellen wie auch freie Nebenhodenzellen beteiligen können. Im übrigen findet man die Zellklumpen nicht nur im Nebenhoden schwer erkrankter Menschen vor,

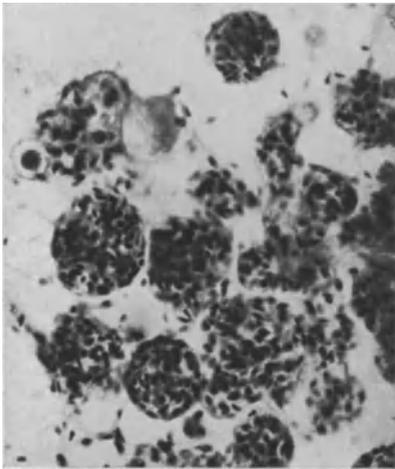


Abb. 320. „Spermiphagen“ in einem Conus vasculosus eines normalen Nebenhodens.

können. Bei denselben wurden Mäuse, deren Ductuli efferentes unterbunden waren, in gewöhnlicher Weise subcutan mit Trypanblau gespritzt. Während nun bei normalen Tieren nach Einverleibung von Trypanblau im Epithel der Coni vasculosi eine Farbstoffspeicherung zustande kommt, bleibt sie nach der Unterbindung der Ductuli efferentes aus. Die Speicherung beruht also auf einer Farbstoffdurchströmung aus dem Hodengebiet. Man wird aber zugeben, daß ebensogut, wie normalerweise eine Aufnahme von Trypanblau durch Nebenhodenepithelien stattfindet, auch eine Resorption von Substanzen des Spermas erfolgen kann<sup>5)</sup>. Auch das schon oben erwähnte zeitweise Auftreten von zwischenzellartigen Zellen im Nebenhoden [REICHEL, KYRLE, BERBLINGER, PRIESEL]<sup>6)</sup> verdient unter diesem Gesichtspunkte betrachtet zu werden.

<sup>1)</sup> LANZ, T. v.: Verhandl. d. anat. Ges. 1924 u. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, S. 803 ff. 1924.

<sup>2)</sup> LEHNER, J.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 1. 1924.

<sup>3)</sup> STIEVE, H.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 2, S. 598—629. 1925.

<sup>4)</sup> MOELLENORFF, W. v.: Verhandl. d. anat. Ges. 1924.

<sup>5)</sup> Auch REDENZ nimmt neuerdings eine resorptive Tätigkeit an. Vgl. Anm. 2 auf S. 748.

<sup>6)</sup> Vgl. dazu das auf S. 747 oben Gesagte.

sondern auch im sonst völlig normal entwickelten Nebenhoden von Hingerichteten (vgl. Abb. 320). Ob hier ihrem Auftreten immer Angstschädigungen des Hodens im Sinne STIEVES zugrunde liegen, ist meines Erachtens noch nicht sicher erwiesen.

Was die *resorptive Tätigkeit des intakten Nebenhodenepithels* betrifft, so liegt über die Aufnahme *geformter* Bestandteile nur eine Beobachtung LEHNERS vor, der bei einem Meerschweinchen in den Epithelzellen des Ductus epididymidis defekte Spermien nachweisen konnte. Die Unterlagen für eine Resorption geformter Substanzen sind also gering. Damit ist aber über die Resorption *gelöster* Stoffe noch nichts ausgesagt. Nach v. LANZ sind zwar auch bei starkem experimentell hervorgerufenen Samenzerfall keine nennenswerten Resorptionserscheinungen nachweisbar. Die Mitteilungen v. MOELLENORFFS<sup>4)</sup> über Versuche von WAGENSEIL erweisen aber, daß tatsächlich resorptive Vorgänge im Nebenhoden stattfinden

Ferner ist an eine Beobachtung von REGAUD und TOURNADE<sup>1)</sup> zu erinnern, bei der die Zellen des Nebenhodenganges unter Veränderung ihrer normalen Struktur das aus unbekannter Ursache in das Kanälchen eingeschlossene Sperma resorbierten.

Auch das in den Zellen der Coni vasculosi zu beobachtende Pigment weist auf eine resorptive Tätigkeit hin. Nach den Untersuchungen von BRACK<sup>2)</sup> und von PRIESEL<sup>3)</sup> entsteht es durch die Aufnahme von Abbauprodukten des Kanälcheninhaltes, wofür insbesondere die Beobachtung spricht, daß das Pigment im Nebenhoden von Eunuchoiden und von sterilen, ektopischen Hoden, wie ich bestätigen kann, fehlt.

Die Beziehungen, die zwischen Hodenhormon und Nebenhodensekretion bestehen, werden durch die Versuche von BENOIT<sup>4)</sup> beleuchtet. Darnach werden die Veränderungen, die die Kastration am Nebenhoden hervorruft, bei der Maus 15—20 Tage nach der Entmannung cytologisch erkennbar. Funktionell soll sich der Ausfall dagegen schon in kürzester Zeit bemerkbar machen, insofern die Spermatozoen des Nebenhodens schon nach 8 Tagen ihre Bewegungsfreiheit verlieren. Ist die Kastration nur einseitig, so sind die im Nebenhoden befindlichen Samenfäden auf der operierten Seite auch nach 2 Monaten noch beweglich.

Diese Beobachtungen stimmen jedoch mit den Versuchsergebnissen anderer Autoren schlecht überein. So beobachtete REDENZ bei einem Hund noch 3 Monate nach Wegnahme beider Hoden Befruchtung. Ähnlich v. LANZ. REGAUD vollends konnte mit einer Ratte 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monate nach Unterbindung der Samenstränge noch Befruchtung erzielen<sup>5)</sup>.

## B. Der Samenleiter.

Nach einer scharfen Umbiegung am unteren Ende des Nebenhodenschwanzes geht der Nebenhodengang unter allmählicher Abnahme seiner Windungen ohne äußerlich erkennbarer Abgrenzung in den Samenleiter (Ductus deferens) über, der zunächst am hinteren Rande des Hodens, median vom Nebenhoden und dann im Samenstrang gelegen, zum äußeren Leistenring emporzieht (Pars ascendens). Nach Durchtritt durch den Leistenkanal wendet sich der Samenleiter nach abwärts und zieht an der seitlichen Beckenwand herab zur hinteren Wand der Blase, wobei er immer median von den überkreuzten Gefäßen gelegen ist (Pars descendens). Schließlich mündet er nach einer spindelförmigen Erweiterung seines letzten Abschnittes (Ampullae ductus deferentis) auf dem Colliculus seminalis in die Pars prostatica der Harnröhre ein. Der unterste Abschnitt des Samenleiters von der Einmündung der Samenblasen bis zu seiner Ausmündung in die Urethra wird als Ductus ejaculatorius bezeichnet (vgl. Abb. 321 a und b).

Das Epithel des Samenleiters ist zweireihig. Auf einer aus kubischen Zellen geformten Basalschicht sitzen die mit einem Cuticularsaum versehenen Zylinderzellen der Innenschicht auf. Im Anfangsteil des Ductus deferens zeigen die letzteren noch Haarbüschel, ähnlich den Zellen des Nebenhodenganges. Im übrigen kommen auch Strecken mit einschichtigem Zylinderepithel vor. Die Faltung des Epithels nimmt gegen die Ampulle hin zu. Die Tunica propria der Schleimhaut zeichnet sich durch ihren Reichtum an elastischen Fasernetzen aus. Sehr kräftig entwickelt ist die über 1 mm starke, glatte Muskulatur der Wandung, an der zwischen einer inneren und äußeren Längsmuskelschicht und einer dazwischen gelegenen starken Ringmuskelschicht zu unterscheiden ist. Nach außen zu folgt eine aus kollagenem und elastischem Bindegewebe gebildete Adventitia.

In der 3—4 cm langen und 0,7—1 cm breiten Ampulle erweitert sich die Lichtung des Kanälchens beträchtlich; die Schleimhautoberfläche wird durch zahlreiche mit Buchten und Kammern versehene Falten stark vergrößert. Außer-

<sup>1)</sup> REGAUD u. TOURNADE: Cpt. rend. de l'assoc. d'anat. Bd. 13, S. 244—251. 1911.

<sup>2)</sup> BRACK: Zeitschr. f. Urol. Bd. 15. 1921.

<sup>3)</sup> PRIESEL, A.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249. 1924.

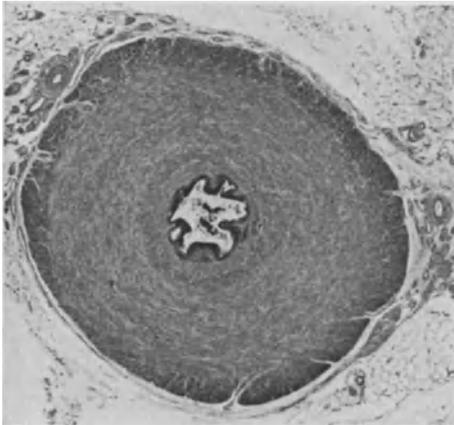
<sup>4)</sup> BENOIT, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 806—808. 1924.

<sup>5)</sup> Anm. bei der Korrektur: Eine kürzlich erschienene umfangreiche Arbeit von J. BENOIT (Recherches anatomiques, cytologiques et histophysiologiques sur les voies excrétrices du testicule chez les Mammifères, Straßburg 1925) konnte für die vorliegende Darstellung nicht mehr verwertet werden.

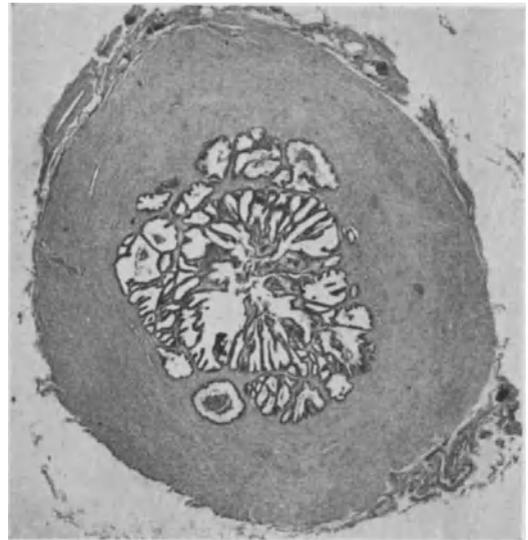
dem bohren sich noch übereinstimmend gebaute Drüsenschläuche in schräger Richtung tief in die Muskulatur der Wandung ein. Auf dem Querschnitt sind daher oft mehrere, scheinbar selbständige Lichtungen getroffen. Das Epithel ist vorwiegend kubisch und zeigt die charakteristischen Merkmale von Drüsenzellen, über deren Sekret jedoch zur Zeit nichts Näheres bekannt ist. Nach allem gleicht es weitgehend dem Sekret der Samenblasen.

Im *Ductus ejaculatorius* finden sich ebenfalls, wenn auch schwächer entwickelt, mit Drüsenzellen versehene Falten und Divertikel. Das ein- bis mehrschichtige Zylinderepithel enthält, ähnlich dem der Samenblasen, braungefärbte Pigmentkörnchen. Das stark färbbare, homogen aussehende Sekret entspricht dem der Ampulle.

Die Lichtung des *Ductus ejaculatorius* ist an der Einmündungsstelle der Samenblase sinusartig erweitert (*Sinus ejaculatorius*), während sie sich an der schlitzförmigen Ausmündung in die Urethra stark verengt (Abnahme der lichten Weite von etwa 1 mm auf 0,2 mm). Die Hauptachse der Lichtung des *Ductus ejaculatorius* erfährt dabei nach FELIX<sup>1)</sup> eine drallartige Drehung um 180°.



a



b

Abb. 321. Querschnitt durch den Samenstrang eines geschlechtsreifen Hingerichteten. Fixierung: ZENKERSCHE Fl.; Färbung: Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 32. — a Querschnitt aus der Mitte des aufsteigenden Teiles des Samenstranges. — b Querschnitt durch die Ampulle des Samenstranges.

Ob diesen eigentümlichen Verhältnissen eine mechanische Bedeutung bei der Ausspritzung der Samenflüssigkeit zukommt, ist nicht bekannt. Nach WEISSENBERG<sup>2)</sup> wird durch die starke Verengung der Mündungsöffnung die innige Durchmischung der Samenflüssigkeit mit dem Prostatasekret begünstigt. Die Muscularis der *Ducti ejaculatorii* ist besonders im urethralen Abschnitt schwach entwickelt. Sie geht hier ohne scharfe Abgrenzung in die Muskulatur der Prostata über, deren Tonus für gewöhnlich die Ausmündung der Samenleiter verschlossen hält.

Die Funktion des Samenleiters ist in erster Linie die eines Ausführungsganges, dem dank seiner kräftig entwickelten Muskulatur auch für die Fortbewegung seines Inhaltes besondere Bedeutung zukommt. Nach WEISSENBERG hätte man sich bei der auf die Kontraktion folgenden Erschlaffung der Samenleiterwand ein Nachströmen des Nebenhodeninhaltes durch Saugwirkung vor-

<sup>1)</sup> FELIX, W.: Anat. Hefte Bd. 17, S. 1—54. 1901.

<sup>2)</sup> WEISSENBERG: Zitiert auf S. 749.

zustellen. Der Ampulle des Samenleiters kommt auch eine beträchtliche sekretorische Tätigkeit zu. Ob sie auch die Rolle eines Sammelbehälters spielt, in dem sich die für eine Ejaculation nötige Menge anstaut, ist nicht sicher bekannt. Nach WEISSENBERG spricht dafür u. a. die Beobachtung, daß Tiere mit gutentwickelter Samenampulle die Begattung in viel kürzerer Zeit vollziehen als Tiere, welchen eine entsprechende Erweiterung des Samenleiters fehlt (z. B. Hund, Eber, Kater).

Am Herausschleudern des Samens bei der Ejaculation ist die Muskulatur des Samenleiters nicht wesentlich beteiligt. Dafür spricht insbesondere die Beobachtung, daß es bei Lähmung der quergestreiften Muskulatur des Beckenbodens nur mehr zu einem Ausfließen des Spermas aus dem Orificium externum kommt. Die Kraft der Expulsion geht also auf die Kontraktion der letzteren zurück.

Der Samenleiter besitzt, wie PERUTZ und TAIGNER<sup>1)</sup> am überlebenden Präparat nach der von MAGNUS zur graphischen Registrierung der Dünndarmkontraktionen angewandten Methode feststellten, ähnlich wie der Uterus eine ihm eigene individuelle Erregbarkeit, die sich in mehr oder minder deutlich ausgeprägten rhythmischen Kontraktionen äußert. Sowohl direkte (Organ) als auch indirekte (Hypogastricus) Reizung ruft immer nur eine peristaltische Bewegung hervor. Die Intensität dieser Erregbarkeit ist individuellen Schwankungen stark ausgesetzt und hängt von der Geschlechtsreife ab. Die Bewegungen des Samenleiters erfolgen automatisch und unabhängig vom Zentralnervensystem. Die Automatie der Bewegungen kann durch mechanische und thermische Reize gesteigert werden. Die Innervation erfolgt parasymphatisch durch den N. pelvicus, sympathisch durch den N. hypogastricus, die aber hier, im Gegensatz zum Verhalten an den meisten anderen Organen, nicht als direkte Antagonisten aufzufassen sind, insofern der Samenstrang bei Reizung jedes der beiden Systeme mit Kontraktionen antwortet, die jedoch qualitativ verschieden sind. Physostigmin und Pilocarpin steigern die rhythmischen Kontraktionen, Adrenalin besitzt schwach-erregende Wirkung.

Der überlebende Samenstrang des Hundes zeigt keine Spontanbewegungen [PERUTZ und MERDLER<sup>2)</sup>]. Erst bei beginnender Erstickung treten starke Kontraktionen ein, die auf einen zentralen Reiz zurückzuführen sind. Adrenalin verursacht starke Tonussteigerung, Pilocarpin und Physostigmin eine Anregung der Rhythmik. Yohimbin erzeugt in mittleren Dosen einen staffelförmigen Anstieg des Tonus bei Anregung der Rhythmik. Papaverin wirkt auf die glatte Muskulatur des Samenstrangs lähmend. Demnach wirken Erregungen des Sympathicus wie des Parasympathicus auf die Samenstrangmuskulatur motorisch fördernd. Auch beim Hund ist also in der vegetativen Nervenversorgung des Samenleiters kein Antagonismus festzustellen. Aus dem Befunde, daß die Sympathicmittel stärker wirken als die Gifte der Parasympathicusgruppe, schließen PERUTZ und MERDLER, daß seine Innervation eine vorwiegend sympathische ist.

Eine antiperistaltische Bewegung konnte von PERUTZ und MERDLER<sup>3)</sup> am Samenleiter physiologischerweise nicht beobachtet werden, wurde aber ausgelöst, wenn sich die peristaltische Welle an einem Hindernis brach. Wurde der Samenleiter z. B. an einer Stelle unterbunden, so trat bei elektrischer Reizung eine peristaltische Welle bis zur Unterbindungsstelle und hierauf eine rückläufige, antiperistaltische Welle von der Ligatur bis zum Nebenhoden auf. Durch derartige antiperistaltische Bewegungen können auch bakterielle entzündliche

<sup>1)</sup> PERUTZ, A. u. E. TAIGNER: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. Bd. 131, S. 316 bis 328. 1921.

<sup>2)</sup> PERUTZ, A. u. K. MERDLER: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 148, S. 104—112. 1924.

<sup>3)</sup> PERUTZ, A. u. K. MERDLER: Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1414—1417. 1924.

Prozesse von der hinteren Harnröhre per contiguitatem in die Nebenhoden fortgepflanzt werden [OPPENHEIM und LOEW<sup>1)</sup>].

Samenleiter (und Samenblase) können von verschiedenen Organen aus reflektorisch erregt werden (z. B. durch Pinselung der Nasenschleimhaut mit Moschus und Bibergeil, durch faradische Reizung derselben, durch elektrische oder mechanische Reizung der Halsvagus, durch mechanische Reizung des Peritoneums, durch elektrische, mechanische oder thermische Reizung der Harnblase). Ferner scheinen sie besonders auf Erregungszustände im Dünndarm zu reagieren, während Reize am Magen und Dickdarm keinen reflektorischen Einfluß hatten [PERUTZ und MERDLER<sup>2)</sup>].

Eine peristaltische Bewegung des Samenleiters wurde schon von L. FICK<sup>3)</sup>, EXNER<sup>4)</sup> u. a. angenommen, von NAGEL<sup>5)</sup> dagegen bestritten.

Nach NAGEL<sup>6)</sup> besteht der hauptsächlichste Reizerfolg in einer Verkürzung des gesamten Samenleiters. Der Vorgang der Austreibung des im Samenleiter enthaltenen Samens ist nach NAGEL so zu denken, daß die vom Nerven aus angeregte beträchtliche Verkürzung neben gleichzeitiger Kontraktion der Ringmuskulatur den Binnenraum des Samenleiters bedeutend verkleinert und dadurch den Inhalt in der Richtung des geringsten Widerstandes, also gegen die Urethra zu, weitertreibt. Möglicherweise beginnt die Verengerung der Ringmuskulatur am Hodenende des Samenleiters und schreitet rasch gegen die Ampulle zu fort.

### III. Die accessorischen Geschlechtsdrüsen.

#### A. Die Samenblasen.

Die Samenblasen stellen beim Menschen zwei 4,5–5,5 cm lange und 2 cm breite höckerige Körper dar, die seitlich von der Ampulle des Samenleiters gelegen, mit ihrer vorderen Fläche der Wandung der Harnblase dicht anliegen. Erst nach Wegnahme der ihre hintere Fläche überkleidenden Bindegewebshülle erkennt man, daß jede Samenblase aus einem stark gewundenen, 6–7 mm dicken Schlauch gebildet wird, in den eine wechselnde Zahl von Seitenkanälen einmündet. Die Schleimhaut ist in zahlreiche kleine, sich überkreuzende Falten und Leisten gelegt. Das Schnittbild (siehe Abb. 322) zeigt daher eine Menge von Buchten und Kammern, die von einem teilweise kubischen, teilweise zylindrischen Epithel ausgekleidet sind, durch dessen Tätigkeit das im geschlechtsreifen Zustand die Samenblasen ausfüllende Sekret geliefert wird. Im Protoplasma der Epithelzellen finden sich außer den Vorstufen des Sekretes von der Pubertät an noch reichliche, gelblich bräunlich gefärbte Pigmentkörnchen, die sich mit Sudan III und dergleichen anfärben. Im Bindegewebe der Wandung finden sich gewöhnlich zahlreiche, starkverästelte, protoplasmareiche Zellen, deren Zelleib ebenfalls mit Pigmentkörnchen vollgepfropft ist, die sich aber durch das Fehlen einer Lipoidreaktion bei Sudanfärbung von den Pigmentkörnchen des Epithels unterscheiden. Die glatte Muskulatur der Wandung ist schwächer entwickelt als im Samenleiter und zumal in der Außenzone durch Bindegewebe in einzelne Faserzüge zersprengt.

Die Hohlräume der Samenblasen sind beim geschlechtsreifen Menschen mit einer schwachopaken, gelatinösen Flüssigkeit angefüllt, die von den Drüsenzellen der Wandung ausgeschieden wird. Das wird auch durch die von ANGEL und WATRIN<sup>6)</sup> beschriebenen Fälle bewiesen, in welchen Samenblasen und Ductus

<sup>1)</sup> OPPENHEIM u. LOEW: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 96. 1903.

<sup>2)</sup> PERUTZ, A. u. K. MERDLER: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 148, S. 98–103. 1924.

<sup>3)</sup> FICK, L.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1856.

<sup>4)</sup> EXNER: in Handb. d. Urologie Bd. I. Wien 1904.

<sup>5)</sup> NAGEL, W.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905, Suppl.

<sup>6)</sup> ANGEL, P. u. J. WATRIN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 236 bis 238. 1920.

ejaculatorii auf dem Colliculus seminalis getrennt ausmündeten, ein Übertritt von Samenflüssigkeit aus dem Samenleiter in die Samenblasen folglich nicht möglich war. Trotzdem waren dieselben auch in diesen Fällen prall mit Sekret gefüllt. Ihre Haupttätigkeit ist demnach auch beim Menschen sicherlich die einer Drüse.

Außerdem kommt aber den Samenblasen auch noch Bedeutung als *Samenbehälter* zu, in den ein Überschuß an Sperma abfließen kann. Dafür spricht, daß sich in ihnen im geschlechtsreifen Alter beinahe immer Spermien nachweisen lassen, und zwar nicht nur in den der Ausmündung in den Samenleiter zunächst gelegenen Abschnitten, sondern auch in den peripheren Bezirken (auch bei Hingerichteten). Dieser Befund macht es unwahrscheinlich, daß die Samenfäden, wie NAGEL<sup>1)</sup>, BROESIKE<sup>2)</sup> und andere Autoren vermuteten, erst postmortal durch die Kontraktion der Samenleitermuskulatur in die Samenblasen hineingetrieben werden.

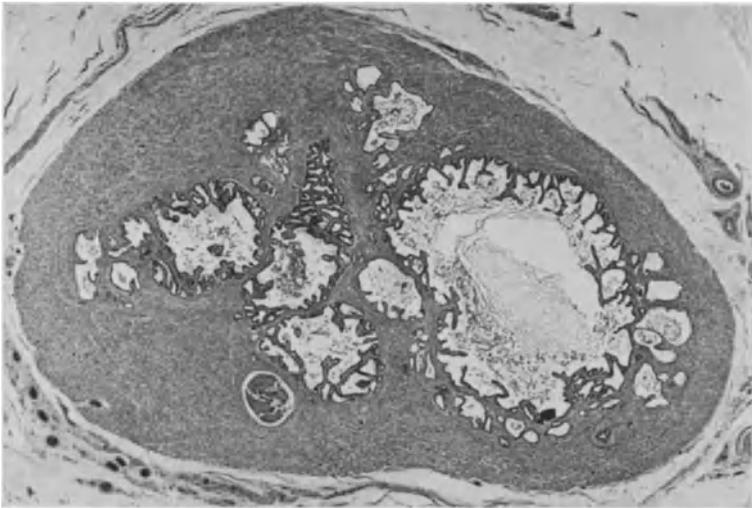


Abb. 322. Querschnitt durch die Samenblase eines geschlechtsreifen Hingerichteten. Fixierung: Formol. Färbung: Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 15.

Neuerdings verteidigen besonders WERTHEIMER und DUBOIS<sup>3)</sup> die Auffassung, daß die Samenblasen beim Menschen als Sammelbehälter für Sperma dienen. Sie stützen sich dabei auf die Beobachtung, daß der Versuch von REGNIER DE GRAAF beim Menschen positiv ausfällt, während er bei solchen Tieren, deren Samenblasen stets frei von Samenfäden sind, negativ verläuft<sup>4)</sup>. Des weiteren berufen sich beide Autoren auf den Nachweis von Spermien in Samenblaseninhalten, der von Lebenden auf operativem Wege gewonnen wurde.

Nach EXNER<sup>5)</sup> entfalten die menschlichen Samenblasen auch eine *resorptive Tätigkeit*, insofern sie nicht entleerte Samenmassen zerstören und resorbieren. Für diese Annahme sprechen auch die Feststellungen von BRACK<sup>6)</sup> und PRIESEL<sup>7)</sup>,

<sup>1)</sup> NAGEL, W.: Handb. d. Physiol. Bd. II, 1. Hälfte, S. 60. 1906.

<sup>2)</sup> BROESICKE, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 78, S. 128—150. 1911.

<sup>3)</sup> WERTHEIMER u. DUBOIS: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 504 bis 505. 1921.

<sup>4)</sup> Der Versuch REGNIER DE GRAAFS ist positiv, wenn sich die Samenblasen bei Injektion von Flüssigkeit in den Samenleiter ausdehnen, bevor ein Flüssigkeitstropfen in die Harnröhre austritt.

<sup>5)</sup> EXNER: in Handb. d. Urologie, S. 234.

<sup>6)</sup> BRACK: Zeitschr. f. Urol. Bd. 15. 1921.

<sup>7)</sup> PRIESEL, A.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249. 1924.

daß bei Eunuchoiden, einerlei ob es sich um frühatrophische oder von Haus aus vollkommen unterentwickelte Keimdrüsen mit oder ohne Samenleiter handelt, das normalerweise in den Epithelien der Samenblasen vorhandene Pigment fehlt. Auch in den Samenblasen kryptorcher Individuen, deren Hodenepithel entweder von Anfang an nicht spermatogenetisch tätig war oder aber seine samenbereitende Funktion seit längerer Zeit eingestellt hat, ist ein ähnlicher Unterschied zu beobachten. Durch die Annahme einer resorptiven Tätigkeit fände auch das sonst ganz unverständliche Vorhandensein der pigmentbeladenen Zellen im Bindegewebe der Wandung eine hinreichende Erklärung.

Die Entleerung des Sekretes der Samenblasen erfolgt nach BROESICKE<sup>1)</sup> beim Menschen nicht während, sondern erst nach der Ejaculation des Spermas und dient dazu, die in der Harnröhre zurückgebliebenen Spermareste auf mechanischem Wege in möglichst vollständiger Weise hinauszubefördern. Es erscheint allerdings zweifelhaft, daß sich damit die Aufgabe des Sekretes erschöpft. NAGEL<sup>2)</sup> mißt auch dem Zäh- und Gallertigwerden des Samens durch die Beimengung des Sekretes, sowie der Erhöhung der Ejaculationsmasse Bedeutung bei.

Was die Samenblasen der einzelnen Tierarten betrifft, so weisen diese sowohl hinsichtlich ihrer Ausbildung wie bezüglich der Beschaffenheit und Wirkung ihres Sekretes sehr beträchtliche Unterschiede auf. Die Rolle eines Samenbehälters spielen sie nur bei wenigen Tieren wie z. B. bei *Rana temporaria*, deren Samenblasen sich als Auftreibung des Harnsamenleiters aber mehr der Ampulle der höheren Wirbeltiere vergleichen lassen. Bei Reptilien, Vögeln, Monotremen, Marsupialen, Insektivoren und Carnivoren fehlen sie vollständig. Viele dieser Tiere besitzen auch keine Ampullen des Samenleiters. Die Samenblasen der meisten übrigen Säugetierarten sind normalerweise vollkommen frei von Spermien, weshalb sie hier nach dem Vorschlage DISSELHORSTS<sup>3)</sup> auch besser als *Glandulae vesiculares* zu bezeichnen sind.

Mit am besten sind die Verhältnisse bei den Nagetieren klargelegt, die durchgehend gut entwickelte *Glandulae vesiculares* besitzen. Hier wird das Sekret der genannten Drüsen nach der Ausstoßung des Samens in die Scheide entleert, in der es zu einem weißlichen Zapfen erstarrt, sie pfropfartig abschließt und dadurch ein Herausfließen von Sperma verhindert [LEUCKART<sup>4)</sup>]. Auch die Rolle eines Spritzenstempels, der den Samen vor sich hertreibt, wurde dem Pfropf zugesprochen. Die Gerinnung des ursprünglich dünnflüssigen, weißlichen Sekretes, das nach WALKER<sup>5)</sup> reich an Histonen ist, wird durch die Beimengung von Prostatasaft hervorgerufen [CAMUS und GLEY<sup>6)</sup>]. (Weiteres darüber bei Prostata S. 759).

Das Vorhandensein des aus der Scheidenöffnung oft etwas hervorstehenden Pfropfes ist das untrügliche Zeichen einer kurz vorher erfolgten Begattung. Bei der Maus bleibt er etwa 12–24 Stunden lang in der Scheide liegen. Die oben angegebene Rolle des Vaginalpfropfes wird durch Versuche von STEINACH<sup>7)</sup> sowie CAMUS und GLEY erwiesen, in welchen mit Rattenböcken, deren Samenblasen exstirpiert waren, infolge des Herausfließens des Spermas aus der Scheide schlechtere Befruchtungsergebnisse erzielt wurden. Andererseits geht aber daraus, daß in einer gewissen Anzahl von Fällen trotzdem noch Befruchtung eintrat, hervor, daß das Samenblasensekret nicht unbedingt nötig ist.

Meerschweinchen, deren Samenblasen in erwachsenem Zustand entfernt werden, sind in ihrem Begattungsvermögen deutlich geschwächt [ARMITSTEAD<sup>8)</sup>]: während ein normaler

1) BROESICKE, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 78. 1911.

2) NAGEL, W.: Handb. d. Physiol. Bd. II, 1. Hälfte, S. 61.

3) DISSELHORST: Lehrbuch 1904.

4) LEUCKART: Wagners Handwörterb. d. Physiol. Bd. IV, S. 900. 1853.

5) WALKER: John Hopkins hosp. bull. Bd. 21. 1910.

6) CAMUS u. GLEY: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 48, S. 787. 1897.

7) STEINACH, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56, S. 304. 1894.

8) ARMITSTEAD, R. B.: Journ. of exp. zool. Bd. 41, S. 215–233. 1925.

Bock innerhalb eines Zeitraumes von 30—60 Minuten 12—15 vollständige Begattungen und 8—10 Sprungversuche auszuführen imstande ist, bringt es ein derartiges Versuchstier höchstens auf 4—5 vollständige Akte und einige schwächliche Versuche. Befruchtung tritt aber ein. Nach dem Coitus sind die Samenblasen normaler Tiere infolge der Entleerung ihres Sekretes stark verkleinert. Am Epithel lassen sich bei gefüllten, entleerten und sich wieder füllenden Drüsen deutlich cyclische Veränderungen feststellen.

REDEZ<sup>1)</sup> vermutet, daß die Bedeutung des Scheidenverschlusses darin zu suchen ist, daß dadurch das Ejaculat von der Atmosphäre abgeschlossen wird, wodurch die Spermatozoen im weiblichen Organismus bis zum Follikelsprung unbewegt erhalten werden. Auch die Erscheinung, daß bei manchen Tieren nach der im Herbst erfolgten Begattung erst im Frühjahr Befruchtung eintritt, findet nach REDEZ möglicherweise in der Eigenschaft gewisser Sekrete ihre Erklärung, die ähnlich wie das Nebenhodensekret, die Atmung der eingebetteten Spermien auf das geringste zum Leben notwendigste Maß zu beschränken vermögen und dabei die Beweglichkeit durch Hemmung der Bewegung erhalten.

Die  $p_H$ -Zahl des frischen Samenblasensekretes beträgt bei Meerschweinchen (nach ARMITSTEAD) 7,6, die des aus dem Samenleiter entnommenen Spermas 7,2, die des Vaginalsekretes brünstiger Weibchen 6,4. Der Vaginalpfropf, der ein Gemisch sämtlicher Produkte des männlichen Geschlechtstraktus darstellt, besitzt eine  $p_H$ -Zahl von 7,4. Die Sekrete der männlichen Geschlechtsdrüsen reagieren also alkalisch, die der Scheide sauer; das bei der Kopulation in der Vagina entstehende Sekretmaterial ist alkalisch; daraus geht hervor, daß die saure Reaktion des Vaginalsekretes durch die männlichen Sekrete abgestumpft wird. In vitro übt das Sekret der Samenblasen auf die Spermien anfänglich einen stark bewegungsanreizenden Einfluß aus, zuletzt infolge der Koagulation einen hemmenden.

Kastration hat bei erwachsenen Tieren eine Atrophie der Samenblasen zur Folge, ohne daß es aber zu einem vollständigen Versiegen der Sekretion käme. Frühzeitige Kastration verhindert ihre Entwicklung. Beim Meerschweinchen fehlt dem Sekret der Samenblasen nach Frühkastration die Fähigkeit, nach Zusatz von Prostatasekret zu koagulieren [GLEY und PÉZARD<sup>2)</sup>]. Einseitige Kastration hat auf die Ausbildung der Samenblasen keinen Einfluß. Für die Atrophie sind also keine mechanischen Faktoren maßgebend. Unentwickelte Samenblasen, auf normale Männchen verpflanzt, entwickeln sich zu großen, sekretgefüllten Drüsen [FISHER<sup>3)</sup>]. Unterbindung einer Samenblase dicht an der Ausmündung und unter Schonung der Blutgefäße hat beim Meerschweinchen zuerst eine Vergrößerung des Organs, nach etwa einem Monat eine allmähliche Verkleinerung zur Folge (ARMITSTEAD).

## B. Die Prostata.

Die Prostata umschließt die Urethra nach deren Austritt aus der Harnblase exzentrisch in der Weise, daß die Hauptmasse der etwa kastaniengroßen Drüse rectalwärts gelegen ist. Besondere praktische Bedeutung besitzt der zwischen Urethra und den beiden die Prostata schräg durchdringenden Ductus ejaculatorii gelegene, als Mittellappen bezeichnete Teil, da seine im Alter nicht seltene Vergrößerung zur Verlegung der Harnröhre führt.

Die Drüse besteht aus 30—50 Drüsenläppchen, die durch Bindegewebe und reichlich entwickelte glatte Muskulatur zu einem äußerlich einheitlichen Organ zusammengebunden werden. Das Sekret der Drüse wird durch 15—30 selbständige Ausführungsgänge direkt in die Pars prostatica der Harnröhre entleert und zwar liegt die Mehrzahl der Ausmündungen in den durch den Colliculus seminalis gebildeten Seitenbuchtungen des Lumens.

Die meist ziemlich weiten, mit Falten und Leisten versehenen tubuloalveolären Drüsenschläuche sind mit einem ein- bis zweischichtigen Zylinderepithel

1) REDEZ, E.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 103. 1924.

2) GLEY u. PÉZARD: Arch. internat. de physiol. Bd. 16, S. 363—373. 1912.

3) FISHER, N. F.: Americ. Journ. of physiol. Bd. 64, S. 244—251. 1923.

ausgekleidet, das im geschlechtsreifen Alter lebhaftere Sekretionserscheinungen zeigt. Der Höhepunkt der Sekretion scheint nach den Untersuchungen von DE BONIS<sup>1)</sup> zur Zeit der geschlechtlichen Erregung erreicht zu werden, wo zahlreiche im Zellprotoplasma gelegene Sekretgranula in das Drüsenlumen ausgestoßen werden. Außer diesen eiweißhaltigen Körnchen enthält das Protoplasma der Drüsenzellen auch Lipidtröpfchen, die keine Doppelbrechung zeigen. Sie treten beim Menschen physiologisch erst von der Pubertät an auf und nehmen vom 50. Jahr an an Menge wieder ab. Sie sind nach KINOSHITA<sup>2)</sup> als Stoffwechselprodukte aufzufassen, die bei der Zelltätigkeit gebildet werden. POLICARD und NOËL<sup>3)</sup> unterscheiden zwischen größeren Tropfen von Neutralfett und viel kleinere Körnchen, die wahrscheinlich aus Phosphatiden bestehen. Dem im Innern der Drüsenhöhlräume gelegenen Sekret sind ebenfalls Lipidtröpfchen beigemischt, die aber von der Pubertät an zum großen Teil doppelbrechend sind. Sie wurden

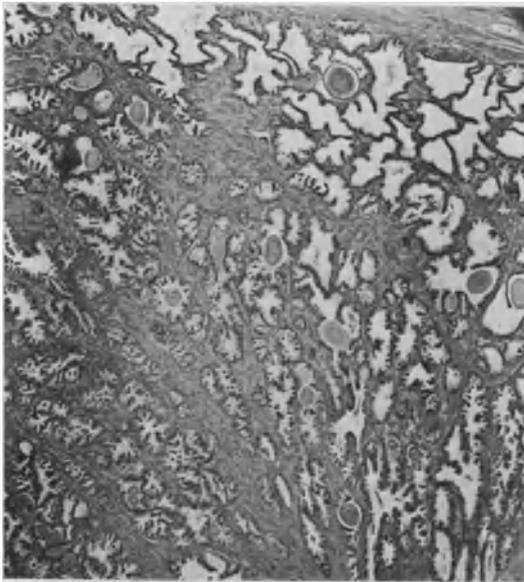


Abb. 323. Prostata eines geschlechtsreifen Hingerichteten. Fixierung: Formol. Färbung: Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 15.

früher als „Lecithinkügelchen“ bezeichnet, sind jedoch nach neueren Feststellungen als Cholesterinester oder Cholesterin-Fettsäuregemische aufzufassen [KUNZE<sup>4)</sup>]. Außerdem finden sich im Sekret noch die bekannten, konzentrisch geschichteten Kugeln, die sogenannten Amyloidkörper, in welchen sich im Alter häufig in reichlichem Maße Calciumphosphate ablagern. Bei jüngeren Individuen färben sie sich nach Jodzusatzen blau [IVERSEN<sup>5)</sup>].

Nach KUNZE bestehen die Prostatalipide bei Hunden in der Jugend ausschließlich aus Neutralfetten; bei Eintritt der Pubertät soll sich ihr Charakter ändern. Die dem Sekret beigemischten Cholesterinsubstanzen werden nach KUNZE nicht direkt von den Drüsenzellen ausgeschieden, sondern bilden sich erst in der Sekretflüssigkeit nach vorhergegangener Sekretion hierzu notwendiger Substanzen. In Fällen von Altersdegeneration verschwindet das spezifische Sekret wieder. Über die Bedeutung

der im Prostata-saft enthaltenen Lipide ist nichts bekannt. Zu beachten ist, daß nach den Feststellungen von KINOSHITA<sup>6)</sup> die verschiedenen Tierarten hinsichtlich des Verhaltens der Lipide beträchtliche Unterschiede zeigen.

Das Sekret der Prostata stellt einen dünnflüssigen, milchigen Saft dar. Seine Reaktion ist in frischem Zustand leicht alkalisch, bei Leichenmaterial schwach sauer [POEHL<sup>7)</sup>]. Es enthält 97,6% Wasser und 2,4% Trockenrückstand

1) DE BONIS, V.: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch., Anat. Abt., 1907.

2) KINOSHITA, M.: Zeitschr. f. Urol. Bd. 14, S. 145—167. 1920.

3) POLICARD, A. u. R. NOËL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 868 bis 870. 1920.

4) KUNZE, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96, S. 387—434. 1922.

5) IVERSEN: Nord. Med. Ark. 6.

6) KINOSHITA, M.: Zeitschr. f. Urol. Bd. 14, S. 145—167. 1920.

7) POEHL: Die physiol.-chem. Grundlagen der Spermientherapie. Petersburg 1898.

[ECKHARD<sup>1)</sup>]. FRAENKEL<sup>2)</sup> stellte in ihm ein Nucleoproteid und eine mucinähnliche Substanz fest. Der eigentümliche Geruch des frischen Sekretes, der auch dem Ejaculat eigen ist, beim Ansäuern aber verschwindet, beruht auf seinem Gehalt an einer als Spermin bezeichneten Substanz.

STRASSBERG<sup>3)</sup> unterscheidet in dem durch Expression gewonnenen menschlichen Prostatasekret außer vereinzelt Epithelzellen, Corpora amylacea und Leukocyten vier verschiedene Körnchenarten, nämlich 1. blasse, zart konturierte homogene Gebilde; 2. doppeltbrechende Lipoidkörnchen, die sich in Sudan rot, in Osmiumsäure schwarz färben und in Alkohol und Aceton lösen. Sie sind oft solide, halbmondförmig oder ringförmig, wobei sich dann der nicht lipoide Anteil, der bald zentral, bald peripher liegt, mit Methylenblau u. dgl. färbt; 3. basophile Körnchen, die sich in Methylenazur färben und den in den Prostataepithelzellen befindlichen Sekretkugeln WESKIS entsprechen, und 4. verschieden große, granulirte Körnchen, die sich mit Eisenhämatoxylin stark färben lassen.

Bei Nagetieren ist im Prostatasekret nach CAMUS und GLEY<sup>4)</sup> ein als Vesiculase bezeichnetes Ferment enthalten, das das Sekret der Samenblase rasch zur Gerinnung bringt, während es auf Blut und Milch unwirksam ist. Erhitzung auf 70° macht es unwirksam; im Vakuum getrocknet hält es aber sogar Temperaturen von 100° aus. Bei Meerschweinchen ist es in hinreichender Menge erst von einem Alter von 14 Tagen an vorhanden [CAMUS und GLEY<sup>5)</sup>]. Nach WALKER<sup>6)</sup> wird dieses Sekret bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen jedoch nicht von der Prostata, sondern von besonderen, neben den Samenblasen gelegenen Drüsen abgesondert, die sich auch durch ihren histologischen Aufbau von der Prostata unterscheiden, von den bisherigen Untersuchern aber der Prostata zugerechnet wurden. WALKER bezeichnet sie als Gerinnungsdrüsen (coagulating glands). Auch im Sekret beider Drüsen bestehen nach WALKER große chemische wie physikalische Unterschiede. Unter anderem enthält das Sekret der Gerinnungsdrüsen ein spezifisches gerinnungsförderndes Ferment, während das Sekret der eigentlichen Prostatadrüsen auf das Samenblasensekret keine Wirkung ausübt.

Prostatadrüsen finden sich, abgesehen von einigen niedrigen Säugetierklassen (Monotremen, Marsupialen, Sirenen und einigen Edentaten) bei allen Säugetieren. Hinsichtlich ihres Baues bestehen jedoch sehr beträchtliche Unterschiede. [Näheres bei DISSELHORST<sup>7)</sup>]. Das gleiche dürfte auch für das Sekret der Drüsen gelten.

Bei der Ejaculation eilt das Prostatasekret nach BROESICKE<sup>8)</sup> dem Sperma voraus, wobei es infolge seiner alkalischen Reaktion geeignet sein soll, die in der Urethra allenfalls vorhandenen sauren Harnreste zu neutralisieren. Auch gegen den sauren Vaginalschleim soll es für die Spermatozoen eine Schutzwirkung entfalten.

Ferner steigert es die Bewegungs- und Lebensfähigkeit der Samenfäden. Nach HIROKAWA<sup>9)</sup> liegt aber kein Grund vor, in diesem Effekt des Prostatasekretes etwas Spezifisches zu sehen und nach einem besonderen spezifischen Bestandteil zu suchen, da die Alkaleszenz, die dieser wie auch anderen tierischen Flüssigkeiten eigentümlich ist, hierfür eine hinreichende Erklärung bietet. In gleichem Sinne wirkt auch die durch die Beimengung des Prostatasekretes bewirkte Verdünnung der Samenflüssigkeit, da sie nach REDENZ<sup>10)</sup>, ähnlich wie alkalische Lewislösung, den zur Bewegung erforderlichen vollen Gaswechsel ermöglicht.

1) ECKHARD: Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. III, S. 156. Gießen 1863.

2) FRAENKEL, S.: Deskriptive Biochemie. S. 549. Wiesbaden 1907.

3) STRASSBERG, M.: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 120. 1914.

4) CAMUS u. GLEY: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 123. S. 194 u. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897.

5) CAMUS u. GLEY: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 250—252. 1921.

6) WALKER, G.: John Hopkins hosp. bull. Bd. 21, S. 182—185 u. 186—192. 1910.

7) DISSELHORST: Lehrbuch 1904.

8) BROESICKE, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 78, S. 128—150. 1911.

9) HIROKAWA: Biochem. Zeitschr. Bd. 19, S. 291. 1907.

10) REDENZ, E.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 103. 1924.

Bei Frühkastration bleibt die Prostata rudimentär, bei Spätkastration kommt es zu einer starken Rückbildung der Drüsensubstanz.

Die Hypothese einer *innersekretorischen Tätigkeit der Prostata* geht zurück auf eine Arbeit von SERRALACH und PARÈS<sup>1)</sup>, deren experimentelle Grundlage jedoch, wie HABERERN<sup>2)</sup> und BIEDL<sup>3)</sup> dargelegt haben, völlig unzureichend ist. Trotzdem hat die Hypothese bis in die letzte Zeit noch immer wieder einzelne Anhänger gefunden.

Die Extrakte der Prostata wirken bei intravenöser Einspritzung sehr stark toxisch; schon geringe Mengen rufen starken Anstieg des arteriellen Blutdruckes, dann tiefen Druckabfall, Herzstillstand und Erstickungskrämpfe hervor [THAON<sup>4)</sup>, POSNER<sup>5)</sup>, BIEDL<sup>3)</sup>]. Es ist aber, wie BIEDL betont, nicht erwiesen, daß diese Folgen spezifischer Natur sind, da sie auch mit intravasculären Gerinnungen zusammenhängen können. Ebenso sind die von SELLEI<sup>6)</sup> erzielten Erscheinungen, wie Haarausfall, Abmagerung, sehr wahrscheinlich unspezifischen Charakters. Die subcutane Verabreichung des aus der Drüse hergestellten Prostatinum Poehl hat vermehrte CO<sub>2</sub>-Abgabe und O<sub>2</sub>-Aufnahme zur Folge [POEHL<sup>7)</sup>]. Geringe intravenös verabreichte Mengen von Prostataextrakt rufen starke Beschleunigung der Atmung sowie Bewegungen der Blasenmuskulatur hervor [DUBOIS und BOULET<sup>8)</sup>]. Die von MACHT<sup>9)</sup> durch Verfütterung von getrockneter Prostata bei Kaulquappen erzielte Beschleunigung der Metamorphose und des Wachstums ist nicht spezifisch und in gleicher Weise auch mit anderen Organen zu erreichen. Die Einreihung der Prostata in die Gruppe der innersekretorisch tätigen Organe entbehrt auch jetzt noch jeder Begründung.

### C. Die Glandulae bulbo-urethrales (Cowperi).

Die Cowperschen Drüsen liegen als erbsengroße, gelblichbraune Körperchen zu beiden Seiten der Urethra, dicht am oberen Ende des Bulbus corporis cavernosi urethrae im Trigononum urogenitale. Sie sind dicht umgeben von den quergestreiften Muskelfasern des M. transversus perinei profundus wie auch von glatten Muskelfasern; zum Teil dringen die Muskelzüge auch zwischen die Läppchen der Drüse ein. Eine Kontraktion der Muskulatur, wie sie bei der Begattung eintritt, hat infolgedessen ein Auspressen des in den Hohlräumen der tubuloalveolären Drüse aufgestapelten Sekretes zur Folge. Die Drüsen liegen von ihrer Einmündungsstelle verhältnismäßig weit ab; ihre 3—6 cm langen Ausführungsgänge, die nach LICHTENBERG<sup>10)</sup> den eigentümlichen räumlichen Verhältnissen angepaßte secernierende Drüsenteile sind, durchdringen zum Teil noch das cavernöse Gewebe des Bulbus und münden in die Pars cavernosa der Harnröhre aus.

Die Drüsenzellen, die bald enge Schläuche, bald weite, sackartige, vielfach eingeschnürte Bläschen auskleiden, sondern nach SCHAFFER<sup>11)</sup> wahrscheinlich drei verschiedene Sekretstoffe ab. Das schleimartige Sekret ist, wie bei andern reinen Schleimdrüsen, in den Zellen in Form von kleinsten Kügelchen (Prämucin) vorgebildet, die dann bei der Ausscheidung zu Schleim zerfließen. Ihm ist ein zweites, morphologisch in den sogenannten Attraktosomen vorgebildetes Sekret beigemischt, worauf vermutlich das besondere chemische und physikalische Verhalten

<sup>1)</sup> SERRALACH u. PARÈS: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 790. 1907 u. Ann. des maladies des org. génit.-urin. Bd. 7. 1909.

<sup>2)</sup> HABERERN: Congr. soc. internat. d'urol. Bd. 2. 1908 u. Zeitschr. f. Urol. Bd. 4, S. 568. 1910.

<sup>3)</sup> BIEDL: Innere Sekretion. 3. Aufl. Bd. II, S. 342. 1916.

<sup>4)</sup> THAON: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63. 1907.

<sup>5)</sup> POSNER, C.: Berlin. klin. Wochenschr. 1908, S. 1966.

<sup>6)</sup> SELLEI, J.: Zeitschr. f. Urol. Bd. 6. 1912.

<sup>7)</sup> POEHL, A.: Wratschebnaje gaseta Bd. 21. 1924.

<sup>8)</sup> DUBOIS u. BOULET: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71. 1911; Bd. 72. 1912; Bd. 74. 1913; Bd. 82. 1919.

<sup>9)</sup> MACHT, D. L.: Journ. of urol. Bd. 4. 1920.

<sup>10)</sup> LICHTENBERG, A.: Anat. Hefte Bd. 31, S. 64—198. 1906.

<sup>11)</sup> SCHAFFER, J.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. III, Bd. 126, S. 1—19. 1917.

des Schleimes beruht. Als Attraktosomen bezeichnet SCHAFFER kleine, meist spindel- oder wetzsteinförmige Einschlusskörper, die bei Malloryfärbung scharf blaugefärbt, bald in dichter, bald in lockerer Anordnung den Zelleib durchsetzen, diesen schließlich verlassen und dann frei im Lumen des Drüsenschlauches gefunden werden. Hier zerfließen sie zu langen, feinen, schleimartigen Fäden und mengen sich so dem eigentlichen Schleimerinnsel bei. Endlich ist noch ein drittes kolloidales Sekret nachweisbar, entweder in Form zahlreicher kleinster und größerer Kügelchen, die in einer homogenen Masse liegen, oder in Form größerer Kugeln. Die von früheren Autoren beschriebene retikuläre oder spongöse Struktur der Drüsenzellen entspricht dagegen nicht dem Verhalten im Lebenden; sie ist sekundär durch Zerfließen der vorgebildeten Sekretkörnerchen als Kunstprodukt entstanden.

Das von der Drüse ausgeschiedene Sekret stellt eine zähflüssige, fadenziehende, schwach alkalische Flüssigkeit dar, die bei Zusatz von Essigsäure nicht gerinnt. Nach allgemeiner Annahme stammt die bei geschlechtlicher Erregung vor dem eigentlichen Samenerguß an der Harnröhrenöffnung erscheinende weißliche Flüssigkeit zum Teil aus den Glandulae bulbo-urethrales, zum Teil aus den übrigen kleinen Urethraldrüsen. Nach STILLING<sup>1)</sup> dient es zur Neutralisierung der in der Harnröhre vorhandenen Säurereste. Außerdem soll es durch Schlüpfigmachen der Harnröhre den Durchtritt des Spermias erleichtern.

Über das Verhalten der Drüsen bei Kastration bestehen Meinungsverschiedenheiten, doch vertritt die Mehrzahl der Autoren die Auffassung, daß die Drüsen bei Frühkastration unterentwickelt bleiben. Bei kastrierten Haussäugetieren, wie Rind, Schaf, Ziege, Schwein, sind die Drüsen jedenfalls wesentlich kleiner. Zudem ist bei ihnen das interlobuläre Bindegewebe stärker entwickelt, so daß es das Parenchym überwiegt (KNIELING<sup>2)</sup>).

Die COWPERSchen Drüsen sind bei fast allen Säugetieren nachzuweisen. Unter den höheren Klassen fehlen sie nur bei den Caniden. Die COWPERSchen Drüsen der Equiden fallen durch ihre eigentümliche, in der Säugetierreihe nicht wiederkehrende Struktur auf. Eingehenderes bei DISSSELHORST<sup>3)</sup>.

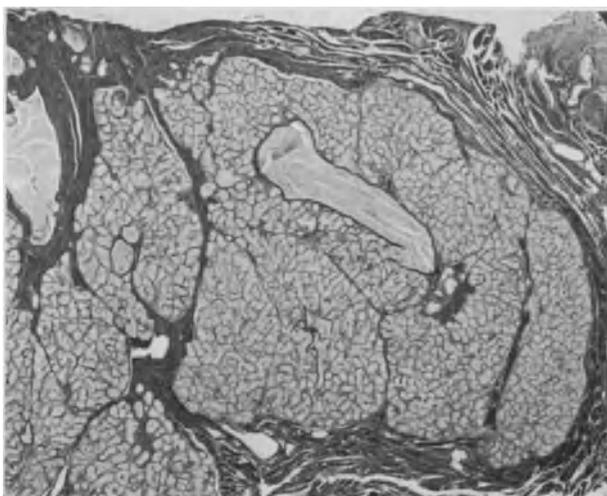


Abb. 324. Glandula bulbo-urethralis eines geschlechtsreifen Hingerichteten. Fixierung: ZENKERSche Fl.; Färbung: Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 18.

<sup>1)</sup> STILLING: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 100. 1885.

<sup>2)</sup> KNIELING, K.: Vergleichende Untersuchungen über den Bau der Gland. bulbo-urethrales einiger männlicher Säuger. Dissert. Leipzig 1910.

<sup>3)</sup> DISSSELHORST: Lehrbuch. Zitiert S. 693.

#### IV. Die Blutgefäße des Hodens, der samenleitenden Organe und der accessorischen Geschlechtsdrüsen.

Die *Blutzufuhr* zum Hoden und Nebenhoden geschieht in erster Linie durch die *A. spermatica interna*, die unterhalb der Nierenarterie aus der Vorderwand der Aorta abdominalis entspringt und sich vom inneren Leistenring an dem Samenstrang anschließt. Der Eintritt in den Hoden erfolgt durch zahlreiche Äste vom hinteren Rande her. Unterbindung der Arterie zieht, insbesondere wenn auch die *Art. deferentialis* unterbrochen ist, Atrophie der Samenkanälchen nach sich. Schwache Anastomosen bestehen mit der *A. spermatica externa* (im Ligam. scroti) und mit der *A. deferentialis*.

Die Hüllen des Hodens werden durch die *A. spermatica externa* (aus der *A. femoralis*) versorgt.

Der Samenleiter erhält seine *Blutzufuhr* aus der *Art. deferentialis*, die nach ihrem Ursprung aus der *A. hypogastrica* dem Samenleiter folgt und diesem unmittelbar aufliegt.

An der Blutversorgung der Ampulle und der Samenblasen beteiligen sich noch Äste der *A. haemorrhoidalis medialis* und *super.*, sowie der *A. vesicalis infer.*, die auch die Prostata versorgen. Die *Glandulae bulbo urethrales* erhalten Äste aus der *A. pudenda interna*.

Zur *Blutabfuhr* dienen die zahlreichen Venen des im Samenstrang gelegenen *Plexus pampiniformis*, die sich nach dem Durchtritt durch den Leistenkanal zu zwei und schließlich zu einem Gefäß, der *Vena spermatica interna*, vereinigen. Sie begleiten die gleichnamige Arterie und münden schließlich rechts in die *Vena cava inferior*, links in die *Vena renalis sinistra*. Die Venen der Samenblasen und der Prostata bilden einen Teil des *Plexus Vesico-prostaticus*, der auch die den Samenleiter begleitende *Vena deferentialis* aufnimmt.

Die Venen des *Plexus pampiniformis* unterscheiden sich von gewöhnlichen Venen durch eigentümliche, polsterartige Verdickungen ihrer Intima und durch die kräftig entwickelte Ringmuskulatur der Media, die häufig noch durch aufliegende Längsbündel des *M. cremaster internus* verstärkt wird.

#### V. Die Nerven des Hodens, der samenableitenden Organe und der accessorischen Geschlechtsdrüsen.

Hoden, samenableitende Organe und akzessorische Geschlechtsdrüsen werden vom sympathischen wie parasymphathischen System aus innerviert. Die Geflechte der einzelnen Organe, die als *Plexus vesicae seminalis* und *Deferentialis*, *Plexus prostaticus* und *Plexus cavernosus* bezeichnet werden, hängen durch zahlreiche Verbindungen mit dem paarigen *plexus hypogastrici inferiores* zusammen, die kranialwärts in den *Plexus hypogastricus superior* und *Plexus aorticus* übergehen und die sympathischen Nervenfasern aus den *Rami communicantes* der Lumbalnerven erhalten. Die parasymphathischen Fasern beziehen die genannten Geflechte durch feine Fäserchen, die vom 2., 3. und 4. Sakralnerven entspringen. Bei manchen Tieren (z. B. Hund, Meerschweinchen, Kaninchen) vereinigen sich diese Bündelchen meist zu einem als *Nervus erigens* oder *Nervus pelvicus* bezeichneten Strang.

Der Hoden erhält außer den auch den Nebenhoden versorgenden Ästen aus dem *Plexus deferentialis* noch besondere Sympathicusfasern, die entsprechend seiner ursprünglichen Lage dem 10. thorakalen Rückenmarksegment entstammen und als *Plexus spermaticus* bezeichnet werden. Sie ziehen über den *Plexus coeliacus*, *Plexus aorticus* und *Plexus renalis* und schließen sich dann der *A. spermatica interna* an.

# Die Erektion.

Von

**ARTHUR WEIL**

New-York.

Mit 3 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

Nagels Handbuch der Physiologie. Bd. II. 1907.

Schon in der letzten Auflage seines Handbuches der Physiologie hat NAGEL darauf hingewiesen, daß die älteren Theorien über das Zustandekommen der Erektion durch aktive Stauung in den abführenden Venen immer mehr an Boden verlieren<sup>1)</sup>. Trotzdem konnte er sich selbst aber noch nicht völlig frei von den älteren Vorstellungen machen, sondern versuchte einen Kompromiß: „Es kann bestimmt behauptet werden, daß Stauung durch Venenkompression nicht die Hauptursache für die Anschwellung und Verhärtung des Penis ist. Andererseits kann man aber auch nicht mit Sicherheit eine gewisse untergeordnete Beteiligung dieses Momentes ausschließen.“ Es ist daher auch nicht verwunderlich, wenn wir selbst in modernen Lehrbüchern der Physiologie immer noch die Lehre von der Möglichkeit einer Kompression der Penisvenen durch die Musculi bulbi- und ischiocavernosi angeführt finden.

Es ist ein großes Verdienst von KISS<sup>2)</sup>, durch eingehende anatomische und histologische Untersuchungen über den Bau der Blutgefäße des Penis neue Grundlagen für eine Theorie über die Erektion des Gliedes geschaffen zu haben. Seine kritischen Nachprüfungen älterer Arbeiten zusammen mit seinen eigenen ausführlichen Untersuchungen an umfangreichen Material führten ihn zu einer völligen Ablehnung der älteren physiologischen Theorien, und die folgenden Darstellungen stützen sich im wesentlichen ebenfalls in der Hauptsache auf seine Untersuchungsergebnisse.

Die bisherigen Anschauungen, die wir bis auf SANTORINI<sup>3)</sup> zurückführen können, wurden hauptsächlich durch die autoritativen Veröffentlichungen HENLES<sup>4)</sup> wieder in die moderne medizinische Wissenschaft eingeführt. Er beschrieb in seinem Lehrbuche wie die Venen, welche das Blut aus den Corpora cavernosa penis zurückführen durch den Musculus transversus perinei profundus hindurchtreten, so daß durch dessen Kontraktion der Blutabfluß behindert und die Stauung im Penis begünstigt wird. Dieser Befund wurde mit dem älteren

<sup>1)</sup> NAGEL: Handbuch der Physiologie. Bd. II, 1. Hälfte, S. 67. Braunschweig 1907.

<sup>2)</sup> KISS: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 61. 1921.

<sup>3)</sup> SANTORINI: Observationes anatomicae 1775.

<sup>4)</sup> HENLES: Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen Bd. II: Eingeweidelehre. 1873.

KRAUSES kombiniert<sup>1)</sup>, der den Mm. bulbo- und ischiocavernosi einen veren-gernden Einfluß auf die Penisvenen zuschrieb. HOUSTON beschrieb einen musculus compressor venae dorsalis<sup>2)</sup> und BOCHDALEK<sup>3)</sup> einen Musculus ischio-prostaticus (der dem Musculus transversus perinei entspricht), die angeblich nur für die Kompression der Penisvenen vorhanden sein sollten. Betrachten wir dagegen die Abbildungen von KISS, so finden wir keine Beweise für diese Anschauungen.

Wir sehen aus dieser Abbildung, daß die Venen der Schwellkörper weder durch die Mm. ischio- und bulbocavernosi hindurchgehen, noch unter ihnen hindurch ihren Weg nehmen. Sie sind in ein besonderes bindegewebiges Polster eingelagert, das weit genug ist, um sie vor einer muskulären Kompression zu

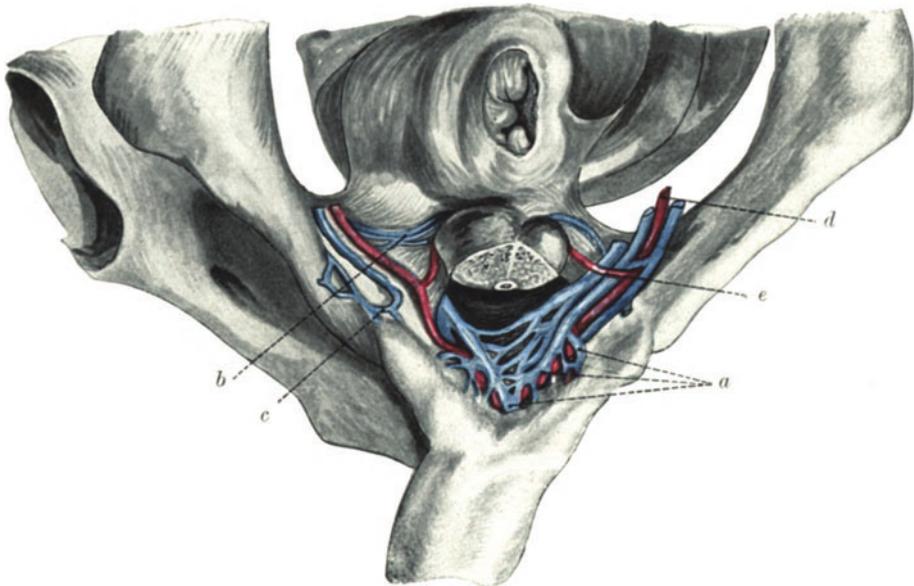


Abb. 325. Plexus diaphragmatis urogenitalis von unten. 18 jähriger Mann. Warme Injektionsmasse. *a* = Vv. prof. penis, *b* = aus dem Ende der Wurzel entstammende Venen, die in das Diaphragma nicht eintreten, *c* = Vv. bulbi, *d* = Art. penis, *e* = Art. bulbi.  
(Nach Kiss.)

schützen. Damit können wir, gestützt auf dieselben Befunde älterer Autoren [CADIAT<sup>4)</sup>, TSCHAUSSOW<sup>5)</sup>, KALISCHER<sup>6)</sup>], die Beteiligung der Dammuskulatur oder des Diaphragma urogenitalis an der Erektion ein für allemal abtun.

Eine weitere Stütze der Kompressionstheorie bricht mit der Feststellung von KISS zusammen, daß die Vena dorsalis penis profunda gar nicht der Abfluß der Corpora cavernosa penis ist. In 15 Einzeluntersuchungen gelang es ihm nie, durch Injektionen von TEICHMANN'Scher Masse in diese Vene die Penisschwell-

<sup>1)</sup> KRAUSE: Müllers Arch. f. d. ges. Anat. u. Physiol. 1837.

<sup>2)</sup> HOUSTON: Zitiert nach Nagel auf S. 67.

<sup>3)</sup> BOCHDALEK: Vierteljahrshefte für die praktische Heilkunde Jg. 11. Prag 1854.

<sup>4)</sup> CADIAT: Journ. de l'anat. et physiol. normal et pathol. Bd. 13. 1877.

<sup>5)</sup> TSCHAUSSOW: Arch. f. Anat. u. Physiol., Abt. 1. 1883.

<sup>6)</sup> KALISCHER: Die Urogenitalmuskulatur des Dammes mit besonderer Berücksichtigung des Harnblasenverschlusses. Berlin 1900.

körper zur Erektion zu bringen (entgegen den Befunden BENDAS<sup>1)</sup>] dagegen waren Glans und Corpora cavernosa urethrae immer prall gefüllt. Beide Arten von Schwellkörpern sind nicht nur physiologisch, sondern auch anatomisch völlig verschieden. Schließlich sei noch angeführt, daß die Vena dorsalis profunda mit der Vena dorsalis penis subcutanea anastomosiert, so daß selbst bei einer Kompression der ersteren keine Stauung in den Schwellkörpern einzutreten braucht.

Nach allem diesem müssen wir also, falls überhaupt eine venöse Stauung bei dem Zustandekommen der Erektion eine Rolle spielt, die Ursache hierfür vor der Austrittsstelle der Vena profunda penis, also auch schon vor der Dammuskulatur und dem Diaphragma suchen. Eine solche Kompression erscheint innerhalb des Penis während der Erektion selbst möglich, wenn man bei genauerer Betrachtung der Abbildungen den Verlauf der abführenden Venen direkt unter der Tunica albuginea verfolgt, der es sehr wahrscheinlich macht, daß durch die starke Blutfüllung der Schwellkörper die dünnwandigen Venen an die äußere Hülle gepreßt und so komprimiert werden. Ferner sind die häufigen

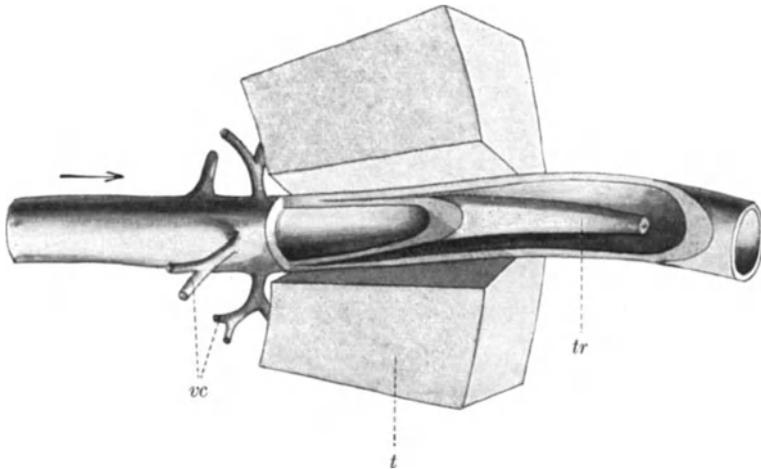


Abb. 326. Schematische Darstellung einer Vena profunda mit Trichtereinsatz. *t* = Tunica albuginea, *tr* = Trichter, *vc* = Vv. postcavernosae, → = Richtung des Blutes. (Nach Kiss.)

trichterförmigen Verengungen innerhalb einzelner größerer Venen ein Hindernis für den Blutabfluß, wenn die Blutmenge die Zirkulation bei nicht erigiertem Gliede übersteigt (Abb. 326).

Doch diese negative Seite der Erektion, die Behinderung des Blutabflusses im venösen Gebiet, ist erst sekundär bedingt durch eine vermehrte Blutzufuhr, und nicht, wie es ältere Autoren annahmen, das Primäre. Schon der histologische Bau der Penisarterien deutet darauf hin, daß sie auf eine aktive Vermehrung der Blutmengen eingerichtet sind. Kiss bestätigt die früheren Befunde von EBNER<sup>2)</sup> über das Vorhandensein von polsterartigen Verdickungen der Intima, die in das Lumen hineinragen. Er fand sie nach dem Austritt aus dem Diaphragma urogenitalis in allen Penisarterien wieder, bei der Arteria profunda penis dagegen nur in der Hälfte der untersuchten Fälle. Mikroskopisch sind diese Verdickungen als Längsleisten erkennbar, die einen wellenförmigen Verlauf haben. In Schnitten

<sup>1)</sup> BENDA: Verhandl. d. anat. Ges., 16. Versamml. Halle 1902.

<sup>2)</sup> EBNER: Anat. Anz., Erg.-H. 7, Bd. 18, S. 79. 1900.

kann man erkennen, daß sie von den lamellenartig aufgespaltenen Blättern der *Elastica interna* durchsetzt sind. Die Arterienmuskulatur ist meistens Längsmuskulatur, daneben findet man bei einzelnen Gefäßen auch Ringmuskulatur und bei einer dritten Gruppe Längsmuskulatur zwischen zwei Schichten Ringmuskulatur eingelagert. Die Endäste der Arterien haben vor der Einmündung in die Kavernen der *Corpora cavernosa* einen geschlängelten Verlauf (*helicin*, daher *Arteriae helicinae*) und verlieren nach der Mündung ihre Muskulatur. Dieses anatomisch-histologische Bild gibt uns gleichzeitig auch die Erklärung für die Erektion, die Füllung der *Corpora cavernosa* mit Blut: Im normalen Zustande haben die glatten Muskeln der Gefäße einen bestimmten Tonus, der die Arterien verkleinert und die oben beschriebenen Intimaleisten in das Lumen vorspringen läßt. Im Beginn der Erektion wird durch einen nervösen Reiz die Spannung dieser Muskulatur aufgehoben, der normale Blutdruck erweitert die jetzt schlaffen Gefäße und drängt die Intimaleisten zurück, so daß auch hierdurch schon das

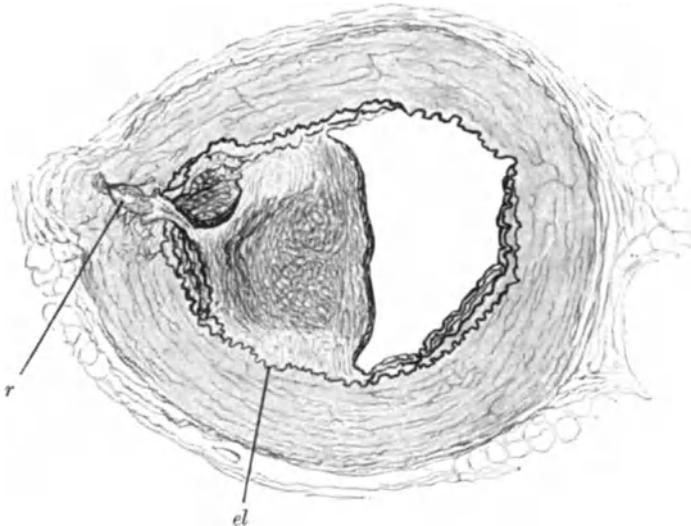


Abb. 327. Art. profunda penis. (46 jähriges Individuum, gestorben an Pneumonia crouposa.) Sublimat, Resorcin-Fuchsin, Leitz Ok. e, Obj. 3. 9/10. — *el* = Membran. elast. limitans, *r* = Seitenast. Kleine weiße Felder im Gebiet der Leiste = elastische Hüllen für die einzelnen Längsmuskelzellen. (Nach Kiss.)

Lumen vergrößert wird. Das jetzt in die Lacunen der Schwellkörper einströmende Blut füllt den Penis immer mehr, so daß die dünnwandigen Venen an die jetzt prall gespannte Tunica albuginea gedrückt und dadurch verengert werden. Diese Gefahr besteht für die dickwandigeren Arterien nicht, und durch den geschlängelten Verlauf der Endäste (*Arteriae helicinae*) sind sie in die Lage versetzt, sich der Verlängerung des Gliedes anzupassen und sich zu strecken, ohne daß dadurch ihr Lumen verengert wird.

Kiss hat eine theoretische Berechnung darüber angestellt, welche Vorteile die Intimaleisten für eine relativ stärkere Vergrößerung des Arterienlumens bieten, als wenn diese durch eine einfache Dehnung des Gefäßrohres erreicht werden müßte.

Er legte zur Berechnung mit dem Zeichenapparat gewonnene Bilder zugrunde und nahm an, daß im Ruhezustande, also bei Spannung der Arterienmuskulatur, die Intimaleisten etwa die Hälfte des Lumens ausfüllen. Vor der Erektion sei der

Durchmesser der gezeichneten Arterie 68 mm = 36 qcm Querschnitt, während der Entspannung der Muskulatur 80 mm = 50 qcm Querschnitt.

Für Arterien ohne Leisten wird berechnet:

I. Lumen bei 68 mm Durchmesser = 36 qcm } Zunahme 14 qcm = 39%.  
 „ „ 80 „ „ = 50 „ }

Für Arterien mit Intimaleisten:

II. Lumen bei 68 mm Durchmesser = 16 qcm } Zunahme 14 qcm = 87%.  
 „ „ 80 „ „ = 30 „ }

III. Umfang bei 68 mm Durchmesser = 21 cm } Zunahme 4 cm = 19%.  
 „ „ 80 „ „ = 25 „ }

IV. Wären keine Intimaleisten vorhanden, so müßte zur Vergrößerung eines Lumens von 16 qcm bis zu 30 qcm folgende Vergrößerung des Umfanges eintreten:

Umfang eines Lumens von 16 qcm Querschnitt = 14 cm } Dehnung 5 cm = 36%.  
 „ „ „ „ 30 „ „ = 19 „ }

Wir sehen also, daß durch die Einrichtung der Intimaleisten eine Verminderung des Umfanges bei gleicher Vergrößerung des Lumens erreicht wird.

Ähnlich wie die Arterien werden auch die Hohlräume der Corpora cavernosa im Ruhezustande durch die Spannung der glatten Muskulatur verengt, welche in das Fachwerk der Trabeculae corporum cavernosum eingelagert sind, und welche ringförmig den Harnröhrenschwellkörper umgeben. Dazu kommt die elastische Spannung der Tunica albuginea, die während der Erektion durch den Blutdruck überwunden wird, der die Hüllen erweitert und ihre Dicke auf ein Viertel der ursprünglichen und weniger vermindert.

Zu allen diesen negativen Ursachen (Nachlassen der Spannung der glatten Muskulatur) kommt nun als positives Moment der aktiv erhöhte Blutdruck hinzu. In älteren Arbeiten [ECKHARD<sup>1)</sup>, LOVÉN<sup>2)</sup>, NICHOLSKY<sup>3)</sup>] werden Versuche über stärkere Durchblutung des Penis nach Reizung des Nervus erigens berichtet und eine Druckzunahme in den Arteriae penis bis auf  $\frac{6}{10}$  des Carotiden-druckes. Diese Blutdruckzunahme ist aber nicht nur lokal, sondern betrifft das gesamte Gefäßsystem des Körpers. So konnte PUSSEP<sup>4)</sup> eine Erhöhung des intrakranialen Druckes bei der sexuellen Erregung nachweisen, und die stärkere Herz Tätigkeit hierbei ist eine allgemein bekannte Erscheinung. PUSSEP maß den Blutdruck direkt in der Arteria carotis interna durch eine nach der operativen Freilegung des Gehirns in diese eingeführte Kanüle. Er fand so während des Begattungsaktes bei Hündinnen eine Zunahme im zentralen Abschnitt der Arteria carotis interna um 25–50 mm Hg. Dasselbe beobachtete er bei Hunden mit einem Höhepunkte kurz vor der Ejakulation. Nach dem Akte fiel der Blutdruck 10–20 mm unter den vor dem Beginn des Versuches beobachteten. Künstliche Reizung des Penis bei Hunden hatte nicht dieselbe Steigerung zur Folge wie die psychisch ausgelöste Erregung.

Über die nervösen Zentren, welche die Erektion regulieren, wird an anderer Stelle ausführlich die Rede sein (vgl. Nervensystem, Topographische Physiologie). Hier möge besonders wiederholt werden, daß die Erektion hauptsächlich durch zwei Nervenbahnen reguliert wird: den Nervus erigens und den Nervus pudendus. Der erstere bewirkt bei Reizung Erektion des Gliedes, der letztere Erschlaffung. Am anschaulichsten kann man ihre Wirkung studieren, wenn man zu gleicher Zeit das Volumen des Penis registriert, wie es z. B. FRANÇOIS-FRANCK<sup>5)</sup> ausführte. Die Latenzzeit zwischen der Reizung des Nervus erigens und dem Beginn

<sup>1)</sup> ECKHARD: Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 3. Gießen 1863.

<sup>2)</sup> LOVÉN: Ber. d. sächs. Akad. d. Wiss. 1866.

<sup>3)</sup> NICHOLSKY: Arch. f. Anat. u. Physiol., Abt. Physiol. 1879.

<sup>4)</sup> PUSSEP: Sexualreform und Sexualwissenschaft. Stuttgart 1922.

<sup>5)</sup> FRANÇOIS-FRANCK: St. Petersburger med. Wochenschr. 1884, Nr. 20.

der Schwellung beträgt  $2\frac{1}{4}$  Sekunde — die Zeit, welche nötig ist, um die Hohlräume der Corpora cavernosa mit Blut zu füllen. Die Abschwellung erfolgt bedeutend schneller,  $1\frac{1}{4}$  Sekunde nach der Reizung des Nervus pudendus — ein Versuchsbefund, der auch mit den physiologischen Verhältnissen beim Menschen übereinstimmt. Da bei dieser Versuchsanordnung auch gleichzeitig der Blutdruck in den ausführenden Venen stark anstieg, haben wir damit eine weitere Stütze für die oben angeführten Einwände gegen die alte Kompressionstheorie.

Mit der Versteifung des Penis, die durch die Blutfüllung bedingt ist, geht eine Aufrichtung des Gliedes parallel. Diese Bewegung ist keine aktive Muskelbewegung, sondern dadurch bedingt, daß der hintere Teil der Schwellkörper durch zwei Bänder an die vordere Beckenwand befestigt ist, die Ligamenta suspensorium penis und fundiforme penis. Bei der Schwellung des Gliedes verändern diese straffen Bänder nur sehr wenig ihre Länge, während das Gewebe an der unteren Penisfläche weicher und nachgiebiger ist, so daß der Zug naturgemäß nach oben hin erfolgt und eine leicht konkave Krümmung entsteht. In vielen Fällen von Hypospadie habe ich beobachtet, daß das Ligament an der unteren Penisfläche stärker entwickelt ist, als normalerweise die beiden oben erwähnten Bänder. Die Folge davon ist, daß bei der Erektion das Glied nach unten gekrümmt wird, eine Abweichung, die durch operative Durchtrennung des unteren Ligaments korrigiert werden kann — ein Beweis dafür, daß die Richtung des Gliedes nicht durch Muskelwirkungen bestimmt wird.

Wenn wir alle die so gewonnenen Tatsachen zusammenfassen, können wir uns ein Gesamtbild von den physiologischen Vorgängen bei der Erektion machen, die sich unter Korrigierung älterer Theorien wie folgt abspielt: Durch einen vom Nervus erigens übermittelten Reiz erschlafft die glatte Muskulatur der Penisarterien und der Schwellkörper; gleichzeitig wird der Blutdruck reflektorisch erhöht, so daß die in das Lumen der Arterien vorspringenden Falten verstreichen und das Lumen selbst um fast das Doppelte erweitert wird. Die erschlafften Lacunen der Corpora cavernosa werden mit Blut gefüllt, das die Schwellkörper bald prall ausdehnt, da auch gleichzeitig der Blutabfluß aus den Venen nicht proportional der gesteigerten Zufuhr zunimmt. Zwar ist der Blutabfluß verglichen mit der Norm größer, aber er entspricht trotzdem nicht der vermehrten Zufuhr, da durch die trichterförmigen Verengerungen der Venen ein Hindernis gesetzt ist, das noch durch das Anpressen der abführenden Gefäße an die äußere Penishülle, die Tunica albuginae, vergrößert wird. Eine Kompression durch Muskel an der Peniswurzel spielt bei dem Zustandekommen der Erektion keine Rolle. Die Erschlaffung erfolgt dadurch, daß durch einen durch den Nervus pudendus übermittelten Reiz die glatte Muskulatur der Arterien und der Corpora cavernosa sich wieder kontrahiert, die Gefäße und die Lacunen sich damit verengern und der Blutdruck absinkt.

# Die Ejaculation.

Von

**ARTHUR WEIL**

New-York.

Mit 1 Abbildung.

## Zusammenfassende Darstellungen.

Nagels Handbuch der Physiologie. Bd. II. 1907.

Die Bildung und der Transport des Spermas sind schon in vorangehenden Kapiteln erörtert worden (vgl. vorangehende Kapitel). Hier mögen nur einige wichtigere Bemerkungen eingeschaltet werden, die vielleicht zum besseren Verständnis des Folgenden dienen können. Daß die Eigenbewegungen der Spermatozoen hierbei keine Rolle spielen kann, ergibt sich schon daraus, daß sie im Kopfe des Nebenhodens überhaupt kaum beweglich sind und später erst unter dem Einfluß des Sekretes der Drüsen Bewegung erlangen. Diese ist aber so langsam [3,6 mm in der Minute nach LOTT<sup>1)</sup>], daß sie gegenüber der Schnelligkeit der Ejaculation völlig verschwindet. Auch die Bewegung der Flimmerhaare in den Coni vasculosi kann nur dazu dienen, um den Samen langsam in das Vas deferens und weiter in das Reservoir, die Ampulle des Vas deferens, zu treiben. Die Ampulle ist eine Erweiterung am urethralen Ende des Samenleiters von etwa 4 cm Länge und einer Wanddicke, die bisweilen 1 cm erreicht; sie ist das Sammelbecken für den aufgespeicherten Samen und nicht, wie vielfach für den Menschen angenommen wird, die Samenblasen. Nach neueren Untersuchungen ist es überhaupt zweifelhaft, ob die wenigen Spermatozoen, die bisweilen dort bei Sektionen angetroffen werden, nicht erst post mortem hineingelangen. Selbst wenn diese Befunde einwandfrei sind, ist die Menge der gefundenen Spermatozoen viel zu gering, um die Behauptung, die Samenblase sei ein Reservoir, gelten lassen zu können. Dafür spricht ferner der häufige Befund beim Menschen, daß der Ausführungsgang der Samenblasen und der Ductus ejaculatorius getrennt auf dem Colliculus seminalis münden [ANGEL und WATRIN<sup>2)</sup>], dieselben Verhältnisse, die bei den verschiedensten Säugern beschrieben werden, bei denen dann ebenfalls die Samenblasen frei von Spermatozoen gefunden werden [AMANTEA<sup>3)</sup>]. Die Aufgabe der Samenblasen ist die eines Sekretionsorgans, und zwar soll das Sekret das Ejaculat voluminöser machen [BOETTCHER<sup>4)</sup>] und gleichzeitig eine Gerinnung des dünnflüssigeren Prostatasekrets herbeiführen [CAMUS und GLEY<sup>5)</sup>], so daß

<sup>1)</sup> LOTT: Anatomie und Physiologie des Cervix uteri. Erlangen 1871.

<sup>2)</sup> ANGEL und WATRIN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 236. 1920.

<sup>3)</sup> AMANTEA: Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. Bd. 29, S. 366. 1921.

<sup>4)</sup> BÖTTCHER: Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 45. 1920.

<sup>5)</sup> CAMUS und GLEY: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 84, S. 259. 1921; Bd. 87, S. 207. 1922.

der Erguß auch zähflüssiger wird. Interessant ist der Hinweis MEISENHEIMER<sup>1)</sup> in diesem Zusammenhange, daß bei vielen Tierarten das Sekret der Samenblasen erst am Ende der Ejaculation in die weibliche Scheide gelangt und dort eine Gerinnung des Ejaculats erzeugt, so daß ein Pfropf, eine Art Verschuß der Scheide erzeugt wird, der erst nach einiger Zeit wieder in Lösung geht oder als solcher abgestoßen wird.

Nach den Untersuchungen AIGNERS<sup>2)</sup> erscheint es auch unwahrscheinlich, daß im Ductus epididymus selbst die Fortbewegung des Samens durch Flimmerhaare erfolgt, da er die als solche gedeutete Zellfortsätze als Sekretfäden ohne Eigenbewegung ansieht. Wir müssen uns also vorstellen, daß jenseits der Coni vasculosi der Transport des Samens durch den Nachschub der neugebildeten Massen vom Hoden her erfolgt bis, falls keine Entleerung stattfindet, Vas deferens und Ampulle prall gefüllt sind.

Über die eigentliche, ruckweise folgende Entleerung des Samens selbst besteht anscheinend noch keine einheitliche Anschauung, wenn man die darüber veröffentlichte Literatur vergleichend zusammenstellt. Daß es sich bei diesem Vorgang um eine Muskelkontraktion handeln muß, geht schon aus dem Bau des Samenleiters hervor, der beim Menschen eine gut ausgebildete äußere und innere Schicht von Längsmuskulatur hat, zwischen die eine dickere Schicht Ringmuskulatur eingelagert ist. Diese dicke Muskelschicht gibt dem Vas deferens beim Menschen eine derbe Konsistenz. Ältere Autoren beschreiben nun im Tierversuch bei elektrischer Reizung des isolierten Ganges peristaltische Bewegungen, welche die Herausbeförderung des Samens dem Transport anderer Exkrete gleichsetzen würde [beim Kaninchen und der Katze von BUDGE<sup>3)</sup> beobachtet]. LOEB<sup>4)</sup> sah beim Kaninchen, ebenso wie FICK<sup>5)</sup> beim Hunde aber keine Peristaltik, sondern nur eine Verkürzung des gesamten Vas deferens, und dasselbe schließlich berichten KOELLIKER und VIRCHOW vom Menschen<sup>6)</sup>. Auch NAGEL<sup>7)</sup> konnte beim Kaninchen keine Peristaltik sehen; die angeblich wurmartigen Bewegungen waren nur Verkürzungen des vielfach gewundenen und durch Bindegewebe zusammengehaltenen Samenleiters. Auch die Messungen des Volumens vermittels eines Schreibhebels zeigte ihm, daß die Verkürzung gleichmäßig und nicht peristaltisch erfolgen muß. Wenn wir diesen letzteren Versuch zu Grunde legen, können wir uns von der Bewegung des Samenleiters im Moment der Ejaculation die gleiche Vorstellung machen wie von einem Gummischlauch, der auseinandergezogen war, und der sich plötzlich beim Nachlassen des Zuges verkürzt, dicker wird und sein Lumen verringert, nur mit dem Unterschiede, daß im letzteren Falle die Verkürzung passiv durch ein Nachlassen des Zuges erfolgt, während sie beim Samenleiter aktiv ist durch gleichzeitige Kontraktion der Längs- und Ringmuskulatur. Diese Bewegung, die auch die Wand der Ampulle mit umfaßt, preßt den Samen durch den Colliculus seminalis in die Harnröhre. Aus vergleichend anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Gründen (s. MEISENHEIMER l. c.) ist anzunehmen, daß das Sekret der Samenblasen erst kurze Zeit nach dem eigentlichen Sperma, das durch die Sekrete der Nebenhoden und der Schleimhaut des Vas deferens verdünnt ist, ausgestoßen wird. Es trifft dann mit dem letzten Teil das Prostatasekrets zusammen, bringt dieses zur Gerinnung und bildet so einen festeren Pfropf, der das dünnflüssigere Sperma vor sich hertreibt.

1) MEISENHEIMER: Geschlecht und Geschlechter. Bd. I, S. 275. Jena 1921.

2) AIGNER: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Mathem.-naturw. Kl. Bd. 109. 1900.

3) BUDGE: Arch. f. pathol. Anat. Bd. 15, S. 115.

4) LÖB: Arch. f. Anat. u. Physiol., Abt. Physiol. Jg. 1856, S. 473.

5) FICK: Zitiert nach NAGEL auf S. 73.

6) KOELLIKER und VIRCHOW: Arch. f. mikr. Anat. Bd. 2, S. 423. 1852.

7) NAGEL: Arch. f. Anat. u. Physiol., Suppl.-Bd. 1905.

Die Fortbewegung der kombinierten drei Sekrete nach der Ausstoßung aus dem Colliculus seminalis, der während der Erektion ebenfalls geschwollen ist, in der Harnröhre erfolgt in dieser durch die Kontraktion der quergestreiften Muskulatur und zwar der Musculi bulbocavernosi (oder Musc. ejaculator semini): ischiocavernosi, der Transversi peronei superficialis und profundis und des Sphincter membranaceae (s. Pars membranacea urethrae, s. Henlescher Sphincter). Daß der letztere in besonderem Zusammenhange mit der Sexualfunktion steht, geht schon daraus hervor, daß er nach Kastration und außerhalb der Brunstperiode von verschiedenen Forschern als atrophisch beschrieben wird [WALKER<sup>1</sup>), GRIFFITHS<sup>2</sup>)].

Die Austreibung des Ejaculats aus der Harnröhre haben wir uns ähnlich vorzustellen wie den Transport im Vas deferens: durch die Kontraktion der

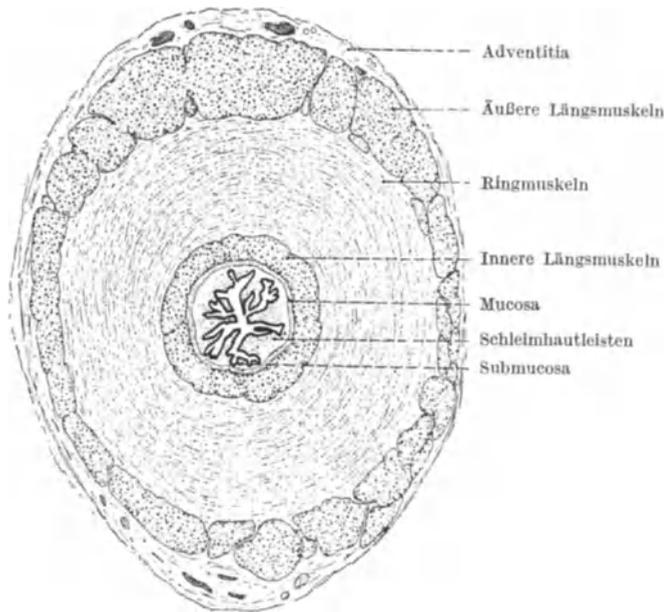


Abb. 328. Querschnitt durch die Pars descendens des Ductus deferens eines dreißigjährigen Mannes. (Nach NAGEL.)

erwähnten Muskel wird die Harnröhre plötzlich verkürzt und verengt und so die Flüssigkeit herausgespritzt; auch hier haben wir keine peristaltischen Bewegungen vor uns, sondern plötzliche ruckweise Kontraktionen, die meistens unregelmäßig hintereinander erfolgen.

Während der Ejaculation und vorher bei starker Erektion ist es unmöglich, Harn willkürlich zu entleeren. Die Ursache ist ein reflektorischer Verschuß des Sphincter vesicae, der im Röntgenbilde beobachtet werden kann [ZEISSL und HOLZKNECHT<sup>3</sup>)] und nicht, wie irrtümlich von älteren Forschern angenommen wurde, der Verschuß der Harnröhre durch den geschwollenen Colliculus seminalis. Erektion und Ejaculation können unabhängig voneinander verlaufen: In Fällen

<sup>1</sup>) WALKER: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Jg. 1899, S. 343.

<sup>2</sup>) GRIFFITHS: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 28. 1893—1894.

<sup>3</sup>) ZEISSL und HOLZKNECHT: Wiener med. Blätter Jg. 1902, Nr. 10.

von Spermatorrhöe erfolgt die Samenabsonderung rhythmisch mit periodischen Kontraktionen, die aber schwächer als in der Norm verlaufen, und ohne Erektion. Ejaculation kann ferner durch sexuelle Erregungen ohne das Vorhandensein von Sperma ausgelöst werden; ich habe die Berichte von Vollkastraten (Spätkastration), die kohabitationsfähig waren, aber nur Prostata und Samenblasensekret sezernierten. Die Ejaculation verlief in periodischen Kontraktionen wie beim normalen Manne. Schließlich mögen noch jene Fälle von Prostataatrophie erwähnt werden, in denen Ejaculation von Sperma mit Samenblasenflüssigkeit erfolgte, um einen weiteren Beweis dafür zu geben, daß der Vorgang als solcher nicht durch einen mechanischen Reiz der angesammelten Flüssigkeit ausgelöst wird, sondern in den meisten Fällen zentral reguliert ist.

**Geschlechtstätigkeit  
und Geschlechtsbeziehungen.**

## Vorbemerkung.

Die Einsicht der Unmöglichkeit isolierter Betrachtung des Physischen und des Psychischen wächst in unserer Zeit immer mehr. Nicht zuletzt hat sich die Erkenntnis der untrennbaren Zusammengehörigkeit beider gerade beim Studium jenes Gebietes ergeben, das wir als „Geschlechtstätigkeit und Geschlechtsbeziehungen“ überschrieben haben.

Hier war es daher notwendiger als in den meisten anderen Abschnitten unseres Handbuches auch der psychischen Betrachtungsweise Raum zu geben. Kommt in der allgemeinen Übersicht KRONFELDS die Untrennbarkeit des Physischen und Psychischen einleuchtend zum Ausdruck, so ist die Einstellung der Verfasser der weiteren Kapitel den psycho-physischen Problemen gegenüber eine so verschiedenartige, daß teils die rein psychische Betrachtungsweise, teils aber auch die mehr somatisch-physische in den Vordergrund gerückt wird. Die Vielfältigkeit der Auffassungen und der starke Widerstreit der Meinungen auf jedem dieser beiden Hauptgebiete machten es von vornherein unmöglich, im Rahmen unseres Handbuchs *alle* Richtungen zu Worte kommen zu lassen. Dem einen erscheint in den Perversionen und Abnormitäten nur das „Erlebnis“ maßgebend und alles soll aus der „Verdrängung“ besonders der „Minderwertigkeitsgefühle“ stammen, dem anderen ist die angeborene Konstitution und namentlich die endokrine Konstellation das wesentlich Entscheidende auch für psychische Abnormitäten. Zwischen diesen beiden Extremen suchen andere eine vermittelnde Einstellung zu gewinnen.

Wir hoffen, daß der gewählte Weg, wenigstens eine Reihe verschiedener Anschauungsrichtungen zu Worte kommen zu lassen, den Leser immerhin zu einer vertieften Auffassung des ganzen Problemkomplexes führen wird, auf dessen Bearbeitung heute die Physiologie und namentlich die Pathologie nicht mehr verzichten können.

Die Herausgeber:

A. BETHE · G. v. BERGMANN · G. EMBDEN.

# Allgemeine Übersicht über die psychophysischen Funktionen und Funktionsanomalien der Sexualität beim Menschen.

Von

ARTHUR KRONFELD

Berlin.

## Zusammenfassende Darstellungen.

HIRSCHFELD: Sexualpathologie. 3 Bde. Bonn 1917—1920. — KRONFELD: Sexualpsychopathologie. Leipzig u. Wien 1923. — MARCUSE: Handwörterb. d. Sexualwissensch. 2. Aufl. Bonn 1925. — MOLL: Handb. d. Sexualwissensch. 3. Aufl., 2 Bde. Berlin 1926.

1. *Die Eigenbeschaffenheit des Sexualsystems* drückt dem Individuum ihren Stempel in besonders tiefer und umfassender Weise auf. Von der sexuellen Prägung der Individualität lassen sich wissenschaftlich immer nur Einzelbeziehungen erfassen, ohne daß man jemals dem *Ganzen* nahekommt, als welches jedes Individuum durch seine Sexualität bestimmt wird. Dies Ganze der sexuellen Determination deckt sich mit dem Ganzen der Individualität, gesehen unter einem besonderen und eigenartigen Blickpunkt (MARCUSE).

Hinzu kommt, daß die Bedeutung der Sexualität für das Individuum nicht nur eine quantitativ schwankende ist; sondern mit der polaren Differenzierung des Sexualsystems tritt zugleich eine *psychophysische* Differenzierung der Gesamtpersönlichkeit nach zwei *qualitativ* polaren Richtungen ein — nämlich derjenigen der beiden Geschlechtstypen männlich und weiblich. Diese Geschlechtstypen fassen wir beim Menschen, unabhängig von jeder theoretischen Erklärung, im Sinne einer „Gestaltqualität“, eines „Gesamtcharakters“ (WERTHEIMER); ihre einzelnen Merkmale sind nicht, wie LENZ<sup>1)</sup> will, summierbare Teile derselben, sondern sind „Konstituentien“ (WERTHEIMER), die innerhalb dieses Ganzen an bestimmter Stelle stehen. Zergliederung und Erklärung freilich müssen den Ganzheitsbezug vernachlässigen; sie werden demzufolge mit Notwendigkeit einseitig. Erschwerend wirkt, daß der konkrete Einzelfall den reinen Typus immer nur annäherungsweise — mehr oder weniger — verwirklicht; voll genügt es ihm niemals. So sind Männlichkeit und Weiblichkeit Grenzbegriffe von immer nur approximativer konkreter Erfüllung.

Unabhängig von dieser konkret-individuellen Realisierung oder Realisierbarkeit geht die wissenschaftliche Beschreibung von der polaren Entgegensetzung der beiden reinen Geschlechtstypen selber, als zweier Grenzbegriffe,

---

<sup>1)</sup> LENZ: Die krankhaften Erbanlagen des Mannes und die Bestimmung des Geschlechts beim Menschen. Jena 1912.

aus und beschreibt ihre individuellen Ausprägungen in psychophysischer Hinsicht. Sie beschreibt sie an ihren vereinzelt, herausgelösten Konstituenten, unter der Fiktion, als ob diese ihre summierbaren, aufzählbaren Merkmale wären. Wichtiger als die reine Abbildung der psychophysischen Sexualfunktionen und Stigmen „als“ männlich oder „als“ weiblich, ist es, die Streuung, die Variationsbreite der psychophysischen Sexualfunktionen festzustellen und daraus die Heuristik der Erklärungsmöglichkeiten zu gewinnen. Dies ist der Sinn etwa der HIRSCHFELDSchen Zwischenstufentheorie — und das Bleibende an ihr, auch wenn ihre Erklärungsgesichtspunkte verfrüht oder verfehlt sind.

2. Wir haben Grund zu der Annahme, daß die Sexualität des Menschen in ihren psychophysischen Funktionen *genotypisch präformiert* ist<sup>1)</sup>. Alle Analogien aus der Biologie und Vererbungswissenschaft der Sexualfaktoren sprechen in dieser Richtung. Und wenn es auch gewagt ist, die bei Arthropoden abgeleiteten Vererbungsmodi der Sexualfaktoren kritiklos auf den Menschen und die höheren Säugetiere zu übertragen — wovor erst unlängst HAECKER<sup>2)</sup> gewarnt hat — und wenn wir auch noch keinerlei cytologische Befunde einschlägiger Art mit Bezug auf die Geschlechtschromosomen des Menschen besitzen — der Fall von GUYER<sup>3)</sup> ist bestritten und wenig einwandfrei —: so legt doch insbesondere die genealogisch-statistische Bearbeitung der geschlechtsabhängigen und geschlechtsgebundenen Erbmerkmale beim Menschen, insbesondere der Vererbungsmodus von Krankheitsdispositionen, wie gewissen Formen der Farbenblindheit, neurotischen Muskeldystrophie, Sehnervendegeneration, Hämophilie usw., nahe, anzunehmen, daß auch beim Menschen eine genotypische Regel der Geschlechtsdetermination stattfindet: die Heterozygotie des männlichen Geschlechts („Drosophilatypus“). Der aus diesen Beobachtungen herleitbare Schluß, jene Krankheitsdispositionen nun aber etwa als abhängige Sexualmerkmale zu betrachten (LENZ u. a.), geht über das Ziel hinaus. Das Auftreten dieser Krankheiten ist zwar an den Vererbungstypus männlicher Sexuszeichen in hoher Korrelation gebunden, nicht aber umgekehrt das Auftreten männlicher Sexualcharaktere in hoher Korrelation an das Bestehen dieser Krankheitsdispositionen.

3. Mit dem Augenblick, wo wir die *genotypische Determination der Geschlechtsmerkmale* und der psychophysischen Sexualfunktionen anerkennen, vermehrt sich die Problematik, anstatt sich zu verringern. In welchem Ausmaße wirkt diese genotypische Sexualdetermination? Welche *anderen Determinanten* der sexuellen Gestaltung treten hinzu? In welchem Sinne haben wir das Recht, von *sexueller Konstitution* des menschlichen Individuums zu sprechen? Bei der ungeklärten Sachlage besteht heuristisch das volle Recht dazu, die determinierende Wirkung genotypischer Sexualfaktoren auf die morphologische Sexualgestalt des menschlichen Individuums so weit und so umfassend wie möglich auszuspannen. Widerlegbar ist diese heuristische Leitlinie der Forschung nicht. Aus ihr ergibt sich mit zwingender Konsequenz die Berechtigung, morphogenetische Fehlbildungen der Sexusmerkmale, und ebenso psychophysische Funktionsanomalien der Sexualität, durch erbkonstitutionelle Präformationen zu deuten, als *Intersexe* in einem ganz weiten Sinne — so wie dies MATHES<sup>4)</sup> auch tatsächlich für sämtliche weiblichen Habitusformen versucht hat. Allein diesem einseitigen Radikalismus stehen doch gewichtige Bedenken entgegen. In einem

1) Siehe dieses Handbuch Bd. 17, S. 901ff.

2) HAECKER: Pluripotenzerscheinungen. Synthetische Beiträge zur Vererbungs- und Abstammungslehre. Jena 1925.

3) GUYER: Accessory chromosomes in Man. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 19. 1910.

4) In HALBAN-SEITZ' Handb. d. Biol. u. Pathol. d. Weibes. Berlin 1924.

noch nicht voll abschätzbaren Umfang entfließen sexuelle Determinanten im Tierreich *epigenetischen* Faktoren; und das ist auch unter der Siegesherrschaft der Vererbungstheorie in der modernen Zoologie doch nicht völlig in Vergessenheit geraten<sup>1)</sup>. Nachdem die experimentelle Zoologie die Bedeutung der gegenseitigen Determination der Teile bei der Ontogenese in so überwältigender Weise dargetan hat, wird man diesen epigenetischen Faktor auch für die Gestaltung der Sexualstigmata nicht ausschalten dürfen. Er wird in eine bestimmte Zusammenwirkung mit dem genotypischen Faktor mindestens bei bestimmten morphologisch-sexuellen Fehlbildungen zu setzen sein. Vielleicht sind die Halbseitenzwitter der Vögel aus einem derartigen Zusammenwirken — aus einer besonderen Koppelung genotypischer mit epigenetischen Faktoren — zu erklären. Auch die Stylopisierung von *Andrena*, die parasitäre Kastration von *Inachus* und verwandten Formen und viele andere Phänomene ähnlicher Art zeigen deutlich einen *epigenetischen sexualgestaltenden Faktor* am Werke. Dieser ist von den (gleich zu erwähnenden) endokrinen Determinanten der Sexualität noch zu unterscheiden. Seine Relation zu den genotypischen Geschlechtstheorien ist unbekannt. Es steht ferner nicht fest, ob auch beim Menschen neben den keimplasmatischen Determinanten der Sexualität derartige determinative Potenzen des Soma anzunehmen sind. Und auch sonst ist für die einzelnen Spezies, bei denen die Tatsache epigenetischer Sexualfaktoren kaum bestreitbar ist, gänzlich unbekannt, mit welcher Stärke diese jeweils in den prospektiven Potenzen der Somazellen liegen und wie ihre Wirkungskurve innerhalb der ontogenetischen Differenzierungsdauer zeitlich absinkt. Die Frage der potentiellen Bisexualität des Soma, die häufig mit einer gewissen Kühnheit für das ganze Reich des Lebendigen bejaht wird, ist bis jetzt nur artgemäß zu entscheiden. Als erwiesen ist lediglich anzunehmen, daß neben den genotypischen Sexualfaktoren des Keimplasmas noch epigenetische Sexualdeterminanten bestehen. Von diesen aber sind lediglich die *endokrinen* beim Menschen bis zu einem gewissen Grade erforscht.

4. Die mannigfaltigen Gründe, aus denen sich konstitutionelle Besonderheiten mit den funktionellen Beschaffenheiten des *endoglandulären Apparates* verknüpfen, können hier übergangen werden. Die Tatsache der Verknüpfung hat dazu geführt, daß die neuere Forschung dazu neigt, die endokrine Formel mit dem Wesen der individuellen Konstitution praktisch zu identifizieren [BRUGSCH<sup>2)</sup>] — obwohl dies theoretisch seine Bedenken hat. Neben den Merkmalen des morphologischen Habitus hängen ganz besonders *funktionelle Leistungsanomalien* auf allen Gebieten des Stoffwechsels und des Körperhaushalts, des Kreislaufs und der Sekretionen, der Innervationen und der Muskelzustände vom endokrinen Apparat ab; und dies trifft auch in einem noch nicht übersehbaren Maße für das psychische Verhalten, insbesondere für die Stigmatisierung in affektiver und triebmäßiger Hinsicht zu [CANNON<sup>3)</sup>, CENT<sup>4)</sup>, EWALD<sup>5)</sup> u. a.]. Auch für die individuelle Entwicklung der *Sexualität* in funktioneller Hinsicht besteht diese Abhängigkeitsbeziehung vom Blutdrüsenapparat. Klinisch und experimentell läßt sich der Einfluß der Hypophyse, der Epiphyse, des Interrenal-systems, der Thymus und der Schilddrüse zeigen, sowie die Wechselbeziehungen,

<sup>1)</sup> Zusammenstellung darüber bei KRONFELD: Handb. d. Biol. d. Person, Bd. III. Berlin 1926.

<sup>2)</sup> BRUGSCH: Innere Sekretion. In KRAUS-BRUGSCH' Spez. Pathol. u. Therap. innerer Krankh. Bd. I. Berlin 1915.

<sup>3)</sup> CANNON: Some relations between the emotions and glands of internal secretions. Endocrinology Bd. 2. 1918.

<sup>4)</sup> CENT: Cervello e funzioni materne. 2 Bde. Torino-Genova 1922.

<sup>5)</sup> EWALD: Temperament und Charakter. Berlin 1924.

die zwischen diesen Drüsen einerseits und der Keimdrüse andererseits bestehen. Jede dieser Drüsen bewirkt, bei Funktionsstörungen, neben den allgemeinen Ausfallserscheinungen noch besondere Vorbedingungen für die abwegige Entwicklung der Sexualfunktionen. Indem bezüglich der Einzelheiten auf die zuständigen Abschnitte dieses Werkes verwiesen wird, sei hier nur kurz das Gesamtergebnis zusammengefaßt. Der Ausfall der *Epiphyse* hat vorzeitige Geschlechtsreife und prämaures Sexualverhalten zugleich mit geistigem Zurückbleiben zur Folge. Bei Epiphysentumoren mit Substanzzerstörung ist vorzeitiges Wachsen der Geschlechtsteile beschrieben worden. Sie scheint also hemmend auf die Entwicklung der Geschlechtsfunktionen zu wirken [MARBURG<sup>1</sup>], [FRANKL-HOCHWART<sup>2</sup>], [HOFSTÄTTER<sup>3</sup>]]. Ähnlich scheint die *Thymus* zu wirken. Durch Exstirpation derselben ließ sich prämaure Hodenreife und -hyperplasie erzielen [ASCHNER<sup>4</sup>]]. Ihre Persistenz bedingt vielfach Symptome des Infantilismus (Status thymicus); und zwar nicht nur in allgemeiner, sondern auch in sexuellen Hinsicht [KRONFELD<sup>5</sup>]]. Komplizierter ist die Einwirkung der *Hypophyse* auf die Sexualfunktionen. Entfernt man bei Ratten die Hypophyse, so tritt Hypogenitalismus ein; verfüttert man sie, so entsteht sexuelle Frühreife [GOETSCH<sup>6</sup>]]. Klinische Befunde bei Hypophysenerkrankungen lassen sich etwa dahin zusammenfassen, daß funktionelle Störungen des Vorderlappens zu Riesenwuchs mit Hypogenitalismus und Symptomen des psychischen Infantilismus führen [BRISSAUD<sup>7</sup>]]. Gewisse Störungen des Hinterlappens bewirken die hypophysäre Form der *Dystrophia adiposogenitalis*. Nach Akromegalie und ebenso nicht selten nach hypophysärer Fettsucht stellt sich Trieblosigkeit und Impotenz ein. Tumoren des Vorderlappens haben in mehreren Fällen die Funktionen der Keimdrüsen zum Verschwinden gebracht; nach der Entfernung des Tumors nehmen die Keimdrüsen ihre Funktion wieder auf. Die Hypophyse vergrößert sich nach Geschlechtsdrüsenausfall oder nach Kastration und in der Schwangerschaft. Vermutlich vereinigen sich also in den hormonalen Funktionen der Hypophyse neben den sexuell indifferenten Hormonen von der bekannten Allgemeinbedeutung noch solche von sexuell wesentlicher Art; unter ihnen sind sowohl hemmende als fördernde Wirkungen auf die Keimdrüsenfunktionen trennbar — ebenso aber wirken die Keimdrüsenfunktionen offenbar hemmend auf diejenigen hormonalen Funktionen der Hypophyse, die wir als sexuell different auffassen. Die *Nebennierenrinde* ist ebenfalls von einer noch nicht voll geklärten hormonalen Wirkung auf die sexuellen Merkmalsbildungen. Sie scheint innere Sekrete zu liefern, welche nach Kastration eine Ersatzfunktion für die ausgefallene Geschlechtsdrüse übernehmen, mindestens in formativer Hinsicht. Bei Tumoren des Nebennierensystems und bei Versprengungen desselben (*Struma aberrans*) treten unter Umständen neben allgemeinen Wachstumsänderungen vorzeitige Geschlechtsmerkmale auf, und zwar in der Regel heterologe<sup>8</sup>). So fand MARCHAND eine Wuche-

<sup>1</sup>) MARBURG: Neue Studien über die Zirbeldrüse. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 23. Wien 1920.

<sup>2</sup>) FRANKL-HOCHWART: Über die Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 37. 1909.

<sup>3</sup>) HOFSTÄTTER: Ergebnisse und Aussichten der experimentellen Zirbelforschung. Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 37. 1917.

<sup>4</sup>) ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918.

<sup>5</sup>) KRONFELD: Über psychosexuellen Infantilismus. Leipzig u. Bern 1921.

<sup>6</sup>) GOETSCH: The influence of pituitary feeding upon growth and sexual development. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 27. 1916.

<sup>7</sup>) BRISSAUD: Über Infantilismus und Feminismus. Münch. med. Wochenschr. 1906; Gigantisme. Rev. neurol. 1904.

<sup>8</sup>) Literatur (MARCHAND, MATHIAS usw.) vgl. SPEHLMANN: Über Nebennierenrinde und Geschlechtsbildung. Arch. f. Frauenkunde u. Konstitutionsforsch. Bd. 10. 1924.

rung der Nebennierenrinde bei weiblichem Hermaphroditismus. MATHIAS stellte systematisch die Fälle zusammen, in denen plötzliche einschneidende Veränderungen oder Umschläge der sexuellen Gestalt vor sich gingen. Immer knüpften sich solche an Geschwülste oder Wucherungen der Nebennierenrinde. Sie traten in verschiedenen Altersstufen zutage. Vor Eintritt der Geschlechtsreife bestanden die Folgen entweder in sexueller Frühreife oder in gegengeschlechtlicher Entwicklung des Genitales. Bei reiferen Individuen hingegen erlosch die Keimdrüsenfunktion, und es bildeten sich gegengeschlechtliche allgemeine und sekundäre Geschlechtsmerkmale heraus. KRABBE und KOHN nehmen an, daß die Geschwulstzellen der Nebennierenrinde sowohl embryologisch als auch hormonal dem Mark der fetalen Keimdrüsen, besonders der testiculären, gleichen, und erklären auf diese Weise die geschilderte Wirkung derselben.

Am bedeutsamsten für die Determinierung der Sexualfunktionen sind die Beobachtungen, welche in bezug auf die endokrinen Keimdrüsenfunktionen gemacht worden sind. Diese Beobachtungen, über die an anderer Stelle dieses Werkes ausführlicher berichtet wird, ergeben eine weitgehende Abhängigkeit in der Geschlechtsdifferenzierung des Soma und des psychosexuellen Verhaltens von den inkretorischen Funktionen der Keimdrüse. Freilich bestehen noch vielerlei Unklarheiten und Gegensätze im einzelnen — zwischen den tierexperimentellen Untersuchungen einerseits, den klinischen Bildern der Konstitutionspathologie andererseits. Streit aber besteht nicht mehr über die Tatsache der endokrinen Keimdrüsenfunktion, sondern lediglich über ihre Lokalisierung und deren histologische Basis, sowie über die Strenge ihrer antagonistischen Geschlechtsspezifität, ihr Ausmaß und ihre Wirkungsweise. In bezug auf letztere nimmt ein Teil der Forscher [HALBAN<sup>1)</sup>] einen protektiven, ein anderer Teil [LIPSCHÜTZ<sup>2)</sup>] einen direkt formativen Charakter an.

5. Aus dieser kurz skizzierten Sachlage ergeben sich *zwei heuristische Gesichtspunkte*. Der erste derselben geht dahin, psychophysische Funktionsanomalien der Sexualität soweit als möglich aus funktionellen Störungen im Zusammenspiel der endokrinen Drüsenfunktionen zu erklären. Eine hormonale Bedingtheit der Störungen der sexuellen Triebrektion (Impotenz), des sexuell-psychischen Verhaltens (Sexualneurosen) und der Triebrichtung (Perversionen) zu unterstellen, ist denn auch in der Tat zur heuristischen Leitlinie einer Forschungsrichtung geworden. Ohne die Einseitigkeiten dieser Einstellung zu verkennen, so dürfte sich gegen ihre Berechtigung grundsätzlich kein Widerspruch ergeben.

Ein zweiter Gesichtspunkt ergibt sich aus der Forderung, die endokrinen Determinanten der Sexualität auf die genotypischen Geschlechtsfaktoren heuristisch soweit als möglich zurückzubeziehen. Es ist die Forschungseinstellung, die zu ihrer Leitlinie macht, die gestaltende Wirkung der genotypischen Geschlechtsfaktoren durch die Schaffung und Regulierung des hormonalen Systems als der phänotypisch-primären „dynamischen Konstitutionsformel“ zu denken. In der experimentellen Biologie sehen wir derartige Bestrebungen am Werke, wenn etwa GOLDSCHMIDT<sup>3)</sup> bei seinen Bastardierungsversuchen der Lymantriavarietäten eine quantitative Valenzabstufung der Geschlechtsfaktoren zu-

<sup>1)</sup> HALBAN: Die Entstehung der sekundären Geschlechtscharaktere. Wien. klin. Wochenschr. 1903.

<sup>2)</sup> LIPSCHÜTZ: Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 207 u. 208. 1925.

<sup>3)</sup> GOLDSCHMIDT: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920. Dort auch Literatur.

grunde legt und nunmehr annimmt, daß berechenbare zeitliche Verschiebungen der allgemeinen Differenzierungsdauer einerseits, der hormonal regulierten sexuellen Differenzierungsdauer andererseits die Folgen wären, aus denen sich der Grad der Intersexualität bestimmt. GOLDSCHMIDT hat auch die Beobachtungen BALTZERS über die Geschlechtsbestimmung von *Bonellia*, die Beobachtungen PFLÜGERS, der HERTWIG-Schule und WITSCHIS über die sexuelle Differenzierung lokaler Froschrassen, und sogar die Beobachtungen an Bienen von CUENOT, BRESSLAU u. a., nämlich die vielumstrittene Züchtung von Drohnen aus Weibcheneiern durch die Fütterung der Larven, im Sinne dieses Schemas zu deuten versucht. Für die menschlichen Hermaphroditismen ist ihm ASCHOFF-ZUCKER<sup>1)</sup> auf diesem Wege teilweise gefolgt. Hier aber erheben sich sachliche Bedenken. Erstens nämlich sind die Geschlechtschromosomenverhältnisse weder bei *Bonellia* noch bei den Froschrassen mit den züchterisch abgestuften Valenzmengen der GOLDSCHMIDT'schen Versuche zu vergleichen; bei den Bienen liegen sie überhaupt einzigartig (Homogameteie beider Geschlechter). Zweitens sind die tatsächlichen sexualgestaltenden Faktoren bei diesen Fällen doch unverkennbar epigenetische, bei den Froschrassen die Außentemperatur, bei *Bonellia* und bei den Bienen die Ernährung. Und auch die Verhältnisse bei menschlichem Hermaphroditismus weisen, auch in ZUCKER'S eigener Darstellung, auf eine ganze Reihe von Determinanten hin, die mit den genotypischen Geschlechtstfaktoren auch nicht das Mindeste zu tun haben. Und wenn man sich die oben skizzierten endokrinologischen Beobachtungen über die sexuelle Determination beim Menschen zu eigen macht, so erweist es sich als ein Irrtum, anzunehmen, daß Anomalien in den hormonalen Funktionen durchaus *nur* an solche der genotypischen Geschlechtstfaktoren gekoppelt seien. Letztere kennen wir nicht; aber fast alle Dysfunktionen z. B. der Hypophyse, der Schilddrüse usw. sprechen *gegen* solche einseitige Annahme: die Bedingungen ihres Eintritts, ihre pathologisch-physiologische Artung, ihr klinisches Bild. Bestünde eine derartige Koppelung, so müßten diese endokrinen Störungen geschlechtsgebunden vererblich sein, was nicht der Fall ist. Wenn also auch heuristisch berechtigt ist, die „endokrine Formel“ einer individuellen Konstitution, sofern die Sexuszeichen davon abhängen, auf genotypische Faktoren zurückzuführen, so ist dies doch tatsächlich nicht möglich und steht insbesondere mit vielen abnormen Befunden in Widerspruch. Bestimmt man den Begriff der Sexualkonstitution beim Menschen wenigstens teilweise durch die sexuellen Determinanten seines endokrinen Status, so liegt in dieser Bestimmung, daß *epigenetische* Momente in den Begriff der Sexualkonstitution hineingenommen werden müssen. Wir haben die Zusammenwirkung der endokrinen Drüsen sowohl im allgemeinen als auch in sexuell-determinierender Hinsicht nicht bloß als erbkonstitutionell vorgebildet, sondern — gerade auch für die Anomalien des sexuellen Habitus — als epigenetisch modifiziert aufzufassen. Für den Begriff der Sexualkonstitution wandelt sich also das Konstitutionsmoment in seinen Merkmalen: an Stelle genotypisch-erblicher Präformation treten in einem nicht übersehbaren Ausmaß epigenetisch-dynamische Faktoren.

6. Zusammenfassend läßt sich hiernach über den *Begriff der Sexualkonstitution beim Menschen* sagen: 1. die Sexualkonstitution fällt nicht mit den sexuellen Determinanten der Erbkonstitution zusammen. 2. Die hormonale Fundierung der individuellen Sexualkonstitution stellt sich als ein teilweise genotypisch präformiertes, teilweise epigenetisch-dynamisches Moment dar. Dies gilt be-

<sup>1)</sup> ZUCKER: Die Ausbildung der Geschlechtscharaktere und ihre Beziehung zu den Keimdrüsen. Hrsg. v. ASCHOFF. Bonn 1925.

sonders von den konstitutionell-hormonalen Grundlagen *anomaler* Sexualfunktionen in psychophysischer Hinsicht. 3. Die Abgrenzung beider Faktoren innerhalb der individuellen Sexualkonstitution ist so lange nicht möglich, als nicht einerseits genaue Erblichkeitsuntersuchungen sexueller Anomalien vorliegen, andererseits die Reihe epigenetisch-modifizierender Bedingungen heuristisch erschöpft ist. Beiden Aufgaben hat die Forschung bisher erst in den allerersten Anfängen genügt. 4. Die hormonale Dynamik, soweit sie an die genotypischen Geschlechtsfaktoren gekoppelt ist, ist nicht die einzige dynamische Koppelung, durch welche Erbanlagen in sexueller Hinsicht determinierend wirken. Neben den endokrinen Fehlbildungen der Sexualgestaltung stehen dysontogenetische und dysplastische von anderer genotypischer Rückbeziehbarkeit. Man denke etwa an die deskriptiven Einteilungen des Hermaphroditismus beim Menschen [v. KEUSSLER<sup>1</sup>) und HOEPKE<sup>2</sup>].

Für das Verständnis des individuellen Sexualverhaltens ist es hiernach notwendig, den Konstitutionsbegriff in *dynamischem* Sinne umzugestalten. Die Hineinbeziehung grundlegender Faktoren aus der individuellen Ontogenese widerspricht ihm nicht, sofern es sich wirklich um epigenetische und nicht nur um ROUXSche Realisierungsfaktoren handelt.

7. Aus den experimentellen und klinischen Befunden über die endokrinen Bedingungen der sexuellen Gestaltungen folgt zunächst das Vorkommen einer hormonal bedingten *konstitutionellen Intersexualität*; ihre Grade und Ausprägungsweisen kann man sich somatisch und funktionell abgestuft denken. Im Sinne dieses Gedankenganges liegt die Hypothese, derzufolge zwischen der gleichsinnigen Ausprägung aller körperlichen und seelischen Merkmale als männlich oder als weiblich sich eine fließende Übergangsreihe von Zwischenstadien denken läßt, innerhalb deren *einzelne Merkmalskomplexe im gegengeschlechtlichen Sinne entwickelt* werden. Diese Hypothese, die Zwischenstufenlehre HIRSCHFELDS, ist von diesem Forscher zur Erklärung gerade der funktionellen Sexualanomalien besonders herangezogen worden. HIRSCHFELD unterscheidet konstitutionelle gegengeschlechtliche Varianten *morphologischer* Sexuszeichen primärer und sekundärer Art, ferner solche des *psychosexuellen* Verhaltens, ferner solche des *nichtsexuellen psychischen* Verhaltens. Sie alle sind Spielformen intersexueller Konstitutionsvarianten. An dem tatsächlichen Vorkommen solcher intersexueller Konstitutionstypen kann nach dem reichen klinischen Material ein Zweifel nicht mehr bestehen. Heuristisch ist berechtigt, bei den in Frage kommenden körperlichen und psychischen Sexualanomalien in jedem Falle gegengeschlechtlicher Abweichung einen derartigen konstitutionellen Faktor intersexueller Art zu unterstellen. Die Ausschließlichkeit dieses Erklärungsprinzips ist allerdings nicht haltbar.

8. Neben dieser Reihe intersexueller Konstitutionstypen hat uns die endokrine Forschung noch eine zweite Reihe biologischer Korrelate aufgezeigt, welche zur Entwicklung sexueller Dysfunktionen in psychophysischer Hinsicht eine spezifische Grundlage liefern können. Man kann diese sehr verschiedenartigen konstitutionellen Stigmatisierungen unter dem Sammelbegriff der *dysglandulären Infantilismen* [BRISSAUD<sup>3</sup>), SCHÜLLER<sup>4</sup>), PERITZ<sup>5</sup>)] zusammenfassen. Die endokrine

1) v. KEUSSLER: Über einige Fälle von Hermaphroditismus usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67. 1920.

2) HOEPKE: Über Begriff und Einteilung des Hermaphroditismus. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 71. 1924.

3) BRISSAUD: De l'infantilisme myxœdémateux. Nouv. Iconogr. d. l. Salpêtr. 1897. L'infantilisme vrai, desgl. 1907.

4) SCHÜLLER: Über Infantilismus. Münch. med. Wochenschr. 1907.

5) PERITZ: Der Infantilismus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 7. 1911.

Stigmatisierung führt hierbei zu einem Bestehenbleiben kindlicher oder jugendlicher Entwicklungszüge über ihre sonstige Dauer hinaus. Es entsteht eine hormonal bedingte *Hemmung in der Reifeentwicklung* bestimmter Körperbaumerkmale und auch bestimmter psychischer und psychosexueller Entwicklungsstadien. Die Gründe dieses abnormen Zusammenwirkens der Blutdrüsen sind recht mannigfaltige, und so gibt es eine vielseitige Typik der Infantilismen, und zwar der *partiellen* Infantilismen monoglandulären oder polyglandulären Ursprungs. Sieht man von den dystrophischen Infantilismen, die den Übergang zu den angeborenen Defekten bilden, ab, so ist seit BRISSAUDS Entdeckung des dysthyreotischen Infantilismus eine ganze Reihe endokriner Infantilismen aufgestellt worden. Über manche Frage herrscht noch nicht volle Einigkeit, z. B. inwieweit der Eunuchoidismus (SOUQUES, PERITZ), der Riesenwuchs mit genitaler Hypoplasie (PERITZ, ASCHNER) und andere hypophysäre Typen als Infantilismen aufzufassen seien. Wo wir aber bestimmte Störungen des Wachstums, bestimmte Ausfallserscheinungen der Keimdrüsenfunktion und ein bestimmtes psychisches Gesamtverhalten finden, werden wir diesen Begriff der konstitutionellen Reifehemmung anwenden. Partielle Infantilismen weisen nur denjenigen Teil der einschlägigen Symptome auf, der ihrer spezifischen neuroglandulären Disposition entspricht. Im Hinblick auf psychosexuelle Anomalien, die dieser Konstitution entstammen, ist der *psychosexuelle* Infantilismus aufgestellt worden (HIRSCHFELD, KRONFELD). Das psychosexuelle Verhalten, so verschiedenartig es deskriptiv sein mag, wird darin bestehen, daß der Aufbau der Sexualität in verschiedenen Werdestadien unterbrochen und gehemmt ist; und die Ursachen dieser Hemmung liegen in konstitutionellen Entwicklungsstörungen. Wenn FREUD, vom psychologischen Standpunkt aus, in *jeder* sexuellen Triebanomalie einen Infantilismus sieht, so liegt dem zwar eine psychogenetische, aber nicht die hier gemeinte konstitutionspathologische Fundierung zugrunde; insofern ist FREUDS Auffassung einseitig und sie überspannt den Begriff des Infantilismus. Das psychosexuelle Verhalten allein ist für die Annahme dieser Konstitutionsgrundlage nicht ausschlaggebend. Aber es ist in diesen Fällen verknüpft mit infantilistischen Körperbauzeichen, mit Wachstumsanomalien, geringem Schädelumfang, hypophysären und gonadischen Stigmen. Man findet ungleich große Keimdrüsen, Kryptorchismus, Hypospadie, beim weiblichen Geschlecht Unterentwicklung der Gebärmutter usw. Nicht selten verbinden sich diese Merkmale mit den eigentlichen Entartungszeichen. Auch das psychische Bild ist ein mehr oder weniger infantiles, wie es ANTON<sup>1)</sup> und DI GASPERO<sup>2)</sup> geschildert haben. Die Abgrenzung desselben von den Schwachsinnformen und Psychopathien kann überaus schwierig sein.

9. Eine weitere Reihe von konstitutionellen Determinanten des Sexualverhaltens, wenigstens in abnormer Richtung, entstammt der *psychiatrischen Forschung*. Diese lehnte die Erklärung sexueller Funktionsanomalien aus den bisherigen Konstitutionsgrundlagen zum Teil ab. Sie glaubte allgemeine *psychopathische* Momente und insbesondere die *Degeneration* im Sinne von MOREL und MAGNAN als ausreichende Erklärung festhalten zu sollen. Erst neuerdings ist auch die Psychiatrie dazu übergegangen, die unklaren und dehnbaren Begriffe der Psychopathie und Degeneration in psychischer Hinsicht durch bestimmtere, erbbiologisch und konstitutionspathologisch besser umschriebene Typen psychophysischer Stigmatisierung zu ersetzen. Nur soweit das psychosexuelle Verhalten in Frage kommt, seien diese Forschungen angedeutet: dem asthenischen Typus,

<sup>1)</sup> ANTON: Über Formen und Ursachen des Infantilismus. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 43. 1906.

<sup>2)</sup> DI GASPERO: Der psychische Infantilismus. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 43. 1906.

gewissen asthenisch-athletischen Mischtypen und verschiedenen dysglandulären Typen des Körperbaues ordnen sich sowohl erbbiologisch als auch deskriptiv in hoher Korrelation bestimmte ins abnorme gehende Trieb- und Temperamentsgrundlagen zu [KRETSCHMER<sup>1</sup>), HOFFMANN<sup>2</sup>) u. a.]. Unter diesen „Schizothymen“ findet sich ein Schillern und eine Abweichungstendenz der psychischen Sexualität von der zielstrebigem wirklichkeitsnahen Bindung und Betätigung. Sie entspricht den mannigfachsten abnormen Erlebnisformen des Sexualtriebes. Und hierbei entsteht eine besonders enge Wechselwirkung zwischen dem seelischen Fundament der Gesamtpersönlichkeit und demjenigen der psychischen Geschlechtlichkeit. Beide weisen auf die gemeinsame abnorm-konstitutionelle Grundlage zurück. An dieser Stelle tritt die gesamte individuelle Psychogenese in eine doppelte Beziehung: zur besonderen Sexualentwicklung in funktioneller Hinsicht und zur beide gemeinsam fundierenden Erbkonstitution.

10. Diesen in sich verschiedenartigen konstitutionellen Stigmen erblicher und epigenetischer Art, deren Wirkung in die einheitliche Gestaltung der sexuellen Individualität konvergiert, entsprechen die *psychophysischen Funktionen der Geschlechtlichkeit* des Individuums als Ganzes, fallweise verschieden je nach Zusammentreffen und Zusammenwirken der konstitutionellen Faktoren. Den Inbegriff dieser psychophysischen Funktionen der Sexualität denken wir uns erfüllt durch das individuelle Verhalten auf folgenden Gebieten — bei deren trennender Aufzählung wir uns klar sein müssen, daß sie im konkreten Einzelleben fließend ineinander übergehen, sich wechselseitig beeinflussen und durchdringen, eben ein funktionelles Ganzes bilden und nur künstlich als summierbare Teile aufgezählt werden: a) diejenigen psychischen Dispositionen, Eigenarten und Funktionsweisen, die in hoher statistischer Korrelation zum Geschlecht stehen (die sog. *psychischen Geschlechtsunterschiede*); b) die triebhaft-geschlechtliche Einstellung: der *Geschlechtstrieb* und seine Ausgestaltung im individuell-seelischen Leben; c) die psychische Bearbeitung des *Selbsterlebens der Geschlechtlichkeit* und ihre individuellen Eigenarten.

Für jede dieser drei Gruppen der funktionellen Sexualität gibt es eine *Norm*, welche dem gesunden und artgemäßen sexuellen Konstitutionsfundament entspricht. Für jede gibt es eine variative Streuung größten Umfangs. Diese Streuungsbreite fällt letzten Endes mit der Verschiedenheit aller menschlichen Individuen überhaupt zusammen. Die Norm ist gleichsam der Zentralwert und die ihn umgebende Sphäre größter Dichtigkeit. Die Streuung ist nicht nur auf konstitutionelle Momente spezifischer Art zurückbeziehbar, sondern auch — und vielleicht in noch höherem Grade — auf soziale, regionäre, ethnische, traditionelle und kulturelle Milieuwirkungen, welche die einzelne Individualität mitgestalten. Die Herausarbeitung der *endogenen* und der *exogenen* Bedingungsreihen für die Entwicklung der Sexualfunktionen auf jedem der drei genannten Gebiete kann im Einzelfalle bis zur Unlösbarkeit schwierig sein; diese Schwierigkeit besteht bis zu einem gewissen Grade sogar generell.

11. Auf dem Gebiete der nichtsexuellen *psychischen Geschlechtsunterschiede* zeigt sich die genannte Schwierigkeit am stärksten. Ganz gewiß ist das psychische Verhalten der Geschlechtszugehörigkeit in weitem Umfang spezifisch zugeordnet; fraglich ist nur, ob der Grund dieser Zuordnung wirklich in der Sexualkonstitution beider Geschlechter liegt, also im biologischen Fundament, oder ob er den Individuen, bei an sich gleichen biologischen Dispositionen psychischer Art, an-erzogen und aufgeprägt wird, von den Gemeinschaftsformen, den Gemeinschafts-

1) KRETSCHMER: Körperbau und Charakter. 4. Aufl. Berlin 1925.

2) HOFFMANN: Vererbung und Seelenleben. Berlin 1922.

und Traditionswerten und der sozialen Ordnung. Die meisten psychischen Funktionen, welche in unserer Zivilisation bei beiden Geschlechtern verschieden sind, könnten lediglich von der sozialen und sexuellen Ordnung verschieden entwickelt worden sein, die beiden Geschlechtern in vieler Hinsicht eine gegensinnige Stellung zuweist, eine verschiedene Erziehung angeeignet läßt und sie auch hinsichtlich des sexuellen Verhaltens entgegengesetzt einstellt. Psychische Geschlechtsunterschiede wären hiernach Domestikationsprodukte. Ob aber nach Abzug aller Milieuwirkungen auf die psychischen Funktionen der Geschlechter noch besondere Reaktionsweisen geschlechtsspezifischer Art übrigbleiben, ist in den meisten Fällen zweifelhaft. Eine Fehlerquelle der Beurteilung liegt in der jeweiligen Geschlechtzugehörigkeit des einzelnen Beobachters.

Ein zentraler Unterschied beider Geschlechter in psychischer Hinsicht liegt in den *psychischen Funktionen der Mutterschaft* beim Weibe und ihrem Fehlen beim Manne. Die anlässlich der Aufzucht der Nachkommenschaft vom Weibe entwickelten affektiven Eigenarten und Reaktionsweisen gehen auf die Eigenbeschaffenheit des weiblichen Sexualsystems und auf in gewissem Umfang sogar lokalisierbare cerebrale Funktionen [CENI<sup>1</sup>)] zurück, sind also unabhängig von Milieueinflüssen angelegt. CENI unterscheidet zwei Gruppen solcher Funktionen: diejenigen des Muttertriebes und der Stillfähigkeit. Nach ihm ist der Muttertrieb der Vögel an bestimmte Regionen des frontalen und des occipitotemporalen Striatum gebunden; die Exstirpation des Ovariums beeinflußt deren Tätigkeit nicht. Aus operativen Versuchen an Hündinnen folgert CENI: sowohl Muttertrieb als auch Stillfähigkeit sind abhängig vom Gehirn. Ersterer ist lediglich an das Pallium gebunden; nach Enthirnung hört die Jungenpflege auf. Die gesamte Rinde scheint mitzusprechen; die psychischen Komponenten des Muttertriebes sollen an den Frontallappen, die sensorischen an den Occipitallappen gebunden sein. Eine Beziehung zum Ovarium besteht hier nicht; seine Entfernung vermag den vorhandenen Muttertrieb nicht zu beseitigen, auch wenn die Stillfähigkeit erlischt. CENI weist darauf hin, daß der Muttertrieb von den eigentlichen *psychosexuellen* Funktionen grundsätzlich zu trennen ist. Mag er auch in die Reihe der Funktionen gehören, die der Fortpflanzung dienen, so führt er doch sein Eigenleben in voller Unabhängigkeit von den geschlechtlichen Drüsen und Funktionen.

Die Funktionen der Mütterlichkeit führen beim Weibe nicht nur zu geschlechtsspezifischen Eigenarten der Erlebensweise, sondern sie setzen sich auch in eine Reihe affektiver, wertender und fühlender Reaktionsweisen um. W. LIEPMANN<sup>2</sup>) hat sie unter den Begriff des weiblichen Pansexualismus in psychischer Hinsicht zusammengefaßt und versteht darunter ausdrücklich, daß für den Ausbau der weiblichen Psyche die mütterlichen Instinkte die Führung übernommen haben. Mit der durch die Kultur bedingten Steigerung der Intelligenz nahm die triebhafte Bindung des Weibes an das Kind einen bewußten Charakter an; sie wurde zum Grundmotiv der Weiblichkeit und färbte die vorherrschende Richtung des weiblichen Interesses und Gefühlslebens. Der Mutter- und Pflegetrieb des Weibes trat nicht nur bei physiologischem Anlaß in Wirkung, sondern er zeigt sich während des ganzen Lebens. In ihm ist die Ausbildung der Gefühlsregion des Weibes begründet, seine Sorge für alles Schwache und Hilfsbedürftige [HEYMANS<sup>3</sup>)]. Aus ihm bilden sich das weibliche Mitgefühl, die feinere reaktive Empfänglichkeit und Gefühlsansprechbarkeit des Weibes, der Gefühlsaltruismus und die stärkere seelische Anpassungsfähigkeit.

1) CENI: Zitiert auf S. 777.

2) LIEPMANN, W.: Psychologie der Frau. Wien u. Berlin 1920.

3) HEYMANS: Die Psychologie der Frauen. Heidelberg 1910.

Hier könnte das biologische Fundament für die oft behauptete *stärkere Emotionalität des Weibes* liegen. DORNBLÜTH<sup>1)</sup>, MOEBIUS<sup>2)</sup>, THOMPSON<sup>3)</sup>, HEYMANS sehen in dieser angeblichen stärkeren Emotionalität des Weibes den grundlegenden psychischen Geschlechtsunterschied. Diese Behauptung wird jedoch durch THOMPSONS eigene experimental-psychologische Versuche durchaus nicht einwandfrei bestätigt; das gleiche gilt von den Zahlen HEYMANS', nach welchem 60% der Frauen gegen 46% der Männer vorwiegend emotiv reagieren. Das WIRTSche Verhältnis des Bewußtseinsumfangs zur Bewußtseins-helligkeit soll beim Weibe so beschaffen sein, daß einem engeren Bewußtseinsumfang eine um so stärkere Intensität des im Bewußtseins-Blickpunkt stehenden Inhalts entspräche. Die Bewußtseinsinhalte des Weibes treten mit großer Intensität auf; das sei ein Ausdruck der stärkeren Gefühlsbeteiligung im Gegensatz zur „männlichen Objektivität“. Bei experimenteller Nachprüfung sind die Grundlagen solcher Behauptungen recht zweifelhaft. Auch die Suggestibilität beider Geschlechter ist im Jugendalter nicht verschieden [DÜCK, SEASHORE, WOLF u. a.<sup>4)</sup>] — entgegen den meisten ärztlichen Angaben, nach denen die Frau suggestibler sei. Von allen solchen Behauptungen bleibt allein der allgemeine unbestimmte Eindruck übrig, daß das Weib gefühlsempfänglicher, gefühlsbeteiligter und von breiterer sensitiver Reaktionsfähigkeit ist. Aus LIPMANN<sup>5)</sup> Schulenquôte geht eine regere Phantasie der Mädchen gegenüber den Knaben hervor. Dem Mann eignen gröbere vitale und somatogene Triebe. Aber die vielfache schlagwortartige Behauptung einer schlechthin vorhandenen größeren „Emotionalität“ oder „Rezeptivität“ oder gar eines „Schwachsinn“ beim Weibe ist wissenschaftlich nicht berechtigt. Was MOEBIUS für einen „physiologischen Schwachsinn“ des Weibes hielt, ist inzwischen als Domestikationsergebnis der sozialen und Geschlechtsordnung erwiesen worden. GIESE<sup>6)</sup> u. a. glauben, ein verschiedenes Verhalten beider Geschlechter zur künstlerischen Produktion feststellen zu können. Die logischen und rationalen Momente, Originalität und Selbständigkeit wiegen beim Manne vor; beim Weibe überwiegt die Schilderung des Einzelerlebens, die Ichzentrierung, rührende oder romantische Momente. Die eigentlichen Stil- und Kunstformen sind vorwiegend männlichen Ursprungs. Der weiblichen Stilgestaltung haftet leichtere Gefälligkeit und Flüssigkeit an.

LIPMANN hat die Ergebnisse aller Autoren und eine in mehreren Ländern erfolgte umfangreiche Materialsammlung über psychische Geschlechtsunterschiede, die sich in der Schule äußern, statistisch ausgewertet. Als vorwiegend „männliche“ Funktionen werden angegeben: der optische Raumsinn, der Zeitsinn, die motorische Präzision, die Begabungen für Mathematik, Technik und Zeichnen, das frühere und drängende Erwachen der Sexualität. Knaben leisteten Besseres in den Einzeltests zur Intelligenzprüfung. Ihre Affektivität war ungeordneter, ihre Aufmerksamkeit war ablenkbarer. Mädchen hatten feinere taktile Empfindlichkeit, feinere Unterschiedsempfindlichkeit für Farben, größere Schnelligkeit der Wahlreaktion, lebhaftere Phantasie, eine stetigere Affektivität und eine konstantere Aufmerksamkeit. Groß waren die Geschlechtsunterschiede insgesamt nicht. LIPMANN stellt zusammenfassend fest: Die Geschlechtsunterschiede sind ihrer Größe und Sicherheit nach um *einen* Wert zentriert; sie sind

<sup>1)</sup> DORNBLÜTH: Die geistigen Fähigkeiten der Frau. Rostock 1897.

<sup>2)</sup> MOEBIUS: Über den physiologischen Schwachsinn des Weibes.

<sup>3)</sup> THOMPSON: Vergleichende Psychologie der Geschlechter. Würzburg 1905.

<sup>4)</sup> Literatur bei LIPMANN s. nächste Note.

<sup>5)</sup> LIPMANN, O.: Psychische Geschlechtsunterschiede. Ergebn. d. differentiellen Psych. 2 Bde., 2. Aufl. Leipzig 1924.

<sup>6)</sup> GIESE: Das freie literarische Schaffen bei Kindern und Jugendlichen. Beiheft der Zeitschr. f. angew. Psychol. Nr. 7. 1914.

um so seltener, je stärker sie von diesem Wert abweichen. Dieser zentrale Wert liegt in der Nähe der Differenz Null. Die zugunsten des männlichen Geschlechts sprechenden Ergebnisse sind zahlreicher und sicherer als die zugunsten des weiblichen Geschlechts ausfallenden. Die Überlegenheit des männlichen Geschlechts zeigt sich häufiger darin, daß Knaben im obersten Leistungsviertel stärker vertreten sind; eine Überlegenheit der Mädchen zeigt sich öfters darin, daß sie im untersten Leistungsviertel weniger zahlreich sind. Dementsprechend sind die Knaben in der mittleren Leistungshälfte in der Minorität: die *Intervariation* des männlichen Geschlechts ist also größer als die des weiblichen; es liefert eine größere Anzahl superiorer und inferiorer Fälle.

12. Der *Geschlechtstrieb* als Inbegriff derjenigen psychophysischen Funktionen, welche vornehmlich beim Vollzuge des Geschlechtsaktes auftreten, ist mindestens insofern biologisch unterbaut, als sein Bestehen und Auftreten an das Vorhandensein reifer oder reifender Keimdrüsen gebunden ist. Ob jedoch, über das bloße *Existieren* des Geschlechtstriebes hinaus, auch seine geschlechtsspezifischen *Qualitäten* und *Eigenarten* beim Manne und beim Weibe unmittelbar auf biologisch-konstitutionelle Wurzeln zurückreichen, ist für den Menschen schwer entscheidbar. Beim Tiere ist das sicherlich der Fall. Beim Menschen aber ist mit dem sexuellen Triebeschehen die allgemeine Affektivität des Individuums aufs innigste verschmolzen, und diese hängt von den affektiven Grundzügen der gesamten jeweiligen Persönlichkeit, ihren Anlagen und ihrem individuellen Entwicklungsgang ab. Vor allem sind es die Werthaltungsweisen des eigenen Ich, so wie sie dispositionell und vom Milieu bedingt festliegen, sowie aktuelle Selbstwertgefühle und andere Weisen des Ichgefühls, welche sich mit dem sexuellen Triebleben verbinden und eine außerordentlich bedeutsame, die ganze Persönlichkeit umfassende Wechselwirkung zwischen Selbsterleben und Trieberleben schaffen. Gerade in bezug auf diese Verflechtungen von psychischer Sexualität und Icherleben verhalten sich beide Geschlechter in unserer Kultur spezifisch verschieden, wobei aber diese Verschiedenheit lediglich durch Tradition und Erziehung, also vom Milieu her gesetzt wird. Eine zweite Reihe von Erlebnissen, die den Geschlechtstrieb überlagert, sind die Werterlebnisse in bezug auf den erstrebten sexuellen Partner, die zu den Phänomenen der Liebe hinzuzurechnet werden. Auch in ihnen wirkt sich die gesamte Individualität des Erlebenden aus, nicht etwa bloß seine biologische Geschlechtskonstitution. Biologisch bestimmte Geschlechtsdifferenzen des Triebes hat man darin erblicken wollen, daß der männliche Sexualtrieb von erhöhter äußerer Ansprechbarkeit und Bestimmbarkeit sei, während der weibliche eine vorwiegend endogen bestimmte Rhythmik aufwies. Aber dieser Feststellung wird vielfach widersprochen, ebenso einem supponierten Zusammenhange dieser psychischen Sexualperiodizität des Weibes mit den Brunsterscheinungen der Tiere. Fraglich ist ferner, ob die Stärke des Geschlechtstriebes bei beiden Geschlechtern differiert, und wenn ja, ob nicht die geringere Stärke des weiblichen Sexualtriebes auf die domestikatorischen Einflüsse der herrschenden Geschlechtsordnung zurückgeht. Die Kurve der einzelnen Geschlechtserregung soll ferner aus biologischen Gründen bei beiden Geschlechtern verschieden verlaufen: beim Weibe protrahiertes und ohne den steilen Abfall auf der Höhe des Orgasmus, der beim Manne bestehe. Solche Angaben sind unzuverlässig und kaum nachprüfbar. Das Erwachen des Geschlechtstriebes schien nach älteren Autoren im männlichen Geschlecht ein früheres zu sein als im weiblichen. Aber seit die Psychoanalyse Aufschlüsse über die vorpuberale Gestaltung des Geschlechtstriebes gegeben hat, ist diese Annahme zweifelhaft geworden. Das Erlöschen des Triebes fällt beim Weibe nicht, wie vielfach behauptet wurde, mit dem Klimakterium zu-

sammen; immerhin scheint es, zugleich mit der allgemeinen Involution, um einige Jahre früher zu liegen als beim Manne, bei welchem das 60. und die folgenden Lebensjahre in der Norm auch den Abschluß der Sexualität bedeuten.

Evident ist, daß die *Richtung* des Triebes bei beiden Geschlechtern entgegengesetzt differenziert ist, da jedes das andere erstrebt; und mit dieser Verschiedenheit werden auch verschiedene Erlebensweisen des Triebes bei beiden Geschlechtern gesetzt. Der männlichen Triebrichtung zum Weibe haften Intensionsqualitäten an, die den Trieb als werbende, fordernde, nehmende, unterwerfende, hinabblickende, besitzergreifende Tendenz zum Erlebnis bringen. Dem weiblichen Sexualverhalten entspricht erlebnismäßig eine hingebende, opfernde, aufblickende, sich unterwerfende Tendenz. Dem entspricht in unserer Kultur und auch bei den meisten primitiven Völkern ein aggressives, aktives Sexualverhalten des Mannes und ein passives des Weibes. Aber selbst für diese anscheinend unmittelpbarste psychische Geschlechtsdifferenz stimmt die Verallgemeinerung für alle Völker und Kulturepochen nicht mehr: im Matriarchat lagen die Verhältnisse wahrscheinlich umgekehrt [VAERTING<sup>1</sup>]. Immerhin dürften diese erlebnismäßigen Triebqualitäten in ihrer Entgegensetzung für die polare psychische Geschlechtsdifferenzierung primär wesentlich sein und unmittelbar in den biologischen Grundlagen der Geschlechtlichkeit wurzeln. Wie sehr sie auf die gesamte Psyche der Geschlechter zurückwirken, nicht nur in Erotik und Liebe, sondern innerhalb der Gemeinschaftsordnung überhaupt dem Individuum eine Frauenrolle oder eine Männerrolle auferlegen, wird an anderer Stelle erörtert<sup>2</sup>).

13. Die *psychische Bearbeitung des Selbsterlebens der Geschlechtlichkeit* ist beim einzelnen Menschen abhängig von der Eigenart dieser Geschlechtlichkeit, von seiner gesamten erlebenden und reagierenden Persönlichkeit und von den Traditionswerten des Milieus und der in ihm herrschenden Geschlechtsordnung. Biologische Sexualdeterminanten werden sich also nur indirekt und mittelbar darin äußern, insofern als sie Stärke und Art der psychischen Sexualität, des Triebes und der sonstigen Sexualdifferenzierung bestimmen. Im übrigen aber hängt diese Sphäre psychosexueller Persönlichkeitsgestaltung, so bedeutsam sie ist, nicht von den biologischen Sexualkomponenten ab, sondern einerseits von den seelischen Reaktionsdispositionen der jeweiligen Individualität, andererseits in umfassendsten Maße von Entwicklung, Schicksal und Kulturkreis des einzelnen, von seinen ethischen Normen, seinem geistigen Niveau, seiner sozialen Schicht. Für dieses Gebiet ist der *exogene*, insbesondere *soziale* Faktor von entscheidendem Einfluß. Begreiflicherweise verbleibt daher die Untersuchung der hier vorfindbaren Zusammenhänge, Typen und Strukturen fast gänzlich der Psychologie; der Psychoanalyse FREUDS und der Individualpsychologie ADLERS, aber auch der verstehenden Psychologie der DILTHEY-Schule, insbesondere SPRANGERS, und der Phänomenologie, insbesondere SCHELERS, sind hier wertvolle Einsichten zu verdanken.

14. Auf denjenigen drei Gebieten der funktionellen psychophysischen Geschlechtsdifferenzierung, deren normale Gestaltung soeben kurz skizziert wurde, bestehen nun *Anomalien* von einer bedeutungsvollen und aufschlußreichen Typik, und diese sollen im folgenden insoweit dargestellt werden, als sich eine Verknüpfung des psychischen Geschehens und funktionellen Verhaltens mit Anomalien der zugrunde liegenden konstitutionellen Sexualdeterminanten darin nachweisen läßt. Der weitere psychologische Ausbau dieser Anomalien wird dann

<sup>1</sup>) VAERTING: Neubegründung der Psychologie von Mann und Weib. 2 Bde. Karlsruhe 1923.

<sup>2</sup>) Vgl. ADLER: dieser Band S. 802.

von anderer Seite zur Darstellung gelangen (vgl. die Artikel von ADLER, REIS, ZAPPERT usw.). Dem herkömmlichen Sprachgebrauch folgend, bezeichnen wir die Anomalien des Geschlechtstriebes und des triebhaften Geschlechtsverhaltens als *Perversionen*, die Anomalien in der Verarbeitung des Selbsterlebens der Geschlechtlichkeit als *Sexualneurosen* — obwohl sich gegen beide Bezeichnungen und ihre begriffliche Bedeutung berechnigte Einwendungen ergeben insofern, als in einer jeden derselben Erscheinungen von verschiedenem Rang, verschiedener Genese und Struktur ganz äußerlich zu einer künstlichen Begriffseinheit zusammengefaßt werden. Für das erste Gebiet, die Anomalien der nichtsexuellen psychischen Merkmalsbildung beim Manne und beim Weibe, besteht eine vereinheitlichende Bezeichnung nicht.

15. Die *psychischen Geschlechtsunterschiede nichtsexueller Art* stehen schon *de norma*, wie gezeigt wurde, auf einer so wenig sicheren Grundlage, daß es überaus schwierig wäre, auf diesem Gebiet von *sexualbiologisch fundierten Anomalien* in typisierender Weise zu sprechen. Wenn z. B. auch feststeht, daß die mathematische Begabung in höherer Korrelation zum männlichen Geschlecht auftritt, so wäre es dennoch verfehlt, ihr Vorhandensein bei einem Weibe als gegengeschlechtlichen psychischen Einschlag, als Virilismus, zu deuten. Das gleiche gilt auch von affektiven Eigenarten: erhöhte Gefühlsansprechbarkeit und sensitive Reaktionsformen beim Manne sind nicht deshalb an sich schon ein Feminismus, weil sie in statistisch höherer Korrelation zum weiblichen Geschlechte auftreten. Von femininen oder virilen Einschlägen psychischer Art kann mit wissenschaftlicher Berechtigung nur dort gesprochen werden, wo das *Ganze* der psychischen Organisation in einer Weise strukturiert erscheint, welche der somatischen Geschlechtszugehörigkeit diametral widerspricht; insbesondere da, wo dieser Widerspruch zwischen körperlicher Geschlechtszugehörigkeit und seelischer Eigenart dem Subjekt selber erlebnismäßig als solcher bewußt ist. In diesem Sinne freilich kommen Feminismen des Mannes und Virilismen der Frau auf nichtsexuellem psychischen Gebiete nicht ganz selten zur Beobachtung. Sie brauchen nicht an Anomalien der sexuellen Triebrichtung gebunden zu sein — wenngleich dies das häufigere ist. Homosexuelle Frauen sind in der Regel psychisch viril, homosexuelle Männer in mehr als der Hälfte der Fälle mit femininen Einschlägen des Seelenlebens behaftet. Aber auch bei heterosexueller Triebrichtung finden sich Virilismen der psychischen Gesamthaltung bei Frauen, Feminismen der psychischen Gesamthaltung und ihrer Ausdruckstendenzen bei Männern. Hierher gehören als extreme Fälle die sog. Transvestiten. Es ist dabei schwer zu entscheiden, wieweit konstitutionelle Dispositionen diese Anomalien der psychischen Geschlechtsdifferenzierung fundieren, wieweit das individuelle Schicksal, Milieu und Entwicklung zu ihnen hinführen. Der letztgenannte Faktor spielt sicher eine große Rolle: die Berufstätigkeit der Frau und die Modeströmung züchten virile Einschläge; die Psychoanalyse und die Individualpsychologie ADLERS weisen deren individuellen Werdegang auf. Aber auch körperbaulich sind die mit solchen Einschlägen behafteten Typen in der Regel von der Norm der Männlichkeit oder der Weiblichkeit abweichend, z. B. in der Ausprägung der sekundären Sexuszeichen. Meist mischen sich intersexuelle Stigmen mehr oder weniger leichter Art mit hypoplastisch-infantilen Stigmen — etwa in der Entwicklung von Uterus und Ovarien beim Weibe —, und es findet sich häufig asthenischer Habitus oder Mischformen mit asthenisch-athletischen und dysglandulären Zeichen. Solche Virilismen oder Feminismen finden sich fast niemals ohne andere Merkmale seelischer Abartigkeit auf affektivem oder willentlichem Gebiet; ein großer Teil der mit ihnen Behafteten ist zugleich psychopathisch.

Wie wenig gesichert unsere Erkenntnis von dem Ineinandergreifen biologisch-konstitutioneller Radikale mit entwicklungsmäßig-psychologischen Faktoren auf diesem Gebiete ist, lehrt ein Fall meiner Beobachtung:

Zwei Geschwister mit Pseudohermaphroditismus masculinus, beide im Standesregister als Mädchen eingetragen und als Mädchen erzogen, kamen unabhängig voneinander zu mir; der ältere nach der Pubertät, völlig männlich fühlend, mit männlichen psychischen Eigenschaften, verlangte seine Umschreibung zum männlichen Geschlechte. Diese wurde ihm auf Grund des Befundes auch behördlich bewilligt. Einige Jahre später kam seine „Schwester“, die sich inzwischen mit einem Manne verlobt hatte und von ihrem Bräutigam auf ihren abnormen Genitalbefund hingewiesen war. Sie empfand völlig weiblich, ihre Psyche war durchaus weiblich differenziert. Körperbaulich waren sich beide Geschwister bis ins kleinste ähnllich; psychisch waren sie durchaus entgegengesetzt<sup>1)</sup>.

Bei mangelnder Geschlechtsentwicklung, z. B. beim *Eunuchoiden*, finden sich die von STERLING<sup>2)</sup>, H. FISCHER<sup>3)</sup>, PERITZ<sup>4)</sup> und KRISCH<sup>5)</sup> beschriebenen wohlcharakterisierten seelischen Ausfalls- und Schwächeerscheinungen nichtsexueller Art: geistige und willentliche Unselbständigkeit, Affektarmut, asoziales Verhalten. Bei Grenzfällen von der Asthenie zum Eunuchoid hin (Hochwuchs-Kümmerformen) sowie bei der Dystrophia adiposogenitalis in ihren vorpuberalen Formen findet sich ein größerer seelischer Formenreichtum [F. FRAENKEL<sup>6)</sup>], aber doch nach der Richtung des Eunuchoidismus hin tendierend. Diese Fälle jedoch betreffen insgesamt nur Männer; beim Weibe ist der reine Eunuchoidismus äußerst selten und praktisch nicht diagnostizierbar. Man kann daher über seine psychische Eigenart nichts aussagen. Umgekehrt sind die an die generativen Funktionen des Weibes gebundenen psychischen Alterationen der Schwangerschaft und Geburt, des Klimakteriums usw. sicherlich diesem allein vorbehalten; aber in ihrer symptomatischen Gestaltung weichen sie nicht von den symptomatischen Psychosen überhaupt ab, sind also nur ätiologisch geschlechtsspezifisch, nicht in ihrer Semiotik. So müssen wir uns wohl damit bescheiden anzuerkennen, daß zur Erklärung von Anomalien der seelischen Differenzierung im Sinne gegengeschlechtlicher Sexuszeichen die biologische Konstitution resp. ihre Anomalien nicht ausreicht; die gesamte psychophysische Individualität, ihr Schicksal, ihr Milieu und ihre Entwicklung wird heuristisch herangezogen werden müssen.

15. *Perversionen des sexuellen Triebes* motivieren in der Regel perverse Geschlechtshandlungen und Ausdruckserscheinungen; aber nicht immer. Ihre unmittelbare Kenntnis entstammt dem Erleben und den Selbstschilderungen der mit solch abnormem Triebleben behafteten Personen. Vor der Verwechslung von Tat und Motiv ist zu warnen.

Die *Abgrenzung* der abnormen Sexualtriebe von den normalen einerseits, von der allgemein-abnormen Triebhaftigkeit andererseits ist manchmal schwierig. Stehen die anomalen Triebe in psychologischer Verbindung mit genitalen Erregungen, so haftet ihnen ein sexueller Charakter an, wie sie sonst auch nach Qualität und Richtung beschaffen sein mögen. Aber das ist zuweilen nicht der Fall. Bei manchen Handlungen bestehen in ihrer Motivation nur unbestimmte und äußerliche Analogien zu den sexuellen Trieben; unter Umständen besteht

<sup>1)</sup> Ausführliche Mitteilung s. Handb. d. Biol. d. Person Bd. III. Berlin 1926.

<sup>2)</sup> STERLING: Klinische Studien über den Eunuchoidismus usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 16. 1913.

<sup>3)</sup> FISCHER, H.: Psychopathologie des Eunuchoidismus usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 50. 1919.

<sup>4)</sup> PERITZ: Über Eunuchoiden. Neurol. Zentralbl. 1910.

<sup>5)</sup> KRISCH: Die psychologischen Erscheinungen der Eunuchoiden. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 45. 1919.

<sup>6)</sup> FRAENKEL: Der psychopathologische Formenreichtum der Eunuchoiden. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 80. 1923.

überhaupt nur eine einzige Analogie: diejenige der allgemeinen Triebhaftigkeit. Hierher gehören z. B. die impulsiven Diebstähle der Frauen in der menstruellen Erregung. Man kann derartige Verhaltensweisen als perverse Äquivalente der Sexualität auffassen. Aber sie sind keineswegs immer mit einer sexuellen Note behaftet; es gibt solche mit den Merkmalen der Angst, des Zwanges usw. Ähnliche Schwierigkeiten bestehen für die Suchten, vor allem für den Cocainismus: das Lustmoment der Süchtigkeit rückt sie in die Nähe der Perversionen; das Gefühl der Ohnmacht, des Zwanges, des Kampfes gegen einen ichfremden Drang rückt die Suchten aber von den Perversionen ab und den Zwangszuständen nahe. Ebenso schwierig liegt die Abgrenzung gegenüber dem Triebe, Gegenstände, Denkmäler, Kleider zu besudeln; man rechnet diesen zu den Perversionen, ohne einen eigentlichen Rechtsgrund dafür zu haben. Endlich gibt es genitale Triebhandlungen, die dennoch wahrscheinlich nichtsexuell bedingt sind. So beobachtete ich einen Epileptiker, der während der ärztlichen Beratung in typischer, kurzer und tiefer Absenz sein Genitale herausholte.

Somit ist die psychologische Abgrenzung der eigentlichen perversen Sexualtriebe oftmals deskriptiv kaum möglich. Die Feststellung einer *im Triebvollzuge erlebten geschlechtlichen Lust*, so vage sie ist, bleibt das einzige Kriterium. Auch dies Kriterium aber versagt bei einzelnen Fällen, z. B. bei den unlustvollen Drangzuständen brunstartiger Natur, die gewisse „dromomanische“ Exhibitionisten schildern [A. LEPPMANN<sup>1</sup>]).

Nicht nur deskriptiv besteht eine kaum faßbare Vielfältigkeit des Erlebens und der Erscheinungen von perversen Sexualtrieben. Noch variabler ist die Stellung der perversen Sexualtendenzen im Rahmen der psychischen Individualität ihres jeweiligen Trägers. Ihre Zusammengesetztheit mit anderen seelischen Faktoren, insbesondere solchen der Eindruckssphäre und Vorstellungssphäre, des Ichbewußtseins und der Selbstwertgefühle — die Bewußtheit der Perversionseigung, ihre Stellung innerhalb der Affektivität, ihre Beziehungen zum Gesamt-erleben und Wollen sind fallweise andere. Oftmals ist nicht einmal sicher zu entscheiden, wieweit bei einem perversen Sexualtriebe Einfall oder Impuls, Drang oder neugierig-spielerisches Entgleisen vorliegt, wieweit eine verbreiterte Ansprechbarkeit auf sexuelle oder situative Reize — oder andererseits ein einleisiges Getriebenwerden. Oft bleibt unklar, wie tief der perverse Trieb in der Persönlichkeit wurzelt.

So stehen die perversen Sexualtriebe in verschiedenster Weise im Rahmen der Gesamtpersönlichkeit. Sie stehen aber auch in Persönlichkeiten von sonst ganz verschiedener Konstitution, psychopathologischer Typik und klinischer Zugehörigkeit. Man findet perverses Sexualverhalten bei Menschen, die sonst keinerlei seelische Abartigkeit aufweisen; man findet es ferner bei verschiedenen Typen neuropathischer und psychopathischer Abart. Häufig ist es bei Imbezillen, bei Hysterischen und bei sensitiven Typen. Dennoch scheint ein perverses Sexualverhalten zuweilen auch *unabhängig* von der Besonderheit der konstitutionellen Abart aufzutreten. Bisweilen treten Perversionen auf im Verlaufe von hypomanischen Episoden, schizophrenen Schüben und im Beginn dementiver organischer Gehirnprozesse, besonders bei der senilen Demenz. Ihr Auftreten ist ferner unabhängig vom geistigen Niveau, von der Kulturschicht, der sozialen Zugehörigkeit und der Rasse. Man findet Perversionen manchmal völlig isoliert und ohne eine daneben bestehende Möglichkeit normalen Sexualverhaltens. Man findet sie aber auch neben normalem Sexualverhalten, und zwar entweder

<sup>1</sup>) LEPPMANN, A.: Über einige ungewöhnliche Fälle von Exhibitionismus. Berl. klin. Wochenschr., 1912.

beziehungslos oder in einer Art von psychologischer oder habitueller Koppelung. Man findet ferner mehrere perverse Triebe beim gleichen Menschen, sogar entgegengesetzte, z. B. sadistische und masochistische, homosexuelle und heterosexuelle — entweder in verschiedenen Lebensphasen oder auch simultan. Leichte Trieberreglichkeit und breite Triebansprechbarkeit mit vielfältigen Perversionen steht hart neben monosymptomatischer Überwertigkeit einer einzigen sich stets gleichbleibenden Perversion.

So war es bisher nicht möglich, die Perversionen anders zu klassifizieren als nach der ganz äußerlichen Richtungsgebundenheit und nach den Ausdrucksformen in äußerer Handlung. Weder nach der psychologischen Struktur noch nach der Psychogenese, noch nach der charakterologischen Stellung in der Gesamtpersönlichkeit ließ sich eine Einteilung durchführen. Am ehesten wäre denkbar, die Perversionen nach ihrer *konstitutionellen* und *klinischen* Zugehörigkeit zu ordnen: in solche auf *infantilistischer* Grundlage, auf *intersexueller* Grundlage, auf *degenerativ-schizoider* Grundlage, auf *organisch-dementiver* Grundlage. Aber aus einer jeden dieser verschiedenen Grundlagen vermag ein deskriptiv völlig *gleichartiges* perverses Sexualverhalten hervorzugehen; und auch *ohne* diese Grundlagen treten perverse Neigungen auf. Man muß daher schon bei den äußerlichen Einteilungen verbleiben, bei denen selbst die übliche Terminologie eine recht zufällige und unzulängliche ist. Anomalien der psychosexuellen Ausdrucksform (Perversiones in actu) sind z. B. Sadismus, Masochismus und Exhibitionismus. Anomalien der vorstellungsmäßigen Bindung und Richtung des Sexualtriebes (Perversiones in objecto) sind Homosexualität, Fetischismus, Pädophilie usw. Andere Perversionen, wie Kleptomanie, Suchten, erotische Hyperfixationen, Onanie, Frigidität und Hypersexualität bilden Übergänge zu allgemeinen psychopathischen Phänomenen, die sich auch nichtsexuell äußern, und insbesondere zu sexuellen Neurosen, Hysterismen und pathologisch-reaktiven Entwicklungen.

16. Die Psychogenese der Perversionen ist keine einheitliche. Die gleiche Perversion kann bei verschiedenen Individuen verschiedener psychogenetischer Herkunft sein. Dennoch gibt es einige Gesichtspunkte, unter denen man die *Genese der Perversionen* zu erfassen vermag. Eine genetisch wirksame Rolle spielen *exogene* Momente in den Formen der Verführung und der psychischen Induktion. Dieser exogene Faktor trifft freilich keineswegs für alle Perversionen in gleicher Weise zu. Er ist um so mächtiger, je fruchtbarer der Boden ist, auf den er wirkt. Lebhaft und breite Ansprechbarkeit und Erreglichkeit unausgereifter Sexualtendenzen, verbunden mit erhöhter psychophysischer Labilität, bildet eine solche Grundlage. Hierzu tritt steigend erhöhte psychische Leitbarkeit und situative oder suggestive Beeindruckbarkeit, starke Phantasieerregbarkeit bei gehemmtem Ausdrucksvermögen, Unsicherheit, Schüchternheit, Neigung zu psychischen Abspaltungen, verstärkte Erlebnismachwirkung bis zur affektiven Dauerfixation. Also eine ganze Skala von speziellen und allgemeineren psychischen Dispositionen — und zwar solchen, die in Kindheit und Jugend vorwiegen, in einer Lebensphase, in welcher der Geschlechtstrieb seine Entwicklung noch nicht beendet hat und auch das seelische Allgemeinverhalten noch nicht verfestigt und ausdifferenziert ist. In dieser vorpuberalen Zeit besitzt der Erlebnisfaktor eine besondere Nachwirkung auch auf sexuellem Gebiete. So bildet sich die „assoziative“ Perversion. Eine schwierige Pubertät, Sexualverdrängung und Onanie befestigen sie und bauen sie oft phantastisch aus. FREUD hat das sexuelle Trauma der Infanzzeit als wichtige Determinante für die Gestaltung einer Perversion wie einer Neurose nachgewiesen. Bei Psychopathen der verschiedensten Typik liegen die geschilderten psychischen Verhältnisse in

besonderer Bereitschaft, vor allem die vertiefte Erlebniswirkung oder die gesteigerte Suggestibilität und Leitbarkeit. Jugendliche Psychopathen sind also am meisten zu einer perversen Sexualität disponiert. Beim Erwachsenen ist die Neubildung perverser Triebe durch exogenen Einfluß viel seltener; psychopathische Onanisten von schizothymem Typus neigen noch am ehesten dazu.

Diese exogenen Momente sind zwar für die tatsächliche Entstehung und für die inhaltlich phantastische Gestaltung sexueller Perversionen bedeutsam; entscheidend aber ist für die Möglichkeit ihrer Bildung der *dispositionelle Faktor*. Er ist schon beim normalen Kinde und gesteigert bei den psychopathischen Konstitutionen vorhanden, er äußert sich auch bei dementivem Persönlichkeitsabbau z. B. in der senilen, paralytischen und (in seltenen Fällen) epileptischen Demenz. Hierher mag man auch sein Auftreten in schizophrenen Schüben rechnen. In besonders enger und spezifischer Weise zeigt er sich bei den intersexuellen Stäten, aus denen vielfach Homosexualität, Sado-Masochismus und Transvestitismus hervorgehen. Dieser *endogenen* Bedingungsreihe entsprechen vielfach Konstitutionsmomente, wie sie weiter oben beschrieben wurden.

FREUD<sup>1)</sup> hat die Perversionen als psychosexuelle Primitivismen aufzufassen versucht, die bei ungenügend ausdifferenziertem sexuellen Triebleben oder bei einem Abbau desselben manifest werden. Phylogenetisch frühe Teiltriebe der Sexualität gelangen in der ontogenetischen Entwicklung bereits auf frühkindlicher Stufe zu besonderer Bereitschaft, zur „Fixation“. Ihre Überwertigkeit entsteht durch die frühkindlichen Eindrücke, welche die individuelle Sexualkonstitution aktualisieren. Fehlentwicklungen der psychischen „Libidoorganisation“ sind die Folge; und so persistieren infantile Teiltriebe der werdenden Sexualität und bilden den Keim der späteren Perversion. Diese Ansicht hat die gesamte psychoanalytische Erfahrung zur Stütze. Aber sie verschiebt den Ursprung der Perversionen ins Konstitutionelle — und zwar in einen Begriff von Konstitution, der in der übrigen Wissenschaft nicht üblich ist. FREUD setzt nämlich als biologisches Datum eine bisexuelle Disposition des einzelnen Menschen voraus. Ferner aber setzt er voraus, daß die Sexualität eigentlich aus selbständigen Teiltrieben bestehe, aus deren späterer Verdrängung, Verwandlung und Zusammenfassung die endgültige normale Sexualität sich erst aufbaue. Diese Teiltriebe, die späteren Perversionen, sind das genetisch Frühere, für die Sexualität Konstitutionelle; die normale Sexualität ist etwas ihnen gegenüber Sekundäres. FREUD stellt also eine umgekehrte Rangordnung der sexuellen Triebfaktoren auf, als die Physiologie und Konstitutionsforschung wahrscheinlich machen. Die Perversionen werden so nicht erklärt, sondern werden selber zu Erklärungsgründen des Normalen.

Auch der Gegner der FREUDschen Lehre wird so weit mit FREUD mitgehen, daß er den Boden perverser Triebneigungen in einer mangelnden Herausbildung mit erhöhter Verwandelbarkeit sowohl des psychosexuellen als auch des allgemein-seelischen Verhaltens suchen wird. Diese Kennzeichen aber besitzt in erster Linie das primitive und infantile psychische Leben. Nicht nur FREUD, sondern auch KRAEPELIN<sup>2)</sup> neigt daher dazu, die Perversionen als psychische Infantilismen aufzufassen. Ein Beleg für diese Auffassung könnte sein, daß man bei primitiven Völkern fast überall ein pervereses Sexualleben antreffen kann, unbeschwert durch Schamschranken und oftmals kultisch und symbolisch-

<sup>1)</sup> FREUD: Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie. 5. Aufl. Leipzig u. Wien 1922.

<sup>2)</sup> KRAEPELIN: Lehrbuch der Psychiatrie. 8. Aufl., 4 Bde. Leipzig 1909—1915.

magisch ritualisiert [STOLL<sup>1</sup>), FEHLINGER<sup>2</sup>), REITZENSTEIN<sup>3</sup>), RÓHEIM<sup>4</sup>), RANK, SILBERER].

Somit scheint in dieser Primitivität, in diesen Infantilismen das gemeinsame Radikal zu liegen, das auf Grund verschiedenster Konstitutionsanomalien in gleicher Weise zum Durchbruch gelangt und perverse Triebgestaltungen fundiert. Die Spezifität solchen Zusammenhanges zwischen psychosexueller Infantilität und Perversion mag eine abstufbare sein. In vielen Fällen genügen allgemeinpsychische Dispositionsanomalien, um eine perverse Sexualität festzulegen. Andererseits bringen bestimmte Konstitutionsvarianten, insbesondere dysglanduläre, eine erhöhte Bereitschaft primitiver Reaktionsdispositionen mit sich: dafür besteht seit LOMBROSO eine große Fülle von Belegen gerade auch auf nicht-sexuellem Gebiete, insbesondere durch die Forschungen im Psychogeniegebiet [JANET, BIRNBAUM, KRETSCHMER<sup>5</sup>)] und durch die neueren Untersuchungen in der Schizophrenie [BLEULER, SCHILDER, KRONFELD, STORCH<sup>6</sup>)]. Die Primitivismen der Sexualität brauchen hier keine Ausnahme zu bilden.

17. In wirklich spezifischer und psychologisch nicht vermittelter Weise wächst eine entsprechende Triebperversion (*Homosexualität*) vor allem aus intersexuellen Konstitutionsvarianten heraus. Natürlich gilt dies nicht etwa von jeder Homosexualität. Die Erblichkeitsverhältnisse der Disposition zur Homosexualität sind noch nicht genügend untersucht<sup>7</sup>). Eine ältere Arbeit v. RÖMERS fand ein familiäres Auftreten der Homosexualität in 25%, eine solche HIRSCHFELDS in 23,2%. POLL-K. WOLFF fanden in 113 Familien, in denen ein homosexueller „Typus inversus psychosomaticus“ auftrat, 70% mit nur einem Behafteten, 30% mit mehr als einem Behafteten. Und zwar kam die Homosexualität vor bei Geschwistern in 23 Fällen, bei Onkel und Neffe in 10 Fällen, bei Geschwisterkindern in 5 Fällen. Sehr selten war sie bei Vater und Sohn. Statistische Bearbeitung nach WEINBERG ergab, daß es sich um zygotisch festgelegte Valenzverhältnisse im Sinne der GOLDSCHMIDT-CORRENSchen Erbgeln der Intersexualität handeln muß. Monohybridismus ist auszuschließen; zwei mendelnde Gene unabhängiger Art müssen zusammenwirken, um die Erbdisposition zur Homosexualität zu erzeugen. Auch aus normalen Eltern können daher intersexuelle Nachkommen entstehen; ein besonderer Belastungsfaktor für Homosexualität existiert nicht. PILTZ, KRONFELD und HOFFMANN<sup>8</sup>) haben vollständige Ahnentafeln familiärer Homosexualität in mehreren Fällen erhalten. Eine Erbbeziehung zu schizophrenen und schizothymen Anlagen wurde deutlich. Aus einem großen Material von W. WOLF<sup>9</sup>) ergibt sich eine deutliche Dominanz der allgemeinen Disposition, intersexuelle Merkmale zu vererben; virile Züge bei Frauen, feminine Züge bei Männern wiegen phänotypisch in den verschiedensten Erscheinungsweisen in der Blutsverwandtschaft vor. Körperbaulich läßt sich etwas Ähnliches beobachten. Relativ häufig findet man beim männlichen Homosexuellen feminine Stigmen und Einschläge; das

<sup>1</sup>) STOLL: Das Geschlechtsleben in der Völkerpsychologie. Leipzig 1890.

<sup>2</sup>) FEHLINGER: Das Geschlechtsleben der Naturvölker. Leipzig 1921.

<sup>3</sup>) REITZENSTEIN im Handwörterb. von MARCUSE s. o.

<sup>4</sup>) ROHEIM: Das Selbst. Imago Bd. 7. 1921. Nach dem Tode des Urvaters. Ebenda Bd. 9. 1923.

<sup>5</sup>) Zusammenfassende Darstellung bei KRONFELD: Psychotherapie. 2. Aufl. Berlin 1925.

<sup>6</sup>) Zusammenfassende Darstellung bei STORCH: Das archaisch-primitive Erleben und Denken der Schizophrenen. Berlin 1922.

<sup>7</sup>) Literatur vgl. KRONFELD im Handwörterb. von MARCUSE s. o.

<sup>8</sup>) Literatur bei HOFFMANN: Vererbung und Seelenleben. Berlin 1922.

<sup>9</sup>) WOLF, W.: Noch unveröffentlichte Materialsammlung von Ahnentafeln homosexueller Probanden.

Verhältnis von Schulter- und Beckenbreite, die Behaarung von Gesicht und Schamberg, der Turgor der Haut, die Fettverteilung ist in der Richtung des Femininen verschoben. KRETSCHMER<sup>1)</sup> hat darauf hingewiesen, daß in den Körperbauzeichen der Homosexuellen gewisse Affinitäten bestehen zu denjenigen der Schizothymiker und Schizoiden. Es wiegen also asthenische und asthenisch-dysglanduläre Stigmen und Formen im Körperbau der Homosexuellen statistisch vor. WEIL<sup>2)</sup> hat an einem großen Material männlicher und an einem kleineren Material weiblicher Homosexueller nachgewiesen, daß die Länge der Extremitäten im Verhältnis zur Gesamtlänge erhöht ist. Das Maßverhältnis nähert sich dem des echten Eunuchoids; es steht etwa in der Mitte zwischen der normalen Proportion der VIERORDTSchen Maße gesunder Menschen und den für das Eunuchoid geltenden Verschiebungen.

WEIL schildert beim Manne zwei häufige Typen: eine mehr asthenisch-eunuchoid Form, langbeinig, knabenhaft mit femininen Einschlägen und spärlicher Rumpfbehaarung, und eine robustere Form asthenisch-athletischer Mischung. Wesentlich seltener sind stärkere dysglanduläre Abweichungen, vereinzelte heterologe Geschlechtscharaktere, wie Frauenbrust beim Manne oder Bärtigkeit beim Weibe, oder wirklich abnorme monoglanduläre Typen, besonders dysthyreotischer und thymischer Status infantilis. Beim gesunden Vollmanne und Vollweibe kommt die WEILsche Proportion nach diesem Autor kaum jemals vor.

18. Bei den *übrigen Perversionen* kann man sehr häufig infantilistische Merkmale im Habitus und im psychischen Verhalten wenigstens vereinzelt auch außerhalb der Perversion feststellen. Ihre Stärke und Ausprägung schwankt natürlich, aber wenn man darauf achtet — was bisher viel zu selten geschah —, werden sie kaum je völlig vermißt. Man kann diese infantilistischen Entwicklungshemmungen bei Perversionen natürlich als Stigmen der Entartung betrachten. Dann muß man die Entwicklungs mißbildungen, die Entwicklungshemmungen und die Entartungen der Entwicklung als drei verschiedene Typen abnormer Konstitutionseinflüsse auf eine perverse Sexualität noch voneinander zu unterscheiden versuchen.

Wie sich auf diesem Fundamente die einzelnen Perversionen aufbauen, ist Sache *psychogenetischer* Erforschung. Hier ist die Entwicklung der gesamten Einzelpersönlichkeit, ihre Stellung zum eigenen Ich und zur sozialen Umwelt von Kind an mit psychologischen Mitteln in Rechnung zu stellen. Die Gesichtspunkte, nach welchen dies zu geschehen vermag, sind mannigfaltige; die Psychoanalyse FREUDS und die Individualpsychologie ADLERS haben hier wertvolle Erkenntnisse vermittelt — wenngleich diese beiden hochverdienten Forschungsrichtungen ihre eigenen heuristischen Prinzipien wohl überspannen, ohne dem konstitutionellen und dispositionellem Fundament, welches ja außerhalb der psychologischen Betrachtung liegt, genügend Rechnung zu tragen. Gewisse Gesichtspunkte dieser psychogenetischen Typik einzelner Perversionsrichtungen werden an anderer Stelle dieses Bandes von A. ADLER entwickelt.

19. Die dritte Gruppe von Anomalien der psychosexuellen Funktionen ist diejenige, bei welcher die Verarbeitung der erlebten Geschlechtlichkeit im ganzen oder im einzelnen abartig erfolgt. Man nennt die abartigen Weisen der seelischen Reaktion auf Sexuelles zusammenfassend *Sexualneurosen*. Sowohl ein normalgestaltetes als auch ein perverses sexuelles Triebleben kann zu abartiger seelisch-reaktiver Verarbeitung führen. Die leitenden Gesichtspunkte der Erfassung und Ordnung der hier bestehenden Spielformen seien im folgenden kurz dargelegt.

<sup>1)</sup> KRETSCHMER: Zitiert auf S. 783.

<sup>2)</sup> WEIL: Sprechen anatomische Grundlagen für das Angeborensein der Homosexualität? Arch. f. Frauenk. u. Konstitutionsforsch. Bd. 10. 1924.

Unter dem Sammelbegriff Neurosen verstand man ursprünglich — und in deskriptiver Hinsicht gilt diese Abgrenzung noch heute — alle jene Störungen und Anomalien, bei welchen *neurogener Ursprung* und *funktioneller Charakter* zusammentrafen. Nach klinischer Konvention hatten sich hier als besondere Krankheitsbilder: die Neurasthenie, die Hysterie, die sog. Organneurosen mit unscharfen Grenzen herauskrystallisiert; gewisse Beziehungen zu den Symptomen psychopathischer Zustände, wie Zwangsvorgängen, Angstzuständen, Verstimmungen usw., sowie zur Epilepsie, den zyklischen und den schizophrenen Psychosen verblieben ohne tiefere Klärung. Diese klinische Konvention wurde im Laufe der letzten Jahrzehnte durch das Aufkommen zweier übergreifender Prinzipien in der Erforschung dieser Dinge nahezu aufgegeben. Das erste dieser Prinzipien war das *psychogene Moment* in der Genese neurotischer Symptome. Das zweite Prinzip, welches sich aus dem ersten ergab, bestand in der Aufdeckung der *Zusammenhänge zwischen Persönlichkeit, Schicksal und Neurose*.

Schon CHARCOT, der noch eine einheitliche physische Grundlage der Hysterie voraussetzte, eine Änderung des neuromuskulären Tonus, betonte doch mit größtem Nachdruck, daß die *psychischen* Symptome dieser Erkrankung von nicht geringerer Dignität seien als die sensiblen und motorischen usw. auf körperlichem Gebiete. Er betonte die Gemeinschaftlichkeit beider Symptomreihen und ihre Wechselbeziehung, vor allem aber die *Gemeinschaftlichkeit der auslösenden Anlässe*, und zwar des psychischen Charakters derselben. Alle Forschungen im Hysterie- und Neurosengebiet, insbesondere das Studium der Neurosen von Unfallverletzten und Kriegsneurosen, haben die Tatsächlichkeit dieses Zusammenhanges auch auf dem Gebiet neurotischer Krankheitszustände in einer Fülle von Erscheinungen demonstriert und die Gleichartigkeit und Gemeinsamkeiten psychophysischen und innerseelischen Zusammenhängens im Gebiete der Neurosen dargetan. Die übergeordnete Grundform all dieser Erscheinungen nannte man den *psychogenen Faktor* und sah in ihm das Wesen neurotischer Bildungen.

*Psychogen* ist keineswegs alles, was seelisch bedingt ist; sonst wäre jede Antwort auf eine Anrede, jede Verarbeitung eines seelischen Erlebens, jedes Handeln auf Grund eines Entschlusses „psychogen“ bedingt. Auch die bloße *Stärke* der seelischen Nachwirkung, die *über die normale hinauschießt*, genügt nicht, um den gemeinten Begriff zu bestimmen. Zwei Erfahrungsreihen wurden weiterhin bedeutsam: erstens, daß sich psychogene Momente und Reaktionen der neueren Forschung *auch jenseits des engeren Neurosengebietes* eröffneten, besonders im Bereich der geistigen Erkrankungen; ferner, daß unter besonderer Häufung exogener Schädlichkeiten, wie sie Erdbebenkatastrophen, schwere Unfälle und der Krieg mit sich brachten, *auch bei völlig gesunden Menschen* psychogene Symptome im Sinne neurotischer Phänomene auftraten. Mit diesen Feststellungen schienen die einzelnen Neurosen als klinische Gebilde ihrer Abgrenzung ebenso wie ihres wesentlichen Merkmals beraubt; der Begriff des Psychogenen haftete *nicht mehr am Ganzen* des Krankheitsbildes, sondern an der *einzelnen seelischen oder psychophysischen Erscheinung* — gleichviel, wo sie sich finden mochte. Das Neurosengebiet ging mit breiten Zonen in das der gesunden Persönlichkeiten einerseits, in die Sphäre der echten Psychosen andererseits unmerklich über. Die Neurose war *nicht mehr* das Definitionsmerkmal für den psychogenen Charakter innerseelischer oder psychophysischer Zusammenhänge.

Wenn so der psychogene Faktor sich auf einem sehr breiten Gebiete seelischen und seelisch-körperlichen Geschehens in den mannigfachsten Erscheinungen

dokumentierte, ohne einem festen, klinisch abgegrenzten Gebiete anzugehören oder dieses seinerseits abzugrenzen, so mußte sein Wesen *in der besonderen Art*, in dem besonderen *Mechanismus*, der all den Zusammenhängen gemeinsam war, zu suchen sein. Und dies zeigte sich tatsächlich. Immer waren es *affektbetonte Erlebnisse* und Eindrücke, von denen die psychische oder psychophysische Wirkung ausging. Immer war diese Wirkung nach Intensität und Dauer eine *krankhaft gesteigerte*; und immer lag ihr Wesen *jenseits der ordnungsmäßigen seelischen Verarbeitung*, der sonst äußere und innere Erlebnisse ausgesetzt sind. Hier aber zeigte sich nun, daß diese besonderen, *nicht* ordnungsmäßigen Nachwirkungen affektiver Eindrücke nichts in sich Einheitliches darstellen, sondern daß es eine Reihe verschiedener *psychogener Mechanismen* für dieselben gab. Entweder nämlich setzten sich diese affektiven Eindrücke unmittelbar und ohne psychische Zwischenschaltungen in körperliche Ausdrucksfunktionen oder Entladungen um, oder sie wurden im Innern des seelischen Apparates verhalten und angestaut, sei es bewußt, sei es im Unbewußten; und von hier aus modifizierten sie hemmend und sperrend die Bewußtseinsvorgänge, brachten schlummernde affektive und psychomotorische Dispositionen zum plötzlichen Durchbruch, führten periodische oder dauernde Festlegungen gestörter seelischer oder motorischer Ausdruckserscheinungen herbei. Der psychogene Faktor wird nunmehr definiert als die an Intensität und Dauer abnorme Nachwirkung affektiver Ereignisse vermöge dieser besonderen seelischen und seelisch-körperlichen Mechanismen: der psychogenen Entladungs-, Sperrungs-, Spaltungs-, Fixierungsmechanismen usw.

20. KRAEPELIN hat als erster den Gedanken geäußert, daß diese Mechanismen ein *phylogenetisch* alter Erwerb des Organismus seien und, unterhalb der Schicht des aktuell-psychischen und psychophysischen Geschehens, als latente Dispositionen in jedem Menschen lägen. Es stellt sich dann das Neurosenproblem so dar, daß es sich auf die Frage zuspitzt: Welche Umstände tragen zu der leichten *Aktualisierbarkeit* dieser psychogenen Mechanismen bei? Diese Frage ist, sofern sie auf die besonderen Typen psychischer Reaktivität hinweist, die zur Aktualität psychogener Mechanismen hinführen, eindringlich bearbeitet worden, und dies ist einer der Ausgangspunkte dafür, psychogene Symptome, also neurotische Zustände im weitesten Sinne, gleichviel wo sie sich finden mögen, auf die psychische Reaktivität, auf die *Charaktergrundlagen des betreffenden Individuums* zurückzuführen und an ihnen den Zusammenhang zwischen Charakter und affektivem Erlebnis zu studieren.

Der Ursprung der psychogenen Mechanismen hat, im Anschluß an die Überlegungen KRAEPELINS, eine Reihe jüngerer Forscher auf die Analogien hingeführt, welche zwischen den psychogenen Vorgängen und dem Seelenleben des primitiven Menschen bestehen. Was beim Kulturmenschen als neurotisches Geschehen aus Schichten hervorbricht, die jenseits oder unterhalb des zweckgerichteten geordneten geistigen Verarbeitens und Handelns liegen, das ist beim primitiven Menschen vielfach das ausschließliche aktuelle Seelenleben. Bei ihm und beim Kinde findet sich die unstete und hemmungslose Ausbreitung emotiver Begleiterscheinungen über die gesamte Motorik, die impulsive Affektentladung, die affektive psychische Sperrung, die rasche Fixierung abnormer psychomotorischer Bahnungen und Hemmungen usw. Auch diese Richtung also sieht in den psychogenen Mechanismen einen Teil tieferer psychischer Schichten, die als latente Dispositionen unterhalb des normalen Wachbewußtseins liegen und in dessen Vollzüge einbrechen können. Die größte Förderung aber erfuhr diese Auffassung durch die leitenden Gedanken der FREUDSchen Schule.

FREUD<sup>1)</sup> hat als erster mit dem Gedanken Ernst gemacht, Charakter und Neurose aus völlig gleichen Gesetzmöglichkeiten zu entwickeln und so die neurotischen Züge und Bildungen als Teilerscheinungen des Charakters und dessen Grundlagen begrifflich zu machen. Alle seelischen und psychophysischen Reaktionsformen sind ihm, biologisch gesehen, letztlich Organisationsformen der Lebensanpassung an die Realität, so wie sich diese von Geburt an eindruck- und erlebnismäßig darstellt. Die psychischen und psychophysischen Anpassungsformen des Organismus werden also individuell, wenn auch in typischen Weisen, vom Milieu geprägt und herausgestellt. Was sich anpassen muß: die psychische Seite des Organismus — wird nur nach zwei Richtungen als präformiert vorausgesetzt. Nämlich einmal ist das psychische Leben selber für FREUD auch nur eine Anpassungserscheinung biologischer Art, insofern es die Bedürfnisse des Organismus widerspiegelt und dadurch in ihrer Tendenz zur Befriedigung erhält: den Bedürfnissen entsprechen die *Triebe*, und sie sind das eigentliche Fundament und zugleich der Motor alles psychischen Geschehens. Ihre Gestaltung und Verwandlung unter dem Druck anpassender äußerer Kräfte organisiert das gesamte Seelenleben in seiner Dynamik. Zweitens aber liegt phylogenetisch eine Reihe von Anpassungsmechanismen bereit, solchen Mechanismen, welche die Triebe verwandeln und umorganisieren. Man pflegt die wesentlichsten derselben die FREUDSchen Mechanismen zu nennen. Die Ontogenese des Individuums ist biologisch, nach dem von FREUD akzeptierten biogenetischen Grundgesetz, eine Wiederholung der Phylogenese, wobei die Umweltbedingungen individuell modifizierend wirken. So gestaltet und organisiert das frühkindliche Seelenleben vermittelt der dispositionell vorgegebenen Mechanismen seine Triebe in Anpassung an seine Umwelt; und diese Organisation ergibt den individuellen Charakter in seinen Grundlagen.

Sie ergibt auch neurotische Gestaltungen als Teilerscheinung dieser Charaktergestaltung. Und zwar wachsen nach FREUD neurotische Reaktionsweisen aus unvollkommenen Verdrängungen frühkindlicher perverser Teiltriebe der Libido heraus. An derer Stelle wurde über die Organisation des Geschlechtstriebes aus primitiven Teilkomponenten unzusammengefaßter Art im frühkindlichen Seelenleben berichtet; und es wurde dargetan, daß die Persistenz einzelner derartiger Teiltriebe der Sexualität als Perversion wiederkehrt. Die Neurose ist das „Negativ der Perversion“; d. h. die Verwandlungsformen verdrängter, aber nicht unwirksam gewordener sexueller Teilenergien machen sich im Charakter der betreffenden Individuen als neurotische Züge geltend. FREUD glaubt sogar, typische Gesetzmäßigkeiten zwischen der Art der Verdrängung dieser sexuellen Teiltriebe und der Art der neurotischen Gestaltung aufweisen zu können. Jede Hysterie ist z. B. eine ersatzmäßige abnorme Entladung unvollkommen verdrängter sexueller Energien in nichtsexuelle Seelengebiete und psychophysische Vorgänge hinein. Die Angstzustände sind Erscheinungsformen einer gleichsam desexualisierten Libido, welche als sexueller Trieb für unvereinbar mit der sittlichen Persönlichkeit befunden und daher ausgeschaltet und verdrängt worden war. Die Zwangsneurosen sind Sühnehandlungen oder Vorbeugungsmaßnahmen gegen die Wiederkehr verdrängter sexueller Wünsche oder beängstigender sexueller Unerlaubtheiten usw.

Die psychologische Leistung FREUDS verliert nichts von ihrer Bedeutung, wenn wir diese speziellen Formulierungen, und insbesondere den Zusammenhang von Perversionen und neurotischer Gestaltung, als zu weitgehende Ver-

<sup>1)</sup> FREUD: Sammlung klinischer Schriften zur Neurosenlehre. 1.—5. Folge. Leipzig u. Wien 1921—1922.

allgemeinerungen einzelner Befunde ablehnen. Von Bedeutung bleibt der biologische Gesichtspunkt, unter welchem Charakter und Neurose miteinander verschmelzen, und seine psychologische Durchführung. Die affektive und triebmäßige Basis neurotischer Bildungen und ihr Zusammenhang mit Erlebniswirkungen ist ja unverkennbar. Wendet man die Auffassung von den anpassenden Funktionen der psychischen Gestaltung ins Psychologische, so stellt sich in der Tat seelisches Leben, und genau ebenso neurotisches Reagieren, als das Ergebnis eines Kampfes dar, eines *Konflikts* zwischen den subjektiven Forderungen des individuellen Lebens und den Beschränkungen der Umwelt. Die Triebe sind der letzte psychologische Ausdruck individueller Lebensansprüche; im Auftreffen auf die Umwelt erfahren sie Beschränkungen und Modifikationen, die teils unmerklich und ohne Schädigung für das Individuum zu konstanten Verhaltensweisen der Anpassung und des Selbstschutzes hinführen (und man mag dies den Charakter nennen), die andernteils aber als akuter oder latenter *Konflikt* vom Individuum erlebt und verarbeitet werden und eine Anpassung nur unter gewisser Schädigung oder gar nicht zulassen. Hier liegen die Wurzeln neurotischer Gestaltungen; und vom Boden dieser Auffassung ist KRETSCHMERS Wort verständlich: Die Psychologie der Neurose ist die des menschlichen Herzens überhaupt. — Andere Forscher haben nicht die sexuellen Triebe und ihre Organisation, sondern die Lebens- und *Ich*triebe und ihre Organisation zur Persönlichkeit für die Entstehung der neurotischen Symptome haftbar gemacht, mit gleichem Recht und gleicher Konsequenz wie FREUD. So vor allem ALFRED ADLER. Man wird gut tun, weder nach dieser noch nach jener Seite hin allzu rasch zu verallgemeinern, sondern dem Wesen und der Psychogenese jedes neurotischen Symptoms aus Erlebniswirkung und Charaktergrundlagen *ganz individuell* nachzugehen. Heuristisch freilich lassen sich die Gesichtspunkte dieser Schulen als Leitfaden für eine individuelle charakterologische Forschung mit Gewinn verwerten. Vor allem STEKEL hat diesen freieren Versuch einer affektiv-dynamischen Deutung der Neurosen („Parapathien“) im Anschluß an FREUDS Lehre in fruchtbarer, wenn auch nicht immer willkürfreier Weise durchgeführt.

21. Die *Sexualneurosen* unterscheiden sich von den Perversionen dadurch, daß nicht der Geschlechtstrieb selber, sondern *seine Verarbeitung durch das Subjekt* in abartigen seelischen Weisen erfolgt. Diese abartigen Weisen sind die des neurotischen Charakters in jenen bestimmten Typen, die wir der Neurosenforschung zu entnehmen haben. Insofern sind die Sexualneurosen ein Teilgebiet der Neurosen im allgemeinen und haben als Specificum nur den Gegenstand, mit dem sie sich erfüllen, das Geschlechtsleben. Da dieser Gegenstand besonders dann zu neurotischer Verarbeitung Anlaß bietet, wenn er selber abartig ist, so finden wir allerdings die Sexualneurosen häufig als Überbau von Perversionen und finden beide Phänomenreihen zuweilen unlösbar miteinander verflochten. Die *Tatsache des Sexuellseins* wird erlebnismäßig und relativ überwertet und führt zu den mannigfachsten psychischen Reaktionsbildungen.

Tatsächlich wird beim Neurotiker das *Erlebnis des Geschlechtlichwerdens und Geschlechtlichseins* sehr häufig als unvereinbar mit der übrigen Persönlichkeit empfunden. Es beginnt ein *Kampf* zwischen dem neurotischen Charakter und den sexuellen Trieben; die Resultanten dieses Kampfes sind neurotische Bildungen mit sexuellem Inhalt. Der Kampf beginnt mit dem Siege des Charakters und der *Abstinenz* in sexueller Hinsicht. Diese aber durchzuhalten, wird immer schwerer; auf Verstöße auch selbst nur eingebildeter Art, insbesondere bei Onanie, entstehen Schuld- und Minderwertigkeitsgefühle; und überall können neurotische Entwicklungen anknüpfen und Symptome zeitigen. So ist die

Sexualneurose fast immer das Ergebnis eines fruchtlosen Kampfes zwischen Sexualität und Charakter, eine *Flucht des Charakters vor der Sexualität*.

Körperliche Unzulänglichkeitsgefühle auf der geschilderten Grundlage können die Formen der *genitalen Hypochondrie* annehmen, mit überwertigen ängstlichen Vorstellungen hinsichtlich der Zukunft, der Zeugungs- und Ehefähigkeit, des geistigen und körperlichen Verfalls. Mannigfache Parästhesien der Sexualsphäre werden mit minutiöser Genauigkeit festgehalten, meist anknüpfend an tatsächliche Reizzustände, wie *Spermatorrhöe*, *Pollutionismus* usw. Diese werden in überwertiger Weise hypochondrisch-wahnhaft ebenso verarbeitet wie ihre vermeintlichen Ursachen: *Onanie*, *Abstinenz*, angeblich falsche Diät in sexueller oder allgemeiner Hinsicht. Mit breiten Zonen geht dies Gebiet über in das der *allgemeinen Neurasthenie*, die sich erlebnismäßig an Abstinenz, frühere Onanie, sexuelle Mißerfolge in actu oder an Coitus interruptus anschließt. Die subjektive Aufnahme und Verarbeitung derartiger Erlebnisse wirkt viel stärker auf die Entstehung neurotischer Symptome hin, als die Schädlichkeit (Coitus interruptus, Abstinenz) es objektiv tut. Dennoch soll nicht geleugnet werden, daß die genannten Verhaltensweisen und ebenso die *Onanie* bei starkem Überwuchern *auch unmittelbar* nervöse Funktionsstörungen allgemeiner und sexueller Art im Gefolge haben mögen.

22. Eine *zweite* Gruppe neurotischer Bildungen von ebenfalls *organneurotischem Gepräge* ist diejenige, welche an den *Vollzug des Sexualaktes* anknüpft. Dieser erscheint dem erlebenden Subjekt besonders anfangs als eine Aufgabe, der gegenüber seine Selbstsicherheit versagt oder erschüttert ist. Er geht befangen und unruhig und voll geheimer Zweifel an diese Aufgabe heran; und ein auch nur geringes Versagen wirkt als emotiver Schock, hat neurotische Fixationsmechanismen zur Folge. So entstehen die Bilder der *psychogenen erektilen Impotenz*, der *Ejaculatio praecox*, des von FÜRBRINGER<sup>1)</sup> beschriebenen *Aspermatismus*, der Trennung der Erektion und der Ejaculation im actu, und des von M. MARCUSE<sup>2)</sup> beschriebenen *Orgasmus ohne Ejaculation*. Auch die *Frigidität* vieler Frauen ist häufig nur ein Fixationsmechanismus ersten Erleidens des Coitus unter solchen seelischen Voraussetzungen.

Natürlich können somatisch-dispositionelle Momente im Aufbau derartiger neurotischer Entwicklungen mitwirken. Ovarielle Dysfunktionen und Hypofunktionen können die Frigidität fundieren; Impotenz kann durch asthenische Konstitution, durch Fettsucht, durch hypophysäre Stigmen, durch Diabetes, durch vorzeitige Involution bedingt sein; Ejaculatio praecox und Aspermatismus haben häufig eine spasmophil-hypertonische Basis. Vasovegatative Erreglichkeit und Labilität spielt eine bedeutende fundierende Rolle. Vagotonische Dispositionen können durch die neurotische Affektivität ausgelöst werden und steigern ihrerseits wieder die Neurose. Aber wesentlich ist doch der *psychische Faktor*: beim physisch ganz Gesunden neurotisiert er, wenngleich seltener, die Persönlichkeit genau in den gleichen Richtungen wie auf der Grundlage solcher Konstitutionsmomente. Die somatische Beeinflussung derartiger Symptome ist daher, wenn überhaupt, so nur von larviert-suggestiver Wirkung; psychische Therapie hingegen wirkt oftmals mit „kausaler“ Nachhaltigkeit.

An traumatische sexuelle Erfahrungen und ihre Nachwirkungen knüpfen oftmals weitere neurotische Bildungen an: sexuelle Grübelsucht, Insuffizienzgefühle allgemeiner und sexueller Art, reaktive Depressionen, hysterische Zustände, gewisse Zwangsvorstellungen, wie Platzfurcht und Gehfurcht, gewisse

<sup>1)</sup> FÜRBRINGER: Über Aspermatismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1922.

<sup>2)</sup> MARCUSE: Orgasmus ohne Ejaculation. Dtsch. med. Wochenschr. 1922.

Angstzustände. Sie finden aber die gleiche Anknüpfung auch an unbefriedigte erotische und sexuelle Wünsche.

Eines besonderen Wortes bedürfen die *Angstzustände*, welche teils unverhüllt, teils larviert hinter vasomotorischen und anderen Äquivalenten außerordentlich verbreitet sind und vielfach als neurasthenische Symptome gedeutet werden, ohne dies im eigentlichen Sinne zu sein.

DUBOIS<sup>1)</sup> hat bereits auf den engen psychologischen Zusammenhang hingewiesen, welchen Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Erwartung und Symptom im Gebiete psychoneurotischer und organoneurotischer Vorgänge bilden. FREUD und STEKEL haben für diese Symptome dargetan, daß sie so gut wie stets aktuellen Schädigungen des Sexuallebens entstammen. Das erste Zusammentreffen mit dem sexuellen Problem zeitigt sie bei Jungfrauen und Jünglingen, Anästhesie in der Brautnacht beim Weibe, Coitus interruptus beim Manne, frustrane Erregung oder gewollte Abstinenz, Masturbation und Klimakterium haben derartige pseudoneurasthenische Angstäquivalente im Gefolge. Seltener findet man sie auch nach geistiger Erschöpfung und Überarbeitung, und hier ist ein fließender Übergang zu allgemeiner Neurasthenie. Die Ängstlichkeit kann sich auf die allgemeinen Gesundheitsverhältnisse sowie auf diejenigen spezieller Organe erstrecken; sie kann übergreifen auf Befürchtungen für die nächsten Angehörigen, für die Nachkommenschaft usw., sie kann endlich auf die allgemeine soziale Lage, Beruf und Vermögen ausstrahlen. Übergänge zur Hypochondrie, zur moralischen Skrupelsucht, zu den Zwangsvorstellungen sind häufig. Die Ängstlichkeit ist gleichsam die Matrix der verschiedensten neurotischen Gestaltungen, ein unmittelbarer Ausdruck geschwächten Lebensgefühles und des Zweifels an der Anpassungsfähigkeit in bezug auf die Lebensbedingungen. Zuweilen kommt die Angst anfallsartig und unverhüllt, auch als Schreck, mit allen vasomotorischen und intestinalen Erscheinungen, die diesen Affekt begleiten, ja mit Bewußtseinsveränderungen und synkopalen Zuständen. Weit häufiger aber larviert sich die Angst, ohne selber bewußt zu werden, hinter einem Syndrom aus der *physischen Begleitsphäre* emotiver Vorgänge: Tachykardien, pseudoanginöse Zustände, Atembeklemmungen, asthmaartige Anfälle, vasomotorische Übererregbarkeit, Schweißausbrüche, Diarrhöen, Harndrang, ferner Kongestionen, „Migräne“, Schwindelanfälle, Aufschrecken im Schlaf, Schlaflosigkeit usw., endlich Parästhesien insbesondere mit vasoconstrictorischer Basis. All diese mannigfaltigen Organneurosen sind im Grunde *erwartungsneurotische Angstzustände*, und für die meisten derselben steht ihre sexuelle Ätiologie ein. Man sieht auch die Brücken, welche von hier aus zu den frustranen Erregungen und dem funktionellen Versagen der Genitalsphäre in actu sich hinüberziehen.

23. Die *dritte* Gruppe sexualneurotischer Symptombildungen ergibt sich aus der *erotischen Beziehung der Geschlechter zueinander*. *Erythrophobie*, Schüchternheit, Gehemmtheit und *Beachtungsfurcht* erwachsen auf dem Boden gesteigerter Empfindlichkeit und labilen Selbstgefühls beim Menschen, die sich ihrer Sexualität schämen, ohne sich ihrer erwehren zu können, insbesondere bei *jungen Mädchen*, bei *Onanisten und Perversen*. An diese neurotischen Einstellungen knüpfen sich, wenn es einmal zur Geschlechtsvereinigung kommt, gerne *Phobien*, insbesondere *Furcht, geschlechtskrank zu werden* (Syphilidophobie) und *Hysterismen* an, wie die nicht seltene Vereinigung von *sexueller Anästhesie mit Vaginismus* beim Weibe, seltener *Priapismus* beim Manne.

Das Liebeserleben im engeren Sinne, insbesondere des Weibes, irrt in seinen Einstellungen zum geliebten Partner zuweilen neurotisch ab, vor allem dann,

<sup>1)</sup> DUBOIS: Die Psychoneurosen und ihre psychologische Behandlung. Berlin 1910.

wenn es sich um ein leicht verletzliches und hysterisch übersteigertes Selbstgefühl handelt. *Eifersucht und Eifersuchtswahn* haben hier ihren Ursprung als charakterogene Entwicklungen der Persönlichkeit, ebenso der *sensitive Beziehungswahn* KRETSCHMERS, der *erotomanische Wahn* unbefriedigter alternder Mädchen (ZIEHEN, Gouvernantenwahn) und der *Sexualverachtungswahn* von KEHRER<sup>1)</sup>. Beim Manne scheint die *Eifersucht aus der alkoholischen Impotenzangst* [ABRAHAM<sup>2)</sup>] zu erwachsen, jedoch auch ohne Alkoholismus bei geeigneten Charakteren vorzukommen. Unerfüllte Sehnsucht zugleich mit dem Bewußtsein immer größeren Verschuldens und geheime Angst ist die Triebfeder *neurotischer Abenteuererei* auf erotischem Gebiete, jenes Don-Juantum, welches beim Manne nicht selten durch eine *reaktive Hyperfixation* an eine einzige Frau überkompensiert wird, oder auch durch *Askese*.

Der Formen der Sexualneurosen gibt es so viele, wie es wirklicher Lebensanlässe auf geschlechtlichem Gebiet und neurotischer Charakterdispositionen gibt.

<sup>1)</sup> KEHRER: Erotische Wahnbildungen usw. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 65. 1922. Dort Literatur.

<sup>2)</sup> ABRAHAM: Klinische Beiträge zur Psychoanalyse. Wien 1921.

# Psychische Einstellung der Frau zum Sexualleben.

Von

**ALFRED ADLER**

Wien.

## Zusammenfassende Darstellungen.

HEYMANS, G.: Die Psychologie der Frauen. Heidelberg: C. Winter 1910. — WEININGER, O.: Geschlecht und Charakter, 17. Aufl. Wien: Braumüller 1918. — VAERTING: Wahrheit und Irrtum in der Geschlechtspsychologie. Karlsruhe: G. Braun 1923. — MILL, J. St.: Die Hörigkeit der Frau. Berlin 1869. — SCHIRMACHER, K.: Die moderne Frauenbewegung. Leipzig: Teubner 1905. — ELLEN KEY: Über Liebe und Ehe. Berlin: S. Fischer. — MOEBIUS: Über den physiologischen Schwachsinn des Weibes, 5. Aufl. Halle 1903. — BACHOFEN, J.: Das Mutterrecht. Stuttgart 1861. — ASCHNER: Die Konstitution der Frau und ihre Beziehungen zur Geburtshilfe und Gynäkologie, 1924. — LIEPMANN, W.: Psychologie der Frau, 2. Aufl. 1922. — SELLHEIM, H.: Das Geheimnis vom Ewig-Weiblichen, 2. Aufl. Stuttgart: Enke 1924. — DEUTSCH, H.: Psychoanalyse der weibl. Sexualfunktionen 1925.

Unverrückbare Grundlagen zur Untersuchung dieser Frage sind nicht leicht zu finden. Der wissenschaftlichen Richtung unserer Tage entspräche es zumeist, die Sprache des Blutes zu studieren, aus der Wertigkeit der endokrinen Drüsen und ihrer Korrelationen Schlüsse zu ziehen und anzunehmen, daß bei einem richtigen Bestand körperlicher Bedingungen das Idealbild eines sexuellen Verhaltens zustande kommen müßte.

Aber schon an dieser Stelle erhebt sich die Frage: Welches Idealbild schwebt uns vor, wenn wir wägen und messen? Ist das Ziel einer sexuellen Entwicklung der Frau nur von der Eignung ihrer Keimdrüsen, deren Hilfen und ihren Gegnern abhängig? Welches ist die Voraussetzung des Richters über Gut und Schlecht? Sucht er die größte Glücksmöglichkeit, den stärksten Kinderreichtum, das Ausleben der Triebe? Verlangt er die Gleichwertigkeit beider Geschlechter oder die Unterordnung des einen unter das andere?

So viele Fragen, so viele Ziele der Entwicklung der Frau, so viele Forderungen nach sexuellen Lebensformen. Die Literatur über dieses menschlichste Problem ist ungeheuer groß. Mehr Licht als die wissenschaftlichen Arbeiten aus diesem Gebiet, die von einer ungeheuren Flut pseudowissenschaftlicher Albernheiten begleitet sind, verbreiten die Werke der Dichter, Schriftsteller, Maler und Bildhauer. Von der Bibel über die Sagen und Märchen bis zum modernen Roman und Drama, in der lyrischen Dichtung von Männern und Frauen findet sich das erotische Problem berührt oder ausgestaltet. Und da Kunst bis auf den heutigen Tag fast ausschließlich Männerwerk ist, ebenso wie Wissenschaft, spiegelt sich in ihnen vorwiegend das Wissen des Mannes um die Frauenseele.

Nicht selten aber bleiben starke, ungelöste Reste und gemahnen uns an das Bekenntnis alter und neuer Rätselrater: „Das Weib ist ein Rätsel!“

Der männliche Einschlag bei den Urteilenden ist sicher ein Übelstand und erniedrigt nicht selten die Frau in der Betrachtung zum Objekt des Mannes oder der weiblichen Triebe. Über die Aufgabe, schön zu sein und Kinder zu gebären, sehen die Betrachter meist nicht hinaus. Dazu werden die auffallenden Mängel an Charakter, geistiger Freiheit, objektivem Streben, Fähigkeit für das Erwerbs- und öffentliche Leben so stark hervorgehoben, daß die Daseinsberechtigung der Frau nahezu nur in der Liebe und in der Sorge für die Nachkommenschaft gefunden wird. Dieses Urteil greift ungemein stark in die Mentalität der Frauen über. Zumeist findet man, daß auch sie mit männlicher Stimme reden und sich in die vom Manne ihnen zugewiesene Rolle zu fügen scheinen. In übertriebener Revolte zerfleischt GEORGE SAND dieses System mit den Worten: „Die Tugend der Frau, — das ist eine gute Erfindung der Männer!“

In der Tat drängt sich bei dieser Betrachtung der Gedanke auf, daß neben den körperlichen Grundlagen für die sexuelle Einstellung der Frau andere Einflüsse maßgebend sind, die den Ablauf der Erotik viel stärker modifizieren. Ganz allgemein dürfen wir hierher rechnen den Geist der Kultur, die Zahl oder Mehrzahl der Frauen und den großen Einfluß des Mannes mit seinem Vorrecht der aktiven Werbung, seiner stabileren ökonomischen Basis und seiner besseren Schulung im Wissen und Können. Soweit wir sehen, rechnet die Erziehung der Mädchen zur Frauenrolle unter allen Umständen mit diesen Faktoren und sucht eine Anpassung zu erreichen. Eine psychische Einstellung der Frau zu einer nur von ihrer Körperlichkeit abhängigen Sexualität, eine von allen anderen Faktoren isolierte Sexualität ist höchstens bei Idioten oder Dementen zu finden. Sonst aber rechnet jede Form des Sexuallebens mit einer vorgefaßten und vorbereiteten Stellungnahme zum Liebesproblem.

Gewiß ist eines: die Sexualform der Frau ist keineswegs einheitlich und zeigt sich von mehreren Faktoren abhängig. Und wenn sich auch eine gewisse Einheitlichkeit zu verschiedenen Zeiten, an verschiedenen Orten, bei verschiedenen Völkern, in verschiedenen Altersstufen, ähnlich den Erscheinungen der Mode, feststellen läßt, so wird man sich doch leicht überzeugen können, daß trotz alles Scheins („es ist ihr ewig Weh und Ach aus einem Punkte zu kurieren“) der Gleichförmigkeit jede individuelle Stellungnahme schwerwiegende Differenzen aufweist. Wer etwa aus dem weitverbreiteten Wunsch, an den Mann zu kommen, auf eine wünschenswerte, gut geartete, weil gesellschaftlich notwendige Sexualbereitschaft schließt, der möge bedenken, wie durch die Einengung des Aktionskreises der Frau, durch Tradition, durch persönlichen Stolz, durch ökonomische Gründe die Wahl eines Partners ebenso nahegelegt wird wie durch sexuelle Impulse. Vielmehr sind letztere bei aller organischen Grundlegung, entsprechend der Lebensform des Individuums und durch seine wahren Endabsichten lenkbar und wandelbar und können in den verschiedensten Richtungen trainiert werden. Die Spuren des Sexualtriebs aus den ersten Kinderjahren unterliegen bereits der Modellierung durch die umgebende Kultur und erhalten ihre Zähmung oder Aufpeitschung wie alle anderen Triebe durch individuell erfaßte Erlebnisse und Erfahrungen, die nicht nur aus dem Gebiet der Sexualität stammen. Wenn es einer Gesamterziehung gelingt, ein Mädchen zu einer ausgesprochen passiven Haltung im Leben zu bringen, so wird ihr erotisches Verhalten diesen passiven Zug aufweisen.

Wir sind nur im Einzelfalle imstande, alle diese Einflüsse festzustellen, die auf den erotischen Ausdruck einer Frau eingewirkt haben. Man kann bei seelischen Ausdrucksformen, wie der psychischen Einstellung der Frau zum Sexualleben,

keine wirkliche Kausalität erwarten. Alle Organgefühle und Organimpulse, alle Erlebnisse passieren das Filter der Persönlichkeit und werden in einer individuellen Perspektive erfaßt. Vom Standpunkt eines Idealtypus aus gesehen, wird jede Verwertung obiger Faktoren, jedes Wertgefühl und dessen Auswirkung in mehr oder weniger irrtümlicher Weise entwickelt. Je nach dem Ziel, das einer Frau für ihre Lebensführung vorschwebt, wird sie Annäherung, Werbung, inneren und äußeren Habitus eines Partners empfinden und werten. Die Erotik ist niemals reiner, tierischer Sexualtrieb, niemals, wie etwa SCHOPENHAUER gemeint hat, nur ein Lockmittel der Natur zum Zwecke der Fortpflanzung des Menschengeschlechts, sondern ein hochqualifizierter Anteil des menschlichen Gemeinschaftsgefühls, der die ganze Persönlichkeit widerspiegelt und so auch den Grad der Verknüpfung mit dem gesellschaftlichen Leben und die Vorbereitung zu einem Leben zu zweit.

Die individualpsychologische Forschung konnte feststellen, daß die Entwicklung der Liebesfähigkeit durch gewisse Bedingungen gefördert, durch andere bedroht werden kann. Entscheidend wirkt die Situation in der Kindheit und die rechtzeitige Festlegung des Mädchens auf seine zukünftige Frauenrolle. Der Glaube an eigene Kraft, ein optimistischer Blick in die Zukunft, Kontaktfähigkeit den Menschen gegenüber, die Neigung Freude um sich zu verbreiten, ein unkritisches Zugehörigkeitsgefühl zum weiblichen Geschlecht und Achtung vor der Frauenrolle sind immer förderliche Elemente. Unkenntnis der eigenen Frauenrolle oder Schwanken durch einige Jahre der Kindheit, starke Verknüpfung an eine einzige Person der Familie, allgemeine Schwäche- und Minderwertigkeitsgefühle, eine lieblose Erziehung, Mißtrauen gegen sich und andere, Häßlichkeit aber auch Schönheit, vor allem Verachtung der Frau können unter allen Umständen die Vorbereitung zur Liebe stören.

Von größter Wichtigkeit ist die Situation des Mädchens in der Kindheit. Eine schlechte Ehe der Eltern, Roheit, Trunkenheit und Leichtsinns des Vaters, auch offen gewordene Untreue desselben lassen Töchter solcher Väter zeitlebens das gleiche Schicksal der elend gewordenen, tief gekränkten Mutter befürchten. Ihr Verhalten Männern gegenüber wird selbst bei bester sexueller Konstitution niemals von Mißtrauen, Bedenken, Hemmungen frei sein. Ihr Ziel und ihre Endabsicht, keine Erniedrigung zu erleben, die sie doch in der Frauenrolle als sicher voraussetzen, zwingt sie zu deren Ausschaltung und bringt in ihr ganzes Leben und in ihre Haltung zum Manne ein System von Sicherungen, die wir als Hemmungen, nervöse Symptome und Perversionen wiederfinden. Parallel laufend mit diesen Erscheinungen finden wir Weltanschauung, Logik, Gewohnheiten und Training des Sexualtriebes, ja den ganzen Verlauf des Lebens in eine dem Manne abgewandte Richtung gedrängt. Je nach der Artung der Persönlichkeit, die in den ersten Kinderjahren bereits erwächst, je nach den Erfahrungen und der mehr oder weniger irrtümlichen Perspektive wandelt sich das natürliche Endziel der Erotik in ein Ersatzziel. Dieses Ersatzziel<sup>1)</sup> liegt immer im Gebiet des Nebensächlichen (Perversionen aller Art und Akzentuation irgendwelcher Details aus der Erotik) oder erfüllt nur einen Teil derselben (Frigidität), zeitigt Furcht vor dem Manne, Gleichgültigkeit oder Ekel oder hat einen männlichen Einschlag und führt im Sexualleben sowie im ganzen Modus vivendi zu einer Männerrolle. Diese teilweise oder starke Abwendung von der Frauenrolle äußert sich auch charakteristisch. Abneigung gegen das Gebären und gegen das Stillen sind häufig, in mildereren Fällen kann aber auch das Kind im Gegensatz zum Manne zum ausschließlichen Endzweck werden. In den meisten hierher-

<sup>1)</sup> ADLER: Über den nervösen Charakter, 3. Aufl. München: J. F. Bergmann 1922.

gehörigen Fällen verhindern nervöse Symptome aller Art die harmonische Entwicklung der Erotik. Auch in der Prostitutionsneigung und in übertrieben polygamen Tendenzen zeigt sich der Widerwille gegen die Frauenrolle. Ein sprechender Ausdruck für diese Ablehnung ist auch der Vaginismus.

Wenn wir einen einheitlichen Gesichtspunkt suchen zum Verständnis aller dieser der Frauenrolle abträglichen Erscheinungen, so finden wir ihn in der Unzufriedenheit der Mädchen mit ihrer sozialen Stellung in der Kultur, genährt durch das wirkliche oder scheinbare Übergewicht des Mannes und die daraus erwachsende Kampfstellung, die alle Grade zeigt, angefangen von offener Revolte bis zur stumpfen Ergebnisheit. Der Drang nach Änderung dieser Lage zeitigt alle Ideale von Gynäkokratie und Emanzipation und artet im persönlichen Leben zu 100 Formen des „männlichen Protestes“ aus<sup>1)</sup>. KANT weist in seiner Anthropologie auf die gleiche Erfahrung hin, und HERDER fand in seiner Sammlung von Brautliedern aller Zeiten und Völker durchweg nur solche traurigen Inhalts. Auch der allgemein verbreitete Aberglaube von der Minderwertigkeit der Frau, der nahezu vollkommene Ausschluß von den höchsten Leistungen der Wissenschaft und der Kunst, Erscheinungen, die ihre Gründe teils in mangelhafter Vorbereitung, teils in der männlichen Artung künstlerischer Ausdrucksformen haben, — im Tanz und in der Schauspielkunst erreichen Frauen oft die höchsten Gipfel —, wirkt allgemein verbitternd und frühzeitig entmutigend. Kein Wunder, daß so häufig die Unzufriedenheit mit der weiblichen Rolle zu Äußerungen männlicher Mimikry in Mode, Wünschen und Phantasien, in der Lebensführung und in der Erotik führt, kein Wunder, daß nach den Schätzungen erfahrener Ärzte die Zahl der frigiden Frauen trotz einwandfreier sexueller Konstitution um die 70% beträgt.

Neben allen diesen Gegenständen, die einer freien Entfaltung der Sexualität in der Richtung einer gesellschaftlichen, kulturellen Ausdrucksform im Wege stehen, aber mit ihnen meist in untrennbarer Verbindung, bedeutet die mangelhafte oder schlechte Vorbereitung zur Liebe ein schweres Hindernis für die Harmonie in der Erotik. Das allseits vorhandene gegenseitige Mißtrauen, die übergroße Selbstsucht, die Neigung, dem Partner über den Kopf zu wachsen und die Furcht, ihm unterlegen zu sein, hindern die unbefangene Hingabe und vergiften die Liebesbeziehung. Weniger schöne Mädchen fürchten die rasche Erkaltung des Gatten, schöne Frauen fühlen sich bedrückt, glauben bloß Sexualobjekt zu sein und finden ihre menschliche Würde beleidigt, was oft durch Jungesellengewohnheiten des Partners, durch schlechte Führung des Geschlechtsverkehrs oder durch Mißverstehen der Eigenart der männlichen Sexualität gefördert werden kann. Ungeschicklichkeit, Brutalität oder Verletzungen der seelischen Empfindlichkeit beim ersten Verkehr können zu dauernder Verstimmung führen. Ebenso eifersüchtige Einschränkungen der Bewegungsfreiheit im Beginne der Ehe und Schwängerung gegen die Verabredung oder gegen den Willen der Frau. Schreckende Erlebnisse in der Kindheit, furchterweckende Vorurteile über Schmerzen und Gefahren der Frauen sind auch nicht geeignet, das Minderwertigkeitsgefühl zu lindern. Die Entwicklung des Sexualtriebs aber drängt im Verlauf jeweils geweckter Impulse zu autoerotischen, onanistischen Handlungen. So kann es früher oder später, infolge von Verführung oder auf eigenen Wegen, von der Umgebung und von der Kultur des Kindes teils gehemmt, teils gefördert, zu masturbatorischen Befriedigungen kommen, die, an sich unschädlich, doch wieder Anlaß geben können zu einem Training

<sup>1)</sup> ADLER: Praxis und Theorie der Individualpsychologie, 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1923.

in der Richtung der Autoerotik, die auch, weil sie wie ein allzeit bereites Ventil die sexuelle Spannung jederzeit vermindern kann, die Entwicklung der normalen Erotik und ihrer Auswirkungen hindert und deren Gegenkräfte namhaft verstärkt.

Der Gegensatz der hier vertretenen Anschauung zu der der „Somatiker“ ist scheinbar sehr groß. Hier stehen im Vordergrund der Betrachtung Kulturschwierigkeiten und -fehler, schlechte Führung und mangelhafte Vorbereitung. Die Konstitutionalisten schlagen diese Faktoren gering an oder lassen sie als Folgen innersekretorischer Mängel erscheinen. Demgegenüber würden wir zweierlei hervorheben:

1. Auch der bestgeartete Organismus kann infolge von Fehlern und Irrtümern fehllaufen.

2. In gewisser Hinsicht erscheint in unserer Anschauung die Minderwertigkeit von Organen und der innersekretorischen Drüsen genügend berücksichtigt, freilich immer in einem wichtigeren Zusammenhang als einem rein organischen, nämlich: wie sich diese Minderwertigkeit auswirkt im Verhältnis zu den Forderungen der jeweiligen Kultur und wie sie das Selbstgefühl beeinflusst und zu einer niederen Selbsteinschätzung führt.

3. Das körperliche und seelische Training, das im Falle einer gemeinschaftswidrigen sexuellen Haltung der Frau entsteht, bringt im Seelenleben andere Wertungen und Interessen zum Vorschein und verändert immer auch sekundär die organische Grundlage der sexuellen Funktion, aus deren Beeinträchtigung sich neue Erschwerungen ergeben. Die funktionsfördernden Reize der Außenwelt werden abgehalten, Impulse des Organs werden aufgehalten oder verschoben, das Organ wird in einen künstlichen Ruhezustand versetzt und kann durch die zwangsweise geänderte Lebenshaltung noch weiter geschädigt werden. Beim „Hungerstreik“ von Mädchen beispielsweise, der vielleicht immer aus „männlichem Protest“ in der Ablehnung der Frauenrolle eingeleitet wird, schwindet im Laufe der extremen Abmagerung die Substanz der Keimdrüsen und anderer Drüsen mit innerer Sekretion, aber vorher schon wird der Sexualapparat durch die Füllung des seelischen Apparates mit Ernährungs- und Entleerungsinteressen seelisch ausgeschaltet.

So ist es denn begreiflich, daß alle sog. „weiblichen“ Züge in äußerstem Maße dem sozialen Kräfteverhältnis zwischen Mann und Frau unterliegen, ihm seinen Ursprung verdanken, von ihm modelliert und zerstört werden können. Selbst die scheinbar eingeborenen Züge, wie Erwartung des Bewerbers, Passivität, Zurückhaltung, weibliches Schamgefühl, Mütterlichkeit, Monogamie unterliegen, viel mehr als anerkannt wird, dem Zuge der Zeit und werden durch das Endziel dirigiert. Angedeutete Züge von Exhibitionismus, meist durch die Mode gerechtfertigt, sind noch als neutral zu werten, deutlichere Ausdrucksformen verraten wohl schon den aktiveren Charakter.

Im Zusammenhang damit und mit der Entwertung des Partners findet man häufig fetischistische Überschätzung von Nebensächlichkeiten, die für die Liebeswahl oft ebenso starke Schranken setzt wie ein Idealbild des Partners. An beiderlei Forderungen und noch weiteren kann jede Vollendung scheitern. Oft sind sie nur schlecht verstandene Vorwände, um jede Wahl zum Scheitern zu bringen. Sonst finden wir die Liebeswahl, immer auch einer Selbstbeschränkung des Sexualtriebes und seines Überbaues entsprechend, den mannigfachsten Beweggründen gehorchen. Die Eindrücke der ersten Kindheit, das Bild des Vaters, der Brüder, des eigenen Volkes sind oft in hohem Grade mitbestimmend. Immer wird die Liebeswahl, solange sie uneingeschränkt vollzogen wird, den Eigenarten, Fehlern und Vorzügen der persönlichen Stellungnahme restlos entsprechen. Geradliniges Kraftgefühl, selten zu finden, wird gleichartigen

Männern den Vorzug geben, heimlich nach der Überlegenheit schielende Mädchen fühlen sich zu Schwächlingen, zu Krüppeln oft hingezogen oder wählen unter ihrer sozialen Sphäre. Auch die Wahl nahestehender oder blutsverwandter Partner deutet auf ein Schwächegefühl. Ebenso die Hinneigung zu wesentlich älteren oder wesentlich jüngeren Männern. Öfters wird eine mütterliche Linie in unfruchtbarster Weise verstärkt, zielt auf die Rettung oder Erhebung verkommener Partner und versucht die Gesetzmäßigkeiten der normalen Erotik zu verdrängen.

Lesbische Liebe, Verharren in sexuellen Phantasien, Masturbation und Pollutionen sind männlicher Protest und verraten uns die Furcht vor dem Manne und seine Ablehnung. Homosexuelle Träume sind nicht, wie in schädlicher Weise allgemein angenommen wird, Beweise einer Homosexualität, sondern die Zeichen des Trainings in eine falsche Richtung. Polygame Neigungen, übertriebener Flirt, Sucht sich zu kompromittieren, Kokottenphantasien, übertriebenes und abschreckendes Schreien nach einem Mann weisen über sich hinaus auf den Versuch der Ausschaltung einer Ehe. Ehebruch ist immer das Zeichen einer Revolte gegen den Mann, ein Racheakt, der immer durch zweckmäßig aufgestachelte Erotik verschleiert wird.

Die erste Menstruation gibt oft das Signal zum Kampfausbruch gegen die Frauenrolle, wenn eine mangelhafte Vorbereitung für dieselbe vorliegt. Häufig flammt der Widerstand bei jeder Wiederkehr von neuem auf. Schmerzen in dieser Zeit scheinen bei Abwesenheit organischer Gründe durch willkürliche Kontraktionen erzeugt zu sein, durch Bremsung des Blutabflusses, und der Unzufriedenheit und der Abneigung gegen das Geschehnis zu entspringen. Für diese Auffassung spricht auch, daß oft in der Ehe bei weitgehender Aussöhnung mit der Frauenrolle die Schmerzen verschwinden. Die weitverbreitete Anschauung, als ob die Menses Unreinheit oder Krankheit bedeuteten, auch von Ärzten häufig propagiert, drückt auf das Selbstbewußtsein der Frauen und bringt oft arge Mißstimmungen hervor. Steigerung erotischer Gefühle (auch weil gefahrlos?) ist in dieser Zeit häufig.

Bei Frauen, die in der Jugend und Schönheit das nahezu einzige Gut der Frau erblicken, wird die Annäherung an die Menopause und diese selbst ein äußerst fataler, schicksalschwerer Zeitpunkt. Der letzte Rest ihres Glaubens an ihren Wert geht verloren. Oft versuchen sie ihn durch verschärfte Forderungen an ihre Umgebung, die aus Depressionen und verzweifelter Stimmung der alternden Frau erwachsen, wieder zu gewinnen. Manche stürzen sich durch ihre Erotik, die in dieser Zeit nicht verschwindet, aber allenthalben zurückgestoßen, verlacht, nicht ernst genommen wird, in zerstörende Konflikte. Die fehlerhafte Haltung zum Leben rächt sich an Mann und Frau. Es ist keine Unterschätzung der organischen Grundlagen der Erotik, sondern eine notwendige Feststellung, wenn wir den überwiegenden Einschlag von individueller Stellungnahme in ihrer Richtung und in ihren Mängeln bloßgelegt haben.

Wenn wir zum Schlusse die meist mangelhaft geleisteten Voraussetzungen nennen sollen, die zu einer gesunden psychischen Einstellung der Frau zum Sexualleben erfüllt sein müssen, so sind es folgende:

1. Frühzeitige Aufklärung über die Unwandelbarkeit der Geschlechtsrolle und Aussöhnung mit derselben.
2. Erzieherische Vorbereitung zur Liebe im Einklang mit dem Gemeinschaftsgefühl.
3. Achtung vor der Frauenrolle.
4. Bejahung des Lebens und der menschlichen Gesellschaft.

# Psychosexuelle Haltung des Mannes.

Von

**ALFRED ADLER**

Wien.

## Zusammenfassende Darstellungen.

FLIES, W.: Der Ablauf des Lebens. Wien: Deuticke 1906. — TANDLER: Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin: Julius Springer 1913. — WEININGER: Geschlecht und Charakter. 17. Aufl. Wien: Braumüller. — HIRSCHFELD, MAGNUS: Jahrb. f. sexuelle Zwischenstufen. Stuttgart: Püttmann. — MÜLLER, ROBERT: Sexualbiologie. Berlin: L. Marcus 1907. — ELLIS, HAVELOCK: Die Psychologie des normalen Geschlechtstriebes. Handb. d. Sexualwiss., herausgeg. von R. MOLL. Leipzig 1912. — ROSLEDER, H.: Die Funktionsstörungen der Zeugung. 2. Aufl. — FREUD: 3 Abhandlungen zur Sexualtheorie 5. Aufl., Psychoanalytischer Verlag Wien, FREUD: Gesammelte Werke, im gleichen Verlag.

Die wesentlichen Gesichtspunkte decken sich mit denen, die wir bei der Erörterung des Liebeslebens der Frau heranziehen mußten. Wir messen immer an einem uns vorschwebenden Idealtypus des Mannes und empfinden in letzter Linie die Differenzen entsprechend ihrer Tauglichkeit für das Zusammenleben der Menschen und für das Zusammenleben von Mann und Frau. Auch unsere Wertung der Eigenart eines Mannes ist unbedingt abhängig von diesen Voraussetzungen. Nur daß unsere Kultur seit alters her dem Manne stillschweigend oder offen Privilegien im Liebesleben einräumt, die sie der Frau zu versagen trachtet. Der größere Aktionsraum im Liebesleben des Mannes ist vor allem bedingt durch den ihm zufallenden größeren Aktionsraum im Leben überhaupt. Er wird ihm aber namhaft erleichtert durch das Freibleiben von den Schwangerschaftsfolgen der Erotik, durch die Rolle der aktiven Werbung, die ihm zufällt, und durch die Tradition, die eine ungeheure Macht darstellt.

Dazu kommt in gewissem Einklang mit obigen Bedingungen die laxere Herrenmoral des Mannes, dem die landläufige Sexualmoral keine so enge Grenzen zieht wie der Frau.

Der sexuelle Impuls des Mannes zeigt sich in variabler Stärke meist lange vor der Pubertät, kann aber im Knabenalter, in der Pubertät und später in mancherlei Fehlrichtung geraten. So wird das Verhalten eines Mannes zu den Fragen des Lebens immer auch seine Sexualentwicklung beeinflussen. Dies ist um so begreiflicher, da es ein feststehendes Maß des Sexualtriebes nicht gibt, und da seine Äußerungen durch mannigfache Einflüsse gesteigert oder vermindert werden können.

Schon in der Knabenzeit machen sich diese Einflüsse und die seelische Richtung in der deutlichsten Weise geltend. Die sexuelle Vorbereitung besteht zunächst in der Festigung einer zulänglichen Knabenrolle, in einem wachsenden Verständnis des Sexualproblems, in einer mutigen Zielsetzung in der Richtung

auf Liebe und Ehe. Unsere Kultur und ihre Einrichtungen nehmen den Erziehern einen Teil ihrer Arbeit ab. Andere Kleidung, andere Spiele, andere Erziehungsmaßnahmen versuchen den Entwicklungsgang richtig zu lenken. Das umgebende Leben, Analogien aus dem Tierreich, erzieherische Eingriffe, zumeist kameradschaftliche Aufklärung fördern die Einsicht in das sexuelle Geheimnis, Lektüre, Theater und Kino, häufig auch Verführung vollenden sie. Da ferner der Knabe überall in seinem Leben auf die Tatsachen der Liebe und Ehe stößt, da allen Erziehungsmaßnahmen auch eine gesellschaftliche Lösung der Liebes- und Ehefrage in der Zukunft als Voraussetzung vorschwebt, und da der wachsende Sexualtrieb nach einer solchen Lösung sucht, so gestaltet sich des Knaben Weltbild der Zukunft in diesem Sinne.

Die Stellung des Knaben zum anderen Geschlecht trägt in den ersten Jahren zumeist deutliche Zeichen einer feindlichen, überlegenen Haltung. Wütende Abneigung gegen weibliche Kleidung oder gar gegen die Zumutung, ein Mädchen zu sein, findet man oft als übertriebene Zeichen der Geschlechtsfindung. Auch in den späteren Knabenjahren tritt meist, selbst bei Koedukation, das Gefühl der Überlegenheit zutage, und wie gemäß einer Verpflichtung wird den Mädchen die Gleichberechtigung abgesprochen. „Vom Mädchen reißt sich stolz der Knabe!“ Mitten in diese kritische Geste fallen oft Züge von Zärtlichkeit und Verliebtheit, oft schon im 4., 5. und 6. Jahre treten freundliche oder Neigungen kritischer, hämischer Art hervor. Ein Hang zur Neckerei, auch zu tätlichen Angriffen ist nicht selten.

Der Sexualtrieb kann schon in den ersten Jahren zur Onanie Veranlassung geben. Durch Verführung kommt es nicht selten schon in der frühen Kindheit zu gegenseitiger Masturbation oder, besonders in den Elendsvierteln, zu normalem Geschlechtsverkehr. Beachtenswert ist auch bei der Entwicklung von Knaben, um wieviel leichter es für sie ist, in mutuellem Onanie den Weg zur „Homosexualität“ zu beschreiten als den Weg zur Norm zu gehen. Das 14. Jahr bringt zumeist die entscheidende Wendung zur Onanie, der fast alle Knaben verfallen, um sich früher oder später daraus zu befreien. Um diese Zeit der Pubertät macht sich der gedrosselte Sexualtrieb in mehr oder weniger häufigen Pollutionen Luft. Ermüdungserscheinungen und schlechtes Aussehen in dieser Zeit sind fast immer Folgen der Angst vor Erkrankung oder irgendwelcher Entwicklungsstörungen. Onanie und Pollutionen der Pubertäts- und Jünglingszeit können restlos überstanden werden. Halten sie lange Jahre an, so sind sie als Versuche zu werten: die Frau auszuschalten.

In der Pubertät und kurz nachher findet man zumeist die Gestaltung eines Mädchenideals, das meist deutlich Züge einer nahestehenden Person aufweist. Dieses Idealbild ist späterhin oft einem Wechsel unterworfen, ebenso wie auch andere Ideale oft zerfließen. Auch die Furcht, dieses Bild oder ein dieses Bild verkörperndes Mädchen durch sinnliche Gedanken zu beschmutzen, ist nicht selten wahrzunehmen. Daneben können in Phantasien die ausschweifendsten Bilder Platz nehmen. Häufig stellt die Onanie die Verführerin dar, sinnliches Verlangen in die Wirklichkeit zu übertragen. Neben dieser Reinheit der Gesinnung findet man oft unvermittelt nahe den Hang zu derber Sinnlichkeit oder auch die Aufnahme sexueller Beziehungen, zu denen sich in der Linie des geringsten Widerstands meist Prostituierte oder dienende Mädchen einfinden. Beides sind allzeit bereite Ventile, die den Weg zur Liebe und zur Ehe manchmal dauernd verfehlen lassen. Zu beiden Irrwegen aber leiten die Jugend oft aufmunternde Stimmen von gelehrten und ungelehrten Erziehern. Sie zu schließen wird nur denjenigen gelingen, die nicht der unbedingten Notwendigkeit des frühzeitigen Geschlechtsverkehrs das Wort reden, die aber auch nicht davor zurückschrecken,

einer wirklichen Liebe, wo beide füreinander eintreten wollen, ihr volles Recht zu geben.

Sitten und Gebräuche der Gesellschaft, Zusammenkünfte, Tanz, beiden Geschlechtern gemeinsame Unternehmungen fördern und begünstigen die nunmehr eingetretene Hinneigung zu den Mädchen. Das Training zum Zusammenschluß bleibt ununterbrochen im Gang. In Gedanken, auf der Straße, im Theater, bei bildlichen Darstellungen erfolgen unausgesetzt Anregungen, die der Neigung zur Liebe und Ehe zum Durchbruch verhelfen. Die Eheschließung ist freilich in hohem Maße mit materiellen Fragen und mit der Berufsfrage verknüpft. Bis dahin gibt es eine verhältnismäßig lange Zeitspanne, in der allzu viele in sexuelle Verwahrlosung oder in Geschlechtskrankheiten verfallen.

Tritt der Mann dann an die Ehe heran, so hat er es nicht bloß mit den kategorischen Forderungen der Ehe<sup>1)</sup> zu tun, sondern er trägt in die Ehe auch fast immer seine individuellen Forderungen hinein, die oft darin keinen Platz haben und das Verhältnis stören. Die neue Situation wird ein Prüfstein auf seine Vorbereitung zur Ehe. In seiner Vorbereitung wird sich unter allen Umständen seine Weltanschauung und auch seine Stellung zur Frau spiegeln. Schon seine Wahl wird durch seine ideale Forderung an die Frau und an die Ehe gelenkt.

Je nachdem, ob er mit seiner Mutter, mit seiner Schwester zufrieden gewesen ist, ob er sich ihnen gegenüber Geltung verschaffen konnte, wird das Mädchen seiner Wahl diesen geistig und auch körperlich ähneln oder von ihnen abweichen. Ist er ein Mann, der sich nach Wärme sehnt, so wird er sich an Mädchen halten, von denen er sich Verzärtelung verspricht. Liebt er es, sich im Kampf durchzusetzen, so wird er solche suchen, die ihm stark erscheinen, andernfalls wird er in Wesen, Wuchs und Kraft jenen den Vorzug geben, die ihm leicht zu lenken scheinen. Daß dabei reichlich Irrtümer unterlaufen, ist weiter nicht verwunderlich. Vor allem weil kein Mädchen eine dauernde Unterwerfung verträgt.

Ist einer richtig auf die Ehe geschult, so hängt der weitere Verlauf der Ehe und seiner sexuellen Haltung ganz von seiner Mitspielerin ab. Versteht auch sie den Einklang herzustellen, so werden beide bis an ihr Lebensende das Bild einträchtiger Erotik geben. Dieser Fall dürfte selten sein, ein Beweis für die mangelhafte Erziehung des Nachwuchses für die Ehe. Innig verbunden mit der Erotik wird sich in solchen Fällen das Gefühl unbedingter Kameradschaft entwickeln, so daß unangenehme Weiterungen ausgeschlossen sind oder leicht überwunden werden. Auch für den Nachwuchs wird in solchen Ehen Platz genug übrig sein, die in die gleiche Kameradschaft aufgenommen werden. Die erotische Frage wird eine gemeinsame Lösung erfahren, wird nicht als Diktat des anderen empfunden werden, keiner wird sich als Objekt fühlen. Die erotische Zugehörigkeit wird durch nichts eine Trübung erfahren, bis sie in späten Jahren, oft über das 60. Jahr hinaus, langsam erlischt. Der Sexualverkehr wird keine Mängel zeigen, wird auch nicht zu Verstimmungen noch zu Abgeschlagenheit oder Traurigkeit Anlaß geben.

Anders die schlecht Vorbereiteten. Man kann 2 Haupttypen unter ihnen unterscheiden. Ihre mangelhafte Vorbereitung wird sich unter allen Bedingungen, ohne daß sie selbst darüber Aufschluß geben können, in der neuen Situation nach der Pubertät, in der Zeit der möglichen und sogar gewünschten Erotik schmerzlich fühlbar machen. Ein Gefühl der Unsicherheit, des mangelnden Vertrauens zu sich selbst läßt in der Erotik, demnach in der Frau und in der Hingabe an sie mehr oder minder große Gefahren für ihren eigenen Geltungsbereich erblicken. Sie werden jene Geradlinigkeit vermissen lassen, die ein Haupt-

<sup>1)</sup> ADLER: Die Ehe als Aufgabe, in „Buch der Ehe“. Herausgegeben von H. KEYSERLING. Celle: Campmann 1925.

erfordernis gesunder Erotik darstellt. In ihrem Gebaren werden sich Umwege und Abbiegungen zeigen, deren stärkste wir in der Homosexualität und in der Autoerotik erblicken. Aber auch alle anderen Verschiebungen des Sexualzieles wie Fetischismus, Sadismus, Masochismus und perverser Manieren decken uns die alte Unsicherheit auf und die Versuche, private Lustbefriedigungen an Stelle von gesellschaftlich gebotenen zu setzen, um so einer Entscheidung über eigenen Wert und Unwert aus dem Wege zu gehen. Auch die Wahl von Prostituierten und die Neigung für leicht lösliche konsequenzlose Bindungen verraten den gleichen Schwachmut. Wer diese Dynamik richtig verstanden hat, wird auch im Don Juan und in der Unterstreichung polygamer Neigungen leicht den Grad von Mutlosigkeit abzuschätzen wissen, der denjenigen Männern eignet, die nichts zu Ende führen wollen und lieber nach billigen Erfolgen angeln. Die Erotik ist „Zweisamkeit“ (NIETZSCHE), Leistung zweier gleichwertiger Partner. Das Streben des einen, auf Kosten des anderen hervortreten zu wollen, in der Liebe, die dafür keinen Platz hat, Eitelkeiten zu befriedigen, ist Mißbrauch, Unart und sprengt das Gefüge der Erotik, weil es mit den Gesetzmäßigkeiten der Liebe nicht rechnet.

Der Elan des Sexualtriebes ist wandelbar und sicherlich nicht ein für allemal als Konstitutionsformel gegeben. Man beobachtet oft Aufflammen desselben bei früher gemäßigttem Verhalten und umgekehrt. Sicherlich kann die Beschäftigung mit sexuellen Eindrücken, Bildern, Lektüre, Gesprächen eine Erhöhung der sexuellen Spannung hervorrufen, weil berechnete oder unberechnete Hemmungen dadurch zum Wegfall kommen können. Auch in gewissen Grenzen geübte Enthaltensamkeit führt meist Steigerungen herbei. Beiderlei Erfahrungen haben oft in oberflächlicher Weise therapeutische Maßnahmen gezeitigt. Daß Entbehrung von Sexualbefriedigung und Verweigerung zu erhöhtem Begehren Anlaß gibt, allzu willfähriges Gewähren Abstumpfung erzeugt, sind bekannte Tatsachen.

Das erotische Verhalten des Mannes ist, wie wir sehen, von verschiedenen Faktoren abhängig. Einen etwaigen primären, unbeeinflussten sexuellen Impuls können wir weder feststellen noch besitzen wir ein Maß für seine Stärke, weil wir immer die starken Beeinflussungen im Bilde haben. Nicht einmal bei Männern, die sich ganz von der Liebe und von der Ehe abgekehrt haben, sind wir, einen einzigen Fall ausgenommen, imstande, über die Stärke des Sexualtriebes etwas auszusagen, weil in diesen Fällen zumeist ein Training der Abkehr vorliegt, Hemmungen, die durch die meist neurotische Eigenart des Betreffenden verschuldet sind. Nur bei eunuchoidem Habitus und stark verkümmerten, zum Sexualverkehr untauglichen Genitalien, bei ganz infantilen Sexualorganen, wie sie z. B. bei Hypophysenerkrankungen vorkommen, nach frühzeitiger Kastration und bei gewissen Erkrankungen wie Diabetes und schweren Nierenaffektionen sowie bei Tabes dorsalis usw. können wir uns gestatten, aus den offensichtlichen Tatsachen auf eine organisch bedingte Impotentia coeundi und auf Mangel des Sexualtriebes Schlüsse zu ziehen. Ebenso finden wir begreiflich, daß im Alter der Sexualtrieb schwächer wird, um etwa um das 70. Lebensjahr herum zu erlöschen.

Die weitaus meisten Formen von Impotentia coeundi sind aber, ebenso wie die Ejaculatio praecox und Fehlen der Ejaculation durch psychische, immer irrtümlich entstandene Hemmungen hervorgerufen und können durch zweckentsprechenden Wegfall dieser Hemmungen beseitigt werden. Das souveräne Mittel ist eine Umwandlung der Persönlichkeit in einen mutigen, selbstbewußten Mitmenschen. Eine solche Umwandlung sollte in klar überlegter Weise, am besten nach Grundsätzen einer verstehenden Individualpsychologie, durch-

geführt werden. Es ist aber nicht zu leugnen, daß sie sich manchmal vollzieht auf irgendein Wort oder Eingreifen des Arztes, ohne daß einer von beiden merkt, daß sich der Mut des Patienten hebt. Daß die gleiche Wirkung auch gelegentlich Medikamenten, den sog. Aphrodisiaca, zukommt, ist, wenn man ihre Unzuverlässigkeit beobachtet hat, kein Zweifel. Recht häufig bedeutet schon der Gang zum Arzt in solchen Fällen sich aufbäumende Kraft, die nur noch den stärkenden Zuspruch des Arztes sucht. In solchen Fällen kann jede Therapie Erfolg haben.

Seit urdenklichen Zeiten bemühten sich Gelehrte und Ungelehrte Mittel ausfindig zu machen, um den erotischen Impuls zu stärken. Gebete, Amulette, Zauberge tränke, erotische Abbildungen und Tierhoden, später Extrakte der letzteren nach des berühmten BROWN-SÉQUARDS Rat, sollten der sinkenden Manneskraft nachhelfen. In der letzten Zeit bemühen sich STEINACH und seine Anhänger, WORONOFF u. a. teils durch einseitige Hodenausschaltung oder durch Implantation von Hoden dieses Ziel zu erreichen. Nach den obigen Ausführungen fallen die Mißerfolge entscheidender in die Wagschale als etwaige Erfolge. STEINACHS Anschauung über die „Pubertätsdrüse“ steht wohl noch in Diskussion, findet aber immer mehr entschiedene Gegner.

Mehr als Voraussetzung und weniger als Feststellung findet man, wie im Artikel „Homosexualität“ auseinandergesetzt wird, die Anschauung vertreten, daß die sexuelle Stellung des Mannes zur Frau in erster Linie oder einzig von der Wertigkeit der männlichen Keimdrüsen abhängig sei oder [SCHOPENHAUER, MÖBIUS, FLIESS, WEININGER, HIRSCHFELD] von einem weiblichen Einschlag in der körperlichen Organisation des Mannes. Die experimentellen Arbeiten STEINACHS, die vielen als Beweise gelten — Vermännlichung weiblicher Ratten, Verweiblichung männlicher —, durch entsprechende Keimdrüsenänderungen, zeigen nur krasse Gegensätzlichkeiten, nicht aber die feinen Nuancen, denen wir bei Männern begegnen. Jedenfalls ist es fraglich, ob selbst bei der extremsten künstlichen Effemination des Mannes, z. B. infolge von Kastration oder von Implantation von Ovarien und allen denkbaren körperlichen Folgeerscheinungen eine seelische Umwandlung erfolgen müßte, wie sie bei Ratten beschrieben wird. Die zahlreichen Fälle von Pseudohermaphroditen, die ihrer Erziehung und Vorbereitung gemäß weibliche Artung angenommen haben, ohne feststellbare Keimdrüsenveränderungen aufzuweisen, die Eunuchen und Eunuchoiden, deren männliches Gebaren nicht bezweifelt werden kann, sprechen dafür, daß die seelische Vorbereitung bei Menschen eine ungleich größere Rolle spielt als beim Tier.

Wie bedeutsam aber beim Manne die Hemmungen oder ihr Wegfall für die geschlechtliche Haltung zur Frau ist, geht aus zahlreichen Erscheinungen des Liebeslebens hervor. Seelische Verstimmung kann den Elan ebenso zum Verschwinden bringen als auch zum Aufflammen anderen Frauen gegenüber. Insbesondere sind Rachedgedanken gegen die eine Frau leicht imstande, die Liebe zu einer anderen zu entzünden. Ebenso bricht die Sexualität häufig zusammen, wenn einem der Ehe abgeneigten Junggesellen eine Ehe in drohende Nähe rückt. Satyriasis, eine andauernde Erregtheit der Genitalien beobachtet man (außer bei Leukämie!) gelegentlich bei dauernden Verhinderungen des Geschlechtsverkehrs. Bei Manischen ist es der Wegfall von Hemmungen, der an der sexuellen Erregtheit die Schuld trägt. Bei Paralytikern, Altersdementen und Alkoholisierten findet man ebenso stärkeres als schwächeres sinnliches Begehren.

Wir kommen demnach zu dem Schlusse, daß die Art und der Grad des sexuellen Verhaltens beim Manne wie bei der Frau sich aus seiner Persönlichkeit herleitet, im allgemeinen seine Aktivität widerspiegelt und bei annähernd intakten Sexualorganen ein Erfolg seiner Vorbereitung und seines Trainings ist.

# Libido, Orgasmus und Kohabitation.

(Säugetiere.)

Von

U. GERHARDT

Halle a. S.

## Zusammenfassende Darstellungen.

HAUSMANN, U. F.: Über die Zeugung und Entstehung des wahren weiblichen Eies bei den Säugetieren und Menschen. Hannover 1840. — KOBELT, G. L.: Die männlichen und weiblichen Wollustorgane des Menschen und einiger Säugetiere. Freiburg 1844. — MEISENHEIMER, J.: Geschlecht und Geschlechter im Tierreiche Bd. I. Jena 1921. — SCHMALTZ, R.: Das Geschlechtsleben der Haussäugetiere, 3. Aufl. Berlin 1921. — HEAPE, W.: The Menstruation of Semnopithecus. Phil. transact. of the roy. Soc. of London, Ser. B, Bd. 185. 1894. — HEAPE, W.: The sexual season of mammals. Quart. journ. of microscop. science, N. S., Bd. 44. 1901. — GERHARDT, U.: Morphologische und biologische Studien über die Kopulationsorgane der Säugetiere. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 39. 1904. — GERHARDT, U.: Der gegenwärtige Stand der Kenntnisse von den Kopulationsorganen der Wirbeltiere, insbesondere der Amnioten. Ergebn. üb. d. Fortschr. d. Zool. Bd. 11. 1909.

Das *Geschlechtsleben der Säugetiere* in seinen Besonderheiten gegenüber dem anderer Wirbeltiere ist bedingt durch den besonderen Bau des Genitalapparates. Für die *männlichen* Säugetiere ist es ganz besonders der, bei den Monstromeen offenbar erst angedeutete, Mechanismus der Erektion des Kopulationsorganes durch *Blutfüllung*, der für den Verlauf der Begattung und ihrer Präliminarien maßgebend ist. Bei den daraufhin näher untersuchten Sauropsiden [plagiotreme Reptilien, Entenvögel nach LIEBE<sup>1)</sup>] wird die Vergrößerung des in Tätigkeit tretenden Penis durch erhöhten *Lymphzufluß* bewirkt. Die Hauptbestandteile des Säugerpenis, *Corpus fibrosum* (= *Corpora cavernosa penis* der menschlichen Anatomie), *Corpus spongiosum* (= *C. cavernosum urethrae*) und *Glans* sind, wenigstens was die beiden ersten betrifft, morphologisch bereits bei Krokodiliern, Schildkröten und Vögeln (*Struktio*) in homologer Form vorhanden. Die Glans ist möglicherweise selbst unter Mammaliern kein morphologisch einheitliches Gebilde und nicht überall vorhanden, ihre Homologie daher noch umstritten. Ein *Penisknochen* (Os penis) kommt als Verknöcherung der Scheide oder des Septum des Corpus fibrosum zahlreichen Säugern zu, es fehlt völlig bei allen Huftieren und Walen (mit einer Ausnahme), ist bei den Affen der alten Welt (im Gegensatz zum Menschen) vorhanden. Wo er extreme Größe erreicht (Caniden, Ursiden, Musteliden, Pinnipedier), tritt er als Stützorgan des Penis vikariierend für das schwach entwickelte und biegsam bleibende Corpus fibrosum ein.

In *biologischer* Beziehung ist für das Aufsuchen des anderen Geschlechts der *Geruch* der maßgebende Sinn, während nach allen Beobachtungen die anderen

<sup>1)</sup> LIEBE, W.: Das männliche Begattungsorgan der Hausente. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 51. 1914.

Sinne (Gesicht, Gehör) eine untergeordnetere Rolle spielen. Zur Zeit der *Brunst* werden die Weibchen von den Männchen mancher Arten auf weite Entfernungen (bei Hunden mehrere Kilometer) wahrgenommen, und diese Wirkung schwindet nach der Paarungszeit. Aber nicht nur die weiblichen, sondern auch die männlichen Tiere strömen zuweilen (Edelhirsch, Ziegenbock) einen für das menschliche Geruchsorgan oft schwer erträglichen Brunstgeruch aus, der wohl nur für das andere Geschlecht bestimmt sein kann. Daß auch im menschlichen Sexualleben Gerüche als Reiz eine sehr große Rolle spielen können, ist bekannt; nur werden sie häufig in ihrer Reizwirkung übertroffen von anderen (optischen, akustischen, taktischen) konkurrierenden Sinneseindrücken, die, wie es scheint, mit der zunehmenden Zivilisation mehr und mehr in den Vordergrund treten. Daß „*Locktöne*“, wie sie von Säugetieren beiderlei Geschlechts als Äußerung geschlechtlicher Erregung ausgestoßen werden (Fiepen der Rehricken) die Geruchswirkung unterstützen, ist wohl anzunehmen, vielleicht dienen sie mehr der Orientierung des andersgeschlechtlichen Tieres.

Das, was wir beim Säugetier als *Brunst*, *Oestrus*, bezeichnen, entspricht dem (S. 191 ff.) erörterten Begriff der *Libido sexualis*, hat aber außer der physiologischen auch noch eine *morphologische* Bedeutung, die sich in erster Linie auf den weiblichen Genitalapparat, seltener auf den des Männchens bezieht, wenigstens soweit die keimbereitenden Organe selbst in Mitleidenschaft gezogen sind. Die Begattungsbereitschaft, die sich, stärker bei alten als bei virginellen Weibchen, als deutlich ausgesprochener *Trieb* zur Kopulation äußert, tritt dann ein, wenn *periodisch* auftretende morphologische Veränderungen im Geschlechtsapparat Platz greifen. Es sind zunächst die Ovarien, die, je nach der Zahl der Jungen, ein reifes Ei oder deren mehrere (bei *Centetes ecaudatus* bis 21 beobachtet) aus den Follikeln entlassen, und dieser Vorgang der *Ovulation* steht in einer zeitlich nicht ganz gleichmäßig geregelten Beziehung zu den Vorbereitungen des übrigen Geschlechtsapparates auf zwei Ereignisse: 1. auf die Begattung und 2. auf die Implantation des Eies. Da beide Vorgangsreihen stark ineinandergreifen können, sind sie öfters miteinander verwechselt worden; hier interessiert eigentlich nur die *erste* Kategorie. Auflockerung des Scheidenepithels mit seiner bindegewebigen Unterlage, vor allem aber verstärkte Sekretion der Vaginaldrüsen, finden sich wohl immer. Bei den simplicidentaten *Nagern* (Maus, Ratte, Meerschweinchen) wird die in der sexuellen Ruhepause epithelial verklebte Vulva erst wegsam. Dem Schleim, der oft außerordentlich reichlich (Pferd) aus der Genitalöffnung abgesondert wird, können, besonders im ersten, vorbereitenden Stadium der Brunst, geringe Quanten *Blut* beigemischt sein, und bei der *Hündin* ist das Sekret in den ersten 4—6 Tagen der Brunst sogar überwiegend blutig. Es überwiegen mit anderen Worten im Anfang der Brunst Erscheinungen, die an pathologische erinnern, zum Teil entzündungsartig auftreten, und es kann wohl ganz allgemein behauptet werden, daß in diesem Vorstadium (*Praeestrus*) zwar das Weibchen schon einen starken Reiz auf das männliche Tier ausübt, aber dessen Begattungsversuche noch nicht duldet. Möglicherweise, in manchen Fällen sogar mit großer Wahrscheinlichkeit, empfindet das weibliche Säugetier während dieser Zeit etwas wie Schmerz in den peripheren Genitalien oder doch wenigstens eine schmerzhaft Komponente. Das ändert sich jedoch mit dem Überschreiten einer gewissen Reizschwelle, und nun treten diese Unlustempfindungen des Weibchens in den Hintergrund, und die Begattung wird geduldet, bei virginellen Tieren (Reh, Haustiere) anscheinend erst mit einer gewissen Scheu, von älteren Weibchen aber lebhaft gesucht. Die seltsame und anscheinend gänzlich zwecklose Übung, daß das Weibchen das Männchen, wie zur Vollziehung der Begattung, besteigt, findet sich weit verbreitet (*Lepus*, *Cavivormier*, *Cerviden*, *Suiden*) zu dieser Zeit.

Wenn somit die eigentlichen Brunsterscheinungen die Vorbereitung des Geschlechtsapparates — und des gesamten Organismus — auf die Begattung bewirken, so sind die Erscheinungen, die die *Implantation des Eies* in der Uteruswand vorbereiten, anderer Natur. Sie spielen sich nicht im distalen Teil des Geschlechtsapparates (der Vagina) ab, sondern naturgemäß im Uterus selbst, und sie sind, je nach dessen Inanspruchnahme bei der Placentarbildung, bei Deciduatn sehr viel stärker ausgeprägt als bei Indeciduatn. Während es bei diesen — und allerdings auch bei den meisten Deciduatn — nur zu einer quantitativ verschiedenen Lockerung und geweblichen Veränderung des Uterusepithels ohne

größere Zerstörungen kommt, finden sich bei *Primaten*, ganz besonders auch beim *Menschen*, viel tiefer greifende Prozesse, die unter Arrosion von Gefäßen der Uteruswand die bekannten *Menstrualblutungen* herbeiführen, die in ihrem Wesen gänzlich verschieden sind von den Scheidenblutungen der Caniden. Für den *Menschen* haben die Untersuchungen L. FRAENKELS und seiner Schüler gezeigt, daß die Menstruation der Ovulation, die in der Mitte zwischen zwei Menstruationsperioden stattfindet, zeitlich beträchtlich vorgeht, so daß das dehnsichere Ei das Feld für eine Implantation schon bereitet findet. Für den Menschen ist von einer (sicher früher dagewesenen und sekundär verloren gegangenen) eigentlichen *Brunst* wenig mehr die Rede, obwohl zweifellos Reste von ihr (kurz nach der Menstruation) noch existieren. Bei *Affen* folgt der Menstrualblutung (*Cynocephalus*) unmittelbar eine Zeit höchsten Begattungstriebes.

Der *Rhythmus* der weiblichen Brunst hat teils endogene, teils exogene Ursachen. So ist die vierwöchentliche Periode des menschlichen Weibes von den Faktoren der Außenwelt unabhängig. Man hat zu ihrer Erklärung (RAY LANKESTER) die seltsame Hypothese zu Hilfe zu nehmen gewagt, sie leite sich ab von den marinen (Tunicaten-) Vorfahren der Wirbeltiere, die unter dem Einfluß der Mondphasen gestanden hätten, ohne zu bedenken, daß dann für alle Wirbeltiere diese Periodizität in gleichen Spatien sich äußern müßte. Aber das ist keineswegs der Fall. Bei *Tieren* sind derartige endogene Ursachen besonders von *Haustieren* bekannt, aus dem einfachen Grunde, weil bei ihnen häufiger erfolglose Begattungen ausgeübt werden als bei Wildtieren. In diesem Falle der ausbleibenden Befruchtung kann sich die Brunst in bestimmtem Rhythmus wiederholen. Beim *Pferde* sind es Perioden von Tagen, die durch 9 teilbar sind, beim *Rinde* etwa 3wöchentliche. Auch hier ist der *Ovulationsrhythmus* das Primäre, das erst den Brunstrhythmus nach sich zieht<sup>1)</sup>.

Die *exogenen* Ursachen für die Regelung des sexuellen Rhythmus sind unserem Verständnis wesentlich näher gerückt; sie hängen auf das engste zusammen mit dem Rhythmus des Jahres und den durch ihn hervorgerufenen klimatischen Veränderungen. Die Brunst muß erstens in eine solche Zeit fallen, daß, je nach der Länge der Tragzeit, die Geburt der Jungen in eine für deren erste Aufzucht günstige Jahreszeit fällt. So kommt es, daß die Brunst der Wildschweine und Füchse in den Winter, die der Hirsche in den Herbst fällt. Nun spielt aber noch ein zweites Moment eine wichtige Rolle, es ist das die Lebensdauer der betreffenden Tierspezies. Langlebige, wohl immer relativ große Tiere (Wale, Elefanten, Einhufer, Rinder usw. usw.) haben lange Tragzeiten, kleine kurzlebige (Nager, Insectivoren) kurze. Wenn z. B. ein Elefantenweibchen 22 Monate sein Junges trägt, so kann, wenn auch noch die Lactationszeit zugerechnet wird, höchstens alle 3 Jahre eine Brunst auftreten, bei *Tapirus* (13 Monate Tragzeit) nur alle 2 Jahre. Bei den kleinen Nagern und Insectivoren (Mäuse, Spitzmäuse) aber hat die Spanne eines Jahres Zeit für mehrere Graviditäten, selbst innerhalb der warmen Jahreszeit, und so tritt hier während der Sommermonate die Brunst mehrfach auf, ihre Intervalle sind durch Graviditäts- und Lactationsdauer geregelt. Im Winter tritt in unserem Klima wohl bei allen diesen kleinen Säugern eine Brunstpause ein. Daß tatsächlich die Außenbedingungen einen Einfluß auf die Sexualtätigkeit ausüben können, zeigt am besten die Tatsache, daß Hasen nach milden kurzen Wintern viel früher rammeln als nach strengen, langen.

Die Brunst der weiblichen Säugetiere ist innerhalb einer Periode von begrenzter Dauer, meist erstreckt sie sich über einen bis wenige Tage. Sie erlischt dann, ob Konzeption eingetreten ist oder nicht. Ist sie vorüber, so werden Vagina

<sup>1)</sup> SCHMALTZ: Das Geschlechtsleben der Haussäugetiere, 3. Aufl. Berlin 1921.

und Vulva in morphologischer und histologischer Hinsicht wieder zu dem der Brunst vorangegangenen, indifferenten Zustand restituiert; bei Nagern erfolgt wieder die erwähnte epitheliale Verklebung. Was sich im Falle der geschehenen Konzeption weiterhin noch am Genitalapparat an Veränderungen abspielt, bezieht sich nur noch auf die Gravidität und hat mit Brunsterscheinungen nichts mehr zu tun.

Es wird nun die Frage zu erörtern sein, wie sich die *Brunst beim Männchen* äußert, und wie sie sich zu der des Weibchens verhält. Bei frei lebenden Tieren tritt sie *sekundär* beim Männchen ein, wenn dies mit einem brünstigen Weibchen in Berührung kommt. Selbst wenn zu einer abnormen Zeit (so beobachtet bei einem Mollukkenhirsch, dessen Geweih noch in der Bastperiode war) ein Weibchen ausnahmsweise brünstig wird, erfolgt Bereitschaft zur Begattung beim Männchen und auch deren Ausübung. Domestikation wirkt, da die klimatischen Jahresinflüsse fortfallen, störend auf den weiblichen Brunstrythmus ein. Da z. B. beim *Rinde*, in größeren Gemeinden, während des ganzen Jahres Kühe brünstig werden, sind auch die Stiere stets zur Begattung fähig.

Trotzdem wäre es wohl nicht richtig, eine eigentliche männliche rhythmische Brunst zu leugnen. Normalerweise ist sie z. B. bei *Cerviden* an die Periode der vollen Geweihentwicklung gebunden, aber sie äußert sich in ihr nur zur Zeit der weiblichen Brunst. In der cyclischen Geweihbildung aber ist zweifellos die Äußerung eines männlichen Sexualrhythmus zu erblicken. Ferner haben niedere Säugetiere (Nager, Insectivoren) einen ganz ausgesprochenen männlichen Brunst-rhythmus, der sich auch rein morphologisch in Vergrößerung und Wanderung der Hoden (*periodischer Descensus*) äußert und an Vorkommnisse bei Sauropsiden erinnert. Endlich kann Brunst auch bei isolierten männlichen Huftieren auftreten (Beobachtungen aus zoologischen Gärten).

Die männliche Brunst äußert sich in reichlicher Produktion von Sperma und erhöhtem Blutzufuß zum Begattungsorgan, im Verfolgen und Bespringen der Weibchen und in Angriff oder Verteidigung gegenüber Nebenbuhlern. Bei Ungulaten (*Capra, Cervus*) wird übermäßig viel Sperma produziert und auch außerhalb der Kopulation ejaculiert. Die Tiere sind erregt, fressen wenig und kommen dadurch körperlich stark herab. Männliche Löwen fressen während der etwa 4 Tage dauernden Brunst eines Weibchens so gut wie nichts, Edelhirsche sind nach der Brunst abgemagert und für den Menschen, auch wegen des starken Brunstgeruches, fast ungenießbar.

Die *Begattung* der Säugetiere weist im einzelnen eine ganze Reihe von Modalitäten auf, die nicht dem entsprechen, was vom Menschen her bekannt ist. Zunächst ist die *Stellung*, die während des Aktes eingenommen wird, meist völlig abweichend; das Männchen besteigt in der Mehrzahl der Fälle das Weibchen von hinten so, daß seine Vorderextremitäten vor den Darmbeinschaukeln des Weibchens dessen Hüften umfassen, während das Männchen auf beiden Hinterfüßen steht (fast alle Huftiere, Hunde, Nager usw.), Ausnahmen bilden die *Katzen* und *Viverren*, bei denen das Männchen mit allen vier Füßen am Boden bleibt und über das liegende Weibchen hinwegtritt, der Penis, der sehr kurz und in der Ruhe caudal gerichtet ist, wird fast senkrecht von oben in die Vagina eingeführt. Seltsamerweise liegen auch bei den *Tylopoden* (Kamel, Lama) die Weibchen während der Begattung, während das Männchen auf den gebeugten Hinterfüßen hockt. Aber bei allen diesen Tieren erfolgt die Begattung a tergo, selbst bei bestachelten Formen, wie Igel und Stachelschwein, bei denen man sie vielleicht nicht erwarten sollte. Sicher begatten sich wohl nur die *Cetacéen* Bauch gegen Bauch, für *Pinnipedier* scheinen Beobachtungen zu fehlen. Daß auch die *anthropomorphen Affen* sich „more canino“ begatten, dürfte dafür sprechen, daß der Modus humanus erst sekundär, wohl mit dem aufrechten Gang, erworben wurde. Bemerkte sei noch, daß alt-

weltliche Affen (*Makaken, Paviane*) insofern eine Besonderheit der Begattungsstellung aufweisen, als das Männchen nicht auf dem Boden steht, sondern mit seinen Hinterfüßen die Fesseln des Weibchens umklammert, während seine Hände auch hier die weiblichen Hüften umfassen.

Bei einigen Säugern, deren Männchen im Verhältnis zu der des Weibchens eine ungewöhnliche Körpergröße aufweisen (*Physeter, Otaria, Macropus giganteus*), wäre das Weibchen bei der Begattung *more canino* kaum imstande, das Gewicht des Männchens zu tragen, und es müssen hier andere Stellungen eingenommen werden. Für das Riesenkänguruh besteht sie darin, daß das Männchen hinter dem Weibchen, auf Schwanz und Hinterfüße gestützt, hockt und nur dessen Hüften mit den Vorderextremitäten, wie auch sonst üblich, umklammert. *Physeter* folgt wohl dem Begattungsmodus anderer Cetaceen, über die Otarien ist mir nichts bekannt.

Im allgemeinen schiebt sich das Männchen erst dann zur Begattung an, wenn sein Penis *erigiert* ist. Doch braucht die Erektion am Beginn der Kopulation noch nicht ihr Maximum erreicht zu haben. So tritt beim *Stier* der Penis erst *während* der Begattung in ganzer Länge aus dem Präputialschlauch hervor, und die männlichen *Tapire* (beider Arten) besteigen das Weibchen schon, wenn die Erektion erst sehr geringe Grade angenommen hat. Ihr Höhepunkt tritt erst dann allmählich ein, und erst wenn er erreicht ist, erfolgt die *Inmissio*. Wie schon erwähnt, tritt bei Carnivoren mit sehr langem Os penis dieses Gebilde als Versteifungsmittel des Penis für das biegsam bleibende Corpus fibrosum ein, und alles das, was vom Penis während der Begattung in die Vagina eingeführt wird, entspricht lediglich der diesen Knochen bergenden, sehr langen *Glans penis*. Hier, wie auch bei Einhufern, tritt die maximale Füllung der Eichel erst während der Begattung, also *intra vaginam*, ein, was leicht bei der Lösung der beiden Partner nach der Kopulation festzustellen ist. Beim *Elefanten* und bei *Gürteltieren* ist der voll erigierte Penis nicht geradegestreckt, sondern an der Spitze dorsal aufgebogen, was mit der Lage der Vulva des Weibchens zusammenhängt.

Die *Inmissio penis* geschieht unter suchenden Bewegungen immer in der Weise, daß die gesamte Pars libera penis, zuweilen, besonders bei virginellen Tieren, unter Schwierigkeiten, vollständig in die Vagina eingeführt wird. Bei großen Haustieren, besonders dem Pferde, ist es üblich, manuelle Hilfe bei der *Inmissio* zu leisten, doch geschieht dies mehr aus Gründen der Zeitersparnis als aus Notwendigkeit, wie das Verhalten verwandter Wildtiere beweist. Bei den *Hunden* und bei *Elefanten* muß das Weibchen, wenn es vom Männchen bestiegen wurde, die Vulva aktiv in die Höhe ziehen, also das (besonders bei Elefas) sehr lange Perinaeum verkürzen, um die *Inmissio* zu ermöglichen.

Bei vielen Säugetieren werden, wie beim Menschen, nach der *Inmissio penis* mit ihm *Friktionsbewegungen* ausgeführt, die eine ständig steigende Reizung der Hautsinnesorgane der Glans, damit fortwährend sich mehrenden Turgor aller kavernen Körper und schließlich mit der Ejaculation die Entspannung des ganzen vasomotorischen Apparates herbeiführen. Setzt die Ejaculation ein, so werden diese Bewegungen meist sistiert (nicht bei *Canis*). Die nötige Reibung zur Reizung der Penishaut wird hergestellt durch den weiblichen, die Vulva umfassenden Schwellkörperapparat<sup>1)</sup>. Es wäre aber irrig, anzunehmen, diese Bewegungen würden bei allen Säugetieren während der Begattung ausgeführt. Sie kommen u. a. vor bei *Gürteltieren*, Nagern (*Mus*), *Carnivoren* (*Canis, Ursus*), *Equus* sowie wohl bei allen *Primaten*, also auch bei *Homo*. Bei *Halmaturus, Sus, Tapirus*, den *Feliden*, wird zwar der Penis unter ähnlichen, suchenden Bewegungen

<sup>1)</sup> Vgl. KOBELT: Zitiert auf S. 811.

in die Vulva eingeführt, aber nach gelungener Inmissio hören sie auf, und die Begattung verläuft bei ruhiger Haltung des Männchens. Sehr eigentümlich liegen die Verhältnisse bei den Wiederkäuern (mit Ausnahme der Tylopoden). Bei allen Cavicornieren, Cerviden, *Camelopardalis giraffa* besteht die gesamte Begattungshandlung darin, daß das Männchen den Penis einmal tief in die Vagina hineinstößt (der „Sprung“ des Stieres), daß während dieses einen Stoßes fast momentan die Ejaculation erfolgt und der Penis alsbald wieder aus der Vagina zurückgezogen wird. Es muß hier ein Innervationsmodus der bei der Ejaculation tätigen Muskulatur vorhanden sein, der von dem anderer Säugetiere völlig abweicht. Die Intensität dieses Stoßes ist nicht bei allen Wiederkäuern gleich, verhältnismäßig gering bei *Ovis* und *Capra*, dagegen außerordentlich groß, explosionsartig bei den *Cerviden*, bei denen das Weibchen unter der Wucht dieses Stoßes unter dem Männchen weit vorwärts geschleudert wird, so daß dieses, ohne abzusteigen, wieder auf die Vorderfüße fällt.

Daß die *Ejaculation* im Verlauf einer Begattung eintritt, läßt sich nicht nur aus dem Gesamtverhalten des Männchens erschließen, sondern, wenigstens in sehr vielen Fällen, aus den äußerlich sichtbaren rhythmischen Kontraktionen der Urethralmuskulatur, die meist so stark sind, daß sie den Schwanz des männlichen Tieres rhythmisch senken und heben. Längst bekannt ist diese Erscheinung (das „Zählen“) beim Hengst, aber auch bei *Tapirus*, *Sus*, den großen *Katzen* usw. ist sie leicht zu beobachten. Im übrigen geraten die männlichen Hunde während der Ejaculation in eine ungeheure Aufregung, die sich in immer stärker werdenden Friktionsbewegungen des Penis, abwechselndes Heben der Hinterbeine usw. äußert. Sehr eigentümlich ist das Verhalten männlicher *Bären*, die zur Ausübung der Begattung etwa  $\frac{3}{4}$  Stunde brauchen. Während dieser Zeit sitzen sie meist ruhig auf dem Weibchen, beginnen aber von Zeit zu Zeit heftig den Hinterkörper zu schütteln und vor- und rückwärts zu bewegen. Es ist hier mit der Möglichkeit *mehrmaliger Ejaculation* während einer Vereinigung mit dem Weibchen zu rechnen. Männliche Känguruhs, Meerschweinchen, Tapire, Schweine, verhalten sich während der Ejaculation ruhig, Hengste lassen den Kopf sinken. Die männlichen *Katzen* schreien während ihrer Dauer; beim *Löwen* ist das Gebrüll während der Begattung kilometerweit zu hören. Männliche *Gürteltiere* kratzen erregt auf dem Rückenpanzer des Weibchens herum, Nagetiere sinken entweder langsam (*Mus musculus*) oder plötzlich, ruckartig (*Lepus cuniculus*, *Mus decumanus*) auf die Seite, wobei der Kaninchenrammler einen eigenartigen Nieslaut ausstößt. Das Meerschweinchenmännchen gibt seinen auch während der Werbung hörbaren Trillerlaut bei der Ejaculation von sich. Kurz, von völliger, anscheinend apathischer Ruhe bis zu den verschiedenartigsten Ausdrucksformen größter Erregung existieren alle möglichen Übergänge.

Nach geschehener Ejaculation, die Sekunden (*Bos*) bis mehrere Minuten (*Sus*, *Tapirus*), in Anspruch nehmen kann, wird fast immer der Penis alsbald aus der Vagina *extrahiert*. Bei *Equus* und *Tapirus* ist das Corpus fibrosum dann bereits erschlafft, die Glans aber noch ad maximum ausgedehnt. Bei Wiederkäuern wird durch die Wirkung der Retractoren des Penis das gesamte lange und dünne Organ (wie auch bei den *Cetaceen*) in seine während der Ruhelage eingenommene S-förmige Krümmung gebracht. Besonders merkwürdig gestaltet sich die Lösung ~~nach~~ der Begattung bei den *Caniden* (nach BREHM auch bei der *Fossa* von Madagaskar). Der dem basalen Teil der langen Eichel ansitzende *Fossa glandis* ist während der Begattung so stark angeschwollen, daß er das Vestibulum vaginae völlig ausfüllt und seine Zurückziehung bei der Enge der Vulva zunächst unmöglich ist. Dadurch wird das bekannte „Hängen“ der Hunde bewirkt, während dessen beide Partner heftig bestrebt sind, die Vereinigung zu lösen. Wenn der

Hund mit den Vorderbeinen vor der Hündin steigt, so dreht er sich dadurch um, daß er ein Hinterbein über den eingeführten Penis hinweghebt, und so stehen beide Tiere, mit den Hinterenden einander zugekehrt, manchmal bis über eine halbe Stunde lang. Die Einnahme dieser Stellung wäre nicht möglich, wenn nicht die erwähnte Weichheit des Corpus fibrosum bestände, das nicht nur geknickt, sondern auch noch torquiert wird. Daß diese vom menschlichen Standpunkt aus gewiß dysteleologische Prozedur nicht die geringste Bedeutung für die Befruchtung haben kann, zeigt erstens SPALLANZANIS Versuch künstlicher Besamung beim Hunde, zweitens die Tatsache, daß kleine Hunde sich von großen Hündinnen oft sehr rasch lösen können, ohne daß die Konzeption beeinträchtigt würde.

Das *Verhalten des weiblichen Tieres* während der Begattung kann kurz dahin charakterisiert werden, daß dies sich passiv verhält und alle Handlungen des Männchens ruhig duldet. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß die *Retractio penis* bei denjenigen Katzenarten, deren Penis mit einem basalwärts gerichteten Stachelkranz besetzt ist, für das weibliche Tier schmerzhaft sein kann, und so ist es wohl zu erklären, daß gerade bei den kleinen Feliden (bei den großen Arten sind diese Stacheln gering entwickelt oder fehlend) das Weibchen, das während der Begattung selbst sich ruhig verhielt, nach ihrem Abschluß unter Fauchen und Schreien das Männchen mit Krallenhieben traktiert (Hauskatze). Weibliche Wiederkäuer (besonders Kühe), werden durch die Wucht des Begattungsstoßes so stark gestaucht, daß ihre Wirbelsäule dorsal stark konvex gekrümmt ist.

Der wesentliche Vorgang bei der Kopulation, die *Ejaculation* des Samens, liefert im allgemeinen ein flüssiges Produkt, zusammengesetzt aus den Spermien und den Sekreten der akzessorischen männlichen Geschlechtsdrüsen. Zwei besondere Fälle seien hier noch erwähnt: 1. Bei den *Fledermäusen* (Chiropteren), wenigstens bei den einheimischen Arten, wird das Sperma im Herbst vor dem Winterschlaf in den Uterus des Weibchens eingebracht, gerinnt dort zu einem festen Klumpen, der erst nach dem Erwachen des weiblichen Tieres im nächsten Frühjahr wieder flüssige Konsistenz annimmt, worauf die Befruchtung der erst dann dehiszierenden Eier erfolgt. Hier wird also Brunst und Ovulation des Weibchens durch die lange Zeit des Winterschlafes voneinander getrennt, die Spermien nehmen in utero gewissermaßen am Winterschlaf teil. 2. Bei *simplicidentaten Nagern* wird das Sekret der fälschlich sog. *Samenblasen* (Glandulae vesicularie) des Männchens erst *nach* der Ejaculation des eigentlichen Spermas als gerinnender, die Scheide für etwa 24 Stunden verschließender, dann aus ihr herausfallender *Pfropf* (bouchon vaginal) ergossen.

Was die Häufigkeit der Begattung, zunächst zwischen den Partnern eines Paares, anbelangt, so liegen die Dinge sehr verschieden. Bei der *Hausmaus* und dem *Meerschweinchen* ist das Weibchen, eben wegen der Anwesenheit des soeben erwähnten Scheidenpfropfes, während einer Brunst nur zu einer Begattung fähig. Derartige Hindernisse existieren bei anderen Säugern nicht, und eine Wiederholung der Begattung ist lediglich von der Fähigkeit des Männchens abhängig, sie aufs neue zu vollziehen. Bei der Hausmaus ist auch das *Männchen* nach einer Begattung längere Zeit (mindestens 24 Stunden) zu deren Wiederholung unfähig. Bei *Tapirus indicus* vollzog ein Männchen im Breslauer Zoologischen Garten während der etwa 3—4 Tage dauernden Brunst eines Weibchens täglich einmal die Kohabitation. Bei dem *braunen Bären* erstreckt sich eine Periode solcher einmaligen täglichen Begattung eines Paares über Wochen. Hunde, die paarweise zusammen gehalten werden, paaren sich wohl meist 2mal am Tage. Bei einem ägyptischen Eselpaar wurde während der nur einen Tag anhaltenden Brunst eines Weibchens etwa alle  $\frac{3}{4}$  Stunden Begattung durch den gleichen Hengst

beobachtet. Bei anderen Säugetieren, z. B. dem Kaninchen und den Wiederkäuern, kann die Kopulation noch viel häufiger vollzogen werden, allerdings an einem Weibchen nur während eines Tages; aber die erstaunlichsten Zahlen finden sich in dieser Hinsicht bei den großen *Katzen* (Löwe, Jaguar, Leopard), bei denen ein Paar 4—5 Tage lang, die Kohabitation in kurzen Zeitabständen (wenige Minuten bis  $\frac{1}{4}$  Stunde, je nach der Größe) wiederholt. Für ein Löwenpaar wird von BREHM 365malige Begattung in 4 Tagen angegeben.

Natürlich werden die an das Männchen gestellten Anforderungen noch sehr viel größer, wenn es sich nicht um ein einzelnes Paar handelt, sondern zur Brunstzeit mehrere Weibchen im Rudel um das Männchen versammelt sind. Daher kommt auch die völlige Erschöpfung der abgebrunfteten Platzhirsche. Noch anders, vom Willen des Menschen stark beeinflusst, gestalten sich die Dinge bei *Haustieren*, bei denen, je nachdem ob Herden- oder Stallhaltung angewandt wird, die Tätigkeit der männlichen Tiere in verschiedener Weise rationiert wird. Beim Herdensprung (Rind, Schaf, Ziege, Schwein) können unter Umständen die natürlichen Bedingungen fast völlig innegehalten oder nachgeahmt werden.

Da der *Mensch* sich in einem extremen Zustande der Domestikation befindet, so ist aus seinem Geschlechtsleben schwer zu erschließen, wie man sich dessen phyletische Vorstufen zu denken hat. Zu deren Rekonstruktion wird man etwa auf die bei altweltlichen Affen herrschenden Zustände zurückgreifen müssen, und es ist möglich, daß die Anthropomorphen in ihrem Familienleben hier eine Handhabe geben könnten.

Die obenerwähnten Äußerungen hoher Erregung beim männlichen Säugetier lassen, nach Analogie mit dem vom Menschen her Bekannten, auf starke Sexualempfindungen schließen, die als *Orgasmus*, *Wollust*, zu bezeichnen sein würden. Die Spannung der Haut an der inmitten des Pars libera penis, die dadurch bedingte Reizung der Wollustkörperchen, wird während der Begattung, wie wir sahen, entweder ganz akut (Wiederkäuer) oder allmählich unter immer stärkerer Reizung des sensorischen Apparates gesteigert, und schließlich wird dabei die Reizschwelle überschritten, die die Kontraktionen der Mm. bulbocavernosus und ischiocavernosus auslöst. Ganz allgemein nun liegt, wie wohl mit Sicherheit gesagt werden kann, die Acme der sexuellen Erregung für das Männchen im Beginn der Ejaculation. Schon die Erektion, die zunächst nur ein Indikator für die Libido sexualis ist, löst eine Wollustempfindung, noch geringen Grades, aus, die eben durch den Vollzug der Begattung, je nach dem herrschenden Modus, weiter und weiter gesteigert wird, bis auch für diese Empfindung eine Acme erreicht ist. Dem Moment der höchsten Spannung, unmittelbar vor der Ejaculation, folgt die unter der Empfindung des Orgasmus abflauende Erregung, die schließlich zur Deturgescenz des erigierten Penis und damit zur Befriedigung des Geschlechtstriebes führt. Es ist also zunächst die Reizempfänglichkeit des sensiblen Apparates völlig herabgesetzt, und wie lange Zeit sie bis zu ihrer Restitution gebraucht, ist, wie oben unter anderen Gesichtspunkten angedeutet, für verschiedene Säugetiergruppen sehr verschieden. Der überall vorhandenen Ruhepause folgt, nach Ergänzung des disponiblen Spermaquantums, erneute Erregung als Äußerung der Reaktionsfähigkeit auf das brünstige Weibchen. Die *Gründe*, aus denen bei verschiedenen Säugetieren diese Ruhepause der sexuellen Erregbarkeit so verschieden lang ist, sind uns nicht näher verständlich, weil durchaus endogen bedingt.

Es ist nicht immer das Männchen, das erneute Erregung und Begattungsbereitschaft zeigt, wie das bei Wiederkäuern der Fall ist. Häufig auch (*Katzen*, *Affen*, *Kaninchen*) beginnt das Weibchen einige Zeit nach beendeter Begattung das Männchen von neuem zu reizen; Löwinnen gehen vor dem Männchen hin und

her, scheuchen es aus seiner Ruhelage auf, indem sie die Vulva seiner Nase nähern; Äffinnen stellen sich mit erhobener Vulva in passiver Begattungsstellung vor das Männchen; Kaninchenweibchen laufen unruhig umher und springen über den Rammler hinweg, bis er anfängt, das Weibchen erneut zu verfolgen. Brünstige Stiere, Hirsche und Ziegenböcke treiben unausgesetzt das Weibchen, bis es stehen bleibt und, oft nach sehr kurzer Zeit, wieder die Begattung duldet. Bei dem oben erwähnten Eselpaar wartete das Weibchen, fern vom Hengst in einer Ecke des Geheges stehend, eine neue Erektion bei diesem ab, um dann zu ihm zu gehen und ihn durch leichte Schläge mit den Hinterhufen gegen seine Brust aufs neue zu reizen. Ähnlich verhalten sich Hündinnen. Auch in diesem Punkte besteht also keineswegs Einheitlichkeit.

Über die *Empfindungen des weiblichen Säugetieres* während der Kopulation läßt sich schwer etwas sagen, da so ausgeprägte Erregungsäußerungen, wie das Männchen sie erkennen läßt, fehlen. Es ist anzunehmen, daß die zum Teil sehr stark ausgebildeten *Reizorgane* der männlichen Glans (besonders bei Caviaden unter den Nagern, bei denen oft die Eichel eine knöcherne Bewaffnung trägt) die Schleimhaut der Vagina durch erhöhte Friktion spannen und somit eine Steigerung der weiblichen Wollustempfindung hervorrufen.

Doch sind wir auf diesem Gebiet auf bloße Vermutungen angewiesen. Daraus aber, daß das Weibchen so vieler Säuger nach der Begattungspause die erneute Vereinigung mit dem männlichen Tier so eifrig sucht, darf wohl auch geschlossen werden, daß der Trieb nach einer Entspannung in ihm vielleicht ebenso heftig vorhanden ist wie im Männchen.

Während bei Tieren mit lange dauernder Ejaculation auch der Orgasmus sich über eine ebenso lange Zeitspanne erstrecken muß, müssen bei den Wiederkäuern, die die Begattung fast momentan vollziehen, ganz andere Verhältnisse vorliegen. Es muß sich die sexuelle Empfindung gleichfalls auf diesen einen Moment zusammendrängen.

Die Frage, ob die weibliche Sexualempfindung bei Säugetieren langsamer abklingt als die des Männchens, kann nicht beantwortet werden, da uns objektive Anzeichen dafür völlig fehlen. Überhaupt sind wir in der Beurteilung dieser Dinge oft auf Vergleichung mit den leichter zugänglichen Erscheinungen beim *Menschen* angewiesen, und aus dieser Notwendigkeit ergibt sich von vornherein die Schwierigkeit richtiger Deutung. In dieser Beziehung sind wir auch in der Beurteilung der subjektiven Sexualerscheinungen der nächsten Verwandten des Menschen nicht besser gestellt, als es für andere Säugetiere der Fall ist.

# Libido, Orgasmus und Kohabitation beim Menschen.

Von

**MAX REIS**

Dortmund.

Mit 6 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

ADLER, A.: Über den nervösen Charakter. München: J. F. Bergmann 1922. — ADLER, A.: Theorie und Praxis der Individualpsychologie. München: J. F. Bergmann 1920. — ADLER, O.: Die mangelhafte Geschlechtsempfindung des Weibes. Berlin 1924. — FEHLINGER: Das Geschlechtsleben der Naturvölker. Leipzig 1921. — FREUD: Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse. Wien: Psychoanalytischer Verlag. — Handwörterbuch der Sexualwissenschaft. Hrsg. von A. MARCUSE, 1923. — HIRSCHFELD: Sexualpathologie. Bonn 1920. — SCHILDER: Medizinische Psychologie. Berlin: Julius Springer 1924. — STEINACH: Experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse. Berlin 1920. — SCHWARZ, O.: Sexualpathologie, in Psychogenese körperlicher Symptome. Berlin: Julius Springer 1925. — KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter. Berlin: Julius Springer 1921. — MEISEHNEIMER: Johannes Geschlecht und Geschlechter. Jena 1921. — HAVELOCK, ELLIS: Geschlechtstrieb und Schamgefühl. Leipzig 1900. — HAVELOCK, ELLIS: Das Geschlechtsgefühl. Würzburg 1903. — HAVELOCK, ELLIS: Die krankhaften Geschlechtsempfindungen auf dissoziativer Grundlage. Würzburg 1907.

Vom Standpunkt einer deskriptiven Psychologie können wir mit STÖHR<sup>1)</sup> Triebe definieren als Empfindungen, die das Eigentümliche an sich haben, sich solange im Bewußtsein zu erhalten, bis sie durch eine geeignete Körperbewegung aus diesem gelöscht werden. Mit diesen Empfindungen ist eine Bewegungsreiz verbunden.

Bio- und psychogenetisch lassen sie sich als Empfindungen gewisser Körperlicher Spannungszustände auffassen, welche rein mechanisch z. B. als Sekretstauungsdruck in drüsigen Organen oder aber chemisch-physikalisch gegeben sein können. Nach dem Ausgangspunkt dieser Spannungen und der ihnen entsprechenden Empfindungen unterscheiden wir die Triebe in Organtriebe.

Wir würden also den Geschlechtstrieb definieren als einen bestimmten Organtrieb, nämlich die Gesamtheit jener Empfindungen und den mit ihnen verbundenen Bewegungsreiz, welche durch Spannungszustände im Genitale, bzw. durch bestimmte chemisch-physikalische Spannungszustände im sexuellen Organsystem entstehen.

Da Empfindungen physiologisch ein corticales Phänomen sind, so ist Libido letzten Endes ein Hirnrindenphänomen. In der Tat hat auch der enthirnte

<sup>1)</sup> STÖHR: Psychologie. Braumüller 1917.

Hund keinen Geschlechtstrieb. Es liegt nun die Auffassung, den Geschlechtstrieb als eine corticale Intoxikation durch Inkrete anzusehen um so näher, als die Endokrinologie von den Selbstbeobachtungen BROWN-SÉQUARDS über das Wiedererstehen der Libido nach Einverleibung von Hodenextrakten ihren Ausgangspunkt genommen hat.

**Libido und Inkretsystem.** Daß ein hormonaler Einfluß für das Entstehen des Sexualtriebes von Bedeutung ist, geht nicht nur aus den klassischen Beobachtungen BROWN-SÉQUARDS hervor, sondern auch aus zahlreichen neueren Beobachtungen. So ist bei Keimdrüsenhypoplasie häufig Triebschwäche zu beobachten. SELLHEIM<sup>1)</sup> hat einen Fall von weiblichem Kastratoid beschrieben, bei dem keine Libido vorhanden war, ebenso wie bei den von MICLUCHO MACLAY beschriebenen weiblichen Kastraten. Wenn die Beobachtung, daß der Geschlechtstrieb um die Menstruation herum gesteigert ist, ihre Richtigkeit hat, so spricht dies in gleichem Sinn<sup>2)</sup>. S. auch HAVELOCK, ELLIS: Geschlechtstrieb und Schamgefühl. Leipzig 1900. S. 99. Andererseits beweist die bekannte Tatsache des mehr oder weniger häufigen Fehlens einer Triebabnahme nach der Kastration wenigstens bei Spätkastraten, daß die Libido nicht etwa eine bloße Keimdrüsenfunktion darstellt. Unter den zahlreichen diesbezüglichen neueren Beobachtungen seien die folgenden angeführt:

MÜHSAM<sup>3)</sup> verweist auf einen Transvestiten, der nach der Kastration den ersten Coitus seines Lebens ausführte, auf einen Homosexuellen, der nach der Kastration weiter homosexuell empfand. QUARANTA<sup>4)</sup> berichtet von einem Mann, an dem im 28. Lebensjahr die doppelseitige Kastration vorgenommen wurde; seine Potenz blieb bis zum 45. Lebensjahre erhalten [s. auch KUTSINSKI<sup>5)</sup>, KAUDERS<sup>6)</sup>]. FRANK<sup>7)</sup> teilt eine Reihe von Fällen mit, bei denen wegen exzessiver Libido kastriert wurde; der Geschlechtstrieb war trotz diesem Eingriff in einigen Fällen nicht oder nicht wesentlich vermindert. Es sind Fälle von exzessiver Masturbation bei Frauen beschrieben worden, die keine Ovarien mehr besaßen. Auch nach FEHLING, FREUND, KÜSTNER<sup>8)</sup> ist eine Abnahme der Libido nach der Kastration nicht zu erwarten.

Tierexperiment und Erfahrungen der Tierzüchter sprechen im gleichen Sinn. So beobachtete STEINACH<sup>9)</sup>, daß Tiere, die vor der Pubertät kastriert wurden, sexuelle Erregbarkeit aufwiesen. Ochsen und Wallachen machten häufig Paarungsversuche mit brünstigen Weibchen.

MILLANT<sup>10)</sup> erwähnt, daß die Spadones (denen nur die Testikel weggenommen waren) als beischlafffähig galten, wenn die Operation nach der Pubertät ausgeführt worden war und daß sie bei den römischen Damen sehr beliebt gewesen sein sollen. Dies nicht nur wegen der Zeugungsunfähigkeit, sondern auch wegen der längeren Dauer der Erektion.

Diese Tatsachen, die sich auch noch durch die Beobachtungen an ovariotomierten Frauen vermehren ließen, lassen eine rein hormonale Theorie des

<sup>1)</sup> SELLHEIM: Arch. f. Frauenk. u. Konstitutionsforsch. Bd. 10, H. 3, S. 215.

<sup>2)</sup> MARY CARMICHAEL STOPES, Das Liebesleben in der Ehe (ORELL FÜSSL), behauptet, daß nach zahlreichen von ihr gesammelten Selbstbekenntnissen die Libido 8 Tage vor und 8 Tage nach der Menstruation gesteigert ist, eine Meinung, die auch sonst verbreitet ist.

<sup>3)</sup> MÜHSAM: Arch. f. Frauenk. u. Konstitutionsforsch. Bd. 9, H. 3. 1923.

<sup>4)</sup> QUARANTA: Rif. med. 1924, Nr. 9; zitiert nach Med. Klinik 1924.

<sup>5)</sup> KUTSINSKI: Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 28.

<sup>6)</sup> KAUDERS: Zeitschr. f. gerichtl. Med. u. Psychiatrie 1923.

<sup>7)</sup> FRANK: Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 1923.

<sup>8)</sup> KÜSTNER: 102. Sitzung d. ostdtsh. Ver. f. Psychiatrie, Breslau 1922.

<sup>9)</sup> STEINACH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56. 1894.

<sup>10)</sup> MILLANT: Castration criminelle et maniaque. Thèse de Paris 1902. Zitiert nach ELLIS HAVELOCK: Das Geschlechtsgefühl, S. 8.

Geschlechtstriebes als unmöglich erscheinen. Man könnte sich zwar mit BIEDL vorstellen, daß sich die einmal gebahnte Funktion auch nach Wegfall des auslösenden Agens noch erhält, oder aber, daß es eben nicht die Keimdrüsen allein, sondern andere Inkretdrüsen sind, welche hier mitbeteiligt sind. Gegen die erstere Annahme stünde im Widerspruch, daß starker Geschlechtstrieb auch bei angeborenem Fehlen der Keimdrüsen beobachtet worden sein soll. Für die zweite Annahme könnte man die Beobachtungen als Stützen heranziehen, daß auch unter dem Einfluß anderer inkretorischer Veränderungen Änderungen der Libido festgestellt worden sind [z. B. Triebverlust im Frühstadium der Akromegalie oder frühzeitiges Auftreten des Geschlechtstriebes bei Ausfall der Epiphyse oder Steigerung, Verlust der Libido bei Morbus Basedowii bzw. Hypothyreoidismus (s. SCHÖNDUBE<sup>1</sup>), Pubertas praecox bei Nebennierenhyperplasie (SCHNEIDER<sup>2</sup>), SCHMIDT<sup>3</sup>)]. Ob diese Folgen geänderter Inkretdrüsenfunktionen als direkte Hormonwirkungen der betreffenden Drüsen aufzufassen sind, bleibt allerdings fraglich. Nicht nur könnte es sich hierbei um Einwirkungen auf die Keimdrüsen im fördernden oder hemmenden Sinn handeln, sondern auch um indirekte Wirkungen, die über die Psyche erfolgen. Denn jede Änderung der Drüsenfunktion beeinflußt die Gesamtaffektivität, was wieder einen Ausschlag nach der Sexualität hin bewirkt. Dazu kommt noch, daß die Hormonausscheidung wieder ihrerseits psychischen Einflüssen unterliegt, so daß die Zusammenhänge nahezu unentwirrbar sind. Ja, selbst das Schwinden der Libido nach der Kastration [das immerhin viel häufiger ist als ihr Erhaltenbleiben<sup>4</sup>] muß keine hormonal bedingte Ausfallserscheinung sein. Jeder Eingriff in die Genitalsphäre, das Bewußtsein einer jeden Zustandsänderung daselbst, ja, die bloße Einbildung oder Androhung einer solchen kann von schweren seelischen Folgen begleitet sein und dadurch von einem Schwinden der Libido. Bezeichnend in dieser Hinsicht ist ein Fall, den O. SCHWARZ<sup>5</sup>) berichtet.

Er betrifft einen Patienten mit hochgradiger Atrophie des Hodens, der bis zu dem Zeitpunkt potent war, wo ihm durch Vergleich mit anderen Männern seine Anomalie auffiel. Es entstand eine psychogene Impotenz, die, allerdings vorübergehend, wieder auf psychische Einflußnahme schwand.

Libido und Keimdrüsenfunktion gehen einander also durchaus nicht parallel. Mit Recht warnen darum SLOTOPOLSKY<sup>6</sup>) und FISCHER<sup>7</sup>) vor der Kastration zum Zwecke der Triebverminderung und psychischen Beruhigung; sie sollte um so mehr mit Vorsicht angewendet werden als die psychischen Folgen des Eingriffs sehr schwerwiegend sind, andererseits der gewünschte Erfolg sehr zweifelhaft.

Nach den Anschauungen HIRSCHFELDS und der STEINACHSchen Schule wäre die Keimdrüsenfunktion allerdings entscheidend, und zwar nicht nur für die Intensität, sondern auch für die Richtung der Libido. Im Einklang damit stehen die operativen Resultate LICHTENSTERN<sup>8</sup>), der bei Kastraten die Libido nach erfolgter Hodentransplantation wieder auftreten sah, ferner bei Eunuchoiden (verfügt über 8 Fälle) eine scheinbar vollkommen geänderte Libido,

<sup>1</sup>) SCHÖNDUBE: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 97. 1924.

<sup>2</sup>) SCHNEIDER: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, S. 277. 1923.

<sup>3</sup>) SCHMIDT: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924, S. 8ff.

<sup>4</sup>) GLAEVECKE (Arch. f. Gynäkol. Bd. 35) fand Geschlechtstrieb in 68%, Wollustgefühl beim Coitus in 69%, ähnlich PFISTER (Arch. f. Gynäkol. Bd. 56).

<sup>5</sup>) SCHWARZ, O.: Psychogenese körperlicher Symptome, S. 360 u. 378.

<sup>6</sup>) SLOTOPOLSKY: Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 12, S. 11. Juli 1925.

<sup>7</sup>) FISCHER: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 94, S. 275ff. 1925.

<sup>8</sup>) LICHTENSTERN: Die Überpflanzung der männlichen Keimdrüse. Wien: Julius Springer 1924.

wenigstens in einigen Fällen, erzielen konnte. Bei einem 30 jährigen Mann, der seit dem 14. Lebensjahre manifest homosexuell war und dessen sämtliche Geschwister homosexuell sind, trat nach kurzer Zeit Heterosexualität auf. Anderen Autoren sind bei Homosexuellen allerdings ähnliche Resultate nicht gelungen. Siehe z. B. den oben zitierten Fall MÜHSAMS, ebenso der Fall KREUTERS<sup>1)</sup>, der im Widerspruch mit der Auffassung STEINACHS steht, wonach bei Homosexualität auf dem Vorhandensein einer zwittrigen Geschlechtsdrüse beruht. KREUTER hatte einem Kastraten den Hoden eines Homosexuellen verpflanzt; er behielt trotzdem seine heterosexuelle Einstellung bei.

Eine weitere Stütze für die Anschauung, daß die Keimdrüse libidobestimmend ist, scheint nun durch die bekannten Resultate der STEINACHSchen Verjüngungsoperation, welche ein Wiedererstehen der Libido bewirkt, gegeben.

Diese widerspruchsvollen Tatsachen können vielleicht aus einer Interferenz verschiedener biologischer Ursachen erklärt werden. Jedenfalls scheint aus den bereits angeführten Tatsachen mit zwingender Evidenz hervorzugehen, daß der Geschlechtstrieb zwar von den Funktionen des Inkretsystems abhängig ist, aber nicht in entscheidender und ausschließlicher Weise und nicht von der Keimdrüse allein.

Zunächst einmal ließe sich vermuten, daß *konstitutionelle* Faktoren für die Gestaltung und Verwertung der inkretorisch vermittelten Reize von maßgebender Bedeutung sind. In diesem Sinne würde z. B. ein Fall von FISCHER (zit. nach SCHWARZ, Psychogenese körperlicher Symptome S. 357) aufzufassen sein: einem Homosexuellen wurde der Hoden eines normal empfindenden Mannes eingepflanzt, worauf er homosexuell wurde. Sieht man die Homosexualität im Sinne GOLDSCHMIDTS als eine Intersexualitätsstufe an, so wäre der Gedanke naheliegend, neben dem hormonischen Faktor einen zygotischen für die Triebgestaltung verantwortlich zu machen. Hierfür scheinen Untersuchungen zu sprechen, welche an Homosexuellen bestimmte konstitutionelle Verhältnisse ermittelt haben. A. WEIL<sup>2)</sup> berechnete bei 1000 heterosexuellen Männern Standardwerte für Körpergröße, Schulter- und Hüftbreite und Längen- und Breitenproportionen und ermittelte dieselben Werte an 370 homosexuell empfindenden Männern. Er fand nun bei über der Hälfte aller untersuchten Fälle Abweichungen von den heterosexuellen Proportionen. Ein Drittel der untersuchten Fälle zeigt eine asthenisch-eunuchoiden Körperkonstitution. Pykniker fand er bei seinem Material nur drei. Nach meinem kleinen Material findet man unter Homosexuellen häufig auch sonst Stigmen, z. B. abstehende Ohren. Daneben unterscheidet WEIL noch eine Gruppe mit ausgesprochen weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmalen [s. auch DOBKOWSKY<sup>3)</sup> über Gebißbildung bei Homosexuellen: Er fand bei Normalen einen exquisit männlichen Gebißtypus (Eckzähne länger als oberer mittlerer Schneidezahn) in 58%, bei Homosexuellen in 31%]. Der konstitutionelle Faktor der Homosexualität kommt auch in den Resultaten WOLFFS<sup>4)</sup>, der unter 148 Homosexuellen in etwa 30% der Fälle familiäres Auftreten der Homosexualität feststellen konnte, zutage. Wir werden auf diese Befunde und eine zusammenhängende Deutung derselben noch zurückkommen.

Zunächst seien die Resultate der bis nun vorliegenden Untersuchungen über die Gestaltung der Sexualität bei den verschiedenen Konstitutionstypen angeführt.

<sup>1)</sup> KREUTER: Zeitschr. f. Chir. 1921, S. 558.

<sup>2)</sup> WEIL, A.: Arch. f. Frauenk. u. Konstitutionsforsch. Bd. 10, H. 1, S. 23. 1924.

<sup>3)</sup> DOBKOWSKY: Arch. f. Frauenk. u. Sexualwiss. Beih. Bd. 10, H. 2. 1924.

<sup>4)</sup> WOLFF: Arch. f. Frauenk. u. Konstitutionsforsch. Bd. 10, S. 156. 1924.

Bezüglich der Eunuchoiden sei auf die Arbeiten von FISCHER<sup>1)</sup>, SCHLUND<sup>2)</sup> und FRÄNKEL<sup>3)</sup> verwiesen. Die Libido ist im allgemeinen gering, kann aber auch sehr stark sein. So berichtet J. BAUER<sup>4)</sup> (zit. nach SCHWARZ S. 353) über einen 38 jährigen Eunuchoiden ohne sekundäre Geschlechtsmerkmale mit einem etwa für einen 12 jährigen Knaben entsprechenden Genitale ausgestattet, der eine starke heterosexuelle Libido besaß. Ist hier das Bild der Triebgestaltung schon wechselnd genug, so tritt dies noch viel deutlicher hervor bei den Infantilen und bei dem schizoiden Typus KRETSCHMERS und bei den sich damit teilweise deckenden Typen der Astheniker und Intersexen im Sinne MATHES. Neben triebschwachen Naturen findet man auch solche mit sehr heftiger Libido und solche mit abnormer und nicht eindeutig fixierter Triebrichtung. Vorzeitiges wie verspätetes Erwachen des Geschlechtstriebes ist eine nicht seltene Erscheinung. Homosexuelle Neigungen und Sadismus kann man gelegentlich antreffen. Noch häufiger eine „nicht recht eindeutige, nicht recht zielsicher und gerade sich durchsetzende Sexualität“, eine „überstarke, gefühlsmäßige Fixierung an die Mutter“, eine „abnorm lange andauernde Selbstabsperrung von der sexuellen Erkenntnis“ (KRETSCHMER). Im Gegensatz hierzu geht das Sexualeben bei zirkulär veranlagten Menschen „meist glatt und natürlich in der Gesamtaffektivität auf“. Aus allen diesen Tatsachen kommt KRETSCHMER zu der Annahme, daß „komplizierte Dysfunktionen der Keimdrüse in Korrelation mit dem endokrinen Gesamtapparat und dem Gehirn“ für diese Verhältnisse verantwortlich gemacht werden könnten, wengleich er vorsichtig hinzusetzt, daß „sichere Schlüsse auf Grund des empirischen Materials überhaupt noch nicht möglich sind, besonders nicht in der Richtung, daß die Keimdrüse in jedem Fall beteiligt sein müßte; wie denn überhaupt sehr denkbar ist, daß verschiedene endokrin-chemische Kombinationen dieselben psychotischen Wirkungen haben könnten“. Ein ähnlich vielgestaltiges Bild der Sexualität zeigen auch die Hermaphroditen. Wir werden bei Besprechung der individual-psychologischen Auffassung der menschlichen Sexualität versuchen, diese Tatsachen in einen Zusammenhang zu bringen, ohne auf die Annahme einer endokrinen Dysfunktion zurückgreifen zu müssen.

Gleiche endokrine und konstitutionelle Faktoren können verschiedene, differente die gleichen Erscheinungen der Libido hervorrufen. Die bisher angeführten Tatsachen scheinen daher die Unzulänglichkeit einer rein physiologischen Betrachtungsweise bei der Erklärung der Sexualphänomene darzutun. Die Auffassung der Libido als eines etwa rein endokrin bedingten corticalen Reizes, scheint uns ohne Ergänzung durch eine psychologische Betrachtungsweise nicht befriedigend. Das gleiche scheint uns nun der Fall zu sein bezüglich der Wirkung anderer exogener Intoxikationen.

**Alkoholismus und Libido.** Die libidoauslösende Wirkung des Alkohols könnte man zwar als direkte toxische Wirkung auf ein supponiertes libidinöses Zentrum auffassen. Unter Alkoholwirkung treten obszöne Vorstellungen auf, es zeigt sich häufig eine Neigung zu exhibitionistischem Verhalten. Die aufgerichteten Inzestschranken werden durchbrochen [ABRAHAM<sup>5)</sup>].

1) FISCHER: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 50, S. 11. 1919; daselbst Bd. 52, S. 117. 1919.

2) SCHLUND: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 9. 1924.

3) FRÄNKEL: Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 53. 1923.

4) BAUER, J.: Beitr. z. med. Klinik 1925, H. 1; zitiert nach O. SCHWARZ.

5) ABRAHAM: Jahrb. f. psychoanalyt. u. psychopathol. Forsch. Autoref., Originalarbeit in Klin. Beitr. 36ff.; zitiert nach STORFER: Proben aus einem Wörterbuch der Psychoanal., in Internat. Zeitschr. f. Psychoanalyse Bd. 10, H. 3. 1924; daselbst reiche psychoanalytische Literatur.

In einem Falle meiner Praxis versucht ein 51 jähriger Alkoholiker aus gut bürgerlichem Milieu jedesmal im Zustande der Alkoholisierung ein Inzestattentat auf seine 24jährige Tochter.

Die meisten venerischen Affektionen werden im Zustand der Alkoholisierung erworben. Nach den Erfahrungen der Psychoanalytiker wird der verdrängte homosexuelle Partialtrieb durch den Alkohol reaktiviert.

**Cocainismus und Libido.** Die sexuell erregende Wirkung des Cocains ist in der Mehrzahl der Fälle vorübergehend; chronischer Abusus bewirkt Impotenz oder Frigidität. HARTMANN<sup>1)</sup> schreibt dem Cocain auch eine bestimmende Wirkung auf die Triebrichtung zu; er führt hierfür die Tatsachen an, daß man bei Kokainisten häufig eine Triebänderung nach der homosexuellen Seite hin findet [s. auch MARX<sup>2)</sup>]. ASCHAFFENBURG<sup>3)</sup> meint, daß es sich in solchen Fällen nicht so sehr um Änderung des seelischen Anteils der Libido handelt, sondern nur um eine Pseudohomosexualität, die auf dem Umwege über periphere Reize zustande kommt. Vergewenwärtigen wir uns, daß man unter Kokainisten häufig Individuen findet, die schon vor dem Cocainabusus homosexuell waren, so wird hier, wie bei allen Perversionen der Alkoholiker, die Deutung gerechtfertigt, daß in der Mehrzahl der Fälle die Libidoänderungen sowohl als die Süchtigkeit koordinierte Erscheinungen darstellen, die auf dem gleichen Boden der neurotischen Einstellung erwachsen.

Als eine Intoxikationswirkung ist vielleicht auch die Libidosteigerung, die gelegentlich während Würgevorgängen beobachtet wurde und die aus diesen Gründen bei psychopathischen Persönlichkeiten zu Selbstwürgungen geführt hat, anzusehen [s. ZIEMKE<sup>4)</sup>, ferner RUNGE<sup>5)</sup> daselbst diesbez. Literatur].

Daß es bei Erhängen zu Erektionen kommen kann, ist lange bekannt. (In den Contes drôlatiques von BALZAC befindet sich eine Geschichte, die auf diesem Tatbestand aufgebaut ist.)

Als toxische Wirkung wäre auch die von vielen Autoren behauptete Steigerung des Geschlechtstriebes bei Tuberkulösen aufzufassen. CRAEVE<sup>6)</sup> führt daneben noch psychische Faktoren an: Lebensgenuß um jeden Preis.

Die Wirkung der Aphrodisiaka scheint in einer lokalen Hyperämisierung zu bestehen.

**Libido und periphere Reize.** Neben den endokrinen bzw. toxischen Faktoren spielen ferner jene Spannungen eine Rolle, die durch Reizungen der peripheren Nervenendigungen am Genitale und an den erogenen Zonen entstehen. Die sog. Genitalkörperchen wurden als ein eigenes Sinnesorgan der Wollust aufgefaßt. KOLMER und OHMORI<sup>7)</sup> haben die Entwicklung derselben an der Ratte, Maus, Katze, Hund und am Menschen, am frischen Material mit der vitalen Methylenblaumethode und verschiedenen Silbermethoden vom 5. Fetalmonat bis ins Greisenalter untersucht. Zuerst entwickeln sich nur freie intraepitheliale Nervenendigungen, später die im Bindegewebe gelegenen Endkolben, die nur eine Modifikation der nervösen Endapparate darstellen, die auch außerhalb des Genitales in der Haut gefunden werden. Beim Menschen im frühen Kindesalter in einzelnen Exemplaren, erst nach und nach in der Pubertät an Zahl

1) HARTMANN: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 95, S. 79. 1925.

2) MARX: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 86, S. 550.

3) ASCHAFFENBURG: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 55. 1925.

4) ZIEMKE, S.: Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 5, H. 1, S. 103. 1925.

5) RUNGE: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 68, S. 3—5.

6) CRAEVE: Rev. belge de la tubercul. Jg. 16, Nr. 1, S. 1. 1925; zitiert nach Ref. im Zentralbl. f. gerichtl. Neurol. u. Psychiatrie.

7) KOLMER u. OHMORI: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 24, S. 70.

zunehmend, entwickeln sich die eigentlichen für das Genitale typischen Genitalkörperchen, auch nach der Pubertät noch zunehmend, so daß sie in sehr großer Zahl bis ins höchste Greisenalter gefunden werden. Diese Körperchen sollen für das Zustandekommen der genitalen Reflexe, Erektion und Ejaculation von besonderer Wichtigkeit sein. KOLMER und OHMORI gehen so weit, Erscheinungen von Frigidität, Dyspareunie wenigstens teilweise auf abnorme Ausbildungszustände der Genitalkörperchen zu beziehen. FREY<sup>1)</sup> meint im Gegensatz hierzu, daß die Genitalkörperchen nichts mit Wollustempfindungen zu tun haben, sondern mit Kälteempfindungen, eher stehen die VATER-PACINISCHEN körperchenähnlichen Gebilde zu Wollustempfindungen in Beziehung. Nach ihm sind die Wollustempfindungen wahrscheinlich durch die Nerven der Schwellkörper und der Fascia penis im Verein mit jenen der übrigen Genitalorgane hervorgerufen.

Außer der Genitalhaut sind noch bestimmte andere Körperstellen auf taktile Reize erogen; man muß hinzusetzen besonders erogen, weil FREUD mit Recht betont, daß jede Hautstelle und jedes Sinnesorgan erogen werden kann. Solche Stellen sind die Lippen, die Umgebung des Anus, die Haut der Ellbogenbeuge usw.

Bei der Immissio penis wird nun durch direkte Berührung zwischen Schleimhaut der Vagina und Penishaut und durch die rhythmische Penis-

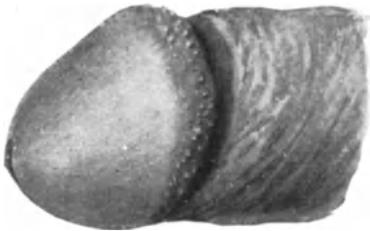


Abb. 329. Seitenansicht eines menschlichen Begattungsgliedes mit papillentragendem Eichelrand. Aus MEISENHEIMER: Geschlecht und Geschlechter im Tierreiche. Jena: Gustav Fischer 1921. (Nach BUSCHKE: Med. Klinik Jg. 5. 1909.)

bewegung der taktile Reiz an den Genitalien durch Reibungswiderstand erhöht, wozu sich für den männlichen Partner noch der thermale Reiz der höheren Scheidentemperatur gesellt. Als rudimentäre Reste eines Organes, welches die Aufgabe hat, diesen Reibungswiderstand zu vermehren, fassen MEISENHEIMER, ferner BUSCHKE<sup>2)</sup>, BUSCHKE und GUMPERT<sup>3)</sup> die Papillen an der Corona glandis auf.

Es sind dies stecknadelkopfgroße Gebilde, die das Niveau der Umgebung in Form eines spitzen Kegels überragen; die größeren unter ihnen sind ca. 3 mm lang und treten zapfenförmig über die Ebene der Corona glandis hervor (s. Abb. 329).

Diese Autoren verweisen darauf, daß wir bei den niedersten bis zu den höchstentwickelten Tieren Symptome der Bewaffnung des Zeugungsgliedes in allen Graden der Intensität, von kaum bemerkbarer Bildung bis zu phantastischen Formen, finden. Sie bringen diese Tatsache in Verbindung mit gewissen Sitten primitiver Völker.

Bei den Dajaks auf Borneo wird z. B. zum Zwecke der Reizerhöhung beim geschlechtlichen Verkehr die Durchbohrung der Glans penis mit einem Stab vorgenommen. Wir verdanken die ersten genauen Angaben über diese Manipulationen MICLUCHO MACLAY<sup>4)</sup>. Sie durchbohren die Eichel oberhalb der Harnröhre und stecken durch den Querkanal ein Metallstäbchen mit Kugeln an den Enden. Dieser Apparat heißt Ampallang oder Kampiong (s. Abb. 330); die Weigerung, ihn anzulegen, bildet einen Scheidungsgrund. Die Reizwirkung wird auch noch dadurch erhöht, daß man unter den Eichelrand die Lidränder eines Bockes

<sup>1)</sup> FREY: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 87, H. 2, S. 256.

<sup>2)</sup> BUSCHKE: Med. Klinik Jg. 5. 1909.

<sup>3)</sup> BUSCHKE u. GUMPERT: Arch. f. Frauenk. u. Konstitutionsforsch. Bd. 11, H. 1.

<sup>4)</sup> MACLAY, MICLUCHO: Zeitschr. f. Ethnol. Bd. 8. 1876; zitiert nach MEISENHEIMER.

bindet. Diese Durchbohrungen geschehen häufig auch ohne jede Rücksicht auf die Harnröhre, so daß es häufig zu Strikturen mit Erschwerungen der Miktion und der Ejaculation kommt. Die Bataker auf Sumatra führen durch besondere Einschnitte Fremdkörper unter die Haut des Penis und lassen diese einheilen. Vornehme und reiche Radschas gebrauchen Goldklümpchen. Nach NIEUWENHAUS (zit. nach BUSCHKE-GUMPERT) genießen auf Borneo die Häuptlinge und besonders tapfere Männer das Vorrecht, um den Penis einen Ring zu tragen, der aus Schuppen des Schuppentieres geschnitten und mit stumpfen Zacken besetzt ist.

Mit dieser Deutung würde z. B. gut übereinstimmen die Tatsache der Verwendung gewisser Reizmittel bei Kulturvölkern (z. B. der Gebrauch von Stachelcondoms). Trotzdem scheint es mir sehr zweifelhaft, ob diese Erklärung durchweg zutrifft. Vielleicht handelt es sich hier wenigstens teilweise doch auch noch um andere Motive, da bei primitiven Völkern auch sonst noch am Genitale Mutilationen gebräuchlich sind, für die man solche Zwecke nicht verantwortlich machen kann.

Bei verschiedenen islamitischen Volksgruppen Westasiens und Indiens wird die Klitoris beschnitten, ferner werden bei ostafrikanischen Stämmen die großen Labien beschnitten, die Scheide wird vernäht, nachdem vorher ein Röhrchen zum Erhaltenbleiben der Harnöffnung eingelegt wurde. Die Verwachsung wird vor der Heirat aufgetrennt, nach dem Wochenbett wird sie wieder vernäht. Bei manchen australischen Stämmen wird die Harnröhre aufgeschlitzt (da diese Völker den Zusammenhang zwischen Geschlechtsakt und Zeugung nicht kennen, kann diese Manipulation nicht den Zweck haben, diese zu verhindern, wie behauptet wurde (etwa durch Erschwerung der Ejaculation beim Manne)). Für alle diese Gebräuche bei primitiven Völkern müssen noch andere unbekannte Gründe maßgebend sein. Die künstliche Ausdehnung der kleinen Schamlippen (die sog. Hottentottenschürze bei Hottentotten, Buschleuten und Bantus) hingegen dürfte als ein erotisierendes Schaumerkmal anzusehen sein (s. Abb. 331).

Neben taktilen Reizen spielen bei der Auslösung des Geschlechtstriebes eine große Rolle visuelle Empfindungen, die Wahrnehmung primärer, sekundärer und schließlich auch tertiärer Geschlechtsmerkmale und endlich auch Geruchsempfindungen. Am wenigsten von Bedeutung sind für den Menschen akustische Reize, die bei Tieren als Locktöne eine große Rolle spielen (obzwar die Stimme bei manchen

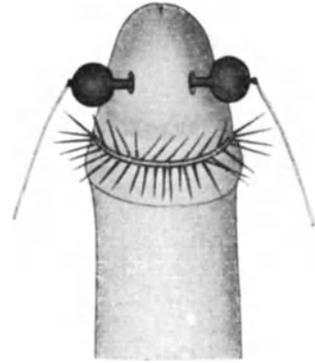


Abb. 330. Penis eines Eingeborenen von Celebes mit Kambiong und Borstenring. (Aus MEISENHEIMER. Nach MICLUCHO MACLAY.)

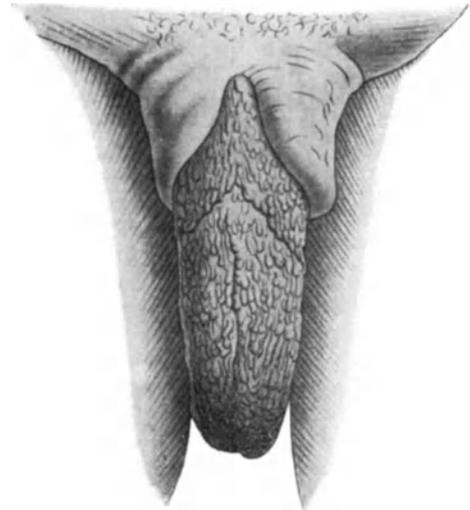


Abb. 331. Voll entwickelte Hottentottenschürze, von vorn gesehen. (Aus MEISENHEIMER. Nach BLANCHARD: Bull. de la soc. zool. France Bd. 8. 1883.)

Menschen einen wichtigen erotisierenden Faktor darstellt und der Ursprung des Melos und des Rhythmus aus dem Eros ja offensichtlich ist).

Kompliziert zusammengesetzt ist die erotisierende Wirkung des Tanzes. Einerseits ist es der Anblick bewegter Glieder, der libidoauslösend wirkt, andererseits ist es die eigene Bewegung selbst, die das gleiche bewirkt.

Was zunächst die visuellen Reizwirkungen anlangt, so werden sie bei primitiven Völkern verwendet zur Hervorhebung der primären Geschlechtsmerkmale. MEISENHEIMER verweist auf die biologische Bedeutung der Verlagerung der Hoden an die Außenfläche des Körpers als eines sexuellen Schaumerkmals und stützt diese Auffassung außer durch Hinweise auf besondere Verzierungen dieser Körperregion in der Tierwelt, z. B. bei altweltlichen Affen, auch durch ethnographische Hinweise. „Primitive völlig nackt gehende Naturvölker der Tropen weisen in einer überraschenden Häufigkeit und Vielseitigkeit die Gewohnheit auf, daß männliche Gattungsglieder mit hervorstehenden Zierraten auszustatten.“

Einige Naturvölker Zentralasiens tragen Penisstulpen aus Palmstroh, bei festlichen Gelegenheiten werden lange rot bemalte Strohfaschen in diese Stulpen eingeschoben. Die Kaffern tragen gleichfalls Peniszierrate (s. Abb. 332). Ähnliche Gebräuche auf Neuguinea und Zentralaustralien. Es kann sich hier nur um ein bewußtes Hervorheben des männlichen

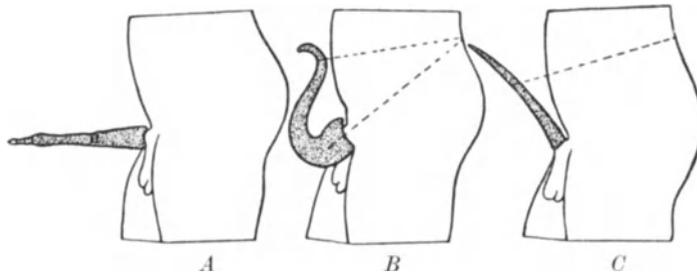


Abb. 332. Verschiedene Penistrachten aus dem Innern von Neu-Guinea: *A* geflochtenes Penisfuttermal, *B* und *C* Penis kapseln aus Kürbisfrüchten. (Aus MEISENHEIMER. Nach SCHULTZE: Mitt. a. dtsch. Schutzgeb. Erg.-H. 11. Berlin 1914.)

Genitales handeln. Hierfür spricht die Verwendung lebhafter Farben und der Umstand, daß die Hülsenform den Zustand des erigierten Gliedes betont. Beim Tanz mit Weibern werden längere und auffallendere Penishülsen angelegt (MEISENHEIMER).

MEISENHEIMER verweist darauf, daß eine Parallele zu diesen Sitten die Mode der hochstehenden Kulturvölker Europas, die sog. Schamkapsel, die man im 15. und 16. Jahrhundert am enganliegenden Beinkleid trug, bietet.

Auch die bei Primitiven häufig vorkommenden Tätowierungen, welche fast ausschließlich Zeichnungen von Genitalien darstellen, gehören hierher.

Die Schaustellung sekundärer Geschlechtsmerkmale zu erotisierenden Zwecken ist begrifflicher Weise eine Kulturerscheinung. (Das Dekolleté als Schaustellung des weiblichen Busens, die ganze weibliche Kleidung in ihrem raffinierten Wechsel: Es werden mit jeder Mode verschiedene Teile des weiblichen Körpers ornamental hervorgehoben.)

Die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale werden in verschiedenen Kulturepochen sehr verschieden bewertet, ebenso bei verschiedenen Völkern. Man denke an die sexuelle Bewertung der weiblichen Fettverteilung bei orientalischen Völkern oder auch in bestimmten Epochen unserer Kultur, z. B. an die Darstellung des Frauenkörpers bei Rubens und an die Vorliebe für den schlanken knabenähnlichen Körper in der heutigen Kultur. Oft wird ein be-

stimmtes sekundäres Geschlechtsmerkmal bei bestimmten Völkern und in gewissen Kulturepochen so bevorzugt, daß es künstlich übertrieben wird und zu Verstümmelungen führt. (Der künstliche Fuß der Chinesinnen, die „Wespentaille“ des 19. Jahrhunderts.) Auch der zu Fußverkrüppelungen führende spitze hochgestöckelte Schuh der Europäerin gehört hierher. Psychologisch noch interessanter ist die Wirkung künstlich erzeugter Geschlechtsunterschiede. MEISENHEIMER hebt z. B. mit Recht hervor, daß das lange Haar der Frauen, das von den Dichtern oft besungen wird (es gehört im übrigen bald der Vergangenheit an), gar kein Geschlechtsmerkmal bildet.

Zu den erotisch wirkenden peripheren Reizen gehört noch die bestimmte Reizung der Geruchsempfindungen. Von dem bei Primitiven wirksamen Geruch des Genitales bis zu dem von Dichtern besungenen Duft der Haut, der Haare, des Mundes führt auch hier eine ganze Skala von Empfindungen. „Achselhaare stellen nichts anderes als einen Duftpinsel dar, durch welchen die Riechstoffe fein verteilt zum Verdampfen gebracht werden“, behauptet MEISENHEIMER. Auf die erotisierende Rolle der Parfüms sei nur kurz verwiesen.

Bei der Weiterleitung dieser Empfindungsreize werden verschiedene Hirn- und Rückenmarkszentren von Einfluß sein (vgl. Bd. 10 dieses Handbuches). Für die taktilen Empfindungen vom Genitale her Zentren im Lumbosokralmark; Querschnittserkrankungen und Läsionen der Hinter- und Seitenstränge in den unteren Rückenmarksabschnitten bewirken Reizerscheinungen bzw. Funktionsausfall. Von wichtigem, aber nicht klargestelltem Einfluß ist auch das Zwischenhirn. Vermutlich finden dort die höheren Regulationen statt, welche die Antriebe ergeben, die ihrerseits wieder der höchsten Instanz, der Hirnrinde, unterstellt sind.

**Triebstärke.** Von der Physiologie der Triebstärke wissen wir nur sehr wenig. Man hat den Versuch gemacht, den Geschlechtstrieb in bezug auf seine Stärke mit dem Hunger zu vergleichen. FRED A. MOSS<sup>1)</sup> hat diesbezüglich über Versuche an Ratten berichtet. Sie ergaben, daß der Hunger stärker ist als der Geschlechtstrieb.

Die Ratten machen zunächst die Erfahrung eines elektrischen Schlages von 20 Volt beim Betreten einer Metallplatte. Das ergibt einen starken Widerstand gegen das Betreten dieser Platte. Zur Messung der Triebstärke werden die Ratten in eine erste Kammer gesetzt und müssen durch eine zweite über die schmerzende Kammer hinweg in eine dritte, wenn sie Futter bzw. den Geschlechtspartner erreichen wollen.

Die psychomotorische Spannung der Libido (wenn diese Metapher gestattet ist) ist wohl größer als bei anderen Trieben. Wenigstens geht bei keinem die Triebentladung mit so heftigen motorischen Begleiterscheinungen vor sich.

Was die *Unterschiede der Triebstärke nach der Rasse* anlangt, so gelten die südlichen Rassen als triebstärker als die nördlichen, ebenso brünette als triebstärker als die blonden. Ferner ist vielfach die Meinung verbreitet, daß zwischen Hypertrichosis und Triebstärke ein Zusammenhang besteht. Im übrigen gibt es eigentlich kein Maß der Triebstärke. Man könnte sie nur an der Größe eines zu überwindenden Widerstandes messen, sei es Durchbruch durch moralische, sei es Durchbruch durch materielle Hindernisse. Aber die Größe dieser Hemmungen läßt sich nicht leicht feststellen. Nach der Häufigkeit der Ausführbarkeit des Liebesaktes wäre bei einem und demselben Individuum die Triebstärke wechselnd nach dem Alter (maximal um das 24. Lebensjahr) und nach der Jahreszeit (sexuelle Periodizität). „Eine ganze Reihe von Tatsachen

<sup>1)</sup> MOSS, FRED A.: Journ. of exp. psych., June 1924, nur im Ref. zugänglich.

beweisen, daß das Frühjahr und bis zu einem gewissen Grade auch der Herbst Perioden sichtlicher Erregung, und zwar hauptsächlich geschlechtlicher Art sind [HAVELOCK ELLIS<sup>1</sup>]. Bei den Eskimos sind Menstruation und Geschlechtstrieb hauptsächlich auf das Frühjahr beschränkt. Es sind das Reste der Brunstzeit, die auch beim Menschen früher bestanden haben dürfte.

Eine hygienisch-normative Regelung des Geschlechtsverkehrs in bezug auf die physiologisch richtige Grenze der Geschlechtsbetätigung läßt sich mit einigem Anspruch auf Begründung wohl kaum geben. Gewisse populäre Regeln mögen da der Erfahrung entsprechen. So schreibt die Misna<sup>2</sup>) für einen untätigen, kräftigen, jungen Ehemann eine tägliche „Schuld“ vor; für den Bürger zweimal die Woche; für den Kameltreiber „einmal in 30 Tagen“; für den Seemann „einmal in 6 Monaten“. SOLON beanspruchte von dem Ehemann drei „Zahlungen“ pro Monat.

Ebenso ist die Frage der *sexuellen Abstinenz* durchaus wissenschaftlich ungeklärt. ROBINSON<sup>3</sup>) gelangt zur Überzeugung, daß die Enthaltbarkeit für eine große Zahl der Fälle Schaden bringt. Sie ist abnorm und unerwünscht. Die größere Häufigkeit der weiblichen Neurosen wird darauf zurückgeführt, daß Männer selten wirklich abstinent sind. Auch HIRSCHFELD kommt nach seinem Material zur Überzeugung, daß die Sexualabstinenz zu nervösen Störungen führt. Andererseits darf man bei Beurteilung dieser Frage nicht vergessen, daß es bereits von Haus aus neurotisch eingestellte Menschen sind, welche sexuell abstinent leben, und daß andererseits eine wirkliche sexuelle Abstinenz (ohne Masturbation) äußerst selten ist. Eine gewisse Rolle spielt sie auch bei den Schizophrenikern, welche sich ihr nach masturbatorischen Schuldgefühlen ergeben. Oftmals sind es auch häufige Pollutionen bei solchen Individuen, welche zu schweren neurotischen Erkrankungen infolge unrichtiger Vorstellungen über ihre Bedeutung führen.

**Physiologischer Triebablauf und Kohabitation.** Ohne äußere und beim Kulturmenschen innerlich gegebene Hindernisse würde der einmal ausgelöste Trieb immer zu seiner natürlichen Beseitigung durch Kohabitation führen. Auch ohne Anleitung würde der Mensch, trotzdem die Coitusbewegungen bei ihm nicht in derselben Weise ererbt sind wie beim Tiere, sondern nach Ländern und Zeiten verschieden, sie von selbst finden durch den größten Lustgewinn, der so erzielt wird (Zweckmäßigkeit).

Die natürliche Paarungsstellung beim Menschen ist die, wie sie LIONARDO DA VINCI in seiner „Venus obversa“ dargestellt hat (s. Abb. 333).

Diese Paarungsstellung ist eine Folge des aufrechten Ganges. Abweichungen von der natürlichen Normalstellung, soweit sie nicht dem Raffinement in der Auskostung des Geschlechtsgenusses entspringen, sind als Normalstellungen bestimmter Völkerschaften von den Eingeborenen Australiens beschrieben<sup>4</sup>). Der Mann nimmt dabei eine Hockstellung zwischen den Schenkeln der knieenden Frau ein (s. Abb. 334).

Ferner wurde diese Paarungsstellung bei Völkerschaften beschrieben, die in Zentralafrika das Gebiet des Schari, die Kameruner Bergländer und Nordtogo bewohnen<sup>5</sup>).

<sup>1</sup>) ELLIS, HAVELOCK: Geschlechtstrieb und Schamgefühl. Leipzig 1900.

<sup>2</sup>) Zitiert nach HAVELOCK ELLIS: Geschlechtstrieb und Schamgefühl, S. 320. Leipzig 1900.

<sup>3</sup>) ROBINSON: Journ. of sexol. a. psychoanal. Bd. 1, Nr. 2, 6; Bd. 2, Nr. 1 (zitiert nach Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie).

<sup>4</sup>) MACLAY, MICLUCHO: Zeitschr. f. Ethnol. Bd. 12. 1880; zitiert nach MEISENHEIMER.

<sup>5</sup>) FROBENIUS, L.: Und Afrika sprach, Bd. 3; zitiert nach MEISENHEIMER.

Als regelmäßigere Varianten der normalen Paarungsstellung sind zu erwähnen die Haltung des Mannes mit dem Gesicht nach oben. Sie war, wie ELLIS hervorhebt, bei den



Abb. 333. Anatomische Zeichnung von LEONARDO DA VINCI, zur Demonstration der natürlichen Paarungsstellung des Menschen (Venus Observa). (Aus MEISENHEIMER.)

Römern offenbar gewöhnlich. OVID spricht davon (Ars amatoria III, 777) und empfiehlt sie den Weibern von kleiner Statur. Auch ARISTOPHANES (beide zitiert nach ELLIS) nimmt darauf Bezug.

Die Begattung a posteriori wurde früher als die Befruchtung begünstigend angesehen, die mittelalterlichen Schriftsteller beschrieben sie als *Mos diabolicus* und behaupteten irrtümlich, sie habe Abort zur Folge (ELLIS: Die krankhaften usw., S. 407).

Aus den *Glandulae vestibulares minores*, welche als ein Kranz zahlreicher Schleimdrüsen den ganzen Umfang des Scheideneingangs umgeben, ferner aus der Bartholinischen Drüse kommt es bei starker Libido zur vermehrten Sekretion und damit zu einer Erleichterung der *Immissio penis*. Das Ineinanderpassen der Organe beider Geschlechter ist nicht nur dadurch gegeben, daß es bei beiden Geschlechtern schon ante coitum zur Füllung der Schwellkörper kommt, sondern es bestehen auch rassenmäßige Korrelationen innerhalb verschiedener Menschenrassen. Die Vagina des Weibes zeigt sich nach MEISENHEIMER den durchschnittlichen Dimensionen des männlichen Gliedes der betreffenden Rasse angepaßt. Eng und kurz ist sie bei der Anamitin, weit und lang beim Negerweib. Bei den Anamiten ist dementsprechend eine auffallende Kleinheit des männlichen Gliedes, während bei den Negerstämmen der Penis ungewöhnlich groß ist.



Abb. 334. Paarungsstellung von Eingeborenen Australiens. (Aus MEISENHEIMER. Nach MICLUCHO MACLAY: Zeitschr. f. Ethnol. Bd. 12. 1880.)

Die rhythmischen Bewegungen beim Coitus haben offenbar den Zweck der Vermehrung des Reibungswiderstandes.

Den Höhepunkt des Triebablaufes stellt der *Orgasmus* dar. Im Sinne unserer eingangs gegebenen Definition der Triebe als Bewegungsreize können wir ihn als das vollständige Auslaufen des Bewegungsreizes verstehen. Dieser motorische

Ablauf muß erfolgen, um das dem Trieb zugrunde liegende Spannungsgefühl, welches nicht nur durch den Füllungsdruck bestimmter Drüsen, sondern auch durch chemisch-physikalische intracerebrale Spannungen gegeben sein kann, zu beseitigen. (BREUER und FREUD sprechen in den „Studien über Hysterie“, S. 168, zit. nach KRONFELD: Psychologische Theorien FREUDS, Leipzig 1912, von einem intracerebralem Tonus.) Deshalb erfolgt dieser Ablauf nicht nur durch Entleerung der in Betracht kommenden Drüsen, sondern durch einen allgemeinen Energieverbrauch, welcher durch eine Mitbeteiligung fast sämtlicher Drüsen sowie Erregung der glatten und quergestreiften Muskulatur zustande kommt.

Schon bei Auslösung des Geschlechtstriebes kommt es zu einer erhöhten Tätigkeit fast aller Drüsen, der Inkretdrüsen, der Tränendrüsen (das Auge wird feucht und glänzend), gelegentlich der Speicheldrüsen, ferner, wie erwähnt, zu einer mitunter mächtigen Schleimabsonderung aus der Bartholinischen Drüse und den *Glandul. vestibul. min.*, beim Mann zur Absonderung aus den Cowperschen und Littréschen Drüsen. Auch eine stärkere Urinsekretion findet statt.

Bei vielen Menschen bewirkt Libido einen erhöhten Harndrang, umgekehrt ist die erhöhte Blasenfüllung ein Moment, welches den Geschlechtstrieb steigert.

Im Beginn des Libidoanstiegs tritt eine Erhöhung des Blutdruckes auf, welcher während des Coitus ansteigt, um wahrscheinlich sein Maximum mit dem Orgasmus zu erreichen. Sie hat gelegentlich bei älteren Leuten den Tod während des Coitus zur Folge gehabt. Genaue Messungen des Blutdruckes

während des Coitus liegen beim Menschen aus begreiflichen Gründen nicht vor. ZÉNOPE<sup>1)</sup> nimmt an, daß Blutdruck und Keimdrüsen in einem entgegengesetzten Verhältnis stehen, da bei herabgesetzter Genitalfunktion arterieller Hochdruck und umgekehrt niedriger Blutdruck bei guter Genitalfunktion gefunden wurde.

Zu den physiologischen Erscheinungen im Gefäßsystem gehören weiter Vasodilatation der Hautgefäße, intensive Gehirnhyperämie, Erhöhung der Pulsfrequenz. Während des Coitus findet auch starke Perspiration statt.

Zu diesen vasomotorischen Erscheinungen gesellen sich alle mögliche andere motorische Abläufe. Die glatte Muskulatur ist daran ebenso beteiligt wie die quergestreifte. Es kommt zu rhythmischen Kontraktionen des Musculus cunni, des Musculus bulbocavernosus um die Harnröhre, zu Kontraktionen der Uterusmuskulatur, in manchen Fällen wohl auch zu erhöhter Darmperistaltik, zu Blasenkontraktionen. Die quergestreifte Muskulatur zeigt unwillkürliche Zusammenziehungen, die im Orgasmus klonischen Charakter aufweisen.

ELLIS hebt mit Recht hervor, daß von allen motorischen Entladungen der Orgasmus die ausgedehnteste und überwältigendste ist; sie wurde deshalb von alten griechischen Philosophen für eine Art von epileptischem Anfall gehalten.

Die Atmung ist keuchend, die Pupillen erweitert. Die *Dauer des Orgasmus* beträgt nur wenige Sekunden. Die Dauer des gesamten Detumeszenzvorganges ist sehr verschieden nach Rasse, Geschlecht, Alter.

Die Orientalen sind in der Kunst, den Geschlechtsakt auszudehnen, den Europäern sehr überlegen. In Abessinien z. B. werden bestimmte Mittel in Salbenform verwendet, welche die Erektion sehr verlängern und den Eintritt des Orgasmus beim Manne sehr hinausschieben. Der Coitus dauert angeblich hernach 1—1½ Stunden.

Nach dem Ablauf des Orgasmus tritt ein angenehmes Mattigkeitsgefühl auf, welches mit einem Gefühl des Befreitseins und der Entspannung verknüpft ist; der Satz „omne animal post coitum triste“ hat wohl nur begrenzte Richtigkeit.

**Frigidität.** Sowohl die Auslösung der Libido als der Ablauf des Orgasmus kann Störungen unterworfen sein, welche sehr verschiedenen Ursprungs sein können. Die sexuelle Anästhesie oder Frigidität oder Dyspareunie (manche Autoren, ROHLEDER z. B., verstehen unter Dyspareunie das fehlen jeglicher Wollustempfindung während des Coitus, und wollen sie unterschieden wissen von der sexuellen Anästhesie dem Fehlen des Geschlechtstriebes) kommt bei der Frau ungleich häufiger vor als beim Mann (nach O. ADLER in 20%, vielleicht sogar in 40%). Sie besteht entweder darin, daß bei vorhandener sog. Vorlust der Orgasmus ausbleibt (beim Mann bei vorhandener Erektion die Ejaculation), oder darin, daß der normale Geschlechtsakt überhaupt keine Libido auslöst, wohl aber Masturbation oder Perversionen. Schließlich kann der Geschlechtstrieb anscheinend überhaupt fehlen, läßt sich aber oft noch in Form erotischer Träume nachweisen.

**Ursachen der Frigidität.** Wenn wir von Prozessen im Genitalbereich absehen, welche durch im Geschlechtsakt erzeugte Schmerzen Frigidität erzeugen, so kommt als körperliche Ursache der Frigidität noch in Betracht die ungenügende Reizung der Klitoris während des Aktes. Das bekannteste historische Beispiel von Frigidität bot MARIA THERESIA. Ihrem Gatten riet der Leibarzt VAN SWIETEN: „Ego vero censeo, vulvam sacratissimae majestatis ante coitum

<sup>1)</sup> ZÉNOPE: Rev. franç. de gynécol. et d'obstétr. Jg. 17, S. 401; zitiert nach Ref. Zentralbl. f. Psychiatrie u. Neurol.

diutius esse titillaudam.“ Nach Befolgung dieses Rates scheint die Anästhesie geschwunden zu sein.

Die besondere Bedeutung der Klitoris für das Zustandekommen der Frigidität hat insbesondere O. ADLER hervorgehoben. Beim Coitus anterior wird sie nicht in genügendem Kontakt mit dem Penis gebracht und erfährt deshalb keine genügende Reizung. ADLER meint, daß deshalb das Weib, wenn auch die Gegenüberstellung von Gesicht zu Gesicht dem Akt Würde und Verfeinerung gebracht hat, dadurch einen gewissen Verlust im Genuß erfahren hat.

Zu diesen anatomischen Ursachen gesellen sich physiologische. Die Detumeszenz des Mannes tritt wohl deshalb, weil die Tumescenz eine viel stärkere ist als beim Weib, rascher und plötzlicher ein. Wenn nun die Vorlust des Weibes nicht genügend angeregt ist, so kommt es bei der kurzdauernden Tumescenz des Mannes beim weiblichen Partner nicht zum Orgasmus. Die Dyspareunie des Weibes ist oft nichts anderes als die Folge einer Ejaculatio praecox des Mannes.

Nach PEROSZ<sup>1)</sup> führt das häufige Nichteintreten des Orgasmus bei Ejaculatio praecox zu charakteristischen Schmerzen im Unterbauch; er bezeichnet dieses Symptomenbild als Ovaralgie.

Die Hauptursachen der Frigidität sind aber wohl seelischer Natur. Auch die ungenügende Erregung der Vorlust, ja die Ejaculatio praecox sind letzten Endes psychisch bedingt, sei es durch die Gleichgültigkeit oder den Egoismus des Geschlechtspartners, der nur auf seinen eigenen Genuß bedacht ist, sei es durch Selbstentwertung infolge von Minderwertigkeitsgefühlen. Diese Verhältnisse können erst nach Besprechung der Psychologie des Geschlechtstriebes zusammenhängend dargestellt werden.

**Psychologie des Geschlechtstriebes.** In der Geschichte der Medizin wird die Sexualwissenschaft eine bedeutende Stelle einnehmen: die Untersuchung der Sexualphänomene hat den entscheidenden Antrieb zur Ganzheitsbetrachtung in der Medizin gegeben. Ohne Betrachtung der gesamten Körperlichkeit und zugleich des Seelischen eines Menschen, also seiner Gesamtpersönlichkeit, können wir seine Geschlechtlichkeit nicht verstehen. Sie ist „ein unlöslich hineingewebter Hauptbestandteil des Gesamttemperaments“ (KRETSCHMER) und damit ein guter Indicator des ganzen Menschen. Bevor wir auf die Psychologie des Geschlechtstriebes eingehen, sind noch einige Bemerkungen vom Standpunkt der deskriptiven Psychologie nachzutragen. Wir haben den Trieb als seelischen Ausdruck körperlicher Zustände definiert und seine wesentlichen Merkmale in Spannungsunlust und Bewegungsreiz erblickt. Scheinbar wirkt nun treibend nicht die Unlust, sondern die Vorstellung von Lust. Das kommt daher, daß wir beim Auftreten der Unlust das kommende Lustgefühl antizipieren. Lust ist eigentlich negativ; sie ist die Empfindung des Schwindens der Unlust (weshalb sie auch mit dem Augenblick dieses Schwindens synchron ist und nur eine sehr kurze Dauer hat, während Unlust sehr lange dauern kann). In dieser Vorwegnahme der Entspannungslust sieht KRONFELD<sup>2)</sup> eine weitere Kennzeichnung des Triebhaften.

Die Entspannungslust wird auf der Linie des geringsten Widerstandes gesucht. So kann jede Unlust, die im Zustande der Verzweiflung, der Verfolgung (bei verfolgten Verbrechern, in Katastrophen) auftritt, Libido auslösen. Umgekehrt tritt bei manchen Menschen Appetit auf, wo der Geschlechtstrieb nicht befriedigt werden kann.

<sup>1)</sup> PEROSZ: Zentralbl. f. Gynäkol. Jg. 48. 1924.

<sup>2)</sup> KRONFELD: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, S. 379. 1924.

Als weiteres Merkmal des Triebes wurde das Gerichtetsein bezeichnet. Es ist aber kein primäres Merkmal, sondern erfolgt schon aus dem Verbundensein der Spannungsunlust mit einem Bewegungsreiz, dessen Ablauf in der phylogenetisch ererbten Richtung der Zweckmäßigkeit erfolgt, und zwar gegen jenes Objekt, welches sich als das geeignetste zur Triebentladung erweist. Zum Teil erfolgt dieser Ablauf auch diffus.

MOLL unterscheidet den Geschlechtstrieb in den *Detumeszenztrieb*, Trieb nach Veränderung an den Genitalien und den *Kontrektationstrieb* (Trieb, sich mit dem Partner geistig zu vereinigen) und verweist zum Beweis für die Berechtigung dieser Trennung darauf, daß beide Triebe auch isoliert vorkommen (der Detumeszenztrieb bei Idioten, der Kontrektationstrieb z. B. im Jünglingsalter). Es handelt sich hierbei nach unserer Auffassung um das verschieden gerichtete Auslaufen desselben Bewegungsreizes. Der Detumeszenztrieb bewirkt nämlich die exkretorische Entspannung, die Befriedigung des Kontrektationstriebes die Beseitigung des allgemeinen seelischen Spannungszustandes, welche nur durch diffuses Auslaufen des Bewegungsreizes erfolgen kann. [Vielleicht ist, nebenbei bemerkt, die Tatsache, daß bei der Masturbation gewisse Unlustgefühle und Müdigkeit zurückbleiben, ebenso beim Coitus interruptus, darauf zurückzuführen, daß dabei das diffuse Auslaufen des Bewegungsreizes nicht oder nicht genügend erfolgt. ROSENSTEIN<sup>1</sup>) vertritt gleichfalls die Anschauung, daß bei der Masturbation Nichtbefriedigung gewisser Komponenten des Geschlechtstriebes von Bedeutung ist.]

**Psychoanalyse.** Bei der ungeheuren Bedeutung, welche das Sexualleben des Menschen in seinem eigenen Denken spielt, wird es uns nicht wundernehmen zu sehen, daß von manchen Psychologen die Sexualität nicht mehr als bloßer Ausdruck der Persönlichkeit, sondern diese als Erscheinungsform der Sexualität gedeutet wurde: wir meinen damit die Psychoanalyse. Die aus manchen Gründen wahrscheinliche Annahme, daß hinter der in Erscheinung tretenden „Spannungsunlust“ eine wirkliche physikalische Spannungsenergie steht, entsprechend den Spannungszuständen in den Organen, von welcher sie ihren Ausgang nimmt, führte die Psychoanalyse zur Aufstellung des Begriffes einer psychischen Energie. Sie stellt also eine psychoenergetische Libidotheorie dar. Zwei Voraussetzungen sind nämlich an ihre Spitze zu stellen: 1. daß die Libido eine psychische Energie ist, für welche das Gesetz der Erhaltung der Energie gilt; 2. daß alles psychische Geschehen nach den Gesetzen der physikalischen Kausalität determiniert ist.

FREUD unterscheidet den Sexualtrieb in Partialtriebe, die aus motorischen Impulsen stammen und an ein reizaufnehmendes Organ gebunden sind; diese Organe bezeichnet er als erogene Zonen. In verschiedenen Perioden des Lebens haben verschiedene dieser Partialtriebe das Übergewicht, bis schließlich die Pubertät diese Einzeltriebe unter das Primat des Genitales vereinigt.

In der ersten Sexualperiode des Kindes ist die erste Sexualhandlung das Lutschen, welchem FREUD wegen bestimmter Begleitmerkmale einen sexuellen Charakter zuschreiben zu können glaubt. Die geröteten Wangen, die glänzenden, ins Unendliche gerichteten Augen des lutschenden Kindes, die herabgesetzte Empfänglichkeit für äußere Reize, das Inschlafversinken nach dem Lutschen sind nach FREUD typische orgasmische Symptome. Die Lippen stellen also eine erste erogene Zone dar. Homologe Sexualhandlungen finden sich auch beim Erwachsenen (Kußfeinschmecker, Raucher und Nascher waren als Kinder starke Lutscher). Andere erogene Zonen, die sich schon in der ersten Sexualperiode entwickeln, sind die Afterzone und Urethralzone, an denen durch die Notwendigkeit der Zurückhaltung der Exkrete

<sup>1</sup>) ROSENSTEIN: Journ. of sexol. a. psicoanal. Bd. 2, Nr. 3. 1924 (zitiert nach Zentralbl. f. Psychiatrie u. Neurol).

Unlustgefühle und durch deren Beseitigung sich Lustgefühle entwickeln. Schließlich die Genitalzone, welche bei Reizung durch die Kinderpflege dem Kinde als erogen bewußt wird. Alle diese erogenen Zonen sind beim Kinde gleichwertig nebeneinander bestehend, das Kind ist „polymorph-pervers“ und in diesem Stadium autoerotisch. Die kulturelle Entwicklung bewirkt, daß diese Partialtriebe durch Unterdrückung veröden und erst in einer späteren Periode zu einem der vielen Werkzeuge des „Vorlustmechanismus“ herabgedrückt sind. Zwischen dem 3. und 5. Lebensjahre sind die Triebobjekte klarer umschrieben, aber doch noch autoerotisch gefärbt. Liebesobjekt sind die Eltern. Die Zuneigung zum andersgeschlechtlichen Elter ist größer: gegen das gleichgeschlechtliche Eifersucht, Todeswünsche. Diese Erscheinungen faßt FREUD unter dem Namen Ödipuskomplex zusammen und sieht in ihnen das „zentrale Phänomen der frühkindlichen Sexualperiode“. In diesem Alter zeigt sich erhöhtes Sexualinteresse, Beschäftigung mit dem Geschlechtsunterschied. Knaben stellen sich vor, daß Mädchen ursprünglich auch ein männliches Genitale besitzen, und kommen zur Auffassung, die Mädchen seien durch gewaltsamen Eingriff des Penis beraubt (Kastrationskomplex). Beim Mädchen entsteht durch Wahrnehmung des Geschlechtsunterschiedes Penisneid (weiblicher Kastrationskomplex). „Der Verzicht auf den Penis wird nicht ohne einen Versuch auf Entschädigung vertragen. Das Mädchen gleitet — man möchte sagen längs einer symbolischen Gleichung — vom Penis auf das Kind hinüber, sein Ödipuskomplex gipfelt in dem lange festgehaltenen Wunsche, vom Vater ein Kind als Geschenk zu erhalten<sup>1)</sup>.“ Dann geht dieser Ödipuskomplex unter, es folgt nach dem 5. Lebensjahre eine Periode sexueller Latenz, es werden Dämme gegen die Partialtriebe aufgerichtet, an ihrer Stelle entwickeln sich Ekel und Scham. Kurz vor der Pubertät treten homosexuelle Neigungen auf.

In der Pubertät wird endgültig das Sexualziel gefunden, die einzelnen Partialtriebe werden unter die Herrschaft des Genitales gestellt. Ist der Sexualapparat fertiggestellt, kann der Trieb durch dreierlei Reize ausgelöst werden: 1. von der Außenwelt, von den erogenen Zonen aus, 2. vom organischen Innern und 3. vom Seelenleben aus. Bei Erregung der erogenen Zonen entsteht die Vorlust. Durch ihre Reizung wird ein Stoff zersetzt, dessen Zersetzungsprodukte einen spezifischen Reiz für das spinale Zentrum des Geschlechtsorgans ergeben. FREUD ist nämlich der Ansicht, daß die Quelle der Sexualität in spezifisch sexuellen chemischen Vorgängen zu suchen sei. Er stellt sich vor, daß der Organismus von Sexualstoffen durchflössen ist, deren Anhäufung an gewissen Stellen diese zu erogenen Zonen mache. Durch äußere Reize werden diese chemischen Vorgänge und mit ihnen die Libido verstärkt.

Die Psychoanalyse nimmt also an, daß der Trieb eine gewisse Energie besitze, welche durch Betätigung bzw. Befriedigung des Triebes verausgabt werden kann. Ist diese Verausgabung durch Hindernisse irgendwelcher Art unmöglich, so produziert die un verausgabte psychische Energie Erscheinungen anderer Art. Sie setzt sich um in physische Phänomene: in Lähmungen, in Contracturen, vasomotorische Erscheinungen und in psychische: in die Neurose oder in Leistungen, sie wird „sublimiert“. Alle künstlerischen und geistigen Leistungen entstehen aus verdrängter und dann sublimierter Libido, ebenso die Ekstasen der Heiligen. (Der Ausdruck Verdrängung bezieht sich nur auf das Triebobjekt, der Trieb selbst kann nicht verdrängt werden.)

Die gewaltige heuristische Bedeutung der FREUDSchen Lehre für die Neurosenlehre und darüber hinaus für die Psychologie und Charakterologie muß auch von ihrem Gegner anerkannt werden; ebenso darf sie es sich zum großen Verdienst anrechnen, dem „Märchen von der asexuellen Kindheit“ ein Ende gemacht zu haben. Ihre Übertreibungen haben manchmal ihre Verdienste übersehen lassen, als deren größtes wir es ansehen, daß sie einer Persönlichkeitsbetrachtung in der Medizin den Weg eröffnet hat.

Allerdings als psychologische Theorie erscheint sie letzten Endes unbefriedigend, weil sie, wie ALLERS<sup>2)</sup> richtig hervorhebt, als ein auf Grund naturwissenschaftlicher Prinzipien errichtetes System psychologischer Erkennt-

<sup>1)</sup> FREUD: Der Untergang des Ödipuskomplexes. Internat. Zeitschr. f. Psychoanalyse Bd. 10. 1924.

<sup>2)</sup> ALLERS: Charakter als Ausdruck, Jahrb. d. Charakterologie. Hrsg. von MITZ, Berlin 1924.

nisse die allen naturalistischen Psychologien anhaftenden Widersprüche darbietet. Außerdem ist ihre metaphorische Terminologie nicht akzeptabel. Das reiche Beobachtungsmaterial, das die Psychoanalytiker zutage gefördert haben, ist aber sicher überaus bedeutsam, wenn auch oft in anderem Sinne verwertbar.

**Die Individualpsychologie.** Eine psychologische Theorie, welche auf jede naturalistische Erklärung seelischer Erscheinungen verzichtet und darum als durchaus „denkrein“ imponiert, ist die ADLERSche Individualpsychologie. Sie knüpft an den Begriff des Minderwertigkeitsgefühls an; der Mensch, der in diese Welt ohnmächtig, schwach und klein hineingesetzt wird, muß in seiner Beziehung zur Umwelt dieses Gefühl der eigenen Schwäche empfinden. Dieses gewissermaßen normale physiologische Minderwertigkeitsgefühl kann nun durch bestimmte Erlebnisse gesteigert werden: durch das Erleben von „Organminderwertigkeiten“, Kränklichkeit in der ersten Kindheit, Druck in der Erziehung, Verzärtelung, die zu einer großen Unsicherheit führt, Erleben der weiblichen Geschlechtsrolle, die als minderwertig angesehen wird. Es sind dabei nicht die erlebten Tatsachen, sondern ihre Widerspiegelung in der Psyche, die Vorstellungen, die wir uns von unseren Erlebnissen machen, welche bestimmend wirken. Auf die Dauer verträgt nun kein Lebewesen ein Minderwertigkeitsgefühl, ohne daß das immanente Geltungsstreben sich dagegen wehrt. Zwischen die Pole des Minderwertigkeitsgefühls und des Geltungsstrebens ist der Mensch sozusagen seelisch eingespannt. Der normale Mensch findet den Ausgleich zwischen Minderwertigkeitsgefühl und Geltungsstreben durch Leistung. Ist das Geltungsstreben in der Realität nicht zu befriedigen, so schafft sich der Mensch eine Traumwelt, in der er zur Geltung kommt, einen fiktiven Lebensplan, eine Leitlinie, die zu dem Ziel der gewünschten Überlegenheit, sei es auch nur in der Fiktion, führt. Zur Sicherung dieses Lebensplanes gegen die Angriffe des eigenen Minderwertigkeitsgefühls und gegen die Angriffe von außen muß sich das Individuum Arrangements schaffen, welche die Beibehaltung des Lebensplanes, wo er mit der Wirklichkeit in Konflikt gerät, gestatten. Der Mensch richtet sich nach seinen Zielen, er handelt nicht aus Gründen, sondern nach Absichten, das Seelenleben ist final determiniert. Alle seine Haltungen, ja alle seelischen Erscheinungen überhaupt sind nicht ursächlich mit seinen Erlebnissen verknüpft, sondern durch die Ziele bestimmt, die der Mensch sich setzt und nach denen er seine Erlebnisse einordnet und verwertet, häufig auch schafft. Nur die Einfügung in die menschliche Gemeinschaft kann ein solches zu expansives Geltungsstreben korrigieren.

Auch das sexuelle Verhalten eines Menschen ist nur auf seiner Leitlinie verständlich, wie es andererseits die Distanz anzeigt, die ein Mensch zu seinen Lebensaufgaben hat. Das Geschlechtsverhältnis wird die irrümliche Icheinschätzung am raschesten enthüllen. Weder das zu große Geltungsstreben noch ein zu starkes Minderwertigkeitsgefühl lassen ein „richtiges“ Verhältnis der Geschlechter zueinander zu. Dem sich minderwertig Fühlenden fehlt der Mut, die Aufgabe zu lösen, als welche die Sexualität dem Menschen entgegentritt. Er wird die Flucht vor der sexuellen Verantwortung ergreifen, sei es im raschen Wechsel des Sexualobjekts, sei es in der Abstinenz, sei es in der Perversion oder Homosexualität.

Bezüglich des Don-Juan-Typus hebt MARAÑÓN<sup>1)</sup> z. B. hervor, daß es ein Irrtum sei, in der Gestalt des Don Juan das Bild echter Männlichkeit zu erblicken. Er bezeichnet ihn

<sup>1)</sup> MARAÑÓN: Siglo med. Bd. 73, Nr. 3664, 3665, 3666; zitiert nach Ref. im Zentralbl. f. Psychiatrie u. Neurol.

als einen sexuellen Zwischentyp, der reich ist an femininen Zügen und *sich seine Männlichkeit beweisen will*.

Auch die Tatsache, daß gleiche endokrin-konstitutionelle Faktoren verschiedene, differente die gleichen Sexualphänomene hervorrufen, ist nur psychologisch verständlich. Es kommt dabei einzig und allein darauf an, wie der Mensch selbst seine Organminderwertigkeit ansieht.

So weisen z. B. zwei Ärzte, von denen der eine an einem Kryptorchismus, der andere an einer Otoklerose leidet, die gleiche unsichere Sexualität mit Perioden von Impotenz auf. In beiden Fällen ist es die Überwertung der eigenen Organminderwertigkeit, welche die Libido herabsetzt. In dem einen Falle ist damit eine starke Entwertungstendenz verbunden, welche nur eine sexuelle Befriedigung bei der Frau vom Dirnentypus finden läßt. Wir werden verstehen, wie ein solcher Mensch sich auch eine Homosexualität arrangieren könnte. Als eine Organminderwertigkeit möchten wir auch die schizoide oder asthenische, ferner die intersexe Konstitutionen anfassen und daraus die Vielgestaltigkeit ihres sexuellen Verhaltens erklären.

Ebenso wie Triebchwäche kann auch starke sexuelle Aggression rein psychogen sein und aus einem starken Minderwertigkeitsgefühl entspringen. So findet man oft bei Zwergen, Buckligen, Häßlichen überhaupt überaus heftige Libido [s. z. B. SACERDOTE<sup>1</sup>], auch MANTEGAZZA]: „Eine weitverbreitete Ansicht bezeichnet als ausschweifend die Verwachsenen, die Zwerge“ (zit. nach ELLIS: Die krankhaften Geschlechtsempfindungen usw.). Gerade solche Individuen dürsten danach, ihren Wert sexuell bewiesen zu sehen.

Der starke Geschlechtstrieb kann also ebenso wie die Triebchwäche eine seelische Kompensation eines Minderwertigkeitsgefühls sein. Es werden dort Triumphe gesucht, wo sie am billigsten zu holen sind. [Hier, wie häufig auch sonst, gelangt übrigens die Psychoanalyse nachträglich zu den gleichen Resultaten wie die Individualpsychologie. So hebt auch z. B. FERENCZI<sup>2</sup>) hervor, daß die Hyperpotenten nur ein Schwächegefühl kompensieren.] Es sind also zwei scheinbar entgegengesetzte Zustände: Frigidität und starke Sexualaggressionen auf Minderwertigkeitsgefühle und deren Ausgleich zurückzuführen. Wenn zwei nicht dasselbe tun, so kann es eben dasselbe sein, wie ADLER dies ausdrückt.

Die Frigidität z. B. kann darauf zurückzuführen sein, daß ein Mensch den Sexualakt entwertet, weil er sich selbst durch ihn entwertet fühlt, wozu dann auch das Verhalten des Geschlechtspartners das ihrige beitragen mag.

Wir gelangen so zur Erkenntnis, daß es einen autonomen Geschlechtstrieb nicht gibt, sondern daß die Triebe nur verständlich sind, wenn man sie in den gesamten Lebensplan des Individuums und aus ihm heraus entstanden einfügt. Das Treibende stammt nicht aus der Sexualität, sondern aus dem Geltungsstreben. In einer ausgezeichneten Arbeit hat KÜNKEL<sup>3</sup>) dargetan, daß nicht nur die kranke, sondern auch die scheinbar gesunde Sexualfunktion in den Dienst einer abwegigen Tendenz gestellt wird. „Der Glaube an den autonomen Sexualtrieb, der den Menschen die Verantwortung für sein sexuelles Verhalten scheinbar erleichtert, führt nicht nur, wie es seine geheime Absicht war, zur Umgehung der Gemeinschaftsprobleme und damit zur Umgehung der Lebensentfaltung, sondern auch zu den Qualen und Quälereien, die mit dem Zurückbleiben hinter der zuständigen Entwicklungsstufe notwendig verbunden sind . . . Niemand entgeht der Qual, der den gesunden Weg der Entwicklung, nämlich jenes

<sup>1</sup>) SACERDOTE: Arch. d'antropol. crimin. Bd. 44, S. 379; nach Ref. im Zentralbl. f. Psychiatrie u. Neurol.

<sup>2</sup>) FERENCZI: Internat. Zeitschr. f. Psychoanalyse Bd. 11, H. 1. 1915.

<sup>3</sup>) KÜNKEL: Internat. Zeitschr. f. Individualpsychol. Jg. 3, Nr. 6.

harmonische Hineinwachsen in die Menschheit, einmal verfehlt hat. Er wird leiden, bis er die normale Entwicklungsrichtung wiederfindet und bis er die Hindernisse, hinter denen er sich versteckt, beiseite räumt. Und zu diesen Hindernissen gehört auch der Glaube an den Sexualtrieb.“

So führt die Betrachtung der Sexualität eines Menschen direkt in das Problem der Persönlichkeit. Das, was wir Geschlechtstrieb nennen, ist eine Summe von Gegebenheiten, deren Bedeutung erst in dem liegt, was der Mensch aus ihnen macht. Eine Triebpsychologie, welche mit einem quantitativen Libido arbeitet und aus der Verteilung der Libido gewissermaßen die Persönlichkeit erfassen will, erscheint uns unmöglich. Nur individualpsychologisch, d. h. aus der Betrachtung der Ziele eines Menschen, ist seine Sexualität zu verstehen.

# Pubertäterscheinungen.

Von

**ALFRED ADLER**

Wien.

## Zusammenfassende Darstellungen.

BOEHLER, CHARLOTTE: Seelenleben des Jugendlichen. 2. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1923. — HALL, STANLEY: Adolescence. New York: Editor D. Appleton 1918. — SPRANGER, EDUARD: Psychologie des Jugendalters. 4. Aufl. Leipzig: Quelle & Meyer 1925. — TUM-LIRZ, OTTO: Die Reifejahre. Leipzig: Klinkhardt 1924. — ADLER, ALFRED: Praxis und Theorie der Individualpsychologie. 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1924.

Die Tatsachen der Pubertät verdanken ihre Auffälligkeit sowohl den körperlichen als den seelischen Reifungsvorgängen. Sie beginnen und enden bei Mädchen etwas früher als bei Knaben. Die organische Reifung betrifft sämtliche Organe und geht auch bei Schädigungen oder bei Verlust der Keimdrüsen vor sich, nur daß in letzteren Fällen die sekundären Geschlechtscharaktere eine mangelhafte Ausprägung erfahren. Die seelische Reifung kann durch unzweckmäßige oder mangelhafte Erziehung vorübergehend oder dauernd unterbunden werden.

Dichtern, Forschern und dem common sense sind vorwiegend zweierlei Ausdrucksformen aufgefallen, die einen zweifachen Standpunkt ermöglichen. Von der einen Seite werden wir auf Erscheinungen aufmerksam gemacht, die eine erhöhte Leistungsfähigkeit, qualitativ und quantitativ gesteigerte Kräfte verraten. So die soziale und berufliche Einordnung, die Fähigkeit des abstrakten Denkens, die Tendenz nach Ergänzung, der Antrieb zu sozialer und geschlechtlicher Vereinigung, Entdeckung oder Festigung des Ichs, Entstehung eines Lebensplans, Hineinwachsen in Betätigungsgebiete. Auch der Hang zum Idealismus, Eroberung einer Weltanschauung, Eroberung der Innenwelt, Idealisierung und Vergeistigung der Erotik und Stellungnahme zu den Werten des Lebens wird vielfach hervorgehoben!

Alle diese Erscheinungen treten plastisch hervor, sobald man als Aussichtspunkt die vorangegangene Kinderzeit wählt und die Maßstäbe der Kindheit an die reifende Jugend von 13—21 Jahren heranbringt.

Legt man dagegen Maßstäbe der Erwachsenen an diese Zeit, so müssen die Mängel stärker in die Augen fallen. Ungeschicklichkeiten und Ungelenkigkeit, durch die mangelnde Vertrautheit mit den größer und stärker gewordenen Bewegungsorganen verursacht, fallen auf, ebenso gelegentlich Schüchternheit und Scheu in ungewohnten Situationen, Trotz, kritisches und skeptisches Verhalten, oft auch übertriebenes Geltungstreben, Ekstase und Fascination, Überschwang, ein Berauschtsein von Phrasen und Schlagwörtern, als ob damit die Lösung der Lebensrätsel gelingen müßte, eine absprechende Stellungnahme gegenüber früher angenommenen Werten, prinzipielle Opposition und Widersetzlichkeit

gegen Zwang, die sich auch gegen kulturelle Werte richtet, kennzeichnet diese Phase, in der sich auch Ausartungen und Ausschweifungen aller Art einstellen als durchbrechender Protest und offene oder heimliche Revolte gegen das Minderwertigkeitsgefühl aus der Kindheit.

So scheint sich das Leben in der Pubertät mehr oder weniger scharf gegen die übrige Gesellschaft abzugrenzen, oft so scharf, daß manchen ein eigenes Recht und eine eigene Lebensform der Jugend in dieser Zeit als natürlich vorkommen. In den letzten Jahrzehnten treten Jugendorganisationen besonders auf deutschem Boden hervor, deren positiver Wert wohl im Zusammenschluß sichtbar ist, deren Kulturfeindlichkeit aber gelegentlich in ihrer Isolierung, in ihrer kämpferischen Stellungnahme gegen die „Elternschaft“ und in ihrer Flucht vor dem weiblichen Geschlecht hervortritt.

Eine unbefangene Betrachtung wird in der Zeit der Pubertät keine wesentlich neuen Kraftlinien entdecken. Alle hierher gehörigen Erscheinungen lassen sich zwanglos als fortgeschrittene Entwicklungsstadien erkennen, die ihre Vorbereitung in der Kindheit erfahren haben. Die Pubertätszeit mit ihrer Annäherung an die Front des Lebens, mit ihrer Reifung der Organe und mit ihrem Komplex gesteigerter körperlicher und seelischer erotischer Forderungen steht wie in einem Experiment den Zukunftserwartungen gegenüber. Die reifenden Kinder beziehen nun jene Stellung zum Leben und seinen gegenwärtigen und zukünftigen Forderungen, die durch ihre bisherige Schulung zu erwarten ist. In der gesellschaftlichen und mitmenschlichen Frage, in der Beziehung des Ich zum Du gelangen kameradschaftliche, freundschaftliche, weltanschauliche Züge zum Vorschein oder deren Widerspiel, je nach der Entfaltung des Gemeinschaftsgefühls, das in der Kindheit gewonnen wurde. In der Richtung der Berufsergreifung merkt man Bewegungen der Annäherung oder der Ausreißerei, beides in dem Ausmaße, wie stark oder wie schwach der Glaube an die eigene Kraft gediehen ist. Die in früheren Jahren vorgenommene Wertung und Anschauung der Erotik, das erotische Ziel von früher, wird in der größeren Ungebundenheit und Freiheit, bei größerer Toleranz der Erwachsenen in den Bewegungen des Jünglings und des Mädchens um vieles deutlicher, und auf alle diese und andere Fragen der Pubertät erfolgen Antworten, die einer von langer Hand her angespannten Lösung näher kommen und niemals die Einschläge des bisher entwickelten Gemeinschaftsgefühls, des Geltungsstrebens und von Minderwertigkeitsgefühlen vermissen lassen.

Die mangelhaften Vorbereitungen aus der Kindheit bestehen zum größten Teil in unvollkommener Schulung fürs Leben, sei es in sozialer, beruflicher oder erotischer Richtung, und in einer Vernachlässigung eines selbständigen und selbstbewußten, mutigen Charakters. Das Leben in unserer Kultur erfordert Schulung und eine optimistische, entschlossene Haltung. Andernfalls sind Konflikte und Widersprüche unausweichlich. Sie zeigen sich bereits im Kindesalter, in der Schule, in der Familie, gegenüber den Kameraden und wirken gerade auf die Unselbständigen wegen deren größerer Empfindlichkeit und Unentschlossenheit verderblich, indem sie sie beharrlich in die Richtung eines vermeintlich geringeren Widerstandes drängen. Man findet dann häufig in der Pubertät, nahe der Front des Lebens, wo die Entscheidungen zu treffen sind, heimliche oder offene Abbiegungen von kulturellen Wegen, deren Sinn unzweideutig dahin gerichtet ist, einer Erprobung auszuweichen.

Hat man diesen Aussichtspunkt einmal gewonnen, unangenehm auffallende Gärungen der Pubertät als Kompensationsversuche, aus einem Schwächegefühl entsprungen, verstanden, dann löst sich vieles von dem, was man als Pubertäterscheinung, als Auswirkung der Pubertät, angesehen hat, in den Effekt

einer fortschreitenden aber mangelhaften Entwicklung gegen das reife Alter hin, auf. Bei der fast allseits mangelhaften Vorbereitung im Kindesalter ist es nicht weiter verwunderlich, daß die Probe der Pubertätszeit zu Konflikten Anlaß gibt. Bei der fast allgemeinen Entmutigung der Jugend, an der die Mutlosigkeit großer Volksschichten, die Erziehung zur Feigheit, Verzärtelung oder Lieblosigkeit und die Belastung durch allzu große Erwartungen für die Zukunft die Hauptschuld tragen, ergibt sich im weitesten Ausmaße eine große Neigung zu Vorwänden, Ausreden und Ausflüchten gegenüber drängenden Forderungen.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die häufigen Bestrebungen, durch aufgepeitschte Konfliktssteigerungen Vorwände für die Flucht vor sozialen, beruflichen und Liebesfragen zu arrangieren. Nicht aus Stärke, sondern aus Schwäche kommt es da oft zu Lebensformen, die eine Mimikry bedeuten und Stärke vortäuschen sollen. Es entbrennt ein oft sinnloser Kampf innerhalb der Familie, wertlose Kämpfe gegen wirkliche oder eingebildete Autoritäten ziehen alle verfügbaren Kräfte auf sich, Haß, Ekel und Interesselosigkeit gegenüber beruflicher Tätigkeit entspringen meist der Furcht vor Niederlagen, und die normale Liebesfähigkeit wird künstlich unterbunden durch ein andauerndes Training in der Richtung auf Perversionen, weil dort die eigene Überlegenheit sicherer gewahrt zu sein scheint. Ein tendenziös angefachteter Ich-Kultus deutet auf die störende Drosselung des Gemeinschaftsgefühls, führt zu schädlicher Isolierung und ist stets in Verbindung mit Überempfindlichkeit und maßlosem Ehrgeiz, die immer wieder Anlaß zu Konflikten und zu stärkerer Isolierung geben.

In dieser kritischen Lage stellen sich als Zeichen der Rückwärtsbewegung zahlreiche nervöse Symptome ein, wie Zwangsneurosen, Hysterie, Neurasthenie, Angstneurosen und als Bild des völligen Zusammenbruchs das jugendliche Irresein. Auch der Weg in die Verwahrlosung und zum Verbrechen ist bei aktiveren Elementen, ebenso wie die Prostitution Ausdruck der Entmutigung gegenüber der normalen Rolle. Die Selbstmordziffern beginnen in der Zeit der Pubertät zu steigen, da der Hang zu mutlosen, aber rachsüchtigen Lösungen von Konflikten innerhalb dieses Typus leicht die Oberhand gewinnt.

Neben diesen unangenehm bemerkbaren Erscheinungen der Pubertät findet man immer auch gesteigerte Werte. Es zeigen sich Fortsetzungen und Fortschritte in allen möglichen Leistungen und Leistungsfähigkeiten. Die Selbständigkeit, die Verlässlichkeit, das Zusammengehörigkeitsgefühl treten stärker hervor. Lange geübte Vorbereitungen und Geschicklichkeiten äußern sich auch als erhöhtes Interesse, und der dauernde Erwerb von Fertigkeiten und deren Steigerung geben dem Leben des reiferen Menschen eine bestimmtere Richtung in bezug auf Tätigkeit und Beruf. Während scheinbare Begabungen für die Kunst und Wissenschaft in dieser Zeit oft verschwinden, steigert sich in anderen Fällen das schöpferische Können zu verblüffender Originalität. Die bisher gewonnenen Lebensformen treten mit wachsenden Kräften und im Kampfe um die Selbständigkeit in deutlicheren Umrissen zutage, und leitende Ideale, meist noch in Anlehnung an Gesehenes, Gehörtes und Gelesenes, weisen auf den Sinn des zukünftigen Lebens, das sich hier entfaltet.

# Masturbation (Onanie).

Von

**JULIUS ZAPPERT**

Wien.

## Zusammenfassende Darstellungen<sup>1)</sup>.

Sehr genaue Darstellung mit reichlichen Literaturangaben von ROHLEDER: Die Masturbation, 4. Aufl. Berlin: Fischer-Kornfeld 1921.

BLOCH, IWAN: Das Sexualleben unserer Zeit. Berlin 1907. — ELLIS, HAVELOCK: Geschlechtsleben und Schamgefühl. Übers. von Dr. med. M. KÖTSCHER, besorgt von J. E. KÖTSCHER, 4. Aufl. Leipzig: Kabitzsch 1922. — EULENBURG: Sexuelle Neuropathie usw. der Männer und Frauen. Leipzig 1895. — FOREL: Die sexuelle Frage. München: Reinhardt 1905. — FREUD: Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie. Leipzig u. Wien: Deuticke 1905. — FÜRBRINGER: Onanie, in Eulenburgs Realenzyklopädie, 2. Aufl., Bd. 14. Urban Schwarzenberg 1888. — FÜRBRINGER: Die Störungen der Geschlechtstfunktionen des Mannes. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie 14, Bd. 3, 2. Aufl. Wien: Hölder 1901. — GARNIER: Anomalies sexuelles. Paris 1898. — HAMMOND: Die sexuelle Impotenz beim männlichen und weiblichen Geschlecht. Übers. von Sallinger. 1889. — HIRSCHFELD: Sexualpathologie, 3 Teile, Bd. 1. Bonn: Marcus u. Weber 1917. — HUFELAND: Makrobiotik. Leipzig: Reclam. — KISCH: Das Geschlechtsleben des Weibes. 1904. — KRAFFT-EBING: Psychopathia sexualis. 14. Aufl. 1912. — LALLEMAND: Die unwillkürlichen Samenverluste. Übers. von OFTERDINGER. 1841. — LÖWENFELD: Sexualeiden und Nervenleiden, 6. Aufl. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1922. — LOMBROSO und FERRERO: Das Weib. Übers. von KURELLA. 1894. — MANTEGAZZA: Hygiene der Liebe. Physiologie der Liebe. Übersetzung. Jena. — MEIROWSKY: Geschlechtsleben der Jugend. Leipzig 1912. — MOLL: Das Sexualleben des Kindes. Berlin: Walther 1909. — Derselbe: Untersuchungen über die Libido sexualis. Berlin: Fischer-Kornfeld 1898. — MORAGLIA: Die Onanie beim Weibe. Übersetzung. Berlin 1897. — „Onanie“, 14 Beitr. zu einer Diskussion d. Wiener Psychoanalyt. Vereinigung. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1912. — PEYER: Diagn.-Lexikon für praktische Ärzte. Herausgeg. von BUM. Artikel Masturbation. — PLOSS: Das Weib in der Natur- und Völkerkunde, 4. Aufl. Bartels 1895. — POUILLET: De l'onanisme chez le femme. 5. Aufl. Paris. — ROHLEDER: Vorlesungen über Sexualtrieb und Sexualleben des Menschen, 4. Aufl., 4 Bde. Berlin: Fischer 1920/21. — v. SCHRENCK-NOTZING: Die Suggestionstherapie bei krankhaften Erscheinungen des Geschlechtssinnes. Stuttgart 1892. — STEINGIESSER: Sexuelle Irrwege. Berlin: Bermühler 1901. — STEKEL, W.: Nervöse Angstzustände. Deuticke 1908. — TISSOT: De l'onanisme ou dissertation sur les maladies produites par la masturbation. Lausanne 1760. — ULTMANN: Artikel Impotenz und Onanie, in Eulenburgs Realenzykl. 2. Aufl., Bd. VII. — VENTURI: Le dègen. psych. seks. 1892.

## Einleitung.

*Als Onanie (Masturbation) bezeichnet man eine außerhalb der geschlechtlichen Vereinigung stattfindende Hervorrufung einer sexuellen Erregung durch mechanische Reizung der Genitalorgane.*

---

<sup>1)</sup> Autorennamen des nachfolgenden Textes, deren Arbeiten weder aus dem Nachstehenden noch aus Fußnoten ersichtlich sind, stammen aus der Monographie ROHLEDER: Masturbation.

Mit dieser Definition dürfte am ungezwungensten die sexuelle Anomalie gekennzeichnet sein, welche trotz ihres immer annähernd gleichen Mechanismus doch große Verschiedenheiten aufweist. Wenn ROHLEDER in seiner sehr ähnlichen Definition die Erzielung des höchsten Genusses (Orgasmus, Ejaculation) als zum Wesen der Masturbation gehörig hinstellt, so trifft dies nicht für alle Fälle zu, da ja auch Friktionen der Genitalien mit Vermeidung oder mit Unvermögen des Höchstgenusses hierher gerechnet werden müssen. Ebenso erscheint der Hinweis von FÜRBRINGER, daß Masturbation ohne Beteiligung des anderen Geschlechts zustande komme, nicht berechtigt, da auch unter verschiedenen geschlechtlichen Personen Onanie ausgeübt wird.

Die Onanie ist meistens eine Teilerscheinung des von HAVELOCK ELLIS als „das Phänomen der spontanen geschlechtlichen Erregung, ohne irgendwelche Anregung direkter oder indirekter Art einer anderen Person“ bezeichneten *Autoerotismus*. Sie reiht sich den sexuellen Träumen, den wollüstigen Gedanken, dem Brüten über sexuelle Dinge („delectatio morosa“ der Theologen), dem Narzissismus, der Erregung durch Menschen, Bücher, Bildwerke, Fahrten usw. an, welche als Äußerungen des Autoerotismus anzusehen sind. Auch die von einer Reihe von Autoren [HUFELAND, KAAH, LÖWENFELD, ROHLEDER u. a.] als *geistige (psychische) Onanie* bezeichnete Fähigkeit neuropathischer, hyperästhetischer Menschen, durch bloße Vorstellungen geschlechtliche Erregungen bis zur Ejaculation zu erzielen, gehört in das Kapitel des Autoerotismus. Doch ist nicht jede Masturbation Autoerotismus, da sie auch gegenseitig von gleich- oder verschiedengeschlechtlichen Individuen ausgeführt werden kann.

Die Bezeichnungen *Masturbation* und *Onanie* werden gleichwertig gebraucht. Das Wort *Masturbation* ist aus *Manustupration* entstanden und bedeutet wörtlich Schändung durch die Hand. ROHLEDER übersetzt es mit „Selbstschändung durch die Hand“, doch ist es zweifelhaft, ob diese Auffassung dem im Spätlatein vorkommenden Worte zukommt, da *masturbari* bei MARTIAL als Passivum gebraucht wird. Die Bezeichnung *Onanie* wird von einer biblischen Persönlichkeit Onan abgeleitet, einem Sohne Judas, der (1. Buch Mosis, Kap. 38, 9) im Verkehre mit einer Frau, die er nicht schwängern wollte, den Samen auf die Erde fallen ließ, also das verübte, was man jetzt als *Coitus interruptus* zu bezeichnen pflegt. Doch hat das Wort *Onanie* nie diese Bedeutung besessen, sondern wurde immer gleichbedeutend mit *Masturbation* gebraucht. Im Deutschen findet man die Ausdrücke „Selbstbefleckung“, „geheimes Laster“, „Schoßsünde“ als Bezeichnungen für *Onanie*. Auch das in sog. populären Schriften oft angewendete Wort „geheime Ausschweifungen“ bezieht sich meist auf *Masturbation*. Andere Wortbildungen (*Ipsation*, HIRSCHFELD) haben keine Verbreitung gefunden. Die französische Bezeichnung „*Onanisme*“ ist gleichbedeutend mit der in der deutschen Literatur gebräuchlichen „*Onanie*“, so daß es nicht angeht, daraus den „*Onanismus*“ als Dauerzustand gegenüber der „*Onanie*“ als Einzelakt abzuleiten, wie dies (nach ROHLEDER) von einigen Autoren versucht worden ist.

*Historische und ethnographische Bemerkungen.* Die *Onanie* ist so alt und so verbreitet wie das Menschengeschlecht. Bei den auf der niedrigsten Kulturstufe befindlichen Menschen wird sie angetroffen. In alten geschichtlichen Urkunden wird ihrer Erwähnung getan, und es ist nicht ohne Reiz, die Ansichten und deren Wandlungen zu verfolgen, welche sich im Laufe von Jahrhunderten und bei verschiedenen Volksstämmen über die *Masturbation* geltend gemacht haben und namentlich die wechselnden religiösen, moralischen und ärztlichen Anschauungen über dieses „Laster“ kennenzulernen. An dieser Stelle kann nur ein knapper Beitrag zu der Frage gegeben werden, wozu die Zusam-

menstellungen von ELLIS, ROHLER, STEINGIESSER, PLOSS u. a. das Material geliefert haben.

Wenn in den *Büchern Mosis*, wo geschlechtliche Perversitäten und unerlaubte sexuelle Beziehungen mehrfach behandelt und unter schwere Strafe gestellt sind, die Onanie nicht erwähnt erscheint, so darf wohl angenommen werden, daß darin etwas Strafwürdiges nicht erblickt worden ist. Auch die Entrüstung EZECHIELS darüber, daß heilige Schmuckgegenstände aus Silber und Gold zu männlichen Gliedern umgewandelt und zur Selbstbefriedigung der Frauen verwendet worden seien, läßt die Frage offen, ob der Zorn des Propheten mehr dem Raube der Tempelgegenstände und der Nachahmung heidnischer Gebräuche als deren unreiner Verwendung gegolten habe. Im Talmud wird die Unstatthaftigkeit der Onanie mehrfach hervorgehoben.

Bei den alten *Griechen* war die Onanie sehr gut bekannt und bis zu einem gewissen Grade religiös beglaubigt. Zum Venusdienste gehörte nicht nur die Prostitution, sondern auch die Entjungferung exaltierter Priesterinnen durch künstliche, an den Götterstatuen angebrachte männliche Glieder. Die Ausstellung von Penisnachbildungen — Priapus oder Phallus genannt — bei religiösen Festen war ebensowenig anstößig als der private Gebrauch derartiger Gegenstände („Olisbos“), wofür deren öffentlicher Verkauf, bildliche Darstellungen und Bemerkungen in satyrischen Lustspielen sprechen. Eine sehr verbreitete Verwendung fanden diese Phalli bei den *Römerinnen*, ja es scheint, daß in der Verfallszeit Roms diesbezüglich eine Ungeniertheit geherrscht hat, die den Priapausdienst der Griechen weit in den Schatten gestellt hat. Phalli wurden von halbnackten Weibern in feierlichen Prozessionen herumgetragen, die Wegweiser zu den Badeanstalten und Bordellen waren große Phalli, und derartige Instrumente, oft aus feinstem Materiale und mit künstlerischen obszönen Darstellungen, dienten — wie Ausgrabungen lehren — zu den beliebten Gebrauchs- und Schmuckgegenständen reicher Römerinnen. Es fehlte bei den alten Völkern zwar nicht an Spott und Witzen über diese Gewohnheiten (ARISTOPHANES, JUVENAL, MARTIAL), aber sehr groß scheint die moralische Entrüstung nicht gewesen zu sein. Wird doch von DIOGENES der „typischsten Figur des alten Griechenlandes“ (ZELLER) berichtet, daß er sich nicht scheute, auf dem Marktplatz zu onanieren und diesbezüglich von CHRYSIPPUS sogar belobt wurde (ELLIS).

Die sexuelle Askese, welche das *Christentum* an Stelle der freieren Anschauungen der Griechen und Römer gesetzt hat, änderte auch die Ansichten über die Onanie. Von alten Kirchenvätern wurde sie als schwere Sünde hingestellt und mit Strafen bedroht, wobei freilich freisinniger denkende Theologen unter Umständen auch hier Ausnahmen gestatteten. Daß durch diese Vorschriften die Masturbation tatsächlich unterdrückt oder zum Schwinden gebracht worden wäre, ist allerdings nicht glaubhaft. Bei manchen ekstatischen Gläubigen und bei Hexenprozessen hören wir neben anderen sexuellen Erregungszuständen auch von onanistischen Handlungen, und in Nonnen- und Mönchsklöstern sind sie als Ersatz für den verbotenen Geschlechtsverkehr wohl nie völlig geschwunden.

Viel weniger strenge waren die Ansichten der *mohammedanischen Religion* betreffs der Onanie. Man kann dies nicht nur aus den Meinungen von Theologen des Islams schließen (OMER HALEVY nach ELLIS), sondern auch aus Berichten von Reisenden und Ärzten, nach welchen in den Harems penisartige Instrumente gar nicht selten in Gebrauch stehen und manche Gegenstände, z. B. die Bananen, als „Tröster der Liebe“ beliebt und besungen werden.

Auch in den Ländern mit vorwiegend *buddhistischer Bevölkerung* scheint die Masturbation — wenigstens bei Frauen — als etwas recht Selbstverständliches zu gelten. Wir werden noch davon sprechen, daß namentlich in Japan

Apparate zur Masturbation erzeugt werden, die sich durch eine besonders raffinierte Konstruktion auszeichnen, und wir sehen auch auf Bildwerken gelegentlich Darstellungen, welche für eine recht freie Auffassung in derlei Dingen sprechen.

Daß die Onanie auch bei *unzivilisierten Völkern* seit Jahrhunderten bekannt ist, wird von verschiedenen Reisenden bestätigt (PLOSS). Als die Spanier die Philippinen entdeckten, fanden sie bei der dortigen Urbevölkerung eigene Apparate zur Selbstbefriedigung der Frauen vor, wie sie bei manchen Naturvölkern auch jetzt noch im Gebrauche stehen.

Es ist aus dem Vorstehenden ersichtlich, daß die Masturbation in bezug auf ihre Verbreitung weder zeitliche noch örtliche Grenzen kennt und ebenso eine Sexualbetätigung des primitiven als des überfeinerten Menschen darstellt. Ein wesentlicher Unterschied liegt aber darin, daß der erstere sie mehr oder weniger offen betrieb, ja sogar manchmal mit rituellen Zeremonien verknüpfte, während der Kulturmensch darin etwas Verächtliches, Unanständiges erblickt, worüber jedes öffentliche Aussprechen — bis vor kurzem selbst in der Ordinationsstunde des Arztes — als unpassend erscheint. Dieser Standpunkt der modernen Gesellschaft ist etwas überraschend, da dieselbe Gesellschaft viel schwerwiegendere sexuelle Vergehen ohne allzuviel Hemmungen in der Presse und Literatur zum Gegenstand von Erörterungen macht. Worin diese verschiedenartige Wertung des sexuellen Moralbegriffs ihre Ursache hat, ist schwer zu sagen. MOLL, der diesem Thema einige treffende Bemerkungen widmet, sieht sie einerseits in festgewurzelten theologischen Moralbegriffen, andererseits in dem Selbsterhaltungstrieb der Volksseele, die instinktiv jede sexuelle Tätigkeit verwirft, welche nicht letzten Endes der Fortpflanzung dient, ja diese bis zu einem gewissen Grade schädigt. Wie dem immer sei, die heutige Gesellschaft, deren Mitglieder zum größten Teil wohl selbst die Wege der Masturbation gegangen sind, heuchelt eine Verachtung der Onanie, deren schwerstes Opfer der jugendliche Onanist selbst ist, der diese Verachtung teilt, sich von seinem „Laster“ nicht losmachen kann und darunter oft schwer leidet.

Unterstützt wurde die moralische Ablehnung der Onanie noch durch die Jahrtausende alte *ärztliche Überlieferung*, welche in der Masturbation die Quelle schwerer gesundheitlicher Schäden erblickte. Der Ursprung dieser ärztlichen Auffassung dürfte wohl in der Lehre von HIPPOKRATES gelegen sein, welcher in Schädigungen des Rückenmarkes die Ursache und zugleich auch die Folge sexueller Ausschweifungen zu finden geglaubt hat. Wenn auch diese Lehre durch die Meinung, daß zurückgehaltenes Sperma schädlich wirke und daher entfernt werden solle (GALENUS), ein Gegengewicht erhielt, so blieb sie doch das ganze Mittelalter bestehen und begegnet uns in ärztlichen und theologischen Abhandlungen. Als im 17. und 18. Jahrhundert die Zügellosigkeit auf sexuellem Gebiete stark überhand nahm, erinnerten sich die Ärzte wieder der überlieferten Ansichten über die Schäden geschlechtlicher Exzesse und widmeten ihnen warnende Betrachtungen. Es ist bezeichnend für die Scheu, derartige Dinge offen auszusprechen, daß die erste ausführliche Monographie über Onanie am Anfange des 18. Jahrhunderts anonym erschien und erst später dem englischen Arzte BECKERS zugeschrieben wurde. Auch die berühmten Ärzte BOERHAVE und VAN SWIETEN beschäftigten sich mit der Masturbation. Aber erst die Veröffentlichung TISSOTS am Ende des 18. Jahrhunderts brachte die Onaniefrage ins Rollen. Mit der durch krasse Beispiele unterstützten Beredsamkeit des Arztes und mit dem entrusteten Tone des Moralisten gibt Tissot eine Schilderung der Schäden und der Schimpflichkeit der Onanie, welche dieses Übel als eines der gefährlichsten Leiden der Menschheit erscheinen läßt. Ein anderer Franzose, LALLEMAND, gab einige Jahre später eine Broschüre über unwillkürliche Samenverluste

heraus, die ebenfalls die Folgen der Masturbation in düstersten Farben schilderte. TISSOTS Mitteilungen erregten ungeheueres Aufsehen. Sie wurden ins Deutsche übersetzt, viel gelesen und allenthalben geglaubt. Die Literatur am Ende des 18. und im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts spiegelt die Erregung ab, welche die Onaniefrage in Ärztekreisen hervorgerufen hatte, wobei allerdings auch mehrfach Stimmen laut wurden, welche die schwarzen Schilderungen von TISSOT nicht bestätigten. Interessant ist es, daß auch VOLTAIRE in der Enzyklopädie und ROUSSEAU in seinen Bekenntnissen zur Onaniefrage Stellung genommen haben.

Eine streng wissenschaftliche Literatur über die Masturbation setzte erst relativ spät ein. Namentlich die Franzosen haben sich eingehend damit beschäftigt, so MAURIAC<sup>1)</sup>, POUILLET, GARNIER, FOURNIER<sup>2)</sup>, FERE<sup>3)</sup>, von englisch schreibenden Autoren haben TOWSEND<sup>4)</sup> und namentlich ELLIS in seinem gründlichen Werke über Geschlechtsgefühl und Schamhaftigkeit (deutsch von KOETSCHER), von Italienern u. a. LOMBROSO, MANTEGAZZA, VENTURI die Onaniefrage ausführlich behandelt. Eine größere Anzahl deutscher Autoren hat sich mit Themen der Sexualpathologie befaßt und dabei die Masturbation gründlich besprochen. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit seien HUFELAND, COHN<sup>5)</sup>, CURSCHMANN<sup>6)</sup>, KRAFFT-EBING, BLOCH, PLOSS, HIRSCHFELD, SCHRENCK-NOTZING, STEINGIESSER, FÜRBRINGER, FOREL, MOLL, LÖWENFELD genannt. Ein besonderes Verdienst um die wissenschaftliche Erforschung der Masturbation hat sich ROHLEDER erworben, dem die deutsche Literatur eine umfangreiche gründliche Monographie über das Leiden verdankt. Das Buch hat viel Verbreitung und verdiente Anerkennung gefunden und ist 1921 in vierter Auflage erschienen.

Eine eigene Stellung in der Onanieliteratur nehmen die *Pädiater* und *Pädagogen* ein. Sie haben recht bald das überaus häufige Vorkommen der Onanie, selbst im frühen Kindesalter, erkannt, dessen pathologische Bedeutung aber meist nicht allzu schwer eingeschätzt. Abgesehen von wertvollen Bemerkungen in den Lehr- und Handbüchern von STEINER<sup>7)</sup>, HENOCH<sup>8)</sup>, HEUBNER<sup>9)</sup>, KASSOWITZ<sup>10)</sup>, THIEMICH<sup>11)</sup>, ferner in der Heilpädagogik TH. HELLERS<sup>12)</sup> haben sich ZIMMERMANN<sup>13)</sup> (1779), KRAFT-KÄMPF<sup>14)</sup>, VOGEL, FLEISCHMANN<sup>15)</sup>, BEHREND<sup>16)</sup>

1) MAURIAC: Onanisme. Nouveau dict. de méd. et chir. pratiques. Bd. XXIV. Paris 1877.

2) FOURNIER, H.: De l'onanisme. Remèdes, 5. Aufl. Paris 1893.

3) FERE: Contribution à la path. des rapports sexuels. Rev. de méd. Bd. 8. 1897.

4) TOWSEND: Americ. ped. soc. Montreal 1896.

5) COHN, H.: Augenkrankheiten bei Masturbanten. Arch. f. Augenheilk. Bd. 11. 1882. — Derselbe: Was kann die Schule gegen die Masturbation der Kinder tun? Ref. 8. Internat. hyg. Kongr. Budapest. Berlin 1894.

6) CURSCHMANN: Die funktionellen Störungen der männlichen Genitalien. Ziemssens Handbuch Bd. IX, T. 2. 1875.

7) STEINER: Onanie. Compendium der Kinderkrankheiten 1872.

8) HENOCH: Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Berlin: Hirschwald 1881.

9) HEUBNER: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Bd. II, S. 505. Leipzig: Barth 1906.

10) KASSOWITZ: Praktische Kinderheilkunde. S. 624. Berlin: Julius Springer 1910.

11) THIEMICH: Pfaundler-Schlossmanns Handbuch der Kinderheilkunde. 2. Aufl. Bd. 4, S. 356.

12) HELLER: Heilpädagogik. Leipzig: Engelmann.

13) ZIMMERMANN: Baldingers Magazin für Ärzte 1779, zitiert NETER.

14) KRAFT-KÄMPF, VOGEL zitiert NETER.

15) FLEISCHMANN: Über die Onanie bei Säuglingen. Wien. med. Presse Bd. 19. 1898.

16) BEHREND: Über die Reizung der Geschlechtsteile, besonders über die Onanie bei ganz kleinen Kindern und die dagegen anzuwendenden Mittel. Jahrb. f. Kinderkrankh. Bd. 33. 1860.

und in neuerer Zeit HIRSCHSPRUNG<sup>1)</sup>, SCHMUCKLER<sup>2)</sup>, NETER<sup>3)</sup>, TOBLER<sup>4)</sup>, FRIEDJUNG<sup>5)</sup> u. a. mit diesem Thema beschäftigt. Auch in Handbüchern der Neurologie finden wir sehr beachtenswerte Abhandlungen über die Masturbation, so in OPPENHEIMS berühmtem Buche. Schließlich muß der durch FREUD inaugurierten psychoanalytischen Schule gedacht werden, die in bedeutungsvollen Arbeiten FREUDS über die kindliche Sexualität, in einer eingehenden Onaniedebatte und in Arbeiten von Schülern (STEKEL u. a.) zu der Masturbationsfrage Stellung genommen hat.

*Onanie bei Tieren.* Bevor wir die Ausbreitung der Masturbation beim Menschen ins Auge fassen, wollen wir eine physiologisch recht interessante Tatsache zur Sprache bringen, das Vorkommen der Onanie bei Tieren. Diesbezüglich liegen von Naturforschern, Menageriebesitzern, Züchtern recht zahlreiche Beobachtungen vor, welche von ELLIS und ROHLEDER zusammengefaßt worden sind. Sowohl männliche als weibliche Tiere zeigen unzweideutige onanistische Handlungen.

Den Pferdezüchtern ist dieses Vorgehen bei jungen Hengsten unangenehm bekannt, weil es vorkommen kann, daß an Onanie gewöhnte Tiere beim Decken eine Ejaculatio praecox bekommen und versagen. Die Onanie bei diesen Tieren geschieht entweder durch Reiben des erigierten Penis an der Bauchhaut oder in aufrechter Stellung mit den Vorderbeinen. Schafe, Ziegen, Stiere, Kamele und Hunde masturbieren zuweilen, namentlich bei Hunden wird dies durch Lecken des Penis oder durch Reiben desselben in der Rückenlage bewerkstelligt. Die Händeonanie der Affen ist allen Menageriebesuchern bekannt, weniger die Onanie bei Elefanten, Bären. Daß diese Gewohnheiten nicht nur bei gezähmten oder unter abnormen Verhältnissen gehaltenen Tieren vorkommen, beweisen Mitteilungen über in Freiheit lebende Affen sowie über brünstige Hirsche, die ihr erigiertes Glied an Baumstämmen bis zur Ejaculation wetzen. Besteht Gelegenheit zur normalen Begattung, so fehlt die Neigung zur Onanie.

Diese Erfahrungen bei Tieren sind deswegen von Wichtigkeit, weil sie zeigen, daß die elementare Gewalt des Geschlechtstriebes sich allenthalben bei Fehlen des intrasexuellen Verkehrs in Autoerotismus geltend macht. Damit und mit den oben erwähnten onanistischen Gebräuchen bei Naturvölkern ist die von hervorragender Seite ausgesprochene Meinung, daß die Masturbation ein charakteristisches Zeichen des europäischen Sittenverfalls sei, deutlich widerlegt.

### Vorkommen und Häufigkeit der Onanie in verschiedenen Altersstufen.

Das Vorkommen der *Onanie beim Menschen* erfordert eine gesonderte Besprechung der einzelnen Altersklassen. Wir wollen uns an die Einteilung: Säuglings- und Kindesalter, Pubertätsalter, Alter der vollen Geschlechtsreife und Greisenalter halten.

#### 1. Säuglings- und Kindesalter.

Daß schon in den ersten Lebenstagen *Erektionen* vorkommen können, wird von kinderärztlicher Seite allgemein angegeben (NETER). Man sieht solche Versteifungen beim Aufdecken, beim Baden, kurz vor dem Urinieren. Es wurde

<sup>1)</sup> HIRSCHSPRUNG: Erfahrungen über Onanie bei kleinen Kindern. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 38. 1866.

<sup>2)</sup> SCHMUCKLER: Die Onanie im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1898.

<sup>3)</sup> NETER: Die Onanie im vorschulpflichtigen Alter. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 60/61.

<sup>4)</sup> TOBLER: Monatsschr. f. Kinderheilk. 3. Bd. 1905.

<sup>5)</sup> FRIEDJUNG: Beobachtungen über kindliche Onanie. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1912.

angenommen, daß lokale Befunde, insbesondere Phimosen, dieser Erscheinung zugrunde liegen. Das dürfte aber kaum stimmen, denn Phimosen sind im frühen Säuglingsalter sozusagen physiologisch, und Erektionen findet man auch bei beschnittenen Säuglingen. Im Gegensatz zu MOLL halte ich das Auftreten von Säuglingserektionen für überaus häufig; allerdings wird man selten darüber befragt, und die Erscheinung wird meistens von den Müttern gar nicht beachtet.

Diese Spontanerektionen kann man wohl noch kaum zur Onanie rechnen. Eine solche ist erst dann zu diagnostizieren, wenn die Versteifung mit Absicht herbeigeführt wird und wenn deutliche Zeichen des Wohlbehagens bei diesem Vorgange zu erkennen sind.

Es gibt verschiedene Anlässe, welche das Kind lehren, die Genitalien zu berühren und sich damit angenehme Gefühle zu erwecken. MOLL sieht in entzündlichen Reizen der äußeren Genitalien und in „Wachstumsreizen der Hoden“ solche Momente. FREUD und seine Schüler (siehe Vorträge der Psychoanalytischen Vereinigung) halten die üblichen Reinigungsmanipulationen in der Genitalgegend für die Quelle lustbetonter Erregungen beim Kinde, ja FREUD hatte sogar der Bepflügelung der äußeren Geschlechtsteile mit den Exkreten eine teleologische Bedeutung zum Erwecken sexueller Empfindungen zugeschrieben, diese Ansicht aber später über Einsprache von REITLER zurückgezogen. Sicherlich kommt es auch öfters vor, daß Mütter, Pflegerinnen, ältere Schwestern mit den Genitalien des Säuglings, oft ohne sich hierbei etwas Schlechtes zu denken, spielen und dadurch dem Kind die Annehmlichkeit sexueller Lustgefühle lehren.

Tatsache ist, daß man bereits bei *mehrmonatigen Säuglingen bewußte Onanie oder mindestens erkennbare Wollustzeichen* vorfindet, ja HEUBNER berichtet sogar von einem Knaben, der nach Angaben der Ziehmutter schon am 9. Lebensstage den erigierten Penis mit den Schenkeln gerieben haben soll und hierbei ganz rot wurde und am ganzen Körper schwitzte. Sonst wird von zahlreichen Kinderärzten der 6.—8. Monat, von anderen das 1.—2. Lebensjahr als jene Zeit angegeben, zu der die Masturbation bei den Kindern entdeckt worden ist (HIRSCHSPRUNG, SCHMUCKLER). „Affektloses Spielen mit den Genitalien“ (FRIEDJUNG) sieht man wohl noch früher, doch ist es zweifelhaft, ob man darin einen Ausdruck der Onanie erblicken darf. Die Masturbation ist im Säuglings- und Kleinkindesalter bei *Mädchen sehr häufig, vielleicht häufiger als bei Knaben*. NETER fand unter 26 Fällen 18 Mädchen, nach Ausscheidung der Fälle von affektlosen Spielens 11 Mädchen und 7 Knaben. Es darf allerdings nicht vergessen werden, daß das Onanieren kleiner Mädchen, da es zumeist ohne Zuhilfenahme der Hände erfolgt, den Müttern weniger verständlich ist und daher eher zu ärztlicher Befragung Anlaß gibt als das Spielen der Knaben.

Verbote, Strafen und das Bewußtsein der Ungehörigkeit veranlassen die Kinder, meist vom 3. oder 4. Lebensjahre an, ihre onanistischen Manipulationen nicht mehr in Gegenwart anderer auszuführen. Infolgedessen fehlen im Kindesalter verlässliche Angaben über die Häufigkeit der Masturbation, und man ist — von vereinzelt ärztlich beobachteten Fällen abgesehen — auf Rückerinnerungen Erwachsener angewiesen. Eine solche Statistik bringt HIRSCHFELD bei der Umfrage von 500 Onanisten. Es gaben an als Beginn der Gewohnheit:

das 4. Jahr . . .	0,25%	das 8. Jahr . . .	2,8%
„ 5. „ . . .	1,8%	„ 9. „ . . .	3,2%
„ 6. „ . . .	1,8%	„ 10. „ . . .	5,3%
„ 7. „ . . .	2,3%	„ 11. „ . . .	5,4%
<i>das sind vor dem 12. Jahr</i>	22,9%;		
das 12. Jahr . . .	15 %	das 14. Jahr . . .	15,5%
„ 13. „ . . .	13,7%		
<i>das sind vom 12.—14. Jahr</i>	44,4%;		

das 15. Jahr . . .	11,4%	das 18. Jahr . . .	2,5%
„ 16. „ . . .	9,8%	„ 19. „ . . .	1,6%
„ 17. „ . . .	4,6%	„ 20. „ . . .	1,5%
<i>das sind vom 14. Jahr an 32,7%.</i>			

Sind solche Statistiken auch wegen bewußter oder unbeabsichtigter Erinnerungstäuschungen der Angefragten nicht allzu verlässlich, so ergibt sich doch *eine recht namhafte Anzahl von Onanisten im vorschulpflichtigen Alter*. Dabei sind die angeführten Ziffern selbstverständlich Mindestziffern, da ja eine erkleckliche Anzahl von Kinderonanisten später das Übel los wird und weder einen Anlaß hat, einen Arzt zu befragen, noch sich überhaupt an die kindlichen Ungezogenheiten erinnert. Daß manche frühsexuellen Erlebnisse tatsächlich unter normalen Verhältnissen der Amnesie verfallen, ist ja durch FREUDS Lehre sichergestellt. Obige Zahlen beziehen sich nur auf männliche Individuen. Sehr wenig Anhaltspunkte besitzen wir über die Onanie kleiner Mädchen, ohne deswegen daran zu zweifeln, daß sie auch schon in dieser Altersstufe häufig geübt werde.

## 2. Pubertätszeit.

Ist schon die Zahl der Kinder, welche mit den onanistischen Gewohnheiten in die Entwicklungsjahre treten, eine recht beträchtliche (siehe obige Tabelle), so kommen zur Zeit des bewußten sexuellen Verlangens und der Schwierigkeit einer normalen Befriedigung noch eine große Anzahl von Jünglingen bzw. jungen Mädchen hinzu, welche zu dieser Triebbefriedigung Zuflucht nehmen oder die bisher mäßig geübte Gewohnheit nun forciert betreiben. Auch ist in diesen Jahren die Gelegenheit zur Erlernung der Onanie von anderen und die Empfänglichkeit für diese Belehrung eine recht große.

Die später noch zu erörternden Zahlen über die Häufigkeit der Masturbation beziehen sich vorwiegend auf Adoleszente und lassen den Schluß zu, daß zu dieser Zeit *die überwiegende Mehrzahl der Jünglinge* die verhängnisvollen Freuden der Onanie vorübergehend oder dauernd kennenlernen.

Schwierig ist es, über die *Masturbation von Mädchen* in den Entwicklungsjahren Aufschluß zu erhalten. Statistiken, die sich auf Prostituierte (MORAGLIA) oder Insassen von Gefängnissen oder Irrenanstalten [NÄECKE<sup>1</sup>] beziehen und welche nahezu bei allen Befragten positive Antworten verzeichneten, sind wegen der Heranziehung eines von vornherein ungünstigen Materials nicht beweisend, und psychoanalytisch erhaltene Angaben über exzessive Masturbation in den Mädchenjahren stammen zumeist von nervösen oder hysterischen Individuen. Man darf wohl annehmen, daß bei jungfräulichen Mädchen in den Pubertätsjahren die Masturbation weniger verbreitet ist als bei Jünglingen, da die Libido in der Regel nicht so heftig auftritt, da die moralischen Hemmungen größer sein dürften, da die Gelegenheit zur Erlernung von anderen Individuen geringer ist und da endlich, wie dies ROHLEDER mit Recht erwähnt, die Manipulationen an den Geschlechtsteilen eher Schmerzen erzeugen können als bei männlichen Individuen.

## 3. Alter der vollen Geschlechtsreife.

Die Masturbation bei Menschen in reifen Jahren, ja bei Verheirateten, ist viel weniger bekannt als jene im Kindes- und Pubertätsalter. Und doch liegen verlässliche Angaben vor, welche auch in dieser Altersperiode eine recht große Verbreitung des Übels erschließen lassen. Es gibt nicht wenige verheiratete

<sup>1</sup>) NÄECKE: Kritisches zum Kapitel der Sexualität. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1899.

*Männer*, die zeitweilig onanieren, so auf Reisen, während des Unwohlseins, der Schwangerschaft, des Wochenbettes, einer vorübergehenden Abwesenheit der Frau oder auch zwischen den einzelnen normalen Geschlechtsakten. DUECK<sup>1)</sup> gibt an, daß von den 90,8% Masturbanten seiner Zusammenstellung 33,6% diese auch ausführten, trotzdem Gelegenheit zum Coitus vorhanden war. Auch FÜRBRINGER verfügt über einschlägige Beobachtungen. ROHLEDER dürfte recht haben, wenn er der Alkoholwirkung eine auslösende Rolle bei der Masturbation reifer Männer zuschreibt.

Über die Onanie reifer bzw. verheirateter *Frauen* liegt im allgemeinen das Dunkel der Diskretion. Frauen sind, wie der Amerikaner KELLOG<sup>2)</sup> richtig bemerkt, diesbezüglich gegenüber dem Arzte verschwiegen, und wenn nicht besondere Zwischenfälle eintreten, erfährt dieser nichts von den geheimen Vorgängen des Schlafzimmers. Doch sind zwei Gruppen von Frauen sicherlich der Masturbation stark unterworfen, ältere Mädchen ohne Möglichkeit der Ausübung des normalen Verkehrs und verheiratete Frauen, deren Orgasmus bei der Ejaculatio seminis des Mannes nicht erreicht wird und die entweder selbst bis zur Erzielung desselben nachhelfen oder vom Manne zu diesem Zweck onaniert werden. Daß dieses letztere Vorkommen seit langem gut bekannt war, beweist eine Bemerkung eines alten theologischen Schriftstellers, der die sonst mit schweren Strafen geahndete Masturbation in diesem Falle ausdrücklich gestattet. Allerdings lag dieser Erlaubnis die Ansicht zugrunde, daß die Schwängerung — als das gewünschte Ziel eines jeden Geschlechtsverkehrs — eher zustande komme, wenn Höchsterregung des Weibes eintrete. Rechnet man manche eheliche Vorgänge, bei denen manuelle Genitalreizungen zu Beginn oder an Stelle des Coitus hinzukommen, auch zur Onanie, so vermehrt sich die Zahl der Masturbanten im gereiften Mannes- und Frauenalter um ein beträchtliches.

#### 4. Onanie im Greisenalter.

Der Geschlechtstrieb nimmt nicht immer so schnell ab, als es der mangelnden Fähigkeit, ihn auf normale Weise zu befriedigen, entsprechen würde. Ältere Männer mit fehlender oder unvollständiger Erektion finden noch in einer masturbatorisch erzielten Ejaculation ein Vergnügen und manche ältere Frauen wissen sich auf gleiche Weise einen geschlechtlichen Erregungszustand zu verschaffen. Bei alten Eheleuten dürfte wohl nicht selten an Stelle des Geschlechtsverkehrs eine mutuelle Masturbation getreten sein. Selbstverständlich erfährt man von solchen Dingen nur, wenn der Drang zur Masturbation ein ungemein quälender wird und diesbezüglich ärztlicher Rat eingeholt wird, oder wenn unangenehme Zwischenfälle eintreten. Bei Altersdementen kann der Trieb zum Onanieren ein so gewaltiger werden, daß sie auch in Gegenwart anderer sich davon nicht zurückhalten können.

Aus den angeführten Tatsachen geht hervor, das vom *Säuglingsalter bis in die Periode des Greisentums kein Lebensabschnitt von der Onanie frei ist*. Am stärksten betroffen erscheint die Vorpubertäts- und Pubertätszeit, die auch für die ärztliche Tätigkeit am wichtigsten ist, da eventuelle Schäden des Übels sich namentlich in dieser Epoche geltend machen. Die Masturbation setzt früher ein und hört später auf als die Geschlechtsreife, sie ist eine Begleiterscheinung der sexuellen Libido von deren unbewußten Anfängen an bis über das Alter der sexuellen Höchstleistungen hinaus.

<sup>1)</sup> DUECK: Zitiert bei ROHLEDER S. 55.

<sup>2)</sup> KELLOG: Zitiert bei ELLIS.

*Häufigkeit der Onanie.* Über die Häufigkeit der Masturbation sind von verschiedenen Seiten Umfragen angestellt worden, welche ROHLEDER in folgende Zusammenstellung gebracht hat:

Es onanierten oder hatten onaniert in Prozent der Befragten nach:

einer russischen Enquete . . . . .	60
MEIROWSKI (Studenten) . . . . .	71
MEIROWSKI (Ärzte) . . . . .	88,7
MARCO (450 erwachsene Verbrecher) . . . . .	85
MARCUSE (210 Fälle) . . . . .	93,3
DEUTSCH (Budapest) . . . . .	96,7
DÜCK . . . . .	90,8
DUKES (englische Schulärzte) . . . . .	90—95
ROHLEDER (275 Schüler) . . . . .	90,1
SEARDEY-SPRINGFIELD (125 amerikanische Studenten) . . . . .	95,3
HIRSCHFELD (500 Menschen) . . . . .	96
D. HAHN (200 Arbeiter) . . . . .	96
BROCKMANN (232 amerikanische Studenten) . . . . .	99,3
JOUNG (amerikanischer Urolog) . . . . .	100
BERGER . . . . .	100
MORAGLIA (180 Prostituierte) . . . . .	100

Auf Grund dieser Zahlen ist ROHLEDER wohl zu der Annahme berechtigt, daß tatsächlich *mindestens 90% aller Männer zu irgendeiner Zeit ihres Lebens onanieren*. STEKEL<sup>1)</sup> meint, daß alle Menschen onanieren, und POROSZ<sup>2)</sup> nimmt nur jene aus, die schon mit 13—15 Jahren Geschlechtsverkehr pflegen. ELLIS hält diese Zahlen für zu hoch gegriffen und meint, daß bei der Häufigkeit der Masturbation der Volkscharakter eine große Rolle spiele.

Für das weibliche Geschlecht liegen nur wenige Häufigkeitszahlen vor, die, wie schon erwähnt, allgemeine Schlüsse nicht zulassen (MORAGLIA, NAECKE). Eine ganze Reihe von Autoren halten die Masturbation bei Frauen für ebenso häufig, ja für häufiger als beim Manne [TISSOT, POUILLET, ELLIS, GUTZEIT<sup>3)</sup>, ADLER<sup>4)</sup>], nur verschiebe sich die Altersgrenze gegenüber dem männlichen Geschlechte etwas nach oben.

### Formen der Onanie.

In der Regel ist der Zweck der Masturbation die Erzielung eines Orgasmus mit Entleerung von Sekret, also beim Manne einer Ausstoßung von Samenflüssigkeit, beim Weibe Ausscheidung von Uterus- bzw. Vaginalsehlim. Wenn man im Sinne von MOLL den Geschlechtstrieb aus zwei Komponenten zusammengesetzt betrachtet, dem *Kontraktionstrieb*, dem Hingezogenwerden zum begehrten Sexualobjekte, und dem *Detumescenztrieb*, dem Bedürfnis des Abschwellens der vorher erigierten Sexualorgane, so ist bei der Masturbation nur der letztere vorhanden, während der erstere entweder ganz fehlt oder nur in der Phantasie besteht. Nicht immer ist aber die Ejaculation und die damit zusammenhängende Detumescenz Ziel und Ende des Masturbationsaktes, sei es, daß diese physiologisch nicht möglich ist (Kleinkinder, Greise), sei es, daß mit Absicht vermieden wird, es so weit kommen zu lassen. Letzteres kommt gar nicht so selten vor, da manche Onanisten den Samenabfluß aus Furcht vor Schwächung oder aus Selbsttäuschung, dadurch nicht wirklich zu onanieren, verhindern. In diesen Fällen könnte man im Sinne von ROHLEDER eher von einem Tumescenztriebe

<sup>1)</sup> STEKEL: Diskussion über Onanie in der Psychoanalytischen Vereinigung, S. 31.

<sup>2)</sup> POROSZ, M.: Sexuelle Wahrheiten. Leipzig. — Derselbe: Tagespollutionen. Zeitschr. f. Psychotherapie u. med. Psychol. Bd. 6. 1914.

<sup>3)</sup> GUTZEIT: Dreißig Jahre Praxis. Wien 1873.

<sup>4)</sup> ADLER, O.: Die mangelhafte Geschlechtsempfindung beim Weibe. 2. Aufl. Berlin 1911.

als von einem Detumescenztriebe sprechen. ROHLEDER bezeichnet diese Art der Onanie als *Masturbatio interrupta*. Umgekehrt kann die Reizung der Genitalien wiederholt vor dem entscheidenden Momente abgebrochen werden, um den gesuchten Orgasmus hinauszuschieben, *Masturbatio prolongata* (HIRSCHFELD). Als Sexualneurose hat ROHLEDER eine *Masturbatio incompleta* beschrieben, bei welcher früher, als der Onanist es gewünscht hatte, und ohne Erreichung des vollen Wollustgefühls Samenausfluß und damit das Ende des Aktes erfolgt. FOREL spricht, wohl in Analogie zur Notlüge, von einer *Notonanie*, wenn die auf normale Weise entstandene sexuelle Höchstspannung durch manuelle Tätigkeit zur Lösung gebracht wird.

Die erwähnten Formen der Onanie beziehen sich auf das Verhältnis der durch die Masturbation hervorgerufene Sexualerregung zum Endeffekt derselben.

Andere Verschiedenheiten beruhen darauf, ob die Masturbation allein oder mit Hilfe anderer vorgenommen wird. Man spricht in letzterem Falle von *mutueller Onanie* und hat hierbei vornehmlich die gegenseitige Friktion der Genitalien durch gleichgeschlechtliche Individuen im Auge. Die Häufigkeit dieses Vorkommens bei Knaben in Schulen, Internaten ist sicherlich eine sehr große. Nach ROHLEDERS Mitteilungen klagt schon BAHRDT im Beginne des 17. Jahrhunderts darüber, und aus Frankreich, Deutschland sowie auch aus dem sportlich die Schüler stark ablenkenden England liegen Klagen über ausgebreitete Schulmasturbation vor. Ein einziger Onanist kann ganze Schulklassen infizieren, oder es bilden sich innerhalb einer Klasse kleine Onanistenzirkel, die so verschwiegen arbeiten, daß andere Mitschüler von der Reinheit ihrer Schulgemeinschaft überzeugt sind. Auf den Klosetts, während der Pausen, ja selbst beim Unterricht wird gegenseitig onaniert und SCHILLER<sup>1)</sup> berichtet, daß Schüler ganzer Bankreihen mittels durchbohrter Hosentaschen dies betrieben. In Internaten bietet sich trotz darauf gerichteter Aufsicht noch mehr Gelegenheit zu mutueller Masturbation. Abgesehen von dieser sich sehr häufig wiederholenden schädlichen geschlechtlichen Erregung werden die Jungen zuweilen noch durch geheimnisvolle Verträge, durch schwere Strafandrohungen bei Verrat usw. in Spannung und Angst erhalten. Ärztliche und pädagogische Kreise haben sich vielfach mit diesen schweren Schäden des Jünglingsalters beschäftigt. Erfreulicherweise scheinen in letzter Zeit manche unter vernünftiger Leitung stehenden Jungengemeinschaften aufklärend und beruhigend auf die Jungen einzuwirken und eine Besserung dieser Verhältnisse anzubahnen.

Darüber, wieweit in *Mädchenpensionaten* die mutuelle Onanie verbreitet ist, fehlen genauere Angaben, doch ist sicherlich deren Vorkommen viel seltener und beschränkter als bei Knaben, und das Vorkommen der mutuellen Onanie bei Mädchen dürfte sich wohl vielmehr auf Einzelfälle beschränken. Über gegenseitige Masturbation zwischen Knaben und Mädchen ist wenig bekannt. Von der mutuellen Onanie von Eheleuten oder Greisen haben wir oben gesprochen.

*Art der Ausführung.* Das Wesentliche bei Ausführung der Onanie ist die mechanische Friktion der Geschlechtsorgane, doch weist die Art dieser Manipulationen bei beiden Geschlechtern viele Mannigfaltigkeiten auf.

Beim *männlichen Geschlechte* geschieht die genitale Reizung vorwiegend mit den *Händen*. Durch Streichen, Reiben, Walken, Schütteln wird das Glied bis zur Erektion bzw. Ejaculation gebracht, manchmal wird hierbei durch Vaseline, Seife usw. die Haut schlüpfrig gemacht. Zuweilen werden aus weichen Stoffen (Waschlappen, Taschentüchern, Hosentaschen usw.) scheidenähnliche Röhren gebildet, in welche hineinonaniert wird; es geschieht dies auch wohl deswegen,

1) SCHILLER: Handbuch der praktischen Pädagogik. 3. Aufl. 1894.

um verräterische Spermaflecken in der Bett- oder Leibwäsche zu vermeiden. Angriffspunkte der Reizung sind vorwiegend die Glans, die Vorhaut, die basale Seite des Penis. Auch durch Hineinstecken in Löcher, Röhren usw. wird eine Erregung zu erzielen versucht. So wird von einem Jungen berichtet, der im Badezimmer seinen Penis in eine Abflußöffnung gesteckt hatte und in große Angst geriet, als das erigierte Glied eingeklemmt wurde und nicht mehr herausgezogen werden konnte. KRAFFT-EBING erzählt von einem 13jährigen Burschen, der sogar imstande war, sich mit seinem eigenen Munde zu masturbieren.

Recht häufig gelingt es Knaben, auch Säuglingen, durch *Reiben mit den Schenkeln*, Wetzen an einer Unterlage, Pressen gegen einen festen Widerstand Erektionen zu erzielen; Schulkinder bringen es in dieser Art der Masturbation oft zu einer Virtuosität und verstehen es, sich geschlechtlich zu erregen, ohne die Hände vom Pulte zu entfernen.

*Klettern an Turngeräten, Radfahren, Reiten* sind ebenfalls zuweilen imstande, sexuelle Lustgefühle auszulösen und Anlaß zur Onanie zu geben.

Gar nicht selten werden *Instrumente* zum Zwecke der Masturbation gebraucht. Es geschieht dies namentlich bei solchen Onanisten, die bereits gegen die gewöhnlichen Arten der Masturbation abgestumpft sind. ROHLEDER weiß von einer ganzen Reihe von Gegenständen — wie Bleistifte, Pflanzenstiele, Federhalter, Pinsel, Stricknadeln, Zahnstocher — zu berichten, die aus onanistischen Motiven in die Harnröhre gesteckt worden waren und wegen Verletzungen, Einklemmungen Hineinrutschen in die Blase ärztlichen Rat erforderten. Daß es bei solchen Vorkommnissen zu schweren Schäden, ja zu tödlicher Sepsis kommen kann, ist durch eine betrübliche urologische Kasuistik beglaubigt. Auch durch andere Personen, meist Prostituierte, werden in seltenen Fällen derartige Manipulationen bei Knaben oder Jünglingen vorgenommen, die durch Unvermögen der Entfernung des in die Harnröhre gesteckten Gegenstandes dem Arzte bekannt wurden. Ob solche instrumentelle Reizungen der männlichen Genitalorgane tatsächlich Wollustgefühle und Orgasmus hervorzurufen vermögen, ist mit Rücksicht auf die Schmerzhaftigkeit der Prozeduren angezweifelt worden, doch spricht die Häufigkeit dieser Vorgänge dafür.

Auch beim *Weibe* geschieht die onanistische Friktion der Genitalien am häufigsten mit den *Händen*. Die Clitoris, der Scheideneingang, die Schamlippen, die Vagina, der Muttermund, die Harnröhre sind Angriffspunkte dieser Reizung. Man hat von einem eigenen *Clitorismus* gesprochen (MORAGLIA), bei welchem die ausschließliche Reizung dieses empfindlichen Organs zum Orgasmus führt. Tatsächlich findet man bei Frauen, die stark onanieren, zuweilen eine Vergrößerung der Clitoris, die auch angeboren vorkommen und Anlaß zu coitusähnlichem Verkehre unter Frauen geben kann (lesbische Liebe, Tribadismus). Auch von einer *Mamillaronanie* wird berichtet, bei der die Reizung der Mamilla zu onanistischen Zwecken ausgeübt wird. Zumeist dürfte allerdings die wollüstige Mamillarempfindung nicht bis zur Erzielung eines Orgasmus zu steigern sein und die Verwertung derselben sich wohl auf Reizungen (Saugen) von seiten des Mannes bei normalem Geschlechtsleben beschränken.

Viel häufiger als beim männlichen Individuum kommen beim weiblichen onanistische Reizungen durch *Schenkelbewegungen* oder sonstige Reibungen ohne Zuhilfenahme der Hände zustande. Schon bei ganz kleinen Mädchen findet man Onanie mittels der aneinandergedrehten Schenkel recht oft, und größere Kinder verstehen es sich durch Reiben an Tischkanten, Sessellehnen usw. Wollustgefühle zu erzeugen. ELLIS sah einmal eine junge Frau, die in einem Bahnhof, etwas abseits auf einer Bank sitzend, sich durch Wippen der übereinander geschlagenen Beine in einen für den kundigen Beobachter unverkennbaren Orgasmus

zu bringen vermochte. Gut bekannt ist, wie ebenfalls dieser Beobachter berichtet, die onanistische Erregung beim *Nähmaschinenarbeiten*. Ein immer sich steigerndes Tempo der Beinbewegungen, die Rötung des Gesichts und der wollüstige Gesichtsausdruck lassen diese Art der Onanie unschwer erkennen. Auch *Schaukelbewegungen* ohne direkte Genitalreizungen haben manchmal eine ausgesprochen sexuell erregende Wirkung, ja, es gibt Menschen, die bereits eine *längere Fahrt in der Eisenbahn* im Wagen in gleicher Weise empfinden.

Ganz besondere Bedeutung hat für die Masturbation der Frauen die Anwendung verschiedener *Instrumente*, wozu die Form der Vagina und die unschwere Ersetzbarkeit des Membrum virile durch einen länglichen Gegenstand einlädt. ELLIS und ROHLER geben eine umfangreiche Liste von Gegenständen, die aus der Scheide von Frauen entfernt werden mußten, da sie von selbst nicht mehr herausgebracht werden konnten. Es seien folgende Dinge angeführt: Fläschchen (einmal ein großes Bierglas), Büchsen (eine Pfefferbüchse zerbrach in der Vagina und verursachte unerträgliches Brennen), Zwirnrollen, Nadeln, Kerzen, Bürsten, Kugeln, Bleistifte, Pinsel, Hühnereier, Steine. Die Fremdkörper keilen sich manchmal in den oberen Teilen der Vagina ein, machen wenig Beschwerden und können jahrelang darin verweilen, ohne daß der Gatte oder die Frau etwas davon merken. Daß natürlich außerdem eine große Menge anderer Gegenstände verwendet wird, bei denen die Gefahr von Komplikationen und Befragung des Arztes nicht besteht, bedarf keiner Erörterung; wir haben bereits auf die Rolle der Bananen in orientalischen Frauenkreisen hingewiesen. Da die Urethra beim Weibe ebenfalls eine erogene Zone darstellt, so ist auch diese zuweilen der Sitz onanistischer Reizung, was gelegentlich in ihr oder in der Blase vorgefundene Fremdkörper (Nadeln, Büchsen usw.) beweisen. Fremdkörper der Blase sind fast immer auf dem Wege der Onanie dahin gelangt. Noch mehr als beim Manne können beim Weibe Verletzungen, Einkeilungen, Entzündungen im Bereiche des Urogenitaltraktes schwere, lebensgefährliche Erkrankungen hervorrufen.

Am besten wird die Bedeutung der instrumentellen Masturbation beim Weibe durch eigens zu diesem Zwecke *angefertigte Apparate* gekennzeichnet, wie sie seit Jahrtausenden in Gebrauch sind (ELLIS). Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß der Phallus, das künstliche männliche Glied, im alten Rom und Hellas gut bekannt war, wie dies Abbildungen und ausgegrabene derartige Instrumente beweisen. Auch auf babylonischen Skulpturen sind angeblich derartige Apparate abgebildet. Die Instrumente waren aus Edelmetall, Elfenbein, Leder. In der mittelalterlichen Memoirenliteratur sowie in Berichten aus dem 15. und späteren Jahrhundert findet sich immer wieder der Hinweis auf derartige Instrumente, die aus Glas, Ebenholz, Elfenbein usw. bestanden, oft ausgehöhlt und mit warmem Wasser gefüllt waren. Bei Naturvölkern wurden entsprechende Apparate aus Wachs, Harz, im Orient auch aus Papier, Ton angefertigt. Zu besonderer Vollkommenheit scheinen es die japanischen Frauen (insbesondere die Geishas) in dieser Beziehung gebracht zu haben, indem sie einen als „Rin-no-tama“ bezeichneten Apparat benützen, der aus zwei Metallkugeln besteht, wovon die erste massiv ist, die andere durch einen Inhalt von Quecksilber, durch angebrachte Metallzungen oder durch eine eingelegte kleine Kugel in ständige Vibration gebracht werden kann. Beide Kugeln werden tief in die Vagina eingeführt, durch Bewegungen, insbesondere durch Schaukeln, in Erschütterung gebracht und führen bei längerdauernden Schwingungen schließlich zum Orgasmus. Diese Apparate sind übrigens nicht neuen Datums und werden schon im 18. Jahrhundert von Reisenden beschrieben. Daß ein solcher Genuß auch einfacher zu haben ist, teilt SCHROEDER mit,

der einmal einen lebenden Maikäfer in der Scheide eines Mädchens vorgefunden hat.

Bei uns ist die Verwendung derartiger Instrumente weniger bekannt, was nicht ausschließt, daß sie ebenfalls in manchen Kreisen benützt werden. Gewisse Gummispezialitäten, die unter verschiedenen Decknamen angepriesen werden, dürften wohl hierher gehören. Es soll sogar das Raffinement bei Anfertigung derartiger Apparate so weit gehen, daß als Ersatz für die Ejaculation im geeigneten Momente warme Milch oder andere Flüssigkeit aus ihnen entleert werden kann.

Daß auch zuweilen kleine Haustiere, *Hunde, Katzen*, dazu mißbraucht werden, durch *Belecken* der Genitalien ihrer Beschützerinnen diese sexuell zu erregen, ist eine bekannte Tatsache.

Wir haben bereits eingangs darauf hingewiesen, daß von einigen Autoren noch eine andere Form der Onanie angenommen wurde, bei der auf reinem Vorstellungswege sexuelle Erregungen bis zum Orgasmus erzielt werden. Diese *geistige oder Gedankenonanie* (psychischer Coitus, HAMMOND), stellt sicherlich eine keineswegs gleichgültige Abnormität der geschlechtlichen Erregung dar, die sich oft mit Neuropathie verbindet, aber sie ist keine Onanie, sondern eine andere Form des Autoerotismus. Dasselbe muß wohl auch von jenen seltenen Formen der geschlechtlichen Übererregbarkeit gelten, bei denen Frauen — oft ganz gegen ihren Willen — durch Musik, Naturschauspiele usw. in einen Wollustzustand versetzt werden.

Ob es eine unbeabsichtigte Onanie im *Schlaf* gibt, wie dies manche Menschen von sich behaupten, muß dahingestellt bleiben. Wahrscheinlicher ist es, daß die Masturbation entweder im Halbschlaf bei geringen Hemmungen, aber doch mit Willen erfolgt, oder daß onanistische Pollutionsträume einen tatsächlich erfolgten Vorgang vortäuschen.

Einer kurzen Besprechung bedürfen jene Formen der *kindlichen lustbetonten Gewohnheiten*, die nach FREUD als Teilerscheinung des kindlichen Autoerotismus aufzufassen sind. Der Säugling und das Kleinkind sind imstande, sich von verschiedenen „erogenen Zonen“ Lustempfindungen zu schaffen, wobei die Mund- und Analzone bevorzugt erscheinen. Die beliebteste Form dieses Autoerotismus ist das *Lutschen* (Ludeln) an den Fingern oder an anderen Gegenständen, dessen Vielgestaltigkeit vor vielen Jahren LINDNER<sup>1)</sup> in einer noch heute völlig zutreffenden Arbeit geschildert hat. Erst später lernt das Kind die Lusterweckung von seiten der Genitalien kennen und verfällt oft der Onanie. Das ist aber keineswegs eine regelmäßige Folge der lustbetonten Gewohnheiten, und es müssen durchaus nicht jene Kinder, welche von erogenen Zonen sich Lustgefühle verschaffen, später zur Onanie kommen. Lutschen und andere hierhergehörige Gewohnheiten sind bei einer derartigen Auffassung des Autoerotismus der Masturbation koordiniert, aber nicht untergeordnet.

### Intensität und Dauer der Masturbation.

Eine große Zahl von Onanisten gibt an, nur in mehrwöchentlichen Pausen, wenn das sexuelle Bedürfnis einen hohen Grad erreicht hat, zu dieser Art der „Befreiung“ Zuflucht nehmen zu müssen. Das gilt auch für Frauen vor oder nach der Menstruation. Die Frühlingszeit dürfte eine Verstärkung der Onanienneigung bewirken, wie ja in dieser Jahreszeit überhaupt eine vielleicht hormonale Steigerung der sexuellen Erregbarkeit besteht. Am häufigsten wird von jungen Leuten angegeben, daß sie ein- bis zweimal wöchentlich onanieren, wobei sich

<sup>1)</sup> LINDNER: Das Saugen an den Fingern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 14. 1890.

manchmal durch äußere Momente bedingt größere Pausen einschieben. Gegenüber dieser immerhin mäßigen Ausübung der Onanie gibt es aber auch genug Beobachtungen von Jahre hindurch sehr exzessiv betriebener Selbstbefriedigung, ohne daß das Individuum wesentlichen Schaden hierbei erlitten hatte. FÜRBRINGER berichtet von einem 30jährigen Kaufmann, der jahrelang drei- bis viermal täglich masturbierte, CURSCHMANN von einem 50jährigen Offizier, der neben normaler Geschlechtsbefriedigung 2—3mal pro Tag sich masturbierte, COHN nimmt an, daß viele 15—18jährige Schüler bis zu 6mal täglich sich onanistisch erregten, ja, ROHLEDER, LOEWENFELD kennen Fälle, bei denen bis zu 10mal im Tage die Selbsterregung betrieben wurde. Auch bei Frauen dürfte eine äußerst gehäufte Masturbation nicht gar so selten sein, wie Beobachtungen von GUTZEIT (6—10mal), ELLIS u. a. beweisen.

Auch über die *Dauer* der Gewohnheit liegen recht ungleichmäßige Angaben vor. Im allgemeinen wird man gut tun, Mitteilungen von Onanisten über das Aufgebenhaben der zugestandenen Gewohnheit mit großer Skepsis hinzunehmen, was sich auch auf die angebliche Wirkung von therapeutischen Verfahren bezieht. Man muß immer annehmen, daß, wenn auch vielleicht in größer werdenden Pausen, ein Masturbant Jahre hindurch seiner Gewohnheit frönt, und daß selbst dort, wo durch ehelichen oder anderweitigen normalen Sexualverkehr die Masturbation tatsächlich aufgegeben worden ist, eine große Neigung zu Rückfällen bei besonderen Gelegenheiten besteht.

Aus Statistiken, die insbesondere MEIROWSKY an Ärzten erhoben hat, kann man die gewöhnliche Dauer der Masturbation mit 3—8 Jahren annehmen, muß aber auch Fälle von einer Onaniedauer von 14—18, ja bis zu 25 Jahren als nicht gar so selten ansehen. STEKEL erzählt von einem solchen Falle, bei dem eine viele Male täglich vorgenommene Masturbation durch 25 Jahre ausgeübt wurde, ohne daß der Betreffende wesentliche Folgen zu verzeichnen hatte. Auch bei Frauen bzw. älteren Mädchen ist namentlich dann, wenn ihnen die Ausübung des Coitus unmöglich ist, mit einer jahrelangen Fortführung der Masturbation zu rechnen.

### Ursachen der Onanie.

Das Studium der Ursachen der Masturbation nimmt in der sexualpathologischen Literatur einen großen Raum ein, wie dies aus der ausführlichen Behandlung dieses Themas durch ROHLEDER hervorgeht. Wenn man bedenkt, daß die erdrückende Mehrzahl der Menschen — wenigstens der Männer — mit dieser Art der sexuellen Befriedigung Bekanntschaft macht, so erscheint eine detaillierte Nachforschung nach den Ursachen des Übels, die in letzter Linie in dem jedem geschlechtsgesunden Individuum innewohnenden Verlangen nach sexueller Erregung gelegen sind, kaum von sehr großer Wichtigkeit. Man tut vielleicht besser, von den *auslösenden Momenten* bzw. von den *psychischen bzw. sozialen Faktoren* zu sprechen, welche das erstemal zur Ausübung der Masturbation geführt haben bzw. deren mehr oder weniger hartnäckige Fortführung bedingen.

Zu den *auslösenden Momenten* gehören alle jene Zustände, welche einen *Juckreiz an den Genitalien* hervorrufen und zum Kratzen, Streichen derselben führen, also Ekzeme, Intertrigo, Lichen, ferner Oxyuren, Vulvitis, Balanitis, Phimose, Cystitis u. a. Bei Frauen ist namentlich der Pruritus sowie die Kraurosis vulvae in Betracht zu ziehen. Auch Obstipation, Hämorrhoiden können ähnliche Lokalgefühle auslösen. Sicherlich führt auch die zu Reinigungszwecken durchgeführte Streichung der äußeren Geschlechtsteile (z. B. Einseifen im Bade)

durch Pflegepersonen oder durch den späteren Onanisten selbst zur Kenntnis der dadurch auslösbaren Lustgefühle.

Wie schon erwähnt, können das Klettern an Stangen [BACH<sup>1)</sup>, SCHILLER] oder Übungen an anderen Turngeräten [BAGINSKY<sup>2)</sup>], Reiten [ROHLEDER, FÜRBRINGER, RIDER<sup>3)</sup>], Radfahren, eng anliegende Beinkleider bei Knaben, langes Sitzen mit übergeschlagenen Beinen (COHN), Arbeiten an der Nähmaschine (FOURNIER, POUILLET), ferner Schaukeln, Fahren in der Eisenbahn lustbetonte Gefühle hervorrufen, die den Anlaß zur späteren Masturbation geben.

Daß die lokale Betastung oder Streichung der Genitalien durch *andere Personen* sehr oft spätere Eigenonanie auslöst, wurde bereits hervorgehoben. Hierbei kommt nicht nur die mutuelle Onanie durch andere Kinder oder Erwachsene, sondern auch die üble Gewohnheit mancher Pflegerinnen in Betracht, Kinder zur Beruhigung, wohl oft auch zur eigenen Erregung, an den Geschlechtsteilen zu streicheln.

Die genannten Gelegenheitsursachen machen sich zumeist in der frühen Kindheit geltend und bedingen onanistische Handlungen, deren Bedeutung das Kind bzw. der Adolescent oft viel später verstehen lernt.

Im oder vor dem Alter der Geschlechtsreife können alle jene Reize, welche sexuell erregend wirken, deswegen zur Onanie führen, weil eine andere Möglichkeit der sexuellen Entladung meist nicht gegeben ist. Es besteht sozusagen eine *allgemeine Onaniebereitschaft* (mindestens bei Jünglingen), die durch Lektüre, Bildwerke, Schaustellungen, Kinos usw. reichliche Nahrung findet. Es ist den Pädagogen, aber auch den ehemaligen Mittelschülern gut bekannt, daß in der Bibel, in lateinischen und griechischen Schriftstellern erotische Stellen gesucht und in angestrichenen Exemplaren geheimnisvoll weiterverbreitet werden. Ist einmal der Reiz solcher schlüpfriger Literatur bekannt, so gibt es genug Schriften, um ihn stets von neuem anzufachen, und eine Reihe von Büchern werden geradezu traditionell in Schülerkreisen zu Zwecken des Autoerotismus gelesen. Dekolletierte oder hochgeschürzte Mädchen wirken ebenfalls auf Jünglinge oft stark erregend, und ein sich herausbeugendes Dienstmädchen an einem Fenster des Nebenhauses oder eine belauschte Auskleideszene mögen oft genug den unmittelbaren Anlaß zur ersten Masturbation abgegeben haben. Daß auch schon bei kleinen Kindern, namentlich bei Knaben, ein scharfes Auge für Entblößungen der Mutter, Bonne usw. bestehen kann, ist in letzterer Zeit immer mehr bekanntgeworden (FRIEDJUNG) und muß als Warnung dafür dienen, solche Kinder ins Bett, ins Badezimmer mitzunehmen oder sie zu Zeugen ehelicher Liebkosungen zu machen.

Sehr zahlreich sind die auf *sozialem* und *familiärem* Gebiete liegenden Momente, welche *Onanie auslösen* und namentlich *deren Festhaltung bedingen*.

Hier ist vor allem *erzwungene Ehelosigkeit* infolge sozialer Verhältnisse zu nennen, welche bei beiden Geschlechtern zur Masturbation führen kann. Bei Männern kommt noch die durch gesundheitliche, moralische, pekuniäre Gründe veranlaßte *Scheu vor der Prostitution* hinzu sowie der Umstand, daß willfähige Frauen nicht immer zur Stelle sind, die Masturbation aber jederzeit ausgeführt werden kann. Eine seelisch oder sexuell *unbefriedigende Ehe* gibt oft Anlaß zur Onanie. Dies gilt namentlich für Frauen, deren Ehegatten sie entweder vernachlässigen oder sexuell nicht befriedigen. Vorübergehende (durch Menstruation, Schwangerschaft, Wochenbett) oder dauernde (Krankheit, Abreise) *Verhinderung*

<sup>1)</sup> BACH und EULENBURG: Schulgesundheitspflege. Berlin 1889.

<sup>2)</sup> BAGINSKY: Handbuch der Schulhygiene. 2. Aufl. Stuttgart 1880.

<sup>3)</sup> RIDER: Etude médicale sur l'équitation. Paris 1870.

der Ehegattin kann den Mann, namentlich wenn er schon von früher her die Onanie gut kennt, dieser zeitweise wieder zuführen. Hierher gehört auch die *Witweronanie*. Ähnliches kommt auch für die Frau in Betracht. *Erzwungene sexuelle Abstinenz* bei geschlechtlich anspruchsvollen Menschen führt fast immer zur Masturbation. Dies trifft insbesondere solche Kreise, in denen Hemmungen und Schamhaftigkeit auch im gewöhnlichen Sexualleben nicht stark entwickelt sind. So kommt es in *Gefängnissen*, *Arbeitshäusern*, *Besserungsanstalten*, auch auf längeren *Seefahrten*, zu den verschiedenartigsten sexuellen Abnormitäten, unter denen die Masturbation des einzelnen noch eine der harmlosesten ist. Auch dort, wo die Abstinenz durch *religiöse Vorschriften* verlangt wird (Zölibat), ist naturgemäß die Masturbation das Ventil für den übermächtigen Geschlechtstrieb. Daß Formen von *Impotenz*, bei denen sexuelles Verlangen ohne Fähigkeit der normalen Befriedigung besteht, oft zur Masturbation führen, haben wir bei Besprechung der Greisenonanie bereits erwähnt.

Alle diese zur Onanie führenden Ursachen werden durch solche Faktoren verstärkt, welche überhaupt eine Steigerung der sexuellen Erregbarkeit zur Folge haben. So wirkt die schon oben erwähnte, vielleicht hormonale Steigerung der Libido im *Frühjahr* auch auf die Masturbation ein, so ist in den *Tropen* infolge der Schlaffheit und Widerstandslosigkeit bei großer Hitze und wohl auch wegen der leichteren Bekleidung die Sexualbetätigung sicherlich stärker als in nordischen Ländern, so hat namentlich der *Alkohol* in nicht zu schweren Intoxikationsformen eine gesteigerte sexuelle Appetenz zur Folge, deren bequemste und häufigste Befriedigung in der Onanie gefunden wird.

Daß die individuelle *libidinöse Anlage* für das sexuelle Verhalten überhaupt und für die Onanie im besonderen von großer Bedeutung ist, bedarf keiner ausführlichen Beweisführung. Gegenüber Menschen mit „sexueller Appetitlosigkeit“ (EULENBURG) stehen solche, bei denen schon in der frühen Kindheit ein lebhaftes Interesse für die Verschiedenheit der Geschlechter und für alle möglichen sexuellen Dinge besteht, und die recht frühzeitig der Onanie, später, wenn die gesellschaftlichen Hemmungen nicht zu groß sind, dem außerehelichen Geschlechtsverkehr verfallen und sonst alle möglichen Zerstreuungen auf sexuellem Gebiete aufsuchen. Auch dort, wo Gelegenheit zur normalen sexuellen Befriedigung besteht, treiben solche Menschen meist lebhaft Onanie, wie dies z. B. von den Prostituierten berichtet wird. Manchmal steigert sich die sexuelle Begierde bis zu krankhaften Graden, die man als Nymphomanie oder Satyriasis bezeichnet.

Ob eine *Neigung zur Masturbation angeboren* sein kann (SCHMUCKLER), muß dahingestellt bleiben. ELLIS bringt die Daten einer Familie, in der Großmutter, Mutter und das zweijährige Mädchen stark onanierten. ROHLER hat wohl recht, wenn er mehr eine neuropathische Hemmungslosigkeit als eine direkte Onaniedisposition als ererbt ansieht.

Bei manchen *Krankheiten* scheint eine erhöhte Libido zu bestehen, die bei mangelnder normaler Befriedigung zur Masturbation führt. Hierher gehört die *Lungentuberkulose* (selbst in fortgeschrittenen Stadien), die *Leukämie*, der *Diabetes* (oft auf dem Umwege eines Pruritus der Genitalien), die *Rekonvaleszenz* nach schweren Krankheiten (Typhus). Vielfach beobachtet wird Onanie bei *Geisteskrankheiten*. *Schwachsinnige* gehören zu den hartnäckigsten und ungeniertesten Onanisten, bei *progressiver Paralyse* sieht man Masturbation sehr oft in den Anfangsstadien, bei *Dementia praecox* und anderen erworbenen Zuständen geistigen Verfalles ist die starke Onanie nicht nur ein bemerkenswertes Frühsymptom, sondern auch eine häufige Begleiterscheinung des ganzen Krankheitsverlaufes. Auch bei *Erregungspsychosen* jugendlicher Individuen wird zu-

weilen hemmungslos onaniert. Nicht selten hört man von *Tabikern*, daß dem späteren Erlöschen der Potenz ein Stadium erhöhter sexueller Reizbarkeit mit Masturbation vorangegangen sei.

Innig verknüpft ist die Masturbation mit *Neuropathie*. Starke Libido, wie sie nervösen Menschen manchmal eigen ist, Hemmungslosigkeit, Willensschwäche, Sucht nach Erregungen, hypochondrische Furcht vor außerehelichem Geschlechtsverkehr und andere psychische Anlässe treiben den Neuropathen der Masturbation in die Arme und lassen ihn davon nicht loskommen. Daß auch manche der angeblichen schädlichen Onaniefolgen nichts anderes sind als Äußerungen der Nervosität, werden wir noch zu besprechen haben. Nicht minder sind Menschen mit *Angstneurosen*, *Hysterie* und namentlich mit *Psychopathie* der Masturbation unterworfen. Die mit besonderer Vehemenz und ausgesuchten Finessen zu Werke gehenden Onanisten sind oft schwer *degenerierte Individuen*.

### Folgen der Onanie.

Mehr als andere Abschnitte aus der Pathologie der Onanie haben seit Jahrhunderten die angeblichen schädlichen Folgen derselben Beachtung der Ärzte und Pädagogen gefunden. Seit der Auffassung von HIPPOKRATES, daß schwere Rückenmarkskrankheiten auf Onanie zurückzuführen seien und seit den grauen-erregenden Schilderungen TISSOTS, der nahezu alle menschlichen Krankheiten als mögliche Folgen dieses Übels hinstellt, hat sich die Annahme von den ernststen Schäden der Masturbation bis in die neueste Zeit erhalten und wird durch eine Schundliteratur, die aus spekulativen Gründen diese Angst fördert, unterstützt.

Die Reaktion gegenüber diesen Übertreibungen hat in der medizinischen Literatur frühzeitig eingesetzt und in der letzten Zeit lebhaftere Formen angenommen. Das hindert aber nicht, daß — wie dies ja so häufig der Fall ist — die bereits zum Teile überwundenen ärztlichen Ansichten früherer Jahre derzeit die Volksmeinung abgaben, und daß auch von Ärzten manchmal Auffassungen über die Schäden der Masturbation geäußert werden, die keinen Anspruch auf Berechtigung mehr besitzen.

Man muß die Folgen der Masturbation einteilen in *körperliche* und *psychische*.

Unter den *körperlichen* Folgen kommen in erster Linie Veränderungen an den *Genitalien* in Betracht. Die Literatur bringt Mitteilungen über ganz absonderliche Befunde an den männlichen und weiblichen Geschlechtsteilen, von denen es aber keineswegs sichersteht, ob sie Folgen, Ursachen oder zufällige Begleiterscheinungen der Masturbation sind.

Beim *Weibe* werden ungewöhnliche *Größe der Klitoris* [bis zur Fingerstärke und 8 cm Länge nach PARENT-DUCHATEL<sup>1)</sup>], *Fluor*, *Vaginitis*, *Vergrößerungen der Schamlippen*, *Urethritis*, *Metritis* als Folgen der Onanie beschrieben. Harmloser sind *Excoriationen* und *Kratzeffekte* in der Genitalgegend. Vielfach hängt die Schädigung der Geschlechtsteile von der Art der Masturbation ab, da Manipulationen mit Instrumenten am stärksten, solche mit der Hand weniger und solche mit den Schenkeln am seltensten zu lokalen Genitalerkrankungen führen. Die schweren Schädigungen, welche durch Anwendung von Instrumenten bei der Onanie erzeugt werden können, wurden bereits oben erwähnt. *Verletzungen der Genitalien und der Blase* können zu bedenklichen und lebensgefährlichen Komplikationen führen.

Weniger auffällig sind die Masturbationsfolgen am *männlichen* Genitale. Wenn man von oberflächlichen *Hämorrhagien* oder *Aufschürfungen* am Penis

<sup>1)</sup> PARENT-DUCHÂTELET: De la prostitution dans la ville de Paris. Paris 1857.

sowie von einer *Verlängerung* und *Schlaffheit des Praeputiums* absieht, wurden von den Urologen (ULTZMANN und GRÜNFELD) eine *Urethritis anterior* sowie eine *Prostatitis* als Masturbationsfolgen beschrieben. Auch beim Manne können unbeabsichtigte Verletzungen der Harnröhre und der Blase durch eingeführte Gegenstände zu lebensbedrohlichen Erkrankungen Anlaß geben.

Wichtiger als die lokalen Veränderungen sind *allgemeine und funktionelle Störungen der Genitaltätigkeit* infolge der Masturbation.

Hierher gehören *Schmerzempfindungen* in der Glans, in den Hoden bzw. in den Schamlippen, dem Perineum, in den Oberschenkeln. Diese Schmerzen sind entweder lokale in Form von Hauthyperästhesien oder aus der Tiefe kommende nach Art von Neuralgien. Irgendein objektiver Befund ist hierbei nicht nachzuweisen.

Von manchen Seiten werden *Störungen der Blasenfunktion* als Folgen der Masturbation angenommen. Neben einer vorübergehenden Dysurie, einer Pollakisurie, einem Harnträufeln kommt insbesondere die *Enuresis* in Betracht, deren Beziehung zur Onanie von manchen Autoren als eine sehr innige aufgefaßt wird. Schon ältere Autoren [wie F. KORNFELD<sup>1</sup>), BAGINSKY (Lehrbuch)] schreiben der Masturbation eine wichtige Rolle beim Entstehen der Enuresis zu, und die FREUDSche Schule sieht darin geradezu ein Äquivalent für sexuelle Wollustgefühle. FREUD selbst meint, daß die „Enuresis, wo sie nicht einen epileptischen Anfall darstellt, einer Pollution entspreche“, und KLAESI<sup>2</sup>) führt interessante Fälle an, bei denen sich als Verdrängungssymptom schwerer Onanie Enuresis eingestellt hatte. Ebenso bringt ROHLEDER einschlägiges Material. Doch dürfen solche Fälle nicht in dem Sinne verallgemeinert werden, daß die Enuresis überhaupt als Folge oder nur als häufige Begleiterscheinung der Masturbation aufzufassen wäre. Bei der außerordentlich großen Verbreitung der Onanie und der relativen Seltenheit des Bettnässens und bei der Mannigfaltigkeit der das letztere auslösenden Ursachen wird man der Masturbation höchstens nur die Rolle eines — wie ich glaube nicht besonders häufigen — Gelegenheitsmoments zuschreiben dürfen.

Anders steht die Sache in bezug auf *gehäuften Pollutionen* und *Spermatorrhöe*. Samenergießungen im Schlafe kommen physiologisch bei geschlechtsreifen Männern vor und sind eine normale Folge längerer Abstinenz. Treten solche im wachen Zustande im Gefolge der Defäkation oder der Miktion oder vollkommen spontan auf, fehlt hierbei die Erektion und die Wollustempfindung und wiederholen sie sich öfters, so haben sie die Bedeutung eines pathologischen Zustandes, für welchen Onanie eine der häufigsten Ursachen darstellt. In langdauernden Fällen verliert die entleerte Flüssigkeit die Konsistenz und den Geruch des Spermas und ist mehr dünnflüssig und glasig.

Als häufigste und bemerkenswerteste Störung bei hartnäckiger Masturbation ist die *Impotenz* anzusehen, die allerdings in der Regel nur eine psychische, relative ist. Ungenügende Erektion bei vorhandener Libido, plötzliches Versagen der vorher vorhanden gewesenen Steifheit im Momente des versuchten Coitus, Ejaculatio praecox sind die charakteristischen Kennzeichen dieses Zustandes, und die Furcht vor dem Mißlingen des Geschlechtsverkehrs kann schließlich jede Sexualerregung unterdrücken. Diese Impotenz ist ungemein deprimierend, bringt namentlich Bräutigame und junge Ehemänner in Verzweiflung, verliert sich aber in der Regel bei Gewöhnung an ein geliebtes Weib. *Echte Impotenz* im Sinne der völlig fehlenden Geschlechtsfunktion oder Azoospermie ist viel seltener Folge einer gewaltsam betriebenen Onanie.

<sup>1</sup>) KORNFELD, F.: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 12. 1888.

<sup>2</sup>) KLAESI: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 35.

Beim Weibe ist *Abschwächung des Genusses beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie)* bzw. *fehlender Orgasmus* als häufige Begleiterscheinung der Masturbation anzusehen. Auch *Vaginismus*, ein schmerzhafter Krampf des Constrictor cunni, welcher eine Inmissio penis verhindert, wird als Folgesymptom der Masturbation beschrieben. Ob, wie dies angegeben wird, auch *Amenorrhöe* und *Sterilität* auf Masturbation zurückzuführen sind, erscheint recht unsicher.

Fortgesetzte Onanie kann bei beiden Geschlechtern nicht nur eine Herabsetzung, sondern auch eine *Steigerung der sexuellen Erregbarkeit* hervorrufen, die man beim Manne als *Satyriasis*, beim Weibe als *Nymphomanie* bezeichnet [DESLANDES<sup>1)</sup>, ROHLEDER]. Derart Kranke können bei harmlosen Anlässen in solche geschlechtliche Erregung geraten, daß sie selbst unter den ungünstigsten äußeren Bedingungen versteckte Onanie treiben. Es ist allerdings fraglich, ob in solchen Fällen die sexuelle Übererregbarkeit Ursache oder Folge der starken Masturbation ist.

Letzteres gilt auch für die *Homosexualität*, welche von einigen als mögliche Folge der Onanie, insbesondere mutuellem, angesehen wird, während die Mehrzahl der sachkundigen Forscher (KRAFFT-EBING, MOLL, HIRSCHFELD, ROHLEDER) eine angeborene Perversität annehmen, bei der Masturbation als Ersatz für den sonst nicht leicht zu befriedigenden Sexualverkehr ausgeübt wird.

Außer der Genitalsphäre können noch *andere Organsysteme* durch Masturbation in Mitleidenschaft gezogen werden. Es sind freilich derartige Angaben nicht immer sichergestellt, da sie z. T. auf nicht bestätigten Einzelbeobachtungen beruhen, z. T. auf wenig verlässliche Angaben von Onanisten aufgebaut sind.

Mit diesen Vorbehalten dürften in erster Linie *Magen- und Darmbeschwerden* als Folgen von Masturbation angesehen sein (FOURNIER, PEYER, HIRSCH u. a.). Appetitlosigkeit, Schmerzen im Magen, Ekelgefühl bei der Nahrungsaufnahme, ferner Leibscherzen, Diarrhöen sind so häufig Klagen von Onanisten, daß man wohl an einen Zusammenhang denken muß. Schon bei größeren Kindern begegnet man diesen Klagen und kann gar nicht selten auf Grund solcher Angaben den Patienten direkt die Onanie vorhalten. Wichtigkeit haben ferner durch die Untersuchungen von H. COHN<sup>2)</sup> die *Augenstörungen* bei Masturbation erlangt, die sich durch subjektive Lichterscheinungen (Photopsie), durch Asthenopie, vielleicht auch durch Blepharospasmus, Bindehautkatarrhe kundgeben. Weniger beweisend sind Mitteilungen über *Herzstörungen* bei Onanisten. Mit Rücksicht auf die bei jedem Sexualakt auftretende Beschleunigung der Herztätigkeit hat BACHUS<sup>3)</sup> eine dauernde Verbreiterung, Tachykardie, Arythmie als Folge sehr häufig ausgeübter Masturbation beschrieben, und KREHL<sup>4)</sup> spricht direkt von einem Masturbantenherz. PEYER<sup>5)</sup> FOURNIER u. a. führen *Asthmaanfälle*, WEBER-LIEL<sup>6)</sup> u. a. *Gehörstörungen* (Ohrenklingen, Schmerzen, ungünstiger Einfluß auf Ohrenleiden) als Folgen der Onanie an, ferner gelten Störungen des *Geruchsinnes* (subjektive Geruchsempfindungen, chronische Nasenverstopfungen) als Begleiterscheinungen fortgesetzter Masturbation. Als eine rein mechanische ungewöhnliche Folge der Masturbation bei einem kleinen Mädchen hat TOBLER<sup>7)</sup> eine einseitige *Hypertrophie der Beinmuskulatur* beschrieben, die durch die ungleichmäßige Beteiligung beider Beine bei dem Masturbationsakte bedingt war.

<sup>1)</sup> DESLANDES: De l'onanisme usw. Paris 1835.

<sup>2)</sup> COHN, H.: Augenstörungen bei Masturbanten. Arch. f. Augenheilk. Bd. 11. 1882.

<sup>3)</sup> BACHUS, G.: Über Herzerkrankungen bei Masturbanten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 2/3. 1895.

<sup>4)</sup> KREHL: zit. ROHLEDER, S. 241.

<sup>5)</sup> PEYER: zit. ROHLEDER, S. 240.

<sup>6)</sup> WEBER-LIEL: Monatsschr. f. Ohrenheilk. Bd. 17. 1883.

<sup>7)</sup> TOBLER: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 3. 1905.

Am meisten diskutiert und auch wissenschaftlich am eingehendsten bearbeitet, ist der ungünstige Einfluß der Onanie auf das *Nervensystem* [EMMINGHAUS<sup>1</sup>), ASCHAFFENBURG<sup>2</sup>), LOEWENFELD].

Die Wechselwirkung zwischen *Neuropathie* und Masturbation ist eine gegenseitige. Nervöse Kinder und Erwachsene finden leicht den Weg zur Selbstbefriedigung, und fortgesetzte Onanie — selbst in nicht allzu heftigem Maße — macht sich in gesteigerten nervösen Merkmalen kund. Unter den nervösen Folgen der Masturbation führt KRAFFT-EBING vorerst jene funktionellen Störungen der Genitaltätigkeit an (Pollutionen, Spermatorrhoe, Impotenz, Dyspareunie), die bereits oben erwähnt worden sind. Er bezeichnet diese Symptome als Ausdruck des *ersten Stadiums der Neurasthenia sexualis*. Sie werden auch mit dem Namen der *spinalen Neurasthenie* zusammengefaßt. Es wäre vielleicht richtiger, die Bezeichnung Neurasthenie für diese Störungen fallen zu lassen, da wir damit die Auffassung eines rein psychischen Leidens verbinden, während die genannten Symptome wohl Zeichen einer Erschöpfung spinaler Zentren darstellen. Freilich sind die Merkmale der „Lendenneurose“ nicht immer auf die genannten Störungen der genitalen Funktion beschränkt, sondern vereinigen sich zuweilen mit Parästhesien in der Genitalgegend, im Perineum, im Mastdarm, in den Oberschenkeln, mit Kreuzschmerzen, Kältegefühlen und leichter Ermüdbarkeit in den Beinen, Unlust zum Gehen, wozu noch (nach ROHLEDER) Steigerungen der Patellarreflexe hinzukommen können. Diese Merkmale sind wohl schon Ausdruck der „cerebralen Neurasthenie“, die KRAFFT-EBING als ein *zweites Stadium* der nervösen Onaniefolgen ansieht. Kopfschmerzen, leichte Ermüdbarkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, schlechter Schlaf und unerquicktes morgendliches Erwachen, allgemeine Abgeschlagenheit und Arbeitsunlust, Reizbarkeit, Überempfindlichkeit gegenüber physischen und psychischen Eindrücken, hypochondrische Organgefühle, schwere depressive Verstimmung kennzeichnen diesen quälenden Zustand, der überaus verbreitet ist und nicht leicht einer Behandlung weicht.

Ob die Neurasthenie immer Masturbation zur Ursache haben muß und wie weit andere Momente, wie Überanstrengung, Kummer, Aufregung daran ätiologisch beteiligt sind, ist keineswegs klargestellt und Gegenstand von Erörterungen, an denen insbesondere die psychoanalytische Schule lebhaft beteiligt ist.

Von größerem Interesse ist für uns die Frage, welche Faktoren den Zusammenhang zwischen Masturbation und cerebraler Neurasthenie zu vermitteln imstande sein könnten.

Verschiedene Ansichten wurden diesbezüglich geäußert, die wohl alle einen gewissen Grad von Berechtigung besitzen.

So wurde darauf hingewiesen, daß die Masturbation bereits in einer *Altersstufe einzusetzen* pflege, die physiologisch noch als *Latenzperiode der Genitalfunktion* anzusehen sei, und daß sie in der Regel mit einer *Häufigkeit* betrieben wird, welche die normal mögliche und übliche Inanspruchnahme des Sexualapparates bedeutend übersteigt.

Ferner wurde von älteren Autoren der *Spermaverlust* als solcher infolge der dadurch bedingten Eiweißabgabe als Schädigung des Nervensystems aufgefaßt. ROHLEDER bringt einige Zahlen über die Menge des jeweiligen Ejaculates,

<sup>1</sup>) EMMINGHAUS: Psychosen des Kindesalters. Gerhards Handbuch der Kinderkrankheiten, Nachtr. 2.

<sup>2</sup>) ASCHAFFENBURG: Die Beziehungen des sexuellen Lebens zur Entstehung von Nerven- und Geisteskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. Bd. 37. 1906.

das von LODE<sup>1)</sup>, MANTEGAZZA auf 3—5 ccm, von ULTZMANN sogar auf 10 ccm geschätzt wurde. Doch scheint es recht zweifelhaft, ob die auf diese Weise dem Körper entzogenen Eiweißmengen wirklich im Stoffwechsel eine belangreiche Rolle spielen.

FERENCZY<sup>2)</sup> meint, daß *das Fehlen der „Vorlust“* und die starke Anstrengung der Phantasie bei der Masturbation zu stärkerer Ermüdung führe als nach dem Coitus und daß die nach jeder geschlechtlichen Erregung sich einstellende „*Eintagneurasthenie*“ bei forcierter Onanie nicht zum Abklingen komme und in allgemeine Neurasthenie übergehe.

Vereinzelt und kaum berechtigt ist die Annahme STEKELS, daß die Masturbation als selbstverständlicher Vorgang belanglos sei und daß nur die Versuche, sich von ihr loszulösen, zu *Abstinenzerscheinungen* und zur Neurasthenie führen.

Sehr schädlich wirken *falsche ärztliche* und *pädagogische Erziehungs- bzw. Abschreckungsmittel* sowie mißverständene *Lektüre* von Artikeln im Konversationslexikon, in „populären“ Schriften, in medizinischen Büchern auf den Masturbanten ein. Die darin enthaltenen bzw. mißverständlich herausgelesenen Schilderungen böser Folgen der fortgesetzten Onanie versetzen die betreffenden Individuen in Erregung und lassen in allen möglichen Körpergefühlen bereits die ersten Anzeichen der gefürchteten Krankheiten erblicken.

Diese und andere *rein psychische Momente* sind sicherlich das wichtigste Bindeglied zwischen der Onanie und der schließlichen Neurasthenie. Von ERB<sup>3)</sup> und GRIESINGER<sup>4)</sup> angefangen, bis zur jüngsten Onaniedebatte in der FREUDschen Psychoanalytischen Vereinigung sind alle Fachmänner darüber einig, daß die *Selbstvorwürfe*, die *Eigenverachtung*, das ständige *Unterliegen gegenüber Besserungsabsichten*, die *Reue und Scham*, das *Minderwertigkeitsgefühl* stark am Nervensysteme vieler Masturbanten rütteln und gerade die ethisch besseren Elemente unter ihnen in schwere seelische Verstimmung versetzen, welche den günstigsten Boden für eine neurasthenische Erkrankung schafft.

Hingegen liegt keine Berechtigung vor, die Masturbation als direkte Ursache von *Psychosen* anzusehen. Ältere Psychiater wie ELLINGER, ESQUIROL, PERETTI, HAGENBACH, waren dieser Meinung, und SPITZKA<sup>5)</sup> hat sogar ein eigenes „masturbatorisches Irresein“ als charakteristische Onanistenpsychose beschrieben. Doch hat sich gegen diese Behauptungen schon frühzeitig Opposition erhoben (GALL), und GRIESINGER, KRAFFT-EBING, EMMINGHAUS, namentlich aber NAECKE, lehnen entschieden die ätiologische Bedeutung der Onanie bei der Entstehung echter Geisteskrankheiten ab. Die Fälle, welche früher hierher gerechnet worden sind, gehören der Dementia praecox, der Paralyse und anderen jetzt wohlbekannten Psychosen an, und die hierbei oft zu beobachtende exzessive Masturbation stellt bereits ein Anfangszeichen der Geistesstörung dar.

Noch mehr gilt dies von der *Epilepsie*, deren Zustandekommen jetzt wohl niemand mehr auf Masturbation zurückführen wird.

Hingegen ist es durchaus glaubwürdig, daß *hysterische* Symptome sich bei Masturbanten, namentlich weiblichen Geschlechtes, eher einstellen können als bei Individuen mit normalem Geschlechtsverkehre, wenn auch bei der oft sehr komplizierten psychosexuellen Grundlage hysterischer Erscheinungen in der Onanie nicht das einzige schädigende sexuelle Moment gelegen sein dürfte.

1) LODE: PFLÜGERS Arch. 1891.

2) FERENCZY: Onaniediskussion der Psychoanalytischen Vereinigung.

3) ERB: Krankheiten des Rückenmarkes. Ziemssens Handbuch. 2. Aufl. Leipzig 1878.

4) GRIESINGER: Pathologie und Therapie der psychiatrischen Krankheiten. 1861.

5) SPITZKA: Journ. of ment. science. 1888.

Nicht unbestritten ist die Bedeutung der Masturbation als *Selbstmordmotiv*. Wenn man von unkontrollierbaren Bemerkungen STEKELS, daß bei den meisten Selbstmördern onanistische Faktoren mitwirken, absieht, haben sich hervorragende Nervenärzte und Pädagogen [wie EULENBURG, REDLICH und LAZAR<sup>1)</sup>, ROHLEDER] gegen eine maßgebende Bedeutung der Masturbation unter den Selbstmordursachen ausgesprochen. Allerdings würde diese Angelegenheit bei einer anderen Fragestellung vielleicht eine andere Antwort erhalten, wenn man nämlich jene Fälle heranzieht, wo Furcht vor Impotenz oder sonstige sexuelle Störungen junge Männer, insbesondere kurz vor oder nach einer Eheschließung veranlassen, verzweifelt aus dem Leben zu scheiden.

So zahlreich auch jene Momente sind, welche als Mittelglieder zwischen der Masturbation und nervösen Erkrankungen angesehen werden können, so lassen sie doch die Tatsache unerklärt, daß die Folgen der Masturbation keineswegs in einem Verhältnis zu der Heftigkeit und Schwere der ausgeübten Onanie stehen, ja daß auch bei *exzessiven Formen keinerlei Folgen* auftreten müssen. ROHLEDER hat nur in 31%, MEIROWSKY in 23% seiner Fälle von Masturbation nachträgliche Störungen beobachtet, und eine Reihe von Autoren, wie CURSCHMANN, FÜRBRINGER, ROHLEDER, STEKEL, berichten über Fälle schwerster, langdauernder Masturbation, die ohne irgendwelche böse Folgen geblieben waren. Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß *in vielen, ja anscheinend in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Masturbation ohne irgendwelche schädliche Folgen vertragen wird*, ohne daß darüber Klarheit herrschen würde, warum in Einzelfällen Störungen auftreten, in anderen nicht. Bei der bereits mehrfach genannten Diskussion in der Psychoanalytischen Vereinigung war gerade diese Frage zur Wechselrede gestellt worden, ohne eine Beantwortung gefunden zu haben.

Bei einem Zustande, dessen Begleit- und Folgeerscheinungen weder regelmäßig noch charakteristisch auftreten, kann natürlich von einer sicheren Erkennung durch andere, von einer *ärztlichen Diagnose nicht die Rede sein*. Die Scheu kleiner Kinder, ihre Genitalien vor dem Arzte zu entblößen, das schüchterne, unsichere, bedrückte Wesen des schuldbewußten Onanisten, das Ausweichen auf bestimmte Fragen und das Unvermögen, dem Arzte in die Augen sehen zu können, sind nichts als Indizienbeweise, die gegenüber hartnäckigem Leugnen des Beschuldigten unverläßlich sind. Unser ärztliches Können betreffs der Erkennung der Masturbation ist geringer, als die Masturbanten, die nur gezwungen zum Arzte gehen und über alle möglichen anderen Klagen berichten, es selbst vermuten.

### Physiologie und Pathologie der Masturbation.

Die der Masturbation eigentümlichen physiologischen Bedingungen dürften wohl bei beiden Geschlechtern die gleichen sein. Sie sind aber beim Manne durchsichtiger und leichter verständlich, so daß im folgenden hauptsächlich die Verhältnisse beim Manne erörtert werden sollen.

Zur erfolgreichen Durchführung des Geschlechtsaktes gehört bei diesem das Auftreten der Erektion und der Ejaculation. Die Zentren beider befinden sich im Rückenmarke, aber die spinalen Zentren stehen unter cerebralen Einflüssen, die erregend oder hemmend einwirken können. In der Abhängigkeit von cerebralen Einflüssen besteht aber ein bemerkenswerter Unterschied zwischen Erektion und Ejaculation. Während beim normalen Geschlechtsakte die Erektion durch Vorstellungen, durch optische und taktile Reize ausgelöst wird, erfolgt die Ejaculation durch mechanische Reizung des Membrum virile. Zum Eintreten

<sup>1)</sup> REDLICH und LAZAR: Selbstmorde bei Kindern. Berlin 1914.

der Erektion werden also vorwiegend cerebrale, zu jenem der Ejaculation spinale Bahnen in Anspruch genommen. Man kann dies auch so ausdrücken, daß die *Erektion in der Form eines bedingten, die Ejaculation in jener eines unbedingten Reflexes abzulaufen pflegt.*

Zur Erklärung dieser Bezeichnungen sei folgendes in Erinnerung gerufen.

Als *bedingter Reflex* wird ein solcher bezeichnet, bei dem „die Erregung von den zentripetalen zu den zentrifugalen Bahnen durch eine bestimmte vermittelnde Tätigkeit des Zentralnervensystems geleitet wird“ (KRASOGORSKY). Es bedarf demnach zur Festsetzung bedingter Reflexe des Kennenlernens wiederkehrender „Bedingungsreize“ und der Einübung von Reflexbahnen, nach deren Fixierung der Bedingungsreflex ebenso prompt abläuft wie der unbedingte. Die Bedingungsreize liegen sehr oft im physiologischen Leben, sie können aber auch durch scheinbar fernliegende, „künstliche“, oder durch pathologische Faktoren hervorgerufen werden. Im Gegensatz zu den unbedingten Reflexen kann ein Bedingungsreflex jederzeit zum Schwinden gebracht werden, wenn sich Ablenkungen oder sonstige psychische Hemmungen in den Reflexablauf einschalten.

Der Erektionsreflex besitzt durchaus die Eigenschaften eines solchen Bedingungsreflexes. Ursprünglich spontan ohne psychisches Zutun des Individuums auftretend (Kleinkind, Pubertät), gewinnt er beim geschlechtsreifen Manne allmählich Beziehung zum begehrten Sexualobjekte und wird dann durch das Verlangen nach demselben, durch dessen Anblick, Betastung usw. regelmäßig ausgelöst. Die vor der normalen geschlechtlichen Vereinigung sich einstellende „Vorlust“ ist der Höhepunkt des durch psychische Reize bedingten Erektionsreflexes. Die Bedingungsreize für das Zustandekommen der Erektion sind mannigfaltig und machen zum Teile das Individuelle jeder geschlechtlichen Erregung aus. So rufen, je nach Beschaffenheit der ersten Sexualeindrücke, nach Gewöhnung, Erfahrung usw. verschiedene Körperpartien, Stellungen, Bewegungsarten, Bekleidungen usw. des begehrten Sexualobjektes Libido wach und führen zur Erektion. In manchen Ehen gelingt der Coitus nur unter bestimmten äußeren Bedingungen, und der Erfolg beabsichtigter Seitensprünge scheitert zuweilen an dem Fehlen der gewohnten Vorstellungen und Gepflogenheiten<sup>1)</sup>. Daß auch „künstliche“, dem physiologischen Leben fernstehende Bedingungsreize bei der Erektion ihre Wirkung entfalten können, zeigt der sog. Fetischismus, der ebenso wie andere Perversitäten ungewöhnliche Bedingungsreize zur Voraussetzung hat. Auch in der Erlöschbarkeit infolge von Ablenkungen kennzeichnet sich der Erektionsreflex sehr deutlich als Bedingungsreflex. OPPENHEIM spricht dies treffend in dem Satze aus, daß der Geschlechtsakt keine Reflexionen, keine Betrachtungen des eigenen Ichs, keine ängstlichen Erwägungen und Befürchtungen vertrage. Es gibt vielleicht unter den zahlreichen physiologischen Bedingungsreflexen des Menschen keinen, der so leicht psychisch gestört werden kann wie jener der Erektion (und der Miktion).

Demgegenüber weist der *Ejaculationsreflex* die Merkmale des *unbedingten Reflexes* auf. Er bedarf zur Auslösung unter physiologischen Umständen eines bestimmten lokalen Reizes, der Friktion des männlichen Gliedes, und tritt beim gesunden Manne immer auf, wenn dieser Reiz genügend lange eingewirkt

<sup>1)</sup> In einer wohl mit Recht Goethe zugeschriebenen poetischen Darstellung („Tagebuch“) wird in köstlicher, fein beobachteter Weise geschildert, wie dem in einem Gasthofs übernachtenden Reisenden beim Versuche, eine willfähige Magd zu lieben, die Erektion ausbleibt, die sich erst wieder einstellt, als seine Gedanken allmählich mit sexuellen Phantasien über seine rechtmäßige Gattin erfüllt werden. Aus Dankbarkeit für diese unterläßt er dann die Berührung seiner Bettgenossin.

hat. Ob diese Reizung intra vaginam oder manuell geschieht, ist für das Auftreten des Reflexes gleichgültig. Psychische Einflüsse können zwar — meist in Verbindung mit der Stärke des Erektionsreflexes — die Promptheit und Ausgiebigkeit der Ejaculation beeinflussen, aber sie können *unter normalen Verhältnissen* diese nicht hemmen, wenn die mechanischen Bedingungen gegeben sind. Nur unter pathologischen Bedingungen kann das Ejaculationszentrum auch ohne oder auf nur sehr geringe mechanische Reizung hin in Aktion treten (Spermatorrhöe, Ejaculatio praecox), oder es kann durch intensive Phantasietätigkeit der unbedingte Reflex in einen bedingten umgewandelt und Samenergießung ohne mechanische Reizung erzielt werden („geistige Onanie“). Die grundsätzliche Verschiedenheit der Auslösung des Erektions- und Ejaculationsreflexes wird durch die MOLLsche Einteilung des Geschlechtstriebes in den *Kontrektations-* und *Detumescenztrieb* gut gekennzeichnet. Ersterer beruht auf cerebral einsetzenden bedingten, letzterer auf spinal angreifenden unbedingten Reflexen.

Betrachten wir nun von diesem Gesichtspunkte aus die Vorgänge bei der *Masturbation*. In den ausgesprochensten Formen dieser Sexualerregung, bei denen das schlaffe Glied durch Friktion zur Erektion und zur Ejaculation gebracht wird, besteht überhaupt kein cerebraler Bedingungsreflex, sondern der Sexualakt geschieht ausschließlich durch Betätigung unbedingter spinaler Reflexe. Es sei der Vergleich mit einem elektrisch betriebenen Aufzuge gestattet, der im Notfalle auch durch Handbetrieb in Bewegung versetzt werden kann. In anderen häufigen Onaniefällen wird die Erektion wohl auf normalem psychischen Wege durch sexuell betonte Vorstellungen eingeleitet, aber dieser cerebrale Reiz wird sehr bald und viel intensiver als beim Coitus durch den mechanischen Friktionsreiz abgelöst. In noch anderen Fällen, etwa bei der Masturbation von potenten Eheleuten oder der sog. „Notonanie“, kommt der cerebrale libidinöse Bedingungsreflex nahezu voll zur Geltung, aber der spinale Ejaculationsreflex unterscheidet sich von dem intra coitum entstehenden durch die Art und meist auch durch die Intensität der ausgeübten mechanischen Reizung. Zu diesem Wechselspiele der Reflexe bei der Masturbation kommt noch die Bildung pathologischer Bedingungsreize hinzu, indem nicht mehr die Vorstellung des andersgeschlechtigen Sexualobjektes, sondern jene der Masturbation selbst den Erektionsreflex auslöst.

Es ist also, so verschiedenartig auch die Ausübung der Masturbation ist, doch allen Formen dieser Sexualbetätigung eines eigentümlich: *es steht immer der mechanisch erzeugte unbedingte Reflex im Vordergrund gegenüber dem cerebral ausgelösten bedingten Geschlechtsreflexe*. Diese Umkehr in der Wertigkeit der Sexualreflexe ist die physiologische Eigentümlichkeit der Masturbation. Dadurch unterscheidet sie sich nicht nur von den Vorgängen beim normalen Geschlechtsverkehre, sondern auch von den anderen autoerotischen Erscheinungen. Wir haben oben erwähnt, daß unter Autoerotismus jene Art der sexuellen Erregung bezeichnet wird, bei der irgendein zweites Sexualobjekt fehlt. Die Masturbation gehört wohl hierher, ebenso aber auch — an dem anderen Ende der Reihe — die durch bloße Phantasietätigkeit erzeugte orgasmische Ejaculation. Der Autoerotismus kann also sowohl durch Unterdrückung der bedingten Reflexe zugunsten der unbedingten als auch durch eine übergroße Steigerung der cerebralen und völliges Fehlen der mechanischen Geschlechtsreize hervorgerufen werden.

Ebenso wie bei der Physiologie der Masturbation läßt sich auch bei deren *Pathologie* die Lehre von den Bedingungsreflexen in Anwendung bringen.

Am deutlichsten ist dies bei der „psychischen“ *Impotenz* der Fall, die sich bei Onanisten oft einstellt. Durch die regelmäßige Verknüpfung der Sexual-

erregung mit den unbedingten mechanischen Reflexen verliert allmählich die psychisch bedingte Reflexbahn ihre Wirkung, und das andersgeschlechtige Sexualobjekt wirkt, auch wenn der Wunsch nach geschlechtlicher Vereinigung besteht, nicht mehr mit jener Unmittelbarkeit als Bedingungsreiz für die Erektion, die zum Zustandekommen des normalen Geschlechtsverkehrs notwendig ist. Ist auf diese Weise einmal eine Hemmung des bedingten Geschlechtsreflexes vorhanden gewesen, so besteht die Möglichkeit, daß bei jedem weiteren Versuche die Erinnerung an diese Hemmung bzw. die Furcht vor derselben störend auf den Reflexablauf einwirken — der bedingte Reflex kommt vorübergehend zum Erlöschen.

Oft stellt sich bei wiederholter Einwirkung des normalen Bedingungsreizes, z. B. bei jungen Ehemännern, die richtige Reflexbahnung wieder ein, und der Coitus wird schließlich möglich. Zuweilen aber, namentlich dann, wenn sich starke psychische Erregung mit dem Versuche des Geschlechtsverkehrs verbindet, gelingt die Herstellung desselben nicht, und der Sexualakt ist dann eine Masturbatio in vaginam feminae, oder er kommt überhaupt nicht zustande.

Auch in anderer Beziehung wirkt die bei der Masturbation vorhandene Umkehr der Sexualreflexe ungünstig auf das Individuum ein. Der intrasexuelle Verkehr geht mit starker psychischer Erregung einher, als deren Höhepunkt die Auslösung des spinalen Ejaculationsreflexes empfunden wird. Bei der Onanie ist infolge des Wegfalles bzw. der Umstimmung der seelischen Erregung das Wollustgefühl kürzer, die Befriedigung geringer, der Wunsch nach Wiederholung größer. Die Gleichförmigkeit des sehr häufig durchgeführten mechanischen Reizes genügt oft nicht mehr, um die ersehnte Erregung hervorzurufen, und der Onanist sieht sich veranlaßt, zu immer stärkeren Reizmitteln (Instrumente) und zur Heranziehung von erogenen Zonen zu greifen, welche sonst nicht direkt mit dem Geschlechtsakte in Beziehung stehen. Die leichte Durchführung der Masturbation verleitet schließlich zu Wiederholungen, welche in solcher Häufigkeit beim normalen Geschlechtsakte kaum möglich sind, und beschleunigt dadurch die Schwächung der Organfunktion, welche sich in den oben beschriebenen Symptomen der „spinalen Neurasthenie“ geltend macht.

Die der Masturbation eigentümliche mechanische Auslösung der Geschlechtsreflexe wird vom Ejaculationszentrum länger und besser vertragen als vom Erektionszentrum, für welches diese Art des angewendeten Reizes weniger adäquat ist. Es läßt daher bei lang dauernder Masturbation die Erektionsfähigkeit früher nach als die Ejaculation, welche bei halbsteifem oder gar nicht erigiertem Gliede erfolgt. Schließlich gelangt auch das Ejaculationszentrum in den Zustand der „reizbaren Schwäche“ und reagiert auch auf sehr geringe mechanische Reize (z. B. die Miktion oder Defäkation) mit Samenabfluß.

Sind nach dem Gesagten die Störungen der Geschlechtsfunktion bei der Masturbation einigermaßen mit den physiologischen Vorgängen in Einklang zu bringen, so beruht die „cerebrale Neurasthenie“, insofern sie mit der Onanie zusammenhängt, auf rein psychischen Grundlagen. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß Scham, Reue, Selbstvorwürfe, Furcht vor üblen Folgen sehr häufig den Onanisten quälen und sein Nervensystem schwer erschüttern.

Leider tragen Ärzte und Erzieher viel zu diesem zur Neurasthenie führenden Seelenzustande des Onanisten bei. Man läßt den Armen „schuldiger werden“, indem man ihn wie einem Übeltäter oder minderwertigen Menschen begegnet und „überläßt ihn dann der Pein“, nachdem man ihm die schwersten gesundheitlichen Schädigungen als Folgen seiner Gewohnheit ausgemalt hat. Jeder Arzt und Menschenkenner weiß, daß wohlmeinende Ermahnungen oder scharfe Drohungen dem Onanisten gegenüber wenig nützen, da dieser von seiner Gewohn-

heit — wie dies bei allen lustbetonten Gewohnheiten der Fall ist — nur schwer und langsam ablassen kann, aber trotzdem werden diese reichlich verausgabt und bewirken schließlich eine Verschärfung des inneren Konfliktes und eine angsterfüllte Erwartung schwerer Folgen von seiten des „nicht geheilten“ Onanisten.

Die Ärzte täten besser, bei erwachsenen Onanisten vorerst nur eine Eindämmung des Übels anzustreben, was bei beiderseitigem guten Willen wohl eher gelingt als ein völliges Aufgeben, sonst aber das schwer erschütterte Selbstbewußtsein des Patienten eher zu stützen als zu zertrümmern. Schwierig ist die Stellungnahme des Arztes zur Frage des außerehelichen Geschlechtsverkehrs. Es besteht kein Zweifel darüber, daß dort, wo pathologische Bedingungsreflexe sich zu stabilisieren beginnen und die Gefahr der psychischen Impotenz droht, das Inkrafttreten normaler Geschlechtsreflexe erwünscht erscheint. Ganz abgesehen von der dadurch ermöglichten Heilung des Onanisten ist auch vom sozialen Standpunkte die Verminderung der aus Furcht vor Impotenz unverheiratet bleibenden Masturbanten anstrebenswert. Doch stellen sich der ärztlichen Empfehlung außerehelichen Geschlechtsverkehrs an junge Männer große Bedenken entgegen, die — abgesehen von ethischen Einwänden — hauptsächlich in der individuell und sozial nicht minder bedeutsamen Gefährdung durch Geschlechtskrankheiten ihren Grund haben.

Wenn alte ärztliche Praktiker in solchen Fällen einfach den Knoten zu zerhauen und dem über Impotenz klagenden Onanisten die Ehe anzuraten pflegten, so war dies, wie schon erwähnt, wohl zuweilen ein erfolgreiches Auskunftsmittel, oft aber auch die Quelle seelischer Zerrüttungen, an denen der Mann und das unschuldige Weib psychisch und körperlich schwer zu leiden hatten.

Die Masturbation ist weder ein Laster noch eine Sünde, als welche sie von medizinischen und pädagogischen Moralisten hingestellt wurde, sondern eine überaus häufige Befriedigungsart des Geschlechtstriebes, die als solche nicht die Bedeutung eines pathologischen Vorganges besitzt, sondern erst durch den ihr inwohnenden Hang zur Übertreibung und zur Abkehr vom normalen Geschlechtsverkehr krankhaft wird und dann Störungen der sexuellen und seelischen Gesundheit nach sich zieht. Durch eine verständnisvolle Auffassung der Jugendonanie von seiten der Ärzte könnte viel Unheil verhütet werden, und durch Psychotherapie könnten die Onanisten eher auf den rechten Weg gebracht werden als durch Ermahnungen und Drohungen. Auf diese Weise könnte auch in den Kreisen der Erzieher und Eltern eine Klärung der Ansichten über Onanie Platz greifen, die im Interesse der bedauernswerten Opfer althergebrachter Vorurteile dringend wünschenswert erschiene.

# Zwitterbildung beim Menschen.

Von

**MAX REIS**

Dortmund.

Mit 5 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

NEUGEBAUER: Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908. — KERMAUNER: Hermaphroditismus im Kapitel über Fehlbildungen im Handb. von HALBAN-SEITZ. Verlag Urban & Schwarzenberg 1924. — KOLISKO: Beitr. z. gerichtl. Med. 1922. — MATHES: Die Konstitutionstypen des Weibes in HALBAN-SEITZ Biol. u. Pathol. d. Weibes Bd. III. 1924. — TANDLER u. GROSS: Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtsmerkmale. Berlin 1913. — GOLDSCHMIDT, R.: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920. — HIRSCHFELD, M.: Sexualpathologie. Bonn 1921.

Wir verstehen unter Zwittern Wesen, die in der Form der Geschlechtsteile und ihrem allgemeinen Aussehen oder in einem von beiden etwas von jedem Geschlecht an sich haben, ohne morphologisch einem wirklich ganz zu entsprechen<sup>1)</sup>. Der Begriff wurde von manchen Autoren zwar enger gefaßt. MENGE sieht den echten Zwitter als charakterisiert an durch das Vorkommen von Ovarien und Hoden mit funktionierendem generativen Anteil, also mit Absonderung von Sperma und Ovulis. Solche Fälle sind beim Menschen überhaupt nicht bekannt. Beim Menschen handelt es sich nur um das Vorkommen von Ovotestes oder Testovarien, zwitterig angelegten Keimdrüsen, bei denen ein Teil überwiegt. Das Vorkommen von gelben Körpern in den Ovotestes ist bisher nur in einem Falle von SCHAUERTE<sup>2)</sup> beschrieben worden. Jedenfalls zeigt nur die eine der beiden Geschlechtsanlagen die völlige Ausbildung. Daneben gibt es Zwitter, bei denen nur eine Keimdrüse des einen Geschlechts vorkommt, hingegen die äußeren oder inneren Organe Annäherung an das andere Geschlecht zeigen. Nach diesen *morphologischen* Gesichtspunkten hat KLEBS<sup>3)</sup> unterschieden:

I. Hermaphroditismus verus: Hoden und Eierstock in einem Körper:

- a) bilateralis;
- b) unilateralis;
- c) lateralis (eine Seite Hoden, andere Seite Eierstock).

II. Pseudohermaphroditismus (Keimdrüse des einen Geschlechtes):

a) masculinus (Hoden);

1. internus, bei normalem äußeren Genitale MÜLLERSche Gänge entwickelt;
2. completus, neben MÜLLERSchen Gängen das äußere Genitale verbildet

mit Annäherung an das weibliche Geschlecht;

---

<sup>1)</sup> Bezüglich der Morphologie folgen wir im wesentlichen den ausgezeichneten Darstellungen von KERMAUNER und KOLISKO.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 9, S. 373. 1923.

<sup>3)</sup> Handb. f. pathol. Anatomie 1873.

3. externus, innere Organe männlich wie die Keimdrüse, äußere verbildet;
- b) femininus (Eierstöcke);
1. internus, WOLFFSche Gänge erhalten;
2. completus, außerdem noch die äußeren Geschlechtsteile verbildet, Annäherung an den männlichen Typus;
3. externus, innen normal weiblich, außen verbildet.

In dieser Einteilung ist nur die Veränderung an den Geschlechtsorganen berücksichtigt. HALBAN hat deshalb als Ergänzung derselben noch die Bezeichnungen Pseudohermaphroditismus secundarius und psychicus vorgeschlagen.

Diese Einteilung entspricht nicht, wie schon wiederholt hervorgehoben wurde, unseren modernen Anschauungen über Geschlechtsbestimmung, insofern als die Differenzierungsart der Keimdrüsen nicht mehr als das eigentliche geschlechtsbestimmende Moment angesehen wird. Man hat deshalb den Unterschied zwischen wahren und Scheinzwittern fallen lassen. Denn mit Recht hebt KOLISKO hervor, daß, wenn auch Hodengewebe und Eierstockgewebe in den Keimdrüsen eines Individuums vorhanden sind, nur dessen Genitale hermaphroditisch zu nennen sei, nicht dessen Geschlecht. Denn auch die Differenzierungsart der Keimdrüsen ist kein primärer, sondern ein sekundärer Geschlechtscharakter.

An Stelle des KLEBSchen Schemas hat BENDA die Namen Pseudarrhenoidie und Pseudothelyidie vorgeschlagen. SIEGENBECK VAN HEUKELOM vernachlässigt die Beschaffenheit der äußeren Teile überhaupt und schlägt die Bezeichnung Hermaphroditismus glandularis und tubularis vor. Für den Praktiker ist es nach dem Rat KERMAUNERS bei der Schwierigkeit, gelegentlich das Geschlecht zu bestimmen, am zweckmäßigsten, von Sexus anceps zu sprechen, und ein Einteilungsschema nur zu gebrauchen, wo das Geschlecht vollkommen sichergestellt werden kann. KOLISKO teilt den Hermaphroditismus ein in externus und internus männlicher bzw. weiblicher Individuen, und den internus nach dem Vorschlag von SIEGENBECK in einen tubularis und glandularis.

Gegen die in der KLEBSchen Einteilung betonte Stellung der WOLFFSchen Gänge wurde von TANDLER, KERMAUNER und BENDA eingewendet, daß theoretisch der WOLFFSche Gang an der Entwicklung des Geschlechtsapparates erst sekundär beteiligt ist und praktisch für eine Geschlechtsverwechslung vollkommen bedeutungslos ist.

Eine Erweiterung des Begriffes Hermaphroditismus wurde auch von MAGNUS HIRSCHFELD vorgenommen. Er unterscheidet sexuelle Zwischenstufen in 4 Gruppen: I. *H. genitalis*, Zwitter im engeren Sinne, II. *H. somaticus*, Fälle mit normalen Geschlechtsorganen, die in anderen körperlichen Eigenschaften abweichen, III. *H. psychicus*, Fälle mit Abweichen des Geschlechtstriebes, IV. *H. psychosexualis*, Abweichungen in anderen seelischen Eigenschaften, doch wurde gegen diese Erweiterung des Begriffes der berechnigte Einwand erhoben, daß sie den Geschlechtsunterschied zu sehr verwische.

Die größte und praktisch bedeutsamste Gruppe betrifft den *Hermaphroditismus masculinus externus* (s. Abb. 335): bei männlichen Keimdrüsen ein äußeres Genitale, welches sich mehr oder weniger dem weiblichen nähert. Das häufigere Vorkommen des Hermaphroditismus externus beim Manne führen LENZ und KOLISKO darauf zurück, daß Individuen des heterogametischen Geschlechtes leichter vom Hermaphroditismus betroffen werden als solche des homogametischen. Wesentlichstes Merkmal dieses Zustandes ist die Hypospadias penis scrotalis. Der Penis ist kleiner als normal, hakenförmig umgebogen wie die Klitoris, die Harnröhre öffnet sich da, wo sie an der Basis des Hodensackes an die Hautdecke herantritt. Statt eines Hodensackes sieht man labienförmige

Wülste. Häufig ist der Descensus testis nicht vollendet, die Prostata ist verkümmert oder fehlt ganz. Bei höhergradiger Annäherung an weibliche Formen ist auch zugleich die Ausbildung des Hodens gestört. Er bleibt klein, zeigt keine Spermatogenese. Die Ausbildung der Samenwege geht parallel der des Hodens. In der Regel sind die Samenbläschen rudimentär. Die Ausführungsgänge befinden sich zu beiden Seiten des Ostiums der Vagina.

Das Verhalten der sekundären Geschlechtsmerkmale ist sehr variabel, doch ist die Zahl der Fälle, in welchen diese auch im geschlechtsreifen Alter vollständig weibliche waren, sehr selten. Je größer die Annäherung des äußeren Genitales an die Form des weiblichen ist, um so weiblicher sind auch die sekundären Geschlechtsmerkmale, auch bei vollkommen funktionstüchtigem Hoden.

*Hermaphroditismus masculinus tubularis et externus.* Die Ausbildung der Fälle ist sehr verschieden. In wenigen Fällen sehr große Weibähnlichkeit,

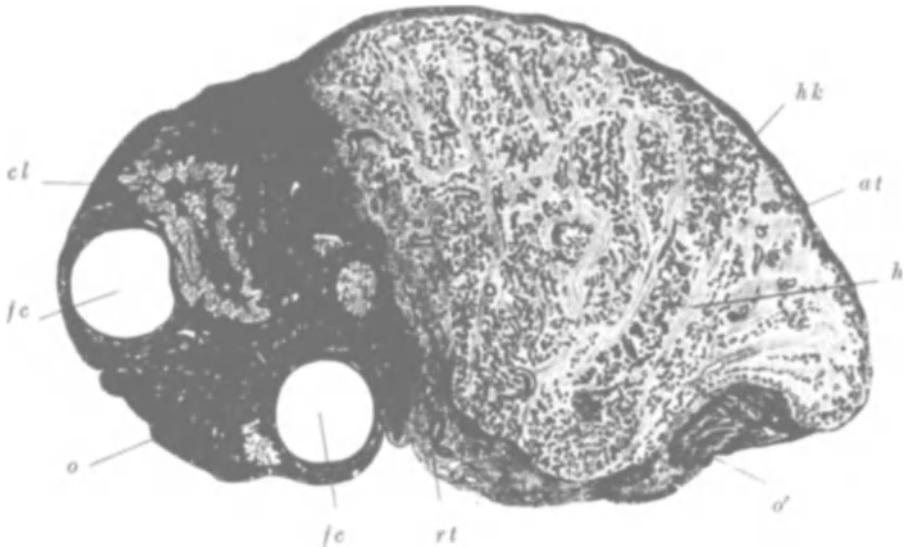


Abb. 335. Ovotestis des Falles Salén nach PICK. *o, o'* Ovarialteil, *h* Hodenteil, *at* Albuginea testis, *h k* Hodenkanälchen, *rt* Vete testis, *fc* Follikelcysten, *cl* Corpus luteum. (Aus R. GOLDSCHMIDT: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920.)

meistens sind die äußeren Geschlechtsmerkmale schlecht entwickelt, die MÜLLER-schen Gänge stets mangelhaft. Die Scheide ist meist sehr eng, auffallend kurz, eine Portio fehlt fast immer, die Gebärmutter solid, verkümmert, die Eileiter besonders lang und dünn. Die Hoden sind meist im Bauche geblieben, wie Eierstöcke gelagert, durch das Lig. ovarii proprium mit der Gebärmutter verbunden, dann stets klein und unterentwickelt.

*Hermaphroditismus masculinus tubularis internus.* Das äußere Genitale mehr oder weniger normal, die MÜLLER-schen Gänge verschieden weit ausgebildet. Es sind also Uterus und Tuben vorhanden. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind übereinstimmend mit dem äußeren Genitale.

Diese Form des Hermaphroditismus wird oft erst gelegentlich einer Operation oder Obduktion zufällig entdeckt, so z. B. im Falle DVORAK<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> DVORAK: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 251, S. 616. 1924.

Er betrifft einen 40jährigen Mann, der mit Ausnahme des Fehlens der Hoden im Skrotum völlig männlichen Habitus hatte und sich durch große Potenz auszeichnete. Bei einer Laparotomie wegen Abdominaltumors wurde das Vorhandensein eines gut ausgebildeten Uterus und zweier Tuben entdeckt. Ein Vierteljahr später kam es zum Exitus, wobei sich zeigte, daß auch eine dünnwandige Vagina vorhanden war, die in die Harnröhre mündete. Vas deferens, Prostata und Samenbläschen waren beiderseits normal vorhanden. Rechts war ein etwas hypoplastischer und atrophischer sonst normal gebauter Hoden an der Stelle, wo sonst das Ovarium liegt, nebst normalen Nebenhoden vorhanden. Die linke Keimdrüse war in einen sarkomatösen Tumor aufgegangen.

*Hermaphroditismus femininus externus.* Fälle mit Persistenz des Sinus urogenitalis und Hypertrophie der Klitoris. Die makroskopische Diagnose der Keimdrüse genügt nicht, weil z. B. KOCHENBURGER (zitiert nach KERMAUNER) berichtet, daß A. MARTIN die Keimdrüse am herausgeschnittenen Präparat für einen Eierstock mit Follikeln hielt, während die mikroskopische Untersuchung ergab, daß es sich um einen Hoden gehandelt hatte. Die Scheide ist mitunter sehr eng, ein Scheidengewölbe, eine Portio, kaum zu erkennen. Wenn der Sinus kanalförmig ist, so ist auch eine Prostata vorhanden.

Die Eierstöcke besitzen nur selten einen reichlicheren Follikelapparat. In mehreren Fällen wurde eine Hyperplasie der Nebenniere gefunden. MEIXNER konnte nachweisen, daß die in älteren Fällen für Hoden gehaltenen Gebilde nichts anderes waren als geschwulstartig vergrößerte akzessorische Nebennieren des breiten Mutterbandes. Auf Grund dieser Befunde ist man zu der Annahme gekommen, daß eine intrafetal entstandene Nebennierenhyperplasie auf das Wachstum des äußeren Genitales (Vergrößerung des Kitzlers und Verlängerung des Sinus urogenitalis) Einfluß hat (BAB, MATHIAS), und so zu den Formen des Hermaphroditismus femininus externus führt.

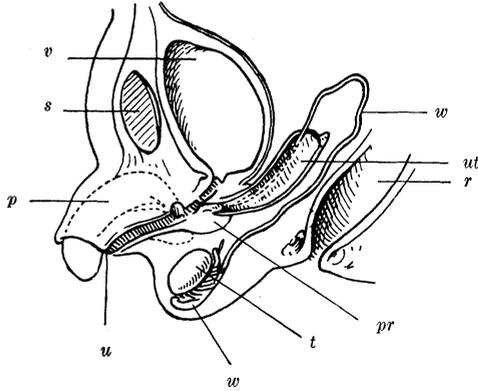
*Hermaphroditismus femininus tubularis.* TANDLER, BENDA und KERMAUNER treten, wie oben erwähnt, mit Rücksicht darauf, daß der WOLFFsche Gang sowohl des männlichen als weiblichen Embryo der Ausführungsgang der Urniere ist und nur beim Manne sekundär zum Geschlecht in Beziehung tritt, insofern, als sich aus ihm Vas deferens und Samenbläschen entwickeln, dafür ein, diese Bezeichnung fallen zu lassen.

Von *Hermaphroditismus glandularis* spricht man, wenn männliches und weibliches Keimdrüsengewebe in demselben Körper vorhanden und gleichzeitig eine Vermengung der sekundären Geschlechtsmerkmale nachzuweisen ist (KOLISKO). Von lateralem Hermaphroditismus glandularis ist nur ein Fall von PHOTAKIS beschrieben, nach KOLISKO einwandfrei. Gewöhnlich handelt es sich um Ovotestes (s. Abb. 335). Der ovarielle Anteil ist immer besser ausgebildet, selbst dann, wenn der Hodenanteil größer ist. KERMAUNER spricht die Vermutung aus, daß wir es bei den Ovotestes hauptsächlich mit verbildeten Eierstöcken zu tun haben, und meint, daß es sich bei dem Hodenanteil in Wirklichkeit um adenomartige Wucherungen des Rete varii oder der Markstränge handeln dürfte.

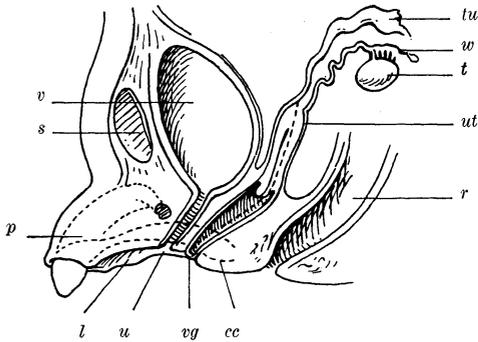
Menstruation bei hodentragenden Individuen wird von KERMAUNER als unwahrscheinlich angesehen. KOLISKO hält es für möglich, daß in solchen Fällen auch ovarielles Gewebe vorhanden war, welches durch Atrophie unkenntlich wurde. Das Vorhandensein von reifem ovariellen Gewebe ist nur für das erste Auftreten der Menstruation notwendig.

*Sekundäre Geschlechtsmerkmale.* Auch diese zeigen gemischte sowohl männliche als auch weibliche Eigenschaften, so insbesondere am Becken, ferner am Larynx, in den Körperproportionen. Das Becken kann bei einem und demselben Individuum sowohl männliche als auch weibliche Eigenschaften besitzen. Die Mammae können bei einem der Keimdrüse nach männlichen Individuum feminin sein, ebenso der sonstige Habitus, Behaarungstypus, Schenkelschluß oder können

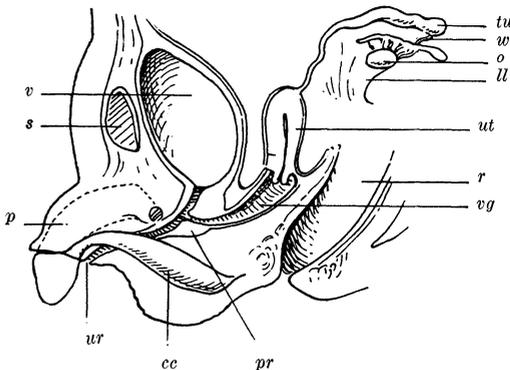
bei einem weiblichen Individuum männlichen Charakter tragen. Dabei kann diese Vermengung der sekundären Geschlechtsmerkmale mit und ohne Veränderung am äußeren oder inneren Genitale vorkommen, so daß hier alle Grade der Zwischengeschlechtlichkeit vorkommen; die später zu besprechenden Anschauungen GOLDSCHMIDTS über das Vorkommen der Intersexualität beim



I. Hypospadias geringen Grades mit Uterus masculinus.



II. Pseudohermaphroditismus masculinus mit totaler Hypospadias, offener Mündung der Vagina, kleinen Schamlippen (*e*), weiblicher Anordnung des Corpus cavernosum urethrae (vestibuli), fleischigem Uterus mit Tube, Hoden mit Nebenhoden und Va deferens, welches in der seitlichen Wand der Vagina nach abwärts verläuft.



III. Pseudohermaphroditismus femininus: Äußerlich durchaus männliche Genitalien mit geringer Hypospadias; Labia majora vollständig verschmolzen; Corpus cavernosum urethrae von weiblicher Anordnung; Vagina mündet am Colliculus seminalis in die Pars prostatica urethrae. Ovarium rudimentär.

Abb. 336. Drei Typen von ausgesprochenem Pseudohermaphroditismus. Halbschematische Darstellung der Geschlechtsorgane bei Pseudohermaphroditismus. *v* Harnblase, *s* Symphyse, *p* Penis resp. penisartige Klitoris, *u* Urethralmündung, *r* Rectum, *cc* Corpus cavernosum urethrae resp. vestibuli, *vg* Vagina, *ut* Uterus, *pr* Prostata, *w* Wolffscher Gang des Wolffschen Körpers (Parovarium, Nebenhoden, Vas deferens, Hydatide), *l* kleine Schamlippen (in II), *t* Hoden, *tu* (in III abgeschlossen), *ll* Ligamentum latum. (Nach MARCHAND aus GOLDSCHMIDT: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung 1920.)

Menschen erhält gerade durch diese ungeheure Mannigfaltigkeit der Erscheinungen eine Stütze.

*Entstehung des Hermaphroditismus.* Die Frage der Entstehung des Hermaphroditismus hängt aufs innigste zusammen mit dem Problem der Geschlechtsbestimmung überhaupt.

Ein Teil der Autoren (AHLFELD, ORTH, BENDA, SIEGENBECK VAN HEUKELOM, KERMAUNER, TANDLER u. a.) faßt die Veränderung an den Geschlechtsteilen als Fehlbildungen auf und setzt sie anderen Fehlbildungen gleich.

Demgegenüber nehmen andere Autoren (BIEDL, HALBAN, MEIXNER, KOLISKO) eine ursprünglich hermaphroditische Anlage des Embryo an. Nach dieser Auffassung erklärt sich der Hermaphroditismus einfach als Persistenz der ursprünglichen zwittrigen Anlage, welche sich aus der *syngamen Geschlechtsbestimmung notwendig ergeben muß*. Bei der Befruchtung wird das Geschlecht nur im Sinne einer Tendenz nach der einen oder anderen Seite bestimmt. Von dem Grade der Wirksamkeit der geschlechtsbildenden Faktoren hängt es ab, ob diese Tendenz gänzlich durchschlägt. Bei der Keimdrüsenanlage kommt der dem geschlechtsbildenden Faktor entgegengesetzte und gewöhnlich nicht wirksam werdende Geschlechtsfaktor nicht zur Geltung, auch wenn die Kraft des geschlechtsbestimmenden eine sehr geringe ist. Hingegen kann sich der entgegengesetzte Faktor bei den labileren Somazellen durchsetzen. Die Keimdrüsen üben nur einen protektiven Einfluß auf die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale aus (HALBAN). Die hormonale Beeinflussung der Somazellen ist zu verschiedenen Perioden des intra- und extrauterinen Lebens verschieden stark. Diese hormonale Beeinflussung erfolgt übrigens, wie die Beziehungen zwischen Hermaphroditismus und Nebennierenfunktion beweisen, nicht nur von den Keimdrüsen aus, sondern das ganze Inkretdrüsen-system ist daran beteiligt [s. SCHMIDT<sup>1</sup>], ferner KLAPPROTH<sup>2</sup>]. KLAPPROTH hebt richtig hervor, daß für die Entstehung einer Maskulinisierung bei Nebennierentumoren nicht diese allein, sondern wahrscheinlich der Erschöpfungszustand der Keimdrüse, der durch die veränderte Nebennierenfunktion hervorgerufen werden dürfte, verantwortlich zu machen ist.

In zwei Fällen von Hermaphroditismus femininus externus bei zwei Schwestern gelang es LÖSER und ISRAEL<sup>3</sup>) intra vitam, die Diagnose einer Nebennierenhyperplasie zu stellen. Der Nachweis erfolgte durch das von ROSENSTEIN angegebene pneumoradiographische Verfahren.

Den primären geschlechtsbildenden Faktor haben wir nun nach den Forschungen GOLDSCHMIDTS in den in den Geschlechtschromosomen enthaltenen Geschlechtsenzymen zu erblicken, die in einem ganz bestimmten Verhältnis zueinander abgestimmt sein müssen, damit die Geschlechtscharaktere sich scharf herausbilden. Da, wie MATHES hervorhebt, bei einer so gemischten Population, wie es die Kulturmenschheit ist, nicht zu erwarten ist, daß dieses Mengenverhältnis genau abgestimmt ist, so werden die weiblichen und männlichen Geschlechtscharaktere in allen möglichen Abstufungen ausgebildet sein, und es führen vom Normalen über die Intersexen, nach MATHES, zu den eigentlichen Hermaphroditen alle denkbaren Übergänge.

Für den männlichen Hermaphroditismus hat LILLIE (zitiert nach GOLDSCHMIDT) gelegentlich noch auf eine Entstehungsmöglichkeit hingewiesen,

<sup>1</sup>) SCHMIDT: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 251, S. 8. 1919.

<sup>2</sup>) KLAPPROTH: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33. 1923.

<sup>3</sup>) LÖSER u. ISRAEL: Zeitschr. f. urol. Chir. Bd. 13. 1923.

nämlich darauf, daß die normalerweise fehlende Beeinflussung der Frucht durch die mütterlichen Hormone in diesen Fällen aus irgendeinem Grunde doch eintritt.

Wichtig für die Frage der zgotischen Entstehung des Hermaphroditismus scheint ein Fall von ROBERT MEYER<sup>1)</sup> mit angeborenem Hodenmangel. Es handelt sich um einen 27 cm langen, sonst normal gebauten Fetus mit kleinem Hodensack, normalem Penis, normaler Harnröhre und Prostata. Bei genauester makro- und mikroskopischer Untersuchung konnte keine Spur von Hodenparenchym, von Vasa deferentia Nebenhoden, Müllerschen Gängen gefunden werden. Ohne die Frage zu entscheiden, ob das Fehlen der Keimdrüsen in diesem Fall primärer oder sekundärer Natur war, verweist MEYER darauf, daß bei dem Fehlen von Nieren und Harnleitern der Defekt jedenfalls schon vor Ausbildung der Ureterenknospen entstanden sein dürfte. Trotz dem frühzeitigen Untergang der ganzen Urogenitalanlage hatte sich ein normales Glied, eine normale Prostata und ein Hodensack entwickelt. Die männliche Entwicklung dieser Organe, die relativ spät erfolgt, muß sonach als unabhängig von der Geschlechtsdrüse aufgefaßt werden und auf einen zgotischen Faktor zurückgeführt werden.

In der Frage der Erbllichkeit des Hermaphroditismus liegt gegenwärtig ein noch zu spärliches Material vor (s. NEUGEBAUER), als daß man dieses für das Problem der Entstehung des Hermaphroditismus verwerten könnte.

*Geschlechtsdiagnose.* Die Schwierigkeit der Geschlechtsbestimmung bleibt in manchen Fällen auch nach der Pubertät bestehen, ja wird auch gelegentlich durch eine mikroskopische Diagnose nicht beseitigt. Es kann darum mitunter ratsam sein, die Geschlechtsbestimmung erst nach der Pubertät zu machen, wobei man unter Umständen zu einer Laparotomie genötigt ist, wenn man das Geschlecht nach der Keimdrüse bestimmen will. In manchen Fällen wird man aber besser tun, diese Entscheidung schon vor der Pubertät zu fällen oder das Individuum in einer falschen Geschlechtsrolle zu belassen.

So hat z. B. CHRISTOPHER<sup>2)</sup> von einem Fall von Pseudohermaphroditismus masculinus berichtet, in dem er sich entschlossen hatte mit Rücksicht auf das normalweibliche Sexualempfinden des als Mädchen erzogenen Kindes, es über sein wahres Geschlecht nicht aufzuklären, sondern ihm zu sagen, daß es niemals Kinder haben werde. Das Individuum hatte äußere Genitalien und sekundäre Geschlechtsmerkmale ausgesprochen feminin. Uterus war nicht tastbar, in einem Bruchsack war ein Hoden gefunden worden.

Im folgenden Fall, der auch sonst einige bemerkenswerte Einzelheiten zeigt, habe ich es für richtig gehalten, noch vor der Sicherungsmöglichkeit der Geschlechtsdiagnose das Individuum in die ihm gemäßere Geschlechtsrolle zu bringen.

Es handelt sich [s. Abb. 337, 338, 339<sup>3)</sup>] um ein 12 jähriges Individuum, welches zunächst bis zum 3. Lebensjahre als maskulin geführt wurde. Zu diesem Zeitpunkte wurde das Geschlecht als weiblich umbezeichnet, was damals sachlich sicherlich in keiner Weise berechtigt war. Das Individuum repräsentiert sich nun heute folgendermaßen: Unter Mittelgröße, gut ausgebildeter Penis, geringe Hypospadie. Kein Hodensack, die labienförmigen Wülste in einer Raphe vereinigt, keine Vagina. Die rectale Untersuchung ergibt das Vorhandensein eines kleinen Uterus. Keimdrüsen nicht nachweisbar. Die sekundären Geschlechtsmerkmale teilweise männlich, teils weiblich. Behaarungstypus: Brusthaare männlich, Becken erweist sich als im Röntgenbild feminin-maskulin, feminines

<sup>1)</sup> MEYER: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 255. 1925.

<sup>2)</sup> CHRISTOPHER: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 83. 1924. Zitiert nach Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie.

<sup>3)</sup> Die Aufnahmen stammen von der Klinik PEHAM. Für ihre Überlassung sei an dieser Stelle bestens gedankt.

Kreuzbein, aber männlich steile Stellung der Beckenschaufeln. Schenkelschluß unvollkommen. Stimme tief, Neigungen knabenhaft, Geschlechtstrieb nicht vorhanden. An der *Oberlippe Anflug von Schnurrbart*.

Wahrscheinlich handelt es sich in diesem Falle um einen männlichen Hermaphroditismus internus mit geringer Hypospadie. Aber selbst wenn weibliche Geschlechtsdrüsen vorhanden sein sollten, so schiene es mir in diesem Falle doch richtiger, das Geschlecht als männlich zu führen, weil das Individuum in einer weiblichen Geschlechtsrolle mit Rücksicht auf sein Exterieur nicht

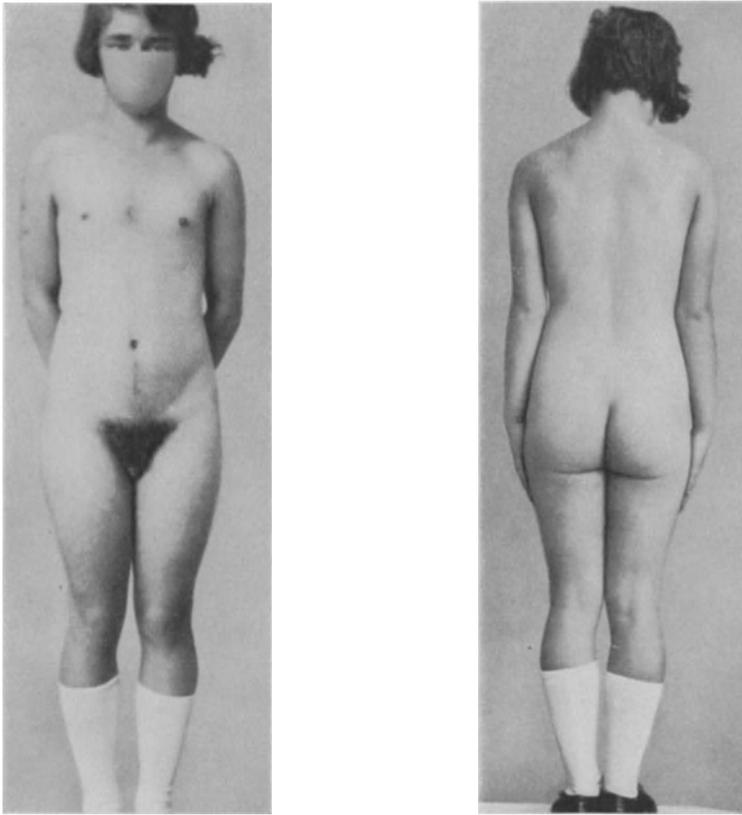


Abb. 337 u. 338. Sekundäre Geschlechtsmerkmale eines 12jährigen Individuums, teilweise männlich, teilweise weiblich.

durchkommen kann. Man erspart dem Kinde sicherlich in dieser Weise eine Reihe von schweren Kränkungen und von Enttäuschungen.

Bemerkenswert ist, daß in diesem Falle ein hereditärer Faktor eine Rolle spielt insofern, als auch ein Bruder Pubertas praecox aufweist (Nebennierenhyperplasie?).

Wie man an dem vorangegangenen Falle ersehen mag, spielt die Falschbestimmung des Geschlechtes praktisch eine gewisse Rolle. Mit dem Vorschlage, das Geschlecht in zweifelhaften Fällen als anceps eintragen zu lassen, erspart man sich und den Eltern zweifellos eine Reihe von Schwierigkeiten, und es gelingt dann oft nach dem 3. Lebensjahre die genauere Geschlechtsbestimmung,

aber nicht immer. Mitunter kommt es erst bei der Obduktion zum Aufschluß über das wahre Geschlecht. Manche dieser Leute leben jahrelang in einer Ehe, mit einem gleichgeschlechtlichen Partner.

So berichtet z. B. GIRGIS<sup>1)</sup>, daß bei einer seit drei Jahren verheirateten „Frau“ bei fehlendem Uterus und Ovarien und kurzer enger, blind endender Vagina beiderseits von der Symphyse je ein Tumor gefunden wurde, der sich bei mikroskopischer Untersuchung als Hoden erwies.

*Das Seelenleben* der Hermaphroditen zeigt bezüglich ihrer Sexualität ungeheure Mannigfaltigkeit. Bei einer großen Zahl von Zwittern fehlen geschlechtliche Regungen überhaupt.



Abb. 339. Genitalien des 12jährigen Individuums.  
Kein Hodensack.

Doch gibt es auch Zwitter mit wohlentwickeltem selbst starkem Geschlechtstrieb und mit Durchbruch gegen die zugewiesene Geschlechtsrolle. In allen diesen Fällen war es ein männlicher auf das Weib gerichteter Geschlechtstrieb. Ein Teil der Hermaphroditen übt den Geschlechtsverkehr in männlicher und weiblicher Rolle aus. Häufig findet sich bei ihnen auch Masturbation. Gerade diese Mannigfaltigkeit läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß bei den Zwittern das Erleben ihres vom Herkömmlichen so weit abliegenden Schicksals für sie von größerer Bedeutung ist als der mehr oder minder große Ausfall der Keimdrüsenfunktion.

Entstehen doch gerade in diesen unglücklichen Menschen starke Minderwertigkeitsgefühle, die noch gesteigert werden durch die Unvernunft der Mitmenschen (Neugierde, Kränkungen). Die Unsicherheit der Geschlechtsrolle erzeugt eine große Mutlosigkeit, welche es ihnen oft unmöglich macht, eine bestimmte Geschlechtsrolle zu ergreifen. Je nach dem Grade der Mutlosigkeit werden auch die sexuellen Schicksale dieser Menschen sehr verschieden sein. Allerdings sind sie selbst bei großem Mut mitunter in sehr schwieriger Lage, deren Lösung nicht allein von ihnen abhängt.

Das Vorhandensein starker Minderwertigkeitsgefühle und Mutlosigkeit läßt sich auch sonst an ihnen erkennen. Sie sind sehr verschlossen, leiden an hochgradigen Verstimnungen; auch kommt bei ihnen häufiger Selbstmord vor als bei Normalen.

Im Sinne der ALFRED ADLERSchen Individualpsychologie ist also der Hermaphroditismus eine Organminderwertigkeit, welche erst dadurch, daß sie zum Bewußtsein kommt, das psychische Verhalten abnorm gestaltet. Demgemäß werden es also hauptsächlich die Fälle mit äußerem Hermaphroditismus sein, welche psychische Störungen aufweisen, während die mit bloßem inneren, denen ihre Anomalie unbekannt bleibt, seelisch meist intakt sind.

<sup>1)</sup> GIRGIS: Journ. of anat. Bd. 58, S. 379. 1924. Zitiert nach Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie.

# Homosexualität.

Von

**ALFRED ADLER**

Wien.

## Zusammenfassende Darstellungen.

KRAFFT-EBING: *Psychopathia sexual*, Stuttgart. — HIRSCHFELD, M.: *Jahrb. f. sex. Zwischenstufen*. Stuttgart: J. Püttmann. — BLOCH, IWAN: *Beitrag zur Antilogie der Psychopathia sex.* Dresden: Dohrn 1902. — HIRSCHFELD, M.: *Sexualpathologie*. Bonn: Marcus u. Weber 1922. — FREUD, S.: 3 Abhandl. zur Sexualtheorie u. andere Schriften, Psychoanalytischer Verlag — Alfred Adler, über den nervösen Charakter, 3. Aufl. 1923, Praxis u. Theorie der Individualpsychologie, 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1924 und Zum Problem der Homosexualität. München: Reinhardt 1918. — KRONFELD, ARTHUR: *Über Gleichgeschlechtlichkeit*. Stuttgart: J. Püttmann 1922. — SCHWARZ, O.: *Psychogenese und Psychotherapie körperlicher Symptome*. Berlin: Julius Springer 1925. — MARCUSE, M.: *Handwörterbuch der Sexualwissenschaft*.

Die Erscheinungen der Homosexualität lassen sich bis in die Anfänge der Kultur zurückverfolgen. Es sind uns Darstellungen päderastischer Akte aus den ältesten Zeiten erhalten. Zu manchen Zeiten, bei verschiedenen Völkern, artet diese Perversion zu einer Massenerscheinung aus. Allgemein bekannt ist ihre Verbreitung in manchen Gegenden des Orients und im alten Griechenland aus der Zeit der allgemeinen Hinneigung zum „griechischen Eros“. In unserer Zeit findet man allenthalben in allen Städten, auf dem Lande, bei hoch und niedrig, bei Männern und Frauen, in allen Altersstufen in allen Ländern vereinzelt Homosexuelle, die fast immer den Hang zeigen, Massenerscheinung zu werden, was durch ihre Vereinigung und Organisation namhaft unterstützt wird. Ihre große Verbreitung durch alle Länder und Zeiten trägt viel dazu bei, den Glauben an ihre Unabänderlichkeit zu festigen. Viele Forscher und Bekenner neigen sich der Meinung zu, als ob die Kultur zu einer Abschwächung des sexuellen Instinkts geführt hätte. Auch der Hinweis auf das Tierreich, wo angeblich nur bei domestizierten Lebewesen homosexuelle Akte beobachtet wurden, scheint diese Auffassung zu unterstützen, der wir uns nicht anschließen können. In neuerer Zeit sucht FREUD durch die Annahme allgemein angeborener homosexueller Komponenten des Sexualtriebs die Häufigkeit homosexueller Neigungen zu erklären, die sich unter anderweitigen günstigen Bedingungen durchsetzen, sobald es zur Verdrängung normaler Sexualität kommt. In weiten Kreisen ist die Argumentation FREUDS bekanntgeworden, nach welcher es die Kultur ist, die zur Verdrängung der Sexualität führt, während andererseits die Kultur aus verdrängter Sexualität entstehe.

Im Laufe der psychologischen Vertiefung in Einzelschicksale und in das Kinderseelenleben eröffnete sich das Geheimnis der überaus weitverbreiteten *gelegentlichen* Homoerotik und ihrer fragmentarischen Betätigung in beiden

Geschlechtern. Neben der Masturbation und neben der Heterosexualität kommt es oft zu homosexuellen Akten oder Phantasien und Liebkosungen. Gelegenheit einerseits und Gefängnis, strenge Beaufsichtigung in Heimen, Konvikten, Kasernen oder im Familienheim, andererseits Verführung von Kindern durch Erwachsene usw. fördern fast regelmäßig den homosexuellen Anschluß. Aber auch bei Verhehlten und anderen Heterosexuellen findet man öfters gleichzeitige Ausübung dieser Perversion. Alle möglichen Varianten, Fellacio, Päderastie, mutuelle Onanie kommen zusammen oder isoliert vor. Bevorzugt wird mutuelle Onanie. Häufig bleibt es bei Exhibitionismus, Liebkosungen und Phantasien.

Nicht selten fanden die Beobachter andere sexuelle Perversionen gleichzeitig vor, wie Sadismus, Masochismus und Fetischismus. Neurotische und psychotische Zustandsbilder wurden oft als Beigabe oder als Grundlage beschrieben. Ich habe niemals den Einschlag einer Neurose, Zwangs- oder Angstneurose vermißt<sup>1)</sup>. Auch Verknüpfungen mit Morphinismus und Cocainismus sind nicht vereinzelt.

Seit jeher hatten sich den Forschern der Neuzeit einige gemeinsame Beobachtungen aufgedrängt:

1. Der Habitus.
2. Das Benehmen.
3. Anomalien der Geschlechtsorgane.
4. Geringschätzung des anderen Geschlechts.
5. Homosexuelle Träume und Phantasien.
6. Frühzeitige Anzeichen in der Kindheit.
7. Familiäres Vorkommen.

Bis in die letzten Jahrzehnte erhielt sich die Annahme, daß die Homosexualität ihre Ursachen in Lasterhaftigkeit, Übermut und Übersättigung habe. Spät erst gewannen die Ärzte Klarheit darüber, daß es eine große Anzahl von Homosexuellen gäbe, die sich gegen ihre Neigung aufs heftigste wehren und Heilung suchen.

Die obigen Feststellungen und diese Erfahrung bewirkten, daß man an angeborene Faktoren zu glauben begann. Da wohl nie ein einwandfreier Fall von geheilter Homosexualität weiteren Kreisen bekannt wurde, gewann diese Auffassung an Boden. An die ungleich zahlreicheren Fälle von „überstandener Homosexualität“ hatte man vergessen. Als später Heilungen vorkamen und publiziert wurden, entschloß man sich zu einer weiteren Annahme. KRAFFT-EBING war vielleicht der erste, der eine erworbene Homosexualität von der angeborenen unterschied, und er verfiel auch auf die Idee eines weiblichen Gehirnteiles bei männlichen Homosexuellen. BINET und SCHRENCK-NOTZING hielten sich, wie später FREUD, an die Annahme eines sexuellen Traumas oder Erlebnisses in der Kindheit, dessen Fixation die spätere Richtung des Geschlechtstriebes bedingen sollte. FREUD kam im Laufe seiner späteren Forschung zur Anschauung, die Homosexualität sei ursprünglich verdrängter, später neubelebter Anteil der Libido und finde sich als Neigung und Phantasie vielleicht bei allen Nervösen. STEINACHS Anschauungen und Heilversuche berühren sich mit den Annahmen KRAFFT-EBINGS, MAGNUS HIRSCHFELDS und WEININGERS und verlegen die Ursache der Homosexualität in die Mangelhaftigkeit der entsprechenden Keimdrüsen. Am bekanntesten ist MAGNUS HIRSCHFELDS „Zwischenstufentheorie“ geworden. Seine Auffassung geht dahin, daß die körperlichen und seelischen Ausdrucksformen bei Mann und Frau von den Hormonen „Andrin und Gynäcin“ abhängen, deren Zusammenwirken hermaphroditische und homosexuelle Erscheinungen entstammten. Ich habe im Jahre 1914 als Ergebnis

<sup>1)</sup> Siehe ADLER: Über den nervösen Charakter. 3. Aufl. München: J. F. Bergmann.

zahlreicher Untersuchungen und Nachprüfungen feststellen können, daß die Homosexualität immer aus psychischen Quellen stamme, wobei körperliche Eigenarten Vorschub leisten können. KRAEPELIN äußert die gleiche Meinung, daß die Homosexualität durch exogene Faktoren bedingt sei. HOLL gesteht einem Teil der Fälle endogene Ursachen zu, hält aber Psychotherapie für notwendig. Ältere Anschauungen, wie die von NAECKE, KIERNAU, HAVELOCK ELLIS u. a., stehen wie die HIRSCHFELDS auf dem Boden der Bisexualität und schuldigen unvollständige sexuelle Differenzierung an.

Wie wir sahen, bedeutete es einen Wendepunkt in der Auffassung der Homosexualität, als man so viele Pervertierte kennen lernte, die ihre Perversion als eine schwere, ja unerträgliche Marter empfanden und um jeden Preis befreit sein wollten. Ich habe gezeigt, daß die Homosexuellen, die über ihre „unglückliche Veranlagung“ klagen, damit eigentlich recht wenig leisten zur Beseitigung ihres Übels, ja daß sie vielmehr aus der Erfolglosigkeit ihrer Bemühungen und aus der Demonstration ihres guten Willens auf die Unrettbarkeit schließen und sich so Milderungsgründe und Rechtfertigungen sichern. Ich stieß auch regelmäßig auf die Tatsache, die sich freilich erst aus der Betrachtung der ganzen Persönlichkeit ergibt, daß der Stolz anderer Homosexueller auf ihre „Andersartigkeit“ die Kompensation auf ein tiefsitzendes Minderwertigkeitsgefühl und Schwächegefühl der Frau gegenüber darstellt, die sich auch in der Mißachtung der Frau eine fiktive Genugtuung verschafft. Bezüglich der Annahme von „fixierten Erlebnissen“ erwies sich mein Zweifel als vollberechtigt. Und meine Fragestellung lautete bei den hierher gehörigen Fällen: Welche Umstände sind es, die die Fixierung besorgen?

Wir können nun einer weiteren Frage näher treten. Woher kommt es, daß die meisten Menschen gegenüber der Homosexualität eine affektiv feindliche Stellung einnehmen? Daß sie sie zumindestens als Sünde, Laster, als Verbrechen empfinden und daß sie in den meisten Kulturländern als sträfliches Delikt behandelt wird? FREUD und seine Anhänger begnügen sich mit der Antwort: Weil die anderen Menschen ihre Homosexualität verdrängt oder sublimiert haben. Diese Erklärung ist an sich unwahrscheinlich, sicherlich unbeweisbar, ist nicht aus den Tatsachen geholt, sondern aus der psychoanalytischen Theorie. Denn schon die Logik des menschlichen Zusammenlebens, der Drang zur Erhaltung des Menschengeschlechts, kurz das dem Menschen innewohnende Gemeinschaftsgefühl zwingt zu energischer Abwehr. Daß diese durch eine Straffhaft, einer neuerlichen Entfernung aus der Gemeinschaft zweckdienlich geleistet werden könnte, ist freilich ein Irrtum unserer Kultur. Auf dauernde Anerkennung aber, wie sie vielfach angestrebt wird, kann die Homosexualität nicht rechnen, ebensowenig wie der Inzest oder Vergehen gegen die Allgemeinheit. Von der Zukunft erwarten wir zunächst eine richtigere Stellung zu diesem Problem, eine freiwillige Entschließung des Straffälligen zum Heilverfahren.

Die Erörterung der obigen 7 Hauptargumente zugunsten einer angeborenen Homosexualität werden uns in allen Fällen deren Unhaltbarkeit ergeben.

1. Der *Habitus* der homosexuellen Männer wird vielfach als weiblich geschildert, der solcher Frauen als männlich. Hauptsächlich kommen hier der Teint, das Becken, die Stirne, die Brüste, die Bart- und Schamhaare, die Stimme, die Hände und Füße in Betracht. Das häufige Vorkommen dieser Anomalien im Zusammenhang mit Homosexualität kann nicht geleugnet werden. Es betrifft öfters die passiv homosexuellen Männer und die aktiv homosexuellen Frauen. Sie deuten als sekundäre Geschlechtscharaktere auf angeborene oder frühzeitig erworbene Keimdrüsenstörungen hin. Man findet die gleichen Erscheinungen aber so oft bei völlig Normalen, daß ihre ausschlaggebende

Bedeutung für die Entwicklung zur Homosexualität mit Recht bestritten werden kann. Dieses variierende Verhalten bei gleichem körperlichen Befund legt vielmehr die Erkenntnis nahe, daß es bei der erotischen Stellungnahme sich gar nicht um die körperlichen Tatsachen handelt, sondern wie sie der Träger auffaßt und was er sich davon verspricht. Ich habe einige Männer mit weiblichem, öfters richtiger kindlichem Typus gesehen, deren äußere Genitalien gänzlich verkümmert und unbrauchbar waren, ohne daß je homosexuelle Regungen aufgetreten wären. Daß man sie aber hätte verführen können, bezweifle ich ebenso wenig, wie ich es bei Kindern und Häftlingen bezweifle.

Die meisten Homosexuellen zeigen jedoch den durchschnittlich normalen Typus. Andere wieder zeigen sich in ihrem Habitus als hervorragende Repräsentanten ihres Geschlechts. Nichts weist auf Keimdrüsenanomalien hin. Sie lassen ihre körperliche Beschaffenheit offenbar nicht als Gegenbeweis gelten.

2. Bezüglich des Benehmens der Homosexuellen können wir uns kürzer fassen. Was im Habitus als körperliche Eigenart den Schein der Andersgeschlechtlichkeit hervorruft, eigentlich aber erst durch seine Verwendung zum homosexuellen Endziel einen neuen Sinn<sup>1)</sup> und Würde erlangt, machen hier einstudierte und seit langem trainierte Bewegungen aus, die nach dem Muster des anderen Geschlechts gearbeitet sind, um nachträglich noch als Beweismittel Anspruch zu erheben. Und wieder ist es nicht gerade eine Überzahl der Homosexuellen, die über diese Mittel verfügen. Man findet vielleicht ebenso oft das dem Geschlechte zugehörige Gebaren. Es sind Entlehnungen zu einem bestimmten Zweck, schauspielerische Darstellungen, ein geziertes Wesen, schmachtende Blicke, gespielte Ängstlichkeit, Anlehnungsbedürftigkeit, Koketterie bei Männern, burschikose Haltung, Zynismus, Draufgängerei, Befehlshaberei bei Frauen. Daß man also Homosexuelle aus ihrem Benehmen erkennt, ist nicht weiter verwunderlich, ebensowenig daß sie sich gegenseitig erkennen: sie geben es einem zu verstehen.

3. Anomalien der Geschlechtsorgane sind vielfach in der Literatur verzeichnet. Man findet sie bei Normalen nicht minder häufig. In meiner Studie „Über Minderwertigkeit von Organen“ (Urban & Schwarzenberg, Wien 1907) bin ich zu dem Schlusse gekommen, daß vielleicht alle Organminderwertigkeiten von Minderwertigkeitszeichen der Sexualorgane begleitet sind. Kehrt man diesen Schluß um, so ergibt sich, daß bei Anomalien des Sexualorgans auch andere Organsysteme minderwertig sind, so daß die ganze biologische Stellung des Individuums leicht zu einem Schwächegefühl Anlaß gibt. Dieses Schwächegefühl äußert sich zumeist in einer verstärkten Sicherungstendenz und Vorsicht den Lebensproblemen gegenüber, führt in besonderen Fällen zur Ausschaltung jeder Lösung oder zu günstiger scheinenden Lösungsversuchen. Im Zusammenhang mit allen anderen, kritisch erfaßten Tatsachen ergibt sich nun der Schluß, daß die Homosexualität ein Lösungsversuch schwachmütiger Menschen ist, die um das Sexualproblem herumkommen wollen. Auch im Hinblick auf die erwähnten Genitalanomalien bestätigt sich diese Auffassung, da niemals die Tatsache einer Phimose oder einer vergrößerten Klitoris für die Wendung zur Homosexualität entscheidend ist, wohl aber die irrtümliche Auffassung des betreffenden Menschen, er sei für die Norm mangelhaft ausgerüstet, von Bedeutung sein kann.

4. Die frühzeitige Geringschätzung des anderen Geschlechts kann nur bei oberflächlicher Betrachtung als Causa movens oder als Zeichen angeborener Homosexualität gedeutet werden. Sie ergibt sich vielmehr als tendenziöse

<sup>1)</sup> SCHWARZ, OSWALD: Das psychophysische Problem in der Sexualpathologie. Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 11.

Sicherung gegen die Norm, zu deren Aufbau die mannigfachsten Erfahrungen und Erlebnisse des Kindes, soweit sie dazu brauchbar sind, als Stützpunkte dienen. Ist es da einmal der übergroße Respekt und die Furcht vor dem andersgeschlechtlichen Elternteil, der generalisierend wirkt und eine dauernde Abwendung hervorruft, so kann in der gleichen Position eine starke Verzärtelung und einseitige Bindung zum Ausweichen Anlaß geben in der Befürchtung, nie wieder einer gleichen Wärme teilhaftig zu werden. Bei unsicheren Knaben wirkt vielfach die der Frau meist abträgliche Schilderung und ihre fast feindselige Darstellung in der gesamten Literatur, von der Bibel angefangen, bei Mädchen die reichlich gehörten Übertreibungen von den Schmerzen und Gefahren der Sexualität, des Gebärens, von der Zaubermacht der Liebe und des Mannes, von der Schwierigkeit der Ehe und von der Unverläßlichkeit der Männer in verstärkendem Sinne.

Das unsichere Kind wird alle diese Wahrnehmungen leichter zum Anlaß nehmen, seine Vorbereitungen zur Liebe ausweichend zu gestalten. Im Laufe eines längeren Trainings sieht es schließlich nur die Schattenseiten des anderen Geschlechts.

5. Manche Autoren erblicken im Auftreten homosexueller Träume und Phantasien einen Beweis für die Angeborenheit oder Unabwendbarkeit homosexueller Entwicklung. Es ist das eine kühne aber unrichtige Annahme, deren Aussprechen in Wort und Schrift viel zur allgemeinen Versteifung der Homosexualität beiträgt wie andere Annahmen auch. Seitdem die Wissenschaft Träume und Phantasien als bildliche Ausdrucksformen seelischer Bewegungsformen festgehalten hat — und das ist schon geraume Zeit her —, müßte man vielmehr die Bewegung in ihnen zu erfassen trachten, die ein Arrangement des Individuums bedeuten, nicht aber feststehende Tatsachen, ein Sollen und nicht ein Sein. Auch FREUD, dessen Traumdeutung ein wichtiger Fortschritt war, hat diesem Umstand zu wenig Rechnung getragen. Seine unausrottbare Neigung, hinter allen Darstellungen des Traumes sexuelle Wünsche zu finden, in ihnen vor allem Sexuelsymbole, hinderte ihn auch, sexuellen Ausdrucksformen des Traumes ihre allgemeinere Bewegungslinie zu entnehmen. Da demnach der Traum, wie ich feststellen konnte, ein probeweiser Anschlag ist und die Bedeutung eines Trainings besitzt, so sind homosexuelle Träume und Phantasien, wenn sie nicht Sexualdialekt für andere Beziehungen des Lebens darstellen, höchstens als Versuch zu verstehen, einer vermeintlichen Homosexualität Vorschub zu leisten, was nicht gerade auf große Sicherheit schließen läßt.

In diesem Zusammenhang müssen wir auch ein weiteres, höchst bedeutungsvolles Training des Homosexuellen im Wachen erwähnen, das einen Hauptstützpunkt für diese Perversion abgibt, meist aber fälschlich als Beweis gilt: der ständig von dem anderen Geschlecht auf das eigene abgelenkten Aufmerksamkeit. Dies ist der wichtigste Weg, der zur Schablonisierung, zur Mechanisierung der Homosexualität führt.

6. In der Tat berichten die Homosexuellen oft, daß sie seit frühester Kindheit bereits eine ganz einseitige Zuneigung zum selben Geschlecht gezeigt hätten, oder daß sie Gewohnheiten und Spiele des anderen Geschlechts auffällig bevorzugt hätten. Diese Vorliebe ist sicherlich nichts anderes als eine schlechte Vorbereitung für die wirkliche Geschlechtsrolle und kann oft aus den Situationen der Kindheit verstanden werden. So wird man bei schwächlichen, vielleicht einzigen Kindern Erziehungsfehler überwuchern sehen, die einen Knaben in die Nähe einer Mädchenrolle rücken. Diese unpassende Rolle kann erheblich verstärkt werden, wenn sich das Kind lange Zeit seiner wirklichen Geschlechtsrolle nicht bewußt ist, oder wenn ihm aus der Verzärtelung heraus eine Passivität

angezüchtet wird, die in der Mädchenrolle leichter Befriedigung zu finden hofft. Bei Mädchen ereignet es sich häufig, daß der vorgefaßte Wunsch der Eltern, einen Knaben zu besitzen, so stark in die Erziehung einschlägt, daß ihnen förmlich die Knabenrolle aufgedrängt wird. Frühzeitige, auch sexuell geweckte Zärtlichkeit für das gleiche Geschlecht ist überaus häufig, auch leichter zu erlangen und zu befriedigen, während frühzeitiger normaler Sexualverkehr unter ungleich schwereren Bedrohungen steht und meist so schwer geahndet wird, so daß auch die mit der Norm verbundenen Gefahren die Frühreifen vom anderen Geschlecht abschrecken. Wie sich diese frühen Anzeichen mit den obigen unzureichenden Beweisstücken einer angeborenen Homosexualität verbinden, liegt auf der Hand.

7. Manche Autoren finden einen weiteren Beweis für ererbte Homosexualität im familiären Vorkommen dieser Perversion. Sieht man näher zu, so findet man, daß die Schwachmütigkeit und Unsicherheit der gleichgestimmten Familienmitglieder sie auf den gleichen Weg geführt hat, oder daß eine einheitliche fehlerhafte Familientradition in der Erziehung zu gleichen oder ähnlichen Resultaten den Anlaß gegeben hat. So besonders, wenn sich in einer Familie seit längerer Zeit eine krankhafte Verzärtelung oder besondere Strenge forterbt. Ich habe öfters perverse Kinder bei Schwestern gefunden, die sich gleichmäßig durch Strenge und Herrschsucht auszeichneten.

Aus unserer Darstellung geht zur Genüge hervor, daß die Homosexualität einen Fehlschlag bedeutet in der Erziehung zum Mitmenschen. Die mangelhafte Vorbereitung für seine Geschlechtsrolle, die fehlerhaften Grundlagen seiner Erziehung, die unrichtige Deutung körperlicher Mängel kommen bei der individualpsychologischen Untersuchung des Patienten klar zum Vorschein. Scharf über sich hinausweisend bedeutet dieses Leiden eine Ausschaltung des anderen Geschlechts und damit der Erhaltung des menschlichen Geschlechts. Deshalb wird es mit Recht als kulturwidrig empfunden. Da es die Ausdrucksform einer starken Entmutigung und eines hoffnungslosen Pessimismus ist, die sich mit dem Leben in einem kleineren Kreis, fern vom anderen Geschlecht, abfinden können, wirkt jede stärkere Erschwerung des Lebens, jede allgemeine Steigerung der Unsicherheit in den menschlichen Beziehungen steigend auf die Zahl der Homosexuellen und macht sie zur Massenerscheinung. Aus geschichtlichen Betrachtungen ergibt sich mir in diesem Zusammenhang als Tatsache, daß in Zeiten, in denen die Frau stärker in den Vordergrund des öffentlichen Lebens tritt, das große Heer der schwachmütigen Männer mit Vorliebe die Distanz zur Frau zu vergrößern trachtet und neben anderen Sicherungen auch in der Homosexualität einen Rettungsbalken sucht.

Heilungen und Besserungen gelingen durch psychische Beeinflussung. Man soll in älteren Fällen nicht leichte Arbeit erwarten. Die Aufgabe ähnelt vielmehr einer anderen: einen Feigling, der auszubrechen sucht, so weit zu bringen, daß er die Forderungen des Lebens ohne Einschränkung auf sich nimmt. Andere therapeutische Versuche, auch die Hormontherapie, Einpflanzungen von Keimdrüsen usw. scheinen keine ermutigenden Resultate ergeben zu haben. Ich selbst sah einige mißlungene Fälle. Immerhin beobachtet man bei leichteren Fällen oft Selbstheilung. Unter dem ermutigenden Einfluß irgendwelcher Prozeduren können immerhin Heilungen zustande kommen. Sucht man der einfachsten und umfassendsten Formel für ein Verständnis der Homosexualität, so läßt sich feststellen: die Homosexualität ist ein mißratener und mißverständener Notbehelf.

# Sadismus, Masochismus und andere Perversionen.

Von

**ALFRED ADLER**

Wien.

## 1. Sadismus und Masochismus.

### Zusammenfassende Darstellungen.

KRAFFT-EBING: Psychopathia sexualis. Stuttgart. — MOLL u. H. ELLIS: Die Funktionsstörungen des Sexuallebens. Leipzig 1912. — SCHRENCK-NOTZING: Die Suggestionstherapie bei krankhaften Erscheinungen des Geschlechtssinnes. Stuttgart 1892. — MARQUIS DE SADE: Justine. — FREUD: 3 Abhandlungen zur Sexualtheorie, 1923, und Traumdeutung, 1924. Psychoanalyt. Verlag. — ALLERS: Psychologie des Geschlechtslebens. München: Reinhardt 1922. — ADLER: Über den nervösen Charakter, 3. Aufl., u. Praxis und Theorie der Individualpsychologie, 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1923. — BLOCH: Beiträge zur Ätiologie der Psychopathia sexualis. Dresden: Dohn 1902. — EULENBURG: Sadismus und Masochismus. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1911.

Der Name „Sadismus“ knüpft an den berüchtigten MARQUIS DE SADE an, dessen Greuelthaten während der französischen Revolution zu seiner Verhaftung durch die Jakobiner führten. In seinen Büchern, wie in der „Justine“, finden sich die wohl widerlichsten Schilderungen sexuell-grausamer Untaten. Den Begriff „Masochismus“ hat KRAFFT-EBING nach dem Namen des Schriftstellers SACHER-MASOCH geprägt, dessen Leben und dessen Romane Charakterzüge aufweisen, wie sie der Hörigkeit des Mannes und seiner gewollten Unterwerfung unter die starke Frau entsprechen. Die hierher gehörigen Erscheinungen haben in den letzten Dezennien die Öffentlichkeit häufig beschäftigt und gaben nicht selten den Gerichten und den Gerichtsärzten Anlaß, sich mit ihnen zu befassen. Der Ausdruck „passive und aktive Allogagnie“, den SCHRENCK-NOTZING gewählt hatte, deckt sich vollkommen mit den obigen Begriffen. In den Kulturen des Altertums, in geheimen Zirkeln der Gegenwart und auch vereinzelt finden wir die eine oder die andere dieser Perversionen. So wie bei den Anhängern der Homosexualität besteht auch bei den von der vorliegenden Perversion Ergriffenen die Neigung sich heimlich zusammenzufinden, um ihre Neigungen mit gegenseitiger Hilfe zu befriedigen. Die Prostitution spielt dabei eine große Rolle, weil die Prostituierten mit oder gegen ihren Willen sich den Wünschen der Sado-Masochisten anpassen, bald als sadistischer, bald als masochistischer Partner auftreten und meist über ein ganzes Lager von Peitschen, Riemen, Fesseln usw. verfügen. Auch unter dem Deckmantel der Massage oder des „strengen Unterrichts“ bieten sich nicht selten die Diener am Werk an.

Vielleicht häufiger als alle anderen Formen der Allogagnie findet man sadistische und masochistische *Phantasien*. Sie entstehen meist schon in der Kindheit, im 6. oder 7. Lebensjahre. Zuweilen sind es Märchen und Geschichten grausamen Inhalts, bei deren Anhören deutliche sexuelle Gefühle bemerkbar werden. Oft sind es Schläge, bei denen sexuelle Gefühle wachgerufen werden und die Phantasie mit Bildern des Schlagens oder des Geschlagenwerdens erfüllen. Zeichen der Sexualität, Lustgefühle, Erektionen, Masturbation sind bei diesen Fällen ziemlich weit in die Kindheit zurückreichend.

Es ist natürlich Sache der Terminologie, ob man Charakterzüge weitgehenden Gehorsams und der Dienstbeflissenheit ohne Beimengung sexueller Gefühle ebenfalls als masochistisch bezeichnen will. Ebenso ist es ein Akt der Willkür, die weibliche Lebensform durchgängig zum Masochismus zu rechnen, die männliche mit ihrer deutlicheren Aktivität in der Werbung und im Liebesverkehr als sadistisch zu bezeichnen. Ebensowenig können wir die Anschauung, die in der FREUDSchen Lehre wiederkehrt, als ob alle grausamen Akte Einzelner, Cäsarenwahn, Massenmörder, Brandstifter, und ganzer Völker dem Sadismus, Stigmatisierte und Hypnotisierte dem Masochismus zugehörten, als gerechtfertigt ansehen. Wo sich indessen der Sexualtrieb zu aggressiven oder dulddenden Attitüden gesellt, dort bildet er freilich eine gewaltige Verstärkung. So leicht es uns fällt, aus Phantasien und aus erotischen Tatbeständen, wie erotisch verknüpften Schlägen, Geschlagenwerden, Fesselungen, Vergewaltigungen, Lustmord, die *Zwangneurose der Allogagnie* zu erschließen, so schwer ist es bei Abwesenheit von Lustgefühlen manchmal aus Träumen, aus schlechten Gewohnheiten und Traditionen, aus Neigung zum Raufen und Prügeleien solchen Schluß zu ziehen. Die Neigung von Kindern und Erwachsenen, bei Greuelszenen anwesend zu sein, Tiere zu quälen, gruselige Geschichten anzuhören, stammt oft ausschließlich aus der Tendenz, eine als schwachmütig empfundene Weichheit durch ein Training zu beseitigen. Einen sicheren Schluß läßt dann immer eine psychologisch geführte Untersuchung der Gesamtpersönlichkeit zu.

Die Ausartungen des Sado-Masochismus gehören wohl zu den scheußlichsten Verirrungen. Und nur die ärztliche Pflicht vermag es über den Ekel wegzukommen und gerecht und objektiv zu bleiben bei der Anhörung oft der widerlichsten Situationen, die der Menscheng Geist ersinnen konnte. Beschmutzung in allen Varianten, Urinentleerung und Defäkation in alle möglichen Körperteile des Masochisten und des Opfers des Sadisten, in der Phantasie und in der Wirklichkeit, sind nicht gar so seltene Vorkommnisse. Es wird einem schwer, angesichts solch ausgesuchter Raffinements dieser Kranken ernst die Auffassung zu diskutieren, als ob angeborene Faktoren oder eine Störung der Drüsensfunktionen unmittelbar derartigen Ausdrucksformen zugrunde liegen könnten. Die psychische Bedingtheit solcher Extravaganzen ist so wenig von der Hand zu weisen, daß die folgenden Beweisstücke nahezu überflüssig werden. An diesen Erscheinungen zerschellt jeder Versuch einer biologischen, jeder sexuell-konstitutionellen, jeder kausal gerichteten und jeder naturwissenschaftlichen Theorie.

Dagegen wird jede Theorie der Perversionen mit jenen Feststellungen zu rechnen haben, die aus den psychologischen Untersuchungen stammen. In erster Linie mit der Tatsache, daß die vorliegenden sexuellen Sonderbarkeiten mit der Eigenart der Gesamtpersönlichkeit übereinstimmen. Einen richtigen Mitmenschen wird man bei diesem Typus wohl niemals finden. Es ist nicht bloß die erotische Frage, die in solchen Fällen mangelhaft gelöst erscheint, sondern auch die beiden anderen großen Lebensfragen, die der Gemeinschaft und die des Berufes, erscheinen in bedenklicher Weise einer Lösung entzogen. Ein gewisser Grad von Entmutigung, eine pessimistische Weltanschauung liegt

der Ausbildung der ganzen Persönlichkeit zugrunde und bewirkt, daß alle Leistungen aus einem Schwächegefühl und nicht aus einem Gefühl der Stärke abstammen. Mängel in der Verträglichkeit, in der Kameradschaft, in der Freundschaft, in der Geselligkeit sind immer wahrzunehmen und lassen sich bis in die Kindheit zurückverfolgen. Der verminderte Kontakt mit den Menschen ist eine Tatsache von so weittragender psychologischer Bedeutung, daß alle Erkenntnisse einer „Tiefenpsychologie“ oder einer „verstehenden Psychologie“ sie nicht erschöpfen können. Auch durch äußere Erfolge eines solchen Patienten, die oft aus anderen als den eigenen Kraftquellen herkommen, darf man sich nicht täuschen lassen. Ebenso findet sich gelegentlich übertriebener Familiensinn oder ausschließliche Hinneigung zu einem der Elternteile als Folge der ängstlichen und vorsichtigen Ausschaltung der übrigen menschlichen Gesellschaft.

Im Einklang mit dieser „Distanz zur Front des Lebens“ steht auch die Ausschaltung des normalen geschlechtlichen Partners und des normalen geschlechtlichen Verkehrs. Und die autobiographischen Äußerungen des Patienten, die immer bis in die Kindheit zurückreichen, verraten uns nicht, wie die Autoren meist annahmen, angeborene Triebrichtungen, sondern vielmehr ein altes, fehlerhaftes Training. Auch die normale Stellungnahme geht nur unter einem fortgesetzten Training vor sich, bei dem ununterbrochen Erlebnisse gesucht und die Phantasie beansprucht werden. Die Entwicklung zum Sadismus und Masochismus hat immer eine verständliche Vorgeschichte und geht unter mannigfachen Schwankungen vor sich. Nur das Ziel bleibt bestehen: die vorsichtige Ausschaltung und Entwertung der Norm. Innig damit verbunden ist der andauernde Versuch, sich gegen anfängliche Hemmungen abzuhärten, Anomalien oder auch Scheußlichkeiten liebzugewinnen und sie auszugestalten. So gestaltet sich mit der Zeit eine festgefügte Sicherung, eine Stütze und ein Rettungsbalken gegenüber der Norm, die über alles Maß zu gehen scheint. „In Flucht geschlagen, glaubt er zu jagen.“ Zu diesem Zwecke geht die Entwicklung der Perversion den der Gesamtpersönlichkeit einleuchtendsten Weg. Wie wenig Kausalität oder gar angeborene Triebanomalie in diesen Ausdrucksformen steckt, zeigen uns die häufigen fließenden Übergänge aus Sadismus in Masochismus, aus Homosexualität in Masochismus oder Sadismus. In jedem Menschen sind Züge von Trotz und Gehorsam, von Herrschsucht und Unterwerfung zu finden, die dem Streben nach Geltung dienen. So erklärt sich das gemeinsame Vorkommen von Sadismus und Masochismus auf der Fluchtseite des Perversen.

Als weiteren, sichergestellten Befund müssen wir anführen: frühzeitige sexuelle Erregungen bei Erlebnissen und Phantasien, die den Affekt der Angst auslösen. Es scheint mir eine nicht zu leugnende Tatsache zu sein, daß die Angst nicht bloß die Nervenbahnen des Herzens, des Darmes, der Blase, der Schweißdrüsen usw., sondern auch des Geschlechtsapparates erregen kann. Wie mir scheint, betrifft dieser Zusammenhang nur einen bestimmten Typus der Menschheit oder hat nur bei ihm eine deutliche Ausprägung. Vielleicht liegt hier ein Minderwertigkeitszeichen vor, wie ich ähnliche in meiner „Studie über Minderwertigkeit von Organen“ beschrieben habe. Die Plausibilität eines Zusammenhanges von Angst und Libido wird freilich den diesem Typus angehörigen Personen leichter einleuchten als anderen. Es ist aber eine starke Verlockung in diesem körperlich-seelischen Zusammenhang gelegen, sich in gefahrdrohende, verbotene Situationen zu begeben, sie in Wirklichkeit oder in der Phantasie heraufzubeschwören oder sich in eine Angstsituation eines anderen hineinzufühlen. Besonders ausgestaltet fand ich hierhergehörige Gedankengänge oft bei Mädchen, die sich gern die sexuelle Frauenrolle als ein Geschlagenwerden ausmalen, bei ihrer Phantasie verharren, der Verwirklichung aber unter allerlei

Vorwänden aus dem Wege gehen. Der Sexualtrieb kann durch eifrige Übung an alle möglichen äußeren Situationen und Ziele angeknüpft werden, sobald das normale Ziel aus Furcht vor Niederlagen ausgeschaltet wird. Die hier betonte Schwachmütigkeit bei Perversen wird man uns betreffs der Masochisten gern glauben. Wir müssen für sie auch einstehen bezüglich der Sadisten. Immer sind Kinder oder Wehrlose die Opfer, immer bewegt sich ihr Sexualwunsch in der Richtung des geringsten Widerstandes.

Die FREUDSche Schule und ihre Vorläufer haben eine große Neigung, den Sadismus biologisch, als konstitutionelle Triebkomponente, dem männlichen Sexualtrieb verwandt und zugehörig anzusehen, ebenso den Masochismus als mit dem weiblichen Sexualtrieb „gekoppelt“. Seit den Romantikern (BADER z. B.) und noch länger ist es ein häufig geübter Brauch, auch in der Wissenschaft — im Volke war dies immer der Fall — in ein neutrales Geschehen Macht Tendenzen oder Sexualbeziehungen hineinzudeuten, ohne das eigene Vorurteil, die eigenen „unbewußten“ Voraussetzungen ihrer Erwägungen zu verstehen: daß alle menschlichen Ausdrucksformen in einem sozialen Zusammenhang stehen, und daß im Seelenleben immer das Streben nach Macht, nach Geltung und Sicherheit irgendwie zum Ausdruck zu gelangen trachtet. In ihrem Sexualleben aber antworten die Menschen auf die stets drängende Frage einer Stellung zur menschlichen Gesellschaft, zum anderen Geschlecht und zur Frage ihrer eigenen Geltung, immer liegt im Sexualverhalten die Linie klar zutage, wie einer zur Anpassung, zur Geltung, zur Anerkennung, zur Überlegenheit und Sicherheit zu gelangen trachtet, wie er sein Wertgefühl innerhalb der Gesellschaft und sub specie aeternitatis zu steigern sucht.

Bei einer bewußten Erfassung dieser Tatsachen ergeben sich folgende Einblicke. Sadisten wie Masochisten (wie alle Perversen) bewegen sich auf der Linie der Schwachmütigen. Erstere suchen wenigstens den Schein der Macht, einer heimlichen, oft unbewußten Übermännlichkeit in einer Situation unbestrittener Überlegenheit. Den Masochisten finden wir beim überbetonten Bekenntnis seiner Schwäche.

Letzteres kann im menschlichen Seelenleben niemals Endergebnis, niemals einen Ruhepunkt bedeuten. Der Masochismus weist stets über sich hinaus, drängt zur Ausschaltung der Norm oder setzt sich in den Sadismus fort und ist eine Verquickung der Sexualität mit einem Gefühl der Erniedrigung, das Wert und Bedeutung der Sexualität zu fälschen trachtet, das aber Beruhigung darüber schafft, daß ernstere erotische Bindungen ausgeschlossen bleiben. Die Sehnsucht nach „Konfliktlosigkeit“ (SEIF) treibt sie auf diesen falschen Weg, das verminderte „Selbstwertgefühl und dessen Störungen“ (WEINMANN) erscheint in ihrer Perversion.

Aber selbst in dieser schwächlichsten Manifestation des Seelenlebens, die gelegentlich wie bei der Flagellation in Bußgedanken eine lächerliche Rechtfertigung sucht, im Masochismus, fehlt die kompensierende Linie nach aufwärts niemals. In ihr liegt aktiv abweichende Haltung gegen den Partner, dessen Stigmatisierung als Unterdrücker, Peiniger, Besudler offen zutage, immer auch Anklage und Verurteilung der Unterdrückung in der Kindheit, der Natur und der menschlichen Gesellschaft, die solche Mängel und Pein zulassen. Regelmäßig findet man auch kritisches, herabsetzendes Verhalten gegen die anderen und Tendenz zur Isolierung. Die Kompensation geht also in die Richtung einer Gehässigkeit.

Die aus der Psychologie fließende Menschenkenntnis setzt uns bald in die Lage, eine weitere Kompensation ausfindig zu machen, derentwillen der Masochismus unmittelbar als scheinbare Machtposition erfaßt und „fixiert“ wird.

Der Partner verfällt nämlich dem Diktat des Masochisten und teilt sich mit ihm in der unsozialen, oft widerlichen Rolle.

Nun müssen wir aber auch der Versuche gedenken, die von anderer Seite gemacht wurden, um dem Rätsel Sadismus-Masochismus auf die Spur zu kommen, und damit allen anderen Perversionen. Am bekanntesten ist die aus der französischen Schule stammende Anschauung von der „Fixierung kindlicher sexueller Erlebnisse“. So verlockend sie auch erscheint, sie scheitert an der Frage, warum gerade dieses eine Erlebnis, nicht andere fixiert wurde. Oder, wie WEXBERG sagt: ein Kind, das derartige Erlebnisse fixiert und ausgestaltet, ist bereits neurotisch und zeigt im weiteren nur die Ausgestaltung zur Neurose.

FREUDS Hypothese, alle nervösen Erscheinungen, die Neurosen inbegriffen, seien Regressionen auf ein früheres biologisches Stadium der Sexuallibido, bezieht seine Kraft aus einem geschichtlichen oder physikalischen Vergleich: Zurückfluten einer Kraft (Libido) bei einem Hindernis (aktuellem Konflikt). Dabei werden, wie der Autor findet, alte Phasen der Libidoentwicklung (oder deren sexuelle, konstitutionellen Komponenten) neu belebt. Derartige Komponenten findet er als Sadismus und Masochismus auch.

Demgegenüber sind folgende Einwände gestattet: 1. Da jede Entwicklung in jeder Phase Gegenwart und Zukunft spiegelt, kann von einer Regression im Sinne FREUDS überhaupt nie die Rede sein. Es wäre sonst jeder psychische Akt Regression, da er immer auf Erfahrungen der Vergangenheit zurückgreift. 2. Eine Mischung von Aktivität und Passivität findet sich zu allen Zeiten in der menschlichen Seele und in allen Geschichtsperioden. Das Erleidenwollen (um später einen Vorteil zu gewinnen) liegt dem menschlichen Seelenleben, das mit Voraussicht begabt ist, ungemein nahe. Der starke Ausbau letzterer Neigung ist nur im Gefühl der Minderwertigkeit denkbar. 3. Die „Phasen“ der Libidoentwicklung sind ganz an die äußeren Umstände gebunden und sind ihnen so sehr konform, daß man feststellen kann, es gibt keine andere erotische Bindung und Lustsuche als die den äußeren Umständen und dem mangelhaft entwickelten Sexualtrieb entsprechende. Die Frage also, wie ein Kind zu einer Perversion kommt, läßt die Antwort zu: durch die Umstände. Wichtiger für die Neurosenpsychologie ist die Frage: warum bleibt einer bei seiner Perversion? Könnte es nicht sein, weil er bei einer normalen Lösung eine Niederlage befürchtet? Weil er fürchtet, nicht geliebt zu werden?

Die Allogagnie ist, wie wir hervorhoben, eine Ausdrucksform des starken Minderwertigkeitsgefühls und seiner irregeleiteten Kompensationen. Der Sadist ist der „triumphierende Besiegte“, der Masochist der geschlagene Sieger. Die äußere Situation der Allogagnie ist stets mit ängstlicher Aufregung, mit Gruseln und Furcht verknüpft. Der Sadist hilft dabei nach, indem er sich mit seinem Opfer identifiziert. Bei meinen Patienten konnte ich immer nachweisen, daß sich bei ihnen Angst und Aufregung anders oder sicher mehr wie bei anderen mit Sexualaufregung verknüpft. Dieser Typus ist es, der im Falle weitgehender Entmutigung der normalen Lösung der erotischen Frage ausweicht und seine Sexualerregung unter mildernden Umständen erzwingt, in gefahrlosen oder gefahrlos scheinenden Situationen, unter Vermeidung realer Gefahren, unter Arrangement der Angst in der Phantasie oder wie im Spiel. Begünstigt wird die Hinneigung zum Sadismus bei Kindern, die unter starkem Druck aufgewachsen sind und ein besseres Los anderer Kinder nicht vertragen können.

So sind auch wir, freilich in anderer Bedeutung, bis zu einem organischen Substrat vorgedrungen.

Die Therapie der Allogagnie ist eine schwierige Aufgabe. Sie wird, kurz gesagt, mit der individuellen Schablone des Minderwertigkeitsgefühls und der

Schablone der Kompensationen zu rechnen haben, um sie zu zerstören. Sie wird sich aber auch heftig zu bemühen haben, um die Behebung der eigenartigen Hypnose, die dem Patienten den Zusammenhang von Angsterweckung und Sexualerregung immer stärker trainieren läßt und ihm seine Eigenart als eine natürliche und deshalb unzerstörbare erscheinen läßt, während doch unser Kulturleben auf Schritt und Tritt die Ablösung und Umwandlung „natürlicher“ Ausdrucksformen zugunsten gesellschaftlicher mit Erfolg erzwingt. Ohne Ermutigung des Patienten ist jeder Erfolg ausgeschlossen.

Auch die Jurisprudenz wird diesen Auffassungen Rechnung tragen und in Fällen von Strafbarkeit auf humane Überwachung und Heilung beantragen müssen.

## 2. Fetischismus.

### Zusammenfassende Darstellungen.

Wie S. 887: KRAFFT-EBING, HAVELOCK ELLIS, BLOCH, ALLERS, FREUD.

Nach allen obigen Feststellungen bezüglich der Perversionen können wir uns nun kurz fassen. Das Charakteristische des Fetischismus wurde stets in der Überwertung eines Gegenstandes oder eines Körperteiles gesucht, der in der Norm der Erotik eine geringere Rolle spielt. Bei dieser Neigung kann alles und jedes zum Liebesobjekt emporgezaubert werden. Am häufigsten findet man als Gegenstände der Verehrung Anteile von Kleidungsstücken und Gebrauchsgegenständen. Aber auch die Überbetonung von Körperteilen, des Fußes, der Hand, der Augen, der Beine, der Linie des Busens usw. sind ungemein häufig und, wie man sieht, der menschlichen Liebesbeziehung nicht sehr fremd. Vielleicht hat jeder Liebende einen Fetisch (Augen, Haare, Gestalt), der nur deswegen nicht als absonderlich auffällt, weil er bei vielen zu finden ist und meist die Norm der Erotik nicht stört, sie nur begleitet oder steigert. So der Fetischismus derber Worte oder der Spiegelfetischismus, eines Parfüms usw. So wirken auf manche auch Verkrüppelungen, lasterhafte Personen, fremde Rassen und untergeordnete Personen.

Die Erklärungen der Autoren enden meist an dem Punkte, wo die soziale Bedeutung dieser Perversion beginnt. Die meisten betonten das Steckenbleiben in einer die Norm vorbereitenden oder begleitenden Phase. Man stellte ferner Psychopathie, Degeneration oder, wie die Psychoanalyse, eine sexuelle Konstitution samt Konflikten fest. Uns scheint der Gesichtspunkt wichtiger, was bei der Gelegenheit des Fetischismus geschieht. Da ergibt sich nun, daß durch die Verschiebung des sexuellen Akzents auf den Fetisch der Geschlechtspartner eine Herabsetzung erfährt, entwertet wird. Nicht mehr die Person, sondern ein oft ganz nebensächliches Detail erhält sexuellen Rang und Würde. Der Kampf der Geschlechter um ihre Überlegenheit zeigt auch im Fetischismus seine listigen Züge, bringt den Perversen in eine stärkere Abhängigkeit vom Nebensächlichen, in eine geringere von seinem Partner und endet mit einer Milderung seiner Furcht und seines Schwächegefühls gegenüber dem anderen Geschlecht. Der Fetischismus ist wie alle anderen Perversionen Ausdrucksform eines Minderwertigkeitsgefühls, das sich in einer irrigen aber durch persönliche Erfahrungen und Training geleiteten Richtung zu kompensieren versucht.

Eine Verbindung des Fetischismus mit allen anderen Perversionen, mit Neurosen und kriminellen Neigungen, ist von diesem Aussichtsunkte leicht zu verstehen.

Ebenso ist es nicht verwunderlich, daß der Fetischismus vorwiegend bei visuellen Typen zu finden ist.

Die gleichen Wahrnehmungen können wir beim

### 3. Exhibitionismus

machen, dessen passive Abartung, also eine noch stärkere Ausdrucksform der Entmutigung in der Perversion des *Voyeurs* zu finden ist.

#### Zusammenfassende Darstellungen.

MOLL: in Eulenburgs Enzyklopädie 1908. — CRAMER: Die Beziehungen des Exhibitionismus zum Strafgesetz. Ärztl. Sachverst.-Zeit., Berlin 1897, S. 233. — BOISSIER u. LA-CHAUSE: Perversions sexuelles à forme obsédante. Arch. de neurol. 1893, Okt. — KRAFFT-EBING: Psychopathia sexualis. 13. Aufl. Stuttgart: Enke 1907. — REIMANN: Exhibitionismus eines nicht erweislich Geisteskranken. Zeitschr. f. Medizinalbeamte u. Krankenhaus-ärzte, Berlin 1898.

Den Begriff „Exhibitionismus“ führte im Jahre 1877 LASÉGUE in die Wissenschaft von den Perversionen ein. Er umfaßt sexuelle Ausartungen, bei denen in schamverletzenden Entblößungen sexuelle Befriedigung gesucht und gefunden wird. Beide sind visuelle Typen, die über das Zeigen und Schauen in der Erotik nicht hinausgekommen sind oder zumindestens diese Neigung gegenüber der Norm allzustark akzentuieren. Die Schwachmütigkeit und geringere Aktivität dieser Personen wird man auch in ihren übrigen Lebensbeziehungen leicht wahrnehmen können. Doch ist nicht ausgeschlossen, daß sie gegen Schwächere oft die Tyrannen spielen. Im Exhibitionismus steckt immer auch der Kampf gegen die Normen der Gesellschaft und die Neigung, durch Entblößungen der eigenen Person Kinder zu erschrecken und zu verderben, durch Entblößung anderer diese herabzusetzen, weist dieser Perversion einen Platz dicht neben dem Sadismus an.

Bei Kindern, die sich im Aufruhr gegen ihre Erzieher befinden, kann man oft in der Phase des Suchens nach der Geschlechtsrolle und später weitgehende exhibitionistische Bewegungen und Akte beobachten. Mit Unrecht nur könnte man bei derartigen Entwicklungen von Perversionsneigung sprechen. Denn nichts ist dem Kinde so unzugänglich, ist auch unter so schwere Bedrohung und Strafe gestellt, als die Norm der Geschlechtsbeziehung Erwachsener. Was infolgedessen übrig bleibt an erotischer Betätigung wird immer dem unbefangenen Betrachter analog einer Perversion erscheinen.

In gleichem Sinne erscheinen uns die exhibitionistischen Gelüste Unzurechnungsfähiger, während ein solcher Zug, wohl eingeordnet dem erotischen Erlebnis, als der Norm entsprechend erscheint. Bei Manie, Schizophrenie, progressiver Paralyse, Alkoholismus und Altersdemenz findet man oft infolge Wegfalls der Hemmungen des Schamgefühls, wohl auch infolge der Schwachmütigkeit, die zumeist Irrwegen der menschlichen Seele zugrunde liegt, den Exhibitionismus als vorwiegende, äußerste Leistung der Erotik. Damit im Einklang finden wir verstärkte Äußerungen der Schau- und Zeigelust bei annähernd Normalen und innerhalb normaler Erotik, z. B. Spiegelung, infolge von mangelhaftem Selbstvertrauen als Zwang zur Demonstration.

Eine Therapie dieser Perversion hat immer auch neben einem Training in normaler Richtung eine Umwandlung der ganzen Persönlichkeit zu erstreben in der Richtung auf eine mutigere Stellungnahme zum Leben und zur Gesellschaft. Die suggestive Beeinflussung in diesem Sinne durch Kuren anderer Art ist insbesondere in leichteren Fällen im Bereich der Möglichkeit gelegen.

Als eine äußerste Form der Entmutigung und Verzweiflung an erotischen Möglichkeiten finden wir

#### 4. Sodomie.

##### Zusammenfassende Darstellungen.

HABERDA: in Casper-Limans Handbuch der gerichtl. Medizin. — MASCHKA: Handbuch der gerichtl. Medizin.

die Ausübung des Geschlechtsaktes mit Tieren, bei der die Ausschaltung des menschlichen Partners sich bis zum entwerteten Partner in Tiergestalt versteigt. Zwangslagen und Isolation können nach vorhergehendem gedanklichen und Gefühlstraining in perverser Richtung, nach Abhärtung also, diesen Irrweg erleichtern. Ebenso ausschließlicher Umgang mit gewissen Tieren. Imbezillität mit dem ihr anhaftenden Mangel menschlichen Gemeinschaftsgefühls kann solche Neigungen fördern.

#### 5. Nekrophilie.

##### Zusammenfassende Darstellungen.

A. MOLL: Eulenburs Enzyklopädie — Epaulard, Vampirisme, Lyon, A. Storck et Co. 1902.

Auch bei dieser Perversion, bei der der Geschlechtsakt von Männern an toten Frauen verübt wird, läßt sich als Motiv der Hang nach völliger Wehrlosigkeit des Partners feststellen. Voraussetzung hierfür ist der Verlust des Glaubens an die eigene erotische Wirkung bei erhaltenem Geschlechtstrieb und der weitgehende Verzicht auf Gemeinschaft im Sexualgenuß. Fördernd wirkt bei diesen lebensfeigen Männern auch noch das beruhigende Gefühl mangelnder Verpflichtungen und Folgen. Die Anziehungskraft dieser Perversion liegt in dem leicht erreichbaren Gefühl der unumschränkten Herrschaft über den toten Partner.

Von hier aus ergibt sich ein Einblick in die Psychologie des Lustmörders, dessen erotische Befriedigung daran geknüpft ist, daß er als Herr über Leben und Tod, als ein Gott in der Karikatur, die Wehrlosigkeit seines Opfers genießt. Die psychologische Nähe zum Sadismus ist auffallend genug.

# Sexualneurasthenie.

Von

**ALFRED ADLER**

Wien.

## Zusammenfassende Darstellungen.

ELLIS, H.: Die Funktionsstörungen des Sexuallebens. Handb. f. Sexualwissensch., herausg. v. A. MOLL. 7. Hauptabschnitt. Leipzig 1912. — ROHLEDER, H.: Die Funktionsstörungen der Zeugung. 2. Aufl. — FREUD, S.: Beiträge aus der Psychologie des Sexuallebens. Zur Einführung des Narzißmus. Ges. Werke, Psychoanalyt. Verlag 1924. — LÖWENFELD: Über sexuelle Konstitution. Wiesbaden 1911. — ALLERS, R.: Psychologie des Geschlechtslebens, aus Handb. d. vergl. Psychol. München: Reinhardt 1922. — ADLER: Über den nervösen Charakter. 3. Aufl. München 1924, und die bekannten Lehrbücher der Nervenkrankheiten.

Name und Abgrenzung stammen von BEARD. Die für die Neurasthenie durch lange Zeit festgehaltene Definition findet sich bei KRAFFT-EBING wieder: „Reizbare Schwäche der Nervenfunktion im Bereiche des Sexuellen.“ Auch die andern Autoren sind über diese Definition nicht hinausgekommen, sofern sie die sexuelle Neurasthenie als selbständige Krankheit abgrenzen wollten.

Zur *Ätiologie* dieses Symptomenkomplexes findet man in der älteren Literatur wenig befriedigende Hinweise. Die Annahme einer neuropathischen Anlage deutet wenigstens auf eine Zusammenhangsbetrachtung, indem sie andere Seelenerscheinungen gleichzeitig in den Kreis der Erwägung zieht. Freilich nicht ohne das Problem in das Dunkel der allgemeinen menschlichen Degeneration zu verschieben. Noch weniger überzeugend wirken Angaben über Masturbation, Exzesse in venere, über abnormen Geschlechtsverkehr, Coitus interruptus, sexuelle Abstinenz, vorausgegangene Gonorrhoe und Gemütseregungen. Alle diese als ätiologisch behandelten Faktoren lassen zumeist ihre Bedeutung als Symptome oder als Begleiterscheinungen erkennen, denn wer „sexuelle Neurasthenie“ im Zusammenhang mit diesen Erscheinungen erwirbt, ist schon vorher neurotisch gewesen.

Der *Symptomenkomplex* der unter diesem Titel abgehandelten Erkrankung betrifft Schwäche der Erektion, Ausfall der Ejaculation, gehäufte Pollutionen im Schlafe, Pollutionen lange oder kurze Zeit vor der Kohabitation, Ejaculatio praecox, Impotenz, Spermatorrhöe, lang andauernde Erektionen, schmerzhaft empfindliche Glans, Schmerzen in der Harnröhre, bei Frauen Pollutionen im Wachen und im Schlafe, Frigidität und Vaginismus, bei beiden Masturbationszwang. Manche Autoren sind geneigt, alle Formen von Perversion zur sexuellen Neurasthenie zu rechnen.

Der Verlauf aller dieser Erscheinungen, die entweder bald oder auch spät nach der Pubertät in Erscheinung treten, ist, abgesehen von gelegentlichem

Auftreten, meist langwierig. Das Leiden trotzzt zumeist allen medikamentösen, hydropathischen und endokrinologischen Kuren, ist aber unter allen Umständen psychischen Beeinflussungen zugänglich. Um ein Verständnis dieser Leiden zu erlangen, wird es sich lohnen, sie alle unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt zu bringen und festzustellen, daß alle sexuellen Neurastheniker ein im ganzen auffälliges Vorleben aufweisen. Als dessen entscheidendes Endergebnis läßt sich entnehmen, daß sie durch eine ungeeignete Stellungnahme zum Leben für die Liebe mangelhaft vorbereitet erscheinen. Auch in ihren anderen Lebensbeziehungen zeigt sich dieser Mangel, manchmal freilich nicht mit so auffallender Deutlichkeit. Immer handelt es sich um Menschen, die seit der Kindheit durch ihre seelische Überempfindlichkeit auffallen. Aus ihrem Charakterbild ragen Züge von Ehrgeiz, Eitelkeit, Ungeduld, Vorsicht und Ängstlichkeit stark hervor. Sie zeichnen sich durch kritische Neigungen, pessimistische Grundanschauungen aus, haben ihren Lebenskreis meist auffallend eingeschränkt und neigen zu einem Leben in Isolierung. Stimmungswechsel deuten auf ihre Schwäche, frohe Laune und Lebensmut festhalten zu können. Ihre von Zeit zu Zeit („periodisch“ nennen es die Autoren) durchbrechende Lebensfreude ist immer forciert und als Kompensationsversuch eines Minderwertigkeitsgefühls zu verstehen. KRETSCHMARS Versuch, Menschen mit dieser Verhaltensweise als „Pykniker“ von „Schizoiden“ abzutrennen, ist unzulänglich, da er den gemeinsamen Untergrund, das gemeinsame Minderwertigkeitsgefühl und den daraus entspringenden nervösen Charakter übersieht oder zu leicht nimmt. Übrigens kommt es im Leben nie darauf an, was einer mitbringt, sondern was er daraus macht.

Bei diesem weitverbreiteten Typus von Menschen ist das Zutrauen in die eigene Kraft vermindert oder geschwunden. Die Stimmungslage, die daraus entspringt, und ihre Folgen lassen sich nicht materiell begründen, sondern nur psychologisch begreifen. Dies um so mehr, als uns Heilerfolge mit allen möglichen Mitteln, vor allem aber die Einsicht in den tieferen Zusammenhang und die großen, auf Ermutigung gerichteten Vorzüge der individualpsychologischen Behandlung davon überzeugen können, daß diese Übel nicht kausal begründet sind, sondern in einer irrtümlichen Haltung zum Leben wurzeln.

Unsere Erfahrungen zwingen uns, das Verständnis für jede der abnormen sexuellen Ausdrucksweisen *aus dem Verständnis des ganzen Menschen* herzuleiten, nicht etwa umgekehrt, wie es die FREUDSche Psychoanalyse lehrt. Man soll aber nicht übersehen, daß manche der oben genannten Leiden aus eingewurzelten Technizismen erwachsen, für die aus der Phantasie die erleichternde Grundlage geschaffen wurde wie beispielsweise bei Pollutionen und Ejaculatio præcox. Andere wieder, wie insbesondere Parästhesien, Hyperästhesien, schmerzhaftes Sensationen und Spermatorrhöe scheinen nach meinen Erfahrungen mit frustrierten Erregungen und protrahiertem Coitus und ebensolcher Onanie im Zusammenhang zu stehen. Ich habe einige solcher Fälle beobachtet, bei denen bei solchem Abusus größere oder kleinere Blutungen aus der Harnröhre auf einen Reizzustand in der hinteren Harnröhre schließen ließen. Auch für gehäufte und lang andauernde Erektionen besteht dieses Verdachtsmoment, das von andern Autoren auch als Erklärung der Ejaculatio præcox herangezogen wurde. Man soll aber in diesen Fällen immer auch an unterstützende oder grundlegende psychische Zusammenhänge denken, wie bei Ejaculatio præcox, bei der ich immer Hinweise auf nervöse Ungeduld und auf die Furcht vor einer intensiveren Bindung fand. Letzteres im Zusammenhang mit Furcht vor Nachkommenschaft konnte ich auch bei Mangel des Orgasmus und der Ejaculation beobachten.

Gehäufte Pollutionen und Zwangsmasturbation nach der Pubertät deuten in erster Linie auf Furcht vor der Frau; wir finden darin die erotische Ausdrucks-

form des Isolierten. In der Literatur finden sich gelegentlich Annahmen, als ob die letzte Ursache für solche Erscheinungen die Verliebtheit in den eigenen Körper, der Narcissismus (NÄECKE) wäre. In Wirklichkeit ist diese Verliebtheit sekundär, Notprodukt, und kommt durch Ausschaltung anderer Sexualobjekte zustande. — Der gleichen Sexualformen können, wenn sie Beunruhigung stiften, einen Wink für den Arzt bedeuten, durch sein Machtwort doch dem Zaudern des Patienten ein Ende zu machen und ihm den Sexualverkehr zu befehlen. Es tritt die Absicht zutage, sich um die Verantwortlichkeit herumzudrücken.

Nebenbei: den Verkehr mit Prostituierten raten wir abzulehnen. Der Patient muß für honette weibliche Gesellschaft und für die Liebe erzogen werden. Der billige und feige Ausweg in die Prostitution erschwert diese richtige Lösung und leistet dem Minderwertigkeitsgefühl Vorschub.

*Vaginismus*, schmerzhafter Krampf der Scheidenmuskulatur, ist der körperliche Ausdruck für ein „Nein“! Die individualpsychologische Untersuchung ergibt in solchen Fällen Isolierungstendenzen, Abneigung gegen die Frauenrolle, die nicht über die Vorbereitungen hinaus gediehen ist, Furcht vor Verlust an Eigenwert, vor Herabsetzungen und Enttäuschungen. Brüskes Auftreten des Mannes und Schmerzen bei Kohabitationsversuchen, auch kleine Verletzungen am Scheideneingang können bei seelisch disponierten Frauen den Krampf auslösen oder steigern. Gelegentlich kann eine absonderliche Festigkeit des Hymens als auslösendes Moment in Betracht kommen.

Bei Vaginismus als auch bei *Frigidität* kann die Klitorisempfindlichkeit, meist als Überbleibsel masturbatorischer Ansprechbarkeit, erhalten sein. Immer ist die Geschlechtskälte ein Zeichen von Leidenschaftslosigkeit gegenüber einem bestimmten Manne oder gegenüber allen Männern. Frigide Frauen „gehen nicht mit“. Die seelischen Ursachen sind die gleichen wie bei Vaginismus. Nur daß letzterer eine Defensive darstellt, Frigidität eine passive Resistenz. Man wird bei „kalten Frauen“ auch in ihren sonstigen Lebensbeziehungen eine äußerliche Fügsamkeit finden, ein Geschehenlassen. Die Kälte kann von Anfang an bestehen. Sie kann aber auch bei eintretenden Enttäuschungen auf eine Zeit normalen Geschlechtsgenusses folgen. Die Befriedigung bei Verkehr mit einem andern Mann wird wesentlich gefördert durch die stürmische Absicht, die mangelhafte Eignung des früheren Partners zu erweisen.

Die Feststellungen der Individualpsychologie<sup>1)</sup>, vor allem ihre Nachweise über *nervöse Symptome als Ausdrucksformen* haben zum Verständnis der Psychoseurosen viel beigetragen, soviel, daß sich heute keine neurologische Schule und kein praktizierender Arzt an neurologische Probleme heranwagen kann, ohne zu den individualpsychologischen Anschauungen Stellung genommen zu haben.

Es ist ein irreparabler Fehler Symptome aus ihrem naturgegebenen Zusammenhang zu reißen und isoliert zu betrachten. Ein solcher, derzeit in der Neurosenpsychologie noch allgemein geübter Vorgang gleicht dem Beginnen, aus einer Melodie eine Note herauszuholen und einzeln zu betrachten. Für das Verständnis nervöser Erscheinungen ist ihr *gesellschaftlich gegebener und sich gesellschaftlich auswirkender Zusammenhang* strenge im Auge zu behalten.

Deshalb ist die wichtigste Frage bei allen nervösen Symptomen, die also jeder organischen Grundlage entbehren: *was geschieht bei der Gelegenheit?* Die Antwort im Falle der psychischen Impotenz lautet: *die sexuelle Bindung wird ausgeschaltet*. Frägt man den Leidenden nach seinen Absichten, so wird man hören, was jedes Lebewesen im Sinne trägt. Frägt man aber nach den *Gegengründen*,

<sup>1)</sup> ADLER: Praxis und Theorie der Individualpsychologie. 2. Aufl. München: J. F. Bergmann; ferner Zeitschrift für Individualpsychologie, Verlag Wien VI, Joanellig. 6, 3 Jahrgänge.

so vernimmt man mehr als man sonst zu hören erwartet. Furcht vor Geschlechtskrankheiten, die schlechten „gegenwärtigen“ Verhältnisse, Bedenken ein unschuldiges Mädchen zu verführen, einer Verführerin zum Opfer zu fallen, — diese und hundert andere, an sich diskutabile Gründe bilden die vorderste Reihe der Sicherungen, gegen die sich die Dialektik des Arztes als kraftlos erweist, solange er nicht unseren Standpunkt einnimmt: *Geschlechtsverkehr ohne Liebe ist eine Unart*, die Liebe ist das einzige sichere Mittel gegen Geschlechtskrankheiten, sie verhindert auch die andern schädlichen Folgen. Es kann nicht Aufgabe des Arztes sein, zu einer Unart zu erziehen, auch wenn er sie derzeit nicht aus der Welt zu schaffen vermag.

Nach dieser Erledigung gerät man auf die zweite Front der Sicherungen: *die Furcht vor Blamage*. Nach den landläufigen Grundsätzen der vereinfachten Menschenkenntnis („wer zuviel beweist, beweist zu wenig“ usw.) stellt man die Sachlage richtig: diese Furcht vor einer Niederlage stellt ein viel bedeutsameres Motiv dar als die früher genannten. Sie ist so eigentlich der Provokateur der anderen Sicherungen. Solange sie besteht, ist der sexuelle Elan soweit ausgeschlossen, daß Wünsche, Gefühle und — Worte gar keine Bedeutung haben.

Ist demnach die individualpsychologische Auffassung, *der Impotenz liege ein Minderwertigkeitsgefühl zugrunde*, als erklärendes Prinzip über jeden Zweifel erhaben, insbesondere da sie auch therapeutisch einen unvergleichlich sicheren Standpunkt bietet, — so wird unsere Überzeugung (der Impotenz liege ein Minderwertigkeitsgefühl zugrunde) unerschütterlich, sobald wir nun wahrnehmen können, unserem Verdacht vorsichtig Folge leistend, daß die Impotenz als Krankheit überhaupt nur bei Menschen auftritt, die auch sonst in ihrem Leben die *zögernde Attitude* aufweisen und mit gebremster Aktivität leben, sich gleichzeitig aber auch die höchsten Ziele stecken und zu einer Synthese gelangen: jeder Entscheidung auszuweichen, da sie gegen sie fallen könnte.

Eine solche Lebensform zeigt sich in einfachster Weise darin, daß mancherlei begonnen, aber nie etwas vollendet wird, daß der Anschluß an die Menschen mangelhaft und schwer sich vollzieht, und daß die Liebesbeziehungen immer nur mangelhaft gedeihen.

Ich habe für alle Verhinderungen, Lähmungen, Hemmungen und Symptome der Neurosen, die der Lösung der Lebensaufgaben hindernd oder erschwerend im Wege stehen, gezeigt, daß sich, wenn man von ihnen gänzlich absieht, aus der richtig erkannten Persönlichkeit des Patienten eine ganze Reihe von Gedankengängen, Haltungen und Ausdrucksformen finden lassen, aus denen die gleichen Verhinderungen hervorgehen könnten wie aus den Symptomen. Nur daß diesen seelischen Bewegungen die Konsequenz abgeht, daß sie zu keiner dezidierten Haltung, zu keiner entschlossenen Bewegung führen. Aber anstelle dieser zu erwartenden Konsequenz tritt das Symptom, in unserem Falle die Impotenz ein. Es ist, als ob durch die erwähnten seelischen Abhaltungen der nötige Elan geschwächt würde, als ob dem sehnlichst gewünschten Ziel der Sexualbefriedigung eine Anzahl von Gegenständen im Wege stünden.

Aber diese Gegenstände und das ihrer Stärke entsprechende Symptom sind durchaus nicht Zufälligkeiten, Gedankenlosigkeiten oder grundlose Schwächen. Sondern sie sind erwachsen aus der Schwachmütigkeit der ganzen Persönlichkeit, deren Endabsicht nach einer reibungslosen Überlegenheit, zumindestens nach einem Zustand „absoluter Konfliktlosigkeit“ gerichtet ist<sup>1)</sup>. In der sexuellen Impotenz zeigt sich die Schwachmütigkeit des Patienten auf einer der Haupt-

<sup>1)</sup> SEIF, L.: Das Ziel der Konfliktlosigkeit. Internat. Zeitschr. f. Individualpsychol. Jg. 2.

linien des Lebens materialisiert, der Kranke weicht der Aggression aus, die er selbst sehnlichst wünscht, und während die Sprache des Mundes, während seine Gedanken und Wünsche seiner Sehnsucht Ausdruck verleihen, spricht sein Körper, sein Sexualorgan, eine andere Sprache, zeigen letztere die Ausdrucksform seiner Feigheit.

So erklärt sich auch die oft wechselvolle Gestaltung der Impotenz im Leben des Kranken. Unter gewissen, mildernden Bedingungen gelingt der Geschlechtsverkehr. So bei liebevollem, hilfsbereitem Entgegenkommen, bei Wegfall aller Konsequenzen, mit untergeordneten, niedriger stehenden Personen, mit jugendlichen, mit alten Frauen, unter Zuhilfenahme von körperlichen und seelischen Reizmitteln, nach freundlichem, geduldigem Zuspruch des Partners, in der Zeit bis zur Erwerbung einer Geschlechtskrankheit, bis zu einer Enttäuschung, nach Zuspruch des Arztes, nach Einnahme von Alkohol oder eines Medikamentes, bei Anwendung eines äußerlichen Reizmittels usw. Wieviel Spielraum dabei der Suggestibilität des Patienten, seiner Leichtgläubigkeit gegeben ist, geht auch daraus hervor, daß alle diese erleichternden Bedingungen ebenso oft versagen als nützen.

So ist es aber auch verständlich, daß die mannigfachsten Einwirkungen gelegentlich Erfolg haben und den Arzt wie den Patienten verleiten an die Richtigkeit seiner Anschauung zu glauben. In der Tat ist es die vorübergehende oder dauernde Hebung des Mutes, gleichviel ob mit oder ohne Wissen des Arztes, der der Erfolg zuzuschreiben ist.

Immer jedoch wird man bei der psychischen Untersuchung dieser Patienten feststellen können, daß ihnen der Kontakt mit andern Menschen in jeder Richtung schlecht gelingt. Sie sind keine richtigen Mitmenschen, ihr Interesse für die gegenwärtige und künftige Gesellschaft ist ziemlich gering. Es scheint die natürliche Konsequenz ihrer Lebensanschauung, daß „ihr Samen ausgerottet wird“, — wenn sie ihre Stellungnahme nicht ändern.

**Physiologie und Pathologie  
der Entwicklung, des Wachstums  
und der Regeneration.**

# Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie.

Von

**ROBERT RÖSSLE**

Basel.

Mit 17 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

ARON, H.: Biochemie des Wachstums. Jena: G. Fischer 1913. — CORNING, H. K.: Entwicklungsgeschichte. 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1925. — DRIESCH, HANS: Die organischen Regulationen. Leipzig: W. Engelmann 1901. — DRIESCH, HANS: Die Physiologie der tierischen Form. *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 5. 1906. — DRIESCH, HANS: Der Begriff der organischen Form. *Abh. z. theoret. Biol.* 1919, H. 3. Berlin: Gebr. Bornträger. — ERNST, P.: Pathologie der Zelle. *Handb. d. Allg. Pathol. von Krehl-Marchand*, 3. Bd. I. Ab. Leipzig: Hirzel. 1915. — ERDMANN, RHODA: Quantitative Analyse der Zellbestandteile bei normalem, experimentell verändertem und pathologischem Wachstum. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. von MERKEL-BONNET*, Bd. 20. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1911. — FISCHEL, A.: Die Bedeutung der entwicklungsmechanischen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. *Roux' Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmech. d. Organismen* 1912, H. 16. — FRIEDENTHAL, H.: Allgemeine und spezielle Physiologie des Menschenwachstums. Berlin: Julius Springer 1914. — GURWITSCH, AL.: Vorlesungen über allgemeine Histologie. Jena: G. Fischer 1913. — HERBST, C.: Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901. — HERTWIG, O.: Allgemeine Biologie. 4. Aufl. Jena: G. Fischer 1913. — KEIBEL u. MALL: *Handb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen*. Leipzig: S. Hirzel 1911. — KORSCHMELT, E.: *Lebensdauer, Altern und Tod*. 3. Aufl. Jena: G. Fischer 1924. — MINOT, CHARLES S.: *The Problem of Age, Growth and Death*. New York u. London 1908. — MINOT, CHARLES S.: *Moderne Probleme der Biologie*. Jena: G. Fischer 1913. — PETERSEN, HANS: *Histologie und mikroskopische Anatomie*. München: J. F. Bergmann 1922, 1924. — PFAUNDLER, M. v.: *Biologisches und Allgemeinpathologisches über die frühen Entwicklungsstufen*. *Handb. d. Kinderheilk. von Pfaunder u. Schlossmann*. 3. Aufl. Bd. I. Leipzig: F. C. W. Vogel 1923. — RHUMBLER, R.: *Das Protoplasma als physikalisches System*. *Ergebn. d. Physiol. von Asher-Spiro* Jg. 14. 1914. — RHUMBLER, R.: *Wachstum tierischer Körper*, in *Handwörterb. d. Naturwiss.* Bd. X, S. 364. Jena: G. Fischer 1915. — RÖSSLE, R.: *Wachstum und Altern. Zur Physiologie und Pathologie der postfötalen Entwicklung*. München: J. F. Bergmann 1923. — ROUX, WILH.: *Die Entwicklungsmechanik*. *Roux' Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmech.*, H. 1. Leipzig: W. Engelmann 1905. — ROUX, WILH.: *Terminologie der Entwicklungsmechanik der Tiere und Pflanzen*. Leipzig: W. Engelmann 1912. — ROUX, WILH.: *Anpassungslehre, Histomechanik und Histochemie*. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 209. 1912. — SCHAXEL, JUL.: *Die Leistungen der Zellen bei der Entwicklung der Metazoen*. Jena: G. Fischer 1915. — SCHAXEL, JUL.: *Grundzüge der Theoriebildung in der Biologie*. 2. Aufl. Jena: G. Fischer 1922. — SCHWALBE, ERNST: *Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere*. Jena: G. Fischer 1913. — THOMSON, D'ARCY WENTWORTH: *On Age and Form*. Cambridge Univ. Press 1917. — TSCHERMAK, A. v.: *Allgemeine Physiologie*. Bd. I. Berlin: Julius Springer 1924.

## I. Allgemeine Physiologie und Pathologie der Körpergestaltung.

Unter den elementaren Eigenschaften des Lebens gehört das *Wachstum* zu denjenigen, welche am schwersten zu kennzeichnen und zu begreifen sind. Sein Ziel ist klar: Erreichung der für die Art typischen reifen Lebensform; sein Weg bis zu diesem Ziel gestaltlich gut erforscht: Entwicklung einer einzelnen lebenden Zelle zu einem Organismus durch Teilungen der befruchteten Zelle, Sonderung der zum Teil verbunden bleibenden, aufeinanderfolgenden Zellgenerationen durch verschieden rasche Vermehrung und damit durch Lage und Form, Hervorbringung flüssiger, halbfester und fester Zellausscheidungen, Vereinigung von Zellen und Zellprodukten zu Organen, Verbindung von Zellen und Organen durch gemeinsame Gewebsarten.

Schon aus dieser kurzen Kennzeichnung der morphologischen Ontogenese erhellt, daß es ein ebenso wechselndes physiologisches Entwicklungsgeschehen geben muß. Aber die Stufen der stofflichen Differenzierungen sind mangels einer genügenden mikrochemischen Methodik noch kaum, einige Endprodukte abgesehen, erforscht, und ebenso steht es mit unseren Kenntnissen über die physikalischen Kräfte, welche richtend, da fördernd, dort hemmend in den Gang des Wachstums eingreifen.

Auch in begrifflicher Hinsicht ergeben sich aus der Uneinheitlichkeit der Wachstumserscheinungen Schwierigkeiten. Nach dem Gesagten ist es klar, daß Wachstum bei Pflanzen und Tieren nicht Zunahme an artgleicher oder art-eigener Substanz ist; nur der Krystall vergrößert sich durch Ansatz stets gleicher Masse, und auch das sog. Wachstum der sich durch rhythmische Fällungen vermehrenden Gemenge hat mit dem Wachstum lebendiger Substanz eine nur höchst oberflächliche Wesensähnlichkeit. Im Gegenteil ist es erlaubt, bei dem Wachstum von Lebewesen den Nachdruck auf die Ungleichheit nicht nur des Werdenden, sondern auch des jeweils Vorhandenen zu legen, und aus der letzteren ein Urprinzip des Wachstums, welches sein Wesen wie seine ewig erneuerte Entstehung beleuchtet, abzuleiten. Gegensatz der männlichen und der weiblichen Individualität erregt die die Entwicklung einleitenden Furchungsteilungen und damit ihren wesentlichen Mechanismus, das Wachstum; Gegensatz der Zellsituation führt zu Unterschieden unter den Teilprodukten, zu örtlichen Differenzen der Wachstumsintensität, damit zu Spannungen, Faltungen, zu Verschiebungen der Zellamellen, zu Änderungen der Teilungsebenen in ihnen und damit zu neuen Richtungen des Wachstums. Berührung der in der Blastula schon gegensätzlich gewordenen Epithelplatten des Ekto- und Entoderms, besonders in der Gegend des Urmundes, führen wiederum zu gegenseitigen Zellerregungen, die sich in lokal gesteigerten Teilungsprozessen und in Abscheidungen verraten, denen das mittlere Keimblatt als erstes großartiges histologisches Differenzierungsprodukt und der flüssige Inhalt des Urcoeloms als erstes großartiges „humorales“ Differenzierungsprodukt ihre Entstehung verdanken. In diesem neuen Gegensatz von zelliger und nichtzelliger Organisation — wir gebrauchen bewußt diesen Ausdruck — liegt ein heute noch fast verkanntes Grundelement des Wachstums, welches — wie wir sehen werden — nicht allein seine spätesten Äußerungen noch beherrscht, sondern so früh, wie eben gezeigt, sich bereits geltend machen dürfte. Ein letzter vorläufiger und tastender Schritt in dieser Hypothese von der Anwendung eines Prinzips der Individualfremdheit der Teile für das Wesen des Wachstums wäre der, nun auch die erste Bildung des Mesenchyms durch Lockerung von ursprünglichen, geschlossenen, epithelialen Zellverbänden zu freien Zellen in die primäre Leibeshöhle hinein von der Wirkung und dem Gegensatz der primären Leibeshöhlenflüssigkeit auf die epitheliale

Auskleidung der Höhle abhängig zu machen. Wie aber auch der „chemische Mechanismus“ der Entstehung des Mesenchyms beschaffen sein möge, sicher ist, daß sich in ihm eine für die spätere Organisation des Wachstums und im besonderen für die „Organisation der Organe“ höchst bedeutungsvolle Neubildung kundgibt, nämlich die Genese derjenigen Gewebe vorbereitet, die später als Stützgewebe im Organismus verbreitet sind, die Vermittler von Stoffwechsel und Wechselstoffen zwischen den Geweben und die gleichzeitig das Gerüst oder Skelett des Organismus im weitesten Sinne des Wortes darstellen, dabei eine gegenüber den fixen und direkten Derivaten der Keimblätter äußerst wandlungsfähige Beschaffenheit behalten; auf letzterer beruht ein guter Teil der späteren Anpassungsfähigkeit des Gesamtorganismus selbst im ausgewachsenen Zustande. Das Mesenchym (O. und R. HERTWIG) ist so die Matrix auch des einzigen Gemeingewebes, welches vom Wachstum erzeugt wird und das als solches einen so geringen Grad von geweblicher Individualität hat, daß es nirgends völlig ortsfremd ist und daher Verbindungen mit den verschiedensten eigenen und genetisch fremden geweblichen Differenzierungsprodukten einzugehen vermag. Freilich verrät sich sogar hier die schließliche Zusammensetzung des Organismus aus gradweise selbständigen Bausteinen darin, daß sogar dieses „Bindegewebe“, wie es so richtig heißt, sich von den epithelial gebliebenen Abkömmlingen der Keimblätter oder diese von ihm bis zu einem gewissen Grade durch Abschlußlamellen (Basalmembranen u. dgl.) abschließt.

Die Biochemie des Wachstums, deren Ergebnis die Sonderung immer feinerer Teile der Organisation mit unterschiedlicher, chemischer Arbeit ist, findet also ihren Ausdruck in diesen Begrenzungen ungleichartiger Gewebe. Sollen wir noch weitergehen und sagen, daß auch die Bildung von Grenzschichten zwischen anscheinend gleichartigen Zellen, die Zellgrenzen, Hinweis auf allerfeinste individuelle Unterschiede zwischen den letzten Bauelementen der Organe sind? Oder drückt sich in der Parzellierung gleichgearteten Protoplasmas nur eine nicht weiter begreifliche notwendige Struktur der in Kern und Leib geschiedenen lebendigen Substanz aus, wonach die Wirkungsbereiche der Kerne begrenzt und die Zellgrenzen außerdem als Organe des Verkehrs der Zelle mit ihrer Umwelt unentbehrlich sind?

Es war nötig, diese Frage aufzuwerfen, um dem Verständnis dafür näherzukommen, daß das Wachstum während der Entwicklung eben immer wieder sich der *Zellteilung* als seines *Hauptwerkzeuges* zur Hervorbringung größerer Formen bedienen muß. Immerhin spielt die Zellteilung nicht immer die gleiche Rolle. Im allgemeinen wird man sagen können, daß ihre Rolle eine um so größere sein wird, je mehr sich das Endprodukt des Wachstums, die ausgewachsene „Terminalform“ des Organismus, von der Ausgangszelle im Volumen unterscheidet, und zwar aus dem einfachen, eben schon berührten Grunde, weil es in der Organisation des Protoplasmas in Form von Zellen irgendwie begründet sein muß, daß die Zellgröße begrenzt ist. Somit könnte ein großes Tier nicht aus einigen wenigen Zellen bestehen, deren jede etwa durch Arbeitsteilung eine andere Gestalt und chemische Aufgabe hätte.

Diese Beschränkung des Wachstums der Einzelzelle ist aber nicht nur dem allgemeinen Gesetz unterworfen, daß es Zellen über eine gewisse Größe offenbar überhaupt nicht geben kann, sondern sie ist durch artliche und sonstige Grenzen festgelegt, wie in einem folgenden Kapitel noch näher gezeigt werden wird. Dasselbe wie für die Beschränkung des Wachstums durch Größenzunahme trifft für das Wachstum durch Vermehrung der Zellenzahl zu. Eine befriedigende Erklärung für das geregelte Aufhören der Mitosen in den der Reifung sich nähernden Organanlagen haben wir nicht. Die Frage muß sich nach dem über die

Bedeutung der Zellteilungen für das Wachstum Gesagten decken mit der Frage nach den Bedingungen für die Einstellung des Wachstums überhaupt. Eine erste Annahme wäre, daß sich der mit der Befruchtung gegebene Wachstumsimpuls allmählich erschöpft, und sie ist naheliegend, wenn man den Verlauf des Wachstums etwa nach Größe oder Gewicht des Körpers in Kurven wiedergibt und die Ähnlichkeit dieser Kurven mit den Flugbahnen von Geschossen sieht. Man hat sogar von dem Verbrauch eines in bestimmter Menge dem Kinde mitgegebenen „Wachstumsstoffes“ gesprochen. Aber so, wie es in letzterem Beispiel von dem Geschoß nicht nur auf den Antrieb, sondern auch auf die Größe der sich entgegenstellenden Hemmungen ankommt, so trifft dies auch für das Gewebswachstum zu. Ja, die Erfahrungen über Explantation (Gewebezüchtung *in vitro*) haben gezeigt (vgl. Beitrag ERDMANN S. 956), daß wir bereits für eine ganze Anzahl Zellarten des ausgewachsenen Organismus die Beweise dafür in Händen haben, daß der ihnen in der Embryonalzeit innewohnende Wachstumstrieb oder — vorsichtiger ausgedrückt — ein Wachstumsvermögen keineswegs erschöpft ist, sondern durch Beseitigung von Hemmnissen ein Dauerwachstum, ja selbst ein ewiges Leben jederzeit erweckt werden kann. Loslösung aus dem organismischen Verband und geeignete Ernährung sind die hauptsächlichsten Mittel solcher Versuche. In dem Verbandsleben, in den endgültigen Bindungen an den alternden Organismus, an die Nachbargewebe, an die Nachbarzellen, an die eigenen Reifungsprodukte müssen die Ursachen des Wachstumsstillstandes gegeben sein. MINOT wollte dabei den Hauptnachdruck auf die Altersveränderungen der Zelle selbst legen; er bezeichnete als „Cytomorphose“ die mit der Zellreife verbundenen Wandlung der Zellen, die sich in den verschiedensten typischen Differenzierungen auslebt und mit der Bildung von paraplastischen Produkten Jugendlichkeit und damit embryonale Vermehrungsfähigkeit einbüßt. FRIEDENTHALS „Fibrillenmaschine“ der Körpers ist nichts anderes als die Gesamtheit dieser paraplastischen Differenzierungsprodukte. Es ist richtig, daß diejenigen Gewebe, welche am frühesten oder am stärksten solche erzeugen, auch am frühesten und am vollständigsten ihre cellulären Neubildungsvorgänge einstellen. Sie verlieren auch am ehesten jenen Rest von Jugendlichkeit, der in der Fähigkeit zur Rückkehr in eine Wachstumsperiode sich kennzeichnet und sind daher auch für Transplantation und Explantation am wenigsten geeignet. Je weiter der Weg von der Ausgangsform zur Endform war, je mehr Kern- und Protoplasmasubstanz für Paraplasma aufgebraucht ist, desto schwerer ist es für die Zelle, den Weg zurückzufinden.

Aber in der Konstitution der Zelle allein liegt es nicht, wenn mit fortschreitender Entwicklung der in der Zeiteinheit vollbrachte Wachstumszuwachs immer kleiner wird: mit der veränderten morphologischen geht eine veränderte chemische Situation einher; sie betrifft nicht die Zelle allein, sondern durch den in solchen Stadien schon lebhaften „Stoffwechsel“ die Konstitution des Gesamtorganismus, seine kreisenden Säfte verändern sich, wie wir heute mit Bestimmtheit — ebenfalls aus den Erfahrungen der Explantation — wissen, in dem Sinne, daß sie immer geringere Wachstumsreize enthalten und entfalten: embryonale Gewebe und embryonales Blut (Plasma) sind weit geeigneter, als Nährboden für Gewebzüchtungen zu dienen, als solche von erwachsenen Tieren.

Inwieweit nun etwa die Differenzierung der Gewebe selbst von der Alterung des Blutplasmas abhängig sein könnte, darüber wissen wir nicht nur nichts, sondern nicht einmal die Frage dürfte bisher aufgeworfen worden sein. Wir stoßen da an die grundsätzlich allgemeinere und im Schrifttum der letzten 25 Jahre lebhaft besprochene Frage von der Selbständigkeit aller Entwicklung. Nirgends kann diese Streitfrage um *Präformation* und *Epigenesis* weniger um-

gangen werden als bei allgemeinen Erörterungen über das Wachstum. Das Wachstum schafft die Form, und die Form ihrerseits wirkt auf das Wachstum zurück. Da drängt sich das Problem hervor, wieviel von diesen Formgebungen der reine Ausfluß gegebener innerer Notwendigkeiten, unbedingt zwangsläufiger Entwicklung, sog. Selbstdifferenzierung ist (Präformationslehre) und wieviel Abhängigkeit von nichtvererbten Faktoren vorhanden ist (Epigenesislehre). Reine Anhänger der einen oder der anderen Lehre dürfte es kaum mehr, selbst nicht unter denen, die sich dafür halten, geben. Dazu hat im wesentlichen eine tiefgehende Analyse der unter normalen Umständen in die Entwicklung eingreifenden Faktoren geführt. Die von WILH. ROUX begründete Entwicklungsmechanik beschäftigt sich nämlich nicht mehr ausschließlich mit den äußeren Faktoren, d. h. dem Milieu des wachsenden Keimes, sondern in richtiger Erkenntnis mit den gegenseitigen Einwirkungen der Teile des Organismus; freilich sind diese sehr viel schwerer zu erkennen und im morphologischen Experiment abzuändern als die äußeren. Da das äußere Leben des Eies, was seine Umgebung anlangt, besonders dasjenige der Placentalarier, viel einförmiger und von Störungen sicherer ist als das innere, dessen Wesen geradezu in dem Erleben fortwährend neuer innerer Bedingungen besteht, so ist klar, daß die „Kryptogenese“ (ROUX), d. h. der unbekannte Anteil der Ontogenese, bedeutend größer als die „Phänogenese“, der sicht- und erkennbare, in Bruchstücken erkannte Anteil derselben ist. Daß die veränderte Umwelt auch die inneren Bedingungen von Entwicklung und Wachstum zu ändern vermag, daß für solche Einwirkungen unter Umständen auch eine lange Latenz bis zur Auswirkung angenommen werden muß, sei nur nebenbei erwähnt; es ist wichtig für manche Erscheinung einer Dysontogenese, und solche Latenz erstreckt sich, wie wir sehen werden, bis weit in das post-fötale Leben hinein. Denn so wenig die Geburt ein Beginn ist, so wenig ist sie ein Abschluß; die Entwicklung, bestehend in Wachstum und Reifung, ist strenggenommen nicht einmal mit der Erreichung der endgültigen Massenverhältnisse, mit der Vollendung der artspezifischen anatomischen und physiologischen Korrelationen abgeschlossen, sondern geht, wie man richtig gesagt hat, als „Entwicklung zum Tode“ bis zum Lebensende weiter. Aber dieser jenseits der Erlangung der Vollreife liegende Lebensabschnitt, in welchem vom Wachstum nur mehr bestimmte Restarten bleiben (s. unten), in welchem das Verhältnis von Altern zu Neubildung immer mehr zuungunsten des letzteren verschoben wird, ist nicht Gegenstand dieses Abschnittes.

Um nochmals auf das Verhältnis von Präformation zu Epigenese zurückzukommen, so läßt es sich am besten vergleichen mit dem, was die Konstitution des Menschen (als ärztliches Objekt) nach der meist vertretenen und auch von uns geteilten Auffassung ausmacht. So wie die Konstitution die jeweilige Körperverfassung eines Individuums ist, wie sie sich aus der ihm durch seine erblichen Anlagen möglichen Reaktionsbreite im Wechselspiel mit den Einflüssen seiner Umgebung ergibt, so ist auch schon die früheste Entwicklung immer eine gesetzmäßige Resultante der determinierenden (vorausbestimmenden) und der realisierenden (verwirklichenden) Faktoren. Wachstum und Entwicklung sind dem Ei innewohnende Fähigkeiten, die wie alle Funktionen ihrer adäquaten Reize zur Verwirklichung bedürfen. Einen Rest von reiner Präformation für die allerersten Entwicklungsstufen vorbehalten zu wollen, hat seine logischen und sachlichen Bedenken, z. B. wenn SCHAXEL schreibt, daß „die Bildung der Organanlagen reine Selbstdifferenzierung der daran beteiligten Zellen“ sei, und GREIL<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> GREIL, A.: Richtlinien des Entwicklungs- und Vererbungsproblems. Jena: G. Fischer 1914; Zool. Jahrb. Abt. f. Zool. Bd. 31. 1912.

der die Entwicklung „eine epigenetische Evolution cellularer Eigenschaften und Fähigkeiten bei der Begründung und dem Ausbau eines Zellenstaates“ nennt, vertritt den Satz, daß „nur die ungleichen Teilungen (Inäqualität und verschiedenes Teilungstempo der Furchungszellen) evolutionistische Erscheinungen“ seien. Selbst HERBST, dem wir die schönsten entwicklungsphysiologischen Beweise für die Abhängigkeit der frühesten Entwicklung von der Normalität äußerer Faktoren verdanken, schließt für sie — wenn sie ungestört ist — ihre Regulation durch die Umwelt aus. Zu der Anschauung, daß die frühesten Entwicklungsstufen (nach der Ansicht einiger bis zur Organbildung) sozusagen eine Reservation der Selbstdifferenzierung (Präformation) sind, haben wohl wesentlich die experimentellen Feststellungen beigetragen, wonach die einzelnen Zonen des Eies untereinander nicht gleichwertig sind und wonach eine Verletzung verschiedener Bezirke verschiedene Ausfälle in der Organentwicklung zur Folge hat [A. FISCHER, 1903; WILSON<sup>1</sup>]. Aber abgesehen davon, daß, wie RABL<sup>2</sup>) sich ausdrückt, kein Organ als solches vorgebildet ist, würden sich selbst aus noch stärkeren Beweisen für eine Mosaiktheorie der Anlagen im Ei keine Einwände gegen die Notwendigkeit der Annahme ergeben, daß, ist erst die Entwicklung durch die Befruchtung angeregt, jede Entwicklungsstufe die Reize für die Entwicklung der nächsten schafft. Aber die Neubildung von Reizen innerer Art hat doch letzten Endes ihre Quelle in außerhalb des Eies gelegenen Energien, und als solches Kraftdepot hat der mütterliche Organismus nicht nur dann zu gelten, wenn er, wie bei den Placentaliern, die Ernährung des wachsenden Keimes in sehr frühen Stufen durch Embryo- und Hämotrophe besorgt, sondern auch wenn das abgelegte Ei in seinem Dotter eine Aussteuer für das erste Wachstum mitbekommt.

Hier ist es nun nötig, sich über die *Beziehungen des Stoffwechsels zu Entwicklung und Wachstum* klar zu werden. Dazu ist es erforderlich, auch einen Augenblick bei der Frage über das Verhältnis von Entwicklung zu Wachstum haltzumachen. Nicht alle Entwicklung ist mit Wachstum, d. h. mit Zunahme lebendiger Substanz verbunden, es wird z. B. oft übersehen, daß die allerersten Anfänge des Individuallebens nach der Vereinigung von Samenzelle mit Ei oder bei natürlichen wie bei künstlichen Parthenogenesen nicht unter den Begriff des Wachstums in dem angegebenen Sinne fallen, wohl aber „Entwicklung“ sind: das ist die Furchung; desgleichen ist schon die Vorbereitung zur Teilung eine Entwicklung, deren Ergebnis die Teilungsfähigkeit ist [JOLLOS<sup>3</sup>]. Bei der Furchung handelt es sich um eine Aufteilung des Eies. Eine Schwierigkeit liegt allerdings darin, daß der Beginn des eigentlichen Wachstums sich schwer bestimmen läßt; es läge nahe, ihn an den Anfang des Stoffwechsels des Keimes zu legen, da erst durch Ernährung neue Substanz entstehen kann. Aber dies geht nicht an, weil dies erst wieder eine scharfe Kennzeichnung des Begriffes Ernährung notwendig machen würde. Fassen wir, wie es uns notwendig scheint, den Begriff so weit, als es für die ausgewachsenen Stufen des Lebewesens erforderlich ist, so kommen wir zu dem Schlusse, daß schon in den allerfrühesten Stadien, noch vor dem Wachstum, Ernährung, ja sogar Stoffwechsel (also nicht nur Stoffaufnahme, sondern Stoffverarbeitung) notwendig ist. Mit der Furchung ist eine Quellung, also eine Volumenzunahme, verbunden, die man doch wohl auch bei der weitesten Fassung des Begriffes Wachstum nicht als solches ansehen kann,

<sup>1</sup>) WILSON, E. B.: Journ. of exp. zool. Bd. I. 1904.

<sup>2</sup>) RABL, C.: Über organbildende Substanzen. Leipzig: W. Engelmann 1906. — Weiteres über organbildende Substanzen im Ei und Lokalisation späterer Organe während des Furchungsprozesses s. bei CORNING: Entwicklungsgeschichte.

<sup>3</sup>) JOLLOS: Biol. Zentralbl. Bd. 33. 1913.

weil selbst bei demjenigen Wachstum, das nicht durch Zellteilung, sondern durch Zellvergrößerung geschieht, d. h. bei der sog. *Hypertrophie*, spezifische, strukturierte Substanz neugebildet wird (s. unten). Die reine Volumenvergrößerung durch Quellung mag freilich als Einleitung zu echten Wachstumsvorgängen wichtig sein und spielt auch im Leben des ausgereiften Organismus für die Auslösung von Wachstumsvorgängen, z. B. bei der Entzündung, eine Rolle. Sie ist aber als solche vom Wachstum zu trennen. Die Quellungsvergrößerung des sich furchenden Eies ist erklärt durch Zunahme der Durchlässigkeit seiner Oberfläche für Wasser [LILLIE<sup>1</sup>), LEVY<sup>2</sup>)], und gleichzeitig besteht, wie WARBURG<sup>3</sup>) gezeigt hat, eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach der Befruchtung oder nach künstlicher Entwicklungsregung um das Sechsfache.

Aus diesen Tatsachen ist zu ersehen, daß es wohl eine Entwicklung ohne Wachstum, aber weder eine Entwicklung noch ein Wachstum ohne stoffliche Veränderungen des Bestandes geben kann. Daß natürlich das Wachstum, sobald es mit Vermehrung von lebendiger Substanz einsetzt, unbedingt auf Stoffzufuhr angewiesen ist, braucht nur insofern hervorgehoben zu werden, als scheinbar gegenteilige Erfahrungen, nämlich Wachstum bei Hunger, nur erklärbar sind durch Aufzehrung von Reserven, durch Abbau von Depots oder durch Konkurrenz von Geweben, z. B. Fortdauer des Längenwachstums bei Verhinderung der Nahrungsaufnahme [ARON u. a.<sup>4</sup>)], Hypertrophie der Geschlechtsorgane beim hungernden Lachs während seiner Wanderung die Flüsse hinauf auf Kosten von Teilen der Muskulatur vor dem Laichgeschäft (MIESCHER).

Hinsichtlich der Frage über die *Zugehörigkeit der Differenzierung zum Wachstum* wird man verschiedener Meinung sein können. Da kein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Entstehung neuer Zellkategorien mit neuen inneren Eigenschaften und prospektiven Potenzen einerseits und der Bildung sichtbarer intra- und extracellulärer paraplasmatischer Strukturen andererseits besteht, wird man auch die Neubildung von Grundsubstanzen, von Fibrillen u. dgl. als Wachstumsgeschehen ansehen dürfen, und zwar gleichgültig, ob man die Produkte dieser Differenzierung selbst für tot (VIRCHOW) oder für lebend oder nur einzelner Lebensäußerungen für fähig hält. Daß *durch* ihre oder gleichzeitig *mit* ihrer Bildung die Mutterzellen an Wachstumsintensität offenbar einbüßen, ist eine Frage für sich, deren Beantwortung zur Zeit nicht möglich ist. Sind schon die morphologischen und erst recht die physikalisch-chemischen Vorgänge der den Differenzierungen zugrunde liegenden Zellausscheidungen nicht genügend bekannt, so sind die Entstehungsbedingungen, die unmittelbaren Ursachen dazu, erst recht verborgen. Daß ihr endgültiger Ausbau mit der Funktion etwas zu tun hat, ist ersichtlich, aber welcher Art der Anstoß zu ihrer ersten Entstehung ist, entzieht sich unserer Erkenntnis: es ist anzunehmen, daß er für die verschiedenartigen Strukturen so verschieden ist wie die adäquaten Reize, die wir für das spätere Leben vollentfalteter Tätigkeit für sie kennen. Zu vermuten sind mechanische Beanspruchungen, gegenseitige Kontakte zwischen Zellen und solche zwischen Zellen und Säften, spezifische, aus letzteren mögliche Reizwirkungen, partielle intraplasmatische Zustandsänderungen kolloidchemischer Natur u. dgl.

Zumal die Annahme abgestimmter Reizstoffe gewinnt als eine der *Auslösungsursachen für die Sonderung von Strukturen* aus dem anscheinend homogenen

1) LILLIE: Americ. Journ. of physiol. Bd. 45. 1918.

2) LEVY: Naturwissenschaften Jg. 9, H. 7. 1921.

3) WARBURG: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 57, 60, 66.

4) ARON, HANS: Handb. d. Biochem. d. Menschen usw., von Oppenheimer. Ergänzungsband. Jena: G. Fischer 1913; Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 21 u. 22.

Protoplasma immer mehr Wahrscheinlichkeit. Wir wissen das jetzt sicher für das Wachstum schlechthin. Wenn oben die Abhängigkeit des Wachstums vom Stoffwechsel betont wurde, so ist dies nicht so zu verstehen, daß die Zufuhr von Sauerstoff, Wasser, Salzen, Eiweiß, Zucker und Fett, Fermenten usw. das Wachstum gewährleistet. Es kommen vielmehr neben diesen für jeden Zellbestand notwendigen Bausteinen für die Sonderformen der Zellarten Sonderstoffe in Betracht, über deren chemische Natur und Zusammensetzung wir allerdings nicht unterrichtet sind. Die erste Kenntnis von solchen biochemischen Wirkungen ergab sich aus der Einsicht in die Beeinflussung des Wachstums durch Inkrete; GLEY<sup>1)</sup> nannte diejenigen Hormone, welche eine morphogenetische Wirkung ausüben, wie sie von den Keimdrüsen, der Schilddrüse, der Thymusdrüse und der Hypophyse ausgehen, *Harmozone* (*ἀρμόζω*, regeln, lenken). Neben diesen ist aber noch mit weiteren stofflichen Anreizen für die Auslösung von Wachstum zu rechnen, die sich aus dem Stoffwechsel der funktionierenden Zellen und aus dem Zerfall solcher bei normalem oder krankhaft gesteigertem Zellverschleiß bilden. Bei weiter Fassung des Begriffes der inneren Sekretion sind auch diese Stoffe zu den Hormonen zu rechnen; GLEY hat ihnen die Bezeichnung „Parhormone“ gegeben. Durch die Untersuchungen HABERLANDTS ist erwiesen, daß der Teilungsmechanismus von Pflanzenzellen durch Reizstoffe in Tätigkeit gesetzt werden kann, die nicht nur von absterbenden, sondern auch von beschädigten, aber noch lebenden Zellen geliefert werden („Nekrohormone“); bedeutsam ist, daß solche Wundhormone als wirksam nicht nur für Gewebszellen, sondern auch für die früheren Stadien zelliger Organisation, wenn nicht sogar bei der natürlichen Parthenogenesis angenommen werden müssen.

Es gibt Beispiele aus dem tierischen Körper, wo die Annahme solcher chemischen Reizstoffe für die Neubildung von Gewebe teils unabweislich, teils nahelegend ist. Notwendig ist eine solche Annahme, wie die Versuche von STARLING gezeigt haben, für das Wachstum der Milchdrüse in der Schwangerschaft, denn durch Einspritzung von Brei aus embryonalem Gewebe läßt sich beim jungfräulichen Tier eine Massenzunahme und Reifung der Mamma bis zur Milchbildung erzielen. Eine Wahrscheinlichkeit hat die Vermutung von der Wirksamkeit chemischer Fernwirkungen und lokaler Abbauprodukte auch für die regenerativen Neubildungen, für das *Nachwachsen* von Gewebe, gewonnen; es ist z. B. bekannt, daß Heilung von Knochenbrüchen sowohl gefördert wird durch Unversehrtheit der Schilddrüse als durch die Belassung und Aufsaugung der Knochensplitter in der Wunde.

Bei der Metamorphose von Würmern, Echinodermen, Insekten und Amphibien ist das gleiche der Fall; hier werden Gewebe und ganze Organe eingeschmolzen, das gelöste Material aber nicht etwa ausgestoßen, sondern zweifellos zum Umbau des Organismus (Morphallaxie) und Aufbau der neuen Organe verwendet (Loos u. a.), ja wahrscheinlich wirken eben die Endstufen des Zerfalls anregend auf die Organbildung. Auch für die *bösartigen Neubildungen* mehrten sich die Anhaltspunkte dafür, daß ihr mitotischer Wahnsinn durch chemische Reizung der Teilungsorgane der Zelle in Gang kommt und durch chemische Sonderprodukte der neoplastisch entarteten Zellen weiter unterhalten wird.

Es wäre nun durchaus einseitig, wollte man die Wachstumsvorgänge lediglich von solchen chemischen Reizwirkungen abhängig machen. Die Anreizungen zu Zellteilungen sind zweifellos viel mannigfaltiger, und zudem erschöpft sich der Begriff des Wachstums, wie schon hervorgehoben, nicht mit der Leistung

<sup>1)</sup> GLEY, E.: Die Lehre von der inneren Sekretion. Bern-Leipzig: E. Bircher 1920.

der Zellvermehrung. Freilich ist es meist sehr schwierig zu entscheiden, ob die Kräfte, welche dem Wachstum Richtung geben, dieselben sind, die es auch anregen. Dies gilt für die mannigfachen Arten von „Taxis“, wie sie durch die experimentelle Pflanzenphysiologie ausfindig gemacht worden sind.

Aber auch bei der Zusammenordnung von Geweben verschiedener Herkunft in der tierischen Ontogenese, vor allem bei der *Herstellung der anatomischen Organverbindungen*, machen sich Kräfte geltend, die man analog den eben genannten als Tropismen auffaßt. So spricht man von *Angio- und Neurotropismus* bei dem Wachstum von Gefäßen und Nerven in der Richtung auf die von ihnen zu versorgenden Organe. DRIESCH<sup>1)</sup> hat schon für den frühesten der in diese Gruppe gehörigen Vorgänge, nämlich die Wanderung der Mesenchymzellen (beim Seeigel) nachgewiesen, daß sie selbst dann ihr Ziel erreicht, wenn ihnen die Erreichung ihres Zieles, nämlich gewisser Orte des Ektoderms, durch Schütteln und damit hervorgerufene Verlagerung erschwert wird. Trotz dieser abnormen Anfangslage werden sie zum normalen Orte hingezogen, der für sie die „Reizquelle“ enthalten muß. Es wird von solchen taktischen Reizbarkeiten im Kapitel über „Das Wachstum der Gewebe“ noch die Rede sein; dann wird auch zu erörtern sein, ob nur die Ordnung der sich teilenden Zellen in eine bestimmte Richtung oder auch die Teilung selbst von jenen Kräften verursacht wird. Daß neben den chemischen Kräften gerade für die Formung von Zellaggregaten mechanische wirksam sind, haben vor allem die Arbeiten RHUMBLERS<sup>2)</sup> gezeigt. Wie nicht nur für die ersten Faltungen, sondern auch für die spätesten Ein- und Ausstülpungsvorgänge bis zur Bestimmung der Architektur der tubulären und acinösen Drüsenformen, der Oberflächengestaltung des Darmes und anderer Schleimhäute, des inneren Baues der Sinnesorgane rein mechanische neben physikalisch-chemischen Kräften am Werke sind, kann vorläufig nur geahnt werden. Gerade die Stadien der Entwicklung, die für die feinere Organausbildung entscheidend sind, erweisen sich im Experiment, da feingeezielte Einwirkungen zu erstreben sind, als sehr unzugänglich; die Methoden ihrer elektiven Beeinflussung sind noch nicht ausgearbeitet. Welche verwickelten verschiedenartigen Vorgänge da durcheinander spielen, ergibt sich am kürzesten durch einen Hinweis auf die Terminologie des um die tatsächliche wie begriffliche Erforschung der Entwicklungsphysiologie gleichverdienten Begründers der Entwicklungsmechanik, WILHELM ROUX. ROUX unterscheidet als Äußerungen der Wirkungsweise der Zellen aufeinander, also als Formen der sog. „Cytotaxis“ (Selbstordnung der Zellen):

den *Cytotropismus* positiver, vielleicht auch negativer Art als Anziehung und Flucht zwischen entfernten oder (im negativen Fall) angenäherten Zellen;  
 die *Cytarme*, die Zusammenfügung von Zellen;  
 die *Cytolisthesis*, das Gleiten der Zellen aneinander;  
 den *Cytochorismus*, die Trennung flächenhaft miteinander verbundener Zellen.

Das Warum und Wie dieser Vorgänge ist unaufgeklärt. Wir sehen die Erscheinungen, ohne ihre Veranlassung und ihren Mechanismus zu begreifen. Eine weitere uns noch unverständliche Seite an ihnen ist ihre *zeitliche Ordnung*. Weshalb etwa das Hervorschießen der Zähne einsetzt, deren Anlagen bis zu diesem kausal nicht definierten Zeitpunkt geruht haben, können wir nicht sagen, eine Funktion scheint ihr plötzlich gesteigertes Wachstum nicht einzuleiten. Das gleiche gilt für das Erwachen der Sexualität mit dem Wachstum der Keimdrüsen. Während für den Bestand im ausgewachsenen Zustand die Bedingungen

<sup>1)</sup> DRIESCH, W.: Arch. f. Entwickl. Mechanik Bd. 3. 1896.

<sup>2)</sup> RHUMBLER: Über das Verhältnis der Zellmechanik zur Entwicklungsmechanik. Die Naturwissenschaften Bd. 1, S. 210. 1913.

der Erhaltung, der Vermehrung (Hypertrophie) und der Abnahme (Atrophie) übersichtlicher sind (siehe die nächstfolgenden Kapitel), weil er in hohem Maße von der Funktion abhängig erscheint, liegt das tiefste Geheimnis der aufsteigenden Entwicklung in den Anfängen der Sonderungen von Zellen aus der Zellherde zu einem Sonderdasein, anatomisch ausgedrückt in der Entstehung von Differenzierung, physiologisch in der Entstehung der Organleistungen. Da die Funktion nicht wie später formbildend wirken kann, weil sie nicht vorhanden ist, so erscheint die Entwicklung als ein allmählicher Übergang von einem rein vegetativen zu immer ausgeprägterem funktionellen Leben. Freilich wäre es gewiß falsch, den undifferenzierten Zellen der frühen Stadien jede Funktion abzuschreiben und ihr Dasein als ein rein passives und nur vom Gesichtspunkte ihrer Terminalform gegebenes anzusehen. Vielmehr muß jede Zelle als lebender Baustein, mit mechanischen und chemischen Leistungen begabt, zu jeder Zeit der Ontogenese angesehen werden; die Entwicklung wäre demnach von diesem Gesichtspunkte aus eine stete Folge von Funktionswechseln. Im Dienste des Organismus besteht zu allen Zeiten derselbe Grad von *physiologischer Integration* der Teile, wie HERBERT SPENCER die Unterordnung unter den Plan des Ganzen genannt hat, und in dieser Integration erfüllt auch jeder Teil ständig eine Aufgabe. Mit dem Wachstum ändern sich die Aufgaben. Es lassen sich daher mancherlei Einwände gegen die folgende, am meisten bekannte und bewährte Einteilung der individuellen Entwicklung durch W. ROUX erheben, Einwände, die teils aus unserer weiter oben angeführten Kritik der Selbstdifferenzierung (vg. S. 907), teils aus dem eben begründeten Zweifel an einer afunktionellen Phase des Wachstums und an der alleinigen Berechtigung der Betrachtung der Ontogenese von rückwärts ergeben. ROUX<sup>1)</sup> unterscheidet:

1. Die Periode der alleinigen Tätigkeit der vererbten Gestaltungsfaktoren (Periode der typischen Gestaltung);
2. die Periode der gemischten vererbten und funktionellen Faktoren (neben die Faktoren der Periode I treten die funktionellen Reize; durch Gebrauch und äußere Einflüsse determinierte Gestaltung);
3. die Periode, in der die gestaltende Wirkung der funktionellen Reize überwiegt;
4. die Periode der senilen Involution.

Daß diese Perioden sich nicht zeitlich scharf gegeneinander absetzen, sondern vielmehr die einzelnen Teile des Organismus den Übergang von der einen zur anderen zu sehr verschiedenen Lebenszeiten durchmachen, liegt auf der Hand; desgleichen bedingt die Annahme einer dem Gebrauch vorauseilenden, gebrauchsfertigen Entwicklung die Forderung eines irgendwie zu denkenden Gedächtnisses der lebenden Substanz, über die Generationen festgehalten und verschärft im Laufe der Phylogenese. Sonst sind schlechterdings Tatsachen wie die nicht zu verstehen, daß die Neugeborenen mit brauchbarem Gehör zur Welt kommen oder daß bereits im embryonalen Leben Verdauungsfermente, wie Trypsinogen und Enterokinase, vor dem Einsetzen einer ihrer bedürfenden Verdauungstätigkeit, gebildet werden (IBRAHIM).

Wenn eben davon die Rede war, daß die von ROUX gegebene Einteilung wegen des verschiedenen Verhaltens der Organe, nämlich ihrer in weitauseinanderliegenden Lebensabschnitten erfolgenden Reifung weniger für den Organismus als Ganzes, wie für seine Einzelorgane Geltung haben kann, so muß nun hinzugefügt werden, daß dasselbe wiederum für die Organe des Einzelorgans zutrifft; denn auch dieses erweist sich entwicklungsphysiologisch nicht einheitlich zu-

<sup>1)</sup> ROUX, W.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 209. 1912.

sammengesetzt. Das Gesetz, daß die Wachstumsfähigkeit — eine sinnfällige Eigenschaft jugendlichen Protoplasmas — in dem Maße abnimmt, als Differenzierung eintritt, erfüllt sich nicht an allen Zellelementen eines Gewebes, ja nicht einmal an allen Abkömmlingen derselben Mutterzellen, z. B. eines Parenchyms, in gleicher Stärke. Es behalten die Gewebe, selbst bis in die senile Involution hinein und noch deutlicher auf der Höhe ihres funktionellen Daseins Wachstumsfähigkeiten, kraft deren ihnen eine gewisse Anpassungsbreite an Schwankungen in ihrer Beanspruchung und in ihrem Bestande eignet. Organe, die Gewebe ein und desselben Organs, ja die Zellen ein und desselben Gewebes, verhalten sich, wie eben schon angedeutet, verschieden. Der Rest an Wachstumsfähigkeit nach Abschluß der Ontogenese ist z. B. für die meisten Abkömmlinge des embryonalen Bindegewebes, für Bindegewebe im engeren Sinne, für Knochen, für Blut, ferner für die Wechselgewebe mit dauerndem Verschleiß an epithelialen Zellbeständen, wie die Schleimhäute, die äußere Haut, ein großer; er ist gering für die Drüsenzellen der Leber, der Nieren und anderer großer Drüsen; er gilt als nahezu gleich Null an den Nervenzellen des Gehirns und Rückenmarks, an den Herzmuskelfasern und der übrigen quergestreiften Muskulatur, sowie an den Sinneszellen von Auge und Ohr. Dieser Wachstumsrest dient der physiologischen und der pathologischen Regeneration; die physiologische Regeneration ersetzt die im natürlichen Verbrauch zu Verlust gegangenen Elemente, die pathologische Regeneration solche durch Wunden und andere krankhafte Beschädigungen (Nekrosen und Degenerationen) entstandenen Lücken in der natürlichen zelligen Zusammensetzung. Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß die Lebensdauer der Einzelzelle um so größer sein muß, je kleiner die physiologische Regenerationsquote ist, und daß wegen der inneren Beziehung der physiologischen zur pathologischen Regeneration die Fähigkeit zur spezifischen Wunddeckung an den Geweben mit langlebigen Elementen gering ist. Die wichtigsten ärztlichen Fragen, wie die der natürlichen Heilung, der künstlichen Heilung (Wiederherstellungschirurgie), der Prognose von Verletzungen und Krankheiten hängen damit zusammen.

Ein gewisses lokalisiertes Wachstumsvermögen überdauert also den Abschluß des gesamten Körperwachstums. Dieses letztere hört zu einer bestimmten Zeit und bei einer bestimmten Größe auf.

Als Ausnahmen hierfür gelten die Fische und gewisse Crustaceen, denen ein allerdings immer mehr sich verlangsamendes Dauerwachstum eignen soll. Die sonst gesetzmäßige Einstellung der Größenzunahme ist uns sicherlich nur in einigen ihrer Bedingungen bekannt. Eine sehr durchsichtige solche Bedingung ist die Masse des Ausgangsmaterials, denn es ist erwiesen (s. S. 934), daß experimentelle Verkleinerungen desselben einen Zwergwuchs, Addierungen von solchem einen Riesenwuchs zur Folge haben. Damit, zugleich mit dem Hinweis auf die verschiedene Chromosomenzahl, ist auch ein Teil der artlichen Größenunterschiede erklärt. Eine zweite Bedingung liegt nicht in einem Erschöpfungsmoment, sondern in eintretenden Hemmungen, und als solche haben wir schon oben den Einbau paraplasmischer Substanzen in die Gewebe genannt, womit allerdings, halb hypothetisch, auch eine Erschöpfung der zu homologer Neubildung von Protoplasma geeigneten Zellsubstanz verbunden sein soll. Schließlich kommt für die mit einem äußeren oder inneren Skelett ausgestatteten Organismen noch die dem Skelet vielleicht zukommende Führerrolle für den Fortschritt und Einstellung des Wachstums in Betracht. Für das Wachstum von Kaulquappen z. B. ist es bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, daß die Chorda dorsalis durch ihre eigene Verlängerung den übrigen Geweben einen Impuls verleiht; bei den Arthropoden verhindert der wachstumsunfähig gewordene

Chitinpanzer das Wachstum des übrigen Tieres, und erst die periodische Häutung gestattet dessen Geweben, ihren Wachstumstrieb auszuleben. Bei den Wirbeltieren und insbesondere beim Menschen bildet der Verschuß der Wachstumsfugen des Skeletts und damit das lokale Aufhören seiner Größenzunahme das Signal zur allgemeinen Sistierung des Wachstums, wodurch sehr wohl eine entwicklungsmechanische Situation denkbar ist, die dem schon verminderten Wachstumsdruck der eingeschlossenen Organe Einhalt zu gebieten vermag. So primitiv diese Vorstellung ist, so wird sie doch durch gewisse pathologische Erfahrungen (Megalosplanchnie bei akromegalem Riesenwuchs, korrelatives Verhalten von disproportionallem Wachstum) gestützt. Freilich bleibt dabei ungeklärt, wie es zum „primären“ Abschluß des Skelettwachstums kommt.

Die *Variabilität des Wachstums* in bezug auf die Zeit, in der die für die Art typische Größe erreicht wird, und die Variabilität der *Größe* selbst ließe sich leicht bestimmen, ist aber noch nicht, selbst nicht für den Menschen, in allen Punkten bestimmt. Über die Eignung verschiedener mathematischer Methoden für diese Zwecke, z. B. für die von RAUTMANN<sup>1)</sup> empfohlene Anwendung der FECHNERschen Kollektivmaßlehre auf solche biologische Probleme, gehen die Meinungen noch auseinander. Auch die Versuche, den *Gang des Wachstums* mit bekannten geometrischen Formeln in Übereinstimmung zu bringen (v. LANGE, WIENER), seine Parabelform oder seinen S-förmigen Kurvenverlauf nachzuweisen oder Konstanten des Zuwachses ausfindig zu machen, die Analogie mit autokatalytischen Reaktionen aufzudecken (vgl. ROBERTSON, ENRIQUES, W. v. OSTWALD), sind noch nicht als gelungen anzusehen. Es sei deshalb nur kurz auf diese im Prinzip keineswegs abzulehnenden Bemühungen hingewiesen.

Der Aufwuchs der frühen Entwicklungsstadien der höheren Metazoen erfolgt unter Bedingungen, welche im Verlaufe der Phylogenese mit immer verwickelteren Schutzeinrichtungen umgeben sind. Damit wird nicht nur eine durch Schwankungen der äußeren Lebensbedingungen allzu stark pendelnde Variabilität, sondern auch eine bis zur Lebensgefährdung gehende Belastung der Anpassungsfähigkeit des Keimes verhindert. Daß die letztere nicht groß ist, ja wahrscheinlich um so kleiner, je unreifer er ist, dafür sprechen experimentelle und statistische Erfahrungen, unter den letzteren die Tatsache, daß die Sterblichkeit am größten im embryonalen Stadium ist; selbst für den Menschen trifft dies wahrscheinlich zu (vgl. v. PFAUNDLER).

Aus entwicklungsmechanischen Versuchen ist bekannt, wie z. B. Wärmeschwankungen und Änderungen des osmotischen Druckes das Tempo des Wachstums an Tierkeimen (ganz abgesehen von den bekannten Wirkungen an Pflanzen) beeinflussen. Daher ist, um nur bei diesen zwei Beispielen zu bleiben, sozusagen im Mutterleibe alles getan, um diese beiden Bedingungen konstant zu erhalten. Das Ergebnis der gleichmäßigen Einstellung des mütterlichen Brutofens ist denn auch, daß die menschlichen Früchte mit geringen Zeitunterschieden eine Gestalt erreichen, die in den für den Geburtsmechanismus wichtigsten Maßen (Länge, Kopfumfang, Schulterbreite) nur wenig differieren. Die vorkommenden und — wie AD. H. SCHULTZ<sup>2)</sup> nachgewiesen hat, sogar schon überraschend früh zu beobachtenden Variationen der embryonalen Körperproportionen sind überwiegend endogener Natur, z. B. bedingt durch Rasse und erblich festgelegte Entwicklungsgänge; freilich nicht alle: die Geschlechtsunterschiede sind, abgesehen natürlich von den Geschlechtsorganen selbst, im Habitus erst kurz vor der Geburt, in der größeren Körperlänge der männlichen Früchte,

<sup>1)</sup> RAUTMANN, HERM.: Untersuchungen über die Norm. Jena: G. Fischer 1921.

<sup>2)</sup> SCHULTZ, AD. H.: Schweiz. naturforsch. Ges. 1922, S. 295 u. Public. of Carnegie Inst., Depart. of Embriol., Washington 1922.

bemerkbar. Hingegen machen sich individuelle Unterschiede im Wachstum so geltend, daß man von einer ebenso großen Breite der Variabilität im fötalen als im postfötalen Leben sprechen dürfte. Diese Variabilität hält SCHULTZ für unabhängig von äußeren Einflüssen und von der — nicht gleichmäßigen — Wachstumsintensität in utero<sup>1)</sup>.

*Pathologische Störungen* machen sich innerhalb des Wachstumsbereiches der Entwicklung auf zweierlei Weise kund. Erstens entstehen durch sie sog. *Mißbildungen*, das sind fehlerhafte Ergebnisse einer durch abnorme Lebensbedingungen oder Anlagen des Keimes abgelenkten Entwicklung<sup>2)</sup>, zweitens führen sie noch nach dem Abschluß jeder Entwicklung zu krankhaften Äußerungen und Auswüchsen des Resttriebes des Wachstums; hierzu gehört die pathologische Regeneration, die Entzündung und die Geschwulstbildung. Die pathologische Regeneration ist Neubildung und Neudifferenzierung in einem gegenüber der physiologischen Regeneration nach Ort und Zeit höchst gesteigerten Maße und hat ihre Grenzen in dieser, d. h. Gewebezellen, welche zur physiologischen Regeneration unfähig sind, schicken sich auch unter den stärksten Reizen nicht zur Deckung von Defekten an, die durch Verletzung oder Krankheit entstanden sind. Bei der Entzündung spielen Neubildungen von Zellen verschiedener Art durcheinander, zum Teil und besonders anfangs bei der Mobilisation des Mesenchyms sind es Reizwucherungen: es entsteht eine akute Hyperplasie der der entzündlichen Reaktion dienlichen Zellen; grundsätzlich bedeutsam ist hierbei die dazu behilfliche Entdifferenzierung des Bindegewebes, die Loslösung von Fibroblasten und Gefäßwandzellen aus ihren Verbänden; zum anderen Teil sind es regenerative Wucherungen, welche das Wachstum im Entzündungsgebiet auszeichnen; sie können besonders am Schluß akuter Entzündungen das Bild beherrschen. Die Geschwulstbildung schließlich ist als eine Ausartung der Wachstumsfunktion von Zellen in zweifacher Hinsicht anzusehen: es entstehen sowohl abnorm große Zellen mit veränderter Kernplasmarelation (Zellhypertrophie) als auch treten — und diese Form des Wachstums steht dann im Vordergrund auch dieser Neubildung — abnorm zahlreiche Zellteilungen auf. In der Autonomie des Wachstumstriebes bzw. in dem verschieden weitgehenden Verlust der Integration (s. oben S. 912) der wuchernden Zellen liegt das bisher ungeklärte Geheimnis vom Wesen dieser Zellveränderungen. Aus der Art und Weise, wie es heute gelingt, bösartige primäre Tumoren zu erzeugen, kann man annehmen, daß es Reizwucherungen sind, wobei der Reiz sich nicht an die spezifische Funktion, sondern an die Teilungsfähigkeit der betreffenden Zellen wendet, ein Unterschied, den RUD. VIRCHOW mit den Bezeichnungen „funktionelle“ und „formative“ Reizung gekennzeichnet hat. Nicht nur formal, sondern biologisch von Bedeutung ist auch hier die Entdifferenzierung der Geschwulstzellen, wobei Rückwege bis zu Formgebungen eingeschlagen werden, die die betreffenden Zellen aller ihrer in der Reifeform sonst festgehaltenen Eigentümlichkeiten beraubt erscheinen lassen. Daß der Rückweg bis zu solchen primitiv nur auf Vermehrung eingestellten, kernhaltigen Plasmakugeln von den Mutterzellen der Tumoren her ein verschieden langer ist, verdient angesichts der Frage, ob jede Zelle, auch eine normale, Ausgangspunkt eines bösartigen Gewächses werden kann und angesichts der Tatsache, daß mißgebildete Gewebskeime („versprengte“ Keime im Sinne COHNHEIMS) den Mutterboden von „Geschwülsten“ bilden können, betont zu werden.

Verlassen wir diese Frage der lokalen Wachstumsstörungen des ausgewachsenen Organismus (zumal von ihnen nochmals kurz die Rede bei der pathologischen Physiologie des Zell- und des Gewebswachstums wird sein müssen) und wenden uns nochmals zu den *Mißbildungen*, die durch Entgleisung des Wachstums auf frühen Entwicklungsstufen entstehen. Hier erwüchse für eine künftige Darstellung die Aufgabe, an Hand der frühzeitig entstandenen Anomalien des tierischen Körpers eine pathologische Physiologie der Ontogenese zu geben und dabei die experimentellen Abwegigkeiten, die uns aus den entwicklungsmechanischen Versuchen bekannt geworden sind, mit den spontan entstehenden zu vergleichen. Trotz der Tatsache, daß z. Zt. eine solche Aufgabe nur in einem beschränkten Grade lösbar wäre, würde an diesem Orte eine solche Darstellung viel zu weit führen und wir müssen uns deshalb mit dem Hinweis auf einige wichtige Beispiele begnügen. Es wäre verkehrt, zu glauben, daß ganz allgemein Entwicklungsstörungen um so schwerere, d. h. lebensgefährlichere Mißbildungen hervorrufen, je früher sie einsetzen. Es kommt nicht allein auf das „wann“, sondern auch auf das „wie“ an. So kann durch Trennung der beiden Blastomeren nach der ersten Furchung das Teilstück sich zu einem ganzen Organismus, aber zwerghafter Art, entwickeln; wird die eine Blastomere, wie in den Versuchen ROUX<sup>3)</sup>, zerstört, aber im

<sup>1)</sup> Vgl. auch FISCHER, A.: Morphol. Jahrb. Bd. 24. 1896; LOISEL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903; JACKSON: Americ. journ. of anat. Bd. 9. 1909 u. Bd. 15. 1913.

<sup>2)</sup> Wir sehen hier von den durch abnorme Anlage des Keimes endogen bedingten Mißbildungen ab (vgl. Beitrag BROMAN, S. 1057 dieses Bandes, dieses Handbuches).

Zusammenhang mit der anderen belassen, so entwickelt sich u. U. ein Halbembryo. Auf andere Versuche der Isolierung der ersten Furchungskugeln durch O. HERTWIG, DRIESCH, MASS, SPEMANN u. a. kann nur kurz hingewiesen werden, zumal eine Analogisierung der dabei erhaltenen Ergebnisse auf die menschlichen Verhältnisse, speziell die menschliche Teratologie (Mißbildungslehre) nicht angängig ist, nachdem ein und dasselbe Experiment bei verschiedenen Tiereiern verschiedenes Resultat haben kann (Frosch, Seeigel usw.). Das Beispiel der sog. eineiigen Zwillinge zeigt, falls unsere heutigen Vorstellungen über ihre Entstehung ganz zutreffen, daß das Endziel der Entwicklung in durchaus normaler Weise auch bei einer Halbierung der Eimasse auf zwei Individuen erreicht werden kann.

Im allgemeinen aber ist es richtig, daß umgekehrt der Schluß erlaubt ist: je schwerere Mißbildung vorliegt, desto frühzeitiger ist sie im allgemeinen entstanden. Die meisten Mißbildungen sind beim Menschen auf die ersten 3 Monate zurückzuführen (MARCHAND). Sehr wichtig ist für das richtige Verständnis der *formalen Genese* von Wachstumsstörungen der von ERNST SCHWALBE eingeführte Begriff der „teratogenetischen Terminationsperiode“; er versteht darunter den spätesten Termin der Ontogenese, zu welchem die Entstehung der betreffenden Abwegigkeit der Entwicklung noch möglich war. Fertige Organe können nicht mehr mißgebildet werden; so lange sie unfertig sind, kann bzw. muß ein und dieselbe Schädigung ihr Wachstum verschieden beeinflussen; die Reaktionsweise ändert sich mit dem Reifestadium und am empfindlichsten ist eine Bildung natürlich *ceteris paribus* in ihren Anfängen. Es lassen sich daher, je nach dem zeitlichen Eintreffen der Störung, für ein und dieselbe Organanlage morphologische Reihen von Mißbildungen verschiedener teratogener Terminations aufstellen, wie E. SCHWALBE gezeigt hat.

Eine Charakteristik der formalen Störungen kann hier nur ganz allgemein gegeben werden. Normale Verschlüsse können ausbleiben (Medullarrohr: Spina bifida; Auge: Colobom; Bauchdecken: Bauchbruch; Kiemengänge: Fisteln des Halses); andererseits Spalten, Furchungen und Einschnürungen an ungehörigem Ort sich einstellen, Trennungen zusammengehöriger Zellaggregate erfolgen (Lungen, Milz, Nieren, Nebennierenanlagen; „versprengte Keime“); die Zusammenfügung von Anlagen, Verschmelzung insbesondere paariger Organe kann vermißt werden (Uterus: Uterus bicornis usw.), andererseits treten wieder Verwachsungen ungehöriger Art auf (Verschmelzung zweier Individualanlagen meist im Bereich homologer Organe: Zwillingdsdoppelbildungen; Hufeisenniere; oder Verschlüsse von Lichungen erfolgen (Atresien von Speiseröhre, Darm, Gallenwegen); Öffnungen können wiederum ausbleiben (Atresia ani, Atresie des äußeren Gehörganges).

Die meisten dieser Fehlleistungen des embryonalen Wachstums lassen sich als „Entwicklungshemmungen“ bezeichnen (MECKEL 1812, DARESTE), es wird weniger entwickelt als normal: dazu gehören auch die Unterentwicklungen an Masse (Aplasie, Hypoplasie) und an Differenzierung (s. unten S. 954). Seltener sind die Überentwicklungen, z. B. angeborener Riesenwuchs (s. S. 948), Polydaktylie („Monstra per excessum“).

Was die *kausale Genese* anlangt, so sind die Ursachen nicht etwa bloß im embryonalen Leben, sondern u. U. noch weiter zurück zu suchen; sichtbar hat man sie aber noch nicht machen können; wir wissen aber, wie der Stoffwechsel der Eltern auf die Beschaffenheit der Geschlechtszellen Einfluß hat; wo normale Regulationen sind [vgl. LEUPOLD<sup>1)</sup>], müssen wir auch mit der Möglichkeit von pathogenen Einwirkungen rechnen („Blastophthorie“ FORELS). Die Vererblichkeit von Mißbildungen (z. B. der Sinnesorgane, der Extremitäten) usw. zeigt überdies die Fortpflanzung von vornherein anormal zusammengesetzter Ei- und Spermazellen. Unter den „äußeren Ursachen“, welche das Wachstum des Keimes verunstalten können, kommen mechanische, chemische, osmotische und thermische Einwirkungen in Betracht. Das Experiment hat gezeigt, daß alle diese Eingriffe Bildungen zu erzeugen vermögen, die auch tatsächlich von selbst vorkommen. Jedoch darf dann nicht etwa bei letzteren auf dieselbe Ursache geschlossen werden. — Wenn z. B. O. HERTWIG bei Frosch und Axolotl unter dem Einfluß von Kochsalzlösungen Mißbildungen des Zentralnervensystems wie Anencephalie, Hemicranie, Spina bifida entstehen sah, so sprechen doch Erfahrungen am Menschen und gleiche am Hühnchen (DARESTE) dafür, daß z. B. Mißbildungen des Kopfes durch Enge des Amnions oder durch amniotische Verwachsungen zustande kommen können. Auch in anderen Hinsichten ist Vorsicht bezüglich der kausalen Erklärungen pathologischen Wachstums am Platze; zwei Beispiele mögen genügen. Als mächtige Wachstumsfaktoren haben sich in den letzten Jahren klinisch, anatomisch und experimentell die Inkrete, besonders von Schilddrüse, Thymus, Hypophyse und Keimdrüsen erwiesen (s. auch Bd. 15—17 dieses Handbuches); die Erzeugung von Zwergwuchs etwa an Kaulquappen nach dem Vorbilde von GUDERNATSCH (1912) durch Schilddrüsenfütterung erweckte den Eindruck geheimnisvoller, spezifischer Hemmung der Wachstumsvorgänge, es ist aber durch die Untersuchungen von

<sup>1)</sup> LEUPOLD, E.: Die Bedeutung des Cholesterin-Phosphatid-Stoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. Jena: G. Fischer 1924.

ROMEIS<sup>1)</sup> sehr wahrscheinlich gemacht, daß es sich in der Hauptsache hierbei um Veränderungen des Wasserhaushaltes handelt, der weitgehend von Schilddrüsenstoffen beeinflusst wird. Vielleicht besteht sogar ein Zusammenhang von künstlichen Änderungen desselben und der gleichzeitig beobachteten Beschleunigung der Differenzierung zahlreicher Gewebe, wie Skelett, Muskel, Mesenchym, Blut- und Lymphgefäße, Nervensystem. Es verschiebt sich also das eigentliche ätiologische Moment auf so grundlegende Eigenschaften wie den Wassergehalt der Gewebe, von dem bekanntlich feststeht, daß er während des stärksten Wachstums rasch, während des nachlassenden Wachstums langsamer abnimmt (BECHHOLD).

Auf einen letzten Punkt, der die Schwierigkeiten der kausalen Erklärung von Wachstumsstörungen beleuchten soll, sei schließlich noch hingewiesen; er betrifft die *Latenz* von solchen. Am Beispiel des Myxödems durch Thyreoaplasie ersehen wir, wie eine lokalisierte Verbildung der allerersten Fötalmonate sich erst nach der Geburt im allgemeinen Wachstum auszuwirken pflegt, und dasselbe ist mit Fehlentwicklungen an anderen akzessorischen Wachstumsorganen wie Hypophyse und Keimdrüsen der Fall, wo die Folgeerscheinungen noch viel später im postfötalen Leben sich bemerkbar machen können (s. S. 1047 dieses Bandes, dieses Handbuches).

## II. Das Wachstum der Zellen und Organe.

### Zusammenfassende Darstellungen.

BUCHNER, PAUL: Praktikum der Zellenlehre. 1. Teil: Allgemeine Zellen- und Befruchtungslehre. Berlin: Gebr. Bornträger 1915. — CORNING, H. K.: Die Frage der Neubildung von Zellen im erwachsenen Organismus. Ref. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9. — EHRENBERG, RUD.: Theoretische Biologie vom Standpunkt der Irreversibilität des elementaren Lebensvorganges. Berlin: Julius Springer 1923. — GURWITSCH, ALEX.: Vorlesungen über allgemeine Histologie. Jena: G. Fischer 1913. — HEIDENHAIN, MARTIN: Plasma und Zelle. Eine allgemeine Anatomie der lebendigen Masse. Jena: G. Fischer 1907 u. 1911. — HEIDENHAIN, MARTIN: Formen und Kräfte in der lebenden Natur. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik, herausgeg. von W. Roux, Heft 32. Berlin: Julius Springer 1923. — MAURER, FRIEDR.: Grundzüge der vergleichenden Gewebelehre. Leipzig: Emm. Reinicke 1915. — MEYER, ARTHUR: Morphologische und physiologische Analyse der Zelle der Pflanzen und Tiere. Jena: G. Fischer 1920 u. 1921. — SCHAXEL, JUL.: Die Leistungen der Zellen bei der Entwicklung der Metazoen. Jena: G. Fischer 1915. — SCHMIDT, W. J.: Die Bausteine des Tierkörpers im polarisierten Lichte. Bonn 1924. — WEGELIN, C.: Die Frage der Neubildung von Zellen im erwachsenen Organismus. Ref. Schweiz. med. Wochenschrift 1921, Nr. 10. — WILSON, EDM. B.: The Cell in Development and Inheritance. New York 1902.

### A. Das Wachstum der Zellen.

#### 1. Über den allgemeinen Mechanismus des Wachstums.

Daß das Wachstum des vielzelligen Organismus, wenn wir von der Einlagerung nichtcellulärer Strukturen und säftegefüllter Spalträume zwischen die Zellen absehen, auf dem doppelten Vorgang der Vermehrung und der Vergrößerung seiner Zellen beruht, wurde schon im vorigen Abschnitt ausgeführt. Der Zeitpunkt, zu welchem in der Ontogenese die eine Wachstumsart die andere ablöst, ist für jede Zellsorte verschieden. Es würde zu weit führen, dies im einzelnen zu verfolgen. Es gibt Organe, welche dauernd wachstumsbereit sind, das sind z. B. die Haut und die Schleimhäute, und zwar nicht nur hinsichtlich der Zellenerneuerung, sondern als Ganzes. Nur der allgemeine Wachstumsabschluß des Körpers ist für die Haut z. B. das Signal, selbst stille zu stehen; denn wir sehen sie gleichsam unbeschränkt sich über vorstehenden Geschwülsten des Leibes oder der Knochen oder der Cutis mitwachsen. An diese anhaltende Wachstumsfähigkeit durch Zellvermehrung (Hyperplasie) ist im allgemeinen die physiologische und pathologische Regeneration geknüpft, und wir finden sie daher vor allem bei den Zellen der Organe, welche wir „Wechselgewebe“ nennen. Wo mit dem Leben ein lebhafter Zellverschleiß verbunden ist, wie an der Epidermis,

<sup>1)</sup> ROMEIS, B.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 101. 1924.

an den Schleimhäuten, am Blut, oder wo labile Strukturen nötig sind, wie am Knochen, da ist Wachstum in Form von Ersatz, Anbau und Umbau als dauernde Einrichtung gewährleistet. Den Gegensatz zu diesem „perennierenden“ Wachstum (BIZZOZERO) bildet die perennierende Zelle, d. h. die Zelle, welche ebenso lange lebt wie der Gesamtorganismus, erst mit ihm abstirbt, nachdem sie sich von einem gewissen Zeitpunkt ab nicht mehr erneuert hat. Zu diesen Geweben, welche eine regelmäßige Zellmauserung ihrer spezifischen Elemente nicht besitzen, gehört das Herz und das Zentralnervensystem; ob sie allerdings eine solche vollkommen und in allen Teilen entbehren, bleibt zweifelhaft, da Herzmuskelfasern und Ganglienzellen unter den allerdings gesteigerten Lebensreizen der Wundheilung Anläufe zur Hervorbringung neuer Elemente durch Teilung zeigen. Wann die Fähigkeit zur Zellvermehrung im Laufe des Organwachstums erlischt, ist uns für diese „Dauergewebe“ im einzelnen nicht genügend bekannt. Der Zustand, in dem das Wachstum im wesentlichen durch Zellvermehrung (Hyperplasie) bestritten wird, wird abgelöst durch einen Zustand, in dem das Wachstum nur mehr in Form der Zellvergrößerung (Hypertrophie im engeren Sinne) geschieht. Nach Wachstumsabschluß antworten solche Organe auf erforderliche Mehrleistung nur durch Hypertrophie letzterer Art (vgl. das Kapitel *Hypertrophie*).

Das Wesen dieses Unterschiedes der Wachstumsarten ist nicht vollkommen durchsichtig; aber in irgendeiner Weise ist die Einbuße an Teilungsfähigkeit der Zellen an ihre zunehmende Differenzierung geknüpft. Ob sich aber bei letzterer der Wachstumstrieb durch Ausscheidung von Zellbestandteilen ins Paraplasma erschöpft oder ob der Ruhezustand des Zellkerns mehr physikalisch-chemisch, z. B. durch Festhaltung eines der Mitose ungünstigen kolloidalen Zustandes des Restprotoplasmas bedingt ist, entzieht sich im genauen unserer Kenntnis. Die Tatsache, daß durch Verflüssigung vorher vergellter (Gel!) Strukturen zum mindesten eine Vorbedingung für das Erwachen „schlummernder“ Zellen, z. T. Fibroblasten, erfüllt wird, spricht für die letztere Ansicht.

Das Verschwinden von Arbeitsstrukturen in der Zelle während des Vermehrungsaktes ist fast allgemein. LANDSBERG fand die Flimmerzellen während der Mitose ohne Wimperapparat, die Darmzellen ohne Bürstensaum, die Nebenhodenzellen ohne Fadenbesatz; PETER<sup>1)</sup> bemerkt, daß das Hämoglobin in den Erythrozyten des Molches zum großen Teil schwindet und ebenso die Stäbchen der Nierenzellen während deren Vermehrung. Resorption und Sekretion ist nachweisbar (PETER) in Zellen der Harnkanälchen vom Beginn der Mitose bis zum Übergang des Diasters ins Dispirem unterbrochen.

## 2. Die Mitose als Werkzeug des Wachstums.

Damit kommen wir zu der Frage der Auslösung der Zellteilungen als des ersten und hauptsächlichsten Mechanismus des Wachstums. Wir sehen dabei von der Beschreibung und der Deutung des mitotischen Vorganges ab, die zu einem anderen Kapitel (siehe Beitrag HERTWIG, S. 1003 dieses Bandes, dieses Handbuches) gehören und wollen uns hier nur kurz mit dem Problem der sog. „Wachstumsreize“ befassen. Ontogenetisch deckt sich dieses Problem zunächst mit dem der „Entwicklungs-erregung“. Die Versuche und das verschiedenartige Gelingen einer künstlichen Parthenogenese (Gebrüder HERTWIG, JACQUES LOEB) haben da den Anstoß zum Verständnis des Wesens auch der natürlichen Befruchtung und der durch sie ausgelösten Wachstumsvorgänge am Ei gegeben. Wenn da auch freilich noch unendliche Rätsel zu lösen sind, die vor allem durch die Tatsache der Artspezifität von Ei

<sup>1)</sup> PETER, K.: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 72. 1924 und Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 48.

und Sperma, durch die Unmöglichkeit der Bastardierung biochemisch entfernt verwandter Keimzellen aufgegeben sind, so ist es doch ein großer Fortschritt, daß wir einen Einblick in die verschiedenartigen Wirkungen der normalen Befruchtung erhalten und einsehen gelernt haben, daß neben der Summation morphologisch und chemisch ähnlicher Elemente eine Gegensätzlichkeit der physikalisch-chemischen Beschaffenheit bei der Vereinigung der beiden Zellen eine Rolle spielt.

Daß die Leistungen des Spermakerns hinsichtlich seiner Fähigkeit, Zellteilung und damit Wachstum auszulösen, nicht unersetzbar sind, war selbstverständlich schon vor dem Gelingen künstlicher Parthenogenese durch die Tatsache klar, daß in gewissen ausgewachsenen Geweben jederzeit Mitosen auslösbar waren. Freilich konnte hier die Annahme geltend gemacht werden, daß ein auf die somatischen Zellen übergehender Teil des erregten oder erregungsfähigen Keimplasmas nur durch die Hemmungen des Gewebsverbandes und der Differenzierung am Ausleben verhindern wird und daß, wo im späteren Leben Wachstum an Gewebezellen stattfindet, dies durch Beseitigung jener Hemmungen und nicht durch neuartige genuine Wachstumsreize erfolgte. Die Sachlage ist auch heute nicht als ganz geklärt anzusehen, trotz des möglichen Hinweises auf die natürliche Parthenogenese. Es ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die bleibende Fähigkeit zur Zellvermehrung in den betreffenden Geweben der Mitwirkung eines zwar unendlich verdünnten, aber doch andauernden Restes der durch die Amphimixis begonnenen formativen Reizbarkeiten oder, wie es WEISMANN, WEIGERT und ROUX kurz ausgedrückt wissen wollten, eines Restes von Reservekeimplasma bedarf<sup>1)</sup>.

Es tut natürlich dabei nichts zur Sache, daß diese Zellteilungen durch die sog. späteren Wachstumsreize dieselben für die Ingangsetzung der Mitose eigenartigen Änderungen im Aggregatzustande der Zellorgane hervorrufen, wie sie typisch sind für die normale Befruchtung oder die künstliche Parthenogenese, nämlich wechselnde Quellungen und Entquellungen, Änderungen der Oberflächenspannung an den Begrenzungsschichten von Zellkern und Zelleib usw. Wichtig sind die Analysen der physikalisch-chemischen Zustandsänderungen bei der Mitose deshalb, weil sie imstande sind, ihren Mechanismus klarer zu legen, aber sie tragen nicht zur Aufklärung der ihr innewohnenden Vorbedingungen bei.

Was die *Natur der sog. Wachstumsreize* anlangt, welche im Dienste etwa der physiologischen und der pathologischen Regeneration stehen, die also nach Abschluß des Organwachstums an den Gewebezellen die Aufrechterhaltung des Bestandes oder den Ersatz des durch Wunden Verlorengegangenen besorgen, so haben sich darüber die Anschauungen gerade in den letzten Jahren gewandelt. Es galt, die Annahme VIRCHOWS von der Existenz einer besonderen „formativen Reizung“ der Zelle mit einem tatsächlichen Inhalt zu füllen. Dieser Forderung konnte WEIGERTS Ansicht, wonach einer Anabiose oder Bioplastik, d. h. einem Aufbau lebender Substanz, immer eine Katabiose, nämlich ein Verbrauch solcher vorhergeht, nicht genügen, da sie selbst nur Anschauung war und vor allem das Verhältnis der formativen Reizung zu den anderen beiden VIRCHOWSchen Reizformen, der nutritiven und der funktionellen, nicht klar durchschauen ließ. Formative Reizung mußte ja bedeuten, daß es Erregungsfaktoren gäbe, die sich unmittelbar an die Teilungsorgane der Zellen wenden. RIBBERT glaubte, daß Gewebsentspannungen, Lückenbildungen, also mechanische Reize, das Wesentliche seien. Aber dies befriedigte aus vielen Gründen nicht, vor allem wegen

<sup>1)</sup> GÜNTHER HERTWIG hat (Verhandl. d. anat. Ges., 31. Versamml. in Erlangen 1922) experimentelle Hinweise dafür gegeben, daß der Spermakern noch bei der Differenzierung der Organe eine wichtige Rolle spielt, indem er das Zellplasma beeinflusst.

der entzündlichen Zellenbildungen, die in Gebieten erhöhten Gewebsdruckes vor sich gehen, und des Geschwulstwachstums, wo von derartig einfachen Auslösungen nicht die Rede sein kann. Auch physiologische Beispiele, wie das plötzliche Erwachen von Organanlagen zu einem zunächst ganz auf Wachstum eingestellten Leben, wie das Einschießen der Zähne, die Pubertätsreifungen, die Vergrößerung der Milchdrüse bei der Schwangerschaft verlangten andere Erklärung. Eine solche vermochte, genügend klar allerdings nur für das Beispiel der Mammahyperplasie beim trächtigen Tier, die Lehre von der inneren Sekretion zu liefern; es gelang STARLING durch Einspritzung embryonalen Preßsaftes auch bei jungfräulichen Tieren die Milchdrüse formativ zu reizen und sie dabei über das Stadium der reinen Massenzunahme bis zum physiologischen Endziel ihres Graviditätswachstums, nämlich bis zur Milchsekretion, zu bringen. BASCH hat bei einer jungfräulichen Hündin, der er zuerst corpus-luetumhaltige Eierstöcke einpflanzte und dann Placentarbrei einspritzte, starke Lactation erzielt. Damit rückten chemische Faktoren als formative Reize für die Zellteilung in den Vordergrund des Interesses, so sehr, daß GLEY<sup>1)</sup> diejenigen Hormone, welche beim Aufbau von Geweben eine Rolle spielen, als morphogenetische Hormone oder *Harmozone* bezeichnete (vgl. S. 910). Auch dieser Bezeichnung wäre im Grunde genommen die Vorstellung zugrunde gelegt, daß solche Wachstumstoffe, die von den Drüsen mit innerer Sekretion geliefert werden, nur akzessorischer Natur sind, indem sie den an sich schon oder noch vorhandenen Wachstumstrieben nur Tempo und Richtung verleihen. In diesem Sinne sprechen auch die experimentellen Beeinflussungen der Entwicklung von Amphibienlarven durch die bekannten Versuche GUDERNATSCHS und seiner Nachfolger (s. S. 916), sowie die Erfolge der Explantation, d. h. der Gewebszüchtung in vitro (CAREL-HARRISON u. a.), bei denen sich u. a. ergeben hat, daß der Wachstumsertrag derselben u. a. abhängig von der Hinzufügung wachstumsförderlicher Stoffe, wie embryonalen Gewebssaftes, vor allem embryonaler Leber [MENDÉLÉEFF<sup>2)</sup>] ist, und daß außerdem das Wachstum bestimmter Zellen wieder besonders begünstigt wird durch stoffliche Abkömmlinge anderer Zellen, z. B. die Vermehrung von Fibroblasten durch Leukocytenstoffe (CAREL) (vgl. das Kapitel über Gewebszüchtung). Wir bedürfen in dem vorliegenden Zusammenhang dieses Hinweises, weil damit gezeigt wird, daß die chemischen Wachstumsfaktoren, welche von außen die Zelle treffen, nicht ausschließlich Produkte der inneren Sekretion in dem engeren Sinne dieses Begriffes sind, daß etwa nur die Drüsen ohne Ausführungsgang morphogenetische Substanzen zu liefern vermögen, sondern innersekretorisch im weitesten Sinne des Wortes sind, nämlich von irgendwelchen am allgemeinen Stoffwechsel mit spezifischen Stoffwechselprodukten beteiligten Zellen herkommen können (BIEDERMANN u. a.). Daß für die proliferatorischen Vorgänge bei der Regeneration die Zerfallsprodukte der homologen Gewebe oder für die Morphallaxien der larvalen Organe in die Organe der endgültigen Tierform die Zerfallsstoffe der untergehenden Gewebe als Quelle des Wachstums in Betracht kommen, ist wiederholt von Zoologen [SCHAXEL<sup>3)</sup>], von Pathologen [u. a. STÖRK<sup>4)</sup>] und von Klinikern [z. B. BIER<sup>5)</sup>] vermutet worden. Experimentelle Bestätigung haben diese Anschauungen durch die Versuche G. HABERLANDTS<sup>6)</sup> erhalten; Verletzungen von pflanzlichen Geweben lassen

1) GLEY, E.: Die Lehre der inneren Sekretion. Bern u. Leipzig: Bircher 1920.

2) MENDÉLÉEFF, P.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, Nr. 24. 1923.

3) SCHAXEL, J.: Verhandl. d. dtsh. zool. Ges., Freiburg 1914.

4) STÖRK: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62. 1916.

5) BIER, A.: Dtsch. med. Wochenschr. 1918 u. 1919.

6) HABERLANDT, G.: Biol. Zentralbl. Bd. 42, Nr. 4. 1922 u. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 20. 1919.

aus den absterbenden und aus den lediglich verletzten Zellen der Wundränder Stoffe entstehen, welche Neubildung auslösen. HABERLANDT nennt sie „Wundhormone“ oder „Nekrohormone“; es gelang ihm, solche Stoffe durch Plasmolyse aus Zellen, z. B. aus Haar- und Epidermiszellen, auszuziehen; sie scheinen aber überhaupt in jungen Zellen vorrätig zu sein, und HABERLANDT glaubt demnach, sie haben auch mit dem normalen Keim- und Befruchtungswachstum zu tun. Daß sie in älteren Zellen durch Plasmolyse zur Wirkung gebracht werden können, erscheint angesichts der für die Mitose überhaupt, dann im besonderen für die Wucherungen in kranken Geweben offenbar wichtigen Viscositätsänderungen im Protoplasma von Bedeutung. HILDEGARD REICHE<sup>1)</sup>, eine Schülerin HABERLANDTS, hat sodann gezeigt, daß nur Gewebspartikel enthaltende, nicht abfiltrierte Gewebssäfte imstande sind, Zellen zum Wachstum anzuregen, und zwar erfolgt solches noch in erheblicher Entfernung vom Injektionsorte. V. GAZA<sup>2)</sup> weist auf die Rolle solcher Zerfallsstoffe, die er mit Autolysaten identifiziert, für die Regeneration tierischer Gewebe hin (Neubildung von Fett, Nerven, Muskeln usw.) und deutet z. B. die Osteoplasten beim Knochenumbau als Zellen, die die Aufgabe der Vermittlung solcher spezifischen Abbauprodukte haben. Seine Versuche und eigene frühere (nicht veröffentlichte) haben aber nicht klar erkennen lassen, ob die nach Einspritzungen von Autolysaten beobachteten Reizerscheinungen unmittelbare Folgen von jener formativen Reizung waren.

Ähnliches gilt für die *Frage der wachstumserregenden Wirkung von Strahlen*. Wir sehen hier allerdings ab von der Besprechung des Einflusses der chemischen und Wärmestrahlen des Sonnenlichtes und begnügen uns mit dem Hinweis, daß extreme Reizung auch hier abnormen Mitosenverlauf verursacht [vgl. STALFELT<sup>3)</sup>]; gemeint ist vielmehr in erster Linie die auch therapeutisch bereits ausgenützte angebliche Beförderung der Zellteilung durch Röntgen- und Radiumstrahlen. So soll z. B. die Festigung von Knochenbrüchen beschleunigt werden können. Wegen der schon oben berührten Beziehung der Mitose zum Aggregatzustand der Zellbestandteile sei auch erwähnt, daß Röntgenstrahlen auf Eiweißlösungen viscositätsvermindernd einwirken [WEBER<sup>4)</sup>]. Eine kritische Durcharbeitung des gesamten heutigen Befundbestandes hat aber ergeben, daß sowohl für das Pflanzenwachstum als auch für das Wachstum tierischer Zellen eine Reizwirkung durch Röntgenstrahlen abzulehnen sei [CREPA<sup>5)</sup>]. Wenn nach Bestrahlung stärkere Zellneubildung erfolgte, so sei dies die Folge vorhergehender Schädigungen durch die Strahlen, die nur mittelbar durch die Entstehung von Nekrohormonen Wachstum anregten<sup>6)</sup>. Zu demselben Schlusse kommt auch die neueste Arbeit von ALBERTI und POLITZER<sup>7)</sup>: Bestrahlung der Cornea von Salamander- und Tritonlarven ließ zunächst (binnen 10 Stunden) die Mitosen verschwinden; dabei waren krankhafte Abweichungen in der Kernbeschaffenheit wie Pyknosen, Störungen in der Symmetrie und in der Durchführung der Zell-

<sup>1)</sup> REICHE, H.: Zeitschr. f. Botanik Bd. 16, H. 5. 1924.

<sup>2)</sup> V. GAZA: Arch. f. klin. Chir. Bd. 121. 1922.

<sup>3)</sup> STALFELT: K. svenska vetensk. 1921, H. 62.

<sup>4)</sup> WEBER: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 198. 1923.

<sup>5)</sup> CREPA, ALOIS: Strahlentherapie Bd. 16, H. 7. 1924.

<sup>6)</sup> Nach HOLTHUSEN (Naturforscherversamml. Innsbruck 1924) ist der Kern zweifellos der Angriffspunkt der Strahlen, und zwar ist seine Empfindlichkeit abhängig von der Kernteilungsphase. HOLZKNECHT (Röntgenologie Bd. II. 1924) gibt an, daß das empfindlichste Stadium das der Spaltung der Chromosomen in der Äquatorialplatte ist; mitosenreiche Tumoren sind empfindlicher als mitosenarme.

<sup>7)</sup> ALBERTI, W. u. G. POLITZER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1923.

teilungen zu sehen; darauf folgte aber ein Erholungsstadium mit vermehrten Zellteilungen (nach 5 Tagen). A. SIMONS<sup>1)</sup> fand in einem Selbstversuch, daß eine Bestrahlung der Fingernägel der einen Hand mit  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{6}$  Erythemdosis innerhalb einer Woche „durch Wachstumssteigerung“ einen Längenunterschied von  $\frac{1}{2}$  mm gegenüber der nichtbestrahlten Seite hervorrief, was übrigens nicht bestätigt wurde. Daß bei verschiedenem Ausfall solcher Versuche Fragen der Dosierung eine ausschlaggebende Rolle spielen können, und daß Grenzwerte der Einwirkung individuell sich gegensätzlich verhalten können, sei, obwohl selbstverständlich, betont. Auch unter natürlichen Bedingungen berühren sich Entartungsvorgänge vom Typ des nekrobiotischen Zerfalls mit Pyknose (Kernverklumpung) und Karyorrhesis (Kernzerfall) mit Entwicklungsbeschleunigungen. Schon FLEMMING (1885) hat die Meinung geäußert, daß die bei der Atresie GRAAFscher Follikel des Eierstocks auftretenden verfrühten Reifungsteilungen mit Stoffen zusammenhängen, die in dem chromatolytisch zerfallenden Follikel epithel gebildet werden. S. GUTHERZ<sup>2)</sup> hat dieselbe Auffassung neuerdings zur Erklärung der von ihm in den Oocyten neugeborener Katzen gefundenen vorzeitigen Chromatinreifungen vertreten und weist auf die Wichtigkeit der Dosierung solcher im Sinne HABERLANDTS aufzufassenden harmozonischen Gewebszerfallsprodukte hin; ich möchte auf die zum Teil wohl ebenfalls hierhergehörigen Nekrosen bösartiger Tumoren hinweisen.

Wir schließen die Betrachtung über die Beeinflussung des Zellwachstums durch chemische Mittel mit einem Hinweis, der ebenfalls grundsätzliche Bedeutung für weit auseinanderliegende Gebiete der Zellenlehre hat. Es ist die Anwendung sog. *Zellstimulation* zu landwirtschaftlichen Zwecken. POPOFF prüfte die Wirkung solcher chemischer Mittel an Infusorien (Paramäcien), die sich als brauchbar zur Erregung künstlicher Parthenogenese (J. LOEB) erwiesen hatten, wie Magnesium, Mangan, Natriumsalze; es stellte sich heraus, daß diese Protozoen hierdurch zu einer fast auf das Zehnfache gesteigerten Teilungsrate gebracht werden konnten. Merkwürdigerweise hatten hierbei die Kulturen mit der raschesten Teilung auch die größten Tiere, eine Erscheinung, die wieder an die besondere Zellgröße der bösartigsten unter den malignen Geschwülsten erinnert. Wenn POPOFF diese Zellstimulation für eine Folge geförderter Atmung ansieht, so wäre sie, in VIRCHOWS Sprache übersetzt, nicht einem formativen, sondern einem im weitesten Sinne nutritiven Reize zuzuschreiben. In diesem Zusammenhang sei zuletzt noch der *Vitamine* gedacht, deren unmittelbarer Einfluß auf das Wachstum der Zellen noch kaum erfaßt ist; bekannt ist, daß sie den Dispersitätsgrad der Eiweißkörper steigern, also quellungsfördernd wirken, wobei sich durch Vermehrung der Oberfläche Begünstigung der Oxydation und hiermit mehrfache Berührungspunkte mit dem Obigen ergeben. Nach GLANZMANN<sup>3)</sup> zeigten vitaminfrei ernährte Ratten kleine Organzellen.

Eine ganz neuartige Anschauung über „die Natur des spezifischen Erregers der Zellteilung“ vertritt A. GURWITSCH<sup>4)</sup>: nach ihm sind chemische, speziell hormonale Faktoren sicher nicht die einzigen, ja nicht einmal maßgebende Faktoren der Mitose, sondern diese wird gewissermaßen aus der Umgebung induziert durch Ausstrahlung eines Teilungsfaktors, den man sich nicht stofflicher, sondern eher aktinischer Natur zu denken hat; er spricht von

<sup>1)</sup> SIMONS, ALB.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 30, H. 3/4. 1923.

<sup>2)</sup> GUTHERZ, S.: Naturwissenschaften 1922, H. 35, S. 773.

<sup>3)</sup> GLANZMANN: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1923.

<sup>4)</sup> GURWITSCH, ALEX.: Über Ursachen der Zellteilung. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 52. 1922.

einem oszillatorischen Teilungsreiz, der sich auch außerhalb des Gewebes im Raume frei fortpflanzt [„mitogenetische Strahlung“<sup>1)</sup>].

### Die Amitose.

Unter *Amitose* sollte man nach wie vor die *Teilung des Kernes* ohne Auflösung der Kernmembran und ohne die übrigen für die Mitose eigentümlichen Umordnungen des Chromatins verstehen, die zu einer genauen Halbierung der nucleären Erbsubstanz führen. Da es, wie FR. LEVY<sup>2)</sup> wohl mit Recht betont, keinen sichergestellten Fall gibt, wo an eine solche „direkte Kernteilung“ auch eine Teilung des Zelleibes sich angeschlossen habe, so kann über die Unfruchtbarkeit dieses Vorganges kein Zweifel bestehen: für das Wachstum der Gewebe kann er keine Rolle spielen. Er führt höchstens zu vielkernigen Zellgebilden, und seine Bedeutung muß in einer anderen Richtung zu suchen sein: entweder handelt es sich um eine mehr oder weniger krankhafte Störung der echten Karyokinese oder es liegt nur scheinbar ein Teilungsvorgang vor. Für beide Möglichkeiten lassen sich Anhaltspunkte in genügender Zahl anführen; im letzteren Fall sollte man aber den Ausdruck Amitose fallen lassen, wenn es sich ergibt, daß weder der morphologische Vorgang noch seine Bedeutung mit dem Wesen der echten Mitose übereinstimmt. In Wirklichkeit drängt das gesamte Tatsachenmaterial zu einer Unterscheidung von Vorgängen, die bisher unter „Amitose“ zusammengefaßt wurden und nur gestaltliche Ähnlichkeit durch das Merkmal einer Kernzerschnürung haben.

Wenn BENNINGHOFF<sup>3)</sup> eine Teilungsamitose von einer Reaktionsamitose trennt, so ist dies zwar sachlich, aber nicht sprachlich berechtigt, und man sollte den Vorgängen, welche lediglich einer Vergrößerung der Kernoberfläche zu Zwecken der Intensivierung des intracellulären Stoffaustausches bzw. der Kernfunktion dienen, einen anderen Namen geben, etwa *Kalymmauxose* (*Κάλυμμα*, Hülle; *ἀύξανο*, vermehre). Es stellt sich da nun wieder die Schwierigkeit ein, daß infolge der engen Beziehungen der funktionellen zur formativen Reizung auch die erstere gelegentlich Anklänge an ein abgekürztes Teilungsverfahren des Kernes zu zeigen scheint. Es zeigen sich so Übergänge von der stückweisen (frustranen) oder verdeckten Teilungsamitose mit Spaltung der Chromosomen bei erhaltener Kernmembran und kurzem Monasterstadium, die schon V. HÄCKER und KLEMENSIEWISC als zusammengedrückte Mitose aufgefaßt haben, zu den einfachen Kerndurchschnürungen, während welcher zum Unterschied von den echten karyokinetischen Teilungen die Zelle ihre spezifische Funktion nicht zu unterbrechen scheint; es können nämlich hierbei die Centriolen, indem sie sich teilen und polwärts einstellen, sich mitosenartig benehmen. BAST<sup>4)</sup> hat gerade, je nach dem Verhalten dieser Teilungsorgane des Plasmas, die Amitosen in ihrer Wertigkeit unterschieden. Von besonderem Gewicht für die Einschätzung des amitotischen Vorganges ist aber das Beispiel, das BENNINGHOFF anführt: nach RÜCKERT und nach BAHSFORD DEAN<sup>5)</sup> zeigen die Merocyten der Keimscheibe, denen die Aufteilung und erste Verarbeitung des Dotters bei meroblastischen Eiern (Selachier) zukommt, in unmittelbarer Nachbarschaft des Dotters Amitosen, mehr gegen die Keimscheibe hin zunehmend mitosenähnliche Teilungsformen.

1) GURWITSCH, ALEX. u. NINA: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 104. 1924.

2) LEVY, FR.: Biol. Zentralbl. Bd. 40. 1920; Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 61. 1921; Naturwissenschaften Jg. 9, H. 7. 1921.

3) BENNINGHOFF, A. Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. Naturwiss. zu Marburg 1922, Nr. 9, Juni.

4) BAST: Americ. Journ. of Anat. Bd. 29. 1921.

5) BAHSFORD, DEAN: Chimaeroid fishes and their development. Washington 1906.

Überdurchschnittliche Steigerung des Stoffwechsels scheint also, wie sonst Giftwirkung, amitotische Kernteilung auslösen zu können. Die Häufigkeit der Amitose bei der sog. „Wucheratrophie“, d. h. bei den Anläufen zur Regeneration in schwindenden Geweben, welche eine beschränkte Wiederherstellungsfähigkeit haben, wie z. B. bei quergestreifter Muskulatur [SCHMINCKE<sup>1</sup>], s. Abb. 340], Nervenfasern, Fettzellen [FLEMMING<sup>2</sup>], MARCHAND<sup>3</sup>] ist wohl nur zum Teil auf die infolge der Differenzierung erschwerte Zellteilung (s. oben), zum guten Teil aber wohl auch auf den plötzlich freigewordenen Überschuß an nekrohormonalen Reizstoffen zurückzuführen, die in übermäßiger Konzentration eine Giftwirkung entfalten müssen. Diese Deutung wird durch Versuche nahegelegt, in denen die Entwicklungserregung von Eiern mit hypertotonischen Lösungen

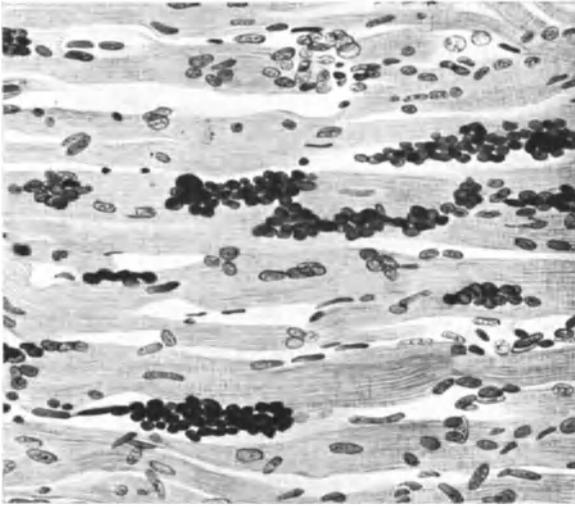


Abb. 340. Kernknospenbildung bei neurotischer Muskelatrophie. Zeiss Oelimmersion  $\frac{1}{3}$ , Okul. 4.

angeregt wird; es zeigt sich nämlich nach LEVY<sup>4</sup>), daß mit zunehmender Hypertonie die Gelatinierung der Zelloberfläche verstärkt wird und daß bei Überschreiten einer gewissen Konzentrationsgrenze zwar noch Kernteilung, nicht aber Zellteilung stattfinden kann. Von Giften, welche amitotische Kernteilungen ohne Zellteilung zu erregen vermögen, sind Narkotica, Cyankali und Chloreton [WARBURG<sup>5</sup>] und Stoffwechselprodukte zu nennen<sup>6</sup>); als Beispiel für letzteres des oben über Amitose bei gestörter Regeneration Gesagten sei er-

wähnt, daß Unterbindung des Choledochus beim Kaninchen nach P. FLORENTIN und H. HERMANN<sup>7</sup>) ungewöhnlich zahlreiche mehrkernige Leberepithelien aufschießen läßt, offenbar mehr als man sonst bei exogenen Intoxikationen und Infekten zu sehen pflegt. Von physikalischen Faktoren seien Überwärmung und Abkühlung, sowie Lichtwirkung (ultraviolette Strahlen) genannt. OGNEFF<sup>8</sup>) fand, daß kurzdauernde Belichtung mit elektrischem Bogenlicht an Hornhautepithel Mitosen, intensive Belichtung Nekrosen mit vorausgehender amitotischer Kernteilung verursacht.

1) SCHMINCKE, AL.: Verhandl. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 39. 1907.

2) FLEMMING: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 7. 1871.

3) MARCHAND, F.: Der Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chirurgie, Lief. 16. 1901 und Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 66. 1918.

4) LEVY, FR.: Naturwissenschaften Jg. 9. 1921.

5) WARBURG: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 57 u. 60. 1908.

6) Zu Beeinflussungen letzterer Art darf man wohl auch die Amitosen rechnen, welche REICHENOW mit der sog. Depression (R. HERTWIG) der Protozoen in Zusammenhang bringt (Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 71. 1908).

7) FLORENTIN, P. u. H. HERMANN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89. 1923.

8) OGNEFF: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63. 1896.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich, daß die Amitose für das Gesamtwachstum der Gewebe keine Rolle spielen kann und selbst an ihren häufigen Fundorten nichts, nicht einmal lokal etwas in dieser Beziehung leistet. Ihr Ergebnis, näm-

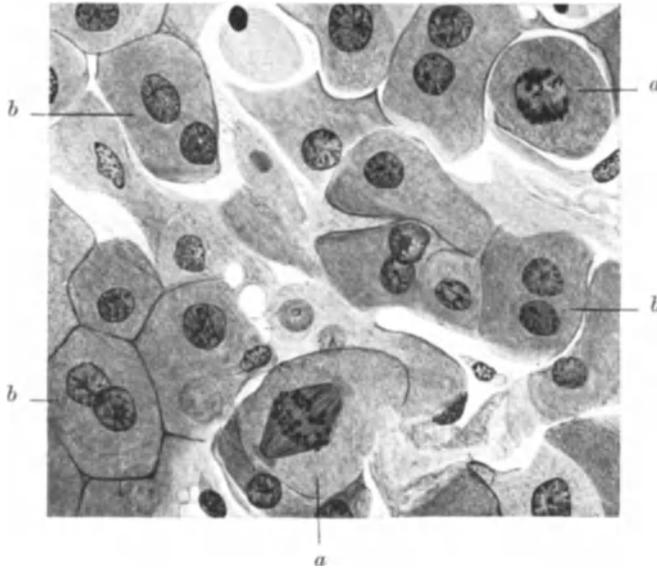


Abb. 341. Mitosen in Leberzellen (a), Doppelkernigkeit von Leberepithelien (b).  
Zeiss Oelimmersion  $\frac{1}{1\frac{1}{2}}$ , Okul. 3.

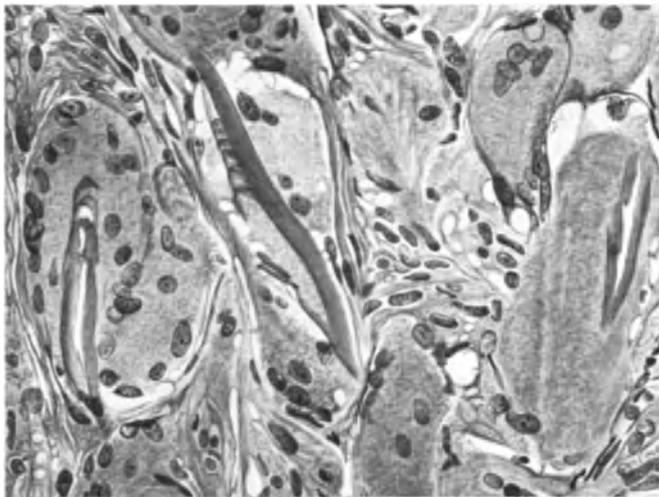


Abb. 342. Granulom mit vielkernigen Fremdkörperriesenzellen um Seidenfäden in Operationsnarbe der Haut. Zeiss Oelimmersion  $\frac{1}{1\frac{1}{2}}$ , Okul. 3.

lich wirkliche oder scheinbare Kernvermehrung, hat in einem Falle nur pathologische Bedeutung und ist dann ein Zeichen einer unvollkommenen und gestörten Mitose, oder im anderen Falle liegt etwas ganz anderes, nämlich gar kein Teilungs-, sondern ein Anpassungsvorgang der Zelle vor, der in einer Anreicherung der

Kernmasse und der Kernoberfläche endigt. Das klassische Beispiel hierfür sind die Leukocyten, die man früher fälschlicherweise polynucleäre genannt hat

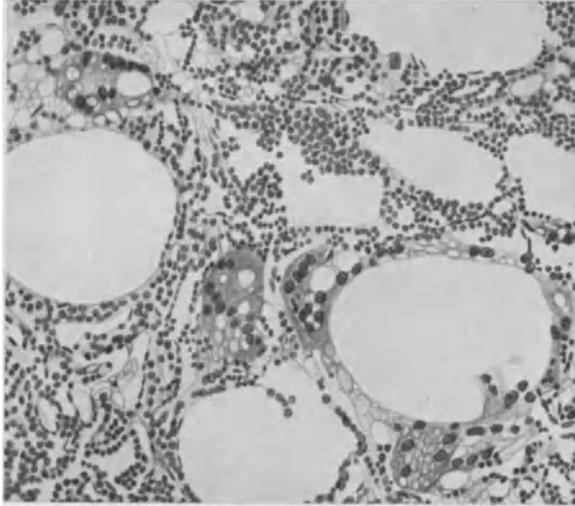


Abb. 343. Fremdkörper-Riesenzellen um Glasblasen von gasbildender Infektion des Gekröses.

und die in Wirklichkeit polymorphkernige sind; hier hat die Kerbung des Kernes diesen in Bruchstücke zerlegt, die nurmehr mit fadenförmigen Verbindungen zusammenhängen; es ist vielleicht angebracht, dabei hinzuweisen, daß man Mitosen an Leukocyten nicht kennt, gleich als ob die weitgehende Differenzierung wie am Plasma (s. oben) so am Kern die Fähigkeit der echten Teilung ausschloße. Zweikernige Epithelien kommen besonders in der Leber, in der Darm- und Harnblasenschleimhaut, im Follikel-epithel, in der Descemetschen Membran vor (Abb. 341).

KRAHEL'SKA<sup>1)</sup> fand, daß im Hungerzustande geteilte Drüsenkerne bei Schnecken nach Wiederauffütterung zu einem einheitlichen Kern verschmolzen. Nebenbei bemerkt gibt es Vorgänge der Kernverschmelzung, die leicht mit Amitose verwechselt werden können.

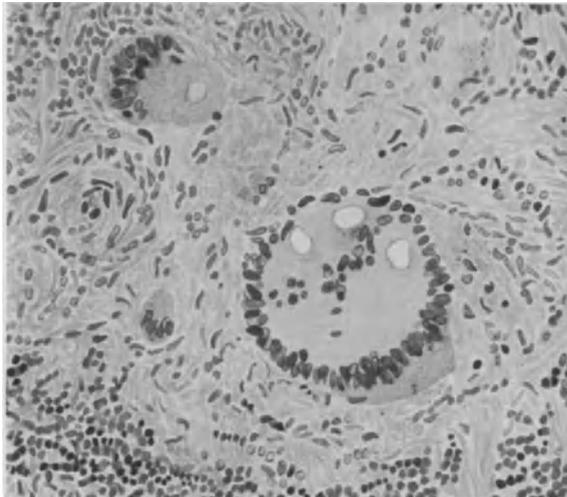


Abb. 344. Vielkernige Riesenzellen aus einem Tuberkel.

Am häufigsten findet man zweikernige Zellen an der Leber, und zwar können beim erwachsenen Menschen bis zu 10 % aller Leber-epithelien so beschaffen sein [MÜNZER<sup>2)</sup>]. Es kommen aber auch echte Mitosen vor, was verschiedentlich bezweifelt wurde (Abb. 341).

Die Steigerung der Mehrkernigkeit führt zu vielkernigen Zellgebilden, meist *Riesenzellen* genannt; wie immer, hat auch in bezug auf sie das pathologische Vorkommen seine physiologischen Vorbilder, und zwar in den Megakaryocyten des Knochen-

marks, den placentaren Riesenzellen, den Osteo- und Chondroklasten. In gewissem Sinne gehören hierher auch die Synzytien und Symplasmen; unter

<sup>1)</sup> KRAHEL'SKA: Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 9. 1903.

<sup>2)</sup> MÜNZER, FR. TH.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 98. 1923.

letzteren versteht man (meist in Klumpen) gehäufte Kerne in einem gemeinsamen Plasma, wie sie die Körperform der an der Grenze der gewebbildenden Metazoen befindlichen Protozoenarten (Aktinosphärium, Mycetozoen usw.) ausmachen; als Synzytien pflegt man zellartig angeordnete, aber in zusammenhängendem Protoplasma ohne Zellscheidewände verteilte Kernbezirke zu verstehen; solche epithelialen und epitheloiden Verbände eignen gewissen menschlichen Geweben, teils unreifer Art, wie der embryonalen Glia, dem Mesenchym, teils reifer Art wie der synzytialen Schicht des Chorions, dem Reticulum der Lymphknoten, der Lungen [RUSSAKOFF<sup>1)</sup>], des Bindegewebes [O. RANKE<sup>2)</sup> und W. HUECK<sup>3)</sup>].

Die bei *pathologischen* Prozessen *auf tretenden vielkernigen Riesenzellen*<sup>4)</sup> sind zum größten Teil sog. Fremdkörperriesenzellen. Hierzu gehören die Riesenzellen des Granulationsgewebes und der Narben, die mit ihrem vielkernigen Plasma, oft zu mehreren, die nicht auflösbaren Fremdkörper, wie Nahtmaterial (Abb. 342), Staub, Gas (Abb. 343), Glassplitter, Amyloidschollen usw. einhüllen, ferner z. T. die sog. LANGHANSschen Riesenzellen der tuberkulösen entzündlichen Wucherungen (Abb. 344), in deren Innerem meist Tuberkelbacillen gefunden werden. Die ganz ähnlichen Riesenzellen

<sup>1)</sup> RUSSAKOFF, A.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 45. 1909.

<sup>2)</sup> RANKE, O.: Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Abt. B, 1913.

<sup>3)</sup> HUECK, W.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 66. 1920.

<sup>4)</sup> Näheres über Riesenzellen überhaupt bei P. ERNST: Pathologie der Zelle. Handb. d. allg. Pathol. von Krehl u. Marchand, Bd. III, 1. Abt. Leipzig: S. Hirzel 1915 u. F. MARCHAND: Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Ebenda Bd. IV, 1. Abt. 1924.

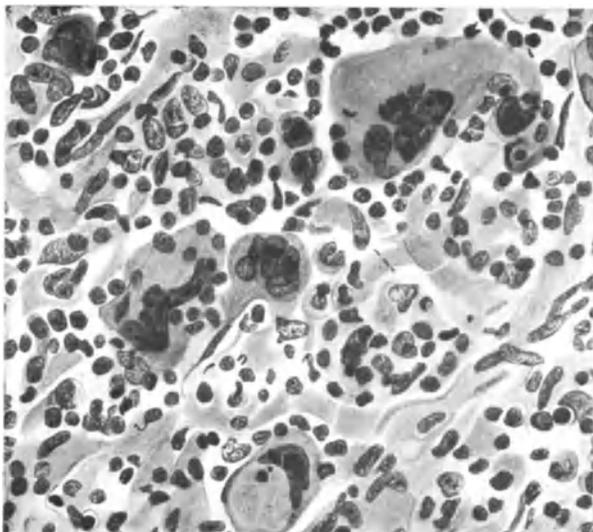


Abb. 345. Lymphogranulomatose mit Sternbergschen Riesenzellen. Zeiss Oelimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 4.

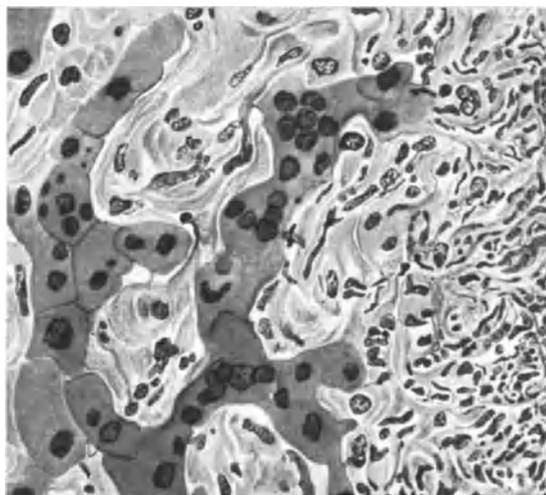


Abb. 346. Vielkernige Leberepithelschläuche mit mangelnder Zellwandbildung in syphilitischer „Feuersteinleber“ neben miliarem Gumma. Zeiss Oelimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 2.

der syphilitischen Gummata enthalten unseres Wissens keinen Erreger, und zweifelhaft ist dies ebenfalls für die sog. STERNBERG'schen Riesenzellen der Lymphogranulomatose (Abb. 345). Für die Entstehung dieser Granulomriesenzellen nimmt man einen doppelten Mechanismus an: einmal Verschmelzung der

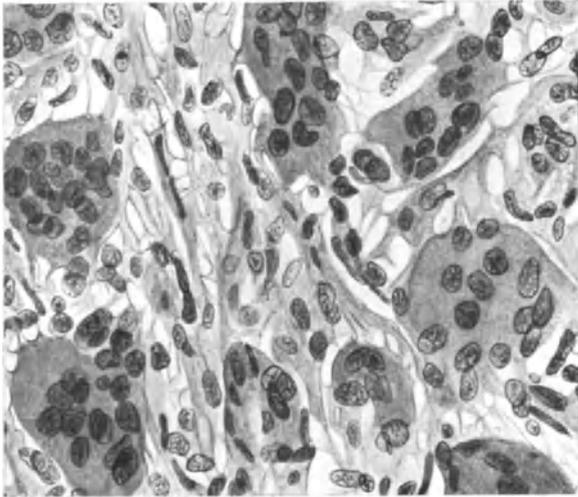


Abb. 347. Vielkernige Riesenzellen aus sog. myelogenem „Sarkom“ der Tibia. Zeiss Oelimmersion 1, Okul. 4.

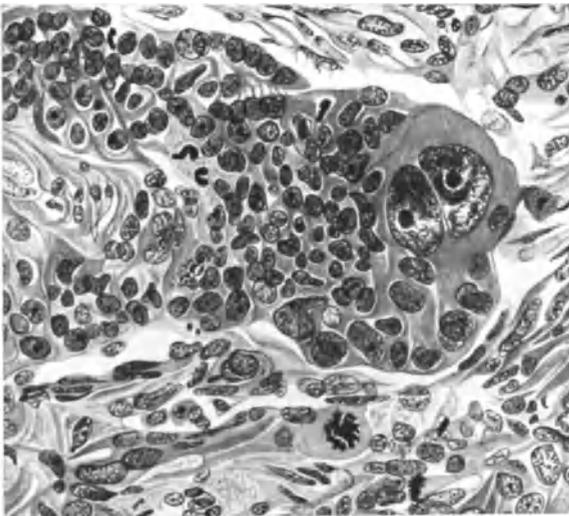


Abb. 348. Riesenepithelien eines Krebsnestes aus einem Sarko-Carcinom der Mamma. Zeiss Oelimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 2.

Zelleiber wuchernder und in der Zellhaut geschädigter Endothelien, Histiocyten [KIYONO<sup>1</sup>], Serosaepthelien [PODWYSSOZKI<sup>2</sup>, MARCHAND<sup>3</sup>] und Fibroblasten und sodann — was uns hier als Störung des Zellwachstums allein angeht — amitotische (selten mitotische) wiederholte Teilung der Kerne jener Zellarten ohne entsprechende Zellteilung. Dasselbe gilt anscheinend auch für die eigentümlichen, aus Epithelien hervorgegangenen Riesenzellen der Niere, Leber, Alveolarepithelien usw. bei Störungen des Aufbaues (syphilitische Feuersteinleber, Abb.346) oder der Regeneration (chronische Nephrose, chronische Pneumonie).

In Geschwülsten, und zwar überwiegend in rasch wachsenden, bösartigen, kommen neben vielkernigen Riesenzellen (besonders bei Sarkomen, Abb. 347 und 348, malignen Gliomen) auch sog. einkernige Riesenzellen (Abb. 350) vor. Wie die Konstanz der Zellgröße und der Kernplasmarelation für die normalen Gewebe, so ist die Variabilität derselben für die Tumoren eigentümlich; die besondere Größe ihrer Zellkerne im Vergleich zu denjenigen der Muttergewebe [BORST<sup>4</sup>, HEIBERG<sup>5</sup>]

1) KIYONO: Vitale Karminfärbung. Jena: G. Fischer 1914.

2) PODWYSSOZKI: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 47. 1910.

3) MARCHAND, F.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 4. 1889 u. Bd. 69. 1921.

4) BORST, M.: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924.

5) HEIBERG, K. M.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 234. 1921.

ist durch Messungen festgestellt. Es ist BORST zuzustimmen, daß diese Erscheinungen wohl von den gerade auch wieder in bösartigen Gewächsen gras-

sierenden Abweichungen des karyokinetischen Mechanismus herrühren. Solche Abweichungen, u. a. zuerst von D. v. HANSEMANN<sup>1)</sup> genauer beschrieben, bestehen in asymmetrischen oder pluripolaren Teilungen; die ungleichen Halbierungen vermögen leicht durch Anreicherung des Chromatins einerseits, durch Verminderung derselben andererseits zu hyper- und hypochromatischen Mitosen und Zellen zu führen; außerdem kommen Versprengungen von (z. T. krankhaft veränderten) Kernschleifen vor (Abb. 349—354). Übrigens werden sogar in anscheinend normalen Geweben atypische, z. B. pluripolare Mitosen in Knochenmarkriesenzellen oder Abweichungen angetroffen, z. B. in der Form, daß die Längsspaltung der Chromosomen erst nach der Diasterbildung erfolgt oder ungleich viele Chromosomen in die Teilstücke gehen [O. EWALD<sup>2)</sup> an den Kiemenblättchen der Salamanderlarve). Seit den Versuchen von O. und R. HERTWIG und MORGAN (1896) ist es oft und durch die verschiedensten Mittel (Kälte, Überwärmung, Röntgenstrahlen, Vergiftung, z. B. mit schwefelsaurem Chinin, Chloral, anderen Narkoticis) gelungen, atypische Mitosen verschiedener Art, z. B. abnorme Teilung der Centrosomen und multiple Strahlungen, Asymmetrie usw. künstlich zu erzeugen.

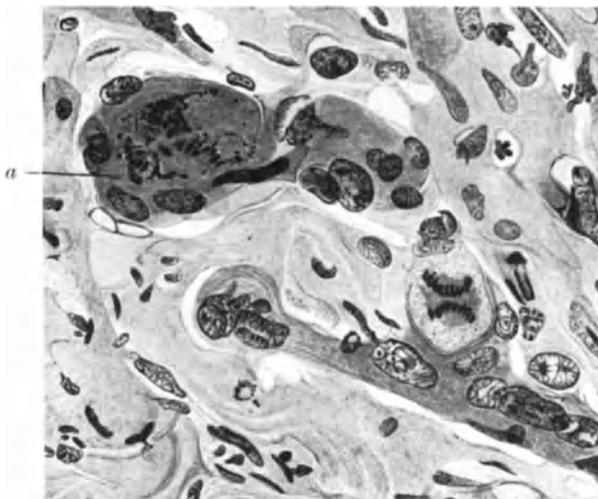


Abb. 349. Normale und pathologische Mitosen in Krebszellen. Versprengung von Chromosomen (a).  
Zeiss Ölimmersion  $\frac{1}{3}$ , Okul. 2.

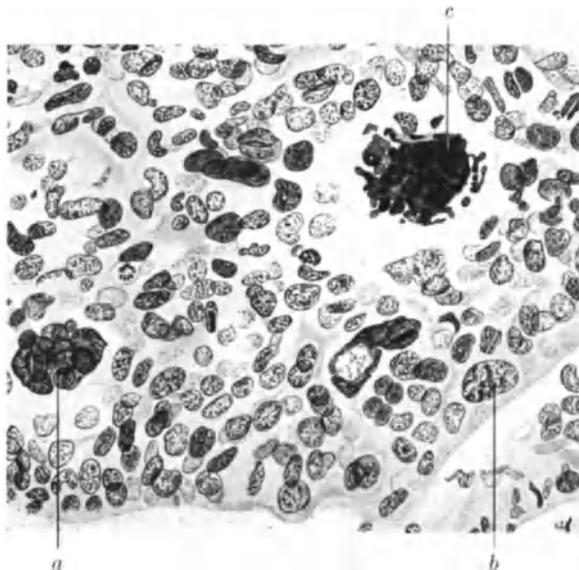


Abb. 350. Vielkernige (a) und einkernige (b) Riesenzellen im Krebs. Hyperchromatische Riesemitose (c).

<sup>1)</sup> HANSEMANN, D. v.: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.

<sup>2)</sup> EWALD, O.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 32. 1920.

### 3. Die Zellgröße und ihre Beziehungen.

Im Anschluß an das Ausbleiben der Protoplasmateilung bei der Bildung von Synzytien und Symplasmen sei noch des eigentümlichen Ausbleibens der

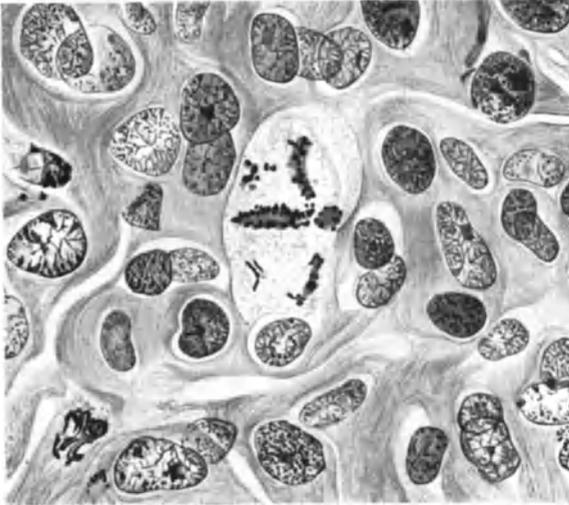


Abb. 351. Pathologische Mitose: Multipolare und asymmetrische Mitose in einer Riesenzelle eines Carcinoms. Zeiss Ölimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 3.

Zelltrennung bei sich vermehrenden Bakterien und Protozoen unter dem Einflusse eines bestimmten Kulturmediums gedacht. Hierher gehört das fadenförmige Wachstum von Colibacillen in Immuns Serum (v. PFAUNDLER) und der kettenartige Zusammenhang von nicht vollkommen sich trennenden Paramäziden und Colpidien bei Züchtung mit bestimmten Nährsubstraten (CHATTON, 1925).

Das Wachstum der Gewebe und damit des Gesamtorganismus muß, wie wir gesehen haben, im wesentlichen durch Zellteilungen bestritten werden, weil die Massenzunahme der einzelnen Zelle aus inneren organisatorischen Gründen ihre Grenze hat. Jedoch bietet die Natur Beispiele, wo die Zellteilungen als Wachstumsmechanismus besonders früh zur Ruhe kommen; dafür überwiegt derjenige Anteil des Wachstums, der

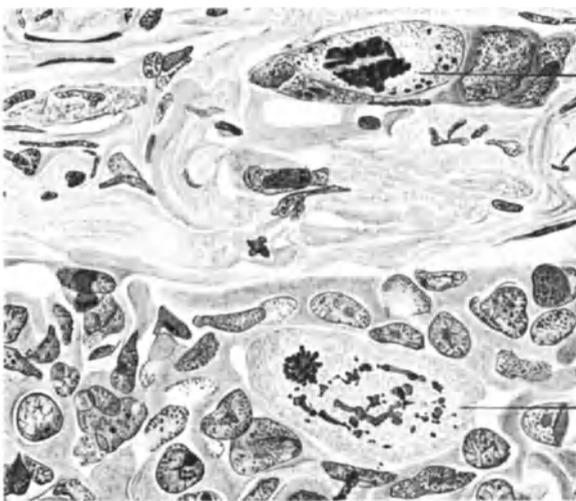


Abb. 352. Pathologische Mitose: Zersprengung der Chromosomen in einen Teil eines Diasters (a). Anlauf zu hyperchromatischer Mitose ohne Auflösung der Kernmembran (b). Zeiss Ölimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 2.

sonst — etwa bei den größten Wirbeltieren und dem Menschen — nur zur letzten Erreichung der Endform dient, nämlich eine Größenzunahme der sich nicht mehr vermehrenden Organzellen. Dies ist u. a. bei Nematoden (*Ascaris*) der Fall, wo infolge der baldigen Einstellung der mitotischen Vermehrung die Zellzahl für die meisten Gewebe so beschränkt und die Zellgröße infolgedessen so ungewöhnlich ist, daß sich die Zahl der Zellen einzelner Organe zählen läßt, z. B. in Sinnesorganen, Muskulatur, Nervensystem

[GOLDSCHMIDT<sup>1</sup>), MARTINI<sup>2</sup>)]. Dabei ergab sich der wichtige Befund, daß sie konstant ist. Bei anderen Klassen gelingt ein solcher Nachweis nur an solchen Körperorten, wo Zellen durch ihre besondere Größe und Lage immer wieder

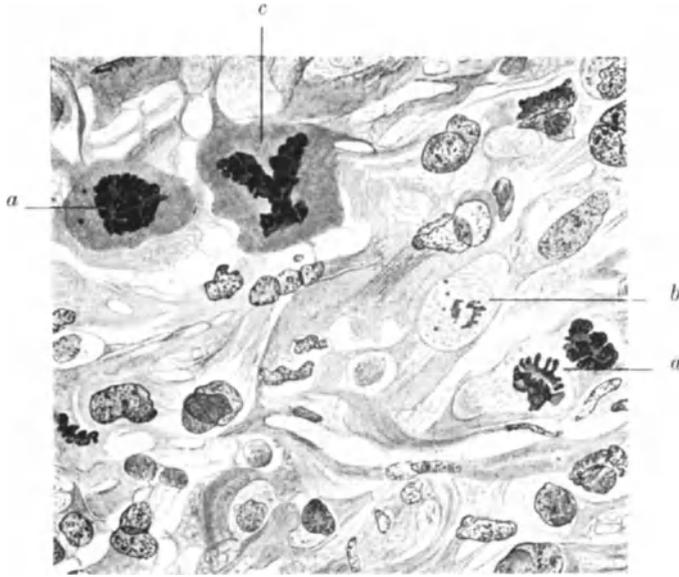


Abb. 353. Pathologische Mitosen in einem Sarkom. Hyperchromatische Mitosen (a). Hypochromatische Mitose (b). Tripolare hyperchromatische Mitose (c).

zu identifizieren sind; so bei den Ganglienzellen von Gastropoden, wo ERHARD (bei *Aplysia*) Nervenzellen bis zu einer Größe eines halben Millimeters fand; sie waren also gut für das bloße Auge sichtbar. Bei Tunikaten machte MARTINI für Chorda, Muskulatur, Herz, Darm Konstanz der Zellenzahl wahrscheinlich, für das Rückenmark des Frosches schon GAULE<sup>3</sup>) (1889); für das Nervensystem des Menschen behauptete es DONALDSON<sup>4</sup>) (1895).

<sup>1</sup>) GOLDSCHMIDT, RICH.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 90 u. 92. 1908 u. Festschr. für R. Hertwig. Jena 1910.

<sup>2</sup>) MARTINI, E.: Verhandl. d. anat. Ges., Berlin 1908 u. Naturwissenschaften Jg. 7. 1919 u. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 70. 1923.

<sup>3</sup>) GAULE, J.: Abh. d. sächs. Akad. d. Wiss., mathem.-phys. Kl., Leipzig, Bd. 15. 1889.

<sup>4</sup>) DONALDSON, H. H.: The growth of the brain. New York 1895.

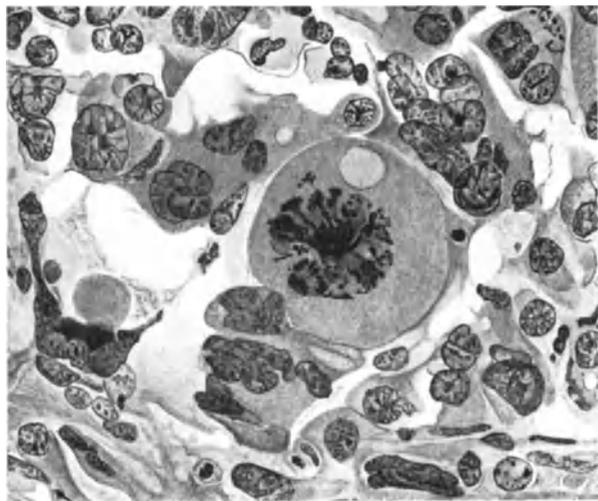


Abb. 354. Hyperchromatische Riesenmitose aus einem Krebs. Zeiss Ölimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 2.

PLENK<sup>1)</sup> und CONKLIN<sup>2)</sup> meinen, daß die Zellvermehrung über die Zellvergrößerung dort überwiege, wo der Unterschied zwischen der Anfangs- und der Endform besonders groß sei. Man kann vielleicht eher sagen, daß im allgemeinen Zellen, welche frühzeitig und viel Paraplasma zu bilden haben (bei der oben besprochenen Gegensätzlichkeit von Zellteilung und Differenzierung), mehr auf Hypertrophie, an Stelle der Hyperplasie, angewiesen sind; damit stimmt, daß z. B. das schnelle Wachstum von Muskeln junger Fische im wesentlichen auf der Zunahme der Länge und Dicke der Fasern, nicht auf deren Vermehrung beruht [O. WEISS<sup>3)</sup>].

Die Zell- und Kerngröße ist von einer großen Zahl von Faktoren, u. a. auch von Funktion und Ernährungszustand, also von schwankenden Bedingungen, abhängig. Dies muß natürlich bei allen mikrometrischen Bestimmungen berücksichtigt werden. Die Kerngröße ist sonst außerordentlich fein reguliert, bleibt sie doch, wie BOVERI (1905) gezeigt hat, zwischen den Zellteilungen gleich groß. Am Beispiel der Pankreaszellen fand HEIBERG<sup>4)</sup> in Übereinstimmung mit JAROTZKY<sup>5)</sup>, daß die Kerne im Hunger klein sind, bei Inaktivität sollen sie noch kleiner sein; bei Zuckerfütterung bleiben sie klein, bei Stärke- oder bei Fleischfütterung werden sie groß. Die Hungerwirkung auf die Zellen ist an so vielen Beispielen, von den Protozoen<sup>6)</sup> bis zu den Organen des Menschen<sup>7)</sup>, studiert worden, daß es zu weit führen würde, hier darauf einzugehen, zumal es in unserem Zusammenhang nur darauf ankommt, zu betonen, daß die Abnahme der Größe bei der Inanition am Gesamtkörper und an den Organen immer auf die Verminderung ihrer Zellengröße zurückzuführen ist. (Weiteres über die Hungerverkleinerung der Zellen im Abschnitt über Atrophie s. S. 950.)

Eine weitere Bedingung der Zellgröße ist das *Alter*. Im allgemeinen haben jüngere Tiere kleinere Zellen, und erst nach Aufhören der Periode rascher Vermehrung gegen den Wachstumsabschluß zu erhält die Organzelle ihre endgültige Größe, um dann in Form der senilen Atrophie wieder abzunehmen; ja man darf vielleicht mit PLENK<sup>1)</sup> sagen, daß jeder Entwicklungsstufe eine bestimmte Zellgröße zukommt. Dabei steht nach BEREZOWSKI<sup>8)</sup> die Größe der Gesamtzelle in einem genaueren Verhältnis zur Größe des ganzen Organismus als die Größe des Kernes (von ihm bestimmt für eine Reihe von Organen der weißen Maus). Merkwürdigerweise gehen nun die Meinungen über die Verschiebung der Kernplasmarelation im Alter auseinander. Während BEREZOWSKI wie EYCLESYMER (1904) und SCHIEFFERDECKER<sup>9)</sup> im Alter das Plasma überwiegend erachten, will CONKLIN<sup>10)</sup> wenigstens bei Zellen, die überhaupt viel Plasma haben, wie im Bindegewebe, Fett, Muskulatur, für die ausgewachsenen Gewebe der drei Keimblätter bei Gastropoden, keinen Altersunterschied feststellen können. An Zellen der menschlichen Nebennierenrinde findet M. KOLLINER<sup>11)</sup> bei Ver-

<sup>1)</sup> PLENK, H.: Arb. a. d. zool. Inst. d. Univ. Wien u. d. Zool. Stat. in Triest Bd. 19. 1911.

<sup>2)</sup> CONKLIN, E. G.: Journ. of exp. zool. Bd. 12. 1912.

<sup>3)</sup> WEISS, O.: Zool. Jahrb., Abt. f. allg. Zool. Bd. 38. 1921.

<sup>4)</sup> HEIBERG, K. A.: Nordisk med. Arkiv 1908, Abt. 2, H. 1.

<sup>5)</sup> JAROTZKY: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 156. 1899.

<sup>6)</sup> PROWAZEK, S. v.: Einführung in die Physiologie der Einzelligen. Leipzig u. Berlin: B. G. Teubner 1910.

<sup>7)</sup> MÖNCKEBERG, G.: Atrophie und Aplasie, in Krehl-Marchands Handb. d. allg. Pathol. Bd. III, 1. Leipzig: S. Hirzel 1915.

<sup>8)</sup> BEREZOWSKI, A.: Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 5. 1910.

<sup>9)</sup> SCHIEFFERDECKER, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 139. 1911.

<sup>10)</sup> CONKLIN, E. G.: Journ. of morphol. Bd. 23. 1912.

<sup>11)</sup> KOLLINER, MARTA: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 70. 1924.

gleich von embryonalen mit postembryonalen Stufen zunehmende Vergrößerung des Kernes im Alter. Um noch ein Beispiel für das Ausmaß der Altersunterschiede anzuführen, sei erwähnt, daß TOLDT und ZUCKERKANDL<sup>1)</sup> die Größe der Leberzellkerne für den Menschen bei Neugeborenen mit 8,58—12,5  $\mu$ , meist 9,6  $\mu$ , bei Erwachsenen mit 7,0—9,36  $\mu$ , meist 8  $\mu$ , angeben. Nach KÜLZ<sup>2)</sup> wächst der Durchmesser des Harnkanälchens mit dem Alter aufs Doppelte, von 18—34 auf 40—64  $\mu$ . Sofern solche Messungen an eingebettetem Material vorgenommen sind, ist gegen ihren Wert einzuwenden, daß bekanntlich der Wassergehalt, d. h. der Quellungsgrad der jugendlichen Gewebe, ein viel größerer als der der älteren ist, und daß infolgedessen mikrometrische Bestimmungen fragwürdig sind, sobald sie in Mitteln vorgenommen werden, welche den Quellungsgrad ändern, oder gar im entwässerten Zustand der Paraffinschnitte. Auch RH. ERDMANN<sup>3)</sup> zieht den Wert solcher Untersuchungen in Zweifel. Die weitere zuweilen gestellte Frage, ob es eine Beziehung der Kerngröße zur Menge des Chromatins und zur Zahl der Chromosomen gibt (ARTOM, 1906; GATES, 1909), ist wohl mit Unrecht in dieser Fassung aufgeworfen worden; denn erstens zeigen die Kerne in den Geweben ein und desselben Individuums, deren Chromosomenzahl durch seine Zugehörigkeit zu seiner Art festgestellt ist, ganz verschiedene Größe und Dichtigkeit (Pyknose), zweitens ist nach vielfachen Erfahrungen der Gehalt des Kernes an färbbarer (chromatischer) Substanz nichts Beständiges wegen der Abgabe solcher durch die Kernmembran an das Plasma in Form von Chromidien (R. HERTWIG) oder Mitochondrien (BENDA), weshalb ja auch nach HERTWIG selbst die Kernplasmarelation nichts über den Bestand der Zelle an Kernstoffen aussagen kann. Neuerdings kommt FR. v. WETTSTEIN<sup>4)</sup> doch zu dem allgemeinen Schluß, daß zwischen der Chromosomenzahl und der Zellgröße konstante einfache Verhältnisse gegeben sind und künstliche Vervielfachung des Chromosomenbestandes bei den Gametophyten der Moose Gigasformen mit Vergrößerung des Zellvolumens erzeugt. Viel bestimmtere Angaben lassen sich über die Frage der *artlichen Konstanz der Zellgröße* machen. BOVERI hat wohl zuerst die Behauptung begründet, daß die Zellgröße für jede Tiergattung konstant sei; dieselbe Meinung vertraten u. a. JENNINGS<sup>5)</sup> für Einzellige und PLENK<sup>6)</sup>; da zudem die Körpergröße artlich festgelegt ist, so fragt sich, ob nun zwischen dieser und der Zellgröße bestimmte feste Beziehungen obwalten, natürlich zunächst innerhalb einer Art; für Gastropoden hat CONKLIN (1912) gezeigt, daß große und kleine Tiere *einer* Spezies gleich große, aber verschieden zahlreiche Zellen haben. G. LEVI<sup>7)</sup> unterscheidet aber noch genauer das Verhältnis der Zellen eines Individuums zu seiner Art und dasjenige zu seiner Körpergröße und meint, daß die „Dauerelemente“ des Körpers, wie Sinneszellen, Nerven- und Muskelzellen, eine engere Proportion zur individuellen Körpergröße als die labileren Elemente, wie Haut-, Darm-, Drüsenepithel, Bindegewebszellen, haben, die nur artfeste Größe besäßen; PRÖBSTING<sup>8)</sup> findet ebenfalls, am Beispiel des Labyrinthorgans von Tritonen, Parallelität zwischen Zellgröße und Körpergröße für die Sinneszellen, während die Stützzellen desselben Objekts schwankender sind. LÖWENTHAL fand bei der Schmeißfliege Calliphora, daß die Größenunter-

<sup>1)</sup> TOLDT u. ZUCKERKANDL: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Bd. 72.

<sup>2)</sup> KÜLZ: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 25. 1899.

<sup>3)</sup> ERDMANN, RHODA: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. von MERKEL-BONNET, Bd. 20. Wiesbaden 1912.

<sup>4)</sup> WETTSTEIN, FR. v.: Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre 1924.

<sup>5)</sup> JENNINGS, H. S.: Journ. of exp. zool. Bd. 12. 1911.

<sup>6)</sup> PLENK, H.: Zitiert auf S. 932.

<sup>7)</sup> LEVI, G.: Verhandl. d. anat. Ges., 19. Versamml. 1905.

<sup>8)</sup> PRÖBSTING, G.: Zool. Anz. Bd. 56. 1923.

schiede der Larven in verschiedener Zellgröße, die der Imagines im Unterschied der Zellenzahl beruhen.

Die Aufstellung angeblicher Abhängigkeiten der Zellgröße der Organe von der Tiergröße hat ohne Berücksichtigung der Artdifferenzen und eines noch nicht erwähnten, aber wohl wichtigen Faktors, nämlich der *Wachstumsdauer*, nicht viel Wert; ohne Klarlegung aller möglichen Bedingungen ist es totes Wissen, wenn festgestellt wird, daß die Maus die kleinsten, der Elefant die größten motorischen Ganglienzellen hat (HARDESTY, 1902); ERHARD (1912) fand bei Wirbellosen keine Gesetzmäßigkeit zwischen der Größe des Tieres und der Größe der Nervenzellen, ENRIQUES<sup>1)</sup> fand eine unvollkommene Parallelität der Größe von motorischen Ganglienzellen bei verschiedenen großen Tieren. Übersehen wir aber die Bedingungen des Wachstums besser, wie in den folgenden Beispielen, so haben allerdings die Feststellungen der Zellengröße bedeutend mehr Interesse. Es handelt sich da um Fälle, in denen künstlich erzeugte oder spontane Abweichungen von der Durchschnittsgröße ein und derselben Form vorliegen. Schon BOVERI sah bei Befruchtung von kernlosen Stücken von Seeigeleiern Gastrulae mit kleineren Kernen entstehen; dasselbe beobachtete G. HERTWIG<sup>2)</sup> an Organzellen aus parthenogenetischen Krötenlarven, d. h. aus Individuen mit ebenfalls halber Chromosomengarnitur; äußerlich fielen diese Tiere durch geringe Größe auf. Allerdings liegen hier gewissermaßen kranke Keime vor, was sich daraus ergibt, daß sich ihre Abweichung von der normalen Entwicklung nicht in bloßer Wachstumshemmung, sondern auch in Störungen der Korrelation und der Differenzierung verriet. Daß aber z. T. „reiner Zwergwuchs“ vorliegt, ergibt sich daraus, daß solchen „hemikaryotischen Zwerglarven“ eine „diplokaryotische Riesenbildung“ gegenübersteht. DRIESCH hat (1909) durch Verschmelzung zweier Individualanlagen (Eier von Echinus) Individuen mit doppelter Zellenzahl, aber bei normaler Zellgröße, hervorgebracht (was besonders stark für die Konstanz der Zellgröße einer Art spricht). POPOFF<sup>3)</sup> sah bei den Seite 922 erwähnten Versuchen mit künstlichem Riesenwuchs große Zellen. Es scheint aber, als ob bei wesentlichen Größenunterschieden die größere Form neben größeren auch zahlreichere Zellen besäße, wie das schon aus den CONKLINschen Angaben (S. 932) hervorgeht, ferner aus Untersuchungen RABLs<sup>4)</sup> an Leber- und Nierenepithelien sowie Linsenfäsern verschieden großer Hunde, wobei also die größeren mehr Zellen bzw. Fasern der gleichen Größe besitzen sollen. Am klarsten aber geht der doppelte Weg der Natur aus vergleichenden Messungen von RENSCH<sup>5)</sup> bei Riesen- und Zwerggrassen des Haushuhns hervor: er verfolgte die Größenverhältnisse vom ausgeschlüpften Küken rückwärts in Embryonalstadien und fand, daß sowohl die größere Zahl (2 : 1!) als die bedeutendere Größe der Zellen (Leber, Nieren) den Unterschied der Körpergröße erklärt; im Stadium der zehntägigen Bebrütung war noch kein Unterschied zu erkennen; die Chromosomen sind in beiden Fällen gleich zahlreich, bei den Riesenformen sind sie erheblich länger (6,4 : 5,4). Für den Menschen liegt nur die von KORSCHOLT kritisierte Angabe BOVERIS vor, wonach die Epithelien der abgeschabten Zungenschleimhaut bei dem 2,38 cm hohen Riesen Machnow und bei dem 67 cm großen Zwerg Smaun Sing Hpoos mit solchen normal großer Personen in den Ausmaßen ganz übereinstimmten.

1) ENRIQUES, P.: Arch. f. Entwicklunqsmech. Bd. 25. 1907/08.

2) HERTWIG, G.: Arch. f. mikroskop. Anat., Abt. II, Bd. 81. 1913.

3) POPOFF: Biol. Zentralbl. Bd. 42. 1922 u. Bd. 43. 1923.

4) RABL, C.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 63, 65, 67. 1898—1900.

5) RENSCH, B.: Zeitschr. f. induct. Abstammungs- u. Vererbungslehre 1923, Nr. 31.

## B. Das Wachstum der Organe.

Das Problem der Form beginnt erst eigentlich mit der Betrachtung des Wachstums der Organe. Es wird beherrscht von zwei Erscheinungen: der Differenzierung der Zellen und der gegenseitigen Beziehungen der zum Organ zusammenwachsenden Gewebsarten. Wir müssen, wie in dem Einleitungskapitel auseinandergesetzt wurde, um diese Zeit der Entwicklung die Zellen in ihren Wachstumsfunktionen als abhängig von den Bedingungen des Ortes ansehen. Durch nichts wird diese epigenetische Determination bisher klarer erwiesen als durch die Versuche SPEMANN<sup>1)</sup> und seiner Schüler, in denen gezeigt wurde, inwieweit Stücke der ersten Embryonalanlagen, etwa aus der vorderen Urmundlippe der Gastrula, ein- oder mehrfach durch Transplantation versetzt, ihre ursprüngliche Bestimmung, ja ihre Zugehörigkeitsmerkmale zu einem bestimmten Keimblatt verlieren und sich ihrem neuen Ort gemäß entwickeln können. Zu den Wachstumsfunktionen gehört neben der Vermehrungsfähigkeit, wie wir gesehen haben, die Ausbildung besonderer Strukturen. Die Spezifität der Struktur ist in zwei Richtungen gegeben: einmal in der organeigentümlichen Anordnung der Zellen des Parenchyms und des Interstitiums und zum zweiten in der Herausbildung paraplastischer Zellorgane; beides zusammen gewährleistet erst die dem fertigen Organ zukommende Sonderleistung.

In der ersten Organanlage erscheinen diese verschiedenen späteren Gewebbestandteile als einander scheinbar ohne Ordnung durchwachsende Zellhaufen; nur der epitheliale Verband, das Urprinzip in der Metazoengestaltung, bleibt für die nicht dem Mesenchym angehörigen Abkömmlinge gewahrt, diese letzteren zeichnen sich durch eine besondere Beweglichkeit ihrer Elemente aus. Wie es zu den Bauprinzipien höherer Ordnung kommt, ist im einzelnen nicht klar. M. HEIDENHAIN<sup>2)</sup> sieht als solche gewisse den Zellen übergeordnete Grundformen des Gewebswachstums an; für die Drüsen hat er sie „Adenomeren“ oder „teilungsfähige Drüseneinheiten“ genannt. Er stellt damit die von SCHWANN und SCHLEIDEN herkommende Zellentheorie „analytischen“ Charakters bewußt in Gegensatz zu seiner „synthetischen Theorie der Gewebe“.

Vielleicht wird später HEIDENHAIN'S Teilkörpertheorie (Synthesiologie) als die bedeutendste morphologische Leistung unserer Zeitgenossen erscheinen. Dem Plan dieses Werkes nach kann sie hier nur kurz gewürdigt werden. Unseres Erachtens kann sie in ihrer heutigen Gestalt unsere Vorstellungen vom cellulären Aufbau des Organismus nur ergänzen, allerdings tut sie dies gerade an deren dürftigsten Seiten. Denn die bisherige Zellenlehre sagt nichts über das Zustandekommen höherer Architekturformen durch gesetzmäßig sich wiederholende Zusammensetzungen von Zellverbänden, also über das Wesen der Organbildung, aus. Andererseits bleibt aber auch für den Anhänger der HEIDENHAIN'Schen Theorie die Zelle das einzige mikroskopisch klar erfaßbare Element der Gewebproduktion, die Mutter des Wachstums und auch die Mutter der Zwischensubstanz, solange nicht die selbständige Vermehrung der letzteren und damit die Eigenständigkeit ihres Lebens klar erwiesen ist. Nach HEIDENHAIN freilich ist die Zelle nur eine von vielen möglichen teilungsbegabten Lebenseinheiten, sozusagen ein Mittelstück einer Reihe, welche im infracellulären Gebiet, mit den teilungsfähigen Zellorganen, wie Kern, Chromosom, Centrosom, weiter mit deren Organellen wie Chromiolen, Centriolen, ja darüber hinaus mit den als „Protomeren“ bezeichneten hypothetischen letzten, gleichfalls sich teilenden

<sup>1)</sup> SPEMANN, H.: Naturwissenschaften 1924, H. 48. — SPEMANN u. H. MANGOLD: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1924.

<sup>2)</sup> HEIDENHAIN, MARTIN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 49. 1921 u. Klin. Wochenschrift Jg. 4, Nr. 3 u. 11. 1925.

Lebenskörpern beginnt und in supracellulären, den Einzelzellen übergeordneten „Histosystemen“ (z. B. den oben erwähnten Adenomenen), schließlich im Organ und im Organismus endet. HEIDENHAIN spricht deshalb von einem „Stufenbau des Organismus auf der Basis der Fortpflanzung der Teilkörper“. Als eine morphologische Konzeption großen Stils steht so diese Theorie von den ineinandergeschachtelten Bausteinen der lebendigen Organisation mit dem einen Fuß im Mikrokosmos, mit dem andern im Makrokosmos. Die Achillesfersen sind auf der einen Seite der ausstehende Beweis der „Lebendigkeit“ der intracellulären Teilkörper; er würde erledigt, sobald etwa der Nachweis für *Lebewesen* gelänge, daß sie solchen Teilkörpern der Zelle entsprächen (Bakterien, ultravisibles Virus); auf der anderen Seite fehlt uns eine Einsicht in die Entstehungsweise der höheren Histosysteme, etwa in die Bedingungen des Unterschieds für die Genese der „spaltenden“ Wachstumsart (LIEBERKÜHNSCHE Drüsen, Nierenmark) einerseits, der „sprossenden“ Wachstumsart [Lunge nach HEIDENHAINs Schüler BENDER<sup>1)</sup>] andererseits. Welche Anordnung beim regulären und beim gestörten Organwachstum erfolgt, dürfte von vorläufig unübersehbaren „histodynamischen Wirkungen“ abhängen; als solche wären u. a. die Beeinflussung der Teilungsebenen in den Parenchymzellen und die Korrelationen chemischer und mechanischer Art zwischen Parenchym und Mesenchym in Betracht zu ziehen. Die gleiche Erklärung kommt nach ANITSCHKOW<sup>2)</sup> und nach FABRE DOMERGUE für die Ausartung dieser Ordnungen beim Wachstum der verschiedenen Carcinomformen in Betracht (Carcinoma simplex, Adenocarcinom usw.); das pathologische Vorkommen vermag wie so oft, auch hier ein Schlaglicht auf die schwer zu entwirrenden normalen Formungen zu werfen.

Eine allgemeine Darstellung des Gewebswachstums vom Stadium der unreifen Zellhaufen bis zur endlichen Ruhe und Ordnung läßt sich also mangels genügender Kenntnisse der dabei spielenden physikalischen und chemischen Faktoren und bei der Notwendigkeit der Annahme, daß diese in jedem Einzelfall besonderer Strukturen ihre Eigentümlichkeiten dabei besitzen, nicht geben. Sprossensysteme, interstitielles und appositionelles Wachstum sind z. B. jeweils schon Folgeerscheinungen von wachstumsrichtenden Einflüssen, die wir nicht erkennen; das Beispiel etwa des postfötalen Umbaus der Nebenniere oder der Leber zeigt, wie schwierig selbst das Verständnis so leicht zugänglicher Gewebsumgestaltungen ist; gerade auch für diese beiden Organe ist es übrigens wahrscheinlich, daß noch nach vollkommener Ausreifung dauernd Zellverschiebungen von den Ergänzungszonen her stattfinden. Als der Zellergänzung und damit dem Dauerwachstum der Gewebe dienende sog. „Indifferenzzonen“ haben SCHAPER und COHEN<sup>3)</sup> für drüsige Organe gewisse Schaltstücke zwischen den Ausführungsgängen und dem in anderer Richtung ausgereiften spezifischen Drüsenparenchym nachgewiesen, Zonen, in denen kraft mangelnder Differenzierung nach beiden Seiten die Fähigkeit zu einer sonst nur den embryonalen Zellen zukommenden Teilungsfähigkeit bleibt (Darmkrypten, Übergangsstücke der Gallengänge, Äquatorialzone der Linse usw.). Die von hier aus erfolgenden Proliferationen sind nicht nur für den physiologischen Nachschub, sondern auch für krankhaft gesteigerte Regeneration bei Entartungen oder sonstigen Gewebsverlusten (an der Leber z. B. bei Cirrhose und akuter gelber Leberatrophie) wichtig. KROMPECHER<sup>4)</sup> betont ihre besondere Bedeutung für den Vorgang der sog. Metaplasie, d. h. der histologischen Umprägung von Geweben in solche ähnlicher Struktur.

1) BENDER, K. W.: Zeitschr. f. Anat. u. Entw.Gesch. Bd. 75. 1925.

2) ANITSCHKOW: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 52. 1912.

3) SCHAPER, A. u. C. COHEN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 17. 1902 u. Bd. 19. 1904.

4) KROMPECHER, E.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72. 1923.

Übrigens ist die häufig gemachte Angabe falsch, wonach im differenzierten Parenchym selbst keine Mitosen angetroffen werden; bei der Leber sind sie nicht einmal so selten (s. Abb. 341, S. 925), und sogar für die Ganglienzellen hat, wenigstens bei den Vögeln, CIACCIO ihre Neubildung aus Neuroblasten gesehen.

So viel über das Wachstum der epithelialen Anteile der Organe. Was nun das *Wachstum der paraplastischen Substanzen* anlangt, so kann es nicht unsere Aufgabe sein, der Entstehung der faserigen Strukturen und der Grundsubstanzen im einzelnen histogenetisch nachzugehen, sondern wir wollen uns auf folgende allgemeine Hinweise beschränken. Erstens tritt die Menge dieser Gewebsanteile für viele Organe gegenüber deren Gehalt an „Zellen“ so in den Vordergrund, daß man betonen muß, wie wichtig gerade bei einer Betrachtung über das Wachstum eine Berücksichtigung dieser, im allgemeinen mechanischen Aufgaben dienenden Bildungen ist; FRIEDENTHAL hat ihre Gesamtheit die „Fibrillenmaschine“ des Körpers genannt. Zweitens ist auf die gemeinsamen Züge ihrer Histogenese und ihrer Struktur kurz einzugehen. Bezüglich der Histogenese wären diese durch ihren starrerem Aggregatzustand gekennzeichneten Elemente als Sekrete des Protoplasmas ihrer Mutterzellen anzusehen, wobei die Erstarrung unter dem Einfluß der intra- und extracellulären Säftemischung erfolgt, in die hinein die Ausscheidung erfolgt. W. BIEDERMANN<sup>1)</sup> hat in seiner Physiologie der Stütz- und Skelettsubstanzen den Vorgang der Bildung „geformter Sekrete“ durch die ganze Organismenwelt verfolgt. In das Wesen ihrer Strukturen einzudringen, beginnt erst der neuesten Forschung zu gelingen; es mehren sich die Beweise, daß die fibrillären Elemente durch Krystallisation entstehen, was ebenfalls von W. BIEDERMANN bereits angenommen wurde; dafür spricht außer dem optischen Verhalten [Anisotropie nach v. EBNER<sup>2)</sup>] der jüngst gelungene Nachweis des Raumgitterbaues tierischer Fibrillen in Übereinstimmung mit dem gleichen Befund von Beugung der Röntgenstrahlen durch Kolloide wie Seide und Cellulose [HERZOG und JANCKE<sup>3)</sup>, MÖLLER<sup>4)</sup>, W. J. SCHMIDT<sup>5)</sup>]. Damit erfährt die NAEGELISCHE Micellartheorie eine Bestätigung, nach welcher die faserigen Strukturen tierischer Zellen und Gewebe aus stäbchenartigen Micellen (micellum = Krümel) bestehen, die sich in Ketten ordnen und Wasser zwischen sich fassen. Ihr beschleunigtes Wachstum und die Reversibilität ihrer Struktur, welche letztere besonders auch in pathologischer Hinsicht (für alle Formen der Histolyse) von Bedeutung ist, läßt sich an gewissen Objekten unter dem Mikroskop verfolgen, so an dem Wechsel von Stereoplasma (fester Achsenfaden) und Rheoplasma (flüssige Begleitschicht) in den Pseudopodien von Foraminiferen [FR. DOFLEIN<sup>6)</sup>], dem Ausschließen der Geißeln von Spermien bei Schmetterlingen [RICH. GOLDSCHMIDT<sup>7)</sup>], der Eischalenbildung bei Reptilien [GIERSBERG<sup>8)</sup>].

Im Anschluß an die Besprechung des Wachstums der einzelnen Bauelemente des Gewebes ist es jetzt am Platze, auf die *Korrelationen des Wachstums der Gewebsteile* kurz einzugehen. Es war bisher nur davon die Rede, daß die Anordnung der epithelialen Verbände wohl zweifellos auch von der Reife und Architektur des begleitenden Bindegewebspolsters abhängig sei; dem Binde-

<sup>1)</sup> BIEDERMANN, WILH.: in Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. III. 1914 u. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 167. 1917.

<sup>2)</sup> EBNER, V. v.: Untersuchungen über die Ursache der Anisotropie organischer Substanzen. Leipzig: W. Engelmann 1882.

<sup>3)</sup> HERZOG, R. O. u. JANCKE: Festschr. d. Kais.-Wilh.-Ges., Berlin 1921.

<sup>4)</sup> MÖLLER: Kolloidchem. Zeitschr. Bd. 19. 1916.

<sup>5)</sup> SCHMIDT, W. J.: Naturwissenschaften 1924, H. 15.

<sup>6)</sup> DOFLEIN, FR.: Zool. Jahrb. Bd. 39. 1916.

<sup>7)</sup> GOLDSCHMIDT, RICH.: Biol. Zentralbl. Bd. 36. 1916 u. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 14. 1917.

<sup>8)</sup> GIERSBERG, H.: Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921 u. Arch. f. Entwicklunsgmech. Bd. 51. 1922.

gewebe kommen formative Reize für das Wachstum des Epithels zu [CHLOPIN<sup>1</sup>]. Umgekehrt gibt es aber auch viele Anhaltspunkte dafür, daß die für jedes Organ eigentümlichen Bindegewebsformationen in ihrer Ausbildung von den Einflüssen abhängig sind, welche von den epithelialen Anlagen auf das ursprünglich indifferente Mesenchym ausgeübt werden [A. FISCHER<sup>2</sup>]. Die für den Grenzverkehr des Stoffwechsels und für die mechanische Befestigung zwischen Bindegewebe und Epithel so wichtigen Begrenzungsschichten wie die Basalmembranen usw. sind hier nicht zu vergessen. Die Tatsache, daß abgeschnittene Organe, z. B. Zehen von Hühnerembryonen, im Explantat wachsen, als ob sie noch am Organismus wären [A. FISCHER<sup>3</sup>], spricht dafür, daß um diese Zeit die Formgebung der Gewebe bereits unter der überwiegenden Herrschaft der lokalen Regulationen steht. Auch das spätere Verharren in Ruhe ist vielleicht von gegenseitigen Hemmungen bewirkt; dafür sprechen Beobachtungen R. GOLDSCHMIDTS<sup>4</sup> an Hodenzellen der Schmetterlinge. Die Frage ist wegen der Möglichkeit der Sprengung solcher Korrelationen, z. B. beim Geschwulstwachstum, wichtig.

Es kommen aber nicht nur Beziehungen zwischen Bindegewebe und speziellem Parenchym für das Wachstum der Organe in Betracht, sondern auch interepitheliale Korrelationen. Es sei an die bekannte Abhängigkeit der Bildung der Augenlinse von der Berührung des Augenbeckers mit dem Ektoderm und die entsprechenden Versuche der Linsenregeneration erinnert; bei den letzteren entsteht durch sog. „Heteromorphose“ (O. HERTWIG) aus dem Epithel des Irisrandes die neue Linse (COLUCCI, G. WOLFF u. a.). Solche normalen Induktionen zwischen Geweben vergleicht SPEMANN<sup>5</sup>) mit Recht mit seinen teratologischen Experimenten über die Wirkung von Organisatoren, d. h. von verpflanzten Gewebstückchen der ersten Embryonalanlagen, wobei z. B. das in der Blastula- oder Gastrulahöhle eingebrachte Entomesoderm das über ihm liegende Stück des Ektoderms zur Bildung einer überzähligen Medullarplatte veranlaßt.

Die Koeffizienten des Bedingungskomplexes für die Entstehung dieser typisch erzeugbaren Mißbildungen sind nicht klar. Da ein Kreislauf und seine Vermittlerrolle für chemische Wirkungen noch nicht in Betracht kommen kann, könnten chemische Wirkungen nur durch Diffusion (Imbibition) in die Umgebung wirken. Chemische Nahwirkungen solcher Art kennt die Pathologie eine ganze Anzahl, und sie spielen vielleicht auch für die ersten Anfänge des Carcinoms eine Rolle als Antrieb des Wachstums [vgl. auch BIERICH<sup>6</sup>]. Für das spätere harmonische Wachstum zusammengehöriger Teile eines Organsystems dürften bald mehr chemische, bald mehr physikalische Faktoren eine Rolle spielen. So ist die Korrelation von Keimdrüse (Ovar und Hoden) zu dem übrigen Genitale (Tuben, Uterus usw. bzw. Prostata, Samenblasen, Penis), die diese Teile zu gleichsinnigen Hypertrophien und Atrophien zwingen kann, wohl überwiegend chemisch bedingt zu denken; andererseits dürfte etwa das Mitgehen in der Beschaffenheit der Orbita bei künstlicher Verkleinerung oder Vergrößerung des Bulbus (experimentelle Mikrophthalmie oder Buphthalmus nach WESSELY<sup>7</sup>) eher an mechanische Korrelationen denken lassen. Sobald die Störungen der

<sup>1</sup>) CHLOPIN: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96. 1922.

<sup>2</sup>) FISCHER, A.: Die Bedeutung der entwicklungsmechanischen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. Roux' Vorträge über Entwicklungsmech. d. Organismen 1912, H. 16.

<sup>3</sup>) FISCHER, ALB.: Journ. of exp. med. Bd. 36, Nr. 4. 1922.

<sup>4</sup>) GOLDSCHMIDT, RICH.: Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 14. 1917.

<sup>5</sup>) SPEMANN, W.: Naturwissenschaften 1924, H. 48.

<sup>6</sup>) BIERICH, ROB.: Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 6. 1924 u. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18. 1921.

<sup>7</sup>) WESSELY, K.: v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 105. 1921.

Entwicklung ein System ergreifen, das in seiner Gesamtheit oder in Teilen für die spätere Ausgestaltung des Wachstums, für die Differenzierung und Funktion anderer Organismusteile korrelativ in Betracht kommt, sind damit Disharmonien verursacht, die sich zu Mißbildungen von pathologischer Bedeutung auswachsen; am deutlichsten ergibt sich dies für den Fall der Athyreosis: auf den Mangel an Schilddrüse scheinen die Abkömmlinge der Keimblätter verschieden zu reagieren, die Derivate des Mesoderms anders als die des Ektoderms [WERNER SCHULZE<sup>1</sup>]. Die Beschleunigung der Entwicklung bei der bekannten experimentellen *Hyperthyreose* mittels Fütterung von Froschlarven mit Schilddrüse beruht auf einer Steigerung des Gewebswachstums, z. B. der Extremitäten, als deren Grundlage wiederum sich eine Vermehrung der Zellteilungen nachweisen läßt [B. ROMEIS<sup>2</sup>]. Dieselbe Sprengung der Harmonie läßt sich experimentell auch an jungen Säugtieren (Ratten) zeigen [HAMMET<sup>3</sup>]. Auch fernwirkende Entwicklungsstörungen lokaler Natur können die Folge der Verschiebung von chemischen Wachstumsantrieben sein, wie Hirnmißbildung (Encephalocele) bei künstlich zu groß gemachter Schilddrüsenwirkung (W. SCHULZE).

Unter den vielen Fragen, die sich bei Erörterung des Gewebswachstums noch aufdrängen, wie die der endgültigen Anordnung der Organe, der Ursachen und des Mechanismus der Organumbauten (Metallaxien), der gegenseitigen Durchwachsung von Organanlagen, der Vereinigung von Organteilen verschiedener Herkunft (Nebennieren, Hypophyse, Thymus), des Verschwindens von embryonalen Organen usw. sei nur noch die der Versorgung der *wachsenden Gewebe mit Blutgefäßen und Nerven* berührt. Über die embryonale Vascularisation wissen wir erstens, daß sie in verschiedenen Organanlagen zu sehr verschiedenen Zeiten und selbst in ein und derselben Anlage nicht gleichmäßig erfolgt, und zweitens, daß die größeren Gefäße sich alle aus Capillaren entwickeln; die embryonalen Aorten z. B. gehen aus segmental entstandenen Blutinseln des Mesenchyms zu beiden Seiten des Chorda dorsalis hervor; diese vergrößern sich und verschmelzen bei Berührung [TÜRSTIG<sup>4</sup>]. Die Capillaren der reifenden Gewebe hingegen entstehen nicht allenthalben autochthon aus dem Mesenchym, sondern durchwachsen die Gewebe von Ausgangspunkten aus. Zwischen den gebildeten Capillaren und den Organzellen scheinen irgendwelche gegenseitigen Anziehungskräfte zu wirken; denn neben dem anscheinend häufigeren Mechanismus des Vorwachsens der Gefäßanlagen in Richtung auf die Organzellen, den man „*Angiotaxis*“ genannt hat [vgl. EVANS<sup>5</sup>], gibt es auch Beispiele, wo umgekehrt die künftigen Organzellen die Gefäßwand durchbrechen und in der Strombahn ihre weitere organgemäße Ausbreitung und Ausreifung durchmachen; so dringt das Lebergewebe in die Dotterveden, dringen die Urnierenkanälchen in die Venae cardinales posteriores ein (F. T. LEWIS, 1902). Einzelnen Geweben scheinen die angiotaktischen Eigenschaften abzugehen; vielleicht beruht darauf ihre dauernde Gefäßlosigkeit (Cornea). Eine der *Vascularisation* analoge Erscheinung ist für die Nerven die *Neurotisierung*. Für sie ist es nun ganz sichergestellt, daß sie durch Sprossung große Strecken durchmessen, von den Stellen der Aussprossung aus dem Zentralnervensystem bis zu den Endverzweigungen an ihren Erfolgsorganen gelangen können. Auf diesem Weg vom Zentrum zur Peripherie unterliegt die Nervenfasern zweifellos mannigfachen Einflüssen der Umgebung

<sup>1</sup>) SCHULZE, W.: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 101. 1924.

<sup>2</sup>) ROMEIS, BENNO: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 101. 1924.

<sup>3</sup>) HAMMET, FRED.: Americ. Journ. of Physiol. Bd. 67. 1923.

<sup>4</sup>) TÜRSTIG: In Diss. Dorpat 1886 zitiert nach CORNING. Entwicklungsgeschichte 2. Aufl. 1925.

<sup>5</sup>) EVANS, M.: in Keibel-Halls Handb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen Bd. II. Leipzig: S. Hirzel 1911.

(Spannung und passive Streckung, Hindernisbildung usw.). Der Einfluß des Mesoderms auf das Wachstum der Nervenfasern geht aus den Arbeiten von HELD<sup>1)</sup>, DUSTIN<sup>2)</sup>, NAGEOTTE hervor; ferner haben darüber die Experimente von CAJAL<sup>3)</sup> und TELLO<sup>4)</sup> Auskunft gegeben. Die Kräfte, welche die Richtung und Schnelligkeit des Wachstums der Neuroblastenfortsätze (BRAM) bedingen, müssen entweder in einer chemischen Anziehung der zu innervierenden Organe (CAJAL) oder in elektrischen Spannungsunterschieden [Galvanotaxis nach STRASSER<sup>5)</sup>; vgl. auch KAPPERS<sup>6)</sup>, SVEN INGVAR<sup>7)</sup>] gesucht werden. Der Vorgang, welcher Natur er auch sei, wird mit FORSMANN<sup>8)</sup> am besten „Neurotropismus“ genannt.

Daß der Neurotropismus auch nach Abschluß der Entwicklung für die Gewebe in Betracht kommt, zeigen Untersuchungen über die Regeneration der Nervenendapparate in Hautnarben beim Menschen durch NASAROFF<sup>9)</sup> und über die regeneratorsche Neubildung der Nervenendplatten an Muskelfasern, bis zu einem gewissen Grade auch an den GOLGischen Sehnenkörperchen bei parabiologischen Ratten durch MORPURGO<sup>10)</sup>. Letzteres erfolgt durch Überwuchern von dem einen Tier nach Ischiadicusdurchschneidung in das Bein des anderen Tieres binnen 1 Monat, die Neurotisierung des Epidermisepithels in den Beobachtungen von NASAROFF erforderte auch nur 3—4 Wochen.

### III. Hypertrophie.

#### Zusammenfassende Darstellungen.

BAUR, ERWIN: Die Grundprinzipien der rein naturwissenschaftlichen Biologie und ihre Anwendung in der Physiologie und Pathologie. Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmechanik v. W. Roux, H. 26. Berlin: Julius Springer 1920. — LANGE, WILLI G.: Über funktionelle Anpassung, ihre Grenzen, ihre Gesetze in ihrer Bedeutung für die Heilkunde. Berlin: Julius Springer 1917. — PFLÜGER: Teleologische Mechanik in der lebenden Natur. Bonn. — RÖSSLE, R.: Hypertrophie und Atrophie. Jahresk. f. ärztl. Fortbild., Januarheft 1922. München: Lehmann. — ROUX, WILH.: Funktionelle Anpassung. Bd. I der Gesamm. Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig 1895. — ROUX, WILH.: Anpassungslehre, Histomechanik und Histochemie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 209. 1912.

Unter Hypertrophie versteht man eine Sonderform des Wachstums von ausgewachsenen und nicht ausgewachsenen Geweben, die in der numerischen oder in der Größenzunahme ihrer spezifischen Elemente besteht. Natürlich wächst in solchen Fällen neben dem Parenchym auch der Bindegewebsgefäßapparat (ob auch die Nerven, ist nicht untersucht), aber doch nicht in dem Maße, wie das erstere, was sich z. B. an den Arterien eines vergrößerten Herzens oder einer leukämischen Milz feststellen läßt. Bei der physiologischen Hypertrophie der Gebärmutter in der Schwangerschaft geht allerdings das Wachstum ihrer Gefäße der Vergrößerung ihrer Muskelmasse mindestens parallel, aber

1) HELD, W.: Die Entwicklung des Nervengewebes. 1909.

2) DUSTIN: Arch. de biol. Bd. 25. 1910.

3) CAJAL, S. RAMONY: Estudios sobre la degeneracion y regeneracion del sistema nervioso. Madrid: Moya 1913. Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. de Madrid Bd. 17. 1919.

4) TELLO, J. FRANC.: Gegenwärtige Anschauungen über den Neurotropismus. Vorträge über Entwicklungsmechanik von W. Roux, H. 33. 1923 (zusammenfassende Darstellung) u. Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. de Madrid Bd. 9. 1911.

5) STRASSER: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. v. MERKEL-BONNET 1892.

6) KAPPERS: Psychiatr. en neurol. bladen, Amsterdam 1916.

7) INGVAR, SVEN: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 17. 1920.

8) FORSMANN: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 24. 1898 u. Bd. 27. 1900.

9) NASAROFF, W.: Virchows Arch. 257. 1925.

10) MORPURGO, B.: Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Ges. 20. Tagg. in Würzburg, Jena: G. Fischer 1925.

in diesem Fall wohl infolge der Sonderaufgaben der Gefäße für die Ernährung des Foetus.

Das Eigenartige der Hypertrophie liegt in der selbst nach Wachstumsabschluß vorhandenen Befähigung zu einer zunächst harmonischen Vergrößerung des Organs, und zwar bezieht sich die Harmonie sowohl auf die innere Struktur, was sich in der tatsächlich vorhandenen erhöhten Leistungsfähigkeit des hypertrophischen Organs kund gibt, als in den Beziehungen zu den übrigen Organen und zum Gesamtorganismus. Die Möglichkeit von Hypertrophien, übrigens den verschiedenen Organen in ebenso verschiedenem Maße zukommend, wie z. B. auch die Regeneration, ist ein Hinweis für die bei dem Wachstumsabschluß nicht erschöpfte Wachstumsfähigkeit. Es überwiegt bei diesem Wachstum gewöhnlich die Volumenzunahme durch Vergrößerung der schon bestehenden Elemente, z. B. bei den muskulären Organen, wie Gebärmutter, Herz, was man als „*Hypertrophie im engeren Sinne*“ zu bezeichnen pflegt, und es tritt an Bedeutung die Vergrößerung des Organs durch zahlenmäßige Vermehrung seiner Elemente, die sog. „*Hyperplasie*“, zurück. Die Hypertrophie ist also formal eine Fortsetzung des dem Reifezustand des betreffenden Gewebes entsprechenden Wachstumsmodus.

Die Erkennung der Hypertrophie ist mithin abhängig entweder von der Feststellung, daß ein Organ das übliche Durchschnittsgewicht für ein bestimmtes Alter überschreitet oder daß es aus dem Rahmen der gegebenen Konstitution, aus den zahlenmäßigen Gewichtskorrelationen des übrigen Körpers heraustritt. Die allermeisten Hypertrophien haben den Charakter von Anpassungsvorgängen, sind sog. *Aktivitätshypertrophien*, mit dem Erfolg der größeren funktionellen Leistung; sie sind damit selbst gar nicht pathologische Erscheinungen; pathologischen Charakter haben sie nur durch die häufig krankhaften Veranlassungen zu ihrer Auslösung, also in *pathogenetischer* Hinsicht, und ihrem Nutzen nach können wir diese Hypertrophien als das Vermögen des Organismus ansehen, unter abnormen Bedingungen eine „Responsivität“ (GROTE) der Organe aufrechtzuerhalten.

Die schwierigste Frage in bezug auf die Hypertrophien ist die nach dem Wesen ihres Zustandekommens. Dies trifft selbst für die auf den flüchtigen Blick verständlichste Form, die *Aktivitäts- oder Arbeitshypertrophie*, zu. Auch hier gilt es nicht zu erklären, warum sie sich einstellt, nämlich durch Mehrleistung (die übrigens ihrerseits näher zu kennzeichnen wäre!), sondern wie diese Mehrleistung zu einem Wachstum des Gewebes führt. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, ein Verständnis für diejenigen Formen der Hypertrophie zu gewinnen, die nicht durch Mehrleistungen ausgelöst werden und die wir vorläufig „korrelative Hypertrophien“ nennen wollen, weil sie jeweils durch Situationen chemischer Natur und auf Grund von Fernwirkungen ausgelöst werden, die in dem übrigen Organismus begründet liegen. Eine befriedigende Erklärung des Wesens der Hypertrophie könnte nur auf Grund einer alle Arten der Hypertrophie berücksichtigenden Auffassung gegeben werden.

Bevor wir den Versuch machen, diese Aufgabe zu lösen, seien die wichtigsten Vorkommnisse dieser formal sich gleichenden, genetisch scheinbar verschiedenen Arten der Hypertrophie geschildert. Zu den *Aktivitätshypertrophien* natürlicher Veranlassung gehören die durch Sport bewirkten Verstärkungen der Muskulatur, wobei zweifellos durch gleichzeitige Mitleistung andere Organe, besonders merklich Herz und Leber, zunehmen und wobei ein im einzelnen noch nicht nachgewiesener Einfluß auf die Architektur der Knochen ausgeübt wird; darauf beruhen z. T. die Wirkungen der Leibesübungen auf den Habitus der wachsenden Jugend. Auch bei den Hypertrophien krankhafter Veranlassung stellen die-

jenigen der Muskulaturen das wichtigste Kontingent: die phlethorischen, hyper-tonischen (renalen), kardialen (Herzfehler-)Hypertrophien des Myokards, die Verstärkung der glatten Muskulatur bei Spasmen (Pylorushypertrophie der Säuglinge, Bronchialmuskulatur bei Asthma bronchiale), oberhalb von Stenosen (z. B. über strikturierenden Narben und Krebsen) an Speiseröhre und Darm, die sog. Balkenblase bei sog. Prostatahypertrophie (welch letztere selbst aber keine Hypertrophie, sondern eine Geschwulstbildung, meist Adenomatose zu sein pflegt), die Mediahypertrophie der Arterien, z. B. des Gekröses bei Aorteninsuffizienz oder der Nieren bei gewissen Nierenleiden. Weiter die Verdickung der Epidermis an stark gebrauchten Stellen, schon physiologisch vorgebildet an Hand- und Fußtellern, diejenige des Bindegewebes, z. B. am Epikard, wenn das Herz sich am Sternum reibt („Sehnenflecken“), an der Leberkapsel innerhalb von Schnürfurchen usw.

Zur Aktivitätshypertrophie gehören weiter die sog. *vikariierenden Hypertrophien* bei Ausfall des einen von paarigen Organen, dies ist z. B. der Fall bei Mangel (Aplasie oder Hypoplasie), bei Wegnahme (Nephrektomie) oder spontanem Untergang (Hydronephrose usw.) der einen Niere oder entsprechender Ereignisse an der Nebenniere; dasselbe soll für den Hoden gelten [RIBBERT<sup>1</sup>], J. HETT<sup>2</sup>] und wurde auch gelegentlich vom Eierstock behauptet. Bei der Lunge wird die Beurteilung der kompensatorischen Hypertrophie durch das sog. vikariierende Emphysem (z. B. bei einseitigem Pneumothorax, dauernder sonstwie bedingter Kompression oder Schrumpfung der Lunge) erschwert; jedenfalls ist histologisch der Nachweis echten Wachstums des mehr arbeitenden Lungengewebes genauer nicht geglückt. Eine anatomisch oder histologisch faßbare Stellvertretung der einen Hirnhemisphäre durch die andere ist bisher nicht bekannt, aus naheliegenden Gründen (sicher einseitige Anlage von Zentren, wie Sprachzentrum, ferner Unfähigkeit zu Wachstumserscheinungen überhaupt) auch nicht zu erwarten. Von der vikariierenden Hypertrophie der Niere ist es bekannt, und für diejenige bei kongenitaler Aplasie neuerdings von R. J. GLADSTON<sup>3</sup>) bestätigt, daß sie nicht durch Vermehrung, sondern lediglich durch Vergrößerung der Glomeruli bewerkstelligt wird; ferner soll die kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse in einer Vergrößerung der Follikel bestehen.

Die Tatsache, daß bei völligem Wegfall eines Paarlings der andere nicht auf das Doppelte anwächst, ist bemerkenswert. Sie erklärt sich wohl daraus, daß die normalen Anlagen nicht allein durch Anpassung auf das Nötigste an funktionsfähiger Substanz sich beschränken, sondern sozusagen mit einem prophylaktischen Plus ausgebildet werden; der natürliche Wachstumstrieb erscheint also auch von diesem Standpunkt aus nicht lediglich durch die Funktion reguliert; auch könnte man daran denken, daß dieses Mehr an Substanz über den augenblicklichen Bedarf von einer noch nicht beachteten Notwendigkeit der Abwechslung von Ruhe und Arbeit in den Organen herrühre in dem Sinne, daß in den Nieren die spezifische Leistung bald da, bald dort geschieht, während andere Gebiete ausruhen, und daß daher einem ausgewachsenen Organ mehr Substanz eignet, als es bei jeweiliger zeitlich beschränkter und durchschnittlicher Leistungsgröße bedarf. Abgesehen davon, daß diese Annahme auf die sonst unerklärlichen herdförmigen Verteilungen gewisser pathologischer Prozesse, z. B. der hämatogenen Nierenleiden — und dasselbe gilt für andere Organe — Licht zu werfen vermag, erklärt sie bis zu einem gewissen Teil, daß die vikariierende Hypertrophie überhaupt einsetzt, da eine solche nur bei maximaler Inanspruch-

<sup>1</sup>) RIBBERT, HUGO: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 120. 1890.

<sup>2</sup>) HETT, J.: Anat. Anz. Bd. 58, Ergänzungsheft. 1924.

<sup>3</sup>) GLADSTON, R. J.: Journ. of anat. Bd. 58. 1924.

nahme zu erwarten ist (s. unten) und nur bis zu einem gewissen Grade geht. Alle Anpassungshypertrophien haben anscheinend gemeinsam, daß sie sozusagen nur der Forderung des Tages genügen und nichts darüber hinaus leisten. Für das Herz hat man das damit ausgedrückt, daß man gesagt hat: die Reservekraft des Herzens, am gesunden Organ von einem imponierenden Ausmaß<sup>1)</sup>, wird mit der kompensatorischen Hypertrophie immer kleiner. Rechnet man das Gewicht beider gesunder Nieren rund mit 300 g, so wird die vikariierende Hypertrophie der einen, nach Nephrektomie der anderen, das Gewicht der jetzt mehrarbeitenden nicht mehr als auf 220–240 g steigern. Man wird nicht fehlgehen, wenn man im allgemeinen eine Arbeitshypertrophie überhaupt mit einer Organgewichtszunahme von 30% zu den *physiologisch* möglichen Ausmaßen rechnet (dies gilt m. E. auch für Leber, Pankreas, Herz). Darüber hinaus verliert die Hypertrophie ihren responsiven Charakter, und wir sehen innere und äußere Disharmonien auftreten. So läßt sich zeigen<sup>2)</sup>, daß die Hypertrophie der Leber oder des Pankreas bis etwa zu dem genannten Grade verkettet zu sein pflegen, und auch sonst scheinen gleichsinnige Zunahmen miteinander an einem System funktionell zusammenarbeitender Organe vorzukommen; im Habitus entspricht diese Regel einer gewissen Korrelation der Proportionen, z. B. zwischen Längen- und Breitenwachstum, und nur jenseits oder unterhalb eines gewissen Längenwachstums geht etwa der Brustumfang seine eigenen Wege, bzw. entsteht Disproportion in Form eines „abnormen“ Plus an Brustumfang bei Kleinwüchsigen, eines Minus an solchen bei Hochwüchsigen [RÖSSLE und BÖNING<sup>3)</sup>].

Daß das Ausmaß der vikariierenden Hypertrophie von der ganzen hormonalen Situation mit abhängig sein kann, zeigen die Versuche von ASHER und KIYOSHI<sup>4)</sup>. Bei kastrierten weiblichen Tieren nimmt die vikariierende Hypertrophie der Schilddrüse nach halbseitiger Thyrektomie einen stärkeren Umfang an als bei normalen weiblichen Tieren und bei Männchen, gleichgültig, ob diese letzterer kastriert sind oder nicht.

Zu den kompensatorischen Hypertrophien gehören natürlich auch die Erscheinungen des Ausgleichs von Parenchymverlusten in ein und demselben Organ. So sieht man neben myokarditischen Schwielen besonders mächtige Herzmuskelfasern (Abb. 355), zwischen den Narben der Schrumpfniere hypertrophisches Nierengewebe (in den Höckern der „Granularatrophie“) mit überdurchschnittlich großen Glomeruli und Harnkanälchen, Ähnliches an erhaltenen LANGERHANSschen Zellinseln bei diabetischer Sklerose der übrigen Pankreasinseln, bei entzündlichen und degenerativen Atrophien des Lebergewebes am nachwachsenden Parenchym usw. Auch die Herauszüchtbarkeit gewisser Zellteile dürfte im selben Sinne aufzufassen sein; als einziges Beispiel sei die Pachydermie der Erythrocyten durch osmotische und andere Schädigungen des Blutes erwähnt (MORAWITZ und PRATT, ITAMI und PRATT, SATTLER u. a.). Da es sich hier um eine erworbene Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen handelt, die auf einer Hypertrophie der Zellmembran beruht, so liegt der Gedanke nahe, daß auch die Immunität ganz allgemein in einer Hypertrophie gewisser Zellbestandteile ihr Wesen haben können, was übrigens durchaus dem Gedankengang der EHRLICHschen Seitenkettentheorie mit der Annahme der Vermehrung spezifischer Receptoren der Zelle entsprechen würde.

<sup>1)</sup> Nach STARLING (Gesetz der Herzarbeit. Bern u. Leipzig 1920) und nach KROGH vermag das Herz eine Vervielfachung des Minutenvolumens um das 7fache in kurzer Zeit zu bewältigen, wobei „die Energie der Kontraktion eine Funktion der Länge der Muskelfaser“ ist.

<sup>2)</sup> RÖSSLE, R.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. 1921.

<sup>3)</sup> RÖSSLE, R. u. H. BÖNING: Das Wachstum der Schulkinder. Jena: G. Fischer 1924.

<sup>4)</sup> ASHER, L. u. FURNYA KIYOSHI: Biochem. Zeitschr. Bd. 147. 1924.

Schließlich sei noch auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, daß auch nichtpaarige Organe dann sich etwa bis zu einem gewissen Grade durch Hypertrophie vertreten könnten, wenn ihre Funktionen sich bis zu einem gewissen Grade decken. Die Annahme solcher partieller vikariierender Hypertrophie ist vorläufig die beste Erklärung etwa für die Vergrößerung der Hypophyse nach Exstirpation der Schilddrüse [und bei Thyreoaplasie<sup>1)</sup>] und umgekehrt für die Vergrößerung der Schilddrüse nach Hypophysektomie.

In allen diesen Beispielen war das Element für die Auslösung der Hypertrophie eine Mehrleistung, daher der Name Aktivitäts- oder Arbeitshypertrophie. Wir sehen zunächst davon ab, daß diese Mehrleistung analysiert werden müßte (s. unten) und wenden uns vorerst dem im Rahmen des bisher Gesagten unverständlichen Vorkommnis von Hypertrophie ohne Anpassung an erhöhte Anforderung zu. Wir stoßen da

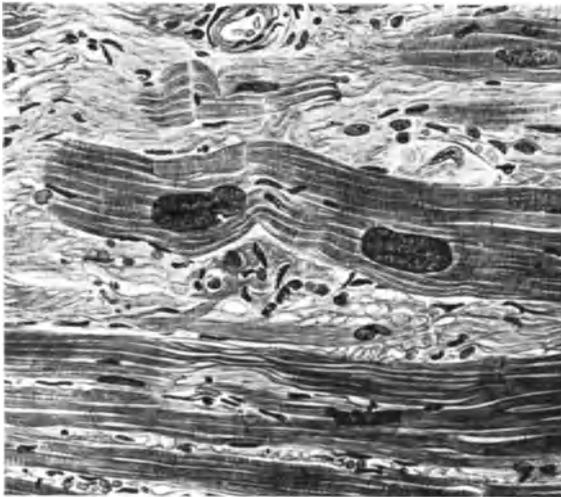


Abb. 355. Hypertrophie einzelner Herzmuskelfasern in myocarditischer Narbe. Zeiss Ölimmersion  $\frac{1}{12}$ , Okul. 3.

auf die Frage der Möglichkeit einer Hypertrophie durch Reizung nichtfunktioneller Art. Schon beim Muskel ist es fraglich, ob Dehnung ohne Kontraktion Hypertrophie auslöst; wenn ja, wäre das Verständnis für die Hypertrophie des Uterus in der Schwangerschaft, die nach Dilatation gesetzmäßig am gesunden Myokard einsetzende Hypertrophie des Herzens und die an den Extensoren bemerkbare Hypertrophie nach experimenteller Fixation eines Gliedes in Beugestellung verständlich. Daß es jedenfalls noch andere „adäquate“ Reize (Roux) gibt als funktionelle, geht aus folgenden Beispielen hervor; ähnlich wie bei der Entwicklung neuer Organe bzw. in gewissen Stadien der Körperreife das Wachstum von Organanlagen, z. B. der Zähne oder der Sexualorgane plötzlich einsetzt ohne ersichtliche Inanspruchnahme, so wächst in der chemischen Situation der Schwangerschaft die Milchdrüse durch hormonartige Reize von dem Embryo aus (STARLING). Noch einen Schritt weiter führen uns die nicht altersgemäßen, vermutlich mittels diaplacentarer Hormonwirkungen gelegentlich beobachteten Erscheinungen der Hypertrophie fötaler Organe, die den mütterlichen Schwangerschaftshypertrophien parallel gehen und die man unter der Bezeichnung „Synkainogenese“ zusammenfaßt; hierzu gehört die sog. Hexenmilch, die Vergrößerungen von Schilddrüse, Uterus, vielleicht auch Herz bei Neugeborenen. Auch die eigenartige Feststellung, daß im alpinistischen Training (wenn die Arme nicht — etwa durch Klettern — beansprucht werden) nicht nur die Muskulatur der Beine, sondern auch die der Arme zunimmt, deutet, sofern die Beobachtung überhaupt richtig ist, auf Verstärkungsmöglichkeiten durch nicht funktionelle Fernwirkung hin; freilich läßt sich *funktionelle Fernwirkung* wie bei allen scheinbar einseitigen Beanspruchun-

gen Beispielen hervor; ähnlich wie bei der Entwicklung neuer Organe bzw. in gewissen Stadien der Körperreife das Wachstum von Organanlagen, z. B. der Zähne oder der Sexualorgane plötzlich einsetzt ohne ersichtliche Inanspruchnahme, so wächst in der chemischen Situation der Schwangerschaft die Milchdrüse durch hormonartige Reize von dem Embryo aus (STARLING). Noch einen Schritt weiter führen uns die nicht altersgemäßen, vermutlich mittels diaplacentarer Hormonwirkungen gelegentlich beobachteten Erscheinungen der Hypertrophie fötaler Organe, die den mütterlichen Schwangerschaftshypertrophien parallel gehen und die man unter der Bezeichnung „Synkainogenese“ zusammenfaßt; hierzu gehört die sog. Hexenmilch, die Vergrößerungen von Schilddrüse, Uterus, vielleicht auch Herz bei Neugeborenen. Auch die eigenartige Feststellung, daß im alpinistischen Training (wenn die Arme nicht — etwa durch Klettern — beansprucht werden) nicht nur die Muskulatur der Beine, sondern auch die der Arme zunimmt, deutet, sofern die Beobachtung überhaupt richtig ist, auf Verstärkungsmöglichkeiten durch nicht funktionelle Fernwirkung hin; freilich läßt sich *funktionelle Fernwirkung* wie bei allen scheinbar einseitigen Beanspruchun-

<sup>1)</sup> RÖSSLE, R.: Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Vereins f. Thüringen 1920, Nr. 112.

gen eines korrelativen Systems nie ausschließen; aus der Einheitlichkeit des Systems, bei Skelett und Muskel aus mechanischen Gründen, wirken selbst einseitige Betätigungen, z. B. Sportarten wie Fechten, Radfahren, nur überwiegend, aber nicht ausschließlich auf bestimmte Muskelgruppen.

Wir verschieben den Versuch, die nicht durch Aktivität erzeugten Hypertrophien zu erklären, bis nach Klarstellung eines anderen, zum Verständnis der Massenverhältnisse im Körper notwendigen Punktes. Im täglichen Leben fällt es nicht selten auf, daß ein Mann, der ein durchaus faules Leben führt, ein Hüne bleibt und ein anderer es trotz körperlicher Arbeit im Beruf und Sport in der Freizeit nur sehr wenig weit mit seiner Muskulatur bringt. In diesem Beispiel stecken zwei Probleme: erstens das der individuellen Begrenztheit der Aktivitätshypertrophien und zweitens das der Nichtatrophie durch Nichtgebrauch, oder anders ausgedrückt, das der „Erhaltung“. Die Erhaltung ist eine Leistung ebensogut wie die Hypertrophie und steht zwischen dieser und der Atrophie. Es muß mindestens zwei Grundbedingungen für die individuellen Massenproportionen im Körper geben: erstens die Konstitution, zweitens die Regulation durch Gebrauch und Nichtgebrauch; in Hinsicht der „Erhaltung“ wirkt die Konstitution auf unerklärte Weise neben den normalen Lebensreizen der Funktion; bei Wegfall der letzteren tritt Atrophie, bei Steigerung Hypertrophie ein; die Konstitution bestimmt aber auch die Ausmaße von Hypertrophie und Atrophie; nur die allerkräftigsten Trinker bringen es z. B. auf eine Herzhypertrophie von über 1000 g (normales Herzgewicht für einen kräftigen Mann etwa 350 g). Suchen wir nun genauer zu umgrenzen, welcher Art die Reize sein müssen, die eine Hypertrophie auslösen, so läßt sich von vornherein sagen, daß einfache Mehrernährung durch Blut (nutritiver Reiz im engeren Sinn) es nicht sein kann, obwohl sie eine regelmäßige Begleiterscheinung der gesteigerten Gewebsarbeit ist; man denke an den Nachweis KROGHS über den Unterschied der Zahl der gefüllten Blutcapillaren bei Ruhe und Arbeit des Muskels. Was die funktionelle Reizung betrifft, so kann sie es an sich auch nicht sein, welche zur Hypertrophie führt, da nicht jede Art der Steigerung der Leistung letztere bewirkt. Folgende Beispiele mögen dies dartun: Die Krankheiten mit Beschleunigung des Herzschlags führen nicht zur Herzhypertrophie, wiewohl mit der Zahl der Systolen die Gesamtleistung steigt; finden wir also ausnahmsweise bei der Basedowschen Krankheit Herzhypertrophie, so ist sie sicher nicht auf die Tachykardie zu beziehen. Die Zunge wird durch dauerndes Reden, Essen und Schlucken nicht hypertrophisch, wohl aber, wenn sie bei Ausfall des Kiefers (Schußverletzte) oder der Zähne sich daran gewöhnt, das Kaugeschäft zu übernehmen, d. h. sich maximal anstrengt. Ähnliche Unterschiede zeitigen an den Atemmuskeln die Polypnoe und die Dyspnoe, nur bei den Arten der letzteren, wo der Muskelapparat der Atmung Schwerarbeit leistet, sehen wir Hypertrophien. Daß nicht Dauerarbeit, sondern nur Höchstleistungen die Massenvermehrung auslösen, hat zuerst WILLI LANGE<sup>1)</sup> klar auseinandergesetzt. Wir verstehen damit auch, daß Übung allein ohne erschöpfende Anstrengung keine Hypertrophie macht, und so sind auch die reinen Geschicklichkeiten der Virtuosen und der Variétékünstler nicht mit besonderer Muskelverstärkung verknüpft; der deutsche Sprachgebrauch drückt mit dem Wort „Fertigkeit“ sehr gut aus, daß es sich im wesentlichen um etwas anderes handelt. Auf das Herz angewendet, würde die LANGESche Regel besagen, daß nur Erschwerungen der Entleerung zur Hypertrophie führen; dies geschieht entweder durch Erhöhung der Entleerungswiderstände (Stenose

<sup>1)</sup> LANGE, WILLI: Über funktionelle Anpassung, ihre Grenzen, ihre Gesetze, in ihrer Bedeutung für die Heilkunde. Berlin: Julius Springer 1917.

der Herzklappen, Hypertonie der Arterien), für das rechte Herz durch Verkleinerung oder sonstige Strömungshindernisse des kleinen Kreislaufs (Emphysem, Thrombosen usw.), oder durch Zunahme des Schlagvolumens, das z. B. bei Klappeninsuffizienz oder bei Plethora gesteigert wird<sup>1)</sup>.

Bei einem *Versuch zur Erklärung der verschiedengearteten Hypertrophien* muß natürlich von einer Anlehnung an die Struktur abgesehen werden, da die Erklärung ebensowohl für die glatten und quergestreiften Muskeln als für Drüsen und überhaupt für jedes hypertrophiefähige Element Gültigkeit haben muß. Eine ausschließliche Berücksichtigung der Aktivitätshypertrophien könnte auch nicht befriedigen, da erstens die anderen Hypertrophien, wie etwa die synkainogenetischen (s. S. 944) formal völlig analog sind, und zweitens die Hypertrophie, wie jede andere Erscheinung der pathologischen Physiologie, nur aus ihrem physiologischen Paradigma heraus verstanden werden kann. Als ein solches ist für die Hypertrophie unseres Erachtens der schon gekennzeichnete Vorgang der Erhaltung anzusehen. Es wäre also zwischen den *integrierenden* Reizen, d. h. denjenigen, welche den unversehrten (integer) Bestand aufrecht erhalten (JAKOB HENLE), und den *auxanierenden* (*ἀυξανω*, vermehren) nur ein quantitativer Unterschied. Damit ergibt sich auch die Verwandtschaft der Hypertrophie mit der Regeneration, indem die Erhaltung erfahrungsgemäß zum großen Teil auf der Funktion beruht (s. oben), die Funktion ihrerseits mit Verbrauch verbunden und also von Ersatz (physiologische Regeneration) gefolgt sein muß. Die Schwierigkeit setzt nun bei diesem die Struktur angehenden Punkte ein, nämlich in der Frage, ob bei der normalen und bei der gesteigerten Funktion etwas von den integrierenden Teilen der Zelle verbraucht wird oder ob praktisch die Zellmaschine nur durch den Stoffwechsel (Nutrition) läuft. Wahrscheinlich verhalten sich nicht alle Zellen gleich, und es wird tatsächlich ein verschieden großer Grad von zelleigenem Protoplasma verbraucht. Hier könnte man auf den Gedanken kommen, das WEIGERTSche sog. „Gesetz von der Regeneration im Überschuß“ heranzuziehen; es besagt, daß angeblich bei Minderungen des Bestandes, z. B. bei Verletzungen, die Wiederherstellung über den ursprünglichen Bestand, also eigentlich über das unmittelbare Ziel der Heilung hinauschießt, womit ja freilich auch nach dem Gesagten das Plus der Aktivitätshypertrophie auf Grund erschöpfender Leistungen erklärt wäre. Jedoch besagt diese Regel, ganz abgesehen von ihrer bezweifelbaren Gültigkeit in tatsächlicher Hinsicht, nichts über den Kern der Erscheinung, nämlich über die Beziehung der funktionellen zur formativen Reizung, d. h. über das Zustandekommen des Wachstumsvorganges bei der Hypertrophie. Alles drängt heute zu einer chemischen Erklärung der formativen Leistungen und zur Annahme spezifischer Stoffe, die bei der Funktion entstehen und auf das sie erzeugende Gewebe zurückwirken; sie gleichen bis zu einem gewissen Grade den mitogenen Zerfallsprodukten (Wund- und Nekrohormonen), die oben (S. 920) besprochen wurden, und sind auch ähnlich zu denken den Reizstoffen, die von funktionierenden Organen ins Blut abgegeben werden und, ihrem Ausgangsorgan wieder zugeführt, dasselbe in spezifischer Weise im Sinne der ausgeübten Funktion beeinflussen; gemeint sind die Stoffe, wie sie HAMBURGER und LÖWI am Herzen nach Reizung des Vagus oder des Sympathicus gefunden haben; die künstliche Durchströmung mit Blut eines in dem einen oder anderen Sinne gereizten Herzmuskels läßt ein normales Herz schlagen, als ob sein eigener Vagus oder Sympathicus gereizt wäre. Die Annahme auch for-

<sup>1)</sup> Genauere Messungen und Wägungen über die Formänderung des Herzens im Anschluß an seine verschiedenartigen Hypertrophien sind neuerdings von E. KIRCH ausgeführt (Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre Bd. 7. 1921 u. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33. 1923; Festschr. f. M. B. SCHMIDT Bd. 35. 1924).

mativer, zur Erhaltung und zur Hypertrophie befähigter, auf der Funktion beim Stoffwechsel entstehender Reizstoffe liegt bei dieser Sachlage nicht fern. Sie verleiht der hier vorgetragenen Hypothese von der Entstehung der Hypertrophie einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit.

Das Vorkommen von Hypertrophien an Geweben, die nicht Selbsterzeuger von formativen Reizstoffen durch eigene Funktion sein können, spricht besonders für die Existenz letzterer Stoffe und ihre mögliche Vermittlung durch das Blut. Unter den bereits angeführten Beispielen würden dann die synkainogenetischen Hypertrophien der fötalen Organe unter der Voraussetzung verständlich werden, daß bei der physiologischen Schwangerschaftshypertrophie der mütterlichen Organe wie Uterus, Milchdrüse, Herz, Schilddrüse usw. aus diesen mütterlichen Organen jene hypothetischen, auxanierenden Reizstoffe diaplacentar wirken.

Daß das hypertrophierende Organ mehr Blut braucht, ist selbstverständlich, und daß es dasselbe bei der Aktivitätshypertrophie mittels der funktionellen Hyperämie erhält, deren Ausmaß wir unter Hinweis auf KROGH'S Untersuchungen bereits berührt haben, ebenfalls klar. Nicht geklärt wäre aber die zur Hypertrophie nötige Vermehrung der Blutversorgung bei den Hypertrophien ohne Aktivität. Hier wäre die Annahme gleichzeitig hyperämisierender Einwirkungen fast notwendig. Was die Beteiligung des Nervensystems, etwaiger tonisierender oder trophischer Einflüsse, anlangt, so haben die bisherigen Versuche nicht einmal Hinweise für die Mitwirkung gewöhnlicher vasomotorischer Phänomene, geschweige denn besonderer nervöser Leistungen ergeben. NIGST<sup>1)</sup> untersuchte das Zustandekommen der vikariierenden Hypertrophie nach einseitiger Nephrektomie unter der doppelten Bedingung der Entnervung und Nichtentnervung; es ergab sich kein Unterschied; ebensowenig sah MATTI einen regelmäßigen Einfluß auf das Nachwachsen der Nebenniere durch die erhaltene oder beseitigte Nervenversorgung, wenn die andere Nebenniere exstirpiert war.

Was die Leistungen der hypertrophierten Organe angeht, so ist außer dem auf Seite 945 über die Quantität Gesagten zu beachten, daß auch die Qualität insofern beschränkt ist, als immer nur diejenigen Elemente sozusagen spezialistisch herausgearbeitet werden, zu deren Existenz ein vermehrtes Bedürfnis vorlag. Es ergibt sich demnach neben der morphologischen Disharmonie, durch welche sich ein hypertrophisches Organ kundgibt, auch immer eine physiologische Disharmonie. Es würde zu weit führen, hier im einzelnen nachzuweisen, wie weit die jeweils neugeschaffene adäquate Leistungsform sich einpaßt, welche Nachbar- und Ferneinstellungen sie weiter erfordert und inwiefern bei ihr neue Struktur und neue Funktion übereinstimmt, wie etwa einerseits bei konzentrischer, andererseits bei exzentrischer (d. h. mit Dilatation verbundener) Herzhypertrophie das Verhältnis von Faserdicke zu Faserlänge zur Spezialarbeit der betreffenden „kompensierenden“ Herzform gehört. Auch die Frage der etwa veränderten Kernplasmarelation in hypertrophischen Zellen gehört hierher [vgl. WEGELIN<sup>2)</sup>].

Hypertrophien können sich zurückbilden; im einzelnen wissen wir aber darüber fast nichts. Daß die nicht durch Aktivität entstandenen Hypertrophien nichts leisten, wie die vergrößerten fötalen Organe, ist natürlich (wobei nebenher bemerkt sein mag, daß diese synkainogenetischen Hypertrophien keineswegs ständig, sondern nur gelegentlich beobachtet werden, und mithin für ihre Erklärung auch noch des Nachweises der besonderen oder individuellen Bedingungen des Falles bedürfen). Sie stehen somit sowohl als Produkte eines reinen Reiz-

1) NIGST: Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 7.

2) WEGELIN: Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 10.

wachstums der Entstehung nach als nach ihrer Nutzlosigkeit an der Grenze zu denjenigen Hypertrophien, die durch reine Mißbildung zustande kommen, und die wir unter der Bezeichnung des „partiellen Riesenwuchses“ zusammenzufassen pflegen, und weiter aber auch zu den echten Geschwülsten.

### Anhang: Partieller Riesenwuchs.

Der partielle Riesenwuchs besteht in lokalen, meist angeborenen Wachstumsexzessen, an denen sich die Gewebe des betroffenen Körperteiles meist gleichmäßig beteiligen; hierdurch ergibt sich eine Abgrenzbarkeit gegen Ge-



Abb. 356. Congenitaler Riesenwuchs des rechten Armes eines Negermädchens mit Ausnahme des Daumens. Daneben normaler Vergleichsarm.

schwülste; für sie ist ja das wuchernde Wachstum bestimmter Gewebsbestandteile eigentümlich. Immerhin ist diese Grenze nicht immer scharf, indem z. B. bei der angeborenen Elephantiasis eines Gliedes, wie z. B. eines Beines, eines Armes (Abb. 356), der allgemeinen riesenwuchsartigen Vergrößerung eine fehlerhafte Mischung der Gewebe mit besonderem Wachstum von Bindegewebe und Lymphgefäßen zugrunde liegen kann. Es gibt hier also Übergänge von Mißbildungen zu Tumoren. Weitaus die meisten Vorkommnisse partiellen Riesenwuchses sind angeboren, Weiterwachsen desselben nach der Geburt ist häufig.

Selten entsteht ein partieller Riesenwuchs im postfötalen Leben, angeblich ist seine Auslösung möglich durch Blutstauung, wie in dem Falle BLOCHS<sup>1)</sup>, wo ein 23jähriger Fremdenlegionär im Anschluß an eine Thrombose der Beinvene einen „Riesenwuchs“ des Beines mit „Hypertrophien“ von Haut, Mus-

kulatur, Bindegewebe bekam. Andeutungsweise liegt in der Ausbildung der sog. Trommelschlägelfinger (bei chronischen Lungen- und Herzleiden mit starker Cyanose), am stärksten bei der sog. Osteoarthropathie hypertrophiant pneumonique von PIERRE MARIE, eine analoge Erscheinung vor. Weiter lassen die entstellenden Weichteil- und Knochenverdickungen der „gipfelnden Teile“ des Gesichts und der Extremitäten bei der Akromegalie an die Möglichkeit systematisierten Spätriesenwuchses durch endokrine Einflüsse denken. Wiederum an trophoneurotische Störungen läßt das Vorkommen einer Hemihypertrophia faciei oder der Melomegalie (Vergrößerung von Händen und Füßen) bei Syringomyelie [STÄHLE<sup>2)</sup>], die Fetthypertrophie bei der DERCUMSchen Krankheit (Adipositas dolorosa) und die bis zum lokalen Riesenwuchs ausartenden Neurombildungen in Amputationsstümpfen und in entzündeten Gebieten, z. B.

<sup>1)</sup> BLOCH: Berlin. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14.

<sup>2)</sup> STÄHLE: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 63. 1919.

auch im Bereich von obliterierenden Wurmfortsätzen [OBERNDORFER<sup>1</sup>], MASSON<sup>2</sup>] denken. Mit dem letzteren Beispiel sind wir schon wieder am Grenzgebiet zu den Tumoren angelangt. Besonders merkwürdig sind die Beobachtungen von halbseitigem Riesenwuchs der ganzen einen Körperhälfte, womit ein Verlust der annähernden bilateralen Symmetrie bzw. eine Übertreibung der normalen Asymmetrie gegeben ist [Beispiele bei ARNHEIM<sup>3</sup> und KÖTZ<sup>4</sup>]. Unter den spät erscheinenden lokalisierten Fällen von Riesenwuchs an paarigen Organen seien noch die einseitigen oder doppelseitigen Riesenmammas erwähnt und unter den Vorkommnissen an unpaarigen inneren Organen die Hirnhypertrophie (mit einer nicht seltenen Gewichtszunahme auf 1800 g) und der partielle Riesenwuchs des Darmes.

Die häufigsten Vorkommnisse angeborenen partiellen Riesenwuchses betreffen die Extremitäten im ganzen oder in Teilen (Hand, Finger, Zehen); bemerkenswerterweise sind dann gleichzeitig an den mißgebildeten Gliedern häufig noch andere Entwicklungsstörungen im Sinne von Hemmung oder Überzähligkeit oder an anderen Körperteilen derselben Person.

## IV. Atrophie.

### Zusammenfassende Darstellungen.

MÖNCKEBERG, J. G.: Atrophie und Aplasie. Handb. d. allg. Pathol. v. L. Krehl u. F. Marchand Bd. III, 1. Abt. Leipzig: S. Hirzel 1915. — v. RECKLINGHAUSEN, D.: Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufs u. d. Ernährung 1883. — VIRCHOW, R.: Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie Bd. I. 1854.

Unter Atrophie versteht man heute allgemein einen Schwund bereits ausgebildeter Gewebe. Hierbei wird das griechische Wort *ατροφω*, von dem die Bezeichnung abgeleitet wird, nicht im Sinne von „ernähren“ verstanden, sondern von „wachsen“. Nicht „mangelnde Ernährung“, sondern „Minderung des Gewachsenen“ wäre der Sinn der „Atrophie“; sie ist somit der Gegensatz der Hypertrophie, die wir mit „Zuwachs“ oder „Überwuchs“ übersetzen können. Atrophie ist also wie die letztere etwas Erworbenes; will man ausdrücken, daß die Verkleinerung bereits ein Fehler der Entwicklung war, daß es gar nicht zur völligen Ausbildung des Organs oder des Gewebes gekommen ist, so spricht man von „primärer Atrophie“ oder besser von „Hypoplasie“; der höchste Grad ist das Ausbleiben der betreffenden Bildung, die als „Aplasie“ oder „Agenesie“ (VIRCHOW) bezeichnet wird.

Eine andere Einschränkung des Begriffes Atrophie ist die, daß er heute meist nur für lokale Schwunde gebraucht wird, wenn auch einzelne Ausdrücke, wie die „Pädatrophie“ der Pädiatrie, von anderen wieder der sog. „Hypotrophie“ gleichgestellt [vgl. dazu LEDERER<sup>5</sup>], noch allgemeine Körperabzehrung kennzeichnen; es wird damit wohl gehen wie den früher ebenfalls im allgemeinen Sinn verstandenen ähnlichen Diagnosen „Phthisis“ und „Tabes“, die mehr und mehr lokalisatorisch verwendet wurden, wie die „Phthisis pulmonum“ und die „Tabes dorsalis“ erweisen.

Die Systematik der Atrophien im eben gekennzeichneten, heute gebräuchlichen Sinne ist eine viel reichere als bei der Hypertrophie. Infolgedessen läßt

<sup>1</sup>) OBERNDORFER: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 72. 1921.

<sup>2</sup>) MASSON: Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. Bd. 1. 1924.

<sup>3</sup>) ARNHEIM: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 154. 1898.

<sup>4</sup>) KÖTZ: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1919.

<sup>5</sup>) LEDERER, RICH.: Kinderheilkunde. 1. Heft der Konstitut. Pathol. in den med. Spezialwissenschaften. Berlin: Julius Springer 1924.

sich auch mehr Unterschiedliches als Gemeinsames hervorheben. Gemeinsam ist allen Atrophien in formeller Hinsicht die Einbuße an spezifischer Substanz, in kausaler Hinsicht der Wegfall der die Erhaltung gewährleistenden Einrichtungen.

Was die Einbuße an spezifischer Substanz anlangt, so ist hier zweierlei zu unterscheiden: der Schwund kann etwa nur die Depotbildungen in der Zelle angehen, also an den Zellteilen zehren, die die Zelle zwar durch „Assimilation im weiteren Sinne“ angelagert, aber nicht zu zellspezifischen Beständen umgearbeitet hat. Ein solcher Schwund von Depotstoffen verkleinert die Zelle in einfachster Weise, ohne in ihre eigentliche Struktur einzugreifen. Eine zweite Art von Schwund wendet sich an die spezifischen Teile einer Zelle, d. h. an die durch „Assimilation im engeren Sinne“ ausgebildeten Zellorgane; eine so geartete Atrophie greift die Struktur an. Je nach den Ursachen verläuft dabei die Atrophie verschieden; es gibt einfache Atrophien, in denen die Zehrung ohne abnorme qualitative Änderungen der lebendigen Substanz vor sich geht; bei ihnen werden zunächst nur die Dimensionen verkleinert, sodann kann eine rückläufige Entwicklung eintreten: die Zelle bzw. die Gewebe büßen nacheinander ihre Differenzierungen in umgekehrter Reihenfolge ein, in der sie sie bei der Entwicklung erworben hatten; solche „*entdifferenzierenden Atrophien*“ kennen wir am Herzen, am Knochen, an den Muskeln, am Fett, am nervösen Gewebe. Sie sind nicht im eigentlichen Sinne degenerativ. Zu den *degenerativen Atrophien* hingegen sollte man nur diejenigen zählen, die mit einer von vornherein nachweisbaren qualitativen Änderung von Zell- und Gewebsteilen einhergehen und wo die letztere mit die Ursache des fortschreitenden Schwundes ist, daher denn auch diese „degenerativen Atrophien“, wie man sie kurz genannt hat zum Unterschied von den „einfachen Atrophien“, mit der Nekrobiose (Absterbevorgang) verwandt sind und zu ihr führen. Inwieweit auch die einfachen Atrophien eine numerische Verringerung der Organzellen herbeizuführen imstande sind, ist trotz vielfach daraufgerichteter Untersuchungen nicht festgestellt, wenigstens nicht allgemein anzugeben.

Soweit über die formalen Erscheinungsweisen der Atrophie. Was nun deren kausale Entstehung anlangt, so haben wir als gemeinsames Moment dafür die „Störung in der Erhaltung“ genannt. Da wir jedoch deren gesunden Mechanismus nicht völlig übersehen, kann es uns auch nicht gelingen, für ihre Mängel jeweils den wesentlichen Faktor zu verzeichnen. Ein Versuch der Einteilung der Atrophie auf ätiologischer (oder biomechanischer) Grundlage ist, wie wir gleich sehen werden, deshalb vorläufig unmöglich.

Verhältnismäßig einfach liegen die Verhältnisse bei der sog. *Hungeratrophie*; denn daß die Erhaltung des Bestandes bei ungenügender Zufuhr von Nahrung ausgeschlossen ist, ist klar. Es fragt sich nur, inwieweit die Hungeratrophie zu numerischen Einbußen führt und mit Entartung des spezifischen Parenchyms verbunden ist. Die Möglichkeit letzterer erscheint gegeben durch mechanische wie durch chemische Umstände; die mechanischen Umstände bestehen darin, daß der Abbau in der Zelle ungleichmäßig erfolgt und wie im Makroorganismus die Organe, so im Mikroorganismus die Zellteile verschieden verbraucht; es müssen — stabile Strukturen vorausgesetzt — also innere Spannungen entstehen. Sowohl an freilebigen Einzelligen [z. B. an Paramäzieren von WALLENGREN<sup>1)</sup>], als an zusammengeschlossenen Organzellen hochorganisierter Warmblütorgewebe [z. B. von CESA BIANCHI<sup>2)</sup>] sind tropfige Entmischungen des Proto-

1) WALLENGREN: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 1. 1901.

2) BIANCHI, CESA: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 3. 1909.

plasmas bis zu grober Vakuolisierung im äußersten Hunger beschrieben<sup>1)</sup>. Es steht dahin, ob solche durch Wasseraufnahme ex vacuo oder durch toxische Vorgänge entstehen (Toxolysis). Sie sind mit der aseptischen Autolyse verglichen worden [EUG. ALBRECHT<sup>2)</sup>]. Für den Hungertod im großen wird ja auch mit Vergiftungswirkungen gerechnet [vgl. LIPSCHÜTZ<sup>3)</sup>]. Im einzelnen die widersprechenden Befunde und Meinungen über die Morphologie der Hungeratrophie wiederzugeben, würde zu weit führen; es sei auf die ausführliche Darstellung G. MÖNCKEBERGS hingewiesen. Über die makroskopischen Verhältnisse an den Organen bei irgendwie mit Hunger verbundenen Krankheiten (mangelhafte Nahrungsaufnahme, Abzehrung durch Fieber, Säfteverluste, Infektionskrankheiten) unterrichten die Arbeiten von M. KRIEGER<sup>4)</sup>, WEBER<sup>5)</sup>, STEFKO<sup>6)</sup>, MORGULIS<sup>7)</sup>.

Die sog. *Inaktivitätsatrophie*, d. h. die Regel, daß Untätigkeit von Organe zu ihrem Schwund führt, verstehen wir nur zum Teil aus mangelhafter Ernährung insoweit, als wir wissen, daß untätige Organe blutarm, d. h. arm an blutgefüllten Capillaren sind; nicht aber ist ohne weiteres verständlich, wieso ein *vollkommen* ruhendes Organ reduziert wird, was doch nur durch Stoffwechsel geschehen kann. Die Erhaltung ist also irgendwie an Assimilation geknüpft, die mit Tätigkeit verbunden ist. WEIGERT<sup>8)</sup> hat die Atrophie durch Inaktivität mit einem raschen Altern erklären wollen, indem er sagte, daß nur die „Katabiose“ durch Funktion und die Notwendigkeit der Verjüngung der Zellbestandteile durch Verbrauch vor dem Altern schütze. Mit dieser Identifizierung von Ruheschwund und Altersschwund wird aber um so weniger erklärt, als der letztere sicherlich zu einem guten Teil von Nichtgebrauch unabhängig und zudem noch morphologisch anders charakterisiert ist (s. unten). Umgekehrt dürfen morphologische Ähnlichkeiten, wie etwa die ermüdeten Gewebe mit atrophischen Geweben, kein hinreichender Grund sein, um die Atrophie, wie es LUBARSCH<sup>9)</sup> tut, auch dem biologischen Wesen nach, den Ermüdungserscheinungen anzunähern. Zudem darf — trotz des großen Schrifttums über die Frage der Atrophien — bezweifelt werden, daß ihre feinere Entwicklungsmechanik genügend bekannt sei, um selbst unter den einzelnen Formen der Atrophie deren Verwandtschaft oder gar Wesensgleichheit zu behaupten. Die Inaktivitätsatrophie im besonderen ist wohl der Hypertrophie näher verwandt als anderen Atrophieformen und kann nur als Hypertrophie mit negativem Vorzeichen erfaßt werden; wir müssen annehmen, daß Stoffe, welche in mittlerer Konzentration die Erhaltung gewährleisten, in vermehrter Konzentration Hypertrophie auslösen, und daß ihre Quelle der Funktionsvorgang ist. Fehlen diese spezifischen Stoffwechselprodukte, deren Kreislauf man sich mehr oder weniger eng an das spezifische Parenchym gebunden denken könnte, wie es für die Muskelkontraktion von HILL und MEYERHOF erwiesen ist, so muß durch Einschaltung eines besonderen Ruhestoffwechsels ihre Wirkung in Fortfall kommen. Es ist bekannt, wie unter dem Gipsverband

<sup>1)</sup> Über die Wirkung von Unterernährung auf Bakterien berichtet H. BRAUN: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 19. 1920.

<sup>2)</sup> ALBRECHT, EUGEN: Ergebn. d. Pathol. v. Lubarsch-Ostertag Bd. XI, 2. 1907.

<sup>3)</sup> LIPSCHÜTZ, AL.: Zur allgem. Physiologie des Hungers. Samml. Vieweg H. 26. Braunschweig 1915.

<sup>4)</sup> KRIEGER, MARIE: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre Bd. 7. 1920.

<sup>5)</sup> WEBER, O.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 25. 1921.

<sup>6)</sup> STEFKO, W. H.: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 9. 1924.

<sup>7)</sup> MORGULIS, SERGIUS: Hunger und Unterernährung. Berlin: Julius Springer 1922.

<sup>8)</sup> WEIGERT, C.: Gesammelte Abhandlungen 1906.

<sup>9)</sup> LUBARSCH, O.: Die allgemeine Pathologie, Bd. I, 1. Abt. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1905.

die zur Untätigkeit verdamnte Muskulatur schwindet, aber nicht, inwieweit dies nur von lokalen Einflüssen (Druck, Ruhe usw.) abhängig ist. Übrigens ist diese allbekannte Beobachtung kürzlich von K. FROBOESE und MEYER<sup>1)</sup> in ihrer Richtigkeit angezweifelt worden, auf Grund von Versuchen, in denen Glieder bei Kaninchen in Beugstellung eingegipst worden waren; es sollen dabei nur die entspannten Muskeln, nicht aber die in gespanntem Zustande fixierten atrophieren. Es fehlt aber dabei der Beweis, daß die Muskeln wirklich inaktiviert waren, denn man muß annehmen, daß die Tiere, wenigstens in der ersten Zeit, kräftige Versuche zur Befreiung der Glieder unternehmen und daß sie erst nach Einsicht der Unmöglichkeit bzw. nach allmählicher Gewöhnung an den Verband damit nachlassen; womit denn in der Tat die weitere Beobachtung FROBOESES zusammenstimmt, daß erst nach 4 Wochen Schwund auch der gespannten Gruppen eintritt. Die Rolle des Muskeltonus als erhaltende Funktion und der Einfluß des Nervensystems auf die Erhaltung überhaupt — auch hingesehen auf andere Beispiele als die Muskeln — sind noch ungeklärt. Die größten Schwierigkeiten macht die Frage, unter welchen Umständen zu der „einfachen Atrophie“ die degenerative hinzutritt; als den klinischen Ausdruck der letzteren am Muskel hat man seit ERB die Entartungsreaktion ansehen wollen. Es galt als Regel, daß die Verletzung oder Erkrankung des zentralen Neurons einfache, diejenige des peripheren Neurons degenerative Atrophie erzeuge. Aber neuerdings hat A. ROSIN<sup>2)</sup> in Bestätigung der JAMINSCHEN Auffassung (1904) von der einheitlichen Natur aller neurogenen Atrophien als Inaktivitätsatrophien an den verschiedensten Kriegsverletzungen gezeigt, daß degenerative und einfache Atrophie nebeneinander und unabhängig vom Sitz der Läsion, vielleicht höchstens abhängig von ihrer Dauer vorkommen. Die Entartungsreaktion steht vielleicht in Verbindung mit der speziellen atrophierenden Entartung der Muskelplatte des motorischen Nerven. Der morphologische Unterschied zwischen der einfachen und der degenerativen Atrophie besteht darin, daß es bei ersterer nur zum Schwund der contractilen Substanz unter Erhaltung der Querstreifung bzw. an den anderen Geweben, wie Drüsen, Knochen usw., um eine quantitative Verkleinerung der spezifischen Struktur, bei letzterer aber Zerfall von Proto- und Paraplasma unter Auftreten von Entartungsprodukten (Entmischung, fettige Substanzen usw.) erfolgt.

Es fragt sich also, ob die oft als Erscheinung eigener Art gedeutete „*neurotische Atrophie*“ sich von der Inaktivitätsatrophie trennen läßt. Dieser Begriff würde bedeuten, daß an der Erhaltung nicht nur die Funktion, sondern ein Nerveneinfluß besonderer Art bzw. die Existenz besonderer trophischer Nerven beteiligt ist. Morphologische Untersuchungen können hier nicht entscheiden, die immer wieder angeführten klinischen Beispiele sind nicht eindeutig: neurotische Muskelatrophien, neurotische Gelenk- und Knochenveränderungen, neurotische Gangrän der Haut (Syringomyelie, RAYNAUDScher Brand, Lepra). Einer der neuesten Bearbeiter der Frage, SCHUBERT<sup>3)</sup>, lehnt die Annahme trophischer Nerven ab, will aber, ebenso wie A. BIER, auch die Inaktivitätsatrophie nicht gelten lassen; sie seien im Grunde genommen lediglich eine Ernährungsstörung durch besondere Einstellung des Vasomotorenapparates. Gewiß lassen sich auf diese Weise mit einiger Berechtigung die verschiedenen Formen der Atrophie auf einen gemeinsamen Nenner bringen; allein, abgesehen von der Frage, welche Momente dann das Gefäßsystem des atrophierenden Organs beherrschen, erklärt uns diese Meinung nicht die physiologischen und morphologischen Besonder-

<sup>1)</sup> FROBOESE, K.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71. 1923.

<sup>2)</sup> ROSIN, ANNA: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65. 1919.

<sup>3)</sup> SCHUBERT: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 161. 1921.

heiten der Formen. LIPSCHÜTZ und ANDOVA<sup>1)</sup> prüften die Muskelbeschaffenheit (Gewicht der Trockensubstanz) einerseits nach Durchschneidung des motorischen Nerven, andererseits nach Durchschneidung der Sehne und fanden wie LANGLEY und HATO, daß der Schwund des Muskels sich im einen Falle nicht wesentlich vom anderen Falle unterscheidet. Auch sie halten dafür, daß die Trennung des Muskels vom Nervensystem eine *Inaktivitätsatrophie* zur Folge hat. Das gleiche ist an Drüsen nach Durchtrennung von Sekretionsnerven gesehen worden (CLAUDE BERNARD, HEIDENHAIN).

Auch bei zwei weiteren Formen der Atrophie liegt es nahe, einen anämisierenden Einfluß als Ursache anzusehen, nämlich bei der *Druckatrophie* und bei der *senilen Atrophie*. Grundsätzlich ist aber zu bemerken, daß wir überhaupt keine reinen Beispiele von einfacher Atrophie durch Anämie oder Ischämie kennen; vielmehr erzeugt die letztere, wenn wirklich Bluthunger im Gewebe auftritt, immer nekrobiotische bzw. degenerative Atrophie, und dies ist etwas ganz anders. Freilich ließe sich dann einwenden, es handle sich wohl bei den Atrophien nur um einen schwächeren Grad oder einen partiellen Hunger, nicht etwa mit Erstickung. Aber dann ist die Frage wieder verschoben.

Was die *Druckatrophie* im besonderen betrifft, so ginge es bei Weichteilen in gewissen Fällen noch hin, die Mitwirkung der Kompression des Capillarsystems anzunehmen, aber folgende Beispiele zeigen die Unmöglichkeit der Verallgemeinerung. Der Decubitus oder Druckbrand, sicherlich durch direktes oder indirektes (A. DIETRICH) Leerdrücken des Haut- und Unterhautzellgewebes (u. U. einschließlich Muskeln) entstanden, zeigt die ganz andersartige Wirkung der Anämisierung durch Druck. Der Schwund der Leberzellen zwischen erweiterten Capillaren der Stauungsleber (etwa bei Herzfehlern) kann keine Folge einfacher Anämisierung bzw. von Sauerstoffmangel sein, sondern erfordert die Annahme mindestens der Mitwirkung einer Druckempfindlichkeit des Protoplasmas. Auch die Tatsache des Druckschwundes von Knochen unter mechanischem Überdruck [vgl. neuere Versuche von JORES<sup>2)</sup>], wobei der Knochen in vielen Fällen in der Ernährung sichtlich gar nicht leiden kann, zeigt, allerdings an einem besonders auf Druck geachteten Gewebe, die von der Blutversorgung unabhängige Form der *Druckatrophie*.

Die *Altersatrophie* wiederum entzieht sich schon durch ihre morphologisch besondere Artung einer Unterordnung unter andere einfache Formen. Das Auftreten charakteristischer Protoplasmaprodukte (des Fuscins) in alternden Geweben (Ganglienzellen, Muskel, besonders Herzmuskel, Leber), die sonstigen zweifellos vorhandenen qualitativen Gewebsveränderungen (anderes Verhältnis von Intercellularsubstanz zu Parenchym, veränderter Quellungsgrad usw.) geben der senilen Atrophie ein ganz eigenes Gepräge. Infolge mangelhafter Kenntnis sowohl des Stoffwechsels wie der besonderen Blutbeschaffenheit gesunder Greise, ferner mangels hinreichender physikalisch-chemischer Prüfung gealterter Gewebe und wegen Fehlens jeglicher tieferer Einsicht in das Wesen des Altersprozesses [vgl. RÖSSLE<sup>3)</sup>] läßt sich für die Natur der senilen Gewebsveränderungen noch keine Deutung geben<sup>4)</sup>. Mit „Abnutzung“, „Verbrauch“ ist nichts gesagt; die Erklärung als anämische oder Inaktivitätserscheinung verwechselt wohl Ursache und Wirkung, indem die senilen Organe wegen ihrer

<sup>1)</sup> LIPSCHÜTZ, ALEX.: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 36.

<sup>2)</sup> JORES, LEONH.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 66. 1920.

<sup>3)</sup> RÖSSLE, R.: Wachstum und Altern. München: J. F. Bergmann 1923.

<sup>4)</sup> Einen hoffnungsvollen Anfang dazu stellen die neuesten Arbeiten von RUCIKA und seinen Schülern über Protoplasmahysteresis dar (Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 161. 1924).

Senilität weniger leisten und dauernde Höchstleistung die Senilität nicht zu verzögern, geschweige zu verhindern vermag, in vielen Fällen sie zweifellos steigert. Wegen des bereits angegebenen regelmäßigen Auftretens von Plasma-produkten („Abnutzungspigment“) in Dauerzellen, die in gleicher Art nur bei schweren Abzehrungen sichtbar werden und heute dem Melanin nahegestellt werden [M. SCHMIDTMANN<sup>1</sup>], ist auch die senile Atrophie keine reine Atrophie, sondern muß zu den physiologischen Degenerationen mit Atrophie gerechnet werden. Ihre Beziehungen zum physiologischen Tode sind neuerdings Gegenstand wiederholter Untersuchungen gewesen [HARMS<sup>2</sup>], HERB. SCHMIDT<sup>3</sup>].

Über den Schwund durch Entartung, die *degenerativen Atrophien* im eigentlichen Sinne des Wortes, können wir uns nur kurz fassen, da sie mehr für den Pathologen wichtig sind. Es sind Gewebsschwunde, die sich von den vorigen dadurch unterscheiden, daß sie durch Entartung mit Ausgang in Zelltod bewirkt und nicht bloß von Entartungserscheinungen begleitet werden. Als Beispiel großen Maßstabs sei etwa die akute gelbe Leberatrophie genannt, wobei das Lebergewicht in wenigen Wochen von 1600 g auf 700 g sinken kann. Ebenso werden die entzündlichen Verkleinerungen der Organe, wie die Schrumpfniere, die Lebercirrhose, die atrophierenden Sklerosen der Hirnrinde (progressive Paralyse) oder der Nervensubstanz überhaupt (chronische Encephalitis, Polyneuritis chron.) zu den degenerativen Atrophien gezählt.

Eine verwandte, aber doch eigenartige Stellung haben diejenigen Atrophien, bei denen der *Schwund unter rückläufiger Entwicklung, mit Entdifferenzierung der Zellen* erfolgt. Das einfachste Beispiel ist die Abmagerung des Fettes, wobei — wie schon FLEMMING gezeigt hat — die großen Fetttropfen zu kleineren zerfallen, sowie sie umgekehrt bei der Mästung aus kleineren zu größeren werden. Am Knochen tritt bei entdifferenzierender Atrophie zuerst Entkalkung (Halisteresis), dann Schwund der Grundsubstanz (Auflösung des Osteoids) auf, so daß zuletzt nur die ursprüngliche fibrilläre Anlage übrigbleiben kann. Ähnliches geschieht an Nerven und Muskeln, z. B. an Myokardfasern bei einer seltenen Form der Herzmuskelerkrankung, wobei zuerst die Querstreifung und zuletzt die Längsfibrillierung verschwindet.

Nicht genügend erforscht sind die Vorgänge bei den *physiologischen Atrophien*, wie sie in Gestalt der Rückbildung oder Involution ganzer Organe oder Organanlagen gegeben sind oder in der Rückbildung vorübergehend hypertrophischer Zustände; als Beispiele für letztere Ereignisse seien die puerperale Involution der schwangeren gewordenen Gebärmutter oder der Schwangerschaftsvergrößerungen der Organe (Hypophyse, Nebennieren, Schilddrüse usw.), der Brunstorgane bei den Tieren genannt, als Beispiel für erstere die Involution des Thymus, des lymphatischen Apparates der Jugend, der Mamma nach der Lactation, sowie die Aufsaugung transitorischer embryonaler Organe wie der Urnieren, der Kiemengänge usw.; für letztere Kategorie hat FROBOESE den Nachweis erbracht, daß die Verkleinerung mit Zellverfettung verbunden ist; es ist weiter bekannt, daß eine Art Organisation durch Bindegewebe erfolgt. Hierzu gehören auch die aus dem Tierreich (Echinodermen, Arthropoden, Amphibien) bekannten Histolysen und sog. *Metallaxien*, d. h. Gewebsumbildungen, von denen eine große Anzahl zwar in morphologischer, nicht aber in mikrochemischer Hinsicht untersucht sind. Als besonders bekanntes Beispiel seien die Metamorphose der Kaulquappen und ähnliche Larvenumwandlungen genannt. Auch

<sup>1</sup>) SCHMIDTMANN, MARTHA: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 227. 1920.

<sup>2</sup>) HARMS, W.: Zool. Anz. Bd. 40. 1912 u. Bd. 51. 1920, ferner Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 71. 1924.

<sup>3</sup>) SCHMIDT, HERB.: Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 59. 1923.

hier spielen physiologische Degenerationen als Einleitung der Gewebseinschmelzung und sodann Aufsaugungsvorgänge nach Art der Entzündung [RÖSSLE<sup>1</sup>]) eine Rolle.

Schließlich sei noch die *Atrophie durch ungenügende Regeneration* erwähnt; es handelt sich um das Vorkommen, daß der normale Gewebsverschleiß nicht vollkommen durch quantitativ und qualitativ genügenden Ersatz gedeckt wird. SAMUEL nannte es „Atrophie aus mangelnder histogenetischer Energie“. Hierzu gehört etwa die sog. aplastische Anämie mit Insuffizienz des hämopoetischen Gewebes und gewisse Formen der progressiven Osteoporose, vielleicht auch konstitutionell bedingte Schleimhautatrophien.

Endlich sei noch ein kurzes Wort über *Aplasie* gesagt. Nicht Schwund schon gebildeter Gewebe, sondern Nichtbildung ist ihr Merkmal. Welcher Art die Störungen sind, die die Entwicklung örtlich zu hemmen imstande sind, entzieht sich meistens unserer Einsicht, etwa bei der Agenesie einer Niere. Daß pathologischer Druck, etwa durch Krümmung, Ergüsse für innere Organe oder Abschnürung durch amniotische Bänder (sog. fötale Amputation) für äußere Glieder in Betracht kommt, ist bekannt. Ungenügend erklärt sind ferner gewisse systematisierte oder korrelierte Entwicklungsdefekte, so das gleichzeitige Vorkommen von Nebennierenmangel bei Großhirnmangel (Anencephalie). Neben den grobsichtbaren Aplasien gibt es durch Entwicklungshemmung geringeregradige Hypoplasien sowohl makro- als mikroskopischer Natur, deren pathogenetische Bedeutung sich gelegentlich erst spät im Leben auswirkt, z. B. Hypothyreosis, Hypogenitalismus, Hypoplasie des Herzens, Hypoplasien im Arterienaufbau. Hier sind wir, wie bei dem Gegenbild, dem partiellen Riesenwuchs, bereits im Gebiet der Teratologie (Mißbildungslehre), die den Gegenstand eines anderen Kapitels (siehe Beitrag BROMAN S. 1057 dieses Bandes dieses Handbuchs) bildet.

---

<sup>1</sup>) RÖSSLE, R.: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., 19. Tagung. Jena: G. Fischer 1923.

# Gewebezüchtung.

Von

**RHODA ERDMANN**

Berlin-Wilmersdorf.

Mit 27 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

Zur Einführung in das Gebiet der Gewebezüchtung sind nicht viele größere Zusammenfassungen, die teils Tatsachen, teils Methoden oder Bedeutung der Gewebezüchtung behandeln, vorhanden. Die erste Arbeit erschien 1914 als 12. Heft der Viewegschen Sammlung „Tagesfragen aus den Gebieten der Naturwissenschaft und der Technik“ unter dem Titel: Gewebekultur und Gewebspflege im Explantat von O. OPPEL. Es folgte 1920 RH. ERDMANN: Einige grundlegende Ergebnisse der Gewebezüchtung aus den Jahren 1914—1920, in MERCKEL u. BONNET: *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsmechanik* Bd. 23, S. 419—501. Vorher erschienen LEVIS und KRONTOWSKIS Darstellungen. LEVI, G.: *Nuovi studi cellule coltivate in vitro*. *Arch. ital. di anat. e di embryol.* Bd. 16. 1919. — KRONTOWSKI u. POLEF: *Methoden der Gewebekulturen* T. 1 u. 2, S. 398. 1917 (russ.). In neuester Zeit ist die Literatur durch drei wichtige Arbeiten bereichert worden, LEVI, G.: *Vita autonoma di parti dell' organismo. La coltivazione dei tessuti*. Bologna, N. Zanichelli, S. 1—98. 1922. — FISCHER, A.: *Tissue culture studies in experimental morphology and general physiology of tissue cells in vitro*. Copenhagen (Levin e Munksgaard) 1925. In der „General Cytology“ herausgegeben von E. V. COWDRY, Chicago 1924, ist der Beitrag von W. H. LEWIS und M. R. LEWIS: *Behavior of cells in tissue culture* S. 383—448 besonders wichtig, da eine Verarbeitung des Materials gelungen.

Das kleine zweibändige *Praktikum* von STRANGWAYS, R., S., P.: *Technique of Tissue culture in „vitro“*. Cambridge Bd. 12, S. 80, 1924 und *Tissue culture in relation to growth and differentiation*. Cambridge Bd. 10, S. 50, 1924. Ed. W. Hoffer and Sons Ltd., ist nur für ganz unerfahrene Anfänger benutzbar, etwas veraltet, aber bald in neuer Ausgabe erscheinend, das *Praktikum* der Gewebspflege, besonders Gewebezüchtung (Explantation). RH. ERDMANN. Berlin: Julius Springer 1922.

Kleinere, mehr theoretische Betrachtungen finden sich in G. ROSS. HARRISON: *The cultivation of tissues in extraneous media as method of morphogenetic Study*. *Anat. record* Bd. 6, 1912. — *The Life of tissues outside the organism from the embryol. standpoint* Tr. Cong. Am. Phys. and Surg. 1913. — ERDMANN, RH.: *Die Bedeutung der Gewebezüchtung für die Biologie*. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, H. 48. — FISCHER, A.: *Die Gewebekultur und ihre Bedeutung in der experimentellen Medizin und Biologie*. *Acta med. scandinav.* Bd. 57, H. 1, S. 1—9. 1922. — BUSSE, P.: *Die Bedeutung der Plasmakulturen für die wissenschaftliche Medizin*. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 36, H. 4/6, S. 479—494. 1923. — CARLETON, H.: *Tissue culture. A critical summary*. *Brit. journ. of biol.* Bd. 1, Nr. 1, S. 131—151. 1923. — BRANDENBURG, K.: *Neuere Untersuchungen amerikanischer Forscher über das Wachstum von gezüchtetem, überlebendem Gewebe*. *Med. Klinik* 1924. — LUBARSCH, O. und WOLFF, E.: *Der heutige Stand der Gewebezüchtung, im besonderen in ihrer Bedeutung für die Pathologie*. *Jahreshefte für ärztliche Fortbildung*, S. 1—21, Januar 1925.

Die Entwicklung der modernen Physiologie ist an einem Punkte angelangt, an dem ihre Probleme mehr und mehr beginnen, mit Entschiedenheit eine Verfolgung *in der Zelle* zu fordern. So konnte VERWORN 1894 in dem Vorwort seiner „Allgemeinen Physiologie“ schreiben. Dieser Cellularphysiologe erfüllte die von ihm aufgestellte Forderung und zeigte den Weg, wie einzellige oder besser

nichtzellige Lebewesen in den Kreis der Untersuchungen einbezogen werden können. Außer den Protisten wurden noch Zellen gesucht, die isoliert „Leben“ zeigen oder es noch nach der Isolation zeigen können. Das Sperma, die Eizelle, die Blutzelle, die isolierte Pflanzenzelle, wie Hefe oder Zellen in fädiger Anordnung, wie Algenfäden, da hier freie Angriffsflächen dem Experimentator direkt dargeboten wurden und die Zelleistungen sich direkt wahrnehmen lassen können, wurden benutzt. Nachdem in der Organphysiologie die großen Fortschritte der letzten Jahrzehnte nach VERWORN gemacht worden sind, mußte ein Mangel in der Methodik der Organphysiologie auffallen. Selbst bei der Untersuchung isolierter Organe erhält der Forscher nicht einen vollen Einblick in die einzelnen Leistungen jedes Organteils, noch viel weniger jeder Zellart. Dieser Mangel bleibt selbst bestehen, wenn die Einzelleistung der Zelle sich wie bei den Drüsen im Organ erschließen läßt. Es konnte aber nicht experimentell beobachtet werden, wann und unter welchen Bedingungen die Drüsenzelle sezernieren kann. Es konnte nur in der Organphysiologie z. B. experimentell die Leistung der *Ganzdrüsen* unter verschiedenen Bedingungen studiert werden.

Daß keine neuen Fortschritte nach VERWORN in der *Cellularphysiologie* gewonnen werden konnten, lag an der Schwierigkeit, die Zellen der Metazoen isoliert aus ihrem Verbandsverband lebend und funktionierend zu erhalten. Diese rein technische Frage hinderte den Fortschritt der Cellularphysiologie ganz besonders dort, wo es darauf ankam, in der gesamten zweiten Periode der Differenzierung nach ROUX, Einsicht in das Geschehen zu gewinnen. War es doch leicht, in der Periode der ersten unabhängigen Differenzierung isolierte Zellen zu beobachten und mit ihnen zu experimentieren, wie es schon lange von ROUX, HIS, DRIESCH, HERBST, SPEMANN und vielen anderen ausgeführt worden ist. Das in all seinen Flächen freiliegende Ei ist doch nur soweit lebend dem Experimentator zugänglich, bis das für das Ei geeignete Medium gefunden ist. Fast bei allen Evertebraten, die im Meer leben, wird die gesamte Entwicklung bis zur Aufnahme von Nahrung im Meerwasser durchlaufen; es bietet nur hier die Ernährung des sich entwickelnden Embryos Schwierigkeiten. Auch Tiere, die sich in einer Schutzhülle auf dem Lande entwickeln, sind der Experimentation zugänglich. Schwieriger wird die Untersuchung der Zelleistungen, sowie es sich um Eizellen der Wirbeltiere, soweit es nicht Wassertiere sind, handelt; ganz besonders bei *Warmblütern*. Vogel- und Säugetiereizellen selbst sind sehr klein und letztere schwer auffindbar, so daß nur durch indirekte Veränderung der Bedingungen kärgliche Aufschlüsse gewonnen werden können. Die direkte Methode der Experimentation und auch der Beobachtung fällt weg.

Erst in der zweiten Periode der Entwicklung, in welcher die Differenzierung angefangen, sind Vogel- und Säugetiereier für den Experimentator brauchbar, falls ein geeignetes Medium gefunden ist, um die Lebenstätigkeit dieser so hinfalligen Gebilde zu erhalten. Hier ist nun mit Hilfe der Explantation Wandel geschaffen. Die Explantation bedient sich der Methode der in-vitro-Kultur, der sog. HARRISON-CARRELSchen Kultur. Sie hat einen Ersatz geschaffen, der, wenn er auch bis jetzt nur als Ersatz angesehen werden kann, da die Ausgestaltung der Technik noch zu jung ist, brauchbar erscheint. Die Methode ist aber berufen, eine immer größere Rolle in dem Handwerkszeug des Cellularphysiologen zu spielen. Unter den Ergebnissen, die in der kurzen Zeit seit der denkwürdigen Arbeit HARRISONs<sup>1)</sup> und den ersten Veröffentlichungen von BURROWS<sup>2)</sup> und

<sup>1)</sup> HARRISON, R. G.: Observations on the living developing nerve fiber. Proc. of the Soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 4, S. 140. 1906/07.

<sup>2)</sup> BURROWS, M. T.: The cultivation of tissues of the chick embryo outside the body. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 15, S. 2057—2058. 1910.

CARREL<sup>1)</sup> bis heute mit Hilfe dieser Methode gewonnen wurden, sind *einige* von prinzipieller und revolutionierender Bedeutung.

Aus den in den Spezialarbeiten bis jetzt niedergelegten Tatsachen und Ansichten kann ungefähr ein Überblick gewonnen werden, was mit Hilfe dieser Methode geleistet werden kann, wenn eine richtige Problemstellung von dem dazu vorgebildeten Forscher benutzt wird.

Dem Hauptproblem der Physiologie „Was ist Leben?“ soll hier nicht aus dem Wege gegangen werden. Aber erst müssen die Fragen, unter welchen Bedingungen kann eine Metazoozelle *isoliert* von dem Körper, in welchem sie entstanden, leben, wie äußert sich das Zelleben, welche Reize wirken auf die isolierte Zelle, welche Wechselwirkungen üben Zellen gleicher Art oder verschiedener Art aufeinander aus, beantwortet werden.

Die Medien, die man zuerst, als man Gewebe außerhalb des Körpers züchtete, gebrauchte, waren empirisch gefunden. Der Gedanke lag daher nahe, Medien zu nehmen, die sich, soweit sie gebraucht werden konnten, schon im Tierkörper fanden. So benutzte HARRISON 1907 Lymphe des Frosches, ebenso auch später HOLMES. Erst durch BURROWS, der 1908 in HARRISONS Laboratorium arbeitete, und der die Ergebnisse HARRISONS an Kaltblütern auf die Vogelzelle ausdehnte, wurde das Blutplasma des Tieres, dessen Zellen gezüchtet werden sollen, benutzt. Die Herstellung des Plasmas ist nicht schwer, wenn man die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen berücksichtigt. Es zeigte sich aber schon im Jahre 1914 nach den Untersuchungen von INGEBRIGTSEN<sup>2)</sup>, daß Serum allein kein geeignetes Medium für die Züchtung ist, selbst wenn man den auswandernden Zellen Seiden- oder Spinnenfäden zur Stütze gibt, wie es HARRISON vorschreibt. Man glaubte um diese Zeit, daß das Plasma nur deshalb ein so gutes Kulturmedium sei, weil es nicht nur die für die Zellen notwendigen Nährstoffe, sondern auch die für die Zellen notwendige Konsistenz hätte. Diese Annahme aber erwies sich als irrig. CARREL und EBELING<sup>3)</sup> zeigten bald, daß eine Dauerzüchtung von Fibroblasten aus dem embryonalen Hühnerherzen nur dann gelang, wenn man Plasma und Embryonalextrakt mischte. Andere Forscher (ERDMANN und GOLDSCHMIDT) fanden, daß Plasma oder Körperflüssigkeiten junger Tiere in gewisser Hinsicht zeitweise den Extrakt ersetzen können. Alle Versuche, die in der Physiologie so bekannten Salzlösungen anzuwenden [LIESEGANG, TYRODE, RINGER, LOCKE-LEWIS<sup>4)</sup>, DREW<sup>5)</sup>, PANNET und COMPTON<sup>6)</sup>], als Zuchtflüssigkeit allein zu benutzen, scheiterten, wenn man nicht diesen Flüssigkeiten Plasma eines jungen Tieres, Embryonalextrakt oder, nach neueren Untersuchungen CARRELS<sup>7)</sup>, Leukocytenextrakt, Leukocytenstoffwechselprodukte oder Knochenmarksextrakt eines erwachsenen Tieres zusetzt. Die bekannte Locke-Lewis-Lösung, die aus der Locke-Lösung besteht, die mit Dextrose und mit der

<sup>1)</sup> CARREL, A.: Die Kultur der Gewebe außerhalb des Organismus. Berlin. klin. Wochenschr. 1911, S. 1064—1367.

<sup>2)</sup> INGEBRIGTSEN, R.: The influence of heat on different sera as culturmedia for growing tissues. Journ. of exp. med. Bd. 15, S. 397—403. 1912.

<sup>3)</sup> CARREL, ALEXIS u. ALBERT H. EBELING: Survival and growth of fibroblasts in vitro. Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 5, S. 487—497. 1923.

<sup>4)</sup> LEWIS, M. u. W. H. LEWIS: Mitochondria and other cytoplasmic structures. Americ. Journ. of anat. Bd. 17, S. 339. 1915.

<sup>5)</sup> DREW, A. H.: Three lectures on the cultivation of tissues and tumours in vitro. Lect. II. Lancet Bd. 204, Nr. 17, S. 833—834. 1923.

<sup>6)</sup> PANNET, CH. A. u. A. COMPTON: The cultivation of tissues in saline embryonic juice. Lancet Bd. 206, Nr. 8, S. 381—384. 1924.

<sup>7)</sup> CARREL, ALEXIS: Leukocytic trephones. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 82, Nr. 4, S. 255—258. 1924.

Bouillon des zu züchtenden Tieres versetzt worden ist, kann ein- bis zweiwöchiges Wachstum erzeugen, weil die Eiweiße *eben* absterbender Zellen *die* Stoffe enthalten, die die lebenden Zellen in der Kultur brauchen. Während also empirisch ungefähr ein richtiges, dauerndes Zellwachstum gewährendes Medium gefunden, ist die theoretische Notwendigkeit, *Plasma und Embryonalextrakt* für Dauerwachstum zu benutzen, erst durch CARREL und EBELING<sup>1)</sup> geklärt.

Wir unterscheiden Wachstumsbedingungen, die Zellen in *frühesten* Embryonalstadien und Zellen in *späteren* Embryonalstadien brauchen. Letztere verhalten sich ähnlich wie Zellen erwachsener Tiere. Ebenso wie das Sauerstoffbedürfnis bei 1—3tägigen Hühnerembryonen anders ist wie das bei älteren Tieren — denn die ersteren können sich in reinem Stickstoff entwickeln — [BURROWS<sup>2)</sup>], ebenso haben Embryonalstadien bis zum 10. Tage die Fähigkeit, in reinen Salzlösungen kurze Zeit neue Zellen zu bilden. Ältere Embryonalstadien und erwachsene Zellen brauchen zum Wachstum irgendwelche Stoffe, nennen wir sie X-Stoffe, welche in den Embryonalzellen konzentriert enthalten und die bei der Entwicklung des Embryos immer spärlicher in dem Organismus vorhanden sein müssen, bis sie später, wahrscheinlich im Greisenalter, fast ganz fehlen. Ich betone es noch einmal, daß Serum, welches doch in vivo alle Gewebe umspült, wachstumshemmend auf die Zelle wirkt; es muß daher sog. Y-Stoffe enthalten. Experimentell ist die hier vorgetragene Meinung, daß Dauerwachstum nur durch Verwendung von Embryonalextrakt möglich ist, durch später zu beschreibende Versuche CARRELS und EBELINGS gestützt. Aber ehe diese Frage bewiesen werden konnte, mußte erst eine exakte Meßmethode der Zellen gefunden werden, um den Einfluß der verschiedenen Medien an gleichem Material zu prüfen. Hier hat EBELING<sup>3)</sup> eine für diese Zwecke ausreichend genaue Methode gefunden. Um festzustellen, wie stark die Auswanderungsgeschwindigkeit und Wachstumstätigkeit der Zellen ist, zeichnet man mit einem Zeichenapparat den nach 48 Stunden erzielten sphärischen Hof um den Umriß des eingepflanzten Stückchens auf ein Stück Pappe, schneidet dieses Stückchen für ca. 50—100 Kulturen aus und vergleicht das Gewicht der auf solche Weise gewonnenen Kulturen mit dem Gewicht von Kulturen, die unter anderen Bedingungen gezüchtet worden sind. Selbstverständlich muß die Pappe stets gleich dick sein. Wenn man kleine Stückchen des Hühnerherzens in einen hängenden Tropfen eines Mediums aus  $\frac{1}{2}$  Plasma,  $\frac{1}{4}$  Extrakt und  $\frac{1}{4}$  Tyrodelösung und das Deckglas auf einen tiefen hohlgeschliffenen Objektträger setzt und es mit Vaseline oder Paraffin verkittet, so bildet sich nach 24—48 Stunden ein Hof von herauswachsenden Fibroblasten, die das ganze Stückchen als Kreisring umgeben (Abb. 357, 368 und 370). Da aber die Zellen in 48 oder 72 Stunden schädigende Abbauprodukte erzeugen oder neuen Sauerstoff nötig haben, so muß, um eine sog. unsterbliche Carrel-Kultur zu erzielen, ein anscheinend brutales Verfahren, um das Weiterleben dieser Zellen zu gewährleisten, angewandt werden. Man nimmt ein scharfes Messer und schneidet mit ihm hart an dem vorher eingepflanzten Stückchen die neugewachsenen Fibroblasten durch und achtet besonders darauf, daß keine Spur des Mediums, das sich zu dieser Zeit zu einer gallertartigen festen Masse verdichtet hat, wenn die Kultur gelungen, an dem Stückchen hängenbleibt. Dieses Festwerden des Mediums ist besonders bei der Züchtung des Vogelgewebes zu

<sup>1)</sup> CARREL, ALEXIS u. ALBERT H. EBELING: Zitiert auf S. 958.

<sup>2)</sup> BURROWS, MONTROSE T.: The reserve energy of actively growing embryonic tissues. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 18, S. 133—136. 1921.

<sup>3)</sup> EBELING, ALBERT H.: Measurement of the growth of tissues in vitro. Journ. of exp. med. Bd. 34, Nr. 3, S. 231—243. 1921.

beobachten. Bei der Züchtung des Säugetiergewebes tritt es nicht so stark in Erscheinung [ERDMANN<sup>1</sup>].

Das abgeschnittene Stück wird in Serum oder in der Salzlösung gewaschen, mit welcher man das Nährmedium hergestellt hat, hier also Tyrodelösung, wieder auf das neue Deckglas gesetzt und mit neuem, aber gleichartig zusammengesetztem Medium überdeckt. Auf diese Art lassen sich von dem Ausgangsstück die sog. unsterblichen Kulturen CARRELS<sup>2</sup>) erzielen, die jetzt schon 12 Jahre lang im Rockefeller-Institut von CARREL und EBELING am Leben gehalten werden. Das hemmungslose Wachstum der embryonalen Gewebe ist also abhängig von der *Beschaffenheit des embryonalen Gewebes selbst und der des Mediums*.

Um die Wachstumsmöglichkeiten (residual growth energy) des eingepflanzten Stückes ungestört zu prüfen, haben CARREL<sup>3</sup>) und CARREL und EBELING<sup>4</sup>) die



Abb. 357. Übersichtsbild einer 21 tägigen Kultur aus dem Meerschweinchenherz. 7 mal in neues Medium gesetzt (Embryo 3 $\frac{1}{2}$  cm lang) gezüchtet in Plasma und Extrakt.

ursprüngliche Methode der sog. fortlaufenden Kulturen geändert und eine Aufzuchtart gefunden, die ein ununterbrochenes Wachstum für 25–30 Tage erlaubt. Dieser Zeitraum ist für viele physiologische Studien genügend. Die fortlaufende unterbrochene Kultur (Deckglaskultur) ist schon geschildert worden. Mit dieser Methode lassen sich also Kulturen von Vogelgeweben und Säugetiergeweben *dauernd* weiterführen. Zwar haben noch keine anderen Forscher *jahrelang* Gewebe gezüchtet wie CARREL, FISCHER und EBELING, wenn man auch nach dem Krieg in England und Deutschland, Rußland und Italien angefangen hat, erneut Säugetiergewebe *in vitro* wachsen zu lassen. Die

meisten dieser Forscher (LEVI, VERATTI, CHAMPY, KRONTOWSKI, MAXIMOW u. a.) haben entweder Hühner-, Meerschweinchen- oder Kaninchengewebe untersucht, aber nicht fortlaufend gezüchtet. Derartige fortlaufende unterbrochene Kulturen sind von DREW wochenlang von der Maus, von ERDMANN monatelang für das Meerschweinchen, für die Ratte und Maus versucht worden und haben zu einer kleinen Änderung in der Technik geführt, die weiter unten abge-

<sup>1</sup>) ERDMANN, RH.: Fortlaufende Kultur von Säugetiergeweben. Anat. Anz. Bd. 58, S. 247–257. 1924.

<sup>2</sup>) CARREL, ALEXIS: Les cultures pures de cellules en physiologie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, Nr. 32, S. 972–974. 1923.

<sup>3</sup>) CARREL, ALEXIS: A method for the physiological study of tissues *in vitro*. Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 4, S. 407–418. 1923.

<sup>4</sup>) CARREL, A. u. A. H. EBELING: Tréphones embryonnaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, Nr. 35, S. 1142–1144. 1923.

handelt wird (vgl. S. 966—968, 971). CARREL, FISCHER und BUSSE<sup>1)</sup> nahmen an Stelle der Deckgläser Glimmer- oder Quarzplatten, auf welche der hängende Tropfen des Mediums mit dem eingepflanzten Stück gesetzt wurde. Die Herstellung der sog. ununterbrochenen Kultur geschieht in einer mit einem Hals versehenen geschlossenen Schale. In diese Schale (D-Schale) wird eine feste Unterlage von Plasma oder Fibrin gegossen, welche durch Embryonalextrakt zum Gerinnen gebracht wird. Auf diese Unterlage wird das einzupflanzende Stück gebracht und dann ein flüssiges Medium, aus Embryonalextrakt und einer der erwähnten Salzlösungen bestehend, gegossen. Der flüssige Bestandteil der Kultur wird jeden zweiten Tag mit einer Pipette abgesogen, indem man den mit dem Wattebausch und der Gummikappe versehenen Hals öffnet und ihn wieder, nachdem man das neue Medium eingeführt hat, schließt. Auf diese Weise kann das eingepflanzte Stück ungestört 3—4 Wochen wachsen; erst nach 25 bis 30 Tagen, wenn sich zu viel Abbauprodukte auf dem festen Medium angesammelt haben, oder wenn das feste Medium durch die Tätigkeit der Zelle erweicht worden ist, muß, falls man Wert darauf legt, das Stück herausgenommen werden und wieder in eine neue D-Schale gebracht werden. Diese D-Schalen sind von CARREL verschiedenfach konstruiert. Will man nur 30 Tage das Gewebe beobachten, so genügt eine auf der Ober- und Unterseite geschlossene D-Schale. Will man nach 30 Tagen das Stück wieder umpflanzen, so gebraucht man eine

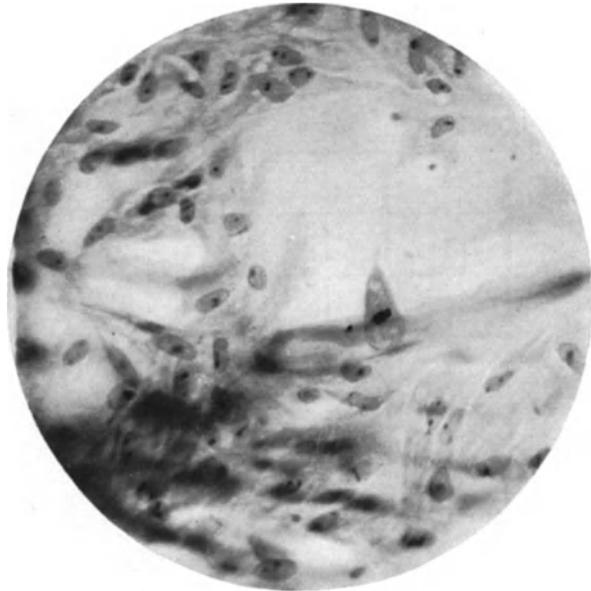


Abb. 358. Mitosen im neugebildeten Zellhof. Vergrößerte Stelle des gleichen Präparates auf S. 960.

D-Schale, in welcher eine runde Öffnung mit einem größeren Deckglas belegt werden kann. Dieses kann mit Schellack fest verkittet werden und nach Bedarf wieder geöffnet werden. Auf diesen großen Deckgläsern (Glimmer oder Glas) wächst dann die Kultur und kann, wie nach dem ersten Verfahren, herausgeschnitten oder für histologische Zwecke konserviert werden.

CARREL<sup>2)</sup> legte nun ein Stück seines jahrelang gezüchteten Fibroblastenstammes in eine D-Schale und untersuchte, wie lange diese Fibroblasten in einem Medium wachsen, welches wenig Embryonalextrakt enthält. Die rechte Dosierung des Embryonalextraktes war leicht zu finden, indem man die Größe des ausgewachsenen Hofes mit Hilfe der EBELINGSchen Methode [vgl. S. 959<sup>3)</sup>] feststellte.

<sup>1)</sup> BUSSE, PAUL: Weitere Mitteilungen über die Gewebeskulturen. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 28, S. 701—702. 1922.

<sup>2)</sup> CARREL, ALEXIS: Nouvelle technique pour la culture des tissus. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, Nr. 33, S. 1017—1019. 1923.

<sup>3)</sup> CARREL, A. u. H. A. EBELING: Survie et croissance des tissus in vitro. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Bd. 89, Nr. 35, S. 1144—1146. 1923.

So konnte man genau sagen, wie groß der Prozentsatz an Embryonalextrakt sein mußte, um das beste Zellwachstum zu erzeugen. Hieraus ergab sich, daß eine gewöhnliche 0,2% Embryonalextrakt enthaltende Nährlösung die unterste Grenze ist, in der Zellen mehrere Tage leben und sich teilen. Aber schon nach 5—6 Umpflanzungen sterben die Zellen (Abb. 359). Diese Kurve ist aus Material, das nach der Deckglasmethode gezüchtet ist, gewonnen. Zieht man aber die gleichen Zellen in einer D-Schale, so wird der Zeitraum des Absterbens verzögert (Abb. 360 und 361). Vergleicht man aber nun die dem eingepflanzten Stück innewohnende Wachstumsenergie von einem eben in Kultur genommenen Vogelherzen vom 8. Tage mit der eines Stückchens des lang gezüchteten Fibroblastenstammes von CARREL, so ergibt sich folgender durch diese beiden Kurven belegter Unterschied (Abb. 362). Die Wachstumsenergie des eben in Kultur genommenen Hühnerherzens erlaubt längeres Verweilen in einem kaum nährstoffhaltigen Medium als die des lang gezüchteten Stückes.

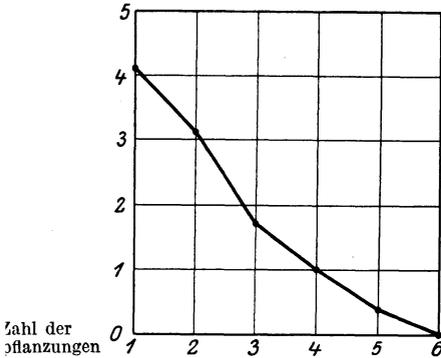


Abb. 359. Wirkung der Tyrodellösung auf eine Reinkultur von Fibroblasten. Der relative Zuwachs der Fibroblasten zwischen 2 Überpflanzungen, also 48 Stunden, ist auf den Ordinaten bezeichnet, die Zahl der Überpflanzungen durch die Abszissen. Die Fibroblasten waren in einer schwach nährstoffhaltigen Lösung gezüchtet, ohne Plasma, nach der Deckglasmethode, also 12 Tage.

(Nach CARREL u. EBELING 1923, S. 489.)

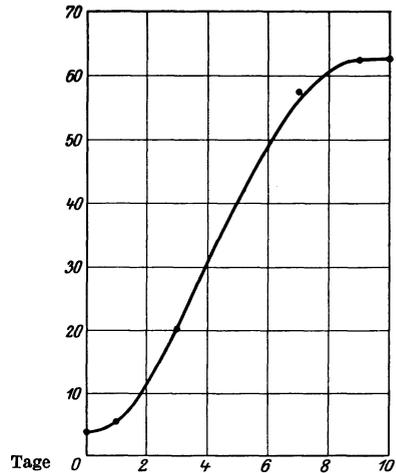


Abb. 360. Das gleiche Verfahren wurde auf eine Reinkultur von Fibroblasten angewandt, die diesmal mit Mediumwechsel — Tyrodellösung als Decke, Unterlage aus Plasma, Tyrodellösung mit 5% Embryonalextrakt — in einer D-Schale gezüchtet wurden. Hier war das Wachstum also 10 Tage lang nicht unterbrochen.

(Nach CARREL u. EBELING 1923, S. 489.)

Auch CARREL und EBELING<sup>1-3</sup>) hatten den Unterschied zwischen auf Eis aufbewahrt und frischem Embryonalextrakt bei dem gleichen Fibroblastenstamm geprüft und die Unterschiede festgestellt. Nur 36 Tage kann ein alter Embryonalextrakt das Wachstum aufrechterhalten (Abb. 363). Dagegen, wenn der Embryonalextrakt jeden 2. Tag frisch gemacht worden ist, findet ein vollständiges hemmungsloses Wachstum der Fibroblasten statt. Es ist nicht nötig, daß der Embryonalextrakt von dem gleichen Tiere, dessen Gewebe man züchtet, sein muß. Das Wachstum schreitet fast gleich fort bei Hühnergewebe, ob man Embryonalextrakt vom Kaninchen oder vom Huhn selbst nimmt. Muskelextrakt von erwachsenen

<sup>1</sup>) CARREL, A. u. H. A. EBELING: Zitiert auf S. 961.

<sup>2</sup>) CARREL, ALEXIS u. H. ALBERT EBELING: Action of fibroblasts of extracts of homologous and heterologous tissues. Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 5, S. 499—511. 1923.

<sup>3</sup>) CARREL, ALEXIS u. H. ALBERT EBELING: Antagonistic growth-activating and growth-inhibiting principles in serum. Journ. of exp. med. Bd. 37, Nr. 5, S. 653—658. 1923.

Tieren, Knochenmarkextrakt, Milzextrakt und Schilddrüsenextrakt erlauben kein dauerndes hemmungsloses Wachstum der Fibroblasten.

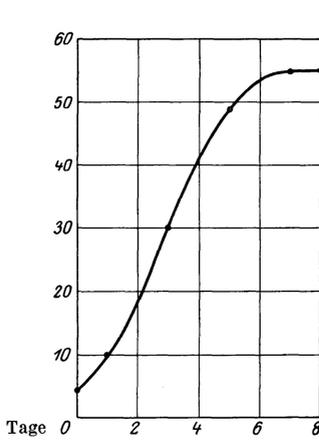


Abb. 361. Feststellung der Restwachstumsenergie einer Reinkultur von Fibroblasten, aus dem **11 Jahre alten Stamm CARRELS** genommen. Sie wurden in der Standardlösung gezüchtet (D-5-Schale, 0,5 ccm Plasma, 1,5 ccm Tyrodelösung mit 5% Embryonal-extrakt als Unterlage). Nachdem das Gewebestückchen eingepflanzt, wurde 1 ccm Tyrodelösung auf die geronnene Unterlage gegossen und jeden 2. Tag erneut. In diesem Medium wuchs dieser Stamm nie mehr als 7 oder 8 Tage. Hierdurch ist also eine Norm geschaffen für jede weitere Untersuchung.

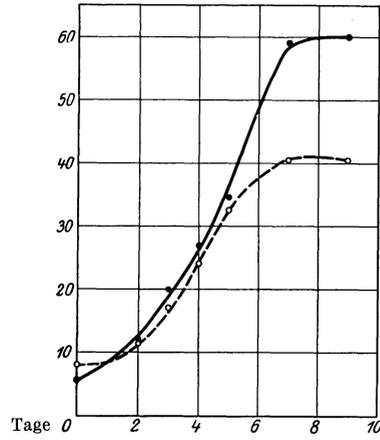


Abb. 362. Unterschied in der Restwachstumsenergie der Fibroblasten aus einem 10 tägigen Hühnerembryo (—) und dem 11 Jahre lang gezüchteten Fibroblastenstamme (---). [Abb. 361 u. 362 nach CARREL<sup>1)</sup> 1923, S. 523 und 524.]

Der große Vorzug der Züchtung in D-Schalen ist der, daß es möglich ist, die Gesamtheit der ausgewanderten und gewachsenen Zellen zu messen und auch die Stoffwechselprodukte — selbst die gasförmigen —, wenn man will, zu sammeln und zu bestimmen.

So ist mit mühsamer Arbeit allmählich das Rüstzeug geschaffen, mit dem physiologische Probleme gelöst werden können. Dieses Rüstzeug war zuerst schwer und zeitraubend zu benutzen, ist aber jetzt durch die weitere Ausbildung und durch die Benutzung von Extraktstoffen und Salzlösungen und die technisch erleichterte Bereitung des Plasmamediums von jedem leicht anwendbar.

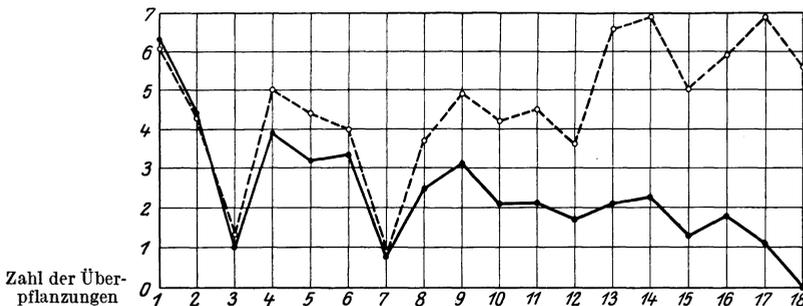


Abb. 363. Wirkung von frischem Embryonal-extrakt vom Huhn und Hühnerembryonal-extrakt, der auf Eis gehalten wurde, auf die gleiche Kultur. Frischer Embryonal-extrakt erlaubt Dauerwachstum, auf Eis gehaltener nur 36 Tage langes Wachstum. (Nach CARREL und EBELING 1923, S. 503.)

In Abb. 360—363 bedeuten die Ordinaten den absoluten Zuwachs in qcm.

<sup>1)</sup> CARREL, A.: Measurement of the inherent growth energy of tissues. Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 5, S. 521—527.

Das Herausfinden der richtigen Medien, die Wachstum und Teilen der Zellen erlauben, beherrschte bis jetzt die Methodik. Von geringer, aber nicht zu unterschätzender Wichtigkeit sind die Bedingungen, welche in bezug auf Temperatur und Licht von wachsenden Kulturen verlangt werden. GOODRICH und SCOTT<sup>1)</sup> finden, daß belichtete und unbelichtete Kulturen im Brutschrank sich nicht in ihrer Wachstumstendenz unterscheiden. Die Temperaturen sind natürlich je nach der Tierart, welche man züchtet, verschieden einzustellen. Man nimmt gewöhnlich  $\frac{1}{2}^{\circ}$  höhere Temperatur, als das betreffende Tier Blutwärme im Leben hat. Wenn das Gewebe eben erst dem lebenden Tier entnommen ist, so erscheint es notwendig, nicht die Temperatur zu stark zu wechseln. Ist aber die Züchtung schon lange fortgeschritten, so ist ein Temperaturwechsel weniger schädigend, doch vertragen die Gewebe eine plötzliche Abkühlung besser als ein Verweilen in Zimmertemperatur bei der Umbettung. Ja sie vertragen nach längerer Züchtung einen Aufenthalt in Zimmertemperatur; das Wachstum des Warmblütergewebes hört auf, kann aber erneut nach Umbettung und Aufenthalt im Brutschrank wieder anfangen [FISCHER, 1926<sup>2)</sup>]. Es empfiehlt sich, das Ansetzen und Umbetten der Kulturen im kalten Raum vorzunehmen oder auf Eis zu arbeiten. Die plötzliche Unterbrechung des Stoffwechsels erscheint nach Erfahrungen ERDMANNs und LEO LOEBs<sup>3)</sup> nicht so einschneidend wie das langsame Kälterwerden der vorher im Brutschrank gewärmten Gewebe. Eine Ausnahme macht das Nervengewebe der Warmblüter. Hier ist es nicht ratsam, das Gewebe vorher abzukühlen, wenn es aus dem Tier entnommen ist; sondern aus dem noch lebenden, in der Narkose befindlichen Tier wird direkt das Gewebestückchen entnommen, das Blut in angewärmter Salzlösung vollständig ausgewaschen und in das Medium gesetzt. Die größte Eile ist notwendig [LEVI, 1917<sup>4)</sup>]. Um gut wachsende Warmblüterkulturen zu erhalten, ist es wichtig, daß das Gewebe, welches gezüchtet werden soll, nicht von Tieren stammt, die zu stark narkotisiert sind. Auch die Gewinnung des Plasmas soll nur unter leichter Narkose vor sich gehen. Es wird von einigen Forschern empfohlen, das Tier durch einen Schlag auf den Kopf zu betäuben, doch erscheint mir dies nur bei mittelgroßen Tieren von Vorteil. Hund, Pferd, Schwein und Mensch erlauben ja die Blutentnahme aus den Gefäßen ohne Narkose. GIRONI<sup>5)</sup> hat nachgewiesen, daß bei dem Plasma stark narkotisierter Tiere das Wachstum der Fibroblasten gering ist. Auch das Plasma trächtiger Tiere ist wenig brauchbar wegen seiner geringen Konsistenz und wahrscheinlich auch wegen seiner Armut an wachstumsfördernden Substanzen. Ganz abgesehen davon, muß die Narkose bei einem trächtigen Tiere tiefer sein als bei einem nichtträchtigen Tiere. Versuche von MELCZER<sup>6)</sup> und BARTA<sup>7)</sup>, das Blutplasma des Tieres auszuschalten, haben sich nicht eingebürgert. Interessant ist aber, daß von verschiedenen Seiten versucht wird, das Blut des Plasmaspenders so zu verändern, daß die Plasmagewinnung erleichtert ist. Andere

<sup>1)</sup> GOODRICH, H. B. u. J. A. SCOTT: The effect of light on tissue cultures. *Anat. record* Bd. 24, Nr. 5, S. 315—319. 1922.

<sup>2)</sup> FISCHER, A.: The growth of tissue cells from warmblooded animals at lower temperature. *Arch. f. exp. Zellforsch.* Bd. 2, S. 303—306. 1926.

<sup>3)</sup> LOEB, LEO: The Movements of the Amoebocytes and the Experimental Production of Amoebocyte (Cell-Fibrin) Tissue. *Washington Univ. studies* Bd. 8, Scientific Series, Nr. 1, S. 3—79. 1920.

<sup>4)</sup> LEVI, G.: Connessioni e struttura degli elementi nervosi sviluppati fuori dell' organismo. *Mem. reale accad. Lincei*, An. 314, Bd. 12, S. 141—182. 1917.

<sup>5)</sup> GIRONI, U.: Ricerche sulla proliferazione in vitro di alcuno tessuti di animale in cloronarcosi. *Ist. di clin. chir. univ. Siena. Pathologica* Bd. 6, S. 237—241. 1914.

<sup>6)</sup> MELCZER, NICOLAUS: Explantationsversuche mit der Lockes-Lewis'schen Lösung. *Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie* Bd. 40, S. 157—162. 1923.

<sup>7)</sup> BARTA, E.: Über eine leichte Methode der Gewebezüchtung. Die Blutsaft-, Blutserum- oder Plasmaserummethode. *Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie* Bd. 40, S. 178—186. 1923.

Forscher wollen ganz besonders die wachstumfördernden Substanzen durch vorhergehende Behandlung des Blutes des Plasmaspenders vermehren. So schildert CRACIUN<sup>1)</sup> 1925 die Methode der Plasmagewinnung nach vorheriger Einspritzung von Heparin in das Blut des Plasmaspenders. Heparin soll die Gerinnung des Plasmas hindern. — Andere Autoren, z. B. ERDMANN und MENDELÉEFF, haben schon seit dem Jahre 1923 embryonale Gewebe in das Blut des Plasmaspenders eingespritzt und am nächsten Tage erst dieses Tier für die Plasmagewinnung gebraucht. So gewonnenes Plasma erwies sich günstiger durch seine Festigkeit für die Züchtung von Tumorzellen und scheint für die Tumorzellen entweder ein besserer physikalischer oder physiologischer Nährboden zu sein als das Plasma eines nicht vorbereiteten Tieres, wenn Leber hier gewählt wird.

Schon früh versuchte BURROWS, Sauerstoff durch das Medium hindurchzuführen, aber wegen technischer Schwierigkeiten fand sein Apparat keine Verbreitung. Wie die Aufnahme des Sauerstoffs des im Tropfen hängenden Gewebes stattfindet, entzieht sich vorläufig der Kenntnis. Es ist möglich, daß die frühembryonalen Gewebe intramolekular atmen können; auch das ältere Embryonalgewebe und das erwachsene Gewebe, sowie es wirklich Zellvermehrung zeigt, muß intramolekular atmen können. Es verdient Beachtung, daß die Nebenniere oxyphob ist. BULLIARD<sup>2)</sup> hat gefunden, daß sich das Rindengewebe der Nebennieren nur teilt, wenn es nicht an der Oberfläche liegt. Alle anderen untersuchten älteren embryonalen und erwachsenen Gewebe scheinen ein gewisses Bedürfnis nach freiem Sauerstoff zu haben, denn wenn selbst ganz wenige Zellen in einem großen Plasmotropfen sind, so erfolgt nach einiger Zeit Zellteilungsstillstand. Es erscheint ausgeschlossen, daß die Aufbau- stoffe, welche durch den Extrakt geliefert werden, erschöpft sind. LEO LOEB<sup>3)</sup> stellt planmäßige Untersuchungen an über Schädigungen, die durch Verweilen von lebenden Zellen in einer mit Sauerstoff, Ruß oder Kohlensäure beladenen Atmosphäre entstehen. Die Wirkungen eines Zuchtmediums, welches von Tieren stammt, die mit den verschiedensten Gasen und Giften während des Lebens behandelt worden sind, wurden von BIANCHINI<sup>4)</sup>, FORNERO<sup>5)</sup> u. a. geprüft. Auch der Einfluß von Medien mit verschiedener Hydrogen-Ionenkonzentration [KRONTOWSKI und RADZIMOWSKA<sup>6)</sup> und RADZIMOWSKA<sup>7)</sup> allein] ist planmäßig untersucht worden, aber die Ergebnisse dieser Experimente können erst gewertet werden, wenn die Frage, wie äußert sich Leben in der Kultur, besprochen ist.

Überall geht durch die Literatur die Frage nach dem Unterschied zwischen *überlebendem und lebendem* Gewebe. Dies ist natürlich an und für sich ein Widerspruch, denn überlebendes Gewebe ist lebend, nur äußert sich das Leben in einer *anderen* Form. Auch dem überlebenden Gewebe muß das Grundphänomen des Lebens, *der Stoffwechsel*, eigen sein. Aus dem überlebenden Gewebe kann — und

<sup>1)</sup> CRACIUN, E. C.: Die Heparin-Plasmamethode für Gewebekulturen. Arch. f. exp. Zelforsch. Bd. 2, S. 295—303. 1926.

<sup>2)</sup> BULLIARD, H.: Recherches sur les cultures de tissus: La corticale surrénale. Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 61, H. 5, S. 553—579. 1923.

<sup>3)</sup> LOEB, LEO, S. MOYER u. M. FLEISHER: The growth of tissues in the test tube under experimentally varied conditions with special reference to mitotic cell proliferation. Journ. of medical Research Bd. 40, Nr. 3, S. 509—550. 1919.

<sup>4)</sup> BIANCHINI, G.: L'action du plasma d'animaux empoisonnés sur la vie des cellules cultivées in vitro. Arch. ital. de biol. Bd. 71, H. 3, S. 227—238. 1922.

<sup>5)</sup> FORNERO, A.: Cultura placentare in vitro, sulle culture pure di cellule neofornate, sulli leggi di blastotropismo generalizzato. Pathologica Bd. 6, S. 312—314. 1914.

<sup>6)</sup> KRONTOWSKI, A. A. u. W. W. RADZIMOWSKA: On the influence of changes of concentration of the H resp. O H Ions on the life of the tissues cells of Evertbrates. Journ. of physiol. Bd. 56, Nr. 5. 21. Juli. 1922.

<sup>7)</sup> RADZIMOWSKA, W. W.: Die Wirkung verschiedener Säuren auf die Gewebezellen warmblütiger Organismen. Biochem. Zeitschr. Bd. 142, H. 1/2, S. 36—43. 1923.

das beweisen viele Untersuchungen — lebendes Gewebe entstehen, wenn man das überlebende Gewebe in die richtigen Bedingungen setzt. Das heißt hier: das überlebende Gewebe wird explantiert oder in ein lebendes Tier implantiert. Diese Stückchen zeigen im Ex- und Implantat Zellauswanderung und Zellteilung. Also Leben braucht nicht mit Zellteilung verbunden zu sein. Echtes, d. h. *quantitatives* Wachstum muß mit durch Mitosen beglaubigter, periodischer Zellvermehrung verbunden sein. Es müssen also nicht nur die eingepflanzten, sondern auch die aus diesen entstandenen Zellen wieder und wieder sich teilen. Das ist wichtig.

Nicht alle Zeichen des Zellebens finden sich zu gleicher Zeit. Es genügt, wenn Bewegung, Nahrungsaufnahme oder Körnchenströmung beobachtet werden, um eine Zelle bei direkter Beobachtung für lebend anzusprechen. Das einzige Kennzeichen des echten quantitativen Zellenwachstums ist aber nur die Mitose. Eine Zellvermehrung kann vorgetäuscht werden, die bei manchen Zellen sich



Abb. 364. Eben abgeschnittenes Präparat nach der Umpflanzung. Vorbehandlung und Ursprung wie Präparat aus Abb. 357. (Siehe S. 960.)

durch Zertrümmerung des Kernes und eine scheinbar amitotische Teilung kenntlich macht, sie ist kein Dauerzustand. Soll diese Zelle zu echtem Wachstum übergehen, so folgen später auf die amitotischen mitotische Teilungen.

Klarer wird diese Gedankenfolge, wenn genau die Lebensäußerung eines eingepflanzten embryonalen Herzgewebestückchens beobachtet wird. Kaum ist das Gewebestückchen in das aus Extrakt, Plasma und Tyrodelösung bestehende Medium gelegt worden, so gerinnt das Medium, und es bildet sich eine die Außenluft abschließende feste Oberflächenschicht

auf dem Tropfen. Nachdem das Deckglas auf den hohlgeschliffenen Objektträger gelegt oder die D-Flaschen verschlossen und das Präparat, falls es Warmblütergewebe ist, in den Brutschrank gesetzt ist, fängt die Auswanderung der Zellen an. Je nach der Gewebeart des eingepflanzten Stückes und nach dem gebrauchten Medium ist die Form und die Folge der auswandernden Zellen verschieden. Das Herzgewebe des 7—9 Tage alten *Hühnerembryos*, das meistens nach Beispiel von BURROWS und CARREL zur Züchtung benutzt wird, besteht aus Zellen, die entweder schon Muskelzellen sind oder Muskelzellen werden. Fibroblasten, ein irreführender Name, wurde von CARREL diesen mesenchymalen Formen gegeben. Hat man dafür gesorgt, daß das Perikard nicht mitangesetzt ist, so hat man Zellen des Endokards und Zellen, welche sich in den Spalten zwischen den Muskelfasern finden, also Bindegewebe. Man kann also 3 Zellarten erwarten, die sich zeigen werden: 1. Endothelien (Abb. 366), 2. Mesenchym- oder Bindegewebszellen (Abb. 357) und 3. Muskelzellen (Abb. 363).

Zellen, die zu dem Blut- und Lymphsystem gehören, vorausgesetzt, daß man ein Stück Gewebe der Herzspitze nicht zu nahe der Herzoberfläche genommen hat, werden durch häufiges Umbetten entfernt. Zuerst erscheinen fast immer einige Zellen des Blut- und Lymphsystems, die sehr schnell bis an die äußere Peripherie wandern. Langsamer folgen die Muskelzellen, die in faserartiger Form aber zuerst einzeln auswandern. Dann beginnen die „Fibroblasten“ zu erscheinen. Der umgebende Zellkreis hat noch nach 48 Stunden bänderartige Muskelzellen und verzweigte Mesenchymzellen<sup>1)</sup>.

Nimmt man einen  $3\frac{1}{2}$  cm großen Meer-schweinembryo und züchtet Herzstückchen, die man häufig umbettet, so hat man nach 21 Tagen nur Fibroblasten in der Kultur (s. Abb. 357, S. 960). Untersucht man aber z. B. ein Mäuseherz, welches aus einem Embryo stammt, der verhältnismäßig auf derselben Höhe der Trächtigkeit aus dem Uterus genommen ist, so finden sich in dem Präparat nach 5 Tagen bänderartige Muskelzellen, die tief in das Medium hineinwachsen, und Fibroblasten, die sich besonders hier an das Deckglas anschmiegen.

<sup>1)</sup> Neuere technische Unterweisungen sind für die Züchtung der *Kaltblütergewebe*: BRAUS, H.: Methoden der Explantation (Gewebe-kulturen in vitro). Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. V, Teil 3a, S. 518—538. 1922; für Warmblüter: ERDMANN, RHODA: Praktikum der Gewebepflege oder Explantation, besonders der Gewebezüchtung, S. 1—117. Berlin: Julius Springer 1922.

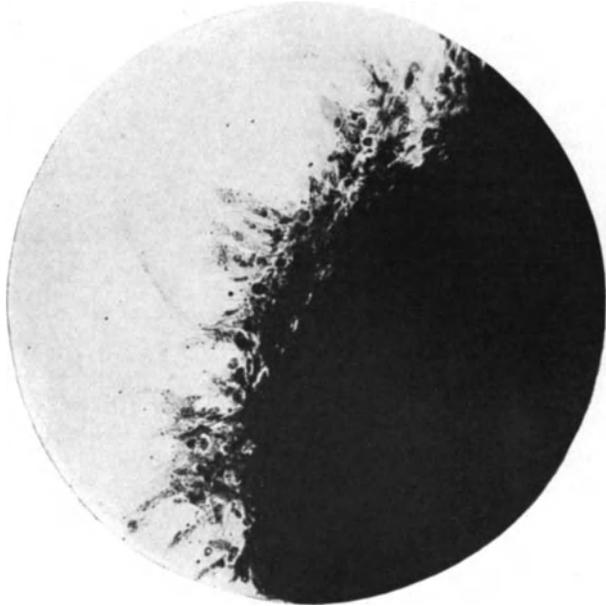


Abb. 365. Das gleiche Präparat 24 Stunden später.

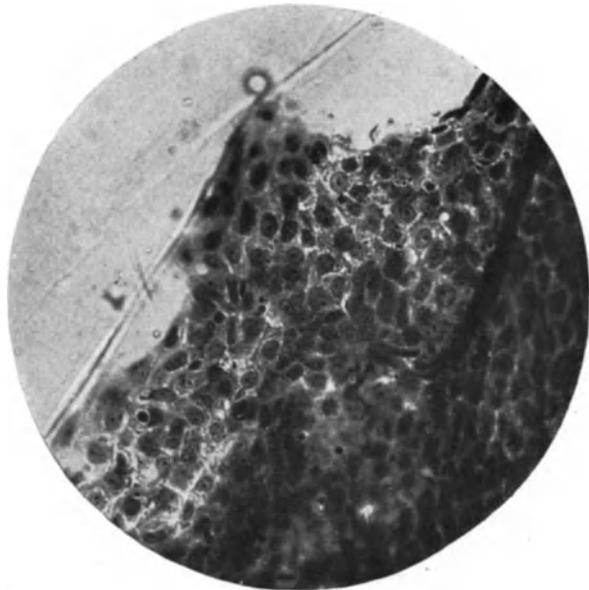


Abb. 366. Endothel aus dem 7 Tage alten Hühnerherzen, 5 Tage in Plasma und Extrakt gezüchtet. Beachte das enge Aneinanderliegen der Zellen.

Herz- oder Uterusgewebe vom Meerschweinchen- und Mäuseembryo, die sich in dem letzten Drittel der Embryonalentwicklung befinden, so entstehen Regenerationsknospen in dem Muskelgewebe, die denen vollständig gleichen, die z. B. von SCHMINKE bei Verletzungen der Eidechsenchwänze abgebildet sind. Das Muskelgewebe ist deutlich an der Struktur der Kerne kenntlich, die in lang gestreckten Reihen nach außen wachsen. Dasselbe Präparat aber zeigt an einer anderen Stelle auch ein starkes Auswachsen von vielen Bindegewebszellen. Bettet man nun ein solches Präparat häufiger um, so findet man allmählich, nachdem man die Ränder des Präparates stark eingerissen hat, überall Fibroblasten. Genau so verhält sich *erwachsenes* Gewebe, das nach einiger Zeit der Ruhe auch Fibroblasten aus sich herauswachsen läßt, die dann, wenn man will, ebenso wie die Fibroblasten des embryonalen Gewebes, fortlaufend gezüchtet werden können. Setzt man aber Stückchen vom Herzgewebe in das Medium hinein und beachtet nicht, daß die Ränder stark angerissen sind, so umhüllt das Bindegewebe das kleine Stückchen gänzlich, und es bildet sich ein kleiner Organismus, der außen von Bindegewebe umgeben ist und in dessen Mitte sich viele Muskelzellen zu Rundzellen umbilden. Die langgestreckten Kerne der Muskelzellen zerfallen durch Amitose in runde Kerne, die sich dann mit etwas Plasma umgeben und sog. Rundzellen darstellen. Wir sehen also, daß die Potenzen des Grundgewebes je nach dem Alter des Embryos verschieden sind. Wir haben entweder eine starke Wachstumstendenz der „Fibroblasten“ und eine geringe der Muskelzellen, daß diese letzteren ohne weiteres im Laufe der Züchtung verschwinden. Andererseits, bei älteren Embryonen, sind die Muskelzellen mit einem starken Individualleben versehen, daß sie nur ein Auswachsen der Mesenchymzellen erlauben, wenn die Mesenchymzelle *direkt* mit dem Medium zusammentrifft, sonst aber bildet sich die Muskelzelle in eine Rundzelle um. Das Schicksal dieser Rundzelle muß später noch genauer erforscht werden. Sind die Bündel der Muskelfasern dick und stellen sie eine Masse dar, so bildet sich die Regenerationsknospe, die als Ganzheit imponiert. Aus diesen Darlegungen geht hervor, daß es zuerst zwangsläufig zu den unsterblichen Kulturen CARRELS kommen mußte, da ja die Fibroblasten *diejenige* Zellart ist, die aus allen Geweben bei weiter nicht besonders abgeänderter Züchtung, Wachstum zeigt.

Das Verhalten der Zellen in der Kultur, ehe echtes Wachstum eintritt, wird durch die Veränderung in der Zelle selbst gekennzeichnet. Die auffallende Zellfunktion, die viel studiert wurde, ehe man echtes Zellwachstum in vitro erzeugen konnte, ist die Zellauswanderung. CARREL und INGEBRIGTSEN haben zuerst die Ergebnisse ihrer Forschung berichtet, ohne die Wirkungen der Zellauswanderung und des echten Wachstums zu trennen. Nachdem man ein Gewebestück eingepflanzt, findet zuerst Auswanderung statt. Nach dem Zellencharakter ist die Schnelligkeit und die Art der Auswanderung verschieden. Falls eosinophile Granulocyten im Gewebe vorhanden sind, wandern diese zuerst aus (Abb. 367). Da diese eingepflanzten Zellen keine echten Teilungen, sondern nur Abschnürungen von Plasma und amitotische Teilungen durchmachen, so kann von einem Wachstum der eosinophilen Zellen nicht gesprochen werden [ERDMANN<sup>1, 2</sup>]. Ihnen folgen langsamer die Lymphocyten, runde Zellen, die eine besondere Art von Auswanderung zeigen. Stets wandern sie nicht zentrifugal wie alle anderen Zellarten aus, sondern in Zickzacklinien bewegen sie sich auf der Unterlage; dabei ist der Kern stets in dem Teile der Zelle, welcher in der Richtung der Vorwärtsbewegung

<sup>1</sup>) ERDMANN, RH.: Some observations concerning chicken bone marrow in living cultures. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 14, S. 109—112. 1917.

<sup>2</sup>) ERDMANN, RH.: Cytological observations on the behaviour of chicken bone marrow in plasma medium. Americ. journ. of anat. Bd. 22, S. 73—124. 1917.

liegt [LEWIS und WEBSTER<sup>1</sup>]. Sie haben keine Granula im Leben. Aber einige von diesen Zellen, die man in vitro für Lymphocyten halten würde, nehmen die Oxydasereaktion an. So ist selbst dieser Nachweis der echten myeloischen Zellen nicht ganz sicher. Die Lymphocyten wandern im allgemeinen langsamer aus als die Granulocyten. Sie nehmen in vitro außerordentlich kleine Formen an und können nicht nur im Plasma, sondern auch im Serum lange Zeit leben und sich teilen. Bei diesen Formen fällt gefärbt und lebend die Chromatinarmut des Kernes auf, die ja bei den färberisch dargestellten Lymphocyten sonst sich nicht findet. Stark färbbare Kerne nach Giemsa-Färbung sind hier charakteristisch. Aus allen Organen, die im engeren und weiteren Zusammenhange mit der Blutbildung stehen, wie Lymphocyten, Milz, Knochenmark, wandern eine ganze Reihe vielgestaltiger Zellen aus, die für Abkömmlinge des früh embryonalen Mesenchyms gehalten werden und ganz besonders durch ihre stark phagocytierende Tätigkeit auffallen. Es sind dies die Clasmatoocyten oder Mikro-, Makrophagen- und Reticulumzellen. Gerade diese Zellarten imponieren durch ihre Vielgestaltigkeit und Größe in den Kulturen. Fächerartige, feingezähnelte Ausläufer zeigen die Makrophagen. Aus den Makrophagen können sich Riesenzellen bilden mit vielen Kernen, wie schon LEWIS und WEBSTER, LAMBERT und HANES berichtet haben. BARTA<sup>2</sup>) glaubt, daß besonders bei Sauerstoffmangel Riesenzellen entstehen. Macht man den Plasmatropfen verschieden dick, so kann man die Riesenzellenbildung beobachten. Wenn man einen Plasmatropfen von 0,5—0,7 mm setzt, so bilden sich bei der Milz und fast allen andern Organen Riesenzellen. Fügt man aber Embryonalextrakt hinzu, so kann man keine Riesenzellenbildung beobachten. LEWIS und WEBSTER haben planmäßig die Übergänge von Reticulum- zu Riesenzellen studiert, aber niemals einen Übergang von Lymphocyten zu Endothel- und Riesenzellen beobachtet, wie MAXIMOW<sup>3</sup>) gesehen haben will.

Die Bewegungsart des *Fibroblastenplasmas* ist eine mehr gleitende. Es werden spitze Pseudopodien vorgestreckt, und das gesamte Plasma fließt dann in die vorgebildeten Ausläufer. Diese Zellen haben keine feste Unterlage nötig zur Fortbewegung, wohl aber alle Zellen epithelialen Ursprungs. OPPEL und OSOWSKI

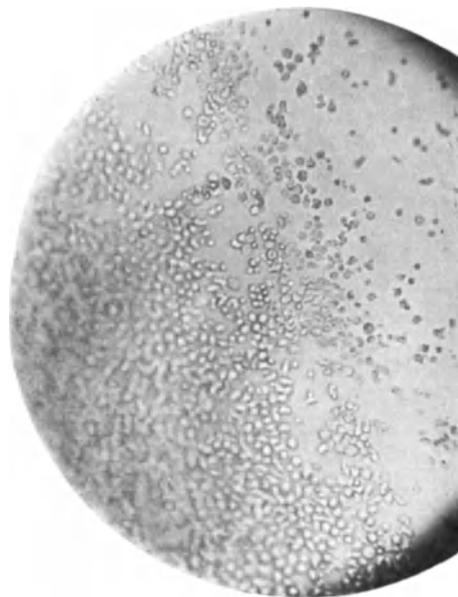


Abb. 367. Reihenfolge der auswandernden Zellen des Knochenmarks. (Erwachsenes Kaninchen, 2 Tage gezüchtet, nach dem Leben.)

<sup>1</sup>) LEWIS, W. H. u. L. T. WEBSTER: Migration of lymphocytes in plasma cultures of human lymph nodes. Journ. of exp. med. Bd. 33, S. 261—269. 1921.

<sup>2</sup>) BARTA, E.: Deficient oxydation as a cause of giant cell formation in tissue cultures of lymph nodes. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 2, S. 7—30. 1925.

<sup>3</sup>) MAXIMOW, ALEXANDER: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. VIII. Die cytologischen Eigenschaften der Fibroblasten, Reticulumzellen und Lymphocyten des lymphoiden Gewebes außerhalb des Organismus, ihre genetischen Wechselbeziehungen und prospektiven Entwicklungspotenzen. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 97, H. 3, S. 283—313. 1923.

haben 1914 einen Unterschied zwischen der Bewegung der Epithel- und Bindegewebszellen berichtet. Sie glaubten, daß die Epithelzellen nur passiv vorgeschoben werden können und keine aktive Bewegung zeigen. MATSUMOTO und ISHIMARU<sup>1)</sup>, die die Hornhaut des Frosches und der Ratte studierten, finden Bewegungen mit Pseudopodien auch in diesen Zellen. Auch Aufnahme von Melanin und Carmin kann im Leben beobachtet werden. MATSUMOTO berichtet von einer amöboiden Bewegungsart der Epithelzellen. Doch ist die Bewegung der Zellen in Zellenflächen, wie die meisten Autoren sie berichtet haben, die Regel: es ist bezeichnend, daß die Epithelzellen aneinander haften und sich auf der Oberfläche von Epithelien oder Endothelien selbst bewegen. Diese Bewegungen isolierter Zellen finden aber nicht statt, wenn *Serum* als Medium gebraucht ist, dann wandern die Zellen bei der Einpflanzung der Hornhaut nur über die endotheliale Seite. Die Frage, ob chemotaktische oder thigmotaktische Einflüsse die Bewegung hervorgerufen haben, entscheidet MATSUMOTO nicht. Er glaubt, daß sowohl mechanische als auch chemische Einflüsse hier in Betracht kommen. Dieselben Autoren finden ähnliche Vorgänge bei den Corneazellen des Huhnes und der Harn- oder Gallenblase des Frosches. Tiefer in den Mechanismus der Pseudopodienbildung dringen LEO LOEB und FLEISHER<sup>2)</sup> ein.

Aus dem Blut von *Limulus* stellt LOEB durch einfaches Stehenlassen und Absetzen des Serums eine Art Gewebe dar, die er cellfibrin tissue nennt. Die in diesem Gewebe enthaltenen Zellen zeigen nun, in verschiedene Temperaturen und Medien gesetzt, alle Arten von Pseudopodienbildung. Spitze und stumpfe Pseudopodien, die aus dem Endoplasma hervorstoßen, langsam sich bildende Pseudopodien, in denen das Plasma fließt, können von derselben Zelle gebildet werden. Auch kreisartige Bewegungen des Endoplasmas mit dessen Granulationen können erzeugt werden. Die Form der amöboiden Bewegungen und der Wechsel in der Art der amöboiden Bewegung geht parallel mit den Veränderungen der Konsistenz des Protoplasmas. LEO LOEB<sup>2)</sup> glaubt, daß die Aufnahme von Flüssigkeit aus dem Medium von Zellen die eigentliche Ursache der Formveränderung ist. Die Verflüssigung kann verändert werden durch eine schwach hypotonische Lösung von KCl. Alle Arten von Übergängen zwischen tropfen- und zungenartigen Pseudopodien und sog. Bildung von Membranen, die den Befruchtungsmembranen an Eiern gleichen, können experimentell erzeugt werden. Wenn hier die Zellen des *Limulus* eine so starke Veränderungsfähigkeit zeigen, so ist das zu erwarten, da sie zu den Zellen des blutbildenden Systems gehören, sich im allgemeinen durch starke Formveränderung und Bewegung auszeichnen. Aber daß Zellen, wie die Epithelzellen des Frosches, auf die Veränderung des Mediums antworten, ist zu bemerken. Je flüssiger das Medium [UHLENHUTH<sup>3)</sup>], je ähnlicher wird bei *Rana pipiens* die Epithelzellenform der üblichen Bindegewebszellenform. Dieser starke Einfluß des Mediums findet sich aber nicht so ausgesprochen bei den Zellen der *Warmblüter*. Hier behalten im allgemeinen die Zellen die ihnen eigene Form bei längerer Züchtung. Die Epithelzellen aus

<sup>1)</sup> MATSUMOTO, SHIN-ICHI u. HAJIME ISHIMARU: A contribution of the study of epithelial movements. The corneal epithelium of warm-blooded animals in tissue culture. Acta scholae med., Kioto Bd. 5, H. 2, S. 167—173. 1922. — ISCHIKAWA, SHIN-ICHI u. HAJIME ISHIMARU: Über die Phagocytose und Bewegung der Epithelien der Harnblase, der Gallenblase und der Zunge des Frosches. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 2, S. 1—6. 1926.

<sup>2)</sup> LOEB, LEO u. M. G. FLEISHER: On the factors which determine the movements of tissues in culture media. Journ. of medical Research Bd. 32, S. 75—99. 1917.

<sup>3)</sup> UHLENHUTH, E.: Cultivation of the Skin Epithelium of the Adult Frog, *Rana Pipiens*. Journ. of exp. med. Bd. 20, S. 614. 1914. — UHLENHUTH, E.: The Form of the Epithelial Cells in Cultures of Frog Skin, and in its Relation to the Consistency of the Medium. Journ. of exp. med. Bd. 22, S. 76—104. 1915. — UHLENHUTH, E.: Die Zellvermehrung in den Hautkulturen von *Rana pipiens*. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 42, S. 168—207. 1916.

der Haut (ERDMANN) und dem Irisepithel des Huhnes z. B. bleiben rundlich oder oval [FISCHER<sup>1</sup>].

Es ist von vielen Autoren und in jüngster Zeit erst wieder von LEWIS<sup>2</sup>) eine allgemeine Regel über die Auswanderungsart von Zellen aufgestellt worden. So sollen *einzelnen* folgende Zellarten auswandern: Bindegewebszellen, Reticulumzellen, Lymphocyten, Leukocyten, Myelocyten und Makrophagen. In geschlossenen Verbänden aber Endothel- und Epithelzellen. Dabei betont er besonders das, was schon von M. LEWIS 1917 festgestellt worden ist, daß sich die Gewebe als Ganzes in der Kultur zusammenziehen können. Aber nicht nur als ganze Fläche ziehen sich die Zellen in der Kultur zusammen, sondern auch als einzelne Zellen.

Die Züchtung der Epithelien wurde erst im Jahre 1922 erreicht. Aus den vorangehenden Betrachtungen geht hervor, daß das Bindegewebe wegen seiner starken Wachstumstendenz das Epithelgewebe vollständig überwuchert, wenn nicht geeignete Maßregeln getroffen werden, um das Epithelgewebe in Reinkultur zu bekommen. FISCHER<sup>1</sup>) verstand es zuerst, nach vielen mißlungenen Versuchen, Epithel zu züchten. Er geht so vor: Mit einem Kataraktmesser nahm er aus dem embryonalen Hühnerauge die Linse heraus. Ein feiner, schwarzer Rand der Iris bleibt unbeabsichtigt an der Linse hängen. Die Linse wird dann in 3—4 kleine Stücke geschnitten und wie gewöhnlich in einem Medium gezüchtet, das aus Embryonalextrakt und Hühnerplasma zu gleichen Teilen besteht. Die Linsenelemente wachsen nicht, aber mitunter kann nach 48 Stunden eine kleine Wucherfläche von Epithel unter dem Mikroskop oder der Lupe gefunden werden. Sehr oft aber zeigt sich erst Epithelwachstum nach mehreren Umpflanzungen. Sollte man schon gleich in dem ersten Medium Fibroblasten entdecken, so ist keine Hoffnung, daß man reine Epithelkulturen bekommt. Andere Autoren, wie DREW, isolieren die Epithelzellen mit Hilfe von Röntgenstrahlen. Sie bedecken die Stelle einer Mischkultur, welche mikroskopisch Epithelien erkennen läßt, mit einem Bleischutz und bestrahlen das übrige Präparat. Leichter ist bei richtiger Übung (Abb. 368) das Ausschneiden der Epithelzacken in der Kultur [ERDMANN<sup>3</sup>) und DREW<sup>4</sup>)]. Alle vom epithelialen

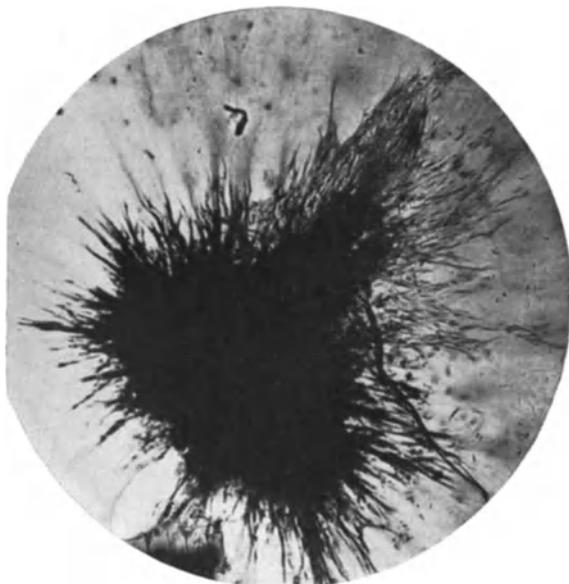


Abb. 368. Wuchsform der Muskulatur; beachte oben rechts Epithelwachstum. Noch ungereinigte Kultur aus der Meerschweinhaut, 14 Tage gezüchtet und 5 mal übertragen. Epithelzungen werden zur Gewinnung von Reinkulturen abgeschnitten.

eine kleine Wucherfläche von Epithel unter dem Mikroskop oder der Lupe gefunden werden. Sehr oft aber zeigt sich erst Epithelwachstum nach mehreren Umpflanzungen. Sollte man schon gleich in dem ersten Medium Fibroblasten entdecken, so ist keine Hoffnung, daß man reine Epithelkulturen bekommt. Andere Autoren, wie DREW, isolieren die Epithelzellen mit Hilfe von Röntgenstrahlen. Sie bedecken die Stelle einer Mischkultur, welche mikroskopisch Epithelien erkennen läßt, mit einem Bleischutz und bestrahlen das übrige Präparat. Leichter ist bei richtiger Übung (Abb. 368) das Ausschneiden der Epithelzacken in der Kultur [ERDMANN<sup>3</sup>) und DREW<sup>4</sup>)]. Alle vom epithelialen

<sup>1</sup>) FISCHER, A.: A three months old strain of epithelium. Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 367—373. 1922.

<sup>2</sup>) LEWIS, W. H.: The characteristics of the various types of cells found in tissue-cultures from chick embryos. Anat. record Bd. 21, S. 71. 1921.

<sup>3</sup>) ERDMANN, RH.: Zitiert auf S. 960.

<sup>4</sup>) DREW, A. H.: Zitiert auf S. 958.

Gebilde wachsen in Zungenform, infolgedessen kann man diese Ausläufer abschneiden. Dies ist mit einer ähnlichen Kultur, wie auf Abb. 368 wiedergegeben, geschehen. Nach 21 Tagen des Lebens *in vitro* ist die Kultur fast ganz gereinigt mit Ausnahme einer Stelle (siehe Abb. 370 rechts unten). Reine Epithelstämme wachsen in unregelmäßigen polyedrischen Zellformen und zeigen in der Kultur die ihnen eigene Kittsubstanz. Die Epithelzellen werden während ihres Lebens *in vitro* mit Neutralrotkörnern beladen, wenn auch nicht so stark wie die Bindegewebe. Die Epithelzellen des Meerschweinchens, auch der Epidermis, zeichnen sich durch ihre Kleinheit aus, während die des Huhnes verhältnismäßig groß sind. Doch muß man stets bei diesen groben Bestimmungen in Erwägung ziehen, daß in der Gewebekultur fast alle Zellen größer als normal erscheinen; wahrscheinlich sind hier die Hemmungen, welche das enge Zusammenlegen der Zellen veranlassen, verschwunden. Eines der schwierigsten Probleme ist die Frage: Unter welchen Bedingungen differenzieren sich die Zellen *in vitro*? Hier stehen sich scharf zwei Meinungen gegenüber, die kaum zu vereinigen sind. Die Einzelzelle, sei es das Bindegewebe mit seinen Abkömmlingen oder die Epithelzelle, kann Erscheinungen zeigen, die sicher als Abbau der Strukturen angesprochen werden können.



Abb. 369. Einzelne vergrößerte Muskelfasern aus dem gleichen Präparat.

Dafür ist die Zelle der Blasenmuskulatur des schon geborenen Meerschweinchens, welche von CHAMPY gründlich untersucht worden ist, ein Beispiel. Hier, wie schon geschildert, verliert die Muskelzelle die färbbaren Fibrillen und geht zum Stadium einer Rundzelle zurück, die sich weiter teilen kann, aber, soviel bekannt, nicht wieder färbbare, die der Muskelzelle eigenen Strukturen neu *in vitro* entstehen läßt. Ebenso verhält sich die MÜELLERSche Faser des Schildkrötenauges. Von ihr wissen wir, daß sie im Körperleben des erwachsenen Tieres niemals teilend gesehen worden ist. In der Kultur befreit sie sich von den Fibrillen und teilt sich genau so wie die Bindegewebszelle. Auch sie bleibt ganz strukturlos. Das sind Zellen des erwachsenen Körpers. Die Zellen des embryonalen Körpers, von denen man annahm, daß, wenn man sie strukturlos in die Kultur setzt, Struktur erhalten, geben durch die *wechselnde* Antwort, die durch die Züchtung *in vitro* hervorgerufen wird, zu vielen Streitfragen Veranlassung. Während z. B. LEWIS<sup>1)</sup> behauptet, daß die Herzmuskelzellen eines dreitägigen Embryos keine Längsstreifung im Leben, sondern nur eine Querstreifung, die viel spärlicher ist, als nach dem gefärbten Präparat an-

<sup>1)</sup> LEWIS, M. R.: The development of cross-striations in the heart muscle of the chick embryo. John Hopkins bull. Bd. 30, Nr. 340. 1919.

zunehmen war, haben, behauptet LEVI<sup>1,2)</sup>, daß er eine deutliche Längs- und Querstreifung, ähnlich wie das gefärbte Präparat aufweist, sieht.

Im Leben ist also die Muskelzelle kenntlich nur durch ihre physiologische Betätigung. Ein gutes Merkmal ist die schwache, fächerförmige Zähnelung an einem Ende der Muskelzelle. Auch sind im allgemeinen Muskelzellen nicht zu einem Gewebe verbunden, sondern wandern, wie das Meerschweinchenherz zeigt, einzeln in den umgebenden Hof. Für die glatte Muskulatur werden also Fibrillen erst sichtbar nach der Färbung. Bei der Skelettmuskulatur sind im Leben schwache Querstreifungen erkenntlich. Die Umwandlung von Mesenchymzellen in Muskelzellen ist von keinem Autor bis jetzt behauptet worden. Alle Autoren sagen, daß das Schlagen nach mehrfachen Umbettungen aufhört. Zusammenziehen der eingepflanzten Gewebe als Ganzes ist noch häufig nach mehreren Tagen beobachtet worden.

Also eine Differenzierung der eingepflanzten Mesenchymzellen in Muskelzellen scheint nicht vor sich zu gehen, wohl aber teilen sich die eingepflanzten embryonalen Binde- und Muskelzellen in embryonale Bindegewebs- und Muskelzellen in der Kultur. Weiter schließen sich manche embryonalen Mesenchymzellen zu einem „Mesothelnetz“ zusammen [LEWIS<sup>3,4)</sup>]. Dieses ist aber keine echte Differenzierung, sondern nur eine Lageveränderung. Dort, wo sich die Mesenchymzellen ausbreiten, entsteht eine Zellfläche. Nur die großen mononucleären Zellen des Blutes nehmen nach CARREL und EBELING<sup>5)</sup> in der Kultur die Form von Bindegewebszellen an. Hier ist also eine Art von progressiver Entwicklung vorhanden.

Das Zusammenziehen der glatten Muskelzellen kann vor sich gehen, wenn diese vom Körper getrennt worden sind. LOCKES Lösung zeigte sich außerordentlich günstig, diese Kontraktionen zu beobachten. Die Muskelzellen des *Amnions*

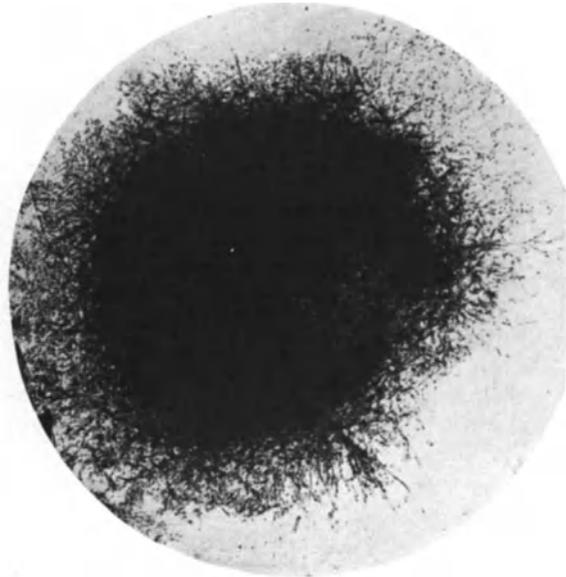


Abb. 370. Epithelzellenkultur aus der Meerschweinchenhaut des gleichen Embryos genau so behandelt wie das Präparat von Abb. 357. Beachte die rechts unten aus dem Präparat hervordachsenden Fasern.

<sup>1)</sup> LEVI, G.: Migrazione di elementi specifici differenziati in culture di miocardio e di muscoli scheletrici. Arch. soc. med. Bd. 40. 1916.

<sup>2)</sup> LEVI, G.: Osservazioni sulle struttura della cellula epatica vivente coltivata in vitro. Giorn. d. r. accad. di med. di Torino V, 85. — Comparsa tumultuaria di divisioni mitotiche ed arresto della medesime in colture di tessute. Rend. r. accad. dei Lincei, V, 31, S. 5, sem. 2, F. 7—8. — La reale esistenza della miofibrille sul cuore dell'embrione di pollo. Osservazioni sul cuore vivente e sui elementi coltivati in vitro. Ibidem F. 9. 1922.

<sup>3)</sup> LEWIS, M. u. WARREN H.: Mesenchyme and Mesothelium. Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 3, S. 257—262. 1923.

<sup>4)</sup> LEWIS, WARREN H.: Endothelium in tissue cultures. Journ. of anat. Bd. 30, Nr. 1. 1922.

<sup>5)</sup> CARREL, ALEXIS u. ALBERT H. EBELING: Pure cultures of large mononuclear leucocytes. Journ. of exp. med. Bd. 36, Nr. 4, S. 365—377. 1922.

in der Gewebekultur können sich entweder ganz als Zellen zusammenziehen, oder nur ein Teil der Zelle vollführt diesen Prozeß, oder auch eine Gruppe von Zellen zieht sich rhythmisch zusammen. Es scheint, als ob eine Veränderung, vielleicht eine Strömung entsteht, welche das Plasma nach einer bestimmten Stelle hinzieht. Es bleibt in jeder Zelle eine vollständig unbewegte Region. Hierauf folgt eine Anschwellung, und dieser verdickte Bezirk faltet sich ein. Dieses Zusammenziehen wiederholt sich immer an derselben Stelle für kürzere oder längere Zeit für bestimmte Perioden. Diese Bezirke, in welchen sich das Plasma zusammenzieht, sollen mit den Kontraktionsknoten, die Mc GILL beschreibt, Ähnlichkeit haben. Ganz anders sind die Kontraktionen, die in dem embryonalen *Herzmuskel* stattfinden. Die schlagenden Zellen sind kleiner als die Amnionzellen und bleiben beinahe oval in Gestalt, niemals ziehen sie sich in so zarte Fäden aus wie die Amnionzellen. Auch hier wird das Protoplasma der Zelle nach der Mitte hingezogen, aber keine Falten entstehen, sondern die Zelle wird dort breiter. Hierbei bewegt sie sich hin und her, die rhythmischen Zusammenziehungen sind schnell, ungefähr 70—120 in der Minute. Da keine Myofibrillen in der Zelle vorhanden sind und auch die Mitochondrien und andere Granula, die in der Zelle sind, sich während der Zusammenziehung nicht verändern, so ist nur allein das homogene, stark lichtbrechende Zellplasma nach M. LEWIS<sup>1)</sup> das Mittel der Kontraktion.

Die Skelettmuskeln, die sich ungefähr von 3—120 mal in der Minute zusammenziehen, während sich dabei das Zellplasma verdickt, haben die Tendenz, mit ihren beiden Enden sich zu nähern. Fibrillenbildung wird nicht gesehen, doch ist die Mitte der Zelle verdickt. Die pendelähnlichen Bewegungen der Herzmuskelzelle werden vermißt. Der Akt der Zusammenziehung unterscheidet sich von den Vorgängen, die bei der Amnionzelle und bei der Herzmuskelzelle vor sich gehen. Es ist weder eine fließende Bewegung des Protoplasmas, wie bei der Amnionzelle, noch eine schlagende, wie bei der Herzzelle, sondern mehr eine ruckweise.

Während so drei verschiedene Typen der Kontraktion von embryonalen Muskelzellen beobachtet werden, erscheint es vollkommen sicher, daß keine bestimmte protoplasmatische Struktur das Zusammenziehen verursacht, sondern das Plasma selbst ist kontraktionsfähig. Der äußere Vorgang ist für alle drei beschriebenen Zellen derselbe, d. h. irgendwo im Protoplasma ist ein Ort, wo ein Phasenwechsel stattfindet. Hierdurch wird das Protoplasma nach dieser Gegend hingedrängt; infolgedessen kürzt und verdickt sich die in Frage kommende Region der Zelle. Dann findet ein Ausgleich des Phasenwechsels statt, der mit einer Erschlaffung oder mit der Rückkehr des Protoplasmas an seinen früheren Platz begleitet wird. Die Verfasserin, M. LEWIS<sup>2)</sup>, kann weder der Oberflächenspannung noch dem Wechsel im osmotischen Druck die Stimulation des Zusammenziehens allein zuschreiben. Doch können nicht aktive Amnionzellen durch Berührung mit einem zarten Glasfaden zur Zusammenziehung gereizt werden. Änderungen des osmotischen Druckes durch Einführung von Chemikalien geben keine hinreichend sicheren Resultate, weil nicht die einzelne Zelle, sondern gleich ein ganzer Zellenkomplex beeinflußt wird. Es erscheint M. LEWIS sicher, daß es eine ursprüngliche Eigenschaft der embryonalen Muskelzelle ist, sich zusammenzuziehen.

<sup>1)</sup> LEWIS, M.: Muscular contraction in tissue cultures. Embryol. Pub. 272. Carnegie Inst. Wash. S. 191—212. 1920.

<sup>2)</sup> LEWIS, M.: Behaviour of cross striated muscle cells in tissue cultures. Americ. Journ. of Anat. Bd. 22. 1917.

Von physiologischer Seite ist die Beteiligung der Bronchialmuskulatur des Menschen bei der Atmung in Form von rhythmischen Kontraktionen behauptet worden. Daher ist das Verhalten der Muskulatur von Bronchialtubuli des Hühnerembryos in der Gewebekultur von Interesse. Explantierte Bronchialtubuli von 9—18 Tage alten Embryonen zeigen [nach LEWIS<sup>1)</sup>] rhythmische Kontraktionen, deren Zahl von der Temperatur abhängig ist und bei 38° 2 in der Minute betragen. Die Kontraktion führt meist zur Verengerung des Lumens bis zum völligen Verschuß oder auch nur zu einer wellenförmigen Schlingelung des Tubulus. Die Tubuli eines Stückes brauchen nicht den gleichen Rhythmus zu haben. Die Kontraktion ist eine rein muskuläre, da Nervenfasern nur in sehr wenigen Fällen gefunden wurden. Nach 24stündigem Verweilen der Kultur sind die Schläuche durch das Auswachsen des Epithels verschlossen; Kontraktionen konnten in der Kultur bis zu 2 Wochen nach der Explantation beobachtet werden.

Auch das Muskelgewebe in toto zeigt in vitro Eigenschaften, die bis jetzt nur im *Tiere vermutet* worden sind. Pflanzte man zwei Stücke Herzgewebe des Huhnes in das Medium, so wächst das Gewebe zusammen und schlägt synchron. Nimmt man aber nach FISCHER<sup>2)</sup> embryonales Herzgewebe von der Ente und vom Huhn und bringt so zwei *artfremde* Stückchen zusammen, so wachsen sie zwar zusammen, aber sie schlagen nicht synchron. [OLIVO<sup>3)</sup> 1926 widerspricht aber FISCHER.] Bei histiologischen Untersuchungen zeigt sich, daß bei speziesgleichen Stücken die Muskelzellen aneinanderstoßen. Bei artfremden Stücken, deren Verbindung nur durch Bindegewebe hergestellt ist, zeigt sich auch hier das Speziesdifferential. Dies ist vollständig in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von ERDMANN<sup>4)</sup>. Nach ihnen kann in dem ganzen Stamm der schwanzlosen Amphibien nur unter gewissen Bedingungen von einem Tiere zum anderen transplantiert werden, und zwar nur, wenn die speziesfremde Haut durch längeres Verweilen außerhalb des Körpers dazu vorbereitet ist, auf speziesfremden Körpern zu funktionieren.

Ganz-Explantate und ganze Teile von Embryonen, soweit sie eine organische Einheit darstellen, verhalten sich natürlich anders als Stückchen von Gewebe. Alle Teile von Kaninchenembryonen vom 9.—12. Tage zeigen in der Gewebezüchtung das Vermögen, sich abzurunden und sich an ihren Oberflächen mit Epithel zu bedecken. Innerhalb dieses abgerundeten Organismus geht nun die normal eingesetzte Entwicklung bis zu einem gewissen Grade weiter. Diese Erscheinung faßt MAXIMOW<sup>5)</sup> auf als ein Bestreben des Organismus, seine eigene Individualität wiederherzustellen. Er glaubt, daß diese „organotypischen“ oder „organismotypischen“ Explantate sich wie unabhängige Organismen benehmen können. Manche von diesen bleiben unverändert in vitro und unterhalten Leben und Fortentwicklung der einzelnen Teile innerhalb der schützenden Epitheldecke. Aber früher oder später zeigen sie histiotypisches Wachstum. Die einzelnen Anlagen behalten aber selbst bei histiotypischem Wachstum ihre Potenz, doch können sie abnorme Entwicklungsverläufe zeigen. Das Ektoderm zeigt in

<sup>1)</sup> LEWIS, M. R.: Spontaneous rhythmical contraction of the muscles of the bronchial tubes and air sacs of the chick embryo. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 68, Nr. 2. 1924.

<sup>2)</sup> FISCHER, A.: The interaction of two fragments of pulsating heart tissue. *Journ. of exp. med.* Bd. 39, Nr. 4, S. 577—583. 1924.

<sup>3)</sup> OLIVO, O.: Sull'istituirsì della sin cronicità tra le pulsazione di frammenti di cuore embrionale di pollo e di colombo, coltivati insieme „in vitro“. *Arch. f. exp. Zellforsch.* Bd. 2, S. 191—205. 1926.

<sup>4)</sup> ERDMANN, RH.: Einige Gedanken über das Individual-Differential. *Studia Mendeliana* Brünn. 1924.

<sup>5)</sup> MAXIMOW, A.: Tissue cultures of young mammalian embryos, *Carnegie Institute Contributions to Embryology* Nr. 80, S. 50—112. 1924.

den organotypischen Explantaten Keratinisierung und Bildung von kleinen Auswüchsen und Rudimenten von Milchdrüsen und abortiven Haarbälgen; es bildet cystische Höhlen, die von Mesenchymen, von embryonalem Bindegewebe umhüllt wird. Wächst es histiotypisch, so bildet es Epithelschleier, deren Zellen oft atypische Struktur annehmen, doch bleiben sie stets vom Mesenchym getrennt. Teile des Nervensystems verhalten sich verschieden, je nach den Lagebeziehungen.

Teilstücke von jüngeren Embryonen (6—9 Tage alt) zeigen fast immer histiotypisches Wachstum am Anfang des Lebens *in vitro*. FISCHERS<sup>1)</sup> und ERDMANN'S<sup>2)</sup> Angaben werden bestätigt, die von CHLOPIN<sup>3)</sup> erweitert.

Schon bei der Beschreibung der Tätigkeit der Muskelzellen tauchte das Problem der *Differenzierung* der Zellen *in vitro* auf. Die Besprechung dieser Frage ist deshalb so schwierig, weil ein Begriff, nämlich der „Fibroblast“, der in den Anfängen der Gewebezüchtung geschaffen, die Lösung des Problems unübersichtlich macht. Fibroblasten nannten CARREL und BURROWS schlechthin Zellen, die aus dem embryonalen Hühnerherzen *in vitro* auswachsen. Sie verstanden darunter Mesenchymzellen.

Ehe eine genaue Abgrenzung des Begriffes Fibroblast gegeben wird, die nötig ist, um das Problem der Differenzierung zu lösen, soll versucht werden, die Haupttatsachen zusammenzutragen, die mit den CARRELSCHEN Fibroblasten verbunden sind, die CHLOPIN<sup>4)</sup> und CHLOPIN und CHLOPIN<sup>5, 6)</sup> besonders studieren.

Die *Veränderungen*, welche die Fibroblasten während der Kultur erleiden, sind auffällig. Das *Plasma* der Zellen wird vakuolig, und Körnchen, die sich mit Neutralrot färben, sammeln sich in großen Mengen in der Zelle an. Diese Neutralrotkörner füllen die Zellen nach einigen Tagen der Züchtung so stark an, daß ihre Beweglichkeit gestört ist. Von einigen Autoren, den beiden LEWIS<sup>7, 8)</sup>, ist behauptet worden, daß diese Neutralrotkörner, deren chemische Natur noch nicht aufgeklärt worden ist, sich aber auflösen können und an ihrer Stelle in dem Protoplasma der Zellen Vakuolen sich bilden. Tatsache ist, daß lang gezüchtete Zellen, die keinem Mediumwechsel unterworfen wurden, vakuolig oder stark mit diesen Neutralrotkörnern beladen sind. Dextrose-mangel in der Kultur soll ganz besonders viele Vakuolen erzeugen [M. LEWIS<sup>9, 10)</sup>].

Außer den Neutralrotkörnern sind in der lebenden Zelle die Mitochondrien leicht sichtbar zu machen. Die Mitochondrien, deren Stäbchennatur deutlich wird und die sich mit Janusgrün oder Janusschwarz *in vitro* färben, verändern

<sup>1)</sup> FISCHER, A.: Cultures of organised tissues. Journ. exp. of med. Vol. 36, S. 393—397.

<sup>2)</sup> ERDMANN, RH.: Zitiert S. 960.

<sup>3)</sup> CHLOPIN, N.: Über *in-vitro*-Kulturen der embryonalen Gewebe der Säugetiere. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 96, S. 435—493. 1922.

<sup>4)</sup> CHLOPIN, NIKOLAUS G.: Studien über Gewebeskulturen im artfremden Blutplasma. I. Allgemeines. II. Das Bindegewebe der Wirbeltiere. Sonderabdruck aus Zeitschr. für mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 2, Heft 2. S. 324—365. 1925.

<sup>5)</sup> CHLOPIN, NIKOLAUS G. und ANNA L. CHLOPIN: Studien über Gewebeskulturen im artfremden Blutplasma. III. Die Histogenese der Zellformen in den Explantaten der blutbildenden Organe des Axolotls wie Titel 6.

<sup>6)</sup> CHLOPIN, NIKOLAUS G. und ANNA L. CHLOPIN: IV. Ein Beitrag zur Vitalfärbung explantierter Zellelemente. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 1, S. 193—250. 1925.

<sup>7)</sup> LEWIS, M. u. W. H.: The cultivation of tissues from chick embryos in solution of NaCl, NaCl<sub>2</sub>, KCl und NaHCO<sub>3</sub>. Anat. record Bd. 5, S. 277—293. 1912.

<sup>8)</sup> LEWIS, M. u. W. H. LEWIS: The growth of embryonic chick tissue in artificial media, agar and bouillon. Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 22. 1911.

<sup>9)</sup> LEWIS, M. R.: The formation of vacuoles in tissue cultures owing to the lack of dextrose in the media. Anat. record Bd. 21. 1921.

<sup>10)</sup> LEWIS, M. R.: Granules in the cells of chick embryos produced by egg albumin in the medium of tissue cultures. Journ. of exp. med. Bd. 33, S. 485—493. 1921.

auch ihre Form im Laufe der Züchtung. Werden die Zellen nicht rechtzeitig in ein neues Medium gebracht, so wandeln sich die *Mitochondrien* in kleine Kügelchen um, die schließlich nur in der Peripherie färbbar sind. Werden aber nun die Zellen in ein neues Medium gebracht, so erholt sich die anscheinend halb sterbende Zelle wieder, der Stoffwechsel beginnt, die Vakuolen verschwinden, ein Teil der Neutralrotkörner wird aufgelöst, die Zelle bewegt sich, und die *Mitochondrien* erscheinen wieder als lange Stäbchen. Soviel läßt sich mit guten Mikroskopen an jeder gezüchteten Fibroblastenzelle — hier ist vor allem das embryonale Huhn benutzt worden — erschließen. Durch die beiden LEWIS sind besonders die Methoden der Neutralrot- und Janusschwarz- oder Janusgrünfärbung in die Gewebezüchtung eingeführt worden. Da der Kern der Zelle ungefärbt bleibt, so lassen sich die Strömungen im Plasma mit Hilfe der gefärbten Stäbchen und Kügelchen gut beobachten. So wandern die *Mitochondrien* von einer Seite der Zelle zur anderen einen geraden Weg. Sind sie an der Peripherie der Zelle angekommen, so wandern sie wieder zurück. Sie benehmen sich etwas anders wie die *Pigmentgranula* von Zellen. *Mitochondrien* befinden sich in geringer Anzahl in der Zelle, *Pigmentgranula* dagegen sind reichlich vorhanden. Deutlich sieht man an Zellen des Pigmentepithels der Retina, wie sich graue *Pigmentgranula* in dunklere während des Zellebens umwandeln. SMITH<sup>1)</sup> hat 1920 beobachtet, daß aus farblosen Stäbchen — denn die *Pigmentgranula* sind stäbchenartig in der Hühnerretina — schwarze *Pigmentstäbchen* werden. Auch die *Pigmentzelle* folgt einer Regel, die auf alle Zellen in der Kultur Gültigkeit hat. Die irgendwie polar angeordneten Inhaltkörper werden im Laufe der Züchtung, wenn also die Zelle nicht mehr dem Einfluß des Körpers unterworfen ist, nicht mehr polar angeordnet. So zeigt UHLENHUTH<sup>2)</sup> eine Irispigmentzelle, bei der die polare Anordnung der Körnchen verlassen und die *Pigmentkörnchen* — hier sind es *Körnchen* — sich in der ganzen Zelle verteilt haben. Beim Huhn findet sich oft noch nach längerer Züchtung die Polarität gewahrt. Es soll hier gleich erwähnt werden, daß die *Pigmentzellen* der Retina sich nicht in der Kultur teilen, wohl aber beweisen sie ihre Zusammengehörigkeit zu den Epithelien, sie breiten sich flächenartig aus, nachdem sie das eingepflanzte Stück verlassen haben.

Allen Epithelzellen ist eine größere morphologische Individualität und Differenzierungsmöglichkeit im lebenden Körper eigen als dem Grundgewebe, also Bindegewebe im weitesten Sinne. Die verschiedensten Anhänge, Flimmerhaare, Borsten, Stäbchen und Inhaltkörper, von denen wir gesprochen haben, in den mannigfaltigsten Gestaltungen bei den verschiedenen Tierklassen, finden sich nur bei den Epithelien, während die Fibroblastenzelle nicht diese große Abwandlungsfähigkeit hat, dafür aber ihre ausgesprochene Tendenz zum hemmungslosen Wachstum.

Wenn, wie gesagt, SMITH annimmt, daß die *Pigmentgranula* sich deutlich aus farblosen Vorstufen entwickeln, so ist hiermit nicht die Frage geklärt, ob wirklich die *Mitochondrien* sich in Pigmente umwandeln können, wie manche Autoren behaupten, oder ob die *Pigmentgranula* aus dem Kern stammen oder durch Enzyme bewirkte Umwandlungsprodukte des Zellplasmas sind. Diese Frage müßte sich an Hand der Methode der Gewebezüchtung lösen lassen. In jüngster Zeit hat man auch der Bildung von Leberpigment in vitro Aufmerksamkeit

<sup>1)</sup> SMITH, T. DAVID: The pigmented epithelium of the embryo chicks eye studied in vivo and in vitro. Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 31, Nr. 353, S. 239—246. 1914.

<sup>2)</sup> UHLENHUTH, E.: Changes in pigment *Epithelium* cells and *Iris Pigment* cells of *Rana pipiens* induced by changes in environmental conditions. Journ. of exp. med. Bd. 24, S. 689—699. 1916.

keit geschenkt. Es sind von MITSUDA<sup>1)</sup> einige Beobachtungen gemacht, die aber noch nicht definitiven Aufschluß über die Entstehung des Leberpigments und seiner Natur geben.

Außer den eben erwähnten Inhaltskörpern fällt bei den Fibroblasten in der Gewebezüchtung besonders die Centrosphäre auf. Die *Centrosomen*, die in der lebenden Zelle durch Strahlungen sich anzeigen, befinden sich innerhalb der Centrosphäre. Beide stellen einen homogenen Bezirk innerhalb der Zelle, ziemlich dicht an dem Kern, dar. Sind die Zellen schon länger in Züchtung, so vergrößert sich die Centrosphäre, und bei sterbenden Zellen überragt sie an Größe fast den Zellkern [LEWIS<sup>2)</sup>]. Die gleiche Eigenschaft, wie hier die sterbende Fibroblastenzelle, zeigt die Krebszelle. Manche Krebszellen haben auch eine stark vergrößerte Centrosphäre [SMITH<sup>3)</sup>].

Der Kern der normalen Zelle selbst tritt vor den vielen Inhaltskörpern der lebenden Zelle fast zurück. Er ist oft sehr schwer zu finden, da Fettkügelchen, Mitochondrien, Neutralrotkörner, Pigmentgranula ihn fast verdecken, aber bei jungen, d. h. bei in frisches Medium gesetzten Fibroblastenzellen lassen sich interessante Kernstudien machen. So hat STRANGWAYS nachgewiesen, daß die *Nucleolen* im Kern während der Periode zwischen zwei Teilungen oft ihre Form ändern. Mitunter verbinden sich die beiden Nucleolen — denn jede Fibroblastenzelle hat meistens zwei —, gehen wieder auseinander, verändern ihre Lage, so daß wir nach dieser Beobachtung den Kern mit Wahrscheinlichkeit als Stoffwechselzentrum ansprechen können. Übereinstimmend ist von LEVI<sup>4)</sup>, LEWIS<sup>5)</sup> und STRANGWAYS<sup>6)</sup>, auch von anderen Autoren, in der lebenden Zelle die *Zellteilung* der Fibroblasten geschildert worden.

Es ist eins der Hauptergebnisse, die mit Hilfe der Methode der Gewebezüchtung gewonnen worden sind, daß wir genau über die Art und Weise, wie sich eine Warmblüterfibroblastenzelle teilt, aufgeklärt worden sind. Gewöhnlich hat der Fibroblast zwei lange Fortsätze, die er hin und her bewegen kann, die sich manchmal verzweigen. Die Verzweigungen werden wieder eingeschmolzen, aber deutlich setzt sich der Zellkörper von den beiden Enden ab. Will die Zelle sich nun teilen, so rundet sie sich ab, aber schon ehe die Abrundung stattgefunden hat, sind in der Zelle die *Chromosomen* im Leben sichtbar geworden. Man sieht eine dichte Platte, die aus dem sog. Chromatin bestehen muß. Hat sich die Zelle abgerundet, so ist diese Platte schon geteilt worden. Die Tochterplatten sind entstanden, diese rücken nun an die Zellenpole, und kleine Fortsätze strecken sich in der späteren Teilungsbahn nach beiden Seiten aus. Die Zahl der Fortsätze mehrt sich, die Zelle fängt mit Hilfe dieser kleinen pseudopodienartigen Fortsätze an sich zu bewegen, bis sie sich schließlich geteilt hat und zwei runde Körper entstanden sind. Diese breiten sich nun aus, die Zelle wird wieder langgestreckt, und schließlich hat sie ihre ursprüngliche Form angenommen. Zellen in vitro können sich nur teilen, wenn sie nicht zu fest an die Unterlage

<sup>1)</sup> MITSUDA: Untersuchungen über Transplantation und Explantation von Lebergewebe unter besonderer Berücksichtigung der Pigmentfrage. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 248, H. 1/2, S. 91—100. 1924.

<sup>2)</sup> LEWIS, W. H.: Giant centrospheres in degenerating mesenchyme cells of tissue cultures. Journ. of exp. med. Bd. 31, S. 275—292. 1920.

<sup>3)</sup> SMITH, D. T.: Giant centrospheres in xanthomatous tumors. Johns Hopk. Hosp. Bull., Vol. 33, p. 342—344. 1922.

<sup>4)</sup> LEVI, G.: Il ritmo e le modalità della mitose nelle cellule viventi coltivate in vitro. Arch. ital. di anat. e di embriol. Bd. 15. 1916.

<sup>5)</sup> LEWIS, M.: The duration of the various phases of mitosis in mesenchyme cells of tissue cultures. Anat. record Bd. 13. 1917.

<sup>6)</sup> STRANGWAYS, T. S. P.: Observations on the changes seen in living cells during growth and division. Proc. of the roy. soc. of biol. Bd. 94, S. 137—141. 1922.

angeschmiegt worden sind. Sind sie vollständig ausgestreckt auf dem Deckglas, so können sie sich nicht teilen. Die Zelle muß sich auf eine Unterlage teilweise stemmen können, damit sie sich in 2 Teile teilen kann. Bei gut wachsenden Kulturen (Huhn) finden alle 8 Stunden solche Zellteilungen statt, und zwar teilt sich dann nicht *eine* Zelle aus dem Präparat, sondern eine ganze Reihe. Es sind also Perioden der Zellteilung, die sich bis zur Erschöpfung des Nährmediums wiederholen. Auch die Fibroblasten des *erwachsenen* Huhnes sind von STRANGEWAYS beobachtet worden und zeigen ähnliche Erscheinungen während der Mitose.

Außer der Zellteilung ist ganz besonders die Art und Weise der *Nahrungsaufnahme* studiert worden, wie die Zellen und welche Zellen in vitro feste Nahrung oder Fremdkörper in sich aufnehmen können. So hat früher schon VERATTI und vorher LAMBERT gezeigt, daß viele Zellen, die wie kleine Makrophagen aussehen, Fremdkörper oder Lykopodiensporen oder Tuberkelbacillen umgeben können. Es bilden sich dann mehrere Fremdkörperriesenzellen, die Hunderte von Bakterien in sich aufnehmen. Aber nicht allein auf diese Weise werden die Zellen der Fremdkörper Herr, sondern jede *einzelne* Zelle — und davon machen nur ganz wenige Zellarten eine Ausnahme — phagozytiert; aber sie nehmen nur dann Fremdkörper in sich auf, wenn sie direkt mit ihnen in Berührung gebracht worden sind. Die schönen Versuche von LEWIS, SMITH und WILLIS<sup>1)</sup> machen es besonders klar. Aktiv nimmt die Zelle keine Fremdkörper auf, passiv kann sie nur dann z. B. einen Tuberkelbacillus aufnehmen, wenn der Bacillus in seiner ganzen Länge mit ihr in Berührung kommt. Dann sinkt der Tuberkelbacillus in die Zelle hinein. Da dieses Einsinken von Fremdkörpern auch bei leblosen Partikelehen vorkommt, so kann es nicht davon abhängen, daß der Tuberkelbacillus irgendeinen Stoff absondert, welcher die Zelloberfläche verändert, sondern höchstwahrscheinlich wird schon durch die Berührung die Oberflächenspannung geändert, und der Bacillus kann einsinken.

Die Tätigkeit einer einzelnen Fibroblastenzelle ist von diesen Autoren nachgeprüft worden. Eine Zelle kann 23 Tuberkelbacillen in 1 Stunde aufnehmen. Daß dies sogar die Fibroblasten tun, die in vivo doch im allgemeinen nicht als phagocytierende Zellen angesehen werden, muß besonders betont werden. Sind zu gleicher Zeit Clasmatozyten in der Kultur, so nehmen diese schneller Fremdkörper auf als die Fibroblasten. Das ist verständlich, denn von der primären Mesenchymzelle stammen wohl in gerader Linie die Reticulumzellen und Clasmatozyten ab, während die Fibroblastenzelle schon im embryonalen Leben als embryonaler Fibroblast gebildet, direkt aber nur aus Fibroblasten erzeugt wird. Die Zellarten, aus welchen die Makrophagen sich bilden, stellen das Grundgewebe des Körpers dar, und sie sind das eigentliche Keimgewebe des erwachsenen Körpers nach REMAK, das ja noch im erwachsenen Körper gebildet wird, soweit die Umstände — sei es bei der Entzündung oder Wundheilung — es verlangen. Es ist von M. LEWIS<sup>2,3)</sup> systematisch geprüft worden, welche Fremdkörper von Fibroblasten aufgenommen werden können: Tusche, Chlorophylltröpfchen, Pigmentgranula [SMITH<sup>4)</sup>], Blutfarbstoffe, kurz, es scheint

<sup>1)</sup> SMITH, D. T., H. S. WILLIS u. M. R. LEWIS: The behaviour of cultures of chick embryo tissue containing avian tubercle-bacilli. *Americ. review of tubercul.* Bd. 6, Nr. 1. März 1922.

<sup>2)</sup> LEWIS, M. R.: The destruction of bacillus radicolica by the connective tissue cells of the chick embryo in vitro. *Johns Hopkins hosp. bull.* Bd. 34, Nr. 389, S. 223—226. 1923.

<sup>3)</sup> LEWIS, M.: The ingestion of chlorophyll by animal cells. *Americ. naturalist* Bd. 57, Nr. 653, S. 566—567. 1923.

<sup>4)</sup> SMITH, DAVID T.: The ingestion of melanin pigment granules by tissue cultures. *Johns Hopkins hosp. bull.* Bd. 32, Nr. 365, S. 240—244. 1921.

hier kein Wahlvermögen der Zellen sich auszusprechen. Anders muß es sich bei der Bildung von Fremdkörperriesenzellen verhalten, denn nicht um *alle* Fremdkörper sammeln sich Zellen. Hier werden Reize wohl von den Fremdkörpern zu den Zellen ausgehen müssen.

Viel Arbeit ist auch verwandt worden, einmal um den Charakter der sich bildenden Fetttröpfchen in der Kultur aufzuhellen [Ficr<sup>1</sup>] und weiter die Bildung der sog. Fettzelle oder Fettblase zu erklären. Schon sehr früh machte FOOT<sup>2,3</sup>) die Bemerkung, daß sich in der Kultur die *Fettzelle* abbaut und schaumige große Zellen sich bilden. ERDMANN<sup>4,5</sup>) untersuchte 1917 diesen Vorgang etwas näher. Das mit Osmium sich färbende Fett wird während des Abbaues der Fettzellen in freie Fettsäure verwandelt, die sich nicht mit den für den Nachweis von Neutralfett gebrauchten Farbstoffen färbt. Die entstehenden Vakuolen mit ihrem Inhalt schwärzen sich nicht mehr mit Osmiumsäure. Die Zelle sieht in vitro und in vivo schaumig aus. Die Fettsäuren werden aus der Zelle herausgestoßen, und schließlich bleibt eine kleine Fettzelle übrig, die wieder neu in der Kultur Fett speichern kann. Es ist von manchen Autoren behauptet worden, daß die Fettzelle oder Fettblase mehrkernig ist. Die untersuchte Fettzelle aus dem Knochenmark des Huhns weist nach Abbau immer nur einen Kern auf, und aus jeder großen Fettblase bildet sich nur eine kleine Fettzelle. Auch bei diesem Abbau läßt sich erkennen, daß die Fettzellen in ihrer Struktur den Bindegewebszellen sehr nahe stehen.

Es handelt sich darum, nachzuweisen, ob diese stark lichtbrechenden Substanzen Lipoide im engeren Sinne oder Neutralfette darstellen. So viel ist gewiß, daß sie in älteren Kulturen häufig auftreten und beim Umbetten wieder *verschwinden* können, so daß sie eine Art Reservematerial der Zellen darstellen können. Da manche Kügelchen mit Osmium sich schwarz färben und mit Scharlachrot und Sudan, im Leben aber nicht mit Neutralrot, so sind sie Neutralfette. Oft zeigen optisch ähnliche Körper Lipoidreaktionen. KRONTOWSKI und POLEFF<sup>6</sup>) untersuchten schon 1914 eingehend das Auftreten und Verschwinden der Fett- und Lipoidtropfen. Beide Autoren betonen, daß diese fettige Metamorphose eine Fettspeicherung durch mangelhafte Verbrennung bei ungenügender Sauerstoffzufuhr ist, sie stellt kein *Degenerationsmerkmal* dar. Auch das Vorkommen der Lipoidmetamorphose ist keine seltene Erscheinung in den Gewebekulturen. Wahrscheinlich kennzeichnet das Auftreten der Lipoidmetamorphose die Autolyse der Zellen. Wenn es auch möglich ist, die Natur der Fetttröpfchen und Lipoidgranula in gezüchteten Zellen zu bestimmen, so ist die chemische Struktur der Neutralrotkörner noch nicht geklärt, höchstwahrscheinlich werden sie eiweißartiger Natur sein und den Granulationen gleichen, die sich bei der Amöbe proteus so oft finden. Diese Neutralrotkörner, auch Degenerationskörner, erschweren durch ihr Auftreten in allen Zellarten die Diagnose, besonders bei der Züchtung von Knochenmark. Sie treten z. B. bei der Züchtung

<sup>1</sup>) FICI, SALVATORE: Sulla presenza ed identificazione delle sostanze grasse nelle cellule dei tessuti coltivati in vitro. Ric. di morfol. Bd. 2, H. 3. 1920.

<sup>2</sup>) FOOT, N. CH.: Über das Wachstum von Knochenmark in vitro. Experimenteller Beitrag zur Entstehung des Fettgewebes. Zieglers Beitr. z. Pathol. Bd. 53, S. 446. 1912.

<sup>3</sup>) FOOT, N. CH.: The growth of chicken bone marrow in vitro and its bearing on hematogenesis in adult life. Journ. of exp. med. Bd. 17, S. 43—60. 1913.

<sup>4</sup>) ERDMANN, RH.: Some observations concerning chicken bone marrow in living cultures. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 14. S. 109—112. 1917.

<sup>5</sup>) ERDMANN: Zitiert auf S. 968.

<sup>6</sup>) KRONTOWSKI, A. u. L. POLEFF: Über das Auftreten von lipoiden Substanzen in den Gewebekulturen und bei der Autolyse der entsprechenden Gewebe. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58. 1914.

von Eosinophilen auf (vgl. Abb. 371). Es ist dann unmöglich, diese sog. Neutralrotgranula von eosinophilen Granula im Leben zu unterscheiden. Daher müssen alle Beobachtungen mit größter Vorsicht hingenommen werden, die die Umwandlung von Lymphocytenzellen in der Kultur in Zellen der myeloischen Reihe behaupten. Es ist vielleicht möglich, daß die eosinophilen Granula und die Neutralrotgranula ziemlich eng verwandt sind. Daß die Ausbildung der eosinophilen Granula leicht in der Kultur vor sich geht, ist sicher, denn züchtet man Knochenmark, so hat man in vielen Zellen nach einigen Tagen eosinophile oder wie eosinophile Körner aussehende Gebilde, während am Anfang der Kultur viele Zellen ohne Granula sichtbar waren [GROSSMANN<sup>1</sup>].

Es ist sicher, daß jede Zelle in der Gewebekultur besondere *eigene* Merkmale erhält und so die immanenten spezifischen Merkmale der Zelle sich verwischen können. Infolgedessen ist es schwierig, Zelldiagnosen zu machen, wenn man nicht lebend die Umwandlung der Zellen beobachtet hat und durch Totalpräparate und horizontale und vertikale Schnittpräparate durch die eingepflanzten Stückchen die Veränderung der Zellen nachgeprüft hat.

Ebenso interessant wie die später geschilderten Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zellarten in Reinkulturen (vgl. EBELING und FISCHER, S. 986 u. 987) erscheinen die Veränderungen zwischen lebenden Bakterien und Geweben in vitro. Wenn man Fibroblasten 24 Stunden hat wachsen lassen und dann Tuberkelbacillen oder andere Bakterien zur Kultur bringt, so stellt sich bald ein Gleichgewicht zwischen Bakterien und Zellen her, und die Bakterien können in der Kultur zugleich mit den Zellen gedeihen. Ganz anders ist es, wenn man in eine Kultur schon gleich Bakterien hineinsetzt. Dann haben die Zellen noch eine so starke bactericide Kraft, daß die Bakterien sterben, vorausgesetzt, man hat nicht eine ganz ungeheure Anzahl von ihnen den Zellen gegeben [SMITH<sup>2</sup>].

MAXIMOW<sup>3</sup>) hat Lymphknoten zusammen mit Tuberkelbakterien eingesetzt und verschiedene Veränderungen, die sich bei der Tuberkulose im tierischen und menschlichen Körper zeigen, in vitro erzeugt. Es kommt nach ihm unter dem Deckglas nach 8 Tagen zur Bildung eines großen Tuberkels, der aus mononucleären und vielkernigen epitheloiden Zellen besteht. Hier wurden zugleich mit dem Lymphknotenstückchen die Tuberkelbacillen eingesetzt. Auch die Nachbildung der käsigen Degeneration ist ihm gelungen. Werden zu dem Gewebe des Netzes Tuberkelbacillen eingesetzt, so findet sich nach 10 Tagen bei gleichzeitiger Einsetzung und Bepflanzung des Gewebes in vielen Zellen Tuberkel und eine an das Krankheitsbild erinnernde Anordnung der Zellen. Man sieht deutlich, daß die Fibroblasten stark zu wuchern anfangen, daß die riesengroßen Wanderzellen einmal Amitose, das andere Mal echte Mitose zeigen.

TIMOFEJEWSKY und BENEWOLSKAJA<sup>4</sup>) finden in gleichzeitigen Untersuchungen verwandte Erscheinungen. Nach allen Autoren kommt es rasch dann zur Bildung von kleineren Riesenzellen mit vielen Kernen. Ebenso leicht wie die Wirkungen der lebenden Bakterien sind auch die Einflüsse der Toxine auf die Zellen in vitro zu verfolgen. TIMOFEJEWSKY und BENEWOLSKAJA haben aber außer dem Einfluß von sehr stark virulenten Tuberkelbacillenstämmen

<sup>1</sup>) GROSSMANN, W.: Über Knochenmark in vitro. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 165—206. 1923.

<sup>2</sup>) SMITH, H. F.: The reaction between bacteria and animal tissues under condition of artificial cultivation. The cultivation of tubercle bacilli with animal tissues in vitro. Journ. of exp. med. Bd. 23, S. 283. 1916.

<sup>3</sup>) MAXIMOW, A. A.: Tuberculosis of Mammalian tissue in vitro. Journ. of infect. Dis. Bd. 34, S. 549—584. 1924.

<sup>4</sup>) TIMOFEJEWSKY, A. D. und S. W. BENEWOLSKAJA: Explantationsversuche von weißen Blutkörperchen mit Tuberkelbacillen. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. II, S. 31. 1925.

auch den Einfluß von abgeschwächten Stämmen untersucht und gefunden, daß nur die stark virulenten die beschriebenen Veränderungen erzeugen. BERMANN<sup>1)</sup> berichtet über den Einfluß von Staphylokokken auf das Knochenmark von jungen und erwachsenen Meerschweinchen. Es entstehen viele kleine, basophile Zellen, diese zeigten vereinzelt Phagocytose. Mitunter nahmen sie ohne Formveränderungen Kokken auf, mitunter aber streckten diese Zellen feine hakenförmige Pseudopodien aus, mit denen sie die Kokken umschließen. M. LEWIS<sup>2)</sup> hat für Tuberkelbacillen gezeigt, daß diese nur dann in den Zelleib aufgenommen werden, wenn sie mit ihrer ganzen Fläche den Zelleib berühren. Hier, bei den Staphylokokken, ist der Phagocytosevorgang ein aktiver.

Im Verlaufe unserer Betrachtungen ist angedeutet worden, daß CARREL Fibroblasten, FISCHER Epithelzellen, CARREL große mononucleäre Zellen aus dem strömenden Blut in Reinkulturen erhalten konnten. Dazu kommt noch jetzt die Gewinnung von Reinkulturen, von Knorpelzellen, wieder durch FISCHER<sup>3)</sup>.



Abb. 371. Nach dem Leben. Myeloische Zellen am 3. Tage, zumeist eosinophile Myelocyten, das zarte Ektoplasma photographisch nicht darstellbar. In der Mitte eine Riesenzelle (Knochenmark Meerschweinchen). Agranulocyten sind spärlich.

Alle diese Zellarten stammen vom embryonalen Hühnergewebe. Mit Hilfe dieser fortlaufenden Reinkulturen wird es möglich sein, viele bis jetzt ange deutete Probleme der Zellforschung zu lösen. Es ist klar, daß alle Schilderungen des Verhaltens von Zellen in Kulturen, die *nicht* in Reinkulturen gewonnen sind, erst dann Wert erhalten, wenn sie durch das Studium der gleichen Zellart in der Reinkultur bestätigt und erweitert worden sind.

So schließt eigentlich mit dem Jahre 1923 die erste Periode in der Geschichte der Gewebezüchtung ab, in der man sich behalf mit dem Studium von Geweben, die aus vielen Zellarten bestanden

und deren Wechselwirkungen aufeinander man nicht kannte. Den von den amerikanischen Autoren eingeschlagenen Weg, nur mit Reinkulturen zu arbeiten, gingen DREW<sup>4)</sup> und ERDMANN<sup>5)</sup> weiter. DREW züchtete Nieren-

<sup>1)</sup> BERMANN, GOTTFRIED: Über die Infektion von Knochenmarkskulturen jugendlicher und ausgewachsener Meerschweinchen mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. I, S. 392—411. 1925.

<sup>2)</sup> LEWIS: Zitiert auf S. 979.

<sup>3)</sup> FISCHER, A.: A pure strain of cartilage cells in vitro. Journ. of exp. med. Bd. 36, Nr. 4, S. 379—384. 1922.

<sup>4)</sup> DREW, A. H.: Growth and differentiation in tissue cultures. Brit. Journ. of exp. pathol. Bd. 4, Nr. 2, S. 46—52. 1923.

<sup>5)</sup> ERDMANN, RH.: Die Eigenschaften des Grundgewebes (Bindegewebe im weiteren Sinne) nach seinem Verhalten in der in-vitro-Kultur. Naturwissenschaften Jg. 12, H. 31, S. 627—632.

gewebe und Mäusecarcinomgewebe in Reinkulturen mit Ausschaltung des Plasmas als Medium. Leider sagte uns DREW nicht, wie lange er diese fortlaufenden Kulturen erhalten hat. Aber es ist klar, wenn man eine Reinkultur durch häufiges Umpflanzen zwei Monate lebend erhalten kann, so kann man sie auch mit genügender Assistenz, mit Geldmitteln und Geduld jahrelang halten, wie es CARREL für seinen Fibroblastenstamm getan hat. ERDMANN widmete sich besonders der Züchtung von Meerschweingewebe in Reinkulturen. Reinkulturen von Fibroblasten und Epithelzellen vom Embryo, weiter von Reticulum- und Endothelzellen des erwachsenen Tieres, die nach den auf S. 966—967 beschriebenen Methoden weitergezüchtet werden, wurden erhalten.

Mit solchem Material ist es nun möglich gewesen, die Wechselwirkungen zwischen Zellarten verschiedener Natur zu studieren. Es ist interessant, daß jede Reinkultur, wenn also nur Epithelien oder Fibroblasten vorhanden sind, eine bestimmte Wuchsform annimmt, so daß reine Epithelzellen oder reine Fibroblasten als Ganzes morphogenetische Strukturen haben. Es ist beachtbar, daß Vogelbindegewebe in Reinkultur dieselbe Struktur hat wie Säugetierbindegewebe.

Es gab bis jetzt kein Mittel, die Wirkungen einzelner bestimmter Zellarten aufeinander zu studieren, solange man nicht mit Reinkulturen *in vitro* gezüchteter Zellen arbeiten konnte. Bis zu diesem Punkte konnte man nur aus den Versuchen mit

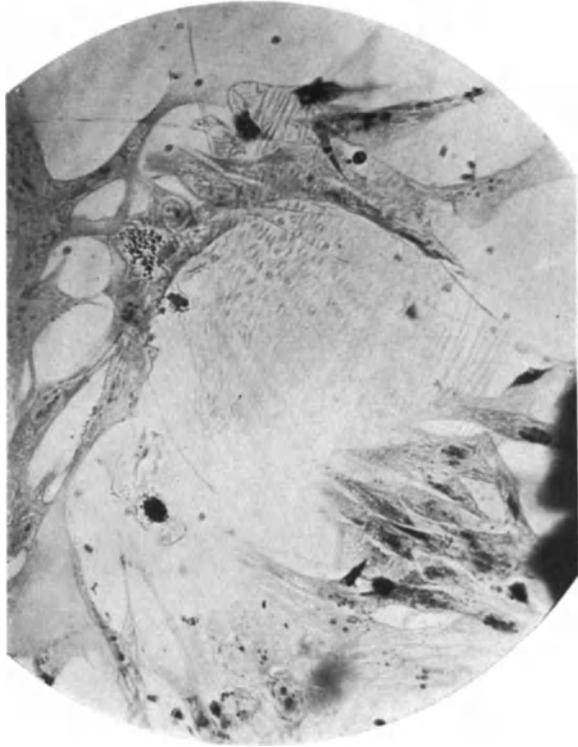


Abb. 372. Gefärbtes Präparat des 14 Tage lang gezüchteten Meerschweinknochenmarks, Befreiung des Knochenmarks von den blutbildenden Zellen. Hervortreten der Reticuloendothelien. Beachte in der Mitte die stark phagocytierende Reticulumzelle und viele Endothelien.

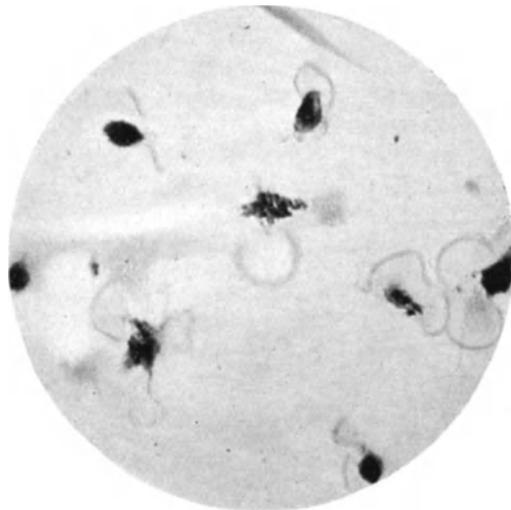


Abb. 373. Gleiches Material. Es finden sich hier nur Reticulumzellen vor.

gemischte Zellarten enthaltenden Gewebestückchen eins schließen: Embryonal- oder erwachsene Bindegewebe können sich den Kulturbedingungen am leichtesten anpassen, sich am schnellsten teilen und *in vitro* alle anderen Gewebe überwuchern, falls nicht mit geeigneten Methoden die epithelialen Elemente getrennt werden (Methode FISCHER, Methode DREW, Methode ERDMANN). So erstaunt es, daß im lebenden Organismus eine Zusammenordnung der Zellen ohne weiteres stattfindet. Das Bindegewebe muß eben durch die epithelialen Elemente an dem Wuchern gehemmt werden, andererseits müssen die Bindegewebe den epithelialen Elementen erst die morphogenetische Struktur geben. Zuerst sind es die Beziehungen der Grundgewebe zu den Beziehungen der Deckgewebe, die ganz besonders einer Erklärung bedürften. Unter Grundgewebe sollen alle Zellarten verstanden werden, die aus dem primären Mesenchym des Embryos ent-

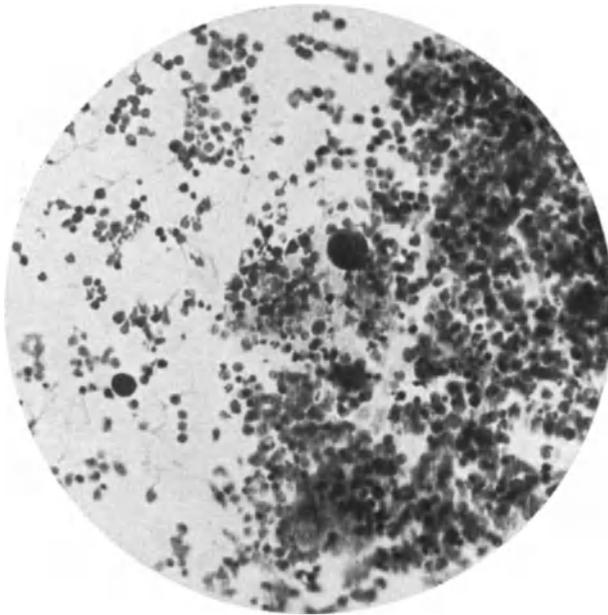


Abb. 374. Übersichtspräparat einer Rattenmilz. Die Vielartigkeit der Zellen soll gezeigt werden.

standen sind. Es fallen also unter diesen Begriff das embryonale Mesenchym und seine Abkömmlinge, das sekundäre Mesenchym, das Bindegewebe des embryonalen Körpers und die Bindegewebszellen des erwachsenen Körpers und seine Differenzierungsprodukte. Die vier verschiedenen sich auf anderen genetischen Staffeln befindlichen Zellarten sind in der Gewebezüchtungsliteratur meistens mit dem Namen „Fibroblasten“ bezeichnet worden, ohne daß der Begriff weiter geklärt worden ist. Abkömmlinge des primären Mesenchyms nach einer anderen Entwicklungsreihe sind die Reticulumzellen und die Endothelzellen. Beide Formen sind sowohl im embryonalen als auch im erwachsenen Körper dauernd vorhanden und können auch noch im erwachsenen Körper dauernd erzeugt werden (siehe Abb. 372 u. 373, S. 983). Dieser Beweis ist durch Züchtung des Knochenmarks, der Milz, der Lymphknoten und drüsiger Organe erbracht worden. An dieser Tatsache ist nach den Erfahrungen von CHAMPY<sup>1)</sup>, ERDMANN<sup>2)</sup>, MAXIMOW<sup>3)</sup>, GROSSMANN<sup>4)</sup>, CHLOPIN<sup>5)</sup> nicht zu zweifeln.

Wie ist es nun möglich, daß diese starke Wucherungsfähigkeit aller dieser

<sup>1)</sup> CHAMPY, CH.: Quelques résultats de la methode des cultures des tissus. V. La glande thyroide. Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 55, S. 16—79. 1915.

<sup>2)</sup> ERDMANN: Zitiert auf S. 968. <sup>3)</sup> MAXIMOW: Zitiert auf S. 969.

<sup>4)</sup> GROSSMANN: Zitiert auf S. 981.

<sup>5)</sup> CHLOPIN, NIKOLAUS: Über in-vitro-Kulturen von Geweben der Säugetiere mit besonderer Berücksichtigung des Epithels. I. Kulturen der Submaxillaris. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 243, S. 373—387. 1923.

chym des Embryos entstanden sind. Es fallen also unter diesen Begriff das embryonale Mesenchym und seine Abkömmlinge, das sekundäre Mesenchym, das Bindegewebe des embryonalen Körpers und die Bindegewebszellen des erwachsenen Körpers und seine Differenzierungsprodukte. Die vier verschiedenen sich auf anderen genetischen Staffeln befindlichen Zellarten sind in der Gewebezüchtungsliteratur meistens mit dem Namen „Fibroblasten“ bezeichnet worden, ohne daß der Begriff weiter geklärt worden ist. Abkömmlinge des primären Mesenchyms nach einer

Organe, die sich ja *in vitro* zeigt, im Körper *zurückgehalten* wird? Setzen wir ein Stückchen Schilddrüse in ein passendes Medium, in welchem Zellwachstum stattfinden kann, so findet nach CHAMPY, und das ist von vielen Nachuntersuchern bestätigt, folgendes statt: Die Zellen der Schilddrüse wandeln ihre kubische Form in eine zylindrische um und füllen allmählich, indem sie in Zellteilungen eintreten, das ganze Lumen der Drüsen aus; das geschieht aber nur in den Schläuchen, welche unverletzt in das Medium getan werden. Sowie aber, und das ist selbstverständlich fast immer der Fall, beim Zerteilen der Drüsen Drüsenlumina zerschnitten worden sind, geht folgender Prozeß vor sich: Die Drüsenzellen selbst, falls sie eine geeignete Unterlage finden — sei es das Deckglas oder andere Zellen —, sprossen in Form von fingerartigen Fortsätzen in das Medium hinein. Hierbei bevorzugen sie die Oberfläche des hängenden Tropfens, des Glases oder die Oberfläche des eingepflanzten Stückchens selbst. Sie zeigen, daß sie *Deckgewebe* sind. Das Bindegewebe aber wuchert aus den Drüsen-schläuchen direkt in das Medium hinein und umgibt die Drüsen mit einem Kranz von Bindegewebszellen.

CHLOPIN<sup>1)</sup> dagegen zeigt, daß nur in unverletzten Drüsen-schläuchen, wenn das Bindegewebe vollständig intakt erhalten ist, eine Regeneration der Drüsenzellen stattfindet. Nach ihm findet in der Submaxillaris kein Wuchern der Drüsenzellen statt, wenn man sie zuerst in das Kulturmedium setzt.

Drüsenzellen sterben ab, und von den Ausführungsgängen des Drüsen-schlauches findet eine erneute Wucherung und Bildung von drüsigen Strukturen statt, *nur wenn das Bindegewebe erhalten ist*. Auch die Erfahrungen GOLDSCHMIDTS bei der Züchtung des Schmetterlingshodens sind hier heranzuziehen. GOLDSCHMIDT konnte schon 1917 beobachten, daß ein starkes Wuchern von Bindegewebszellen stattfindet, wenn durch irgendeinen Vorgang die Geschlechtszellen abgestorben sind. Es muß also eine *Wechselbeziehung* zwischen Bindegewebe und Epithelgewebe stattfinden. Sowie Epithel- oder besser Deckgewebe vorhanden sind, hört das hemmungslose Wachstum der Bindegewebszellen auf, dagegen können sich nur die Strukturen der Deckgewebe bilden, wenn ein unbekanntes Etwas direkt oder indirekt durch die Bindegewebszellen oder ihre Extraktstoffe den Epithel-

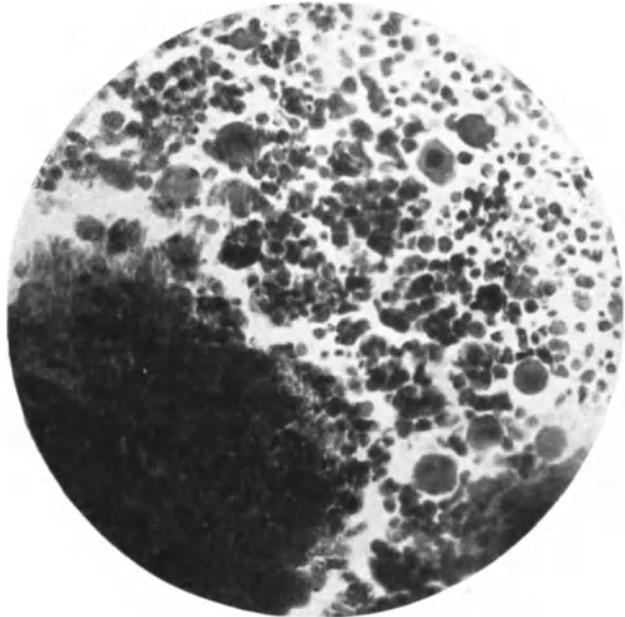


Abb. 375. Die Verteilung der Zellarten ist verschieden, wenn *gleiche* Milzstückchen in einem *verschieden* zusammengesetzten Medium — hier von Plasma eines Tumor tragenden Tieres — gezüchtet werden. Die mononucleären großen Zellen sind zahlreicher.

<sup>1)</sup> CHLOPIN: Zitiert auf S. 984.

zellen zugeführt wird. Das zeigen auch die Versuche ERDMANN<sup>1)</sup> bei der Züchtung von Carcinomen. Es ist leicht, Carcinomzellen (FLEXNER-JOBLINGS Ratten-

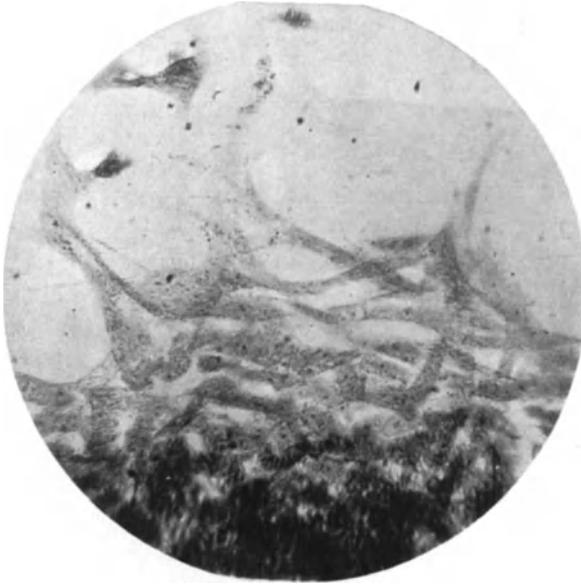


Abb. 376. Auf dem Wege zu einer Reinkultur von Endothelzellen aus der erwachsenen Rattenmilz. Die Methoden der physiologischen Isolation und spätere mechanische Trennung der Gewebsarten werden benutzt.

carcinom) (Abb. 377) allein zu züchten, da sie eine andere Auswanderungsgeschwindigkeit haben als die Stromazellen (Abb. 378). Pflanzte man nun reine Carcinomzellen wieder in eine Ratte ein, so bildet

sich kein Carcinom, werden dagegen Stromazellen miteingepflanzt, so bildet sich ein Tumor. Es muß außerdem noch bemerkt werden, daß stets diese Gewebe in einem Medium gezüchtet werden müssen, welches von einem an dem gleichen Carcinom erkrankten Tiere stammt. *Erklärt* wurden diese Vorgänge erst, nachdem man verstand, die Grundgewebe und die Deckgewebe in Reinkultur zu züchten. Bringt man rein-gezüchtete Fibroblasten-



Abb. 377. Isolierte Carcinomzellen eines Ratten-carcinoms.

<sup>1)</sup> ERDMANN, RH.: Die biologischen Eigenschaften der Tumorzellen nach Erfahrungen der Einpflanzung, Auspflanzung und Wiedereinpflanzung. Strahlentherapie Bd. 15, H. 6, S. 822 bis 830. 1923.

<sup>2)</sup> EBELING, ALBERT H. u. ALBERT FISCHER: Mixed cultures of pure strains of fibroblasts and epithelial cells. Journ. of exp. med. Bd. 46, Nr. 3, S. 285—289. 1922.

ein Mäusemammacarcinom, das sehr wenig Stroma nach seiner Angabe enthält. Wahrscheinlich hat er auch nur die Carcinomzellen überpflanzt und die Stromazellen nicht weiter beachtet.

Kurz, wenn man in eine solche Kultur, in der sich die Sarkomzellen hemmungslos teilen und keine Struktur zeigen, etwas *normales* Bindegewebe setzt, so nimmt auch die ungeordnete Fläche von Zellen drüsige Struktur an. Das Bindegewebe hat also eine ordnende strukturbildende Fähigkeit, die sich *in vitro* zeigt und wohl *in vivo* vorhanden sein muß. FISCHER<sup>1)</sup> meint aber später, daß Bindegewebe nicht nötig zur Strukturbildung ist; er vergißt aber, daß der benutzte Embryonalextrakt die formgebenden Substanzen enthalten kann.

Neuerdings ist auch von LEWIS<sup>2)</sup> gezeigt worden, wie sich *in vitro* die primären Mesenchymzellen zu Zellflächen zusammenschließen. Von ERDMANN, BIANCHINI und LEWIS sind zarte Zellenschleier (vgl. Abb. 366) bei der Kultur aus dem Herzgewebe herauswachsend beobachtet worden. Daß diese Endothelien wirklich Ab-

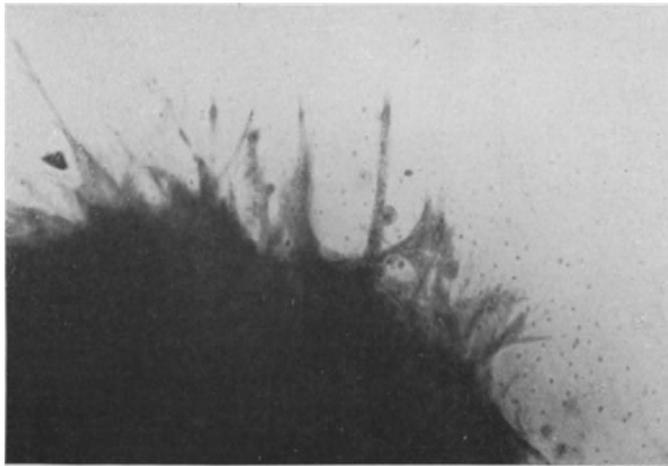


Abb. 378. Isolierte Stromazellen eines Carcinoms.

kömmlinge des primären Mesenchyms sind, zeigt die Kultur der viertägigen embryonalen Hühnerleber. Nach MINOT besitzt dieses Organ im Embryonalen kein Bindegewebe, sondern nur Reticulumzellen. Da die Leberzellen ein sehr langsames Wachstum haben, wahrscheinlich sich auch langsam teilen, so wuchern aus der jungen Leber dichte Zellflächen heraus. Aus allen Organen des nicht ganz frühembryonalen und erwachsenen Körpers wuchern Bindegewebszellen hervor. Da diese die Zellen sind, die das stärkste Wachstum *in vitro* zeigen, so hat man, wenn nicht besondere Methoden angewendet werden, bei fortlaufenden Kulturen nur Fibroblasten in dem Medium. Diese stellen die sog. unsterbliche Carrelkultur dar, welche aus dem Hühnerherzen zuerst gewonnen wurde.

Es muß aber gesagt werden, daß außer interstitiellen Bindegewebszellen in den ersten Überpflanzungen durch die Methode der Züchtung die Muskel- und Endothelzellen mitüberpflanzt werden. Der jetzige Stand der Wissenschaft hat gelehrt, daß wohl zuerst bänderartige Muskelzellen aus dem embryonalen Hühnerherzen herauswachsen, daß sie aber verschwinden nach 7—9 tägiger

<sup>1)</sup> FISCHER, A.: The differentiation and keratinization of epithelium *in vitro*. Journ. Exp. Med., Vol. 39, S. 585—587. 1924.

<sup>2)</sup> LEWIS, W. H.: Endothelium in tissue cultures. Americ. Journ. of Anat. Bd. 30, S. 39—49. 1922.

weiterer Züchtung; je nach dem Embryonalalter ist die Art der auswachsenden Zellen verschieden. ERDMANN hat in einer fortlaufenden Reihe am Meerschweinchen- und Mäuseherz gezeigt, daß kurz vor der Geburt stehendes Herzgewebe Regenerationsknospen bilden kann und nur an den Stellen des Gewebes, an welchen sich zahlreiche Wundflächen befinden, die Bindegewebszellen herauswuchern. Sind keine Wundflächen vorhanden, so umgibt das Bindegewebe, das herauswuchert, das eingepflanzte Stück, und es kommt im Innern des Stückes zur Aufteilung der Muskelzellen. Bei ganz jungen 4—5-tägigen Embryonen finden sich besonders Muskelzellen auswachsend und auswandernd, die dann, wie gesagt, im Laufe der Züchtung verschwinden. Also die verschiedenen Zellarten haben in vitro und wohl auch in vivo *ungleich* starke Wachstumstendenzen.

Eine Zwischenstufe zwischen den Ergebnissen, welche mit Hilfe der Reinkultur gefunden sind und den Ergebnissen, die durch Züchtung mit nicht analysierten Gewebearten gewonnen wurden, sind die Versuche von FISCHER<sup>1)</sup>, STÖHR<sup>2)</sup>, EKMANN<sup>3)</sup> mit Gewebearten des Embryos, deren normale Zusammensetzung einfach ist und die nur aus wenigen Zellarten bestehen.

So züchtet FISCHER kleine Stückchen des embryonalen Darmes, die sich, wenn die Schnittflächen des Darmlumens zusammengepreßt waren, zu kleinen, in der Kultur schwimmenden Organismen entwickeln, die mitunter ihren Zottenbesatz nach außen kehrten, mitunter aber auch eine Bindegewebshülle um die Zotten bildeten. Kleine Organismen mit den Darmzotten nach außen können sich wochenlang in einem immer erneuten Medium ernähren. Sie werden größer, und das Lumen dieser kleinen Kugel füllt sich mit lockerem Bindegewebe. Ebenso gelang es ERDMANN, diese kleinen Organismen aus dem Meerschweinchendarm zu züchten. Diese eignen sich besonders, wie von ERDMANN versucht ist, zum Umpflanzen von Sarkom und Carcinomzellen in vitro. STÖHR und EKMANN nehmen die Herzanlagen der Froschlarve, züchten sie in geeigneten Medien, implantieren sie wieder in eine Froschlarve. Während der Explantation hat die Herzanlage sich zu einem runden, pulsierenden Organismus zusammengeschlossen, der, wenn er wieder implantiert ist, zum Herzen auswächst. Es muß aber bei diesen Versuchen bemerkt werden, daß die Analysen der Zellen nicht ganz exakt sind. So können die Bindegewebe und auch andere Teile der embryonalen Leibeshöhle bei der Operation herausgerissen werden. Daher kann die embryonale Darmanlage zur Ernährung des Herzorganismus in vitro beitragen.

Es bleibt noch übrig, kurze Andeutungen über einige Meinungen verschiedenster Natur zu geben, die entstanden sind durch die Züchtung eines Teilstückchens eines ganzen Organes. Es sind von CHAMPY (siehe S. 989) die Nieren, die Schilddrüse, die Retina, sowohl von embryonalen als auch von erwachsenen Tieren, studiert worden. Es folgen die Versuche von NASU<sup>4)</sup>, MITSUDA<sup>5)</sup> und

<sup>1)</sup> FISCHER, ALBERT: Cultures of organized tissues. Journ. of exp. med. Bd. 36, S. 393—399. 1922.

<sup>2)</sup> STÖHR, PH.: Experimentelle Studien an embryonalen Amphibienherzen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102 und 103. 1921.

<sup>3)</sup> EKMANN, G.: Experimentelle Beiträge zur Entwicklung des Bombinator-Herzens. Öfversigt af Finska Vetenskaps-Societetens Förhandlingar, Bd. 63. 1921. — Neue experimentelle Beiträge zur frühesten Entwicklung des Amphibienherzens. Soc. Scient. Finn. Com. Biol. I, 9, S. 1—36. 1924. — Über Explantation von Herzanlagen der Amphibien. Annal. Societ. Zool.-Bot. Fennicae Vanamo, Bd. 2. 1924.

<sup>4)</sup> NASU, S.: Beiträge zur Frage der Überlebungsfähigkeit der Gewebe. Eine Untersuchung über die Veränderungen an Zellen, die von der normalen Zirkulation abgeschnitten sind. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 243, S. 388—421. 1923.

<sup>5)</sup> MITSUDA, T.: Über die Beziehungen zwischen Epithel- und Bindegewebe bei Transplantation und Explantation. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 242, H. 1/2, S. 310—344. 1923.

CHLOPIN<sup>1)</sup>, welche die Submaxillaris des eben geborenen oder erwachsenen Kaninchens züchteten. STOCKING-LYNCH<sup>2)</sup> und AKAMATSU<sup>3)</sup>, MITSUDA<sup>4)</sup> studieren das Lebergewebe. GOLDSCHMIDT<sup>5)</sup>, CHAMPY<sup>6)</sup> verfolgen die Erscheinungen im Hoden der Insekten und Säugetiere. ZONDEK und WOLFF<sup>7)</sup> studieren die Veränderungen des menschlichen Ovars. CHLOPIN<sup>8)</sup> und BARTA<sup>9)</sup> wenden sich noch nicht gezüchteten Organen zu. CHLOPIN untersucht die Harnblasenschleimhaut, BARTA den Ureter von Säugetieren. Es ist nicht zu verwundern, daß die erwähnten Autoren, wie in der späteren Betrachtung gezeigt wird, zu keinen einheitlichen Schlußfolgerungen gekommen sind, da jede Zellart ein besonderes Medium bevorzugt, um auffällig *in vitro* in Erscheinung zu treten. Je nach den gebrauchten Medien (vgl. auch Abb. 375) ist die eine oder andere Gewebeart nach BARTA bei der Züchtung des Ureters vorherrschend. Deutlich ist nachzuweisen, daß die Kultur im Hühnerplasma, als dem heterogenen Plasma, am schlechtesten gedeiht. In dem Hühnerplasmamedium waren nur die Bindegewebszellen aktiviert, und nur dann zeigten die Epithelzellen geringes Wachstum, wenn zufällig das Lumen des Ureters nach außen gedreht war. Wurde dagegen Embryonal-extrakt der Ratte hinzugefügt, so wuchsen die Epithelzellen, ja sie lockerten sich so sehr, daß das Bindegewebe und die Muskulatur zerstört wurden. Nimmt man aber Plasma ohne Extrakte, so findet diese Zerstörung der andern Gewebe durch die Epithelzellen nicht statt. Ab und zu nehmen die Epithelgewebe die Form von Bindegewebszellen an, aber sie behalten ihre eigenen Charaktere. Wenn auch das Bindegewebe und die Muskulatur während ihres Verweilens in der Kultur ihre Struktur ändern, so bleiben sie doch Bindegewebe und Muskulatur. Es scheint also, daß ein bestimmtes Verhalten bestimmter Zellgruppen nur festgelegt werden kann in einem bestimmten Medium. Eine Normtabelle der Gewebezüchtung müßte also die Züchtung der einzelnen Gewebearten in *verschiedenen* Medien berücksichtigen.

Schwer sind daher die in den oben aufgezählten Arbeiten auftretenden Erscheinungen unter gemeinsame Gesichtspunkte zu fassen. Bei der Vielgestaltigkeit der diese Organe zusammensetzenden Zellen, bei den verschiedenen vorgeschriebenen Funktionen der betreffenden Organe sind keine Vergleiche denkbar. Eins ist aber sicher, aus allen Organen des neugeborenen Körpers wachsen Bindegewebszellen hervor, wie schon oft betont, und diese Bindegewebszellen können in Reinkulturen dauernd fortgeführt werden, wenn ihnen die richtigen Medien gegeben werden. Wie die Zellen der anderen Organe des erwachsenen Körpers sich verhalten, z. B. die Nierenzellen, die nicht mehr die Struktur der Nierenzellen haben, wie CHAMPY zeigt, oder die Speicheldrüsen als funktionslose

<sup>1)</sup> CHLOPIN, N.: Über „*in vitro*“-Kulturen von Geweben der Säugetiere, mit besonderer Berücksichtigung des Epithels. I. Kulturen der Submaxillaris. Virch. Arch. Bd. 243, S. 373—387. 1923.

<sup>2)</sup> STOCKING-LYNCH, R.: The cultivation *in vitro* of liver cells from the chick embryo. Americ. Journ. of Anat. Bd. 29, Nr. 2, S. 281—311. 1921.

<sup>3)</sup> AKAMATSU, NOBUMARO: Über Gewebeskulturen von Lebergewebe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 240, H. 1/2, S. 308—311. 1922.

<sup>4)</sup> MITSUDA: Zitiert auf S. 988.

<sup>5)</sup> GOLDSCHMIDT, R.: Versuche zur Spermatogenese *in vitro*. Arch. f. Zellforsch. exp. Bd. 14, S. 421—450. 1917.

<sup>6)</sup> CHAMPY, CH.: Notes de biologie cytologique. Quelques résultats de la méthode de culture des tissus. VI. Le testicule. Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 60, S. 462—499. 1920.

<sup>7)</sup> ZONDEK, B. und E. R. WOLFF: Die Kultur menschlichen Ovarial- und Amniongewebes. Virchows Archiv Bd. 254, S. 1—16. 1925.

<sup>8)</sup> CHLOPIN, N.: Über „*in vitro*“-Kulturen von Geweben der Säugetiere, mit besonderer Berücksichtigung des Epithels. II. Kulturen der Harnblasenschleimhaut. Virch. Arch. Bd. 252, S. 748—774. 1924.

<sup>9)</sup> BARTA, E.: Experimental histological studies I. Anät. Record. Bd. 29, S. 1—51. 1924.

Drüsentubuli weitergeführt werden können, ist noch nicht gesichert. Niere, Speicheldrüsen, Leber und Ovar schicken aus dem verwundeten Drüsenepithel Zellschleier von Epithel heraus, die in das Medium eindringen. Unverletzte Drüsen-schläuche können sich ganz mit neugebildeten Zellen füllen. Die meisten Autoren berichten aber nur Auswanderung von Bindegewebe, Bildung von Schleiern aus Epithelzellen in den Randzonen. Dieses Verschließen des verletzten Gewebes durch Zellschleier, Zellsprossen muß wohl unter die Erscheinungen der Reparation gerechnet werden. Selten kommt es bei diesen erwähnten Organen zur Bildung eines funktionierenden neuen Drüsenschlauches, wenn die Tubuli verletzt sind.

Wir haben aber ein Beispiel eines anderen Zellverhaltens in dem ganzen Schrifttum bei CHLOPIN<sup>1)</sup>. Hier werden erst die Zellen der Submaxillaris in dem unverletzten Drüsenschlauch, wie schon berichtet, abgebaut, und dann entsteht eine neue Drüse. Dies ist echte Regeneration. Zwischen Reparation und Regenerationserscheinungen stehend muß die echte Zapfen- und Strangbildung aufgefaßt werden, die die Epithelzellen an dem Rande des eingepflanzten Stückchens zeigen. Als Regenerationsversuch muß das Verhalten des Säugetierhodens aufgefaßt werden, das von CHAMPY<sup>2)</sup> auf diese Weise geschildert ist. Die schon gebildeten Spermato gonien des Säugetieres sind in der Kultur hingefällig. Sie werden abgestoßen, und es kommt in einigen wenigen seltenen Fällen zur Bildung eines neuen Samenepithels, das aber nur Spermato gonien bilden kann. Es kommt aber nicht zu einer neuen Spermienbildung im Hoden. Die Hodenzellen der *Schmetterlingspuppe* durchlaufen von einem beliebigen Zeitpunkt an, an dem sie in Kultur genommen, ihre erwartete Entwicklung bis zur Spermienbildung.

Alle Abbauerscheinungen in den erwachsenen Organen, die mehrpoligen Mitosen, der Verlust der Sekretkörner und anderen Zellstrukturen [CHAMPY<sup>2)</sup>] der gezüchteten Zellen beweisen nur, daß diese Bildungen von der Zelle *in vitro* nicht gebraucht werden. Eine *scheinbare* Rückkehr in den embryonalen Zustand ist günstig für das Verweilen in der Kultur und das Weiterfortpflanzen der Zelle. Mit Absicht ist gesagt worden „scheinbar embryonal“, denn dieser Ausdruck soll bedeuten, daß die Zelle morphologisch aus einem Zellkern und fast homogenem Plasma besteht, und daß sie die Fähigkeit hat, sich in der Gewebezüchtung unter geeigneten Bedingungen zu teilen. Nicht aber ist damit gesagt, daß diese nun wieder alle Stufen durchlaufen kann, welche die embryonale Zelle derselben Art durchlaufen würde. Es ist Zeit, diesen Ausdruck aus den Beschreibungen der gezüchteten Zelle zu verbannen. Die Zelle kehrt nicht zu einem embryonalen Zustand zurück, sondern zu einem ihrem *neuen* Medium *angepaßten* Zustand. Wenn die Zelle sich dem Medium nicht anpaßt, so geht sie früher oder später zugrunde wie die erwachsenen *Nervenzellen*. Es wird die nächste Aufgabe sein, aus den Zellen der erwachsenen Organe Reinkulturen verschiedener Zellarten zu gewinnen, diese wieder zusammenzubringen und sie mit geeigneten Methoden zur Funktion und vielleicht auch zur Differenzierung zu zwingen. Wenn die Methode der Gewebezüchtung dies später *nicht* leisten kann, so wird sie viel von ihrer Bedeutung verlieren. Aber dies ist nach den neuesten Arbeiten nicht zu befürchten. Organe, die embryonal funktionieren, wie die Schilddrüsen, können, nach EBELING<sup>3)</sup> in Reinkultur noch nach einem *halben* Jahr *kolloidale* Substanzen absondern. Bei ihm kommt es nach dem Ort des Wachstums, auf dem oder in den

<sup>1)</sup> CHLOPIN: Zitiert auf S. 989.      <sup>2)</sup> CHAMPY: Zitiert auf S. 989.

<sup>3)</sup> EBELING, A.: Cultures pures d'épithélium proliférant in vitro depuis dix-huit mois. Compt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 562—563. 1924. Action de l'épithélium thyroïdien en culture pure sur la croissance des fibroblastes. Compt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1449—1450. 1924. A pure strain of thyroid cells and its characteristics. Journ. of exp. Med. Bd. 41. 1925.

hängenden Tropfen hinein, zu einer verschiedenen Wuchsform, flächige Massen auf dem Tropfen, die übliche Form des Schilddrüsengewebes im Tropfen.

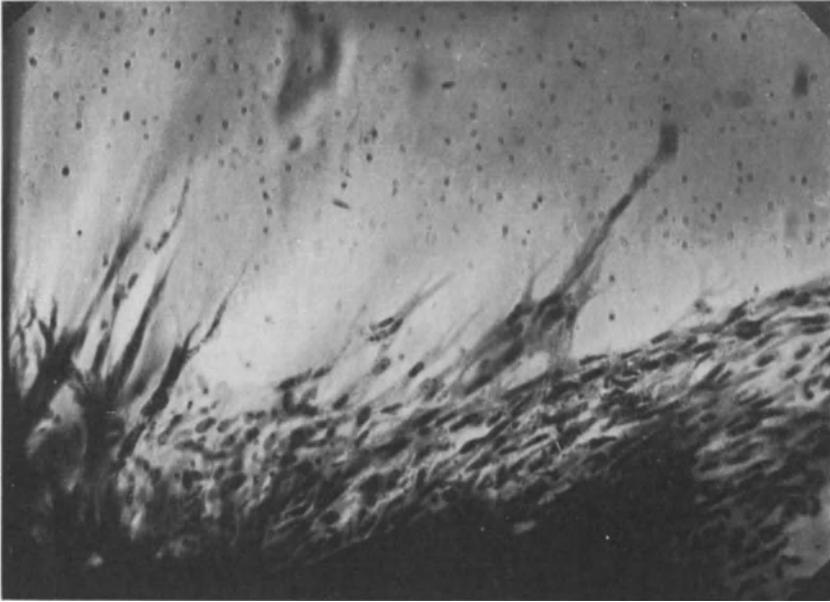


Abb. 379. Reinkultur von Schilddrüsenepithel nach EBELING 1925.

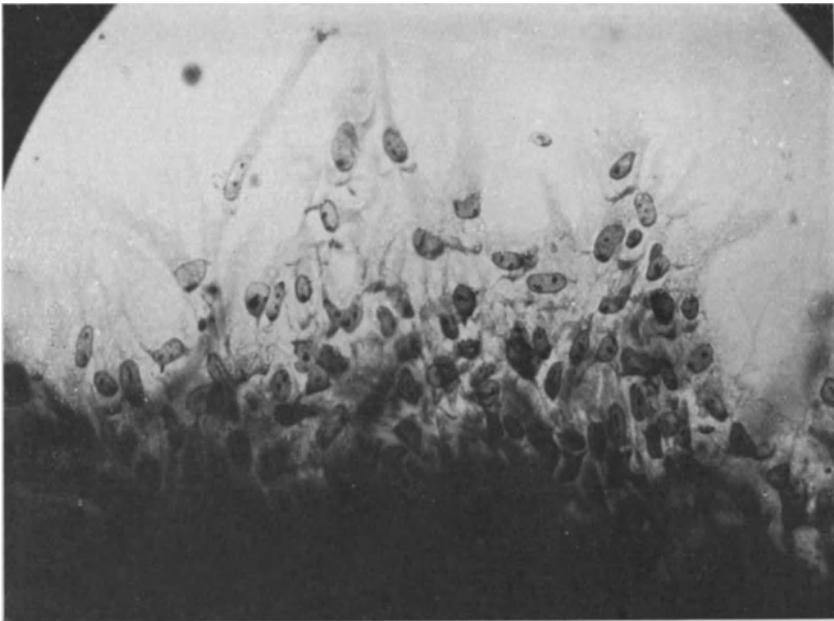


Abb. 380. .Reinkultur von Schilddrüsenepithel nach EBELING 1925. Stärker vergrößert als Abb. 379.

Es ist interessant, daß eine gesamt Reinkultur von Epithel sich in ihrem äußeren Aussehen von der Bindegewebsreinkultur unterscheidet. Derbe, kurze, kolbige oder röhrenähnliche Ausläufer kennzeichnen die erstere; feine, zarte, zentrifugale die letztere. FISCHER<sup>1)</sup> berichtet 1924 kurz über Reinkulturen von Neuroepithel und eines schleimabsondernden Epithels des Dünndarms. Die Potenzen in vitro dieses Epithels sind noch nicht untersucht. Es geht ohne weiteres aus dem Verhalten der Zellen in der Kultur hervor, daß bei *erwachsenen* Geweben die Abbauerscheinungen denen des Aufbaues vorangehen. Viele Autoren beschreiben vor *Einsetzen* der Zellteilungen eine Art Amitose, die sich in demselben Präparat bei der gleichen Zellart *neben* Mitosen vorfindet. Leicht ist das amitotische Zerbrechen der Kerne bei den eosinophilen Zellen des Knochenmarks und der Milz zu beobachten. Es scheint, daß sehr große Zellformen in der Kultur zuerst nicht leben können, denn allgemein ist hier das Bestreben, kleine Zellformen zu bilden. Diese eosinophilen Zellen sind oft nach einigen Stunden, nachdem man die Kultur eingesetzt hat, in sehr kleinen Formen zu beobachten. Später aber, wenn die Zellen länger gezüchtet worden sind, treten wieder größere Formen auf. Das ist von ERDMANN<sup>2)</sup> und GROSSMANN<sup>3)</sup> beim Huhn und Meerschweinchen beobachtet worden und muß wohl als Anpassungserscheinung der Zellen an die so plötzlich veränderte Umgebung aufgefaßt werden. Knospungen und Abschnürungen von Plasma finden sich häufig, auch ein Ausstoßen des Kernes der roten Blutkörperchen wird von ERDMANN, TOWER und HERM<sup>4)</sup> beschrieben. Während diese Autoren glauben, daß das Ausstoßen des Kernes ein Zeichen progressiver Entwicklung ist — sie benutzten Meerschweinchenknochenmark —, meint ERDMANN, welche die gleiche Erscheinung beim Huhn gesehen hat, daß das Ausstoßen des Körpers ein Zeichen einer regressiven Entwicklung ist, da ja das Huhn im Leben immer kernhaltige Blutzellen hat. Aber der Kern kann sich auch in vitro verdichten und in Form einer kleinen Kugel im Zellplasma liegen, bis auch diese resorbiert oder ausgestoßen wird. Nackte Kerne finden sich auch oft in schlecht wachsenden Kulturen. Also dieses deutet darauf hin, daß die Entstehung der kernlosen Säugetierblutkörperchen nicht auf diese Weise erklärt werden kann, da wir ja in der Kultur abnorme Zustände geschaffen haben, die im lebenden Körper wohl sich nicht finden. Manche Zellen, die sich in dem erwachsenen Körper nicht mehr teilen können, so die MÜLLERSchen Fasern der Retina [CHAMPY<sup>5)</sup>], teilen sich wieder, dagegen sind teilende Nervenzellen außer bei ganz jungen Embryonen in vitro nicht beobachtet worden. Es werden in der Kultur Zelltätigkeiten bemerkt, die sonst anscheinend in vivo nicht vorkommen. Auch die von CHAMPY zuerst an der glatten Muskulatur der Blase beobachtete Erscheinung der Entdifferenzierung scheint im normalen Leben nicht vorzukommen. Nach ihm teilt sich die glatte Muskulatur unter Verlust der Muskelfibrillen, wenn diese im Plasma gezüchtet, jeden Tag in neues Plasma gesetzt und dazwischen in Serum gewaschen wird. Um den Kern herum wird dabei zuerst die starre plasmatische Substanz der Muskelfibrille eingeschmolzen, der Kern nimmt schleifenförmige Gestalt an, bewegt sich hin und her, bildet homogenes Plasma um sich herum, und in diesem findet dann die Teilung der Muskelzelle statt, bei der allmählich die nicht eingeschmolzenen Muskelfasern, die sich an den beiden Polen der Zelle

1) FISCHER, A.: Zitiert auf S. 956.

2) ERDMANN, RH.: Zitiert auf S. 968.

3) GROSSMANN, W.: Zitiert auf S. 981.

4) TOWER u. HERM: Some observations on bone marrow. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 14, S. 51—52. 1917.

5) CHAMPY, CH.: Quelques résultats de la méthode de culture des tissus. IV. La rétine. Arch. de zool. exp. et gén. Bd. 55, S. 1—18. 1914.

befinden, verschwinden. Wir erhalten dann eine runde Zelle, die kaum Spuren der Muskulatur aufweist, wenn nicht hier und da eine Fibrille noch im Plasma erhalten bleibt. In der Kultur können sich diese Zellen noch weiter teilen, aber von einer progressiven Differenzierung, einer Neubildung von Muskelfibrillen berichtet CHAMPY nichts. Der Abbau der Bindegewebszellen und elastischen Fasern hat auch eine Reihe von Untersuchern beschäftigt. Schon im Jahre 1914 behauptete GRAWITZ<sup>1)</sup>, daß die Herzklappe der Katze, sowie sie in Kultur genommen ist, sich abbaut, d. h. daß das derbe Bindegewebe

(Abb. 382) und die elastischen Fasern eingeschmolzen werden und Rundzellen (Abb. 381) entstehen, die nach GRAWITZ den bei der Entzündung vorkommenden Rundzellen gleichen sollen. Spätere Nachuntersucher, BUSSE<sup>2)</sup> und ERDMANN<sup>3)</sup>, fanden auch einzelne runde Zellen, die sich aber nach den Untersuchungen von ERDMANN nicht wie Leukocyten verhielten. Die Zellen nahmen die sog. präkollagene Färbung an, d. h. sie tönen sich grau mit der Pikrinsäure der van Gieson-Färbung. Neubildung von Bindegewebszellen, die sich mit van Gieson rot färben, wurde nicht beobachtet, aber eine Ausschmelzung von runden Zellen, die spä-

<sup>1)</sup> GRAWITZ, P.: Abbau und Entzündung d. Herzklappengewebes, S. 1—32. Berlin: SCHÖTZ 1914.

<sup>2)</sup> BUSSE, P.: Auftreten und Bedeutung der Rundzellen bei Gewebekulturen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 299, S. 1—29. 1920.

<sup>3)</sup> ERDMANN, RH.: Das Verhalten der Herzklappen der Reptilien u. Mammalier i. d. Gewebekultur. Arch. f. Entwicklunsmech. d. Organismen Bd. 48, S. 571—621. 1921.



Abb. 381. Totalpräparat der Schlangenerzklappe. Zeigt die Erweichungsbahnen und Rundzellen, 3 Tage gezüchtet. (Nach ERDMANN 1921.)



Abb. 382. Ausschmelzung der Bindegewebszellen. Die Zelle selbst hat derbe Bindegewebsfibrillen als zelleigene Fortsätze. (Nach ERDMANN 1921.)

ter elastische Fäserchen bilden und sich zu einem Gewebe zusammenlegen, ist häufig (s. Abb. 381, 383). BUSSE dagegen findet Zellen, welche die Oxydasereaktion annehmen, aber da die Oxydasereaktion nach den neueren Untersuchungen durchaus kein absoluter Nachweis für die Zellen der myeloischen Reihe ist und die Monocyten zum Teil die Oxydasereaktion annehmen, so muß der Charakter dieser Rundzellen erst festgestellt werden, ehe die Frage, welche Herkunft die bei der Entzündung auftretenden Rundzellen (COHNHEIM gegen GRAWITZ) haben, endgültig entschieden wird. Die bei der Entzündung in vivo auftretenden Rundzellen bestehen zum Teil aus Leukocyten, die mit dem Blutstrom oder aus dem Gewebe angelockt die Wunde bedecken, und aus solchen runden Zellen, die das umgebende Bindegewebe hergibt.



Abb. 383. In Plasma eingepflanztes Gewebestück der Herzklappe der erwachsenen Schlange nach 14 tägigem Verweilen im Plasmamedium. Man beachte den Unterschied zwischen den neugebildeten und den eingepflanzten lebenden Gewebsteilen. (Nach ERDMANN 1921.)

Eindeutig zeigt sich aber in der Kultur, daß elastische Fasern neu gebildet werden können, sowie Elastin in dem Medium vorhanden ist. Lange bartähnliche Fasern strecken sich in dem Medium aus, die die typische elastische Faserfärbung annehmen (s. Abb. 383).

Schon früh wurde von CHAMPY<sup>1)</sup> planmäßig der Vergleich zwischen den Erscheinungen, welche bei der Explantation und bei der Transplantation sich abspielen, gezogen. Wesentlich später wurde die Reimplantation explantierter Stückchen ausgeübt. Mit Recht weist dieser Autor darauf hin, daß Vergleiche zwischen den Explantationsercheinungen und den Transplantationsercheinungen fruchtbar für die Erkenntnis der Zelleistungen seien. Die Schilddrüse bildet nach CHAMPY in der in-vitro-Kultur, ebenso wie die Prostata, keine neuen Sekretkörner, wenn nicht, wie EBELING es erreicht hat, ein geeignetes Medium gefunden wird, das auch Inkretbildung erlaubt. Die Anordnung der Sekretkörnchen

<sup>1)</sup> CHAMPY, CH.: Zitiert auf S. 984.

schwindet, eine Vergrößerung der Zellen selbst und Teilungen der Zellen der Epithelien bis zum Ausfüllen der unverletzten Lumina finden statt. Die Zellen der verletzten Lumina, besonders die Zellen der Ausführgänge, die sich durch bald einsetzende Zellteilungen auszeichnen, wachsen im Explantat in Form von Zellzapfen in das Medium hinein. Die Bindegewebe zeigen das übliche spießartige Wachstum. Nur von CHLOPIN<sup>1)</sup> für die Speicheldrüse und von CHAMPY für den Hoden ist eine Neubildung der die Drüsenlumina auskleidenden Zellen gezeigt worden, nachdem die eingepflanzte Zelle zerstört wurde. CHLOPIN schildert den Vorgang so:

Die Alveolen blähen sich auf, viele Zellen werden eingeschmolzen, besonders die sekretorischen Elemente, man kann noch Spuren der Sekretion bis zum 4. Tag treffen, am 6. Tag ist sie aber ganz verschwunden. Die Zellen selbst stoßen ihre sekretorischen Teile ab, sie verzüngen sich. In ein neues Medium übergeführt, beginnen sie sich lebhaft zu teilen. Die Alveolen werden wieder mit jungen Zellen, die aber nicht sezernieren, gefüllt, der noch vorhandene Detritus wird resorbiert, die neugefüllten Alveolen verbinden sich mit den am Leben gebliebenen Ausführgängen. Ein sich verzweigender Drüsenbaum ist entstanden. Das interstitielle Bindegewebe, das auch wuchert, umzieht diese neuen Bildungen. Dieses Geschehen ist aber nur dann typisch, wenn das Epithel des Drüsenschlauches nicht verletzt wird; dann ist nur eine organoide Regeneration vorhanden. Sonst setzen sich die Epithelien der verletzten Drüsenschläuche in Bewegung und wandern in das Fibrinnetz hinaus oder schieben sich auf das explantierte Stück. Wenn CHLOPIN mit CHAMPY übereinstimmt, daß bei älteren Embryonalzellen und bei postfötalen Zellen erst ein Abbau stattfinden muß, ehe der Aufbau stattfinden kann, und daß bei diesem Aufbau ein Funktionsverlust auftritt, so teilt er nicht die Auffassung des erwähnten Verfassers, daß die Formunterschiede der Säugetierzelle fast ganz bei der Züchtung verschwinden.

MITSUDA<sup>2)</sup>, der eine Einwirkung des Bindegewebes auf die Epithelzelle leugnet, betont, daß bei der Transplantation von Speicheldrüsengewebe Zellschleier, die aus den Zellen der Drüsenausführgänge stammen, in das Wirtsgewebe eindringen. Seltener kommt es zur Bildung von wenigreihigen soliden Zellsprossen, die das Epithelwachstum nach Angabe der meisten Autoren [VERATTI<sup>3)</sup>, FISCHER, DREW, ERDMANN, LAMBERT und HANES, EBELING und GASSUL] kennzeichnen. Ein wichtiger Unterschied zwischen Transplantation und Explantation ist durch das Vorhandensein des Wirtsgewebes gegeben. Das Bindegewebe des neuen Wirtes, das ja bei der Explantation nicht vorhanden, umhüllt bei der Transplantation das Transplantat und erzeugt die Nekrose, die besonders entfernt von der Peripherie sinnfällig ist. Bei der Explantation folgt die Regeneration der verwundeten Schilddrüsenzellen, die, wie gesagt, von den Ausführgängen einsetzt und bis zum 18. Tage dauern kann. Dann kommt sie zum Stillstand, da das Bindegewebe die Zellenstränge umgibt und später zerstört. Die Explantate zeigen im Gegensatz zu den Transplantaten, wie anzunehmen, bessere Entfaltung, besonders stark bilden sich Epithelstränge aus, die *ohne* Begleitung des Bindegewebes in das Kulturmedium auswachsen. Diese Behauptung erscheint als Gegensatz zu den Feststellungen von DREW, EBELING und FISCHER, die in seinen ersten Veröffentlichungen ein abhängiges strukturiertes Wachstum des Epithels *nur* bei Anwesenheit von Bindegewebe finden. MITSUDA hat nicht berichtet, daß die Baustoffe der absterbenden Zellen, sei es der Wirtszellen oder

<sup>1)</sup> CHLOPIN, N.: Zitiert auf S. 984.

<sup>2)</sup> MITSUDA: Zitiert auf S. 988.

<sup>3)</sup> VERATTI, E.: *Inflammazione, Appendice: I risultati delle colture dei tessuti interessanti la patologia*, S. 245—362. 1922. Torino, Roma, Napoli: Unione Tipografico-Editrice Torinese.

anderer Teile des Transplantats, doch den Epithelzellen zugeführt werden können. Auf diese muß es ja nach den Feststellungen CARRELS doch wohl in erster Linie ankommen.

Lebendes Gewebe von totem Gewebe zu unterscheiden, ist möglich durch nachfolgende Transplantation oder nachfolgende Explantation. Beide Methoden können sofort nach Verweilen der Gewebe auf Eis stattfinden. Werden auf Eis aufbewahrte Stückchen (Speicheldrüse) transplantiert, so sind die 4—5 Tage aufbewahrten doch fähig, Epithelwachstum im Transplantat zu erzeugen, während bei längerer Aufbewahrungsdauer die Ergebnisse ungünstiger werden. Regeneration zeigt sich besonders am peripheren Teil des Transplantats bei den Epithelien; es erscheint wucherndes junges Bindegewebe; die ersteren treten nicht immer auf. Der mittlere Teil zeigt viel Nekrose, der innerste Gewebeskern ist nach langer Zeit strukturell noch gut erhalten. Die periphere Zone ist also die Regenerations- und Resorptionszone, wie der Verfasser einleuchtend zeigt. Die nach der HARRISON-CARRELSchen Methode nach kurzer Zeit nach der Entnahme explantierten Stückchen zeigten nach NASU einen verhältnismäßig schnellen Zelltod. Die Ursache ist wohl in dem Unterlassen des Mediumwechsels zu suchen. Also in nicht erneutem Plasmamedium ist die Abnahme der Lebensfähigkeit schneller als in sterilen Kochsalzlösungen, aber der Hauptunterschied ist der der Temperatur. Kulturen bei 1° und 37° müssen bei jeder gewählten Kulturflüssigkeit — wie auch die Wärmeversuche NASUS beweisen — zellschädigender wirken, weil der Zellmetabolismus fortgesetzt wird und die Abbauprodukte bei der gewählten Versuchsanordnung nicht entfernt werden können.

Eng verbunden mit dem Problem des Abbaues ist das Problem des Alterns, und gerade hier sind durch CARREL und seine Mitarbeiter eine Reihe wichtiger Aufschlüsse uns gegeben worden. CARREL<sup>1)</sup> und CARREL und EBELING<sup>2-5)</sup> zeigen, daß das Serum von alten Tieren, wenn es zur Kultur benutzt wird, nicht so stark wachstumshemmend wirkt als das Serum von jungen Tieren. Aus dem Serum kann, indem man Kohlensäure hindurchleitet, die wachstumshemmende Substanz ausgefällt werden. Kontrollkulturen mit Serum ohne wachstumshemmende Substanz verhalten sich genau so wie normale Kulturen. Es bleibt noch übrig, exakt zu zeigen, daß im Laufe des Alterns die Bestandteile des Serums sich nach der wachstumshemmenden Seite verschieben, sie werden im jugendlichen Serum wahrscheinlich in derselben Qualität vorhanden, aber durch die Fülle der wachstumsfördernden Substanzen überdeckt sein. Für diese Auffassung spricht auch, daß das Serum bei *nicht* spezifischer Züchtung keinen derartig schädigenden Einfluß auf das wachsende Gewebe ausübt wie bei spezifischer Züchtung. Das erklärt auch die starke Auswanderungsfähigkeit der in nicht spezifischen Medien gezüchteten Kulturen. Besonders in den ersten Tagen ist die Auswanderungsfähigkeit hier betont, aber später zeigen sich doch die Einflüsse der speziesfremden oder auch artfremden Flüssigkeit. Die Erfahrungen der Wundheilung sprechen sicher für diese Befunde CARRELS<sup>2)</sup>. Das ganze physiologische Verhalten des

<sup>1)</sup> NASU, S.: Zitiert auf S. 28.

<sup>2)</sup> CARREL, A.: Rôle des tréphones leucocytaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 1, S. 29—31. 1924.

<sup>3)</sup> CARREL, ALEXIS u. ALBERT H. EBELING: Leucocytic secretions. Journ. of exp. med. Bd. 36, Nr. 6, S. 645—659. 1922.

<sup>4)</sup> CARREL, ALEXIS u. A. H. EBELING: Action of serum on fibroblasts in vitro. Journ. of exp. med. Bd. 57, Nr. 5, S. 759—765. 1923. — Action of serum on lymphocytes in vitro. Ebenda Bd. 58, Nr. 5, S. 513—519. 1923.

<sup>5)</sup> CARREL, ALEXIS u. ALBERT H. EBELING: Antagonistic growth principles of serum and their relation to old age. Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 4, S. 419—429. 1923.

alten Menschen mit dem Überwiegen der nicht mehr einzuschmelzenden Substanz, wie Kalk, elastisches Gewebe, derbes Bindegewebe, läßt erkennen, daß der Prozeß des Alterns in allen Zellen sich abspielt und nur in ganz bestimmten Bezirken des Körpers besonders hervortritt. Der Gedanke liegt natürlich nahe, das erlöschende Leben des Organismus vermittels embryonaler Extrakte zu heben und so wieder eine zweite Jugend zu schaffen, aber der biologisch Denkende wird von vornherein wissen, daß die Bildung von nicht abbaufähiger Substanz doch nur Zeichen sind des Alterns der ganzen Organisation. Man kann wohl eine Armee mit neuem Menschenmaterial wieder auffüllen, aber wenn der Feldherr, der diese Armee befehligt, ein Greis ist, so wird er kaum mit dieser neuen Armee jugendliche Taten verrichten können. Das Problem steckt hier tiefer: Ein jugendlicher Feldherr, eine jugendliche Armee. Man müßte auch dem Körper einen jugendlichen Organisator geben. Die physischen Abläufe des Geschehens, die seit der Befruchtung des Eies festgelegt sind, müßten erst eine Veränderung erfahren, um wirklich wieder eine Wiedergeburt zu schaffen.

Das hemmungslose Wachstum der in vitro gezüchteten Warmblüterzellen ließ den Gedanken entstehen, daß auch solche Zellen, wieder *implantiert*, dieselbe Eigenschaft zeigen; das war für normales Gewebe ein Irrtum. ERDMANN<sup>1)</sup> bemühte sich, Bindegewebszellen aus dem Herzen, Epithel- und Bindegewebszellen der Haut nach tage- oder wochenlanger Züchtung einzupflanzen. Aber wenn sich auch hier zuerst linsengroße Zellverdickungen zeigten, so bildeten sie sich bald zurück. FISCHER<sup>2)</sup> reimplantierte gezüchtetes Hühnersarkom (PEYTON-ROUS). Da dieses Sarkom durch ein sehr widerstandsfähiges Virus erzeugt wird und dieses Virus bei jeder Umpflanzung mit vorhandenen, großen Mononuclären übertragen wird, so ist es einzusehen, warum das Hühnersarkom nach in-vitro-Züchtung, wieder implantiert, Geschwülste bilden kann. Aber bei der Reimplantation normaler Zellen zerstört der Körper dieselben nach kürzerer Zeit.

Wie fein der Körper arbeitet, wie empfindlich er gegen fremdes Eiweiß ist, und wie schwer es ist, diese Empfindlichkeit umzustimmen, beweist doch die Heilung von Epithelwunden. Es ist nicht möglich, *große* Stücke Haut homo- oder heteroplastisch zu transplantieren; jedes Organ, das mit offenen Wundflächen behaftet ist, fällt früher oder später den Körpersäften zum Opfer. Es wird resorbiert. Seit einer Reihe von Jahren habe ich mich bemüht, diese, jeden Zellen einer Spezies besonders innewohnenden Eigenschaften, die ich nach dem Beispiel LEO LOEBS das Differential der Zellen genannt habe, umzustimmen. Es war früher von SCHOENE behauptet, daß bei Fröschen eine homoplastische Transplantation, also von Frosch zu Frosch, *nicht möglich* ist. Versuche an Fröschen wie von WINKLER und WEIGL, ergaben, daß eine homoplastische Transplantation möglich ist. GASSUL<sup>3)</sup>, der diese Angaben auf meine Veranlassung prüfte, fand, daß ein kurzes Verweilen dieses Hautstückchens außerhalb des Körpers die Einheilungsmöglichkeiten erhöhte. Von 150 Transplantaten, die explantiert

1) ERDMANN, RH.: Production of transplantable growth. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 15, S. 96—98. 1918. — Die biologischen Eigenschaften der Krebszelle nach Erfahrungen der Implantation, Explantation und Reimplantation. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 322—348. 1923. — Carcinomstudien II. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 9, S. 83—96. 1924.

2) FISCHER, A.: Sur la culture in definitivement prolongé en dehors de l'organisme de cellules provenant de tumeurs malignes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1181—1284. 1924.

3) GASSUL, R.: Experimentelle Studien über Auspflanzung, Überpflanzung und Regeneration von Explantaten aus erwachsener Froschhaut. Arch. f. Entwicklunsmech. d. Organismen Bd. 52/97, H. 3/4, S. 400—446. 1923.

waren, heilten 138 ein. Da sie weit über 14 Tage in der Froschhaut bleiben und mikroskopisch dargestellt werden können, zeigt sich, daß homoplastische Transplantation immer möglich ist bei Fröschen gleicher Spezies, wenn die Stückchen kürzer oder länger explantiert waren. Durch die Explantation muß das Individualdifferential sich verändert haben, wahrscheinlich muß es schwächer geworden sein. ERDMANN<sup>1)</sup> konnte nachweisen, daß bei Verpflanzungen von Haut verschiedener Anurenfamilien untereinander (Bufoniden, Pelobatiden, Hyliden mit Raniden) bestimmte Regeln sich finden. Es ist eine Stufenreihe aufzufinden zwischen der Zeit, welche notwendig ist, dieses fremde Hautstückchen implantierbar zu machen, und der weiteren oder näheren Verwandtschaft der gebrauchten Tiere. Die echte Kröte ist näher mit den Fröschen verwandt als die Unke; der Laubfrosch steht weiter von den echten Fröschen ab als die Kröte. Das sei nachgetragen, daß die Hautstückchen erst in dem Plasma des Tieres, aus welchen sie stammten, gezüchtet werden, dann in dem gleichen Plasma mit Augenkammerwasser des Tieres, in welches man die Stückchen einsetzen will, und schließlich in dem Plasma des Tieres, in welches die Stückchen hineingesetzt werden. Es zeigte sich also, daß der Zellempfindlichkeit gegen Körpersäfte anderer Spezies und anderer Klassen einesteils zur Erkennung des Individualdifferentials, aber auch des Speziesklassendifferentials dienen kann. Was aber diese Veränderung während der Züchtung bewirkt, ist nicht klar. OPPEL meint, daß dies durch die fehlende Funktion des Hautstückchens in der Kultur erzielt wird. Wahrscheinlich ist dies nur eine der Ursachen.

Ich nehme an, daß das Fehlen der Körpersäfte, die dieses Stück doch sonst dauernd umspülen, einen veränderten langsameren Stoffwechsel bewirkt und daß hierdurch eine verminderte Empfindlichkeit erzielt wird, die bewirkt, daß das fremde Plasma ertragen werden kann. Man weiß ja schon lange, daß das Augenkammerwasser derjenige Körpersaft ist, der am wenigsten spezifisch wirkt. Diese Methode wird wahrscheinlich noch weitere Aufschlüsse über die Verwandtschaftsverhältnisse der Familien, Klassen und Stämme erzielen.

Die Vielgestaltigkeit der Lebensäußerung der Zellen *in vitro* beweist, daß die Bedingungen in der Kultur nicht so abweichend von den Bedingungen im Körper sein können, als daß nicht die Hauptphänomene des Lebens: Bewegung, Nahrungsaufnahme, Umwandlung von Inthaltkörpern, Bildung von Inthaltkörpern und im ganz besonderen die Zellteilung vor sich gehen können. Daß lebende Zellen in ihren Abkömmlingen 12 Jahre außerhalb des Körpers erhalten werden können, ist das sicherste Ergebnis aller dieser Betrachtungen. Unsere Untersuchungen haben auch gezeigt, daß ein Anreiz nötig ist, um einmal vom Körper isolierte Zellen am Leben zu erhalten. Den Zellen müssen Betriebsstoffe gegeben werden, welche sie verarbeiten können. Diese Betriebsstoffe sind eigenartiger Natur. Es sind nicht die ungeformten Bausteine, welche wir in Form von Aminosäuren und Salzen im Körper vorfinden, sondern Zellen können nur wachsen, wenn ihnen embryonale Extrakte oder Extrakte von Knochenmark oder anderen blutbildenden Organen, auch Drüsenextrakte, zugeführt worden sind. Es ist noch nicht nachgewiesen, ob die letzteren Extraktarten ein Dauerwachstum über Jahre hinaus ermöglichen.

Diese Extrakte werden von dem Grundgewebe und Deckgewebe aufgenommen und verarbeitet. Hierin wachsen die Zellen nur so lange, wie die Extrakte noch solche Stoffe in sich haben, die die Zellen verarbeiten können. Eine Zellart bedarf dieser in

<sup>1)</sup> ERDMANN, Rh.: Explantation und Verwandtschaft. Verhandlg. d. Deutsch. Zool. Gesellsch. Bd. 27, S. 102—104. 1922. — Explantation und Verwandtschaft. Zeitschr. f. induct. Abstamm. u. Vererbungslehre Bd. 30, S. 301—501. 1923. — Einige Gedanken über das Individual-Differential. Studia Mendeliana, S. 254—265. Brünn: Typos-Verlag. 1923.

dem embryonalen Gewebe vorhandenen Stoffe nicht. CARREL hat in exakten Untersuchungen gezeigt, daß diese Zellart dieser Nährstoffe oder Trepnone, wie er sie nennt, nicht bedarf. Das sind die Lympho- und Leukocyten. Diese können in vitro aus dem Körperserum Stoffe aufnehmen, welche sie für ihren Stoffwechsel und auch zur Herstellung ihrer Sekrete brauchen. Es hat sich bei der Züchtung von Knochenmark schon lange gezeigt, daß leukocytenähnliche Zellen in einem Medium sich dauernd bilden und halten können, welches keine wachstumsfördernde Substanz mehr hat. Wir können jetzt mit Hilfe dieser Ergebnisse Antwort auf die von uns gestellte Frage geben. Was ist das Leben? Diese Antwort lautet: „Eine Zelle ist tot, wenn sie nicht mehr auf den Reiz, welche die wachstumsfördernde Substanz auf sie ausübt, antwortet. Sie ist überlebend, wenn die Zelle in einem Zustand verharret, in welchem es noch möglich ist, durch wachstumsfördernde Substanzen später erneute periodische Zellteilungen auszulösen.“

Nach planmäßiger Untersuchung wird sich zeigen, welche Zellarten des erwachsenen Körpers im überlebenden Zustand verharren und welche außerhalb des Körpers aus dem überlebenden in den lebenden Zustand geführt werden können. CARREL unterscheidet zwei Arten von Wachstumsenergie. Eine, die der Zelle zur bestimmten Zeit im Körper selbst innewohnende, die er „inherent growth energy“ nennt. Die andere, die die Zelle, nachdem sie schon überpflanzt worden ist und verschiedene Passagen durchgemacht hat, noch besitzt, benennt er „residual growth energy“. Daß die erstere verschieden bei verschiedenen Zellarten ist, zeigt LEWIS<sup>1)</sup>, der die Färbefähigkeit mit Neutralrot in verschiedenen Geweben nach kürzerer oder längerer Zeitdauer nach dem Tode prüft. Wir wissen, daß selbst im erwachsenen Körper nach dem Tode in verschiedenen Organen Zellteilungen stattfinden. Hier müssen noch wachstumsfördernde Substanzen in den Zellen vorhanden sein. Das Leben dieser Zellgruppen verharret also so lange, wie noch wachstumsfördernde Substanzen in den Körpersäften der Umgebung dieser Zellen sind.

Es sind nun in einer Reihe von Arbeiten die Schädigungen der Gifte und der veränderten Hydrogenionenkonzentration — nach RONA hängen beide Momente eng zusammen — auf ausgepflanzte Zellen geprüft worden, aber nicht mit Reinkulturen ist gearbeitet worden, und die Meßmethode von EBELING, die auf S. 959 beschrieben, ist nicht angewandt worden. Daher können diese Ergebnisse nicht als abschließend betrachtet werden. Hierunter fallen die Arbeiten von BIANCHINI und EVANGELISTI<sup>2)</sup>. CERVELLO und LEVI<sup>3)</sup>, auch sind die auf S. 965 angeführten Autoren heranzuziehen.

Wenn auch wohl diese Arbeiten interessant sind, so muß doch verlangt werden, daß Festsetzungen erst nach Erfahrungen an Reinkulturen gemacht werden. Zellauswanderung und Zellwachstum sind so eng verbunden während des Lebens in vitro, daß ohne die von CARREL und EBELING ausgedachte Methode leicht Trugschlüsse entstehen können. Interessant ist die Feststellung LEVI<sup>3)</sup> und LEWIS<sup>4, 5)</sup>, daß die lebende Zelle selbst Zustandsveränderungen im Plasma

<sup>1)</sup> LEWIS, WARREN H. u. CHARLES McBOY: The Survival of cells after the death of the organism. Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 33. 1922.

<sup>2)</sup> BIANCHINI, G. u. F. EVANGELISTI: Tessuti fetali coltivati in vitro a varia distanza dalla morte. Siena 1922. — L'azione del plasma di animali avelenati sulla vita delle cellule coltivate in vitro. Siena: Stab. Tip. S. Bernardino.

<sup>3)</sup> CERVELLO, V. e LEVI, G.: L'azione dell'iodio e dell'adrenalina studiata su cellule viventi fuori dell'organismo. Arch. de Biol., S. 228. 1922.

<sup>4)</sup> LEVI, G.: Progressi regressivi. Reversibili nelle cellule coltivate „in vitro“. Dei limiti di alterazione cellulare compatibili colla vita. Rend. R. Acad. dei Lincei. Bd. 32. 1923.

<sup>5)</sup> LEWIS, M. R.: Reversible gelation in living cells. Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 34. S. 273. 1925.

und Kern durchmachen kann, von denen die einen reversible sind, die anderen nicht. So sagt LEVI, daß Veränderungen des Plasmas oft von der Zelle ausgeglichen werden können, das aber, sowie der Kern verändert worden ist, die Schädigung nicht gutzumachen ist. Auch LEWIS beschreibt eingehend die Veränderungen an der Zelle und kommt zu ähnlichen Gedankengängen. Sie sagt, daß aus ihren Untersuchungen der Wirkung von Alkalien und Säuren auf die Zellen sich deutlich ein Unterschied zwischen Kern und Zellplasma gezeigt hat. Die Kernsubstanz gerinnt leichter als das Zellplasma durch geringere Mengen von Säuren. Andererseits löst sich das Zellplasma leichter durch Alkalien als der Kern. Es ist leichter, nach M. LEWIS<sup>1)</sup> den Gelzustand des Kernes wieder umzukehren als den Solzustand des Zellplasmus. Hier sind also entgegengesetzte Ansichten, die sich aber sicher bei späterem Studium lösen werden.

Aber das ist der richtige Weg, daß erst die Lebens- und Absterbeerscheinungen der Gewebe an der Einzelzelle geprüft werden müssen, ehe Gewebetod und Individualtodd definiert werden können.

Wie zusammenhängend und ungeordnet die hieraus zusammengestellten Ergebnisse, welche mit Hilfe der Gewebezüchtung gewonnen wurden, auch erscheinen, so sind doch einige Wege gebahnt, die zur Kenntnis der *lebenden* Zelle, des *lebenden* Gewebes führen.

Die Arbeiten, die sich mit der Züchtung von erkranktem Gewebe befassen, sind nur erwähnt, soweit sie für die Betrachtung der normalen Zelle von Wert erscheinen. Alle mittelbaren Anwendungen der Gewebezüchtung, so z. B. zur Immunisierung gegen Viruskrankheiten oder zur Prüfung von anderen Fragen der Serologie, mußten wegen des geringen zur Verfügung stehenden Raumes ausfallen. Auch die nach August 1924, dem Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit, erschienenen Arbeiten, deren Zahl bis März 1925 ungefähr 68 beträgt und die vollständig im ersten Band des Archivs f. Zellforschung aufgezählt sind, sind nur dann herangezogen, wenn es möglich war, den Hinweis in den schon geschriebenen Text einzufügen. Dr. BOERGER war so freundlich, eine kurze Zusammenfassung zu geben, wie weit die Botanik der Methoden der Gewebezüchtung bedarf.

## Nachtrag.

Die Methode der pflanzlichen Gewebezüchtung bedient sich zweier Verfahren, um zu isolierten Zellen zu gelangen, nämlich der *Plasmolyse* und der *mechanischen Isolierung*.

Für die Isolierung durch Plasmolyse sind folgende drei Punkte von Bedeutung: die *Wahl der Plasmolytici*, die *Bestimmung der erforderlichen Konzentrationen* und die *Zerstörung der Plasmafäden*.

Die Wahl des Plasmolyticums wird durch zwei Forderungen bestimmt: es soll möglichst unschädlich sein und soll leicht in den zu isolierenden Pflanzenteil eindringen. Am unschädlichsten sind Zuckerlösungen, doch passieren sie stärker cutinisierte Epidermen nur sehr schwer oder gar nicht. Hier sind Salzlösungen anzuwenden. Sie schädigen die Protoplasten in viel größerem Maße, als Zucker es tut. Als verhältnismäßig unschädlich empfehlen BENECKE<sup>2)</sup> und BRENNER<sup>3)</sup> Calciumsalze. BRENNER betont außerdem eindringlich, man solle für plasmolytische Untersuchungen stets balancierte Lösungen anwenden, da diese ganz besonders unschädlich seien. In den Versuchen, die BÖRGER<sup>4)</sup> anstellte, erwiesen sich Calciumchlorid und Seesalz den übrigen plasmolytischen Lösungen gegenüber keineswegs als bevorzugt. Es wird sich also empfehlen, stets eine genügende Anzahl von Lösungen auf ihre Brauchbarkeit hin in Vorversuchen zu untersuchen und die jeweils günstigsten daraus zu wählen.

<sup>1)</sup> LEWIS, M.: Zitiert auf S. 999.

<sup>2)</sup> BENECKE, W.: Über die Giftwirkung verschiedener Salze auf Spirogyra und ihre Entgiftung durch Calciumsalze. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 25, S. 322–337. 1907.

<sup>3)</sup> BRENNER, W.: Über die Wirkung von Neutralsalzen auf die Säureresistenz, Permeabilität und Lebensdauer der Protoplasten. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 38, S. 277 ff.

<sup>4)</sup> BÖRGER, H.: Über die Kultur von isolierten Zellen und Gewebsfragmenten. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 2, S. 123 ff. 1926.

Die zur Isolierung durch Plasmolyse erforderlichen Konzentrationen werden für die verschiedenen Lösungen einzeln ausprobiert. Für einschichtige Objekte, wie Algen, Moosblätter, Farnprothallien usw., geschieht dies am intakten Objekt unter dem Mikroskop. Mehrschichtige plasmolysierte Organe müssen schnell geschnitten und die Schnittfläche rasch in Lösungen von verschiedenem osmotischen Druck angesehen werden; so z. B. in einer Konzentration, die an Schnitten unvorbehandelter Teile gerade Abheben der Protoplasten verursacht, in der für die Plasmolyse der betreffenden Objekte verwandten Konzentration und im Wasser. Ist der hierbei zur Beobachtung gelangende Grad der Plasmolyse in den Schnitten der gleiche, so kann man sicher sein, den Stand der Plasmolyse, wie er in den untergetauchten Teilen erzielt worden ist, beobachtet zu haben, und ist imstande, eine völlige Isolierung der Protoplasten den Umrissen nach zu erzielen.

Lassen sich also die Protoplasten den Umrissen nach völlig isolieren, so bleiben sie doch in den meisten Fällen durch zahlreiche Plasmafäden mit der Wand in Verbindung. Nicht selten korrespondieren die Fäden benachbarter Zellen miteinander, so daß in diesen Fällen von einer vollständigen Isolierung nicht gesprochen werden kann. Alle Fäden werden mit absoluter Sicherheit durch die Deplasmolyse zerstört, wobei es genügt, die Höchstkonzentration des angewandten Plasmolyticums um ein geringes zu erniedrigen. Da sich hierbei die Protoplasten abrunden und irgendwie noch vorhandene Ausläufer einziehen, so wird die Isolierung den Umrissen nach ebenfalls gefördert.

Selbst bei vorsichtiger Wahl des Plasmolyticums und Durchführung der Plasmolyse ertragen die meisten Zellen eine so weitgehende Plasmolyse, wie sie die Forderung nach völlig isolierten Protoplasten bedingt, nur mehr oder weniger kurze Zeit. Hier ist rechtzeitig die Deplasmolyse durchzuführen, und zwar unter Vermeidung starker Sprünge in der Konzentrationserniedrigung, um ein Platzen der Protoplasten zu verhüten. Da nach beendeter Deplasmolyse die Protoplasten wiederum der Diosmose und allen mit ihr verbundenen stofflichen Reizwirkungen unterliegen, so ist das plasmolytische Verfahren zur Erzielung dauernd völlig isolierter Zellen nicht brauchbar. Eine weitere Grenze ist ihm auch dadurch gesetzt, daß Epidermhäute mit starker Cuticula völlig oder fast impermeabel auch Salzlösungen gegenüber sind.

Das zweite Verfahren, dessen sich die botanische Zell- und Gewebepflege bedient, ist als „Pflege mechanisch isolierter Zellen“ zu bezeichnen. Es deckt sich weitgehend mit der Methode der Pflege tierischer Zellen und gliedert sich wie diese in drei Hauptstücke: *Gewinnen der Kulturmedien, Ansetzen der Kulturen, Beobachten und Pflegen der Kulturen.*

Die Herstellung brauchbarer Kulturmedien läßt viel zu wünschen übrig. Es ist das Moment der Ernährung gegenwärtig nicht entfernt zu meistern. Immerhin steht bereits fest, daß zu den Grundnährlösungen, wie die KNOPSsche, PFEFFERSche, BEYERINKSche u. a., Kohlenhydrate hinzugegeben werden müssen, um den Zellen ein Gedeihen zu ermöglichen. Über Unterschiede in der Verwendbarkeit von Kohlenhydraten berichten ROBBINS<sup>1)</sup> und KOTTE<sup>2)</sup>. Nach ihnen ist Glucose die beste Kohlenstoffquelle. Die Auswahl von brauchbaren organischen Stickstoffverbindungen ist außerordentlich schwierig. Als nicht förderlich erwiesen sich Asparagin, Leucin, Glykokoll, Tyrosin, deren Kombinationen und Pepton in HANNIGS<sup>3)</sup> Kulturen von Cruciferen-Embryonen, Pepton in DIETERICHS<sup>4)</sup> Kulturen von Gramineen- und Cruciferen-Embryonen, Asparagin in HABERLANDTS<sup>5)</sup> und BOBILIOFF-PREISSERS<sup>6)</sup> Kulturen isolierter Dauerzellen, desgl. in ROBBINS<sup>7)</sup> Meristemkulturen. Ohne Einfluß blieben auch Abkochungen von Früchten und Blättern, Extrakte von ungekeimten Samen, vom Endosperm und von Keimlingen, pflanzliche Preßsäfte und Siebröhrensaft, wie sie HANNIG, HABERLANDT, LAMPRECHT<sup>8)</sup>, ROBBINS und BÖRGER verwandten. Eine beträchtliche Steigerung des Wachstums und Kräftigung des Erhaltungszustandes durch Darbietung von organischem Stickstoff haben bisher nur ROBBINS und KOTTE erzielt, ROBBINS

<sup>1)</sup> ROBBINS, W. J.: The cultivation of excised root tips and stem tips under sterile conditions. Bot. gaz. Bd. 73, S. 376–390. 1922.

<sup>2)</sup> KOTTE, W.: Wurzelmeristem in Gewebekultur. Beitr. z. allg. Botanik Bd. 2, H. 4, S. 413ff. 1922.

<sup>3)</sup> HANNIG: Zur Physiologie pflanzlicher Embryonen. I. Bot. Zeitg. Bd. 62, S. 45ff. 1904.

<sup>4)</sup> DIETERICH, K.: Über die Kultur von Embryonen außerhalb des Samens. Flora N. F. Bd. 16, S. 378–417. 1924.

<sup>5)</sup> HABERLANDT, G.: Kulturversuche mit isolierten Pflanzenzellen. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien Bd. 111. 1902.

<sup>6)</sup> BOBILIOFF-PREISSER: Beobachtungen an isolierten Palisaden- und Schwammparenchymzellen. Beih. z. botan. Zentralbl. Bd. 33, S. 248–274. 1917.

<sup>7)</sup> ROBBINS, W. J.: Effect of autolized yeast and peptone on growth of excised root tips in the dark. Bot. gaz. Bd. 73, S. 376–390. 1922.

<sup>8)</sup> LAMPRECHT: Über die Kultur und Transplantation kleiner Blattstückchen. Beitr. z. allg. Botanik Bd. 1. 1918.

BINS durch Hinzufügung von Pepton oder autolyserter Hefe und KOTTE durch Zutaten von LIEBIGS Fleischextrakt zu den Grundnährlösungen ihrer Wurzelmeristemkulturen. ROBBINS Stammlösung bestand aus PFEFFERSCHER Lösung [ $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  2 gm;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,5 gm;  $\text{KNO}_3$  0,5 gm;  $\text{KCl}$  0,25 gm;  $\text{MgSO}_4$  0,5 gm;  $\text{FeCl}_3$  0,005 gm; destilliertes Wasser 6000 ccm] plus 2% Glucose, KOTTES aus KNOP-Lösung plus 0,1% Glucose. Auch die von HABERLANDT, dem das Verdienst gebührt, die Zell- und Gewebepflege in der Botanik als erster geübt zu haben, angewandten Nährlösungen seien hier angegeben. Er gebrauchte KNOPSche Nährlösung in der von SACHS angegebenen Zusammensetzung: auf 1000 ccm Wasser 1 g Kali, 0,5 g Gips, 0,5 g schwefelsaure Magnesia, 0,5 g phosphorsauren Kalk, Spuren von schwefelsaurem Oxydul, oder KNOPSche Nährlösung mit Zusatz von Rohrzucker, Traubenzucker, Glycerin, Asparagin und Pepton in wechselnden Kombinationen und Konzentrationen. Einfacher liegen die Ernährungsverhältnisse in den Fällen, wo assimilatorisch tätige Zellen kultiviert werden. Über das Verhalten der mit besonderer Lebensfähigkeit ausgezeichneten Schließzellen des Spaltöffnungsapparates berichtet THIELMANN<sup>1)</sup> im Archiv für experimentelle Zellforschung.

Beim Ansetzen der Kulturen muß peinlich auf die Sterilität der Materialien und der zu pflegenden Pflanzenteile geachtet werden. Die letzteren sind meist nicht leicht steril zu gewinnen. Allgemein gültige Winke lassen sich kaum geben. Es bleibt der Findigkeit des Operateurs überlassen, den jeweils günstigsten Weg zu finden. Vorsicht ist bei der Anwendung von antiseptischen Mitteln zu gebrauchen, da diese leicht die Zellen schädigen. Anwendbar sind sie bei Samen mit dickwandigen Samenschalen, deren Embryonen oder Embryoproducte kultiviert werden sollen. KOTTE badete Maiskörner und Erbsen 20 Minuten lang in 1 promill. Sublimatlösung, ROBBINS behandelte seine Mais- und Getreidekörner mit Calciumhypochlorid, ESENBECK und SUESSENGUTH<sup>2)</sup> desinfizierten Maiskörner mit 1 proz. Bromwasser. Die beiden letzten Forscher haben im einzelnen gezeigt, wie eine antiseptische Behandlung der Embryonen selbst sie wohl keimfrei macht, jedoch die Amylasewirkung stört und die Keimfähigkeit stark mindert.

Die Wahl der Kulturgefäße wird sich nach der Beschaffenheit der zu pflegenden Objekte und nach den Aufgaben, die die Untersuchung sich stellt, richten. Einzelne Zellen und sehr kleine Gewebsfragmente werden praktisch im hängenden Tropfen, etwas größere Objekte in größeren Gefäßen, wie Reagensgläsern, Petrischalen, Krystallisierschälchen, Erlenmeyerkolben usw. kultiviert werden. Im ersteren Fall ist es oft praktisch, statt der hohlgeschliffenen Objektträger etwas größere Glaskammern zu gebrauchen, da alsdann den Zellen, welche nicht umgebetet werden, ein größeres Quantum Luft zur Verfügung steht. Auch kann hier auf den Boden der Kammer mehr Wasser gegeben werden, sodaß die Gefahr des Eintrocknens der hängenden Tropfen sich mindert. Angaben über die Herstellung der Kammer finden sich bei BÖRGER (1926). Oft erweisen sich Agarböden den flüssigen Nährmedien gegenüber als bevorzugt; auch sie sind vor Verdunstung zu schützen.

Über die Pflege der Kulturen läßt sich vorerst nur wenig sagen. Ein Umbetten, wie es in der Pflege tierischer Zellen geschieht, scheint wegen des geringen Stoffwechsels der Pflanzenzelle nicht nötig zu sein. Jedenfalls lassen die Erfahrungen HABERLANDTS (1902) und BOBIBIOFF-PREISSERS (1917) diese Annahme zu. In größeren Flüssigkeitsmengen kultivierte Zellen starben früher als im Hängetropfen befindliche. Auf die Außenbedingungen, wie Licht, Wärme usw., ist ebenfalls die Aufmerksamkeit zu richten. Es können Zustände, die widersinnig erscheinen, auf das Gedeihen der Kulturen einen günstigen Einfluß ausüben. So erzielte ROBBINS<sup>3)</sup> dadurch, daß er seine isolierten Wurzelspitzen im diffusen Tageslicht und nicht mehr in der Dunkelkammer hielt, ein bedeutend besseres Wachstum.

Die bisherigen Ergebnisse der botanischen Zell- und Gewebepflege hat LAMPRECHT<sup>4)</sup> in einem Sammelreferat mitgeteilt.

<sup>1)</sup> THIELMANN, M.: Über Kulturversuche mit Spaltöffnungszellen. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 1.

<sup>2)</sup> ESENBECK u. SUESSENGUTH: Über die aseptische Kultur pflanzlicher Embryonen, zugleich ein Beitrag zum Nachweis der Enzymausscheidung. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 1, S. 547—586. 1925.

<sup>3)</sup> ROBBINS u. MANEVAL: Effect of light on growth of excised root tips under sterile conditions. Bot. gaz. Bd. 78, S. 424—432. 1924.

<sup>4)</sup> LAMPRECHT: Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 1, S. 412—424. 1925.

# Physiologie der embryonalen Entwicklung.

Von

**GÜNTHER HERTWIG**

Rostock i. Meckl.

Mit 17 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

v. BAER, C. E.: Über die Entwicklungsgeschichte der Tiere. Beobacht. u. Reflexion. Königsberg 1828 u. 1837. — BOVERI, TH.: Zellstudien. V. u. VI. Jena 1905 u. 1907. — BRACHET, A.: L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse. Encyclopédie scient. O. Doin. Paris 1917. — BUCHNER, P.: Praktikum der Zellenlehre. Berlin: Bornträger 1915. — CONKLIN, E. G.: Mosaic development in Ascidium egg. Journ. of exp. zool. Bd. 2. 1905. — CORNING, H. K.: Lehrb. d. Entwicklungsgeschichte. 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1925. — COWDWHY, E.: General Cytology. Univ. of Chicago Press 1924. — DAVENPORT, CH. B.: Experimental Morphologie. I u. II. Neuyork 1897/99. — DRIESCH, H.: Analytische Theorie der organischen Entwicklung. Leipzig 1894. — DRIESCH, H.: Resultate und Probleme der Entwicklungsphysiologie der Tiere. Ergebn. d. Anat. u. Physiol. Bd. 8. 1898. — DRIESCH, H.: Die Physiologie der tierischen Form. Ergebn. d. Physiol. Jg. 5. 1906. — DRIESCH, H.: Philosophie des Organischen. Leipzig 1909, 2. Aufl. 1921. — DÜRKEN, B.: Einführung in die experimentelle Zoologie. Berlin: Julius Springer 1919. — FISCHEL, A.: Die Bedeutung der entwicklungsmechanischen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. Leipzig 1912. — HAECKEL, E.: Generelle Morphologie der Organismen. 1866. — HAECKEL, E.: Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen. 4. Aufl. 1891. — HAECKER, V.: Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phaenogenetik). Jena 1918. — HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. Jena 1907—1911. — HEIDENHAIN, M.: Formen und Kräfte in der lebendigen Natur. Beitrag VII zur synthetischen Morphologie. Vortr. u. Aufsätze über Entwicklungsmech., Heft 32. Berlin: Julius Springer 1923. — HERBST, C.: Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901. — HERBST, C.: Entwicklungsmechanik oder Entwicklungsphysiologie der Tiere. Handb. d. Naturwiss. Bd. III. 1913. — HERTWIG, O.: Das Problem der Befruchtung und der Isotropie des Eies, eine Theorie der Vererbung. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 18. 1884. — HERTWIG, O.: Die Zelle und das Gewebe. Jena: G. Fischer 1892 u. 1898. — HERTWIG, O.: Allgem. Biologie. 6. u. 7. Aufl., hrsg. von O. u. G. HERTWIG. Jena 1923. — HERTWIG, O.: Lehrb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen u. d. Wirbeltiere. 10. Aufl. Jena 1915. — HERTWIG, O.: Der Kampf um Kernfragen der Entwicklungs- und Vererbungslehre. Jena 1909. — HERTWIG, O.: Das Werden der Organismen. 3. Aufl. Jena 1922. — HERTWIG, O.: Handb. d. Entwicklungsgeschichte. Jena 1906. — HIS, W.: Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung. Leipzig 1874. — JENKINSON: Experim. Embryologie. Oxford 1909. — KEIBEL, FR.: Normentafeln der Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. Jena 1897—1924. — KEIBEL u. MALL: Handb. d. Entwicklungsgesch. des Menschen. Bd. 1 u. 2. Leipzig 1910/11. — KORSCHMELT u. HEIDER: Lehrb. d. vergl. Entwicklungsgesch. d. wirbellosen Tiere. Jena: G. Fischer 1902—1909. — LOEB, J.: Vorlesungen über die Dynamik der Lebensvorgänge. Leipzig 1906. — MANGOLD, O.: Hauptprobleme der Entwicklungsmechanik. Referat. Verhandl. d. Zool. Ges. Jena 1925. — MORGAN, T. H.: Experimentelle Zoologie. Leipzig 1909. — PETERSEN, H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. München: Bergmann 1922/24. — PETERSEN, H.: Berichte über die Entwicklungsmech. I. Entwicklungsmech. des Auges. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 25. 1924. — PREYER, W.: Spezielle Physiologie des Embryo. 1883/84. — PRZIBRAM, H.: Experimentalzoologie. Leipzig u. Wien 1909—1914. — PRZIBRAM, H.:

Physiologie der Formbildung. Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. III. Jena 1910 bis 1914. — RABL, CARL: Über organbildende Substanzen und ihre Bedeutung für die Vererbung. Leipzig 1906. — ROUX, W.: Einleitung zum Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 1. 1895. — ROUX, W.: Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig 1895. — ROUX, W.: Die Entwicklungsmechanik, eine neue Zweig der biologischen Wissenschaft. Vortr. u. Aufs. üb. Entwicklungsmech. I. Leipzig 1905. — ROUX, W.: Terminologie der Entwicklungsmechanik der Tiere und Pflanzen (mit CORRENS, FISCHEL, KÜSTER). Leipzig 1912. — ROUX, W.: Grundlagen der Entwicklungsmechanik. Verhandl. d. anat. Ges. 1921. — SACHS, J.: Gesammelte Abhandlungen über Pflanzenphysiologie. Leipzig 1893. — SCHWANN, TH.: Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen. Berlin 1839. — SPEMANN, H.: Entwicklungsmechanische Studien am Tritonei. I, II, III. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 12. 1901; Bd. 15. 1902; Bd. 16. 1903. — SPEMANN, H.: Experimentelle Forschungen zum Determinations- und Individualitätsproblem. Naturwissenschaften Jg. 32. 1919. — SPEMANN, H.: Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryos. I—IV. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 43. 1918. — SPEMANN, H.: Vererbung und Entwicklungsmechanik. Zeitschr. f. induktive Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 33. 1923. — SPEMANN, H.: Über Organisatoren in der tierischen Entwicklung. Naturwissenschaften Jg. 12, S. 48. 1924. — WEISMANN, A.: Das Keimplasma, eine Theorie der Vererbung. Jena 1892. — WEISMANN, A.: Vorträge über Deszendenztheorie. Jena 1902. — WEISS, P.: Vererbung und Entwicklungsmechanik, Regeneration, Transplantation. Übersichtsreferat. Jahresber. üb. d. ges. Physiol. 1922. — WILSON, E. B.: Amphioxus and the mosaic theory of development. Journ. of morphol. Bd. 8. 1893. — WILSON, E. B.: Experimental studies on germinal localisation. Journ. of exp. zool. Bd. 1. 1904. — WINKLER, H.: Entwicklungsmechanik oder Entwicklungsphysiologie der Pflanzen. Handwörterb. d. Naturwiss. Bd. 3: 1913. — WOLFF, C. FR.: Theoria generationis. Dissert. 1759. Deutsch in Ostwalds Klassikern d. exakt. Wiss. Nr. 84. 1896. — ZIEGLER, H. E.: Lehrb. d. Entwicklungsgesch. d. niederen Wirbeltiere. Jena 1902.

## Einleitung.

In den neuen Lehrbüchern der Physiologie wird im Gegensatz zu den älteren der Entwicklungsprozeß entweder gar nicht oder höchstens ganz kurz besprochen. Denn der moderne Physiologe beschäftigt sich fast ausschließlich mit der Erforschung der Betriebs- bzw. Erhaltungsfunktionen des ausgebildeten, selten des werdenden Organismus, pflegt aber gar nicht das Studium der Gestaltungsfunktionen (ROUX). So ist denn das embryologische Tatsachenmaterial fast ausschließlich durch deskriptive und vergleichende Methoden gewonnen, seine Erforschung dem Morphologen und vergleichenden Anatomen überlassen worden. Aber diese einseitige Richtung ist in der Embryologie ebensowenig als sonst in der Biologie berechtigt, erfordert vielmehr dringend die notwendige Ergänzung durch das Experiment, das bevorzugte Forschungsmittel des Physiologen.

Es ist das Verdienst von W. ROUX<sup>1)</sup>, mit Nachdruck auf die Bedeutung des Experiments für die entwicklungsgeschichtliche Erkenntnis hingewiesen zu haben. Darüber hinaus hat ROUX aber dem Biologen die kausale Erforschung „von den Ursachen der Entstehung, der Erhaltung und Rückbildung der organischen Gestalten, kurz die Ermittlung der gestaltenden Wirkungsweisen“ als Ziel gesetzt. Diese neue Forschungsrichtung bezeichnet ROUX als „Entwicklungsmechanik“, sie hat, wie HERBST<sup>2)</sup> zusammenfassend sagt, die Aufgabe: „das Material der einfachen deskriptiven Forschung kausal-analytisch zu zergliedern, d. h. die einzelnen Faktoren, welche bei einem morphologischen Geschehen eine Rolle spielen, aufzufinden und die Gesetze ihres Wirkens festzustellen“.

Mit den Hauptergebnissen der Entwicklungsmechanik oder Entwicklungsphysiologie — ein Name, dem DRIESCH, O. HERTWIG u. a. den Vorzug geben — wollen wir uns in diesem Kapitel beschäftigen, wobei wir entsprechend dem

<sup>1)</sup> ROUX, W.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 1.

<sup>2)</sup> HERBST, C.: Handwörterb. d. Naturwiss. Entwicklungsmech. Bd. 3. 1913.

Programm dieses Handbuches die rein morphologischen Tatsachen des Entwicklungsprozesses als bekannt voraussetzen und von ihnen als Grundlage ausgehen wollen.

Ich werde den darzustellenden Stoff so gliedern, daß ich nach einer kurzen allgemein-historischen Einleitung zunächst die Faktoren, die bei dem embryonalen *Formwechsel* eine Rolle spielen, darlege und dieselben, soweit sie nicht bereits anderwärts in dem Handbuch besprochen worden sind, einer näheren Analyse unterziehe und in ihrer Bedeutung zu würdigen versuche. In einem zweiten mehr speziellen Teil soll dann am Beispiel einiger besonders wichtiger embryonaler Bildungsprozesse die Wirkungsweise und das Zusammenspiel der einzelnen vorher besprochenen Faktoren geschildert werden.

## I. Allgemeiner Teil.

### A. Die Theorien der Ontogenese.

Entwicklung definiert ROUX als „die Entstehung wahrnehmbarer Mannigfaltigkeiten“, und tatsächlich können wir bei jeder individuellen Entwicklung oder Ontogenie feststellen, daß eine einzige Zelle, das Ei, durch verschiedenartige, aber gesetzmäßig aufeinander folgende Zwischenstadien sich zum ausgebildeten Organismus mit seinen aus vielen Zellen aufgebauten Organen entwickelt.

Die Frage, die der Entwicklungsmechaniker zu beantworten und die schon von alters her die Embryologen beschäftigt hat, ist folgende: Beruht die Ontogenie auf einer Umbildung und bloßem Sichtbarwerden von bereits vorhandener, wenn auch noch unsichtbarer Mannigfaltigkeit, ist also der Ausgangspunkt schon ebenso kompliziert der Anlage nach wie das entwickelte Individuum? Oder aber findet während der Entwicklung eine Vermehrung und wirkliche Neubildung der Mannigfaltigkeit statt aus einem nicht scheinbar, sondern wirklich viel einfacheren Ausgangsmaterial? Die erste Meinung wird als Präformations- oder Evolutionstheorie, die zweite als Epigenesistheorie bezeichnet.

Vor der Begründung der Zelltheorie waren die Vorstellungen der Vertreter der Präformationstheorie verhältnismäßig recht rohe. In dem unentwickelten Keim sollten bereits alle Organe des zukünftigen Individuums als solche präformiert sein und durch den Entwicklungsprozeß durch Wachstum sich vergrößern, sich entfalten und schließlich so sichtbar werden. Der Streit, ob in den *Animalcula*, den Samentierchen, oder den Eiern dieser präformierte Keim enthalten sei, wurde durch die Entdeckung der Parthenogenese [BONNET 1762<sup>1)</sup>] zugunsten der Ovisten entschieden. Die konsequente Durchführung dieser Präformationslehre führte zur Einschachtelungstheorie, wonach z. B. in dem Eierstock der Stammutter des Menschengeschlechts alle zukünftigen Menschen als Miniaturgebilde enthalten sein sollten.

Gegenüber diesen phantastischen Vorstellungen und reinen Spekulationen bedeutet es einen großen Fortschritt, als K. FR. WOLFF<sup>2)</sup>, anstatt zu spekulieren, durch exakte Beobachtung der Ontogenie die Neubildung des Darm- und Nervenrohrs beim Hühnerembryo durch Faltung feststellte. Aber seine auf diese Beobachtung gestützte Theorie der Epigenese verfiel in das entgegengesetzte Extrem. Indem alles auf Neubildung an einer unorganisierten Masse beruhen sollte, wurden K. FR. WOLFF und seine Anhänger zur Annahme einer besonderen formativen Lebenskraft, des *Nisus formativus*, gezwungen, und dadurch wurde letzten

<sup>1)</sup> BONNET: *Considérations sur les corps organisés*. Genf 1762.

<sup>2)</sup> WOLFF, K. FR.: *Theoria generationis*. 1759, u. *De formatione intestinorum*. 1768.

Endes wieder der Weg zu einer exakten Erforschung der Ontogenie versperrt. Weitere grundlegende Fortschritte bedeuteten die Feststellung der Zellnatur der tierischen Keimzellen [VON KOELLIKER<sup>1</sup>), GEGENBAUR<sup>2</sup>)] und des Befruchtungsprozesses als der Vereinigung zweier Zellen zu einer neuen Entwicklungseinheit [O. HERTWIG 1875<sup>3</sup>)], ferner die Übertragung der Zelltheorie auf den Prozeß der Ontogenese, der jetzt als die Entstehung eines vielzelligen Organismus aus einer einzigen Zelle, dem befruchteten Ei, definiert werden konnte.

Daß zunächst die kausale Erforschung dieses Prozesses hinter der rein formalen zurückstehen mußte, ist selbstverständlich, da ja diese erst die notwendigen und unentbehrlichen Grundlagen für das entwicklungsmechanische Experiment lieferte. Es ist bekannt, wieweit diese rein deskriptive Erforschung der Ontogenie durch die Verbesserung der morphologisch-histologischen Methoden, namentlich durch die Herstellung von Schnittserien und plastischen Rekonstruktionen gefördert worden ist und wie auch zur Zeit noch neuartige Methoden (z. B. Kenntlichmachen bestimmter Zellgruppen durch vitale Färbung zum Studium von Lageveränderungen, W. VOGT) weitere Bereicherung unserer Kenntnisse versprechen.

Erst nachdem die deskriptive Forschung diese Grundlagen geliefert hatte, konnte die kausale Erforschung der Ontogenie mit Aussicht auf Erfolg sich betätigen, und wieder ergaben sich, wenn auch in veränderter, dem Fortschritt der Wissenschaft entsprechender Form, die gleichen Fragestellungen: sind in der Eizelle bereits alle Teile des zukünftigen Embryo, wenn auch nicht als solche, so doch der „Anlage“ nach präformiert, oder entstehen erst im Verlauf der Ontogenie mit Fortschritt derselben neuartige Bedingungen, die ihrerseits wieder die Ursache für die Weiterentwicklung sind.

Nach der Keimplasmatheorie von WEISMANN [1892<sup>4</sup>)] sind in dem befruchteten Ei bereits alle Organe des zukünftigen Individuums als kleinste Teilchen, Determinanten, körperlich repräsentiert. Sie werden bei dem Zellvermehrungsprozeß auf die einzelnen Zellen des Embryo nach einem exakt arbeitenden Verteilungsmechanismus sortiert und bestimmen durch ihr Vorhandensein oder Fehlen die Ausbildung der verschiedenen Organe.

Gegenüber dieser rein präformistischen Theorie von WEISMANN steht als anderes Extrem die Ansicht von HAECKEL und seiner Anhänger, die, auf das sog. biogenetische Grundgesetz „die Ontogenie ist eine Rekapitulation der Phylogenie, der Stammesgeschichte“ sich stützend, im menschlichen Ei eine Wiederholung des Amöben- oder Monerenstadiums erblickten und nur zu geneigt waren, aus der formalen Übereinstimmung der menschlichen Eizelle mit einer Amöbe in bezug auf ihre Zellnatur auf eine Wesensgleichheit oder gar Identität ihrer lebenden Massen zu schließen. Diese extreme epigenetische Vorstellung, die in der menschlichen Eizelle eine „einfache“ Zelle erblickt, unterscheidet sich kaum von der Ansicht K. FR. WOLFFS und macht, konsequent durchgeführt, auch spezifisch formative Kräfte notwendig, damit aus dieser „einfachen“ Zelle schließlich doch ein menschliches Individuum und keine Amöbe sich entwickelt.

Gegen diese Konsequenzen des biogenetischen Grundgesetzes hat sich vor allem O. HERTWIG gewandt, nachdem ROUX gezeigt hatte, daß das biogenetische

<sup>1</sup>) KOELLIKER, A. v.: Beiträge zur Kenntnis der Geschlechtsverhältnisse und der Samenflüssigkeit. Berlin 1841.

<sup>2</sup>) GEGENBAUR, C.: Über den Bau und die Entwicklung der Wirbeltiereier. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861.

<sup>3</sup>) HERTWIG, O.: Beiträge zur Kenntnis der Bildung, Befruchtung und Teilung des Tierieres. Morphol. Jahrb. Bd. I, III, IV. 1875—1878.

<sup>4</sup>) WEISMANN, A.: Das Keimplasma, eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.

Grundgesetz überhaupt kein Gesetz, sondern nur eine Regel mit vielen Ausnahmen darstellt.

In einer Kritik des biogenetischen Grundgesetzes hat ROUX darauf hingewiesen, daß Idioplasmaveränderungen, die zu einer Abänderung der frühzeitigen, grundlegenden Entwicklungsprozesse führen, die Weiterentwicklung zu meist so tiefgreifend beeinflussen, daß lebensfähige Entwicklungsprodukte nicht entstehen (vergleiche z. B. die Ergebnisse der Radiumexperimente an tierischen Keimzellen von O. und G. HERTWIG). Es werden daher in der Stammesentwicklung meist nur solche Idioplasmavarianten erhalten bleiben, die nur die Endstadien der Ontogenese abändern. Das biogenetische Grundgesetz bezeichnet daher nach ROUX<sup>1)</sup> „nur die Folge einer Regel des Sich-bewähren-Müssens“, es ist daher kein Gesetz, sondern nur eine Regel, von der es überdies viele Ausnahmen gibt. Ist es doch bekannt, wie bei den Eiern der Wirbeltiere durch den verschiedenen Dottergehalt die grundlegenden Prozesse der Keimblattbildung, rein formal betrachtet, aufs stärkste modifiziert werden. Viel schärfer spricht sich O. HERTWIG gegen das biogenetische Grundgesetz und die Folgerungen, die aus ihm gezogen werden, aus.

O. HERTWIG<sup>2)</sup> bestreitet überhaupt, daß die Eizelle einer heute lebenden Organismenart mit derjenigen einer hypothetischen Ahnenform vergleichbar ist und als eine Rekapitulation derselben bezeichnet werden kann. Denn genau so, wie nach der Annahme der Deszendenztheorie die Arten sich allmählich umbilden, so bilden sich auch ihre Keimzellen um; muß doch zwischen fertigem ausgebildeten Endprodukt und unentwickeltem Anfangsstadium der Ontogenese ein Parallelismus in der phylogenetischen Entwicklung bestehen. Daher ist auch jede Eizelle, genau so wie das ausgebildete Individuum, das sich aus ihr entwickelt, eine phylogenetische Endform. Die Eier — und dasselbe gilt natürlich auch für alle folgenden Entwicklungsstadien, wie etwa die Gastrula — der verschiedenen Tierarten sind in Wahrheit ebenso voneinander verschieden wie die ausgebildeten erwachsenen Repräsentanten der betreffenden Arten, denn sie tragen durch den Besitz des spezifischen Anlagematerials, von C. NAEGELI Idioplasma genannt, alle Merkmale des Typus bzw. der Klasse an sich, nur im unentwickelten Zustand. Die *Ähnlichkeit*, der das biogenetische Grundgesetz eine so große Bedeutung zuschreibt, ist nur eine äußerliche, *formale*, und wenn gewisse Formzustände in der Ontogenese der verschiedenen Tierreihen mit so großer Konstanz und in prinzipiell so übereinstimmender Weise stets wiederkehren, so liegt das nach der Ansicht von O. HERTWIG hauptsächlich daran, daß sie unter allen Umständen die notwendige Vorbedingung liefern, unter denen sich allein die folgenden höheren Stufen der Ontogenese bilden können. Ein vielzelliger Organismus kann sich aus der Eizelle nur entwickeln, indem dieselbe durch den Furchungsprozeß in viele Zellen zerlegt wird, ein mehrschichtiger Keim nur dadurch aus dem einschichtigen hervorgehen, daß durch Einstülpung oder Abspaltung eine zweite Schicht aus der ursprünglichen einfachen Zellage entsteht.

Nach der Biogenesistheorie von O. HERTWIG<sup>3)</sup> (1892—1898) ist zwar bereits

<sup>1)</sup> ROUX, W.: Über die bei Vererben von Variationen anzunehmenden Vorgänge. Aufs. üb. Entwicklungsmech. H. 19. Leipzig 1913. Ferner: Prinzipielle Sonderung von Naturgesetz und Regel. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss., Phys.-math. Kl. 1920.

<sup>2)</sup> HERTWIG, O.: Über die Stellung der vergleichenden Entwicklungslehre zur vergleichenden Anatomie, zur Systematik und Deszendenztheorie. Handb. d. vergl. u. exp. Entwicklungslehre Bd. 3. 1906. — HERTWIG, O.: Das biogenetische Grundgesetz nach dem heutigen Stand der Biologie. Intern. Wochenschr. Jg. 7. 1907.

<sup>3)</sup> HERTWIG, O.: Die Zelle und die Gewebe. Jena: Bd. 1. 1892; Bd. 2. 1898. — HERTWIG, O.: Allgemeine Biologie. 6. u. 7. Aufl. Jena 1924. — HERTWIG, O.: Präformation oder Epigenese. Grundzüge einer Entwicklungstheorie der Organismen. Jena 1897.

in der Eizelle durch den „artspezifischen Bau“ festgelegt, zu welchem Artindividuum sie sich entwickeln wird. Ob z. B. aus einem Vogelei ein Huhn oder eine Ente sich entwickelt, hängt allein von der Eizelle ab, muß in ihrem artspezifischem Bau bereits irgendwie präformiert sein (ontogenetisches Kausalgesetz von O. HERTWIG). Jedoch stellt sich O. HERTWIG das Anlagematerial oder Idioplasma nicht so kompliziert gebaut vor wie etwa WEISMANN. Vielmehr erzeugt eben nach O. HERTWIG jede Phase des Entwicklungsprozesses die Determinationsbedingungen zu der folgenden Phase [um eine kurze Formulierung von COHEN-KYSPER<sup>1)</sup> zu gebrauchen], wie denn überhaupt der ganze Entwicklungsprozeß sich als ein Kontinuum darstellt, der nicht mit dem Abschluß der einzelnen Ontogenie beendet, sondern durch die Produktion neuer Keimzellen seine Fortsetzung findet.

Hieraus ergibt sich aber weiter, daß zu einem völligen Verständnis der Ontogenie wie überhaupt aller Lebenserscheinungen die Kenntnis aller früher vorausgegangenen Zustände der lebenden Masse notwendig ist, denn „jede organische Form ist“, wie J. SACHS treffend sagt, „das Resultat einer Geschichte, welche so alt ist wie die organische Welt überhaupt“.

Nun ist aber die Phylogenie ein Prozeß, der, weil er sich zum größten Teil in der Vergangenheit abgespielt hat, überhaupt nicht oder nur zum geringsten Teil, soweit paläontologisches Beweismaterial vorliegt, der exakten wissenschaftlichen Erforschung zugänglich ist. Deshalb muß auch die unter dem Einfluß von HAECKELS biogenetischem Grundgesetz als Ziel der Forschung proklamierte Vermengung ontogenetischer und phylogenetischer Betrachtungsweise abgelehnt werden, so wie sie sich z. B. in einer erst neuerdings von GRÄPER<sup>2)</sup> entwickelten Theorie der Entwicklung findet. Der kausal forschende Entwicklungsmechaniker wird nicht die Forderung WEISMANNs billigen: „Die Ontogenie muß in Übereinstimmung mit der Phylogenie und durch dieselben Prinzipien erklärt werden; er wird sich vielmehr der Meinung A. BRACHETS<sup>3)</sup> anschließen, der in seinem Werk *L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse* sagt:

„On ne peut se contenter des causes historiques, que pour expliquer le passé. Le développement d'un organisme aux dépens d'un œuf est avant tout un phénomène actuelle, qui se passe et se répète constamment sous nos yeux.“

Daß dabei nicht nur eine spezielle Tierart, sondern ein möglichst großes verschiedenartiges embryologisches Material experimentell kausal-analytisch untersucht werden muß, um durch den *Vergleich* zu allgemein gültigen Gesetzmäßigkeiten zu gelangen — eine Forderung, die kürzlich DÜRKEN<sup>4)</sup> noch besonders erhoben hat —, ist für den Biologen ein selbstverständlicher, allerdings gerade in der entwicklungsmechanischen Forschung durch die äußeren Schwierigkeiten der Untersuchungs- und Züchtungsmethoden besonders schwer zu erfüllender Wunsch.

Nachdem wir so einen kurzen Überblick über die hauptsächlichsten Theorien der Ontogenese gewonnen haben, wollen wir uns nunmehr der Besprechung und Analyse der einzelnen für die Entwicklung wichtigen Faktoren zuwenden, um später dann zu den Theorien kritisch Stellung nehmen zu können. Unsere Frage lautet: Welche Faktoren bewirken, daß sich aus einer mittels des artspezifischen Baues zu einer ganz bestimmten Entwicklung prädeterminierten Eizelle durch verschiedene gesetzmäßig aufeinanderfolgende Formzustände ein

<sup>1)</sup> COHEN-KYSPER, A.: Determination und Entwicklung. Zool. Jahrb. Bd. 42. 1925.

<sup>2)</sup> GRÄPER, A.: Anat. Anz. Bd. 58. 1924.

<sup>3)</sup> BRACHET, A.: *L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse*. Enc. scient. Paris 1917.

<sup>4)</sup> DÜRKEN, B.: Vergleichende Entwicklungsmechanik. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 47. 1921.

artgleicher Organismus bildet, der ein System verschiedenartiger, aber nach außen als Einheit funktionierender Zellen und Zellkomplexe (Organe) darstellt? Da die Umweltseinflüsse, unter denen sich der ontogenetische Prozeß vollzieht, in ihrer Bedeutung als realisierende Faktoren in einem besonderen Kapitel (Bd. 16 dieses Handbuchs) besprochen werden, so können wir hier von ihrer Charakteristik absehen. Dagegen müssen wir diejenigen Entwicklungsfaktoren einer Analyse unterziehen, die in allgemeinen Zelleigenschaften begründet sind, so vor allem die Fähigkeit der Eizelle und ihrer Abkömmlinge, Zellverbände zu bilden, zu wachsen, sich durch Teilung zu vermehren, die Form zu ändern und sich zu differenzieren. Als weitere wichtige Entwicklungsfaktoren kommen diejenigen hinzu, die durch den zelligen Verband als solchen bedingt und durch ihn erst geschaffen werden. Wir gruppieren die Besprechung dieser elementaren Entwicklungsfaktoren um die beiden Hauptprobleme der Ontogenie, das Problem der Massenzunahme der lebenden Substanz und dasjenige ihrer stets fortschreitenden Differenzierung.

## **B. Das Problem der Massenzunahme der lebenden Substanz bei der Ontogenie.**

### **1. Der Zusammenschluß der Zellen zum vielzelligen Organismus und seine Ursachen.**

Einer der bedeutungsvollsten Unterschiede zwischen den Einzellern, die stets durch Teilung wieder ihresgleichen hervorbringen, und der Eizelle, aus der der vielzellige Organismus entsteht, ist deren Fähigkeit, Zellen zu produzieren, die sich nicht voneinander trennen, sondern ihren Zusammenhang bewahren. Über die Ursachen, die dieses Zusammenhalten der Zellen bewirken, ist wenig bekannt. Sicherlich begünstigt die das Ei meist umschließende Eihülle (Befruchtungs-, Dotter-, Encystierungsmembran) den Zusammenhalt der Zellen während der Furchung. Denn entfernen wir etwa beim Seeigel diese Dottermembran durch starkes Schütteln, so lösen sich oft die Furchungszellen voneinander. Wichtiger sind aber von den Zellen selber ausgehende, einander anziehende Kräfte. So stellte ROUX<sup>1)</sup> (1896) fest, daß isolierte Furchungszellen des Frosches in einem geeigneten Eiweißmedium einander sich wieder nähern und aneinanderlagern und nannte diese Erscheinung Cytotaxis, wobei Oberflächenspannungsdifferenzen nach RHUMBLER (1899) eine wichtige Rolle spielen<sup>2)</sup>. Häufig scheidet ferner die Furchungszellen eine Art Kittsubstanz aus. Es sei in diesem Zusammenhang z. B. erwähnt, daß die Furchungszellen des Seeigels durch Wärme eine Lockerung ihres Zusammenhaltes erfahren (DRIESCH), ferner in kalkfreiem Meerwasser völlig auseinanderfallen und sich dabei abrunden [HERBST<sup>3)</sup>]. Wahrscheinlich wirkt das Cá auf die die Zellen verbindende Kittsubstanz entsprechend den Erfahrungen der Kolloidchemie verfestigend ein. Fehlen des Cá im Meerwasser bewirkt daher Lockerung des Zusammenhaltes der Zellen. Schließlich wird noch dadurch ein Zusammenschluß der Zellen begünstigt, daß die Teilung häufig nicht eine vollkommene ist, vielmehr die Zellen nach der Teilung durch Zellbrücken und Plasmafäden miteinander in Verbindung bleiben, eine Erscheinung, die bei zahlreichen Epithelien ja allgemein bekannt ist, aber auch schon bei Furchungszellen sich finden soll.

<sup>1)</sup> ROUX, W.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 3. 1896.

<sup>2)</sup> RHUMBLER, L.: Physikal. Zeitschr. Bd. 1. 1899.

<sup>3)</sup> HERBST, C.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 9. 1900.

## 2. Die Vermehrung der Zellzahl.

Ein weiterer grundlegender Faktor für die Entstehung eines *vielzellig*en Organismus ist die Vermehrungsfähigkeit der als Ausgang der Ontogenie dienenden Eizelle und ihrer Abkömmlinge. Diese Vermehrung der Zellenzahl findet auf zwei prinzipiell verschiedene Weisen statt. Einmal wächst die Zelle durch *aktives* Wachstum (ROUX) des Kerns und des Protoplasmas zur doppelten Größe heran und teilt sich darauf in zwei gleiche Hälften. Dieser, eine elementare Lebenseigenschaft darstellende Wachstumsprozeß ist bereits in Bd. 14 dieses Handbuchs besprochen worden; er ist eine der wesentlichsten Quellen der Massenzunahme des Embryos.

Grundlegend von diesem Zellvermehrungsprozeß verschieden ist derjenige, den wir als sog. Furchungsprozeß am Anfang einer jeden Ontogenie beobachten. DRIESCH<sup>1)</sup> (1898) hat besonders darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Eifurchung kein Plasmawachstum stattfindet, vielmehr ein gegebenes Plasmamaterial durch Zerklüftung in zahlreiche, entsprechend kleinere Zellen zerlegt wird. Wir werden im speziellen Teil noch ausführlich auf diesen wichtigen Entwicklungsprozeß eingehen. Hier sei darauf hingewiesen, daß einmal bei dieser Materialzerlegung durch wiederholte Teilungen des räumlich nicht homogenen Plasmas ungleichartige Zellen geschaffen werden, vor allem aber durch die zahlreichen Kernteilungen das am Anfang der Ontogenie bestehende Verhältnis von Kern zu Plasma zugunsten des Kerns sich fortdauernd bis zum Abschluß der Furchung verschiebt. Diese Beobachtung hat MINOT<sup>2)</sup> (1908) zum Ausgang einer interessanten Hypothese gemacht. Er weist darauf hin, daß rasch sich vermehrende jugendliche Zellen stets einen relativ großen Kern und wenig Plasma besitzen, während spezialisierte, mit Berufsfunktionen namentlich im ausgebildeten Organismus betraute Zellen umgekehrt einen relativ kleinen Kern und großen Cytoplasmaleib haben. Hieraus folgert nun MINOT, daß auch die Eizelle eine extrem spezialisierte, gealterte Zelle ist, die durch den Befruchtungsreiz zu neuen Teilungen erst angeregt werden muß und bei dem Furchungsprozeß durch Herstellung einer für das Zellwachstum günstigen Kernplasmarelation sich entdifferenziert, sich gleichsam verjüngt. Aber selbst wenn wir von den weitgehenden Folgerungen MINOTS, die er zum Ausgangspunkt seiner Alterstheorie gemacht hat, absehen, richtig ist wohl, daß am Ende der Furchung die Embryonalzellen eine maximale Kernplasmarelation haben (wobei wir natürlich den Dotter als toten Reservebestandteil nicht zum Cytoplasma dazurechnen dürfen), und daß mit Fortschreiten der Ontogenese dieses Verhältnis sich zugunsten des Protoplasma verschiebt. Diese Beobachtung führt uns zu einem weiteren Faktor für die Massenzunahme des Embryo, zu der Vergrößerung seiner Zellen.

## 3. Das funktionelle Zellwachstum.

Neben der Zellzahlvermehrung spielt für die Massenzunahme des Embryos die allmähliche Vergrößerung seiner ihn aufbauenden Zellen eine wichtige Rolle. Es scheint eine allgemeine Regel zu sein, daß mit Fortschreiten der Ontogenese die Zellen des vielzelligen Organismus an Größe zunehmen. Wenigstens gilt dies für alle Zellen, die eine bestimmte spezifische Funktion im Organismus übernehmen; wir sprechen daher im Gegensatz zum *Teilungswachstum* von einem funktionellen Wachstum, sei es, daß die Zellen lebende Plasmaproducte im Innern abscheiden (Myofibrillen, Neurofibrillen, Sekretgranula), sei es, daß

<sup>1)</sup> DRIESCH, H.: Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 8. 1898.

<sup>2)</sup> MINOT, C.: Age, Groth and Death. New York: Putnams 1908.

sie durch „Fremdassimilation“ (ROUX) Reservestoffe wie Fett, Glykogen, Dotter speichern. Meist bleibt dabei die Kerngröße unverändert, oder sie verändert nur wenig ihr Volumen bzw. ihre Oberfläche. So stellte BEREZOWSKI<sup>1)</sup> bei neugeborenen Mäusen mit zunehmendem Alter von 10 Tagen auf 5 Monate eine Vergrößerung der Zelloberfläche von Darmepithelien von 70 auf 109, der Kernoberfläche von 15,4 auf 17 Einheiten fest, woraus er eine Kern-Zellrelation von 4,5 bei den 10 Tage alten, von 6,4 bei den 5 Monate alten Mäusen berechnet.

HEIBERG<sup>2)</sup> fand eine Größenzunahme der Leberzellen von  $5,9 \mu$  auf  $8,2 \mu$  im Durchmesser, der Pankreaszellen von  $5 \mu$  auf  $5,75 \mu$ , als er neugeborene Ratten mit ausgewachsenen Tieren desselben Wurfes miteinander verglich. Die Abb. 384a u. b, die bei gleicher Vergrößerung Leberzellen von 14 und 47 Tage alten Froschlarven wiedergeben, zeigen ebenfalls deutlich die erhebliche Volumenzunahme namentlich des Zelleibes, während der Kern nur eine geringe Vergrößerung erfahren hat.

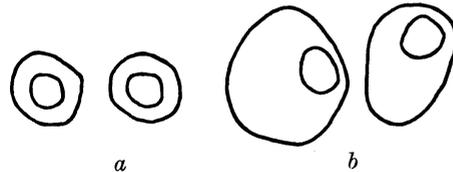


Abb. 384. Leberzelle bei gleicher Vergrößerung (Original). a einer 14 Tage alten Froschlarve nach dem Ausschlüpfen aus den Hüllen. b einer 47 Tage alten Froschlarve nach reichlicher Nahrungsaufnahme. (Nach G. HERTWIG.)

MOPURGO<sup>3)</sup>, der das Wachstum der Musculi radiales bei der Ratte untersuchte, fand, daß auf jungen Entwicklungsstadien eine Vermehrung der Faserzahl stattfindet, während das spätere Wachstum durch Vergrößerung der Elemente bestritten wird.

Alter	Anzahl der Fasern in einem Muskel	Anzahl der Kerne pro cmm Muskel	Muskelquerschnitt in qmm (37 mal vergr.).
Neugeboren . . . . .	5919	570	552
15 Tage . . . . .	7252	357	868
1 Monat . . . . .	7625	139	2766
Erwachsen . . . . .	8014	37	11 817

Weitere allgemein bekannte Beispiele für eine gewaltige Massenzunahme, namentlich des Cytoplasmas, sind die Nervenzellen und die tierischen Eizellen. Aus den soeben angeführten Beobachtungen geht schon hervor, daß Teilungswachstum und funktionelles Wachstum der Zelle in einem gewissen Gegensatz zueinander stehen. Rasch durch Teilung sich vermehrende Zellen bewahren im allgemeinen mehr ihren embryonalen Charakter, d. h. sie sind relativ klein an Masse und noch undifferenziert; ausdifferenzierte Zellen sind entweder gar nicht, wie die Nervenzellen, oder nur noch in geringem Maße teilungsfähig.

#### 4. Die Bildung von intercellulären Plasmaprodukten.

Eine sehr wichtige Quelle des embryonalen Wachstums stellt schließlich noch die Bildung und die Vermehrung der intercellulären Substanzen dar, denen als geformten, meist faserig differenzierten und ungeformten flüssigen Zellprodukten eine wichtig mechanische Aufgabe im Organisationsplan des vielzelligen Organismus zukommt. Namentlich in den Anfangsstadien der Entwicklung ist das Wasser, das meist *intercellulär*, selten nur wie in den Chordazellen *intra-*

<sup>1)</sup> BEREZOWSKI: Arch. f. Zellforsch. Bd. 5. 1910.

<sup>2)</sup> HEIBERG, K. A.: Anat. Anz. Bd. 31. 1907.

<sup>3)</sup> MOPURGO: Anat. Anz. 1899.

cellulär gespeichert wird, von besonderer Bedeutung für das zu dieser Zeit besonders intensive Wachstum des Embryos und seine stabile Gestaltung, indem das weiche plastische Zellmaterial durch den Turgordruck, den die in Hohlräume, z. B. das Blastocoel, eingeschlossene intercellulare Flüssigkeit entwickelt, seine elastische Spannung und Resistenz und damit seine Widerstandsfähigkeit gegen äußere mechanische Beanspruchung erhält. Später erst erfolgt die Bildung fester Stützsubstanzen, wie der Knorpel und Knochen; dann sinkt der Turgordruck der übrigen nicht mechanischen Gewebe und der Wassergehalt des gesamten Organismus nach erreichtem Maximum allmählich wieder ab [A. SCHAPER<sup>1)</sup>].

### 5. Die Beziehungen zwischen Zellenzahl, Zellengröße und definitiver Körpergröße des ausgewachsenen Individuums.

Nachdem wir die einzelnen Faktoren der Massenzunahme bei der Ontogenie kennengelernt haben, müssen wir noch die Frage erörtern, ob bestimmte Beziehungen bestehen zwischen Zellengröße, Zellenzahl und definitiver Körpergröße nach vollendetem Wachstum.

Bei einer Reihe von Tieren erlischt die Vermehrungsfähigkeit der Zellen schon sehr frühzeitig; ihr weiteres, oft sehr beträchtliches Körperwachstum erfolgt dann ausschließlich durch Zellvergrößerung. So beschreibt O. HARTMANN<sup>2)</sup>, daß selbst bei geschlechtsreifen Cladoceren ein erhebliches Weiterwachstum des Individuums noch möglich ist, allein durch Volumenzunahme der Zellen, ohne daß eine Vermehrung derselben stattfindet, so daß bei diesen Tieren also nur gleich *alte* Tiere gleich *große* Zellen besitzen. Gerade bei den Tieren, bei denen der Zellvermehrungsprozeß frühzeitig zum Stillstand kommt, finden wir häufig die Erscheinung der sog. Zellkonstanz (Eutelie). Namentlich MARTINI hat auf diese Tatsache die Aufmerksamkeit hingelenkt<sup>3)</sup>. „Es sind Tiere bekannt, deren Körper nur aus konstanten Zellen, d. h. stets aus genau der gleichen Zahl von Zellen und Kernen in genau der gleichen Ausbildung und Anordnung aufgebaut sind (KRATZER Eorrrhyndus, Hydatina), andere, in denen die Mehrzahl der Organe solchen Aufbau zeigt, während in anderen Organen eine nicht konstante Anzahl von Zellen vorkommt (Nematoden).“ „Diese Zellkonstanzerscheinungen gehen weit über die Artgrenzen hinaus. Verwandte Arten können in den konstantzelligen Organen sehr weitgehend Zelle für Zelle übereinstimmen. Unterschiede im Bau der Organe beruhen dann auf verschiedener Ausgestaltung der gleichen Zellen. Die zellkonstanten Organe regenerieren nicht.“

Von diesen extrem zellkonstanten Tieren gibt es nun eine Reihe von Übergängen, wo nur einige Organe Zellzahlkonstanz aufweisen, zu solchen, wo sich, wie bei der Mehrzahl der Tiere und wohl allen Pflanzen, eine solche überhaupt nicht findet. Hier spielen sich meist zeitlebens Zellvermehrungsprozesse ab, allerdings z. B. bei den Wirbeltieren nicht gleichmäßig in allen Organen, so erlischt die Zellvermehrung schon relativ frühzeitig im Zentralnervensystem. Die definitive Körpergröße ist hier nicht durch die Zellgröße, sondern durch die Zellenzahl bestimmt. So fanden DRIESCH<sup>4)</sup>, RABL<sup>5)</sup>, BOVERI<sup>6)</sup> und CONKLIN<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> SCHAPER, A.: Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 14. 1902.

<sup>2)</sup> HARTMANN, O.: Arch. f. Zellforsch. 1919 u. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 44. 1918.

<sup>3)</sup> MARTINI, E.: Verhandl. d. anat. Ges., 22. Versamml. 1908. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 70. 1923 (ausführl. Literatur!).

<sup>4)</sup> DRIESCH: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 10. 1900.

<sup>5)</sup> RABL, K.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 67. 1899.

<sup>6)</sup> BOVERI: Zellstudien. V. G. Fischer 1905, u. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 39.

<sup>7)</sup> CONKLIN: Journ. of morphol. Bd. 23. 1912; u. Journ. of exp. zool. Bd. 12. 1912.

übereinstimmend an verschiedenen Objekten, daß bei kleinen und großen Individuen derselben Spezies nicht die Zellgröße, sondern die Zellzahl verschieden ist. (Satz von der fixierten Zellengröße und der variablen Zellenzahl.) Das gleiche gilt auch, wenigstens bei Säugetieren, für Angehörige verschiedener Arten. So unterscheiden sich z. B. Maus und Elefant, zwei in bezug auf ihre Körpergröße extrem unterschiedliche Säuger, nicht durch die Größe, sondern allein durch die Zahl der Zellen. Eine Ausnahme machen nur die Ganglienzellen, namentlich die motorischen Vorderhornganglienzellen des Rückenmarkes, die beim Elefanten entsprechend der größeren Länge ihres Achsenzylinders ganz erheblich voluminöser sind als diejenigen der Maus [J. HARDESTY<sup>1)</sup>], und nach LEVI<sup>2)</sup> auch die Muskelzellen bzw. quergestreiften Muskelfasern, schließlich nach K. RABL die Linsenfasern.

Erst nach Abschluß des Manuskriptes erschien ein sehr ausführliches Referat von G. LEVI<sup>3)</sup> über Wachstum und Körpergröße. Neben eingehenden Angaben über Zellengröße und -zahl, Körpergröße und Wachstum sind von besonderem Interesse die Ausführungen über die Zahl und Größe der die einzelnen Organe aufbauenden Histiomeren, wie z. B. der Läppchen bei der Leber, der secernierenden Endstücke der Speicheldrüsen, der Harnkanälchen und Glomeruli bei der Niere. „Die Tubuli und Alveoli vieler Drüsen (Speicheldrüsen, Pankreas) haben gleiche Größe bei großen und kleinen Tieren, weil sie während der ganzen Wachstumsperiode an ihren Extremitäten (Vegetationspunkten) sich teilen; da diese Fähigkeit, sich zu teilen, bis zum Schluß des Wachstums nicht erschöpft ist, so ist die strukturelle Grundlage des Wachstums dieser Drüsen stets eine Zunahme der Zahl, wie eine Zunahme der Größe der Tubuli. Daher ist bei Tieren verschiedener Größe die Zahl und nicht der Volumen der Endalveolen dieser Drüsen verschieden.“

„Der Teil der harnführenden Tubuli, welche sich aus den Nierenblasten bilden, ist dagegen nicht teilbar. Solange an der Peripherie der Niere eine gewisse Menge von undifferenziertem Blastem bleibt, bilden sich neue Generationen von Kanälchen um so zahlreicher, je größer das Tier. Aber wenn das Blastem erschöpft ist, was rasch genug geschieht, so hängt die dimensionale Zunahme der Niere nur von einer Zunahme an Länge, nicht an Durchmesser der einzelnen Tubuli ab, welche proportional ist der Größe des Organismus des Individuums; das gleiche gilt für die Glomeruli. Daher ist bei der Niere der Durchmesser der harnführende Tubuli bei großen und kleinen Tieren gleich, nicht aber die Länge, welche wie das Volumen der Glomeruli proportional ist der Größe des Körpers.“

Die Wachstumsenergie der Zellen bzw. die Faktoren, die die Vermehrung der Zellen und Organe im vielzelligen Organismus regeln, wie die Drüsen mit innerer Sekretion (vgl. Bd. 16), sind teils idioplasmatisch fixiert (Gene für „Wüchsigkeit“), teils durch äußere Umweltfaktoren beeinflusst (vgl. Bd. 16). Auch die Größe des Kernapparats spielt eine wesentliche Rolle; ein gegen die Norm verdoppelter, tetraploider Kern des Eies ruft Riesenwuchs hervor [bei *Oenothera gigas*, GATES<sup>4)</sup>], bei der Tomate, WINKLER<sup>5)</sup>], andererseits führt ein haploider Chromosomenbestand der Embryonalzellen zu Zwergenwuchs [G. HERTWIG<sup>6)</sup>, BALTZER<sup>7)</sup>].

<sup>1)</sup> HARDESTY, J.: Journ. of comp. neurol. Bd. 12.

<sup>2)</sup> LEVI, G.: Arch. ital. di anat. et di neurol. Bd. 5. 1906.

<sup>3)</sup> LEVI, G.: Wachstum und Körpergröße. Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 26. 1925. (Mit ausführl. Literaturangaben.)

<sup>4)</sup> GATES: Biol. Zentralbl. Bd. 33. 1913.

<sup>5)</sup> WINKLER: Zeitschr. f. Botanik Jg. 8. 1916.

<sup>6)</sup> HERTWIG, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 81. 1913.

<sup>7)</sup> BALTZER: Verhandl. d. Schweiz. naturforsch. Ges. 1920.



Wenn wir von den soeben genannten Ausnahmen, der Kernreduktionsteilung und den inäqualen Plasmafurchungsteilungen absehen, so ist der Vorgang der Zelldifferenzierung aber nicht an die Zellteilung geknüpft, spielt sich vielmehr in der Zeit zwischen den Zellteilungen ab. Namentlich das schon besprochene sog. funktionelle Wachstum spielt hier eine wichtige Rolle. Durch

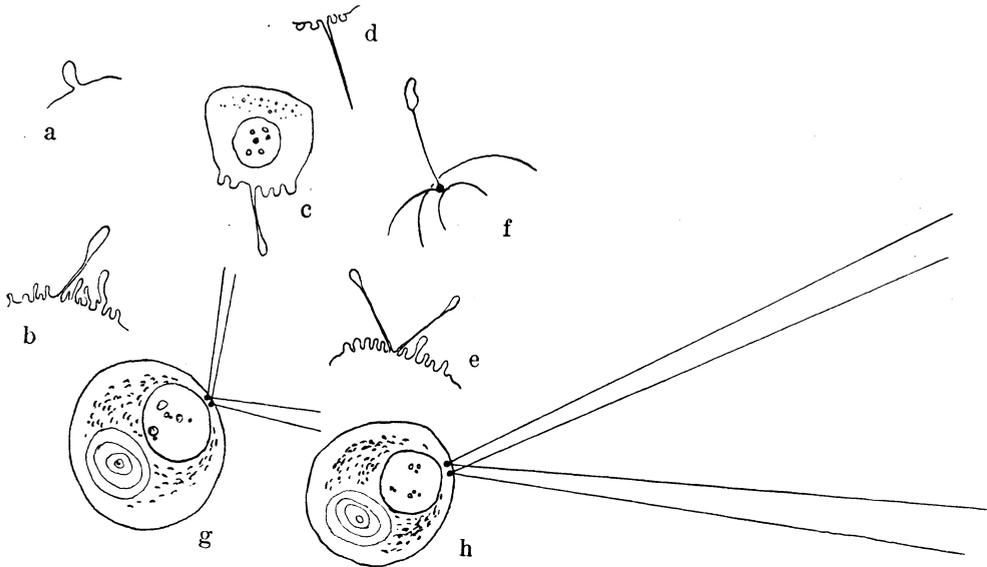


Abb. 386. Entwicklung der Samenfäden eines Schmetterlings. Deckglaskultur nach GOLDSCHMIDT. (Arch. f. Zellforsch. 1917.) Die Spermien liefernden Zellen bedecken sich an dieser einen Oberfläche mit zottenartigen Pseudopodien (a, b); von dieser wächst eine aus und wird sehr dünn mit einer Anschwellung am Ende (c, d). Daraus entsteht der Schwanz des Spermiums. Dann entsteht noch eine zweite Geißel (e, f). Die Geißeln sind mit den Zentren verbunden, jede teilt sich noch einmal (g, h). Bei den zwei Reifeteilungen werden die vier Geißeln auf die vier Samenfäden verteilt. (Aus PETERSEN: Histologie 1922.)

Speicherung bzw. Produktion quantitativ und qualitativ verschiedener Plasma- produkte können so Zellen gleicher Abstammung zum mindesten morphologisch sehr verschieden voneinander werden. Ein anderes Mittel zur Zelldifferenzierung sind Formveränderungen mehr aktiver Art, bei denen die Zellen amöboide Fortsätze ausbilden, namentlich wenn dieselben in einer bevorzugten Richtung entwickelt und dann als solche in ihrer Form fixiert werden. Als Beispiele sind die auswachsenden Neuriten der Neuroblasten (Abb. 385), die Geißelfäden der Flimmerzellen, die Schwanzfäden der Spermien (Abb. 386) zu nennen.

## 2. Die Folgen der Zelldifferenzierung für den wachsenden vielzelligen Organismus.

*Ungleiches Wachstum, Faltungsprozesse, Auswandern von Zellen aus dem epithelialen Verbände.*

*Die Bildung von Teilsystemen.*

Die Folgen der Zelldifferenzierung für den werdenden Organismus sind sehr mannigfaltige und bedeutungsvolle für die Formbildung. Ungleiche embryonale Zellen werden ein ungleiches Teilungs- und funktionelles Wachstum aufweisen. Dieses ungleiche Wachstum — mag es nun auf dem ungleichmäßigen

funktionellen einzelner Zellen in ihren verschiedenen Raumdimensionen beruhen oder auf verschieden raschem Teilungswachstum einer Anzahl von Zellen, von denen die einen langsam, die andern rasch sich vermehren — hat aber, wie die deskriptive Entwicklungslehre an zahlreichen Beispielen zeigt, Faltungsprozesse an ursprünglich flachen Epithellamellen zur Folge, die je nach der Richtung als Ein- oder Ausstülpungen bezeichnet werden, je nach der Form und Ausdehnung der ungleich wachsenden Zellbezirke zur Bildung von Zotten und Drüsen-schläuchen, von Bläschen und Röhren (Nervenrohr, Darmrohr) führt (vgl. den spez. Teil: Keimblattbildung).

Lockert sich der epitheliale Zusammenhang, so werden die ungleichmäßig wachsenden Zellen aus dem epithelialen Verbande herausgedrängt und bilden das Mesenchym- oder Zwischengewebe, indem sie amöboide Fortsätze entwickeln und in die Zwischenräume der epithelialen Keimblätter hineinwandern. Die Richtung dieser Wanderung wird offenbar durch Reize, vielleicht chemischer Natur, die von bestimmten Zellen der Keimblätter ausgehen, beeinflußt. Wenigstens haben Versuche von DRIESCH gezeigt, daß die Mesenchymzellen der Seeigelblastula, die durch Schütteln im Blastocöl verstreut wurden, sich doch wieder an bestimmten, der Norm entsprechenden Stellen ansammelten. Als weiteres Beispiel für das in bestimmter Richtung erfolgende Wandern von Zellen seien die Pigmentzellen des Dottersackes bei Fischen angeführt, die zuerst diffus verstreut liegen, später aber sich dicht an die Capillaren anlagern (LOEB). Das Auswandern von Zellen spielt für die Entwicklung des vielzelligen Organismus eine wichtige Rolle; es sei nur auf das Auswandern der Myoblasten in die Extremitätenanlagen und das Auswachsen der Nervenzellfortsätze mit den sie begleitenden SCHWANNschen Zellen hingewiesen. Es ist zur Zeit außerordentlich schwierig, wenn nicht unmöglich, die Zellverschiebungen, die während der Entwicklung stattfinden, in ihrem Ablauf zu verfolgen; eine kausale Erklärung steht noch aus. Transplantationsversuche von VOGT<sup>1)</sup> mit vital gefärbtem Zellmaterial, von SPEMANN<sup>2)</sup> und MANGOLD mit artfremden, durch verschiedene Pigmentierung von den Wirtszellen ausgezeichneten Transplantaten, von G. HERTWIG<sup>3)</sup> mit haploidkernigem Zellmaterial auf normalkernige Keime versprechen, die noch großen Lücken unserer Erkenntnis in rein formaler Beziehung allmählich auszufüllen.

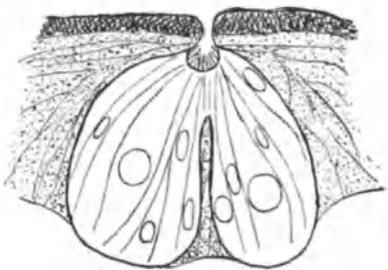


Abb. 387. Verdoppelung einer Geschmacksknospe aus der Papilla foliata des Kaninchens. Nach HEIDENHAIN. 1914. (Aus PETERSEN: Histologie 1922.)

Von großer Bedeutung ist aber, daß bei den genannten formbildenden Prozessen Gruppen von Zellen, Zellkomplexe entstehen, die, wie die weitere Entwicklung zeigt, neue, den einzelnen Zellen übergeordnete Entwicklungseinheiten darstellen. Denn die einzelnen Zellen eines

solchen Zellkomplexes sind als Mitglieder dieses Entwicklungssystems in ihrem Schicksal von diesem abhängig und bestimmt. Im unentwickelten Zustand sind diese Systeme teilbar und weitgehend in bezug auf ihre Totalität regulations-

<sup>1)</sup> VOGT, W.: Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München 1923; ferner Verhandl. d. anat. Ges. 1923 u. 1925. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 106. 1926.

<sup>2)</sup> SPEMANN, H.: Die Erzeugung tierischer Chimären durch heteropl. embryonale Transplantation. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 48. 1921.

<sup>3)</sup> HERTWIG, G.: Die Verpflanzung haploidkerniger Zellen, eine neue Methode embryonaler Transplantation. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 105. 1925.

fähig (sog. harmonisch äquipotentielle Systeme von DRIESCH); aber auch im ausgebildeten voll entwickelten Zustand besitzen sie häufig noch volle Teilungsfähigkeit; HEIDENHAIN bezeichnet sie deshalb als Teilkörpersysteme oder Histiomere. Drüenschläuche, Darmzotten, Zungenpapillen, Haare, Geschmacksknospen sind solche Histiomere im Sinne HEIDENHAINS, die sich durch Teilung, wie HEIDENHAIN gezeigt hat, vermehren können (Abb. 387). HEIDENHAIN baut auf diese Beobachtungen seine Teilkörpertheorie auf, die den Hauptbestandteil seiner Theorie der tierischen Formbildung bildet. Wir werden auf diese Theorie noch zurückkommen, wenn wir uns nunmehr der Frage nach den Ursachen der Zelldifferenzierung bei der Ontogenese zuwenden.

### 3. Das Problem der Schicksalsbestimmung der Zellen (Determination) während der Ontogenese.

Um dies Problem, das im Mittelpunkt der entwicklungsmechanischen Forschung steht, zu erörtern, ist es notwendig, einige Begriffsbestimmungen kennenzulernen, um deren Aufstellung sich vor allem ROUX<sup>1)</sup> und DRIESCH ein großes Verdienst erworben haben; sie spielen in der entwicklungsmechanischen Literatur eine große Rolle.

Unter Potenz oder entwicklungsmechanischem Vermögen der Zellen verstehen wir alle ihre aktuellen und virtuellen (latenten) Fähigkeiten zu eigenen Leistungen, die durch ihren besonderen Bau, den Potenzapparat (PETERSEN) gegeben sind. Es ist zweckmäßig, an dem Potenz- oder Anlageapparat eine Kern- und Plasmakomponente zu unterscheiden, entsprechend der verschiedenen Bedeutung, die diesen beiden Teilsystemen im Leben der Zelle zukommt (vgl. Bd. I dieses Handbuches).

Der Begriff „Gesamtvermögen einer Zelle“ (potentialité totale, BRACHET), prospektive Potenz (DRIESCH), gibt uns also an, was aus ihr unter dem Einfluß realisierender Außenfaktoren alles werden kann; er beschäftigt sich mit dem möglichen Schicksal der Zelle und ihrer Abkömmlinge und ist genau so eine Abstraktion wie der Begriff „Genotypus“ der Vererbungslehre, mit dem er sich in Parallele setzen läßt [PETERSEN<sup>2)</sup>]. Das tatsächliche sichtbare Endresultat, ein Spezialfall unter vielen möglichen, bedingt durch den Genotypus und die realisierenden Außenfaktoren, nennt der Genetiker den Phänotypus, das reelle Erscheinungsbild. Mit ihm ist in Parallele zu setzen der entwicklungsmechanische Begriff der prospektiven Bedeutung (DRIESCH), die potentialité réelle, das wirkliche Schicksal eines Keimteiles in morphogenetischer Beziehung, ebenfalls ein Spezialfall (Normalfall) unter vielen möglichen, wie wir jetzt wissen.

Den Vorgang der Schicksalsbestimmung, der also für die prospektive Bedeutung entscheidend ist, nennen wir Determination, den meist der Beobachtung zugänglichen Erfolg derselben Differenzierung.

Folgende Fragen können wir formulieren:

1. Wie sind diese Zelldifferenzen zu beurteilen? Sind die Unterschiede, die sich im Verlauf der Ontogenese an den einzelnen Zellen des vielzelligen Organismus herausbilden, reversibel oder irreversibel, betreffen die Veränderungen den ganzen Potenzapparat oder nur seine plasmatische Komponente; sind sie phänotypisch oder genotypisch?

2. Wodurch sind sie verursacht? Sind die sich entwickelnden Unterschiede bereits der Anlage nach genotypisch in der Keimzelle präformiert, sind ferner auch die Ursachen für ihre Entstehung in den Systembedingungen der Eizelle

1) ROUX, W.: Terminologie der Entwicklungsmechanik. Leipzig 1912.

2) PETERSEN, H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. Bergmann 1922.

als solche bereits enthalten oder nicht, wieweit beruht also ihre Entwicklung auf Präformation oder Epigenese?

Zur Beantwortung dieser Fragen sind sehr verschiedene Theorien aufgestellt worden, mit deren Grundzügen wir uns zunächst vertraut machen müssen, um später dann ihre Berechtigung an Hand des experimentellen Tatsachenmaterials zu prüfen.

Wie an anderer Stelle (Bd. I dieses Handbuches) gezeigt worden ist, sprechen gute Gründe dafür, daß der Zellkern dasjenige Organ ist, das die Differenzierung der Zelle auslöst und leitet. Eine ungleiche Differenzierung von zwei Zellen gleicher Abstammung, so wie sie in der Ontogenie häufig stattfindet, könnte sich also ergeben: 1. wenn die Kerne durch den Teilungsakt ungleich geworden sind; 2. wenn die Kerne zwar gleich, aber das Zellplasma als das unmittelbare Milieu, indem die Kerne sich auszuwirken haben, infolge inäqualer Plasmateilung verschieden geworden ist; 3. wenn Kern und Plasma gleich sind, aber die beiden Zellen unter ungleichen äußeren Bedingungen leben, die ihrerseits das Plasma und evtl. auch den Kern beeinflussen. Diese drei theoretisch möglichen Ansichten haben ihre Verteidiger und Anhänger gefunden.

### a) Die Keimplasmatheorie.

Die erste Hypothese, idioplasmatisch ungleiche Kerne als Ursache verschiedenartiger Zelldifferenzierung, hat WEISMANN zum Ausgangspunkt seiner Theorie vom Keimplasma gemacht. In dieser berühmt gewordenen Theorie vertritt er den extremen Standpunkt, daß eine embryonale Zelle im vielzelligen Organismus deshalb zu einer Muskelzelle, eine andere zu einer Drüsen- oder Nervenzelle wird, weil sie in ihrem Kernapparat die jeweiligen Determinanten und nur diese, nicht andere besitzt, die sie zu dieser speziellen Leistung befähigen. Das gleiche gilt in noch höherem Grade für bestimmte Zellkomplexe, von denen der eine etwa nur die Determinanten zur Augen-, der andere zur Gehörorganbildung besitzt und deshalb dieses spezielle Organ aus sich hervorgehen läßt. Die Eizelle enthält nach dieser Lehre natürlich alle Determinanten für die gesamte Ontogenie in ihrem Kern, desgleichen auch diejenigen Tochterzellen, die die Fortpflanzungszellen für die nächste Generation bilden und auf einer besonderen Keimbahn das Vollidioplasma durch erbgleiche Kernteilung erhalten. Alle übrigen Zellen, die bei der Ontogenie entstehen, erhalten dagegen durch erbungleiche Kernteilung nur diejenigen Determinanten, die sie für ihre jeweilige Funktion als Somazellen brauchen. Die letzte Ursache zur Zell- und Organdifferenzierung des vielzelligen Organismus ist nach WEISMANN ein äußerst präzise arbeitender Teilungs- und Sortierungsmechanismus, der die einzelnen, verschiedenen Determinanten bei der Ontogenie stets an die richtige Stelle bringt, wo sie zur normalen Entwicklung nötig sind. Als solchen hierfür geeigneten Mechanismus sprach WEISMANN die Mitose an, mußte aber außerdem noch die Hilfsannahme machen, daß das Keimplasma mit seinen Determinanten eine ganz bestimmte räumliche Architektur besitzt; der Eikern also ein kunstvolles Mosaik zahlreicher, gesetzmäßig zueinander gelagerter Teilchen, den Determinanten darstellt. Denn nur wenn in den Chromosomen vor ihrer Längsspaltung verschiedenartige Determinanten (Gene) der *Quere* nach nebeneinanderliegen, läßt sich die theoretisch geforderte ungleiche Verteilung der Determinanten mit den morphologisch beobachteten Erscheinungen der Kernsegmentierung einigermaßen in Einklang bringen. Zusammenfassend läßt sich die WEISMANNsche Keimplasmatheorie als eine extrem präformistische bezeichnen, da sowohl die Anlagen wie auch die Ursachen für ihre Entfaltung in der Eizelle als solche durch die kunstvolle Architektur der Determinanten gegeben sind. Der Zell-

teilungsprozeß dient nur als Realisationsfaktor, denn er schafft keinerlei neue, selber differenzierend wirkende Systembedingungen, alles ist schon in der Eizelle präformiert.

### b) Die Theorie der organbildenden Substanzen.

Die zweite Hypothese, die wir nunmehr besprechen müssen, erblickt in der ungleichartigen Plasmabeschaffenheit der Eizelle die Hauptursache der Zelldifferenzierung und Organdeterminierung. Nach C. RABL<sup>1)</sup> ist es die Hauptaufgabe der Entwicklungsgeschichte unserer Tage, „die Organe und Organanlagen des Embryo auf bestimmte Furchungszellen (Urzellen) zurückzuführen“, von den Amerikanern als Cell-lineage-Forschung bezeichnet, „und weiterhin die in den verschiedenen Furchungszellen enthaltenen, zur Bildung jener Organanlagen notwendigen Substanzen auf bestimmte und bestimmte lokalisierte Teile des Eiplasmas zurückzuverfolgen“. Die Anhänger dieser Lehre, die vor allem an die Namen HIS<sup>2)</sup>, RABL<sup>3)</sup>, CONKLIN<sup>4)</sup>, WILSON<sup>5)</sup>, LILLIE<sup>6)</sup> geknüpft ist, schreiben also der Eizelle einen äußerst komplizierten Bau ihres Zelleibes zu, durch den die einzelnen Regionen des zukünftigen Embryo bereits bis in alle Einzelheiten determiniert sind. So besitzen nach dieser Auffassung die Eier der bilateral symmetrischen Tiere bereits vor Beginn der Furchung eine ebenfalls bilateral symmetrische Anordnung „organbildender Substanzen“, die bei dem Furchungsprozeß mehr oder minder passiv durch inäquale Plasmateilungen auf die Furchungszellen verteilt werden und diese dann durch den Besitz eben dieser determinierenden Substanzen befähigen, ganz bestimmte Organe zu produzieren.

Von ihren Anhängern wird diese Theorie als die Theorie der „organbildenden Substanzen“ bezeichnet, sie widerspricht nach der Meinung von CONKLIN und RABL der Kernidioplasmatheorie von O. HERTWIG und STRASBURGER, nach der der Kern die Zelldifferenzierungsvorgänge bestimmt. Doch ist der Widerspruch nur ein scheinbarer; denn die sog. organbildenden Substanzen können von sich aus kein einziges Organ bilden, wie besonders deutlich Experimente an Seeigel- und Amphibieneiern von BOVERI<sup>7)</sup> und G. und P. HERTWIG<sup>8)</sup> zeigen.

Besamt man nämlich entkernte Seeigel- oder Amphibieneier mit artfremdem Sperma, so geht der Furchungsprozeß ganz normal bis zu seinem Ende, die Blastulae mit ihrem artfremden Kernapparat vermögen aber trotz ihres normalen Gehaltes an „organbildenden Substanzen“ nicht einmal einen Urmund zu bilden, gehen vielmehr stets im Anfang der Gastrulation zugrunde. Der Sachverhalt ist also folgender: Nur Zellen mit einem Kernapparat, der zu dem Eiplasma harmoniert, sind imstande, Organe zu bilden, die „organbildenden Substanzen“ lösen nur bestimmte Differenzierungen aus, wahrscheinlich indem sie im Kern lokalisierte Fermente aktivieren (vgl. Bd. I dieses Handbuchs).

<sup>1)</sup> RABL, C.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 88. 1915.

<sup>2)</sup> HIS, W.: Unsere Körperform. Leipzig 1874.

<sup>3)</sup> RABL, C.: Über organbildende Substanzen und ihre Bedeutung für die Vererbung. Leipzig 1906.

<sup>4)</sup> CONKLIN, G.: Organ forming substances in the eggs of ascidians. Biol. bull. Bd. 8. 1905; ferner Journ. of exp. zool. Bd. 2. 1905.

<sup>5)</sup> WILSON, E. B.: On cleavage and mosaik work. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 3. 1896; ferner ebenda Bd. 16. 1903.

<sup>6)</sup> LILLIE, F. R.: Journ. of exp. zool. Bd. 3. 1906.

<sup>7)</sup> BOVERI, TH.: Zwei Fehlerquellen bei Merogonieversuchen und die Entwicklungsfähigkeit merogon. Seeigelbastarde. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 44. 1918.

<sup>8)</sup> HERTWIG, G.: Die Bedeutung des Kerns für das Wachstum und die Differenzierung der Zelle. Verhandl. d. anat. Ges. 1922. — HERTWIG, PAULA: Bastardierung und Entwicklung von Amphibieneiern ohne mütterliches Kernmaterial. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 27. 1922; ferner Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1924.

Weiterhin hat O. HERTWIG darauf hingewiesen, daß die sog. organbildenden Substanzen schon aus dem Grunde gar kein Idioplasma sein können, weil sie gar keine Dauersubstanzen darstellen, die sich etwa in einer Keimbahn vom Ei auf die nächste Generation von Fortpflanzungszellen konstant erhalten; sie werden vielmehr erst während des Eiwachstums unter dem Einfluß des Eikerns neugebildet. Selbst wenn also die Theorie der organbildenden Stoffe alle Tatsachen der Ontogenese vom reifen befruchteten Ei ab erklärte, das Rätsel, das sich in jeder Generation vom Oogonienstadium bis zur reifen Eizelle während der Ovogenese wiederholt, also auch einen wesentlichen Teil des cyclischen Entwicklungsprozesses bildet, läßt sie ungelöst, wie sich die Bildung dieser kunstvollen Plasmaarchitektur vollzieht.

Aber auch sonst steht die Theorie der organbildenden Substanzen nicht in Einklang mit vielen Ergebnissen der experimentellen Entwicklungslehre. Sie ist ja genau wie WEISMANN'S Keimplasmalehre eine extrem präformistische Theorie. Ein kunstvoller Bau, ein Mosaik von im Kern (WEISMANN) bzw. im Eiplasma (RABL) gesetzmäßig gelagerten Determinanten wird durch den Furchungsprozeß so aufgeteilt, daß jeder Determinant an die richtige Stelle der Blastula zu liegen kommt. Von dieser normalen Verteilung hängt der regelrechte Verlauf der weiteren Entwicklung durchaus ab. Der Entwicklungsprozeß ist also ein streng determinierter. Mit diesen Folgerungen, zu denen wir bei konsequenter Durchführung beider Präformationstheorien gezwungen werden, stehen aber im Widerspruch sowohl Versuche, bei denen bestimmte Eibezirke vor oder während der Furchung entfernt wurden, wie solche, bei denen der Furchungsprozeß in seinem Ablauf stark abgeändert wurde und wo trotzdem nicht etwa Defektlarven, sondern ganze normalgebildete Embryonen entstanden.

So hat zuerst DRIESCH<sup>1)</sup> am Seeigeli gezeigt, daß sich aus Eibruchstücken bzw. isolierten Furchungszellen normalgebildete Larven entwickeln; ähnliche Ergebnisse zeitigten die gleichen Experimente an den Eiern von Coelenteraten [ZOJA<sup>2)</sup>], von Ascidien [CHABRY<sup>3)</sup>, DRIESCH, CRAMPTON<sup>4)</sup>] und Amphioxus (WILSON).

Preßt man Froscheier [O. HERTWIG<sup>5)</sup>, MORGAN<sup>6)</sup>] und Seeigeleier [DRIESCH<sup>7)</sup>] zwischen zwei Glasplatten, so wird der Furchungsprozeß in seinem Ablauf stark gestört und es entstehen ganz atypische Furchungsstadien. Trotzdem entwickeln sich aber aus diesen ganz abnorm gefurchten Eiern normale Embryonen. Das Regulationsvermögen, das sich in diesen Versuchen ausspricht, ist weder mit der Keimplasmatheorie noch mit der Lehre von der ausschließlichen Bedeutung der „organbildenden Substanzen“ für die Organ- und Zelldifferenzierung vereinbar. Besser wird diesen Tatsachen die dritte Möglichkeit gerecht, die vorhin (S. 1016) in dem zell-determinierenden und -differenzierenden Einfluß der Umweltfaktoren erblickt wurde. Als Vertreter dieser Anschauung sind DRIESCH und vor allem O. HERTWIG zu nennen, der auf diesen Grundgedanken seine Theorie der Biogenesis aufgebaut hat.

<sup>1)</sup> DRIESCH, H.: *Entwicklungsmech. Studien. I—IV. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 53. 1892; Bd. 55. 1893.*

<sup>2)</sup> ZOJA, R.: *Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 1 u. 2. 1895.*

<sup>3)</sup> CHABRY, L.: *Embryol. norm. et tératologique des ascidies. Thèse, Faculté des sciences de Paris 1887.*

<sup>4)</sup> CRAMPTON: *The ascidian half-embryo. Ann. of the New York acad. of sciences Bd. 10. 1897; ferner Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 3. 1896.*

<sup>5)</sup> HERTWIG, O.: *Über den Wert der ersten Furchungszellen für die Organbildung des Embryos. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 42. 1893.*

<sup>6)</sup> MORGAN, T. H.: *Half embryos and whole embryos from one of the first two blastomeres of the frog's egg. Anat. Anz. Bd. 10. 1895.*

<sup>7)</sup> DRIESCH, H.: *Die Verlagerung der Blastomeren des Echinideneies. Anat. Anz. Bd. 8. 1893.*

## c) Die Biogenesistheorie.

O. HERTWIG<sup>1)</sup> weist zur Begründung seiner Theorie zunächst darauf hin, daß bei den einzelligen Organismen der Zellteilungsprozeß, der auch bei ihnen meist unter dem Bilde der Mitose verläuft, niemals ein Mittel bildet, um neue Arten ins Leben zu rufen; er dient vielmehr ausschließlich zur Vermehrung der Organismen unter Erhaltung ihrer Artsspezifität. Von diesem Erfahrungssatz ausgehend erscheint es daher unstatthaft, den Zellteilungsprozeß bei der Entwicklung der vielzelligen Organismen aus der Eizelle als ein Mittel für den entgegengesetzten Zweck in Anspruch zu nehmen, so wie es WEISMANN in seiner Keimplasmatheorie tut, nach der die Mitose bei den Einzellern „Gleichartiges“, bei den Vielzellern „Ungleichartiges“ schafft. Vielmehr müssen auch bei dem vielzelligen Organismus alle aus dem Ei durch Zellvermehrung entstehenden

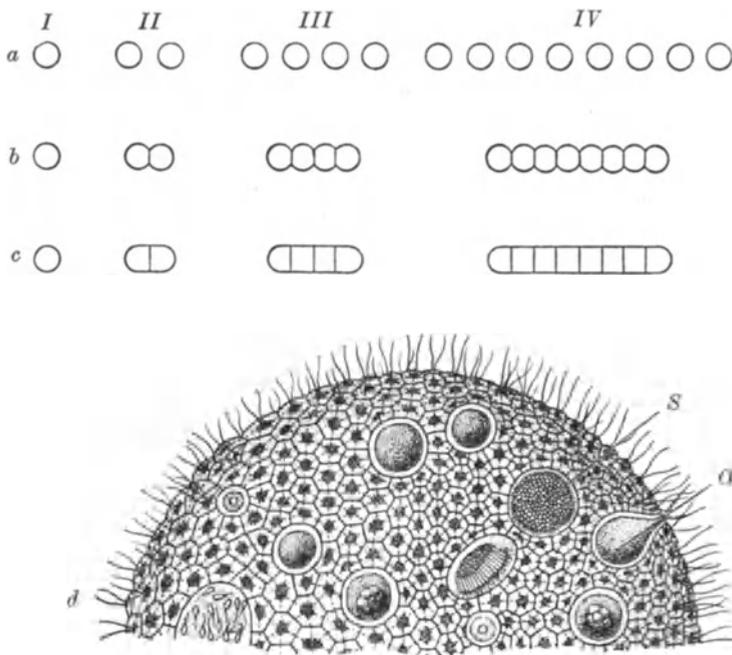


Abb. 388. Schematische Darstellung einer Chroococcacee (a), einer Nostochacee (b), einer Oscillariacee (c) in vier aufeinander folgenden Generationen. I, II, III, IV nach NAEGELI. d Volvox globator, geschlechtliche hermaphroditische Kolonie. S männliche Gameten, O weibliche Gameten (Eier). (Aus O. HERTWIG: Allgem. Biologie. 6. u. 7. Aufl. Jena 1923.)

Zellen Träger der vollen Erbmasse und der Art nach gleich sein. Wenn trotzdem im Verlauf der Ontogenie die Zellen sich verschieden differenzieren, so muß nach der Ansicht O. HERTWIGS der Grund in den besonderen Bedingungen gesucht werden, die sich aus dem Zusammenschluß der Zellen zu vielzelligen Verbänden ergeben.

Nun läßt sich leicht nachweisen, daß, je komplizierter ein vielzelliger Organismus gebaut ist, um so weitgehender im ausgewachsenen Zustand auch seine Zellen voneinander verschieden sind.

Vergleichen wir einfach organisierte zellige Verbände, wie die Ketten- und Fadenalgen, mit komplizierter, gebauten, vielzelligen Organismen, etwa den

<sup>1)</sup> HERTWIG, O.: Die Zelle und die Gewebe. Jena 1892 u. 1898; ferner Allgem. Biologie. 6. u. 7. Aufl. Jena 1923.

Kugelalgen oder gar höheren Pflanzen und Tieren, so können wir eine allmählich zunehmende Verschiedenartigkeit und Differenzierung der einzelnen Zellen feststellen. Sind bei den Kettenalgen (Abb. 388b) alle Zellen noch gleich, bei den Fadenalgen (Abb. 388c) nur die Endglieder etwas verschieden von den unter sich gleichartigen Mittelgliedern, so ist bei den Kugelalgen (Abb. 388d) schon eine Differenzierung in oberflächlich gelegene, mit Lokomotionsorganen ausgestattete, und andere, zentral gelagerte, teilweise der Fortpflanzung dienende Zellgruppen erfolgt.

Bei den höheren Pflanzen und Tieren ist diese dort bereits angebahnte Differenzierung noch viel deutlicher ausgeprägt, so daß wir bei ihnen Gruppen ähnlich gebauter und funktionierender Zellen als Gewebe bezeichnen können. Solche Gewebszellen, etwa eine tierische Muskel- oder Nervenzelle, ganz zu einer einseitigen Funktion spezialisiert und ihr allein dienend, ist ja überhaupt nur in einem vielzelligen Organismus denkbar, da nur in ihm erhaltungsfähig. Es fragt sich nun, ob wir den vielzelligen Organismus nicht nur für die Erhaltungsfähigkeit, sondern auch für die Entstehung dieser differenzierten Gewebszellen verantwortlich machen können, ob also der vielzellige Organismus als ein Ganzes, als ein nach außen abgeschlossenes System betrachtet, durch die Wechselbeziehungen seiner einzelnen Teile selber einen Entwicklungs- und Differenzierungsfaktor darstellt.

Wenn man sich das vielzellige Individuum als ein Mosaik von Zellen vorstellt, dessen einzelne Zellen wie tote Bausteine nebeneinander gefügt sind, so wird man diese soeben formulierte Frage verneinen müssen. So können wir WEISMANN'S Keimplasmatheorie als eine solche Mosaiktheorie bezeichnen; in ihr ist kein Raum für Entwicklungsfaktoren, die erst allmählich im Laufe der Entwicklung mit fortschreitender Komplizierung des Systems neu durch Epigenese entstehen; sie sind vielmehr schon alle in der Eizelle und in ihrem kunstvoll strukturierten Idioplasma gegeben.

Im strikten Gegensatz zu dieser extremen Präformationstheorie steht die Theorie der Biogenesis. Das vielzellige Individuum stellt einen *lebenden* Organismus dar, in welchem nicht nur im ausgebildeten, sondern selbstverständlich auch im werdenden Zustand die einzelnen Teile (Zellen, Organe) in wechselseitigen Beziehungen (Korrelationen) stehen und sich gegenseitig beeinflussen.

Infolge der Wachstumsprozesse geraten die einzelnen Zellen, obschon der Art nach gleich als Abkömmlinge einer gemeinsamen Mutterzelle, unter ungleiche Bedingungen *räumlich* und *zeitlich*.

Einmal nehmen sie in ihrem Verband verschiedene Stellungen zueinander ein, durch welche ihre Beziehungen zueinander, zum Ganzen und zur Außenwelt bestimmt werden. Sie erhalten gewissermaßen ein ihre Wirkungsweise beeinflussendes *Raumzeichen*; sie werden *räumlich* determiniert. Die einen werden z. B. um den animalen Pol, die anderen um den vegetativen Pol des Eies gruppiert; die einen kommen ins äußere, die anderen ins innere Keimblatt zu liegen; die einen erhalten eine Lage in der Umgebung des Urmundes (Nervenplatte, Chorda), die anderen in größerer Entfernung von diesem für die Organbildung wichtigen Ort. Somit geraten die artgleichen Zellen bei ihrem Zusammenwirken in verschiedene Zustände gemäß ihrer verschiedenen Position, welche sich auf jeder Stufe des Wachstums ändert.

Die Zellen werden aber außerdem noch dadurch, daß sie der *Zeit* nach unter räumliche Bedingungen geraten, welche für die einzelnen Gruppen verschieden sind, determiniert; sie erhalten eine *verschiedene Geschichte*.

Die Zellen eines vielzelligen Organismus unterscheiden sich auf späten Stadien des Entwicklungsprozesses untereinander und von früheren Zellgene-

rationen auch dadurch, daß sie ein Stück „besonderer Entwicklungsgeschichte“ hinter sich haben, nämlich die früher durchlaufenen Zustände des Wachstumsprozesses, welche bei den einzelnen Zellgruppen in verschiedener Weise zeitlich und räumlich eingetreten sind. Zellen des äußeren Keimblattes z. B. haben andere Einwirkungen erfahren als die Zellen, die dem inneren Keimblatt angehören. Indem in ihnen die früheren Zustände *nachwirken*, werden sie nicht nur durch die momentan gegebenen, sondern auch durch die zeitlich vorausgegangenen Beziehungen determiniert und in ihrer Weiterentwicklung bestimmt.

Nach der Theorie der Biogenese wird also die Erbmasse auf unzählige Lebenseinheiten (Zellen) gleichmäßig verteilt und durch den regelrechten, normalen Weiterlauf der Entwicklung, wobei jedes Entwicklungsstadium die Ursache für das folgende ist, unter zahlreiche verschiedene Bedingungen räumlich und zeitlich gebracht, so daß sie bei dem Zusammenwirken der Zellen sich in verschiedenen Zuständen befindet, und vermöge dessen auf äußere und innere Reize in der ihrem jeweiligen Zustand entsprechenden Weise reagiert. Im Gegensatz zu den rein präformistischen Theorien des Keimplasma und der organbildenden Substanzen hat die Biogenesistheorie einen ausgesprochen epigenetischen Charakter insofern, als mit dem Fortschreiten der Ontogenie immer neue, im Ei nicht vorhandene Differenzierungsbedingungen sich ausbilden.

Die drei soeben kurz besprochenen Entwicklungstheorien haben in der entwicklungsmechanischen Forschung insofern eine große Rolle gespielt, als eine große Anzahl von Experimenten angestellt worden sind, um sie auf ihre Berechtigung zu prüfen. Insofern sind sie alle von erheblichem heuristischem Werte gewesen. Wieweit sie dem experimentell gefundenen Tatsachenmaterial standhalten, soll nunmehr an einer Anzahl von Beispielen geprüft werden.

#### 4. Die abhängige Differenzierung.

Als erstes Beispiel wählen wir das zweigeteilte Amphibienei, von welchem durch die Untersuchungen von PFLÜGER, ROUX und SPEMANN festgestellt ist, daß in einer großen Anzahl von Fällen die erste Furchungsebene der späteren Medianebene des Embryos entspricht, aus der einen Blastomere also die linke, aus der anderen die rechte Körperhälfte hervorgeht. Jede der beiden ersten Furchungszellen kommt also im normalen Entwicklungsgeschehen die prospektive Bedeutung (DRIESCH) zu, einen halben Embryo zu bilden.

Auf die Frage nach den Ursachen dieser durch Beobachtung und Experiment festgestellten Tatsache antworten unsere drei Entwicklungstheorien sehr verschieden:

Die Keimplasmatheorie und die Theorie der organbildenden Substanzen suchen das Resultat durch die Annahme zu erklären, daß im ungefurchten Ei bereits vor der Teilung die linke und die rechte Körperhälfte durch räumlich ungleichartige bilateral symmetrische Anordnung der Kernsubstanz (WEISMANN) bzw. das Eiplasma (RABL-CONKLIN) präformiert sei, und diese anisotrope Eistruktur ihrerseits die Richtung der ersten Teilungsebene bestimmt. Sind die beiden Zellen durch die erste Furchungsebene getrennt, so sind sie infolge des ungleichartigen Besitzes an Kernsubstanz (WEISMANN) bzw. organbildenden Stoffen, die jeweils nur für die linke oder rechte Körperhälfte bestimmt sind, völlig in ihrem Schicksal determiniert. Die prospektive Bedeutung der ersten Furchungszellen, d. h. ihr wirkliches Schicksal bei der normalen Ontogenese ist gleich der prospektiven Potenz (DRIESCH), dem möglichen Schicksal.

Ganz anders lautet die Antwort der Biogenesistheorie. Nach der ursprünglichen Ansicht von O. HERTWIG ist das Eiplasma isotrop, die Richtung der ersten Furchungsebene ist von der Eistruktur unabhängig, und die beiden Furchungs-

zellen sind in bezug auf Kern und Plasma einander völlig gleich. Aber durch den Eintritt der Zellteilung ist anstatt einer Zelle ein System von zwei Zellen neu entstanden, die aufeinander wechselseitige Einflüsse auszuüben vermögen. Dadurch daß die beiden Furchungszellen nicht mehr wie die ursprüngliche Eizelle überall mit ihren Oberflächen an das äußere Milieu stoßen, sondern mit einem Teil die Nachbarzelle berühren, entstehen neue Systembedingungen, die für beide Zellen spiegelbildlich verschieden sind, indem bei der einen die linke, bei der anderen die rechte Seite Berührungsfläche darstellt. Diese nicht präformierten, sondern durch den Teilungsprozeß neu sich ergebenden Konstellationen bewirken, daß beide Zellen, obgleich gleiche Potenz besitzend, doch eine ungleich prospektive Bedeutung für die weitere Entwicklung des Systems erhalten.

Die Entscheidung zugunsten (oder ungunsten) einer dieser drei Theorien kann nur das Experiment geben. Zunächst sind hier die berühmten Anstichversuche von ROUX<sup>1)</sup> zu nennen, der beim Froschei eine der Blastomeren durch den Anstich mit einer heißen Nadel abtötete und beobachtete, daß sich aus der anderen gesunde Furchungszelle ein Halbseitenembryo (Hemiembryo lateralis) entwickelte (Abb. 389).

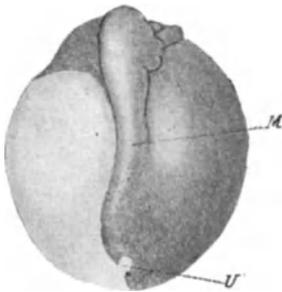


Abb. 389. Hemiembryodexter vom Frosch. *U* = Ur-  
mund, *M* = rechte Medullar-  
wulst. (Nach ROUX.) (Aus  
DÜRKEN: Experimental-  
zoologie. 1919.)

ROUX suchte dies Ergebnis zugunsten der WEISMANNschen Keimplasmatheorie zu verwerten; ebensogut läßt sich aber auch mit ihm die Theorie der organbildenden Substanzen vereinigen, und auch gegen die Biogenesistheorie ist kein entscheidendes Argument zu entnehmen. Wie im Normalfall die Anlagerung einer gesunden, so bewirkt im Anstichexperiment die Anlagerung der toten Blastomere, daß die andere Furchungszelle einen halben Embryo liefert.

Entscheidend aber zugunsten der Biogenesistheorie und gegen die beiden anderen Hypothesen spricht das Durchschnürungsexperiment, das beim Triton auf Vorschlag von O. HERTWIG zuerst von HERLITZKA<sup>2)</sup> erfolgreich durchgeführt, später von SPEMANN häufig mit dem Erfolg wiederholt wurde, daß, wenn er die beiden Furchungszellen beim Triton mittels einer feinen Haarschlinge durch Schnürung voneinander trennte, sich aus jeder Zelle ein *ganzer*, wenn auch verkleinerter Embryo bildete.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, daß jede der Furchungszellen die Potenz oder das entwicklungsmechanische Vermögen besitzt, das Ganze zu bilden, daß aber die Anlagerung einer Zelle diese „Anlage“ nicht mehr zur Entfaltung kommen läßt. Daß tatsächlich die Einwirkung der Nachbarzelle diesen Effekt hervorbringt, dafür ist noch folgendes Experiment besonders beweisend. MANGOLD<sup>3)</sup> ist es gelungen, bei Triton zwei ganze Eier, die natürlich normalerweise je einen Embryo gebildet hätten, zur Verschmelzung zu bringen mit dem Erfolg, daß ein einziger Embryo sich entwickelte und jedes Ei als Teil des neuen Ganzen nur noch einen Halbembryo lieferte. Gerade in diesem Fall kann es nicht bezweifelt werden, daß beide einander völlig gleichwertige Eizellen erst durch das Zusammenfügen zu einer neuen Einheit eine Einschränkung ihrer prospek-

<sup>1)</sup> ROUX, W.: Über die künstliche Hervorbringung halber Embryonen durch Zerstörung einer der beiden ersten Furchungskugeln. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 114. 1888.

<sup>2)</sup> HERLITZKA, A.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 2. 1895; Bd. 4. 1897.

<sup>3)</sup> MANGOLD, O.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 47. 1920.

tiven Bedeutung erfahren haben. Der Potenzapparat ist zunächst wenigstens unverändert und nur seine Entfaltungsmöglichkeiten durch äußere Milieufaktoren verändert. Der Vorgang der Schicksalsbestimmung der Keimteile ist also nicht notwendigerweise mit einer Potenzveränderung verbunden, vollzieht sich vielmehr in *Abhängigkeit* zur Umgebung.

Daß tatsächlich die Lage zum Ganzen häufig über die prospektive Bedeutung entscheidet und das wirkliche Schicksal äquipotenter Zellen und Keimteile bestimmt, die sich also abhängig vom Ganzen und ortsgemäß entwickeln, dafür seien noch einige weitere Beispiele angeführt.

Bei den pflanzlichen Organismen ist das wirkliche Schicksal der Zelle fast allein durch die Lage zum Ganzen bestimmt, die einzelnen Zellen bleiben trotz äußerlicher Differenzierung meist omnipotent. Wenn z. B. die Eier von *Fucus* keimen, so entstehen zunächst zwei Zellen, von denen die eine bei ungestörter Entwicklung den Thallus, die andere das Rhizoidensystem der künftigen Tangpflanze liefert. Wird aber die Rhizoidenzelle abgetötet, so entstehen aus der Thalluszelle neue Rhizoiden [H. KNIEP<sup>1</sup>]. Bei einer Meeresalge der Gattung *Cladophora* lockerte MIEHE<sup>2</sup>) durch Erhöhung der Konzentration des Meeresswassers den Zusammenhang der einzelnen Elemente des verzweigten, aus reihenförmig angeordneten Zellen bestehenden Thallus. In der hypertonen Lösung zogen sich sämtliche Zellenkörper von ihrer Cellulosemembran zurück und bildeten neue verkleinerte Cellulosemembranen aus. In normales Meerwasser zurückgebracht, wuchs jede einzelne dieser verkleinerten Zellen zu einer kleinen Pflanze aus, indem jede Zelle zunächst an ihrer Basis Rhizoiden, später am entgegengesetzten apikalen Ende grün gefärbte Sprossen bildete. Da der äußerliche Zusammenhang der Mutterpflanze durch die alten ursprünglichen Cellulosemembranen noch fortbestand, so war nunmehr gleichsam ein junges Pflänzchen über das andere gesetzt. Jede ursprünglich nur einen Teil der Mutterpflanze bildende Zelle hatte sich durch die experimentelle Aufhebung des korrelativen Einflusses des Ganzen zu einem unabhängigen neuen kleinen Organismus entwickelt.

Auch bei den *höheren* Pflanzen ist die Omnipotenz der den vielzelligen Organismus bildenden Zellen noch weitgehend erhalten. Als Beispiel seien nur die Blattzellen von *Begonia* genannt. Bei dieser Pflanze haben noch kleine Bruchstücke der Blätter, auf feuchter Erde kultiviert, die Fähigkeit, wieder ganze Pflanzenindividuen aus sich hervorgehen zu lassen. Veränderungen der Lage zum Ganzen ändert die Leistungen der Zellen, deren Entwicklung stets ortsgemäß, abhängig von der jeweiligen Lage zum Ganzen verläuft.

Aus der tierischen Entwicklung sind ebenfalls zahlreiche Beispiele einer solchen abhängigen Entwicklung unter Wahrung der Totipotenz der Zellen bekannt. Schon vor den bereits erwähnten Durchschnürungs- und Verschmelzungsversuchen an Amphibieneiern hatte DRIESCH<sup>3</sup>) am Seeigeli erfolgreich aus isolierten Blastomeren des Zwei-, Vier- und Achtzellstadiums normale, wenn auch verkleinerte Larven gezüchtet, ebenso Morulae und ~~Blastulae~~ paarweise zur Verschmelzung gebracht und auch aus diesen Verschmelzungsprodukten häufig Einheitslarven gewonnen. Damit hatte DRIESCH als erster, wenigstens für den Seeigel, die Unhaltbarkeit der Mosaiktheorie von WEISMANN-ROUX nachgewiesen.

<sup>1</sup>) KNIEP, H.: *Jahrb. f. wiss. Botanik* Bd. 44. 1907.

<sup>2</sup>) MIEHE, H.: *Wachstum, Regeneration und Polarität isolierter Zellen*. *Ber. d. dtsh. botan. Ges.* Bd. 23. 1905.

<sup>3</sup>) DRIESCH, H.: *Die Verschmelzung der Individualität bei Echinodermenkeimen*. *Arch. f. Entwicklunsgmech.* Bd. 10. 1900 u. Bd. 30. 1910.

Von den zahlreichen weiteren Beispielen seien noch die experimentellen Untersuchungen von SPEMANN-MANGOLD<sup>1)</sup> kurz besprochen, da sie mit einer anderen Methodik auch für spätere Entwicklungsstadien die Bedeutung der Lage zum Ganzen für das Schicksal der Embryonalzellen nachgewiesen haben. SPEMANN tauschte auf mikrochirurgischem Wege Stücke von Ektoderm zwischen zwei Tritonkeimen aus, die sich im Beginn der Gastrulation befanden und sich durch ihre Färbung voneinander unterschieden. Der Austausch wurde zu Beginn der Gastrulation zwischen Ektoderm in mäßiger Entfernung über dem Urmund und solchem von der entgegengesetzten Seite vorgenommen. Normalerweise hätte das Ektodermstück über dem Urmund Medullarplatte, das andere Epidermis geliefert; durch den Ortswechsel wurde ihr Schicksal aber dem neuen Ort entsprechend abgeändert. Denn wenn die Gastrulation abgelaufen und die Medullarplatte sichtbar geworden war, zeigte sich an dem einen Keim, dem dunkleren, vorn in der Medullarplatte ein scharf begrenztes helles Stück, das, eigentlich in dem helleren Keim zu Epidermis bestimmt, nun Medullarplatte und späterhin Gehirn lieferte; an dem anderen Keim lag das dunkle Transplantat ventral in der Epidermis und war dort zu Epidermis differenziert, obgleich es eigentlich, im dunklen Keim belassen, dort Medullarplatte geliefert hätte.

„Das ektodermale Material ist also zu Beginn der Gastrulation bei Triton noch relativ indifferent, es hat noch die Wahl zwischen der Bildung von Medullarplatte und Epidermis; sein wirkliches Schicksal wird durch irgendeinen örtlichen Einfluß bestimmt“ (SPEMANN).

O. MANGOLD<sup>2)</sup> experimentierte mit etwas älteren Entwicklungsstadien. Die Ergebnisse seien mit seinen eigenen Worten zusammenfassend geschildert:

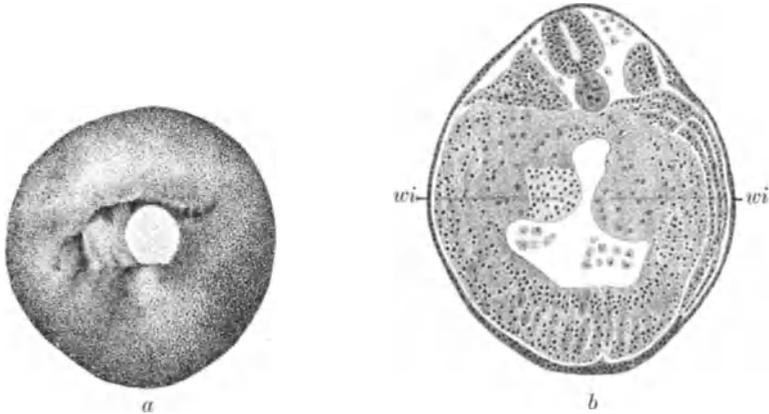


Abb. 390. *a* Triton alpestris, Gastrula von der vegetativen Seite mit einem Stückchen präsumptiven Ektoderm von Triton oristatus im vegetativen Feld. *b* Querschnitt durch Embryo von Triton alpestris mit Ektoderm Triton cristatus in der Darmwand (*wi*). (Aus MANGOLD: Naturwissenschaften 1925. H. 11.)

„Wenn man mittels der SPEMANNschen Methode der Heterotransplantation einer Gastrula mit geschlossenem Urmund antipod von diesem ein Stückchen Ektoderm entnimmt und einer frühen Gastrula in das vegetative Feld einsetzt (Abb. 390 *a*), so wandert es mit den Dotterzellen ins Innere des Keimes und

<sup>1)</sup> SPEMANN, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 43. 1918; Naturwissenschaften Jg. 32. 1919.

<sup>2)</sup> MANGOLD, O.: Transplantationsversuche zur Frage der Spezifität und der Bildung der Keimblätter. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1924.

bildet Darmdach oder Darmseite. Es macht die Formbildungen, die zur Abgliederung und zum Schluß des Darmrohres führen, ohne Störung mit und verhält sich auch bezüglich seiner Teilungsgeschwindigkeit ähnlich wie seine Umgebung.“

Abb. 390 *b* zeigt einen Querschnitt durch einen Embryo im Bereich des Vorderdarms, dessen Wand in diesem Entwicklungsstadium zwei seitlich vorspringende Wülste (*w*) aufweist; der linke Wulst (*wi*) wird vom Implantat gebildet, seine Zellen sind kleiner, was an den zahlreichen Kernen zu erkennen ist; außerdem zeigt er als Triton-cristatus-Material kein Pigment. An seinem Ursprungsort gelassen, hätte

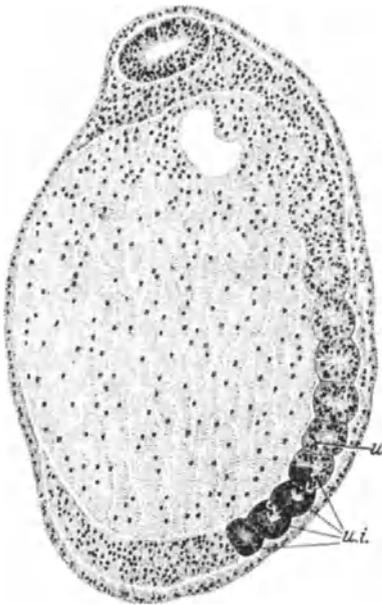


Abb. 391. Längsschnitt durch Embryo von Triton cristatus im Bereich der Urwirbel (*u*). Der Urwirbel (*u.i*) durch Ektoderm von Triton alpestris gebildet. (Aus MANGOLD: Naturwissenschaften 1925. H. 11.)

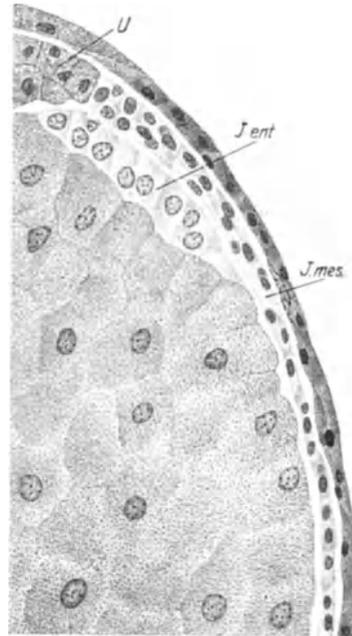


Abb. 392. Teil eines Schnittes durch einen Embryo von Triton alpestris. *u* = Urwirbel. Präsumptives Ektoderm von Triton cristatus bildet Seitenplatten (*J. mes.*) und Entoderm (*J. ent.*). (Aus MANGOLD: Naturwissenschaften 1925. H. 12.)

das Implantat Epidermis des Kopfes gebildet. Es bestehen keine Bedenken, daß es später zu funktionierendem Darmepithel geworden wäre.

„In ähnlicher Weise war es möglich, Ektoderm in den Bereich des Mesoderms zu bringen; es hatte sich zu mesodermalen Bildungen, den Urwirbeln entwickelt, die eine typische Entwicklungsstufe der dorsalen Längsmuskulatur und anderer mesodermaler Gewebe darstellen. Dies zeigt uns der in Abb. 391 wiedergegebene Längsschnitt durch einen Cristatuskeim im Bereich der rechten Urwirbelreihe (*u*). Die drei letzten Urwirbel sind nahezu ganz und der vierte zum Teil von dem stark pigmentierten Alpestrisimplantat (*ui*) gebildet; sie heben sich deutlich gegen die nach vorn anschließenden Cristatusurwirbel ab. An seinem Ort gelassen, hätte das Implantat Gehirn oder Kopfepidermis gebildet.

Wir sehen also, Ektoderm aus einer Gastrula mit geschlossenem Urmund kann noch Mesoderm und auch noch Entoderm bilden“, wie Abb. 392 zeigt, auf dem ein Teil eines Schnittes durch einen Embryo von *Triton alpestris* abgebildet ist. Hier bildet das präsumptive Ektoderm von *Triton alpestris* als Implantat ortsgemäß mesodermale Seitenplatten (*J. mes.*) und Entoderm (*J. ent.*).

Diese Beispiele mögen genügen, um den Einfluß des Milieus als Determinationsfaktor zu beleuchten. Sie sprechen eindeutig gegen die WEISMANN-ROUXSche Keimplasmatheorie und die Theorie der organbildenden Substanzen und zugunsten der Biogenesistheorie von O. HERTWIG.

### 5. Die unabhängige Differenzierung (Selbstdifferenzierung).

Während in den bisher besprochenen Fällen die Leistungen der Zellen stets dem jeweiligen Milieu angepaßt und mit dem Wechsel desselben sich entsprechend

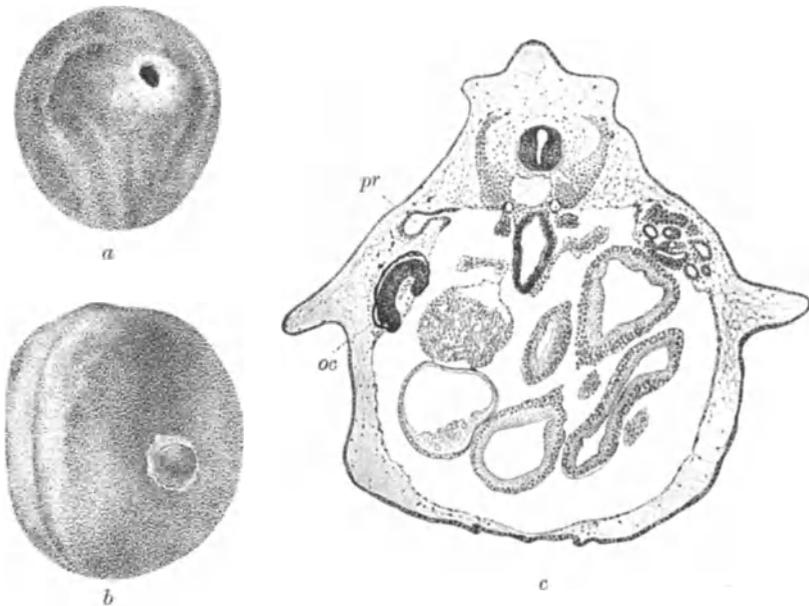


Abb. 393. Bombinator pachypus. Transplantation eines Stückes Medullarplatte (*a*) in das Seitenektoderm eines zweiten Keimes (*b*). *c* = Querschnitt durch den Keim (*b*) nach 12tägiger Weiterentwicklung. *pr* = Vorniere. *oc* = Implantat Auge. (Nach SPEMANN.) (Aus MANGOLD: Naturwissenschaften 1925. H. 12.)

änderten, sollen nun Experimente besprochen werden, die ein wesentlich anderes Ergebnis hatten.

Nimmt man den Ektodermaustausch bei Tritonkeimen nicht am Anfang, sondern auf späteren Stadien nach Abschluß der Gastrulation vor, wo schon eine Medullarplatte sich entwickelt hat, so wird die präsumptive Epidermis, in die Medullarplatte transplantiert, nicht mehr zu Nervengewebe, und umgekehrt das präsumptive Nervengewebe der Medullarplatte, in die Bauchgegend transplantiert, nicht mehr zu Bauchepidermis. Die getauschten Stücke entwickeln sich nicht mehr ortsgemäß, vielmehr herkunftsgemäß weiter. Dies zeigen deutlich die Abb. 393 nach SPEMANN<sup>1)</sup> (1914). Aus dem rechten vorderen Bezirk der Medullarplatte eines Unkenkeims (*Bombinator pachypus*, Abb. 393 *a*) war

<sup>1)</sup> SPEMANN, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 43. 1918.

ein Stückchen entnommen und einem anderen gleichalten in die Haut der rechten Seite eingesetzt worden (Abb. 393*b*). Hier hatte es sich im Laufe der Weiterentwicklung in die Tiefe gesenkt und fand sich später in der konservierten und querschnittenen Larve als typischer Augenbecher [Abb. 393*c* (*oc.*)] ventral von der Vorniere (*pr.*).

Wir müssen aus diesem Experiment schließen, daß die Transplantatzellen unter dem Einfluß des Milieus, wenn diese eine gewisse Zeit eingewirkt hat, eine derartige Veränderung erfahren haben, daß sie nun, auch wenn dieser Einfluß fortfällt und ein anderer an seine Stelle tritt, trotzdem sich so verhalten, als ob sie noch an ihrem ursprünglichen Ort lägen, sie entwickeln sich also nicht mehr abhängig von der augenblicklichen neuen Lage, sondern unabhängig von derselben, sie zeigen, wie ROUX sich ausdrückt, „Selbstdifferenzierung“; denn die Faktoren, die die Qualität der Weiterentwicklung bestimmen und determinieren, liegen in den Zellen bzw. in dem Zellkomplex selber.

An weiteren Beispielen von Zellen, die mit „Selbstdifferenzierung“ begabt sind, nenne ich das Zellmaterial für die Extremitäten und für das Ohrbläschen. Verpflanzt man bestimmt gelagerte Zellen der seitlichen Körpergegend, die entweder schon eine kleine Vorwölbung, die sog. Extremitätenknospe bilden [BRAUS<sup>1)</sup>], oder, wie HARRISON<sup>2)</sup>

und DETWILER<sup>3)</sup> es getan haben, mit unseren optischen Hilfsmitteln überhaupt nicht von der Umgebung zu unterscheiden sind (Abb. 394), auf irgendeine andere Körperstelle, so entwickeln sie sich auch am fremden Orte „bestimmungsgemäß“ zu einer Extremität, die Armanlage zu einem

Arm, die Beinanlage zu einem Bein. Genau dasselbe gilt für bestimmte Zellen der Kopfepidermis, die nach Erreichung eines bestimmten Entwicklungsstadiums von nun an stets unabhängig von ihrer Umgebung durch Selbstdifferenzierung ein Ohrbläschen bilden [LEWIS<sup>4)</sup>, STERNBERG<sup>5)</sup>].

Soweit bisher festgestellt, scheinen bei der tierischen Ontogenese mit fortschreitender Entwicklung immer mehr solche mit Selbstdifferenzierung begabte Keimteile (Organanlagen) zu entstehen, die sich nun relativ selbständig unabhängig vom Ganzen weiterentwickeln.

Was bedeutet nun dieses Vermögen zur Selbstdifferenzierung, worauf beruht es?

Auf den ersten Blick scheinen diese Resultate gegen die Biogenesistheorie zu sprechen, und sind von den Anhängern der Keimplasmatheorie und der Theorie der organbildenden Keimbezirke zu ihren Gunsten gedeutet worden. Dies konnte um so eher geschehen, als die auch noch jetzt übliche Darstellung den Sachverhalt folgendermaßen schildert. Die ursprünglich omnipotenten Zellen erfahren im Verlauf der Entwicklung eine Einschränkung ihrer Potenz. Die Ektodermzellen der Gastrula — um auf unser erstes Beispiel zurückzukommen —, die zu Beginn der Gastrulation noch Nervenzellen und Epidermis bilden können, verlieren mit Fortschritt der Gastrulation je nach ihrer relativen Lage zum

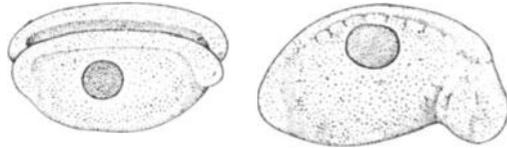


Abb. 394. Junge Keime von *Amblystoma* mit durch Vitalfärbung markiertem Extremitätenmaterial. (Aus BRAUS: Naturwissenschaften 1922. H. 19.)

1) BRAUS, H.: Naturwissenschaften 1922, Heft 19, 20.

2) HARRISON, R. G.: Journ. of exp. zool. Bd. 25. 1918.

3) DETWILER, S. R.: Journ. of exp. zool. Bd. 25. 1918.

4) LEWIS, G. H.: Journ. of exp. zool. Bd. 34. 1921.

5) STERNBERG, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 103. 1924.

Ganzen (speziell dem Urmund) eine dieser beiden Potenzen; sie können nach erfolgter Determination nur noch Nervenzellen *oder* Epidermis hervorbringen. So soll die ganze Ontogenese auf einem dauernden Potenzverlust der einzelnen Keimteile beruhen, die Potenzen der einzelnen Zellen werden immer geringer. Die Determination erfolgt durch Potenzverlust, sei es an der Kern- oder Plasmakomponente des Potenzapparates, und die Differenzierung ist erst die *sekundäre* Folge dieses Potenzverlustes. Im Lichte dieser Darstellung betrachtet erscheint jedes Beispiel von unabhängiger Differenzierung als ein Argument zugunsten der Keimplasmatheorie oder der Theorie der organbildenden Substanzen.

Neuerdings hat GRÄPER<sup>1)</sup>, in WEISMANN'S Gedankenrichtung weiterbauend, eine Theorie der Entwicklung skizziert, die von dem „Potenzverlust“ als dem „fördernden Prinzip in der gesamten Biogenese“ spricht. Durch die schon in der Einleitung als bei dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens als unbegründet bzw. als bedenklich bezeichnete Vermengung ontogenetischer und phylogenetischer Betrachtungsweise kommt GRÄPER zu dem Schluß, daß der Potenzverlust sowohl in der Ontogenese wie in der Phylogenese die Ursache jeder Weiterentwicklung sei. Die phylogenetische Entwicklung vom Einzeller zum Vielzeller und parallel mit ihr die ontogenetische Furchung der Eizelle soll darauf beruhen, daß die Zellen die Fähigkeit zum Einzelleben verlieren; die Entwicklung vom Blastula- zum Gastrulastadium ist nach GRÄPER dadurch bedingt, daß gewisse Zellkomplexe (die Ektodermzellen) die Fähigkeit der Nahrungsaufnahme, andere (die Entodermzellen) die der Reizaufnahme verlieren, und durch diesen Potenzverlust die Gastrula entsteht. So erfolgt „jede Weiterentwicklung durch Potenzverlust“. „Wenn die vorhandenen Potenzen so verteilt sind, daß weitere Potenzverluste unmöglich sind, so findet jede Entwicklung ihren natürlichen Abschluß. Darin liegt wahrscheinlich das Gesetzmäßige des Alterstodes begründet. Die Stammesgeschichte hat naturgemäß einen weiteren Spielraum, aber auch sie wird ihren Abschluß finden, wenn eine andersartige Potenzverteilung nicht mehr möglich ist, d. h. wenn eine Art ihre höchstmögliche Differenzierung erreicht hat. Ein Entstehen höher organisierter Arten aus einer derartigen Endform ist ausgeschlossen, und damit steht sie auf dem Aussterbeetat, und die Natur muß wieder auf niedere, weniger differenzierte Formen zurückgreifen, um aus ihnen die zukünftigen Herren der Erde zu schaffen.“ Es ist hier absichtlich etwas ausführlicher auf GRÄPER'S Argumentationen eingegangen worden, um zu zeigen, zu welchen Folgerungen eine auf phylogenetische Spekulationen basierte Entwicklungstheorie gelangt. Aber auch Forscher, denen derartige „kausale“ Betrachtungsweise fernliegt, und die auch die Theorie der erbungleichen Kernteilung ablehnen, können sich damit noch nicht freimachen von der Theorie des Potenzverlustes. So sagt PETERSEN in seinem Lehrbuch der Histologie und Histogenese: „Jede Zelle besitzt den ganzen Potenzapparat. Nun leistet jeder Zellstamm in der Entwicklung etwas Bestimmtes und in der Regel auch etwas Vorhersagbares. Er leistet also einen Ausschnitt aus der Breite seines Könnens. Es tut das deshalb, weil er das andere, das er auch könnte, zu leisten verhindert wird. Dieser Zwang in eine bestimmte Bahn (Determinatio) kann also ein Apparat von Hemmungen berechnet werden.“ Auf Grund dieser Vorstellungen deutet nun PETERSEN die Tatsache, daß im Explantatversuch „embryonales Bindegewebe“ ins unendliche wächst, ohne etwas anderes zu werden, als es ist, folgendermaßen: „außerhalb der normalen Körperumgebung sind die mit Selbstdifferenzierung begabten embryonalen Bindegewebszellen

<sup>1)</sup> GRÄPER, L.: Gedanken über die tierische Entwicklung. Anat. Anz. Bd. 58. 1924.

aller Hemmungen beraubt, die sie zur weitergehenden Differenzierung in Knorpel-, Knochen- und andere Bindegewebsformationen veranlassen würden“.

Erst neuerdings erheben sich Stimmen, die diese ganze Lehre von der Determination durch Potenzverlust bzw. Potenzhemmung für verfehlt halten und damit auf die Lehre zurückkommen, die O. HERTWIG in seiner Biogenesistheorie stets vertreten hat. So wendet sich M. HEIDENHAIN<sup>1)</sup> gegen die „gekünstelte“ Annahme, daß die Determination auf Hemmungsreizen, die von der Umgebung ausgehen, beruhen soll; der Organismus müßte sich in der dauernden Abgabe von besonderen Hemmungsreizen bei der Ontogenie geradezu erschöpfen. Für HEIDENHAIN sind diese determinierenden Einflüsse vielmehr „positiver Art“ und die Hemmungen, die erst als Folge der Determination und nicht als ihre Ursache auftreten, erst deren „negative Kehrseite“. Damit ist aber genau das Gegenteil von dem behauptet, was bisher die Ansicht der Mehrzahl der Entwicklungsmechaniker war. Die Determinationsfaktoren üben keine potenzvernichtenden oder -hemmenden, sondern im Gegenteil anlagenfördernde und sie zur Entfaltung bringende Einflüsse aus, so wie es die Theorie der Biogenese verlangt.

Im Gegensatz zu PETERSEN sind nach dieser Theorie die Ursachen dafür, daß die explantierten embryonalen Bindegewebszellen sich nicht weiter differenzieren, in dem Fortfall von Einflüssen des Organismus zu suchen, die die Differenzierung fördern und die in dem abnormen Milieu der Deckglaskultur fehlen.

Besonders einleuchtend werden aber die Vorzüge dieser Theorie von den anlagefördernden Determinationsfaktoren bei der Deutung des Seite 1028 besprochenen Transplantationsversuches von SPEMANN mit dem Material der Medullarplatte. Wenn dieses sich unabhängig von seiner Umgebung stets zu einem Augenbecher differenziert, während dieselben Zellen, aber auf einem weniger weit entwickelten Stadium, dies noch nicht können, so ist die nächstliegende Annahme, daß sie diese Fähigkeit durch anlagefördernde Einflüsse, die in der Zwischenzeit auf sie eingewirkt haben, neu erworben haben. Die Hypothese, daß diese neuartigen Spezialfunktionen, wie sie die Entwicklung zu Sinneszellen darstellt, durch Potenzhemmung verursacht sei, ist ebenso gekünstelt, als wenn jemand die Hypothese aufstellen wollte, ein Künstler oder Gelehrter habe sich deshalb zu seinem Beruf spezialisiert, weil hemmende Einflüsse der Erziehung das Kind an der Entfaltung aller anderen Fähigkeiten behindert hätten, so daß ihm schließlich nichts anderes übriggeblieben sei, als z. B. Musiker zu werden. Der Sachverhalt ist in unserem Vergleichsbeispiel natürlich der, daß die Lebensverhältnisse die schlummernden Anlagen des Kindes geweckt, die spezielle Ausbildung die Anlagen weiter entwickelt und gefördert hat, und daß dann sekundär vielleicht andere Anlagen dadurch verkümmert sind. Nicht anders ist es auch mit den Zellen und Keimteilen während der Ontogenese, nicht Hemmung und Verlust, sondern Förderung von Potenzen (Anlagen) führt zur Spezialisierung und Differenzierung während der Ontogenese.

Der Unterschied der beiden soeben dargelegten Anschauungen über die Ursachen der Determination ist ein grundlegender. Nach der einen ist die Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung primär durch die Aktivierung gewisser Potenzen (Anlagen) bedingt und daran schließt sich erst sekundär und kausal durch sie bedingt, die Hemmung anderer, nicht aktivierter Anlagen. Dies ist die Annahme der Biogenesistheorie; sie verdient unzweifelhaft den Vorzug vor der anderen

---

<sup>1)</sup> HEIDENHAIN, M.: Formen und Kräfte in der lebendigen Natur. Berlin: Julius Springer 1923.

Hypothese, die in striktem Gegensatz die Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung primär durch Verlust oder Hemmung von Potenzen (Anlagen) verursacht sich vorstellt, wodurch dann sekundär die anderen Anlagen zur Entfaltung kommen.

Daß diese zweite Hypothese trotz ihrer inneren Unwahrscheinlichkeit von der Mehrzahl der Entwicklungsmechaniker bisher vertreten wurde, beruht aber, wie leicht zu zeigen ist, auf der Anwendung des Begriffes der Omnipotenz. „Die ursprünglich omnipotenten Zellen des Keimes erfahren mit zunehmender Differenzierung eine Einschränkung ihrer Potenz, bis die omnipotente Zelle zu einer unipotenten wird.“ Bei dieser Darstellung wird, und das ist der prinzipielle Fehler, kein Unterschied gemacht zwischen aktuellen, realen und möglichen virtuellen Potenzen. Tatsächlich leistet ja die virtuell omnipotente, indifferente Keimzelle gar nichts, als nur wieder ihresgleichen zu produzieren, so wie das P. WEISS<sup>1)</sup> 1925 treffend ausführt und daher auch von einer „Nullpotenz“ dieser indifferenter Keimzellen spricht.

Der scheinbare Widerspruch, der darin liegt, daß dieselbe Zelle nullipotent und omnipotent genannt wird, beruht darauf, daß das erstmal die aktuellen, das zweitemal die virtuellen Potenzen gemeint sind. Um diese Unklarheiten zu vermeiden, ist es am besten, dies stets ausdrücklich hervorzuheben. Dann ist der Sachverhalt folgendermaßen zu formulieren: Die virtuell omnipotente aktuell nullipotente Zelle leistet erst, nachdem sie die Einwirkungen der Determination erfahren hat, aktuell etwas, was sie vorher aktuell gar nicht leisten konnte. Die Determination zu einer bestimmten Aufgabe beruht also nicht auf einem Potenzverlust, sondern auf einer Aktivierung latenter Anlagen (Potenzen), kurz gesagt: *„Bei der Determination findet durch Anlageaktivierung eine Umwandlung von möglichen, idioplasmatisch gegebenen, virtuellen in reale aktuelle Leistungen statt“* (G. HERTWIG).

Im Lichte dieser Darstellung betrachtet erscheint aber auch der scheinbar so schroffe Gegensatz zwischen abhängiger und unabhängiger (Selbst-)Differenzierung nicht als absoluter, wie er es nach der Theorie des Potenzverlustes sein müßte, sondern nur als ein gradueller; und eine Umdifferenzierung schon in einer bestimmten Richtung determinierter oder gar differenzierter Zellen ist nicht unmöglich. Tatsächlich sind denn auch solche Umdifferenzierungen mehrfach beobachtet worden. So beschreibt HEIDENHAIN bei der Teilung der Drüsenadenomenen, daß „vorher prächtige granulohaltige Drüsenzellen sich nunmehr rückwärts umdifferenzieren in indifferente Gangzellen“.

Weisen schon diese Beobachtungen darauf hin, daß der Potenzapparat durch die Differenzierung keine irreversiblen Veränderungen erfährt, so hat für die Kernkomponente des Potenzapparates dieser Nachweis mit Sicherheit erbracht werden können (G. HERTWIG). Eizelle und Samenfaden einer Species haben stets eine extrem verschiedene Differenzierung durchgemacht und auch ihre Kerne sehen morphologisch äußerst verschieden aus. Trotzdem nimmt der Kern des Samenfadens im Eiplasma nach seinem Eindringen bei der Besamung dieselbe morphologische Beschaffenheit an wie der Eikern; beide sind ferner physiologisch ebenfalls völlig äquivalent. Die in der Samenzelle vorangegangene ganz anders wie im Ei geartete Differenzierungsarbeit, die unter dem Einfluß des Kerns erfolgt ist (durch Aktivierung verschiedener Gene), hat also an dem Kernapparat keinerlei irreversible Veränderungen hervorgerufen. Der Einfluß des Determinationsfaktors erstreckt sich also vorwiegend auf die Plasmakom-

<sup>1)</sup> WEISS, PAUL: Unabhängigkeit der Extremitätenregeneration vom Skelett. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 104. 1925; ferner Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, 5. Nov. 1925.

ponente des Potenzapparates, und wir werden uns den Vorgang etwa folgendermaßen denken können:

Das Milieu ruft zunächst Zustandsänderungen des Zellplasmas hervor, sei es mehr chemisch-physikalischer, sei es mehr räumlicher (Form-Polaritätsveränderungen) Art. Diese Veränderungen können nun ihrerseits auf den Zellkern einwirken und dadurch Gene aktivieren [vgl. G. HERTWIG<sup>1</sup>) 1922], die (etwa durch Enzymwirkungen) die formative Plasmstätigkeit ihrerseits beeinflussen. Jetzt kommen also zu den primären Umweltseinflüssen noch neue, durch den Kern bedingte hinzu und diese können unter Umständen auch bei einem Wechsel des äußeren Milieus in unveränderter Weise weiter anhalten und damit zur Selbstdifferenzierung führen. Wir hätten also zwischen milieubedingten und kernbedingten Zustandsänderungen des Zellplasmas zu unterscheiden; die ersten sind meist leicht reversibel (abhängige Differenzierung), die zweiten, bedingt durch die ersten, dagegen schwerer reversibel oder gar irreversibel (unabhängige Differenzierung). Als solche durch die Wirksamkeit des Kerns entstandene Plasmprodukte müssen wir z. B. die sog. organbildenden Stoffe bei einigen Tierarten ansprechen, die in den unreifen Eizellen noch nicht vorhanden erst während des Eiwachstums und der Eireife allmählich sich bilden. Indem diese Stoffe durch den Furchungsprozeß auf die Furchungszellen ungleich verteilt werden, bekommen sie die Fähigkeit zum Hervorbringen ganz bestimmter Organe, z. B. der Fortpflanzungsorgane (-zellen) (vgl. den spez. Teil S. 1048), die nur bei Anwesenheit dieser „organbildenden Substanzen“ sich bilden können. Die betreffenden Furchungszellen entwickeln sich dann mehr oder minder unabhängig von den übrigen Keimteilen, sie zeigen Selbstdifferenzierung. Sicherlich liegt aber hier ein Spezialfall vor, und die die Selbstdifferenzierung verursachenden Veränderungen des plasmatischen Potenzapparates brauchen nicht wie bei den eben genannten Eiern chemischer Natur zu sein, sondern können ebensogut chemisch-physikalischer oder rein dynamischer Art sein, wie die folgende Betrachtung über die Milieufaktoren und ihre determinierende Wirksamkeit zeigen wird.

## 6. Die inneren Milieufaktoren und ihre determinierende Wirkung.

Die Biogenesistheorie, die auf Grund der experimentellen Ergebnisse vor der Keimplasmatheorie unbedingt den Vorzug verdient, legt im Gegensatz zu den reinen Präformationstheorien bei der Determination der einzelnen Keimteile im vielzelligen Organismus ein Hauptgewicht den sog. inneren Milieufaktoren bei, d. h. den korrelativen Beziehungen, die von den einzelnen Teilen des wachsenden Organismus aufeinander ausgeübt werden. Diese werden mit zunehmender Komplizierung des Gesamtorganismus parallel zu ihr immer komplizierter und schwerer zu übersehen; über die Art dieser Wirkungsweisen wissen wir daher relativ noch wenig; sicherlich sind diese Einwirkungen der einzelnen Keimteile aufeinander auch schon in frühen Entwicklungsstadien oft sehr komplexer Natur, und die Forschung der nächsten Jahre wird die einzelnen Komponenten zu analysieren haben, die als Endeffekt einen bestimmten Determinationserfolg hervorbringen. Sehr häufig besteht dieser Erfolg in der Produktion eines harmonisch äquipotentiellen Systems von Zellen mit neuartigen, von der Umgebung verschiedenen Leistungen, wobei also entsprechend der Definition des harmonisch äquipotentiellen Systems alle Zellen, die ihm angehören, zunächst dasselbe

<sup>1</sup>) HERTWIG, G.: Die Entfaltung der Erbanlagen. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 27. 1922.

Leistungsvermögen besitzen, das aber von demjenigen der dem System nicht mehr angehörenden Nachbarzellen abweicht.

Über den Vorgang, den Erfolg und die Folgen des Determinationsvorganges lassen sich folgende Angaben machen:

1. Die determinierenden Einwirkungen gehen namentlich in frühen Entwicklungsstadien vor Einsetzen der Zirkulation und der Ausbildung des Nervensystems von den unmittelbaren Nachbarzellen aus. Dies zeigen besonders deutlich die Versuche von SPEMANN-HILDE MANGOLD<sup>1)</sup> über die Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. Wird ein Stück aus der oberen Urmundlippe eines in der Gastrulation begriffenen Amphibienkeimes einem anderen artgleichen oder artfremden Amphibienkeim implantiert, so entsteht in der Umgebung des Implantates im Wirtskeim eine neue, sekundäre Embryonalanlage, deren Ausbildungsgrad zum Teil davon abhängt, ob sie mit den primären Achsenorganen des Wirtskeimes interferiert, oder wie in dem in Abb. 395 abgebildeten Falle, ganz selbständig bleibt.

Wird ein artfremdes Transplantat benutzt, so ist die sekundäre Embryonalanlage teils aus Abkömmlingen des Implantats, teils aus Wirtszellen aufgebaut (Abb. 396). Das Implantat wird von SPEMANN als Organisator bezeichnet, weil es auf die benachbarten indifferenten Wirtszellen eine induzierende, determinierende Wirkung ausübt und sie dadurch befähigt, Medullarrohr, Urwirbel, Chorda zu bilden, Organe, die sie im normalen Entwicklungs-geschehen ohne die Einwirkung des Organisators nicht gebildet hätten. Nicht die Lage zum Ganzen, ob z. B. am animalen oder vegetativen Pol gelegen, sondern die Lage zum normalen oder implantierten Organisator ist für das Schicksal der Zellen der Amphibien-gastrula schicksalsbestimmend.

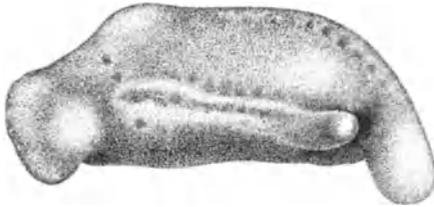


Abb. 395. Aufsicht auf die sekundäre Embryonalanlage mit Schwänzchen, Medullarrohr, Urwirbeln und Hörblasen, entstanden durch Transplantation eines Organisators. (Aus SPEMANN-MANGOLD: Arch. f. Entwickl.-mech. Bd. 100. 1924.)

Ein weiteres Beispiel dafür, daß die Verhältnisse der unmittelbaren Umgebung ausschlaggebend sind, ist folgendes:

HARRISON<sup>2)</sup> hatte beobachtet, daß eine verdreht (invers) implantierte Extremitätenknospe sich häufig im Verlauf der Weiterentwicklung in ihre normale Lage zurückdreht. Diese Rotation muß auf einem richtenden Einfluß außerhalb der Knospe beruhen. NICHOLAS<sup>3)</sup> konnte nun nachweisen, daß nicht etwa der ganze Organismus, sondern nur die nächste Umgebung der transplantierten Knospe als Ausgang der richtenden Faktoren im Spiele ist. Er führte folgende Operationen aus: Er schnitt zunächst die Scheibe, welche das Extremitätenmaterial enthielt, und nachher noch einen Ring um diese herum aus. Dann wurde der Ring und die Scheibe wieder eingesetzt, und zwar der Ring verdreht, die Scheibe in seiner Mitte dagegen bezüglich des Körpers in normaler Orientierung. Die sich entwickelnde Extremität drehte sich nun in die Orientierung des Ringes, stand also schließlich zum Körper verdreht und nur zur unmittelbaren Umgebung, zum Ring, richtig.

<sup>1)</sup> SPEMANN<sup>4</sup> H., u. MANGOLD, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1924.

<sup>2)</sup> HARRISON: Journ. of exp. zool. Bd. 32. 1921.

<sup>3)</sup> NICHOLAS: Anat. record Bd. 23. 1922.

Ein drittes Beispiel, das zugleich zeigt, daß der Determinationseinfluß nur eine begrenzte Reichweite hat, ist die Bildung der Linse aus dem Hautepithel unter dem Einfluß des Augenbeckers. Bei vielen Amphibien ist der Augenbecher imstande, eine Linse aus beliebigen Stellen des Ektoderms zu erzeugen, falls er in ihre nächste Nachbarschaft zu liegen kommt. Wird dieser Berührungseinfluß ausgeschaltet, so entsteht keine Linse [im Gegensatz zu dieser abhängigen Differenzierung der Linse bildet sich jedoch bei *Rana esculenta* die Linse auch bei völligem Fehlen des Augenbeckers durch Selbstdifferenzierung (SPEMANN<sup>1</sup>)]. Die meisten Autoren nehmen einen chemischen Einfluß an, der von der Augenanlage auf das darübergelagerte Ektoderm ausgeht, der jedoch nur auf kurze

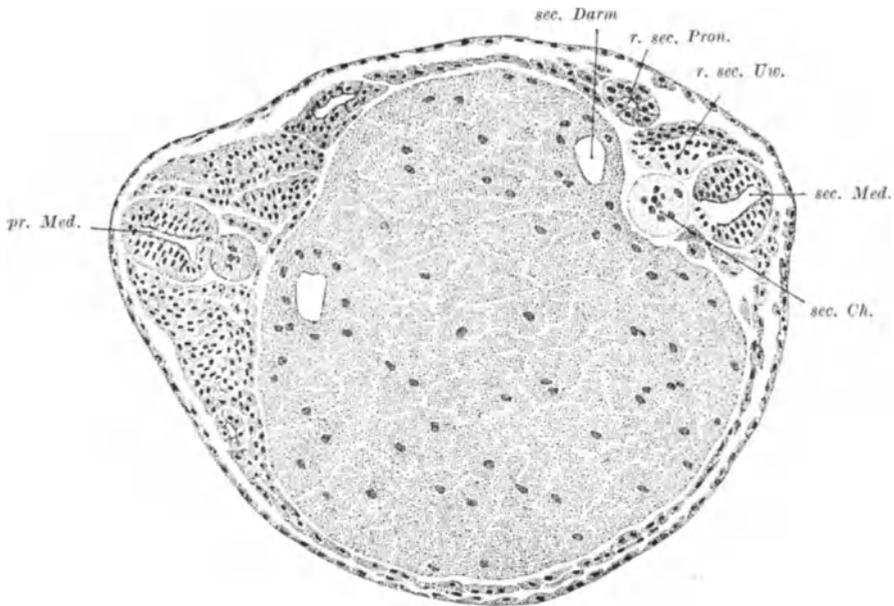


Abb. 396. Querschnitt durch die Mitte des Embryo (Abb. 395); links die primären, rechts die induzierten sekundären Achsenorgane. *r. sec. Pron.* = rechter sekundärer Vornierengang, Implantat als Chorda und im rechten sekundären Urwirbel durch die helle Farbe kenntlich. (Aus SPEMANN-MANGOLD: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1924.)

Entfernung wirksam ist und schon durch dünne Mesodermsschichten, die entweder bei verkleinertem Auge von vornherein dazwischen liegen (FISCHEL, SPEMANN, WACHS) oder bei Transplantationen dazwischen geraten (EKMAN), in ihrer Wirkung behindert werden.

Soviel ist auf jeden Fall sicher, mag es sich nun um Einflüsse chemischer oder dynamischer Art handeln, die determinierende Wirkung ist eine räumlich beschränkte, sie wirkt sich nur in einem bestimmten *Determinationsfeld* [GURWITSCH<sup>2</sup>), PAUL WEISS<sup>3</sup>)] aus.

Den von GURWITSCH der Physik entlehnten und auf die Biologie übertragenen Begriff des Feldes deutet P. WEISS folgendermaßen aus: „So wie der elektrisch

<sup>1</sup>) SPEMANN, H.: Über Linsenbildung nach experimenteller Entfernung der Augenblase. Anat. Anz. Bd. 23. 1903; ferner Zool. Jahrb., Abt. f. Zool. u. Physiol. Bd. 32. 1912.

<sup>2</sup>) GURWITSCH, A.: Über den Begriff des embryonalen Feldes. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 51. 1922.

<sup>3</sup>) WEISS, P.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 104. 1925.

geladene Leiter um sich ein „Feld“ hat, welches das Verhalten aller in sein Bereich kommenden Erscheinungen, soweit sie nur überhaupt von der Feldwirkung berührt werden können, bestimmt, so hat auch ein organisierter Bestandteil organischer Substanz um sich sein *Wirkungsfeld*, welches noch unorganisiertes, wenn nur überhaupt seiner Einwirkung zugängliches Material der eigenen Organisation (Struktur im Sinne des Physikers) einzuordnen vermag. Das „Feld“ ist nicht unabhängig vom organisierten Keim existierendes, sondern wird mit seiner Setzung mitgesetzt. Genau so wie etwa Eisenteilchen im Magnetfeld eine bestimmte Lagerung einnehmen, so fügt sich auch das lebende Material in seiner Anordnung dem Determinationsfeld, es wird passiv in das Feld eingefügt, und erst die weitere Ausbildung, die Eigenschaftsausbildung an den einzelnen Zellen etwa, erfolgt reaktiv auf die Bedingungen der „Lage“ im Wirkungskreis des Determinationsfeldes hin.“

Am Beispiel der Determination der Extremitätenknospe seien diese von P. WEISS entwickelten Vorstellungen noch etwas näher erläutert. Wie schon auf S. 1029 erwähnt, erfolgt die Determination der vorderen Extremität bei Axolotl und Molch schon auf einem sehr frühen Entwicklungsstadium. Es bleibt zukünftiger Forschung vorbehalten, zu untersuchen, welche Nachbarkeimteile an diesem Determinationserfolg beteiligt sind; zu denken ist an die Ursegmente und die Vornierenkanälchen, welche benachbarte, unter dem Ektoderm gelegene indifferente Mesodermzellen unter dem Einfluß der von ihnen ausgehenden Determinationsfeldwirkung in eine für die Extremität typische Anlagestruktur einfügen [wobei wir etwa an Änderung der Polaritätsrichtung dieser Zellen denken könnten, indem ihre Polaritätsachse nicht mehr parallel, sondern senkrecht zur Körperachse gerichtet ist (G. HERTWIG)]. Das Resultat dieser Feldwirkung ist, wie BRAUS<sup>1)</sup> ausführt, eine Extremitätenanlage, die aus einem Zentrum besteht, in welchem die Intensität der Extremitätenbildung am stärksten lokalisiert ist, und von dem aus peripherwärts die Potenz des Materials allmählich abnimmt. Entfernt man nun dies, ein harmonisch äquipotentielles System bildende Material, völlig, so unterbleibt von einem gewissen Zeitpunkt ab die Bildung einer neuen Extremität, woraus zu schließen ist, daß das ursprüngliche Determinationsfeld nunmehr auf die den Defekt bald deckenden indifferenten Mesenchymzellen nicht mehr wirksam ist. Dafür aber können die bereits determinierten Extremitätenbildungszellen auch am fremden Ort aus sich heraus eine Extremität bilden (auch Teilstücke, vorausgesetzt, daß sie nicht zu klein sind, bilden eine ganze, zunächst evtl. verkleinerte Extremität). Auch andere indifferente Mesenchymzellen, die in ihr System hineintransplantiert werden, und damit in ihr Wirkungsfeld gelangen, werden zu Extremitätenbildungszellen determiniert [G. HERTWIG<sup>2)</sup>, P. WEISS<sup>3)</sup>].

Der Erfolg der von einem Determinationsfeld gesetzten Wirkung ist, wie gezeigt wurde, die Entstehung eines neuen Systems von Zellen, die durch ihre Lage im Determinationsfeld und die Anordnung, die sie unter seiner Einwirkung annehmen, von der Umgebung verschiedene aktuelle Potenzen erhalten. DRIESCH hat zuerst darauf hingewiesen, daß diese Systeme nicht nur äquipotentiell in bezug auf die einzelnen zum System gehörigen Teile, sondern auch in sich harmonisch sind. DRIESCH hat dies an der Gastrula des Seeigels näher ausgeführt. Im normalen Entwicklungsgeschehen liefern die Zellen des Urdarms der Seeigelgastrula, die an dem blinden Darmende gelagert sind, die Cölomsäcke, die be-

<sup>1)</sup> BRAUS, H.: Naturwissenschaften 1922.

<sup>2)</sup> HERTWIG, G.: Verhandl. d. anat. Ges. 1925 u. Sitzungsber. d. naturf. Gesellschaft. Rostock 1926.

<sup>3)</sup> WEISS, P.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wissenschaft. Wien, 5. Nov. 1925.

nachbarten Zellen den Vorderdarm, die dann folgenden den Mittel- und den Enddarm. DRIESCH zerschnitt nun die Gastrula der Quere nach, und beobachtete, daß jede Teilhälfte eine ganze, verkleinerte Larve lieferte. Die Schemata (Abb. 397) zeigen die verschiedene prospektive Bedeutung, die den einzelnen Zellen des Urdarms je nach den Versuchsbedingungen zukommt. In einem Fall (bei normaler Entwicklung) liefern gewisse Zellen des Urdarms Mitteldarm, im anderen Fall dieselben Zellen dagegen Cölom (*Ab*), im dritten (*Bb*) schließlich Enddarm.

Die Zellen des Urdarms sind also zunächst noch äquipotent in bezug auf das System, dem sie angehören; sie können im Rahmen des Systems noch alles, tun aber im jeweiligen Falle nur etwas ganz Bestimmtes, nämlich das, was ihre relative Lage zum Ganzen erfordert; sie entwickeln sich also in Harmonie zu der Gesamtaufgabe, die das System zu leisten hat; sie bilden daher, wie DRIESCH sich ausdrückt, ein harmonisch-äquipotentiell System von Zellen. „Ein harmonisch-äquipotentiell System ist ein solches, dessen Elemente alles einzelne, was zur Potenz des Systems überhaupt gehört, gleichermaßen leisten können, bei dem aber trotzdem das Geschehen harmonisch ineinandergreift (HERBST).“

Solche harmonisch-äquipotentiellen Systeme sind uns durch die entwicklungsmechanische Forschung bereits in größerer Anzahl bekannt. An Beispielen seien noch genannt die Zellen des Zwischenhirns, die die Augenblasen liefern, das Blastem der Extremitätenknospen, die Anlagen vieler

Drüsen [Speicheldrüsen, Lunge, Niere (M. HEIDENHAIN)], die Geschmacksknospenanlagen usw. Allen diesen Systemen ist eigentümlich, daß sie nicht nur experimentell teilbar sind und sich aus jedem Teilstück (falls es nicht allzuwenig Material enthält) ein verkleinertes, aber sonst vollständiges Organ (Auge, Extremität) entwickelt, sondern daß häufig auch im normalen Entwicklungsgeschehen die Teilungsfähigkeit in Erscheinung tritt.

In Abb. 387 ist eine Geschmacksknospe im Zustand der Zweiteilung abgebildet, in Abb. 397 eine Stenische Drüse der Katze, bei der sich ein Endstück in zwei Tochteradenomen teilt. HEIDENHAIN beschreibt diesen Vorgang der Entwicklung zusammengesetzter Drüsen aus einer einfachen Anlage folgendermaßen: „Die Scheitelknospe oder Adenomere, Acinus der Physiologen, stellt sich als ein teilungsfähiges Embryonalorgan vor; jede Gabelungsstelle des Drüsenbäumchens entspricht einem Teilungsakte der Adenomere. Die großen Drüsengänge sind zweifellos der Potenz nach gleichfalls spaltungsfähige Histiosysteme, wie besonders bei der Niere sich in einwandfreier Weise klarlegen läßt.“

Die Folgen der Entstehung solcher äquipotentieller teilungsfähiger Systeme für die Ontogenese sind folgende:

1. Diese Systeme liefern selber das Material für bestimmte Organe.

2. Die Systeme beeinflussen selber wieder die Weiterentwicklung des übrigen Embryo, sei es, daß sie ihre nächste Umgebung direkt beeinflussen, wie wir es

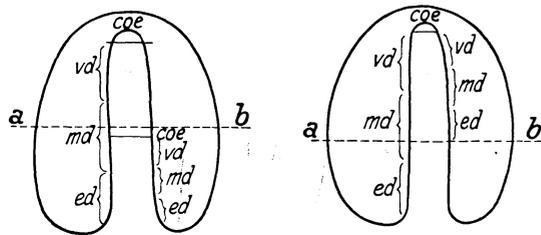


Abb. 397. Das Entoderm (e). Seeigellarve als harmonisch äquipotentiell System. *coe.* = Cölom, *vd* = Vorderdarm, *md* = Mitteldarm, *ed* = Enddarm, *a* = After. *a* bis *b* Schnittführung durch die Gastrula. Auf der linken Seite des Urdarms zeigt die Beschriftung die prospektive Bedeutung der Urdarmabschnitte bei normaler Entwicklung. Auf der rechten Seite bei der Entwicklung des abgetrennten Stückes. (Aus PETERSON: Histologie 1922.)

am Beispiel des Augenbechers gesehen haben, der das benachbarte Ektoderm zur Linsenbildung anregt, sei es, daß sie Fernwirkungen durch Hormone oder auf nervösem Wege ausüben. Sobald im Embryo die Nervenbahnen sich ausbilden und die Zirkulation einsetzt, sind in ihm dieselben Korrelationsmöglichkeiten gegeben wie im ausgewachsenen Organismus. Daß diese auch während der Ontogenie sogar in frühen Perioden eine wichtige Rolle spielen und die

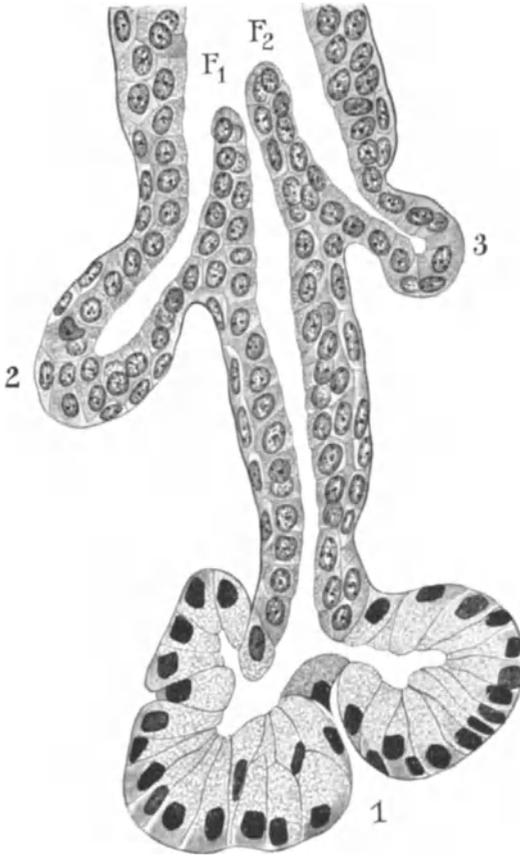


Abb. 398. Katze. Stenose Drüse. Bei 1 die Trennungsfurche der Tochteradenomeren, in dem Grunde die rückwärts differenzierte indifferent Gangzelle. (Aus M. HEIDENHAIN: Formen und Kräfte in der lebenden Natur. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmech. H. 32. Berlin: Julius Springer 1923.)

Entwicklung in ihrem Ablauf beeinflussen, wissen wir durch die Forschungen des letzten Jahrzehnts. Näheres hierüber findet der Leser im Kap. IX (Bd. 16) dieses Handbuchs. Hier sei nur auf einige Beispiele hingewiesen. Die Beschaffenheit des Zentralnervensystems ist für die normale Ausbildung der hinteren Extremitäten beim Frosch von wesentlicher Bedeutung [DÜRKEN<sup>1</sup>), HAMBURGER<sup>2</sup>)]. Die Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane, wie der Ausführwege und äußeren Genitalien, erfolgt häufig aus einer indifferenten Anlage durch Hormone, die in männlicher oder weiblicher Richtung differenzierend einwirken und beim Säugetierembryo lange vor der Geburt bereits wirksam sind. Die Schilddrüse beeinflusst die Metamorphose der Amphibien, also die progressive bzw. regressive Ausbildung einer großen Anzahl von Organsystemen. Dabei wirkt das Thyreoideahormon selektiv [GUDERNATSCH<sup>3</sup>), ROMEIS<sup>4</sup>), W. SCHULZE<sup>5</sup>)].

Das Nervensystem und die Hormone üben also starke formative Wirkungen während der Ontogenese aus.

Schließlich ist noch die Frage kurz zu erörtern, welche

<sup>1</sup>) DÜRKEN, B.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 105. 1913; Biol. Zentralbl. Bd. 37. 1917 u. Bd. 45. 1925.

<sup>2</sup>) HAMBURGER, V.: Über den Einfluß des Nervensystems auf die Entwicklung der Extremitäten von *Rana fusca*. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 105. 1925.

<sup>3</sup>) GUDERNATSCH, J. F.: The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 35. 1913.

<sup>4</sup>) ROMEIS, B.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 40 u. 41. 1914/15; ferner Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 5. 1917; Bd. 6. 1918.

<sup>5</sup>) SCHULZE, W.: Über die Sprengung der Harmonie der Entwicklung. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 101. 1924.

Rolle der Funktion als gestaltender Faktor zukommt. ROUX<sup>1)</sup> unterscheidet in der Ontogenese vier kausale Perioden. Die erste nennt er die afunktionelle oder präfunktionelle Gestaltungsperiode, während der die Differenzierung ohne Beteiligung der Funktion unter alleiniger Wirkung der ererbten Gestaltungsfaktoren abläuft. Für die einzelnen Organe dauert diese Periode sehr verschieden lange; viele Organe, wie die Verdauungsorgane und Zirkulationsorgane des Embryo funktionieren bereits, während andere, wie z. B. der Bewegungsapparat bei den Säugern noch untätig sind. Trotzdem bilden sich typische Gelenkformen aus, die Knochenstrukturen der Trajektorien sind schon entwickelt, ehe eine Beanspruchung der Knochen durch Druck oder Zug stattgefunden hat.

Die zweite Gestaltungsperiode ist die gemischte Zwischenperiode, in welcher ererbte und funktionelle determinierende Reize gleichzeitig nebeneinander tätig sind.

„Die dritte Periode ist die der ‚vorherrschenden funktionellen Reizgestaltung‘, in welcher ohne die Ausübung der sog. Erhaltungs- oder Betriebsfunktion resp. ohne deren ‚funktionelle Reize‘ fast kein Wachstum mehr stattfindet“ (ROUX).

Daran schließt sich als vierte Periode, die des reinen Seniums, dessen Charakteristicum in vererbtem Altersschwund der Organe besteht (ROUX).

Es ist eine bisher noch sehr unvollkommen gelöste Frage, wieweit die ererbte Anlage, wieweit die Funktion an der Ausbildung der einzelnen Organe beteiligt ist. Für das Gefäßsystem und Herz liegen Untersuchungen von EKMAN<sup>2)</sup> und STÖHR JUN.<sup>3)</sup> vor. Danach kann bei Amphibienembryonen nach Herausnahme der Herzanlage sich das periphere Gefäßsystem zunächst in normaler Weise entwickeln. Die erste Anlage der Gefäße benötigt also nicht einen „formgestaltenden“ Blutstrom, wie häufig angenommen worden ist (STÖHR JUN.).

Die Herzanlage kann, nur mit Ektodeom umhüllt, in Explantat alle vier typischen Abschnitte eines Herzschlauches entwickeln. Ein gestaltender Blutstrom ist hierzu nicht nötig. Doch ist die Form des so gebildeten Herzschlauches stets atypisch (STÖHR JUN.). Daher ist „für Form und Wachstum des embryonalen Herzens das Vorhandensein des Blutstromes wahrscheinlich doch ein wichtiger Faktor“ (STÖHR JUN.).

Für den Bewegungsapparat haben WEIDENREICH<sup>4)</sup> und R. FICK<sup>5)</sup> gezeigt, daß die Form und Ausbildung nicht nur von inneren ererbten Faktoren abhängt, sondern daß eine „weitgehende Anpassung der Gelenke, Muskeln und Knochen“ an ihre Tätigkeit oder Beanspruchung nachweisbar ist.

Dafür, daß eine verfrühte Funktion formative Prozesse beschleunigen kann, sei auf die Experimente an blindgeborenen Katzenjungen hingewiesen, bei denen durch künstliche Eröffnung der Augenlider durch den verfrühten Lichtreiz eine beschleunigte Markreife der Opticusfasern erzielt wurde. Wie bei diesem Beispiel die verfrühte Funktion, so können auch durch verfrühte oder abnorm große Zufuhr von Hormonen (Schilddrüse) gewisse formative Prozesse beschleunigt oder erst ausgelöst werden, die allerdings im Extrem nicht mehr zu normaler Entwicklung führt, sondern zu Mißbildungen (z. B. Beine mit Zehendefekten

<sup>1)</sup> ROUX, W.: Der züchtende Kampf der Teile oder die Teilauslese im Organismus. Leipzig 1881.

<sup>2)</sup> EKMAN, G.: Über Explantation von Herzanlagen bei Amphibien. Ann. soc. zool. bot. Fennica I, 2. 1924.

<sup>3)</sup> STÖHR, PH. JUN.: Über den formgestaltenden Einfluß des Blutstromes. Festschr. d. med. Freitagstagsklubs Würzburg 1925; ferner Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 102. 1924; Bd. 103. 1924.

<sup>4)</sup> WEIDENREICH, FR.: Das Evolutionsproblem und der individuelle Gestaltungsanteil am Entwicklungsgeschehen. Aufsätze über Entwicklungsmechanik Heft 27. 1921.

<sup>5)</sup> FICK, R.: Tätigkeitsanpassung der Gelenke und Muskeln nach Versuchen am Hund. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 24. 1922.

bei mit Schilddrüse gefütterten Froschlarven). Diese Beispiele zeigen, daß eine gewisse Breite in dem zeitlichen Ineinandergreifen der einzelnen Entwicklungsprozesse existiert. Für die Anfangsstadien der Ontogenese hat dies SPEMANN durch Experimente erwiesen, bei denen er Keimstücke verschiedenen Alters, z. B. am Anfang und Ende der Gastrulation, zusammenfügte. „Dabei behalten sie aber ihr verschiedenes Alter bei. Man findet daher im älteren Keim ein Stück Gehirn, welches weniger weit entwickelt ist als seine Umgebung — es hätte im jüngeren Keim zu Epidermis werden sollen; man findet im jüngeren Keim ein Stück Epidermis, welches weiter entwickelt ist als seine Umgebung — es hätte im älteren Keim zu Gehirn werden sollen. In dem Augenblick, wo das jüngere Stück den Einfluß seiner Umgebung erfährt, ist es eigentlich noch zu jung, um ihn aufzunehmen und zu beantworten. Es muß also entweder imstande sein, das etwas früher zu tun, oder aber der Einfluß muß so lange anhalten, bis das Stück mit seiner Entwicklung nachgekommen ist; Entsprechendes gilt für das ältere Stück innerhalb der jüngeren Umgebung.“

Gerade für die Theorie der Biogenesis, die ein großes Gewicht auf die Wirksamkeit der korrelativen Einflüsse für den Ablauf der Ontogenie legt, sind diese Beispiele von großer Wichtigkeit. Zeigen sie doch, daß „das ursächliche Ineinandergreifen der einzelnen Entwicklungsprozesse kein ganz starres ist, daß der Organismus vielmehr mit einem gewissen zeitlichen Spielraum arbeitet, wie ein Zahnrad, dessen Zähne und Lücken nicht scharf ineinanderpassen“ (SPEMANN l. c.). So ist auf jedem Entwicklungsstadium der Organismus als eine Entwicklungseinheit zu betrachten, dessen einzelne Teile sich in steter Abhängigkeit voneinander und in Harmonie zum Ganzen zum nächstfolgenden Stadium weiterentwickeln. Ein treffliches Beispiel, wie kompliziert und überraschend diese Korrelationsverhältnisse sein können, liefert die Beobachtung von BRAUS<sup>1)</sup> über die Bildung des Armloches im Kiemendeckel, dem Operculum der Unke. Während des ganzen Larvenlebens ist die vordere Extremität von dem Operculum bedeckt, doch mit der Metamorphose entsteht in der Opercularfalte ein Loch, durch welches der Arm vorgestreckt wird. Während man zunächst annahm, daß der vorwachsene Arm mit seinem andrängenden Ellenbogen die Opercularhaut allmählich durch Druck zum Schwinden bringt, konnte BRAUS zeigen, daß auch bei operativ bedingtem Fehlen des Armes das Kiemendeckelloch an richtiger Stelle zu normaler Zeit gebildet wird, also einen von dem Vorhandensein des Armes unabhängigen Entwicklungsprozeß darstellt. Aber das so gebildete Loch ist kleiner als das normale, so daß die Gliedmaße doch nicht ganz ohne Einfluß auf die Ausbildung des Opercularloches bleibt. Der Vorgang der Bildung des Opercularloches beruht also zum großen Teil auf Selbstdifferenzierung, teilweise aber auch auf abhängiger Differenzierung; er ist, wie BRAUS sich im Anschluß an RHUMBLER ausdrückt, „doppelt gesichert“.

## II. Spezieller Teil.

### 1. Physiologie des Eiwachstums.

Schon früher (S. 1006) wurde auf die verfehlte Vorstellung hingewiesen, daß das tierische Ei eine sehr einfach gebaute, indifferente Zelle sei. Genau so wie jede andere, in den Dienst einer bestimmten Aufgabe gestellte Gewebszelle, wie etwa die Nerven- oder Muskelzelle oder die männliche Samenzelle, ist auch das Ei ein hochspezialisiertes Gebilde. Seine histologische Differenzierung findet während eines oft lange Zeit in Anspruch nehmenden Vorbereitungs-

<sup>1)</sup> BRAUS, H.: Morphol. Jahrbuch Bd. 35. 1906.

prozesses statt, der besonders durch die oft gewaltige Größenzunahme charakterisiert ist. So wird das Ei zur größten Zelle des vielzelligen Organismus, bei einigen Tierarten mehr durch eigene Tätigkeit, namentlich des Eikerns (solitäres Eiwachstum), bei anderen Arten vorwiegend unter Mitwirkung von besonderen Nährzellen (auxiliäres Eiwachstum), die die Nahrung bereits assimiliert der Eizelle zuführen. Sowohl Kern und Plasma sind an diesem Wachstum beteiligt. Die Hauptvolumenzunahme kommt aber auf Rechnung der für den zukünftigen Embryo als Nahrung bestimmten Reservestoffe, meist mit dem Sammelnamen Deutoplasma bzw. Eidotter bezeichnet; man unterscheidet dotterarme (oligolecithale) und dotterreiche Eier, deren Dotter entweder zentralständig (zentrolecithal) oder polständig (telolecithal) lokalisiert ist.

Die chemische Analyse der ausgewachsenen Eier verschiedener Tierarten zeigt gewisse Eigentümlichkeiten, die für die Mehrzahl von ihnen typisch ist. Einen zusammenfassenden Bericht mit den neuesten Literaturangaben findet sich bei J. PAECHTNER<sup>1)</sup>: Chemie der Eier.

Vor allem fällt der geringe Wassergehalt auf, der parallel dem steigenden Dottergehalt abnimmt, wie folgende Tabelle zeigt [WETZEL<sup>2)</sup>]:

	Wasser %	Trocken- substanz %
Ringelnatter . . . . .	43,3	56,7
Hühnerei (Eigelb) . . . . .	47	53
Haifischei (Seyllium can.) . . . . .	48,6	51,4
Tintenfisch (Sepia offic.) . . . . .	52,7	47,3
Froschei . . . . .	57,6	42,4
Seeigelei . . . . .	77,4	22,6

Unter den organischen Bestandteilen ist neben dem Eiweißgehalt vor allem der Reichtum der Eizellen an Fetten und Lipoiden bemerkenswert. Doch ist das Verhältnis von Fett zu Eiweiß bei den verschiedenen Eiarten ein sehr wechselndes, beim Huhn sind 64% der Trockensubstanz Neutralfette, Phosphatide und Stearine, beim Tintenfisch dagegen nur 12%. Kohlenhydrate, oft als Glykogen, sind stets in geringerer Menge nachweisbar. Beträchtlich sind auch die Differenzen im Aschegehalt und deren prozentualer Ionenzusammensetzung; doch lassen sich hier bereits Zusammenhänge mit den späteren Entwicklungsaufgaben der Eier erkennen. Eier, die sich im Wasser entwickeln, haben im allgemeinen einen geringen Vorrat an anorganischen Salzen ( $\frac{1}{10}$ % der Trockensubstanz beim Seeigelei), während er bei den an das Land abgelegten Eiern der Reptilien und Vögel verhältnismäßig hohe Werte erreicht ( $1\frac{1}{2}$ % der Trockensubstanz bei der Ringelnatter). Stark schwankt auch der Anteil der verschiedenen Ionen. Hoch ist z. B. der Prozentgehalt an Ca bei den Vogel- und Reptilieneiern, gering bei den nur ein Knorpelskelett bildenden Selachiereiern, auffallend konstant dagegen nur der Gehalt an  $P_2O_5$ . Wichtiger als die rein chemische Analyse der Bausteine ist für die entwicklungsmechanische Forschung einmal die Art-spezifität der in der Eizelle enthaltenen Reservematerialien, die, für den Pflanzen-samen sicher nachgewiesen, auch für die Eizelle von G. HERTWIG<sup>3)</sup> wahrscheinlich gemacht worden ist, ferner das Ergebnis der morphologischen Untersuchung,

<sup>1)</sup> PAECHTNER, J.: Chemie der Eier. Handb. d. Biochemie, 2. Aufl. Jena 1923.

<sup>2)</sup> WETZEL, G.: Die Entwicklung des Ovarialeies und des Embryos, chemisch untersucht mit Berücksichtigung der gleichzeitigen morphologischen Veränderungen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1907.

<sup>3)</sup> HERTWIG, G.: Verhandl. dtsch. anat. Ges. 1922.

daß die optisch verschiedenen Reservestoffe eine für jede Eiart typische Lage und Anordnung in dem Ei haben, ein Zeichen dafür, daß die Eier eine ganz bestimmte Richtungsorganisation besitzen, die als Polarität bezeichnet wird.

Wahrscheinlich ist die Polarität ein Charakteristikum einer jeden Zelle, beim Ei ist sie aber besonders augenfällig, indem Kern und Plasma am sog. animalen, das Deutoplasma am vegetativen Pol vorwiegend angehäuft sind. Wer mit RABL<sup>1)</sup> und HEIDENHAIN<sup>2)</sup> der Meinung ist, daß die Polarität eine Grundeigenschaft jeder Zelle ist, wird auch für die Polarität der Eizelle annehmen, daß sie als Dauereigenschaft vom befruchteten Ei durch die Folge der Urgeschlechtszellen vererbt worden ist; so viel ist wohl sicher, daß die Schwerkraft, die Eireife und Befruchtung nicht als Ursache für die Ausbildung der Polarität der Eizelle in Frage kommen. So hat neuerdings SCHLEIP<sup>3)</sup> entgegen der Hypothese von BOVERI und ZUR STRASSEN, daß die Polarität des Ascariseies erst nach der Befruchtung als etwas Neues sich bildet, nachgewiesen, daß bereits in der Oocyte während der Wachstumsperiode die Polarität festgelegt ist. Manche Forscher haben die Lage des Eies im Eierstock und die Richtung, in welcher Nahrungsstoffe zur Eizelle gelangen, für die Entstehung der Polarität verantwortlich gemacht [BELLAMY<sup>4)</sup>].

Wissen wir so über die Ursachen der Polarität noch nichts Bestimmtes, so ist auch das Wesen der Polarität noch sehr unklar. Die in der Richtung einer Zellachse vorhandene Verschiedenheit des Plasmas kann man sich nach BOVERI<sup>5)</sup> in zweierlei Weise vorstellen: Entweder besteht sie in etwas Absolutem, indem etwa am animalen Pol eine Haube eines besonderen, morphologisch aber nicht nachweisbaren Stoffes liegt, der dem ganzen übrigen Eiplasma fehlt (Absoluthypothese). Oder aber es nimmt im Eiplasma „irgend etwas“ in der Richtung vom animalen zum vegetativen Pol zu oder ab, so daß man jeden mehr vegetativ gelegenen Eibezirk vielleicht als positiv gegenüber einem mehr animal gelegenen negativen Bereich bezeichnen könnte (Relativitätstheorie), ohne daß wir bisher einen Anhalt dafür hätten, daß diese Zellpolarität elektrischer Art wäre [vgl. HYMAN und BELLAMY 1922<sup>6)</sup>]. Am wahrscheinlichsten ist die für die tierischen Eier typisch morphologisch sichtbare polare Anordnung des Kerns, des Plasma (am animalen Pol), des Dotters am vegetativen Pol der Ausdruck für eine ultramikroskopische Richtungsorganisation der lebenden Substanz. PRZIBRAM<sup>7)</sup> hat sie mit der Struktur von Krystallen verglichen, CHILD<sup>8)</sup> in zahlreichen Arbeiten darauf hingewiesen, daß die physiologische Aktivität, wie die Oxydationsgröße, die Reaktion gegen Gifte, kurz, der Metabolismus am animalen Pol größer ist als am vegetativen Pol, daß also ein „axial gradient of metabolism“ zwischen animalen und vegetativem Pol der Eizelle genau so besteht, wie etwa zwischen Vorder- und Hinterende vieler ausgebildeter Tiere (Würmer) und Embryonen. Es existiert also in der Eizelle wie bei den vielzelligen Tieren und Pflanzen ein

1) RABL, C.: Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. Bd. 63, 65, 67. 1898—1900 u. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 88. 1915.

2) HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. Jena 1907.

3) SCHLEIP, W.: Die Herkunft der Polarität des Eies von Ascaris megal. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1924.

4) BELLAMY, A. W.: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 37. 1919; Bd. 41. 1921.

5) BOVERI, TH.: Zool. Jahrb. Bd. 4. 1901; ferner: Festschr. f. R. HERTWIG. 1910.

6) HYMAN u. BELLAMY: Studies on the correlation between metabolic gradients, electrical gradients and galvanotaxis. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 43. 1922.

7) PRZIBRAM: Krystallanalogien zur Entwicklungsmechanik der Organismen. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 22. 1906.

8) CHILD, C. M.: Physiol. polarity and symmetry. Genetics Bd. 8. 1923; ferner: Journ. of exp. zool. Bd. 10. 1911; Bd. 14. 1913; Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 30. 1916; Bd. 39. 1920.

Gefälle, in bezug auf die Intensität der Stoffwechselprozesse abnehmend in der Richtung von vorn nach hinten, vom animalen zum vegetativen Pol. Ob aber dieses Gefälle die Ursache oder das Resultat der Zellpolarität ist, ist unbekannt.

## 2. Die Eireife, die Befruchtung und der Furchungsprozeß.

Für die als Abschluß des Eiwachstums auftretende Eireife ist besonders charakteristisch, daß der verhältnismäßig voluminöse Eikern, das Keimbläschen, sich auflöst, die Chromosomen die Reduktionsteilung vollführen, während der flüssige Keimbläscheninhalt sich ins Eiplasma entleert und damit dem Ei einen Vorrat an kernbildenden Stoffen (GODLEWSKI) liefert, die in der chemischen Analyse in der Form von Nucleinsäuren sich nachweisen lassen [MASING<sup>1</sup>]. Ist die Eireife erfolgt, so besteht infolge der Größenreduktion des Kernvolumens, beim Seeigeli auf  $\frac{1}{40}$  nach den Messungen von GODLEWSKI, ein sehr großes Mißverhältnis zwischen dem kleinen Eikern und der großen Eizelle, deren Plasmamenge, selbst wenn wir alle Reservestoffe in Abrechnung bringen, doch im Vergleich zu anderen Gewebszellen sehr bedeutend ist. Die Kernplasmarelation ist also im reifen Ei sehr zugunsten des Plasmas verschoben [R. HERTWIG<sup>2</sup>], so ist z. B. nach den Untersuchungen von GODLEWSKI<sup>3</sup>) das Verhältnis Kern zu Plasma im unreifen Seeigeli 1: 6,6, im reifen Ei dagegen 1: 391. Diese „Kernplasmaspaltung“ (R. HERTWIG) bleibt auch noch sehr beträchtlich, wenn durch die Befruchtung die Kernmasse verdoppelt wird. Auf den Befruchtungsprozeß als solchen braucht hier nicht eingegangen zu werden, das ist an anderer Stelle dieses Handbuches (Bd. 14) ausführlich geschehen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß das Spermatozoon einmal durch seinen Kern die väterlichen Erbqualitäten überträgt, außerdem aber mit wenigen Ausnahmen das Ei zur Entwicklung anregt. Die Veränderungen, die an der Eizelle durch das Eindringen des Samenfadens hervorgerufen werden, bestehen in dem Fortfall von Hemmungen, die die Teilung des unbefruchteten Eies behindern. Wir beobachten als Reaktion auf das Eindringen des Samenfadens das Quellen und Abheben der sog. Dottermembran und damit eine Veränderung der Oberflächenkonfiguration; ferner die Kontraktion des Eiplasmas und die Ausscheidung einer salzhaltigen Flüssigkeit, die als perivitelline Flüssigkeit namentlich bei den in das hypotonische Süßwasser abgelegten Amphibieneiern, ebenso aber auch bei den von der hypotonischen Eiweißhülle umgebenen Sauropsideneiern eine wichtige physiologische Rolle spielt. Häufig läßt sich ferner als Reaktion auf die Besamung ein beträchtliches Sinken des osmotischen Druckes im Eiplasma feststellen, so fanden BIALASZEWICZ<sup>4</sup>) und BACKMAN und RUNNSTRÖM<sup>5</sup>) eine Abnahme von  $\Delta = 0,4$  beim unbefruchteten Ei, auf  $\Delta = 0,045$  beim befruchteten Ei, wofür einmal die Abgabe des salzhaltigen Perivitellins nach außen [BIALASZEWICZ, VOSS<sup>6</sup>)], außerdem vielleicht noch die Bindung freier Ionen an die Eiplasmakolloide (BACKMAN) verantwortlich gemacht werden muß. In diesem Zusammenhang sei auch an die fast stets zu beobachtende verschiedene Färb-

<sup>1</sup>) MASING, E.: Über das Verhalten der Nucleinsäure bei der Furchung der Seeigeleier. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 67. 1910.

<sup>2</sup>) HERTWIG, R.: Kernplasmarelation. Biol. Zentralbl. Bd. 23. 1903.

<sup>3</sup>) GODLEWSKI E. jun.: Der Eireifeprozess im Lichte der Kernplasmarelation. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 44. 1918.

<sup>4</sup>) BIALASZEWICZ: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 34. 1912.

<sup>5</sup>) BACKMAN u. RUNNSTRÖM: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144. 1912; Bd. 146, 148. 1912.

<sup>6</sup>) VOSS, H.: Entwickl. physiol. Untersuch. am Froschei. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 107. 1926.

barkeit des Plasmas unbefruchteter (unreifer) und befruchteter Eier hingewiesen, die ebenfalls für eine Änderung der Viscosität bzw. Dichtigkeit des Eiplasmas als Reaktion auf das Eindringen des Spermias sprechen. Zu gleicher Zeit, wahrscheinlich kausal bedingt durch Veränderungen der Zelloberfläche bzw. der inneren Grenzflächen der Eiplasmakolloide steigt die Atmungsgröße gewaltig an [WARBURG<sup>1</sup>], und es beginnt nunmehr der für den Furchungsprozeß wichtigste und charakteristischste Prozeß, die Synthese von Chromatin aus dem Vorrat an kernbildenden Stoffen (Nucleinsäuren). Der Furchungskern teilt sich wiederholt, wobei jedesmal die Masse an Chromatin verdoppelt wird, und im Anschluß an die Kernteilungen wird das Eiplasma in Zellen zerlegt. Das Ende des Furchungsprozesses ist dann erreicht, wenn der Vorrat an „kernbildenden Stoffen“ im Plasma verbraucht ist und nun, damit eine neue Kernvermehrung stattfinden kann, das Zellplasma auch seinerseits erst auf Kosten der Reservestoffe wachsen muß. So ist physiologisch die Furchung streng als ein ganz besonderer, auf der spezifischen Struktur des Eies beruhender und durch sie bedingter Prozeß charakterisiert: Chromatinsynthese auf Kosten und unter Verbrauch der im Eiplasma lokalisierten kernbildenden Stoffe (nicht artspezifische Nucleinsäuren), Vermehrung der Zahl der Kerne, Zerklüftung des Eiplasmas ohne Massenzunahme desselben in einzelne der Zahl der Furchungskerne entsprechende Zellterritorien. Morphologisch entspricht dem Ende des Furchungsprozesses etwa das Blastulastadium, aber es sei darauf hingewiesen, daß die Furchung häufig nicht in allen Zellen des Keimes gleichzeitig ihr Ende findet, vielmehr sicher in einzelnen Blastomeren früher beendet ist als in anderen. Hieraus ergeben sich wichtige Folgen für die formbildenden Prozesse der nächsten Entwicklungsperiode.

Als Endresultat des Furchungsprozesses ist also ein vielzelliger Keim entstanden, die Kernplasmarelation in den einzelnen Zellen entspricht wieder der Norm, das gesamte Kernvolumen aller Blastulazellen ist wieder so groß, wie das der Ovocyte; so maß GODLEWSKI<sup>2</sup>) für das Kernvolumen der Seeigelovocyte 41,5, des reifen Eies 1,1, die Summe der Kernvolumina der Blastula 35,3. Die Kernmasse ist aber in der Blastula im Vergleich zum Keimbläschen auf viele kleine Kerne mit einer entsprechend erheblich größeren Oberfläche verteilt, und was besonders wichtig ist, die Zahl der Chromosomen ist entsprechend der Kernzahl angewachsen und die nicht artspezifischen kernbildenden Stoffe sind in artspezifisches Chromatin umgewandelt worden. Außerdem sind aber durch die Zellzerklüftung an Stelle des einheitlichen Plasmaterrioriums der Eizelle zahlreiche kleine Zellen mit eigenen Grenzflächen getreten, und diese sind nicht einander gleichwertig, sondern oft äußerst verschieden voneinander durch den Besitz von Reservestoffen und organbildenden Substanzen, den sie durch die Furchung zugeteilt bekommen haben.

Es ist aus der deskriptiven Entwicklungsgeschichte bekannt, daß verschiedene Furchungstypen unterschieden werden, je nachdem ob die Eimasse sich äqual oder inäqual, total oder partiell furcht. Hier seien nur die sog. Teilungsregeln kurz angeführt, die durch Beobachtung und Experiment aus einer großen Anzahl von Fällen als gültig erschlossen worden sind, wenngleich ihnen einige Ausnahmen gegenüberstehen, wo neben den durch die Teilungsregeln erfaßten Faktoren andere noch unbekanntes das Endresultat mitbeeinflussen.

<sup>1</sup>) WARBURG, O.: Beiträge zur Physiologie der Zelle. *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 14. 1914.

<sup>2</sup>) GODLEWSKI, E.: Plasma und Kernsubstanz in der normalen und der durch äußere Faktoren veränderten Entwicklung der Echiniden. *Arch. f. Entwicklungsmech.* Bd. 26. 1908; ferner Bd. 44. 1918.

Für die Lage des zur Teilung bereiten Kernes im Ei ist die Gestalt des an der Teilung sich aktiv beteiligten Protoplasma maßgebend, alle paraplastischen Bestandteile kommen dafür nicht in Frage; der Kern sucht stets die *Mitte* seiner plasmatischen Wirkungssphäre einzunehmen (O. HERTWIG<sup>1</sup>). Die Achse der Kernspindel stellt sich in die Richtung des größten Plasmadurchmessers ein (O. HERTWIG). Die Protoplasmateilung erfolgt stets senkrecht zur Achse der Kernspindel, d. h. die Teilungsebene der Zelle schneidet die Spindelachse unter rechtem Winkel, in der Mitte, falls die Teilungscentriolen homodynamisch sind, dem schwächer ausgebildeten Spindelpol genähert bei heterodynamischen Centriolen [ZIEGLER<sup>2</sup>]. Über die zeitlichen Verhältnisse des Teilungsablaufes geben folgende von BALFOUR<sup>3</sup>) formulierte Regeln Aufschluß: Die Schnelligkeit, mit welcher sich die Zelle teilt, ist proportional der Konzentration des in ihr befindlichen Protoplasma. Protoplasmareiche Zellen teilen sich bei sonst gleicher Größe rascher als protoplasmaarme, dotterreiche Zellen. Der Dotter ist für die Zellteilung stets ein Hindernis. Auch die Eihüllen spielen für den Ablauf der Teilungen eine namentlich von GIGLIO-TOS nachgewiesene Rolle.

Aus den angeführten Teilungsregeln ergibt sich ohne weiteres, wie wichtig für den Ablauf des Furchungsprozesses und sein Endresultat die Eistruktur, die Form des Eies und die Verteilung des Deutoplasmas sind. Doch ist durch die Zerlegung der Eizelle in viele Zellen kaum etwas an der Form des Keimes, noch an der ursprünglich gegebenen ungleichen Verteilung der verschiedenen Eisubstanzen geändert. So besitzen ungefurchtes Ei und Keimblase annähernd dieselben Symmetrie- und Gleichgewichtsebenen, dieselbe polare Verteilung des Dotters. Der durch die Furchung vollzogene wichtige Organisationsfortschritt, die Zerlegung in zahlreich ungleichartige Zellen tritt erst in Erscheinung, wenn der Furchungsprozeß beendet ist und nun die einzelnen unter sich ungleichen Zellen verschieden rasch zu wachsen beginnen und mannigfaltige Formen annehmen.

### 3. Die Gastrulation und die Bildung der Keimblätter.

Die deskripte Entwicklungslehre beschreibt als Folge des ungleichen Wachstums der Keimblasenzellen die Entstehung der Gastrula mit ihren zwei durch die verschiedene Lage zum Ganzen ausgezeichneten Zellschichten, dem Ektoblast (Ektoderm) und Entoblast; aus diesem zweiblättrigen Stadium entwickelt sich dann durch weiteres ungleiches Wachstum die dreiblättrige, für die Wirbeltiere charakteristische Embryonalform.

Nachdem W. HIS im Jahre 1874 in seiner Schrift „Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung“ als erster auf die Wichtigkeit des ungleichen Wachstums von Epithelmembranen für die Formbildung hingewiesen hatte, haben sich später namentlich GOETTE<sup>4</sup>), BÜTSCHLI<sup>5</sup>), RHUMBLER<sup>6</sup>) und SPEK<sup>7</sup>) um die Deutung des *Mechanismus* von Ein- und Ausstülpungsprozessen, die für die tierische Formbildung besonders wichtig sind, verdient gemacht.

<sup>1</sup>) HERTWIG, O.: Welchen Einfluß übt die Schwerkraft auf die Teilung der Zellen? Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 18. 1884.

<sup>2</sup>) ZIEGLER: Arch. f. Entwicklunsmech. 1898 u. Festschr. f. HAECKEL. 1904.

<sup>3</sup>) BALFOUR: A monograph of the development of Elasmobranch fishes. London 1878.

<sup>4</sup>) GOETTE, A.: Abhandlungen zur Entwicklungsgeschichte der Tiere. Hamburg u. Leipzig 1884.

<sup>5</sup>) BÜTSCHLI, O.: Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wiss. 1915.

<sup>6</sup>) RHUMBLER, L.: Zur Mechanik des Gastrulationsvorganges, insbesondere der Invagination. Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 14. 1902.

<sup>7</sup>) SPEK, J.: Differenzen im Quellungsstand der Plasmakolloide als eine Ursache der Gastrulainvagination, sowie der Einstülpungen und Faltungen von Zellplatten. Kolloidchem. Beih. Bd. 9. 1918.

Wenn bei einer aus zwei Zellschichten bestehenden ebenen Zellplatte die eine stärker wächst, so kommt es zu einer Einkrümmung der Zellplatte. An der entstehenden Konvexität sind die rascher wachsenden Zellen gelegen, die gleichzeitig die an der konkaven Fläche gelegenen langsamer wachsenden Zellen überwachsen (Planulatheorie von BÜTSCHLI, Gastrulation durch Epibolie).

Die Invaginationsgastrula kann dagegen, wie RHUMBLER ausführt, nicht durch ein solches ungleiches Wachstum der die Cöloblastula begrenzenden Zellamelle gebildet werden; vielmehr würde hierbei nur eine Längsstreckung bzw. eine Ausstülpung (Exogastrula) der vegetativen Zellen erfolgen können; denn die Wandungszellen der Blastula (z. B. vom Seeigel und Amphioxus) sind alle keilförmig gestaltet und mit der Spitze des Keils nach dem Blastocöl orientiert (vgl. Abb. 399 a).

Nach den Anschauungen von RHUMBLER, BÜTSCHLI und SPEK wird hier nun die Invagination dadurch herbeigeführt, daß die späteren Entodermzellen aktiv ihre Form dadurch verändern, daß die polar differenzierten Zellen an

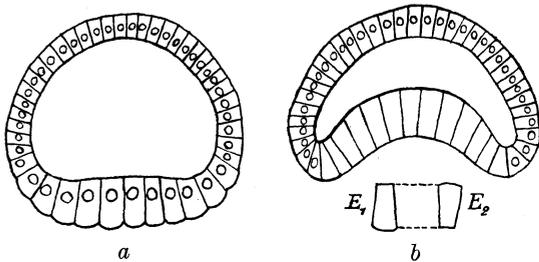


Abb. 399. Die Invagination bei Amphioxus nach HATSCHKE. Während der Einstülpung haben sich die Entodermzellen derart umgestaltet, daß sie den breiteren Keilrücken nicht mehr dem Außenmedium (wie bei a), sondern dem Blastokard (b) zukehren. Jede Zelle ist aus der Form  $E_1$  in die Form  $E_2$  übergegangen. (Aus L. RHUMBLER: Arch. f. Entwicklungsmech. H. 14. 1902.)

ihrer der Blastulahöhle zugekehrten Seite rascher durch Flüssigkeitsaufnahme und Quellung wechseln, als an ihrer der äußeren Oberfläche zugekehrten Hälfte. Tatsächlich beobachtet man auch, daß die Keilform der Zellen sich ändert, indem am Ende der Invagination die Entodermzellen ihre Keilspitze nach außen kehren (vgl. Abb. 399 a u. b).

BÜTSCHLI und namentlich SPEK haben im Versuch mit ungleich quellenden Gelatinemodellen zeigen können, daß das Moment des inten-

siveren Wachstums der inneren Zellhälften im Vergleich zu den äußeren *allein* zur Invagination genügt. Ein weiteres die Invagination begünstigendes Moment ist dann noch das Schwinden der Blastocölflüssigkeit, die von den Entodermzellen resorbiert wird und dadurch die Quellung der inneren Zellhälften begünstigt. Auch die Eihülle befördert unter Umständen die Invagination und verhindert die Ausstülpung [GIGLIO-TOS<sup>1</sup>) 1923]. Sehr skeptisch gegenüber diesen Bestrebungen, „Formbildungsvorgänge als technische Probleme mechanisch aufzulösen“, spricht sich neuerdings W. VOGT<sup>2</sup>) auf Grund seiner Beobachtungen an Amphibienkeimen aus. Er sagt: „Die bisherigen Vorstellungen über Formbildungsvorgänge in der Primitiventwicklung operierten vorwiegend mit Zellvermehrung, Wachstumsdruck, verschiedener Teilungsgeschwindigkeit in den einzelnen Keimbezirken. Aber das Teilungstempo ist weitgehend, die Teilungsrichtung nahezu ganz nebensächlich für Formungsvorgänge, wie sie die Primitiventwicklung der Amphibien mit sich bringt.“

<sup>1</sup>) GIGLIO-TOS, E.: Entwicklungsmechanische Studien. III. Wirkung der Eihülle auf die Furchung. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 100. 1923; ferner Entwicklungsmechanische Studien V. Ebenda Bd. 103. 1924.

<sup>2</sup>) VOGT, WALTER: Morphologische und physiologische Fragen der Primitiventwicklung. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München Jg. 35. 1923/24.

So scheinen hier überhaupt nicht Zelleistungen vollzogen zu werden in dem Sinne, daß Teilbewegungen sich zu Massenbewegungen summieren; es handelt sich offenbar nicht um Wanderung von einzelnen Zellen; vielmehr scheinen Einstülpungen, Faltenbildung usw. vor sich zu gehen, bei denen der beteiligte Abschnitt als Ganzes arbeitet, seine Teilchen, die Zellen aber passiv folgen.“

Daß Formbildung an ganz bestimmte Keimteile geknüpft ist, die von sich aus unabhängig von der Umgebung die zur Formbildung notwendigen Prozesse in Gang bringen, haben die schon erwähnten Versuche von BRACHET und SPEMANN-H. MANGOLD bei Amphibien gezeigt. Zerstört man durch Anstich einen bestimmten Bereich des befruchteten Froscheies (graues Feld) oder der Keimblase völlig, so verliert der Keim die Fähigkeit zu gastrulieren; ist die Zerstörung eine unvollkommene, so erhält man Embryonen mit Defekten der Achsenorgane [BRACHET<sup>1</sup>]. Auch beim Tritonei existiert ein solches Organisationszentrum für die Gastrulation, die erste Furchungsteilung teilt das Ei entweder so, daß beide Teilhälften Material hiervon mitbekommen, dann liefert im Durchschnürungsexperiment jede Hälfte einen ganzen Embryo; oder aber es entsteht bei der Teilung eine Zelle mit dem gesamten Organisationszentrum und eine ohne dasselbe. Bei der Durchschnürung liefert die erste einen normalen Embryo, die andere vermag dagegen nicht zu gastrulieren (SPEMANN, VOGT). Transplantiert man diesen das Organisationszentrum enthaltenden Keimbezirk auf eine andere normale Blastula, so entwickelt sich ein Embryo mit zwei Gastrulaeinstülpungen und später mit zwei Achsenorganen (Chorda, Medullarrohr, vgl. S. 1034). Bei den Amphibien ist also die Bilateralität des Embryo festgelegt, erstens durch die Polarität der Eizelle, die die Richtung der Einstülpung und der weiteren formativen Prozesse bestimmt, und zweitens durch die Schaffung eines außerhalb der Eiachse gelegenen Organisationszentrums, das für den Ort der Gastrulation maßgebend ist. Wahrscheinlich ist außerdem die spätere bilaterale Asymmetrie des Embryo auch im Ei bereits fixiert, so könnte sie bei den Amphibien auf einer Asymmetrie des Organisationszentrums beruhen (MANGOLD 1925).

Die Ursache, daß einem ganz bestimmten Eibezirk die formbildenden Potenzen zur Gastrulation zukommen, ist wohl in dem Besitz von „organbildenden Substanzen“ zu erblicken, oder wie wir besser sagen, von Stoffen, die unter der Einwirkung der Zellkerne für die formativen Prozesse der Einstülpung notwendig sind (vgl. S. 1019). Bei den Amphibien genügt die Annahme eines einzigen solchen bevorzugten Eibezirks, nur Defekte in ihm werden nicht ersetzt, sonstige Defekte der Eisubstanz sind völlig regulierbar; das Amphibienei rechnet daher mehr zu den Regulationseiern, während bei anderen Tierklassen die Eizellen bereits viel weitgehender auf ihre spätere Entwicklung durch ihren spezialisierten Bau vorbereitet sind; sie werden daher als Mosaikier bezeichnet, weil sich eine größere Anzahl von Bezirken nachweisen läßt, die durch den Besitz von „organbildenden Stoffen“ zu ganz bestimmten formativen Prozessen determiniert sind. Mit der Lokalisation dieser Substanz im Ei ist der Bauplan des ganzen Tieres gegeben.

Namentlich aus den Klassen der Mollusken, Würmer und Crustaceen sind solche Mosaikier bekannt geworden. Abb. 400 zeigt als Beispiel die Entwicklung des Molluskeneies Dentalium, das CRAMPTON und WILSON eingehend studiert haben. In Abb. 400 a ist das reife Ei abgebildet, dessen Plasma in drei Schichten gesondert ist. Im Zweizellstadium (b) kommt die untere helle Schicht in den

<sup>1</sup>) BRACHET, A.: Recherches sur les localisations germinales et leurs propriétés ontogénétiques dans l'œuf de *Rana fusca*. Arch. de biol. Bd. 33. 1923.

Pollappen zu liegen und bleibt mit einem dünnen Stiel mit der einen Blastomere in Verbindung. Später wird der Pollappen als besondere Zelle von den übrigen getrennt (*c*). Entfernt man dies Pollappenmaterial, so erhält man eine typische Defektlarve (*e*), der

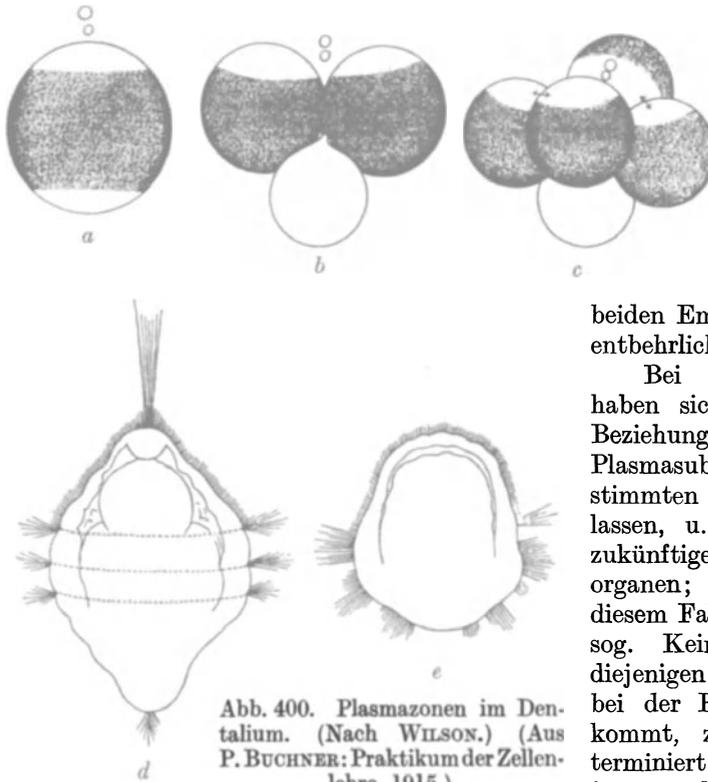


Abb. 400. Plasmazonen im Dentalium. (Nach WILSON.) (Aus P. BUCHNER: Praktikum der Zellenlehre. 1915.)

im Unterschied von der normalen (*d*) das Apikalorgan und die posttrochale Region völlig fehlt. Die Plasmasubstanz des Pollappens ist also für die Bildung dieser

beiden Embryonalorgane unentbehrlich.

Bei anderen Objekten haben sich ebenfalls solche Beziehungen von gewissen Plasmasubstanzen zu bestimmten Organen feststellen lassen, u. a. auch zu den zukünftigen Fortpflanzungsorganen; man spricht in diesem Falle dann von einem sog. Keimbahnkörper, der diejenigen Zellen, in die er bei der Furchung zu liegen kommt, zu Keimzellen determiniert und dessen Entfernung dann durch Mangel

der Keimzellen bedingte Sterilität hervorruft [HEGNER<sup>1</sup>].

Diese Beobachtungen sprechen natürlich sehr zugunsten der Theorie der organbildenden Substanzen; doch handelt es sich dabei um besonders spezialisierte Eier, deren Entwicklung nicht für die Mehrzahl der Eier als typisch zu bezeichnen ist.

#### 4. Die Lehre von den Keimblättern.

Die Lehre von den Keimblättern spielt in der embryologischen Forschung eine große Rolle; auf ihr baut sich zum Teil die vergleichende Entwicklungslehre auf; sie stellen nach einer weitverbreiteten Ansicht die Primitivorgane des Embryo dar, aus denen sich alle übrigen Organe herleiten. So sagt ZIEGLER in seinem Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte: „Wenn bei den Wirbeltieren die Gastrulation beendet ist und die Keimblätter gebildet sind, so haben diese Keimblätter ganz getrennte Aufgaben in bezug auf ihre Beteiligung an den Organen und die Bildung der Gewebe. Dieser Satz spricht die Lehre von der Spezifität der Keimblätter aus, welches eines der wichtigsten allgemeinen Resultate der embryologischen Forschung ist.“ Aus dem Ektoderm werden nach dieser Lehre Hautepithel, Nervensystem und Sinnesorgane gebildet, das

<sup>1</sup>) HEGNER, R. W.: Effects of removing the germcell-determinants from the egg of some Chrysomelid Beetles. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 16. 1908; ferner Journ. of morphol. Bd. 20. 1909; Bd. 25. 1914.

Mesoderm liefert das Epithel der Leibeshöhlen, die exkretorischen und Fortpflanzungszellen und die quergestreifte Körpermuskulatur, ferner das Mesenchym, die Produktionsstelle des Binde- und Stützgewebes und der glatten Muskulatur; das Entoderm produziert das Darmepithel und die Darmdrüsen. Jedes Keimblatt sollte also eine spezifische Funktion, eine Spezifität für ganz bestimmte Gewebe und Organe besitzen. Sprachen schon morphologische Beobachtungen gegen diese Anschauung in ihrer strengen, namentlich von [RABL<sup>1</sup>] verfochtenen Form, so die Entstehung glatter Muskulatur der inneren Augenmuskeln aus den ektodermalen Zellen der Augenblase [M. dilatator-pupillae [HEERFORDT<sup>2</sup>], M. sphincter-pupillae [v. SZILY<sup>3</sup>], M. retractor lentis [NUSBAUM<sup>4</sup>], so haben die entwicklungsmechanischen Untersuchungen von SPEMANN-MANGOLD eine weitgehende Revision dieser Lehre notwendig gemacht. Die entscheidenden Experimente sind bereits früher (S. 1026) geschildert. Ein Stück Ektoderm in das Mesoderm verpflanzt, kann z. B. Urwirbel, Chorda selbständig liefern. „Die Keimblätter, wie sie sich an einer Gastrula gegen Ende der Gastrulation darstellen, repräsentieren nur morphologisch, keine potentiell voneinander geschiedene Keimbezirke. Über die Zukunft der sie aufbauenden Zellen entscheidet deren Lage“ (MANGOLD).

Auch sonst sehen wir, daß die Potenz selbst differenzierter Zellen stets größer ist, als meistens im normalen Entwicklungsgeschehen verwirklicht wird. Exstirpiert man Urodelenlarven die Linse, so wird sie, die normalerweise vom Hautepithel gebildet war, nicht von diesem, sondern vom oberen Irisrande regeneriert, also von ganz anders strukturierten, bereits in anderer Richtung differenzierten Zellen der Augenblase [WOLFF<sup>5</sup>]. WACHS<sup>6</sup>) hat die Umwandlung von Tapetum nigrum in Retina bei Triton nachgewiesen; bei wirbellosen Tieren ist sogar eine Umdifferenzierung von Mesenchym in Darmepithelzellen beobachtet worden [NUSBAUM und OXNER<sup>7</sup>]. Also auch die Lehre von der Organ- und Gewebespezifität bereits differenzierter Zellen läßt sich nicht mehr aufrecht erhalten, eine Lehre, die namentlich bei den Pathologen allgemein verbreitet war.

Auf Grund häufig gemachter Beobachtung, daß Epithelzellen wieder Epithelien, Bindegewebe wieder Bindegewebe gleicher Beschaffenheit produzieren, wurde der in seiner Verallgemeinerung nicht zutreffende Satz geprägt: „Omnis cellula e cellula ejusdem generis“ und hieraus der weit über das tatsächlich Beobachtete hinausgehende Schluß gezogen, daß es im vielzelligen Organismus verschiedene Arten von Zellen gibt, die genetisch so verschieden seien, wie etwa die verschiedenen Species, die der zoologische Systematiker in der Klasse der Amöben oder Flagellaten als besondere Arten unterscheidet.

So sagt z. B. PFITZNER: „Wenn WOLF und FUCHS auch einen gemeinsamen Stammvater haben, so erzeugt doch seit der Trennung der Wolf nur Wölfe, niemals Füchse; Muskelzelle und Nervenzelle sind Teilungsabkömmlinge ein und derselben Zelle, aber seit sie sich differenziert haben, sind sie *spezifische* Zellen, gehen nicht mehr ineinander über.“ HANSEMANN meint, daß das Binde-

1) RABL, C.: Theorie des Mesoderms. Morphol. Jahrb. Bd. 15. 1889; ferner Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1900.

2) HEERFORDT: Anat. Hefte Bd. 14. 1900.

3) v. SZILY, A.: Histogen. Untersuchungen. Anat. Hefte Bd. 33. 1907.

4) NUSBAUM, J.: Die entwicklungsmechanisch-metaplastischen Potenzen der tierischen Gewebe. Vortr. u. Aufs. üb. Entwicklungsmech. Bd. 17. 1912; ferner: Die Keimblätterlehre einst und jetzt. Nat. Wochenschr. 1913.

5) WOLFF, GUSTAV: Die Regeneration der Urodelenlinie. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 1. 1895.

6) WACHS, H.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 46. 1920.

7) NUSBAUM, J. u. M. OXNER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 36. 1913.

gewebe eines jeden Organes ein spezifisches sei, und daß es z. B. mehrere „Arten“ von Schleimgewebe gäbe.

Demgegenüber betonte O. HERTWIG in seiner Biogenesistheorie mit allem Nachdruck, daß sämtliche Zellen eines vielzelligen Individuums gleicher Art sind; besitzen sie doch alle das gleiche Idioplasma. Wenn die Zellen trotzdem äußerlich so verschieden aussehen, so sind diese Unterschiede gleichsam nur verschiedene Erscheinungsformen (Phänotypen) desselben Idioplasmas, des Genotypus. Für diese mehr äußerlichen Modifikationen brauchen wir aber keine tiefgreifenden biochemischen Abänderungen des Idioplasma anzunehmen. Die Zellen eines vielzelligen Organismus sind alle gleicher Art.

Diese Lehre von der Artzelle haben die modernen serologischen Untersuchungsmethoden und ebenso die Versuche der heteroplastischen Transplantation voll bestätigt. Nachdem schon BORN<sup>1)</sup> bei Amphibien Keimteile verschiedener Arten durch Pfropfung miteinander erfolgreich vereinigt hatte, transplantierte SPEMANN kleinere Keimstücke von Triton taeniatus auf Triton cristatus und umgekehrt. Die Erfolge dieser heteroplastischen Transplantationen waren stets dieselben. Jedes Transplantat behält den besonderen Charakter seiner Art bei; taeniatus Ektoderm wird je nach den Versuchsbedingungen taeniatus Epidermis oder taeniatus Gehirn im cristatus Keim; cristatus Ektoderm im taeniatus Embryo cristatus Epidermis oder cristatus Gehirn. „Das allgemeine Schicksal der verpflanzten Zellen wird ortsgemäß bestimmt; ihre besonderen Artcharaktere entwickeln sich herkunftsgemäß“ [SPEMANN<sup>2)</sup>]. Die transplantierten Zellen behalten also in der artfremden Umgebung ihren Artcharakter (O. HERTWIG) bei und lassen sich durch ihre histologischen Eigentümlichkeiten oftmals auch auf späteren Entwicklungsstadien von den Zellen des Wirtstieres unterscheiden. Ob eine gewisse Annäherung des Stoffwechsels der Partner aneinander in diesen Chimärenversuchen stattfindet, ist noch nicht sicher erwiesen. Explantationsversuche von RHODA ERDMANN<sup>3)</sup> scheinen darauf hinzudeuten, daß das Artdifferential, die Summe aller chemischen Verschiedenheiten<sup>3)</sup> in geringem Grade umstimmbare ist. Weitere Versuche, wobei entwicklungsmechanische und serologische Methoden kombiniert werden müssen, sind hier noch wünschenswert.

## 5. Die Nahrungsstoffe des Embryo und die Art ihrer Resorption. Der embryonale Stoff- und Kraftwechsel.

Für den Ablauf des Entwicklungsprozesses ist eine der wichtigsten Bedingungen die genügende Zufuhr von Betriebs- und Baustoffen. Es ist von hohem biologischen Interesse, wie die Nahrungsstoffe dem Keim zugeführt und von ihm verarbeitet werden, ehe das eigentliche Ernährungsorgan, der Darm gebildet und funktionstüchtig geworden ist. Werden doch durch diese für das eigentliche Embryonalstadium charakteristische, außerhalb des eigentlichen Darms erfolgende Ernährungsweise die wechsellvollsten Entwicklungsbedingungen geschaffen, die gerade für die ersten Entwicklungsstadien gewaltige morphologische Umgestaltungen zur Folge haben. Wir beschränken uns in der folgenden kurzen Zusammenstellung auf die Wirbeltiere.

Ehe der Embryo durch seinen Darm Nahrung aufnehmen kann und damit das eigentliche Embryonalstadium verläßt, ist er auf die Nährstoffe angewiesen,

<sup>1)</sup> BORN, G.: Über Überwachungsversuche mit Amphibienlarven. Arch. f. Entwickl. mech. Bd. 4. 1897.

<sup>2)</sup> SPEMANN, H.: Arch. f. Entwickl. mech. Bd. 48. 1921.

<sup>3)</sup> ERDMANN, RH.: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23. 1921. — ERDMANN, RH.: Explantation und Verwandtschaft. Verhandl. d. dtsh. zool. Ges. Bd. 27. 1922.

die der mütterliche Organismus ihm liefert, sei es daß diese bereits in Form von Dotter in der Eizelle gespeichert worden sind, oder als nährnde Eihülle bei den Sauropsiden (Eiweißhülle 86% Wasser, 12% Eiweiß, 0,8 Salze), zum Teil auch als Kalkschale [F. TANGL<sup>1</sup>], vgl. auch S. 1041] oder als Embryotrophe bzw. Hämotrophe bei den Säugetieren dem Embryo zur Verfügung stehen. Zur Verarbeitung und Resorption dieser Nährstoffe entwickelt der Embryo besondere Embryonalorgane. Dabei gilt als allgemeine Regel, daß, je früher die Nahrungsaufnahme durch den Darm erfolgt, um so geringer der Vorrat an mütterlichen Nahrungsstoffen ist und die Resorptionsorgane einfach gebaut sind und die Entwicklung weniger modifizieren. Das ist im allgemeinen der Fall bei den ins Wasser abgelegten Eiern der Fische und Amphibien; bei letzteren besteht dann ein besonderes Larvenstadium mit Nahrungsaufnahme durch den Darm, an das sich erst später die Metamorphose und der Übergang zum Landleben anschließen. Die Vorrichtungen zur Nahrungsaufnahme können bei den wasserbewohnenden Embryonen der Anamnier um so einfacher sein, als ihnen das Wasser, anfänglich die wichtigste Quelle des embryonalen Wachstums, ohne weiteres zur Verfügung steht, während die Embryonen der Amnioten auch dieses vom mütterlichen Organismus geliefert bekommen müssen, was bei den an das Land abgelegten Eiern der Sauropsiden durch die wasserreiche Eiweißhülle (ca. 86% H<sub>2</sub>O) geschieht, wobei die Kalkschale die Verdunstung dieses wichtigsten Nährstoffes möglichst verhindert. Bei allen Amnioten spielt das Wasser, das in einem besonderen Organ, dem Amnionsack, um den Embryo sich ansammelt, noch eine wichtige mechanische Rolle, indem der Embryo in dem Wasser des Amnionsackes wie in einem Aquarium schwimmend, um einen Vergleich von BRAUS zu benutzen, dadurch vor dem Druck der Umgebung völlig geschützt ist.

Über die Verarbeitung und Aufnahme des Dotters bei den Wirbeltieren hat K. PETER<sup>2</sup>) neuerdings eine zusammenfassende Darstellung gegeben, an die wir uns hier halten werden. Die Tabelle (S. 1052) gibt in kurzen Zügen die Methoden an, die in dieser Hinsicht von Seiten des Embryo zur Anwendung gelangen.

Folgendes sei zur Ergänzung und Erläuterung der tabellarischen Übersicht noch angeführt:

„Sind die Dotterkörner durch Protoplasma voneinander geschieden und nicht in allzugroßer Menge vorhanden, dann können die Blastomeren [mittels ihrer Kerne {G. HERTWIG<sup>3</sup>}] die Verarbeitung selber übernehmen. Genügt dieser Modus bei den partiell sich furchenden Eiern mit ihren gewaltigen, fast plasmafreien Dottervorrat nicht mehr, so treten die Merocytenkerne in Tätigkeit, Kerne doppelter Herkunft, teils Abkömmlinge von Furchungskernen, teils überzählige Spermakerne bei den Eiern mit physiologischer Polyspermie. Sie verdauen Dotterschollen wie Dotterlösung (TELEOSTIER) und können selbst die größten Dottermassen bewältigen (SELACHIER). Bei den Amnioten genügt ihre Tätigkeit nicht und sie werden abgelöst durch besondere Dotterzellen und die Epithelien eines besonderen Resorptionsorgans, des Dottersackes.“

„Der Transport des verarbeiteten Dotters findet von Zelle zu Zelle statt, später übernehmen besondere Gefäße diesen Transport, mitunter nimmt der Darm direkt die Dotterpartikelchen auf (SELACHIER, Knochenfische)“ (K. PETER l. c.). Auch bei den dotterarm gewordenen Eiern der Säuger finden wir einen

<sup>1</sup>) TANGL: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121. 1908. — Ferner CHARPIAUX: Bull. acad. roy. belg., Cl. des scienc. 1908.

<sup>2</sup>) PETER, K.: Betrachtungen über die Furchung und die Dotterverarbeitung bei den Wirbeltieren. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 63. 1922.

<sup>3</sup>) HERTWIG, G.: Verhandl. d. dtsh. anat. Ges. 1922.

**Verarbeitung und Aufnahme des Dotters in den Eiern der Wirbeltiere (nach K. PETER).**

Tierart	Art der Verarbeitung, nach Perioden geordnet					Art der Aufnahme während der Perioden I—V		
	I. Blastomeren	II. Merocyten	III. Dotterzellen	IV. Dotter- sack- epithel	V. Pan- kreas- sekret	Körper- zellen	Gefäße	Andere Organe
Salamander	+ Ganze Entwickl.	—	—	—	—	I.	I.	—
Ichthyophis	+ Ganze Entwickl.	—	—	—	—	I.	I.	—
Amia	+	+ Andeu- tungen	—	—	—	I.	I. II.	—
Lepidosteus	+ Anfang derEntwickl.	+ bis zu- letzt	—	—	—	I. II.	II.	Darm, II.
Bdellostoma	+ frühes Furchungs- stadium	+	—	—	—	I. II.	II.	—
Selachier	+ kurze Zeit	+ lange be- stehend	—	—	+ letzte Zeit	I. II.	II.	Darm, V.
Teleostier	—	+ ganze Ent- wicklungszeit	—	—	—	II.	II.	Leber, II. (Serra- nus)
Lacerta	+ kurze Zeit	+ bei Sta- dium mit 10 Urwirbeln	+ nach Stadium II bis IV bestehend	+	—	II. III.	III. IV.	—
Gallus	+ kurze Zeit	+ kurze Zeit	—	+	—	II. IV.	IV.	—
Monotremen	+ kurze Zeit	—	—	+	—	?	IV.	—

Dottersack, hier Nabelbläschen genannt, das mit seinen Gefäßen den Transport der Nahrungsstoffe übernimmt. Diese werden, da in den Eizellen nur ein spärlicher Vorrat vorhanden ist, schon auf frühen Entwicklungsstadien dem Keim von der mütterlichen Uterusschleimhaut geliefert, indem entweder die Epithelien selber ein Sekret produzieren, sog. Uterinmilch der Uterusdrüsen, teils die Epithelien und das Bindegewebe zugrunde gehen und assimiliert werden und schließlich die mütterlichen Blutgefäße die Nährstoffe dem Keim direkt zuführen. Schon auf frühen Embryonalstadien finden wir bei den Säugern besondere Zellen der Keimoberfläche mit dieser resorbierenden Tätigkeit betraut, die sog. Trophoblastzellen, die die äußerste Hülle des Keimes, das Chorion bilden. Das Epithel dieses Chorion bleibt stets intakt und hat die gleiche Funktion wie das Darmepithel, d. h. es assimiliert die mütterliche Nahrung und sorgt dafür, daß nicht individual fremde Eiweißstoffe in den Embryo hineingelangen [GROSSER<sup>1</sup>].

Dieses Chorionepithel tritt mit der mütterlichen Uterusschleimhaut in mehr oder minder innigem Kontakt, indem es entweder an die Uterusepithelien sich anlagert oder diese zerstört, in anderen Fällen weiter das Bindegewebe und schließlich auch die Endothelien der mütterlichen Blutcapillaren auflöst. Je nachdem sprechen wir von einer Placenta epitheliochorialis, syndesmochorialis, endotheliochorialis und hämochorialis [GROSSER<sup>2</sup>], diese letzte ist die bei dem Menschen und den Primaten verwirklicht, ihrer Aufgabe weitgehendst gerecht-

<sup>1</sup>) GROSSER, O.: Die Lehre des spezifischen Eiweiß und der Morphologie. Anat. Anz. Bd. 53. 1920/21.

<sup>2</sup>) GROSSER, O.: Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta. Wien u. Leipzig 1909.

werdende Form des kindlichen Ernährungsorganes (der Placenta), bei der die Chorionzotten direkt ins mütterliche Blut tauchen und aus ihm die Nährstoffe beziehen.

Außer dieser Nährfunktion besitzt die Placenta die weitere, wichtige Funktion des Atmungsorganes; denn auch der gesamte Sauerstoff wird von der Placenta aus dem mütterlichen Blut den Säugetieren geliefert. Den Transport dieses Sauerstoffes aus dem Chorion zum Embryo übernimmt ein weiteres besonderes Organ, der Harnsack, die Allantois mit seinen Gefäßen, der schon bei den Sauropsiden dieser Atmungsfunktion dient, indem er sich an ihre äußerste Eihülle, hier seröse Hülle genannt, anlegt. Bei den Säugern übernehmen diese Allantoisgefäße (A. und V. umbilicales) meistens auch den Transport der Nährstoffe aus der Placenta, die auch als Allantochorion bezeichnet werden kann, im Gegensatz zum Omphalochorion, wo die Gefäße des Nabelbläschens die resorbierte Nahrung aus dem Chorion dem Embryo zuführen (wie z. B. beim Pferd).

Mit der Geburt werden alle diese sog. Anhangsorgane des Embryo überflüssig und werden als Nachgeburt durch die Trennung der Nabelschnur vom neugeborenen Organismus entfernt. Nunmehr übernimmt das Darmepithel die Verdauung der Nahrung, die allerdings anfänglich auch noch vom mütterlichen Organismus in der besonders leicht assimilierbaren Form, der Milch, geliefert wird. Doch ist mit der Geburt die embryonale Entwicklung abgeschlossen und es sei auf Bd. 3 u. 5 dieses Handbuches verwiesen. Es sei nur kurz erwähnt, daß das Darmepithel des neugeborenen Säugers, der zunächst nur Milch zu sich nimmt (z. B. Mäuse), zunächst noch besonders durchlässig ist [VON MÖLLENDORFF<sup>1)</sup> mittelst vitaler Färbung geprüft], und erst bei Übergang zu gemischter Kost seine normale Undurchlässigkeit für artfremde Stoffe ausbildet, während z. B. Meerschweinchen, die sofort nach der Geburt gemischte Kost aufnehmen, ein bereits viel weniger durchlässiges Darmepithel bei der Geburt besitzen.

Die chemischen und energetischen Umsetzungen, die während der Embryonalzeit sich abspielen, sind uns bisher nur zum Teil in ihren Grundzügen bekannt; wegen zusammenfassender Literatur sei verwiesen auf: PAECHTNER<sup>2)</sup>, ARON<sup>3)</sup>, L. ZUNTZ<sup>4)</sup>; hier sei nur auf einige besonders charakteristische Punkte aufmerksam gemacht.

Das mit dem Keimblasenstadium einsetzende rasche Wachstum des Embryo beruht zunächst vorwiegend auf einer starken Wasseraufnahme, ohne daß die Trockensubstanz der lebenden Substanz des Embryo selber nennenswert sich vermehrt. War das Ei arm an Wasser (vgl. S. 1041), so erreicht bald der Wassergehalt des embryonalen Körpers ein Maximum an Wasser von 97—98% [SCHAPER<sup>5)</sup>, DAVENPORT<sup>6)</sup>] (vgl. S. 1011)]. Erst dann erfolgt bei weiterem Wachstum eine rasche absolute und langsamere, relative Zunahme der Trockensubstanz und der prozentuale Anteil an Wasser nimmt allmählich wieder ab; so enthält der menschliche Embryo von 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monaten 97,5% Wasser, der Neugeborene nur noch 74% Wasser.

1) V. MÖLLENDORFF: Histophysiologische Beiträge zum Resorptionsproblem. Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. Bd. 2. 1925.

2) PAECHTNER, J.: Chemie des Eies. Handb. d. Biochemie. 2. Aufl. Bd. IV. 1925.

3) ARON, H.: Biochemie des Wachstums des Menschen und der höheren Tiere. Handb. d. Biochemie, Erg.-Bd. 1923.

4) ZUNTZ, L.: Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind. Handb. d. Biochemie Bd. IV. 1910.

5) SCHAPER, A.: Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 14. 1902.

6) DAVENPORT, C. B.: The role of water in growth. Proc. of the Boston soc. nat. hist. Bd. 28. 1897.

Parallel zu dieser Wasserverarmung, die sich ja nach der Geburt der Säugetierembryonen noch weiter fortsetzt, und wahrscheinlich auch teilweise kausal durch sie bedingt, insofern als ja wasserreiche embryonale Zellen besonders rasch wachsen, vermindert sich allmählich die Wachstumsintensität. Beträgt die Verdoppelungszeit bei einem 4—6 Tage alten Hühnerembryo 13,6 Stunden, so braucht ein 10 tägiger Hühnerembryo schon 29,2 Stunden hierzu. [Auch bei wirbellosen Embryonen sind ähnliche Verdoppelungszeiten festgestellt worden; so für die besonders rasch wachsende Seidenraupe (FARKAS<sup>1</sup>) eine Verdoppelungszeit von 6,8 Stunden, für die Fliegenlarve Calliphora 12,8 Stunden, für die Bienenlarve 14,5 Stunden.]

Was nun den energetischen Nutzeffekt des embryonalen Anbaustoffwechsels angeht, so beträgt er beim Huhn ca. 50% [TANGL<sup>2,3</sup>]; von den Reservestoffen (Dotter, Eiweiß) wird die Hälfte in lebende Substanz des Embryo umgewandelt, 50% für die „Entwicklungsarbeit“, den Ersatz- und Betriebsstoffwechsel, verbraucht. Der ökonomische Wachstumskoeffizient ist also ein recht günstiger, ist doch von RUBNER<sup>4</sup>) für eine Reihe von Säugetieren nach der Geburt der ökonomische Wachstumskoeffizient auf 34% berechnet worden. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß die Säugetierembryonen im Uterus und ebenso die Vogelembryonen im bebrüteten Ei vor Wärmeverlust weitgehend geschützt sind, also ein besonderer Energieaufwand zur Erhaltung der Körpertemperatur bei ihnen überflüssig ist.

Das Studium der chemischen Umsetzungen der Eibestandteile hat ergeben, daß sich das Schicksal der verschiedenartigen Reservematerialien verschieden gestaltet, der größte Teil des Reserveeiweißes wird zur Synthese des embryonalen Körpers benutzt, dagegen die Fette und Kohlenhydrate zur „Entwicklungsarbeit“ verwendet. Dementsprechend wurde der respiratorische Quotient bei den fettreichen Vogeleiern auf 0,677 berechnet [HASSELBALCH<sup>5</sup>], während bei Nattereiern der R. Q. 0,9 betrug, was für eine Beteiligung von Kohlehydraten am Stoffwechsel in größerem Umfange spricht [BOHR<sup>6</sup>].

Sehr genau sind die chemisch-energetischen Wandlungen am Froschei (*Rana temporaria*) neuerdings von FAURÉ-FREMIET und V. DE STREEL<sup>7</sup>) studiert worden. Folgende Tabelle gibt die Resultate wieder:

	Ges. Gew. mg	Wasser	Trocken- substanz	Eiweiß- Vitellin	Lipoide	Glykogen	Cal.
ReifesOvarialei	3,99	2,36	1,63	1,07	0,41	0,135	10,76
Kaulquappe aus- schlüpfend . .	4,42	3,08	1,34	0,96	0,3	0,079	8,81
Umsatz . . %	+10,8	+30,5	-18,4	-10,4	-27,4	-41,5	-16,6

Es fand sich also eine erhebliche Wasserzunahme und eine merkliche Abnahme der Trockensubstanz. Für die Entwicklungsarbeit sind vorwiegend die

<sup>1</sup>) FARKAS, KOL.: Über den Energieumsatz des Seidenspinners bei der Entwicklung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98. 1903.

<sup>2</sup>) TANGL, E. F.: Beiträge zur Energetik der Ontogenese. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93. 1903 u. folg.

<sup>3</sup>) TANGL u. FARKAS: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98. 1903; Bd. 104. 1904 (Forelle).

<sup>4</sup>) RUBNER, M.: Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. 1908 u. Arch. f. Hyg. Bd. 66. 1908.

<sup>5</sup>) HASSELBALCH: Der respiratorische Stoffwechsel des Hühnerembryos. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 10. 1900; Bd. 13. 1902.

<sup>6</sup>) BOHR, CHR.: Der respiratorische Stoffwechsel beim Embryo. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 14 u. 15. 1900.

<sup>7</sup>) FAURÉ-FREMIET et DU VEVIER DE STREEL: Chemische Zusammensetzung von Ei und Kaulquappe der *Rana temp.* Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173. 1921; ferner Bd. 177. 1923.

Kohlenhydrate (40%) und die Lipide (27%), in viel geringerem Grade das Eiweiß (10%) benutzt worden, wobei zu bemerken ist, daß nach den Untersuchungen von M. KONOPACKI<sup>1)</sup> ein Teil des Glykogens, ebenso wie anorganische Salze, bei der Befruchtung in den perivitellinen Raum aus dem Ei austritt.

In dem Embryo ist der prozentuale Anteil der einzelnen organischen und anorganischen Bestandteile ein dem verschiedenen Alter entsprechend sehr verschiedener, wie folgende Tabelle zeigt [H. ARON<sup>2)</sup>].

Menschl. Embryo. Alter	Gewicht g	Wasser %	Fett %	Eiweiß %	Asche %
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Monate . . . . .	0,97	97,5	—	—	0,001
4 „ . . . . .	46,5	91,3	0,5	5,2	0,99
7 „ . . . . .	924	83,2	2,6	10,8	2,65
Neugeborenen . . . . .	3294	74	9,1	11,8	2,55

Aus dieser Zusammenstellung ist einmal die Wasserverarmung des Embryo mit zunehmendem Alter ersichtlich, zweitens die auch histologisch bekannte Tatsache, daß das Fettgewebe sich erst sehr spät entwickelt und erst kurz vor der Geburt in großer Menge anzutreffen ist, wo es dann beim Neugeborenen mit seiner relativ großen Körperoberfläche die wichtige Rolle als Wärmeregulationsorgan spielt. Schließlich ist auch noch die beträchtliche Prozentzunahme der anorganischen Salze zwischen dem 4. und 7. Embryonalmonat beachtenswert, die sich durch die Ausbildung des Knochengewebes erklärt. Bei den Vogel- und Reptilieneiern sind diese anorganischen Bestandteile auch als Reservematerialien vorhanden, der Phosphor als P-haltig organische Substanz (Phosphatide), so daß also diese Substanzen neben ihrer energetischen Bedeutung für die Entwicklungsarbeit als P-Quelle für das Skelett dienen; das Ca der Knochen stammt dagegen zum Teil (zu <sup>4</sup>/<sub>5</sub>) aus der Kalkschale [TANGL<sup>3)</sup>, CHARPIAUX<sup>4)</sup>].

Bei den auf baldige äußere Nahrungszufuhr angewiesenen Säugetiereiern stammen die anorganischen Salze natürlich aus dem mütterlichen Blut; die im Wasser sich entwickelnden Anamniereier nehmen schon, lange ehe ihr sonstiger Nährvorrat verbraucht ist, zusammen mit dem Wasser auch Salze auf, und zwar auch mit einer gewissen Auswahl, indem anfänglich die wasserbindenden K-Ionen, später die Na'- und Ca'-Ionen bevorzugt werden, so daß sich der Quotient  $\frac{K + M}{Na + Ca}$  im Laufe der Entwicklung bei den Froschlarven ändert [F. KEISER<sup>5)</sup>].

Daher lassen sich z. B. Froscheier in destilliertem Wasser nur kurze Zeit nach dem Verlassen der Eihüllen züchten und gehen an Salzangel bald zugrunde (G. HERTWIG), können dagegen in normalem Brunnenwasser ohne äußere organische Nahrungszufuhr wochenlang am Leben bleiben, selbst wenn ihr Vorrat an Reservestoffen längst verbraucht ist. Das Wachstum hört dann vollständig auf und die zum Leben notwendige Energiemenge wird durch allmählichen Abbau der nicht zum Leben unmittelbar notwendigen Organe, wie sonst auch bei hungernden erwachsenen Tieren geliefert. So wird bei den hungernden Froschlarven der für die Aufnahme von Pflanzenkost berechnete lange Darm maximal reduziert, desgleichen das Knorpelskelett und sonstige Stützgewebe

<sup>1)</sup> KONOPACKI, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90. 1924; Bd. 91. 1924.

<sup>2)</sup> ARON, H.: Biochem. Handb., Erg.-Bd. 1913.

<sup>3)</sup> TANGL: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121. 1908.

<sup>4)</sup> CHARPIAUX: Bull. de l'acad. roy. belg., Cl. des sciences 1908.

<sup>5)</sup> KEISER, F.: Die spezifische Bedeutung der Ionen, insbesondere des Kaliums für das Kaulquappenwachstum. Zeitschr. f. vgl. Physiol. Bd. 2. 1925.

und durch Wasser ersetzt, daß durch seine Anreicherung in den Gewebsspalten dem Larvenkörper eine innere Spannung gibt. Bei den hungernden Froschlarven werden auch die Augen reduziert (Verflüssigung der Linse), weil sie ihre Nahrung hauptsächlich durch den Geruch finden, während hungernde Triton- und Salamanderlarven intakte Augen behalten; bei diesen sind aber die Augen für die Nahrungsaufnahme viel unentbehrlicher. Füttert man später diese durch Hunger weitgehend reduzierten Amphibienlarven, so beginnen sie sich wieder weiter zu entwickeln [G. HERTWIG<sup>1</sup>].

Zusammenfassend läßt sich also über den embryonalen Stoffwechsel sagen, daß die im Ei enthaltenen resp. dem Embryo zugeführten Nährmaterialien sehr zweckdienlich verwertet werden und daß bei dem Fehlen gewisser oder aller Nahrungsstoffe weitgehende Regulationen im Entwicklungsprozeß möglich sind, ohne daß das Endresultat der Ontogenie dadurch beeinflußt wird.

---

<sup>1</sup>) HERTWIG, G.: Die Entwicklung von Froscheiern ohne äußere Nahrungszufuhr. Verhandl. d. dtsh. anat. Ges. 1924.

# Allgemeine Mißbildungslehre.

Von

**IVAR BROMAN**

Lund (Schweden).

## Zusammenfassende Darstellungen.

BALLANTYNE, J. W.: Teratogenesis. An Inquiry into the Causes of Monstrosities. History of the Theories of the Past. Edinburgh 1897. — BALLANTYNE, J. W.: Manual of Antenatal Pathology and Hygiene. I. The Foetus. II. The Embryo. Edinburgh 1902 u. 1904. — BALLANTYNE, J. W.: The Diseases and Deformities of the Foetus, I, II. Edinburgh 1892 u. 1895. — BENDA, C.: Teratologie. In LUBARSCH-OSTERTAG, *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. I, S. 541—572. 1895. — BROMAN, IVAR: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Ein Hand- und Lehrbuch der Ontogenie und Teratologie. 1. Aufl. Wiesbaden 1911. (Vergriffen. Neue, erweiterte Auflage in Vorbereitung.) — DARESTE, C.: Recherches sur la production artificielle des monstruosités etc. 2. édition. Paris 1891. — DÜRKEN, B.: Einführung in die Experimentalzoologie. Berlin 1919. — FISCHEL, A.: Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Teratologie. *Verhandl. d. dttsch. pathol. Ges.*, 5. Tagung in Karlsbad 1902. Berlin 1903. S. 255—357. — FISCHEL, A.: Die Bedeutung der entwicklungsmechanischen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. *Vorträge u. Aufsätze üb. Entwicklungsmech. d. Organismen.* Herausg. von W. ROUX. H. XVI. Leipzig 1912. — HERTWIG, O.: Mißbildungen und Mehrfachbildungen, die durch Störung der ersten Entwicklungsprozesse hervorgerufen werden. *Hertwigs Handb. d. vergleich. u. exp. Entwicklungslehre d. Wirbeltiere* Bd. I, 1, S. 967—998. 1906. — HÜBNER, H.: Die Doppelbildungen des Menschen und der Tiere. LUBARSCH-OSTERTAGS *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. d. Tiere.* Bd. XV, 1, S. 650—796. 1911. — KLAUSSNER: Mehrfachbildungen bei Wirbeltieren. München 1890. — MALL, FRANKLIN P.: Die Pathologie des menschlichen Eies. KEIBEL-MALLS *Handb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen.* Bd. I, S. 208—248. Leipzig 1910. — MALL, FRANKLIN P. und A. W. MEYER: Studies on Abortuses: A Survey of pathologic Ova in the Carnegie embryological Collection. — *Contributions to Embryology.* Bd. XII, Nr. 56. — Washington 1921. — MARCHAND, FELIX: Mißbildungen. In *Eulenburgs Realenzyklopädie d. ges. Heilk.* 4. Aufl. Bd. IX, S. 722—853. Berlin u. Wien 1910. — PRZIBRAM, HANS: Teratologie und Teratogenese. *Vorträge u. Aufsätze üb. Entwicklungsmech. d. Organismen.* Herausg. von W. ROUX. H. XXV. Berlin 1920. — PRZIBRAM, HANS: Einleitung in die experimentelle Morphologie der Tiere. Wien 1904. (Enthält in den Kap. 9 u. 10 eine gedrängte Übersicht der Versuche über Regeneration und Teratogenese.) — PRZIBRAM, HANS: Experimentalzoologie. I. Embryogenese. Leipzig u. Wien 1907. II. Regeneration. Leipzig u. Wien 1909. — SCHLEGEL, M.: Die Mißbildungen der Tiere. *Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. XIX, 2, S. 650—732. 1921. — SCHMINKE, A.: Methoden zum Studium der Pathologie des Wachstums und der Entwicklung. *Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden* Abt. VIII, Teil I, 1, S. 697—790. 1924. — SCHWALBE, ERNST: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. I. Allgemeine Mißbildungslehre (Teratologie). Eine Einführung in das Studium der abnormen Entwicklung. Jena 1906. — SCHWALBE, ERNST: II. Die Doppelbildungen. Jena 1907. — SCHWALBE, ERNST: Mißbildungen. *Handwörterbuch d. Naturwiss.* Bd. VI, S. 679—1005. Jena 1912. — SCHWALBE, ERNST: Mißbildungen (Störungen des Formwechsels. *ASCHOFFS Pathol. Anat.* 4. Aufl. Bd. I, S. 346—404. Jena 1919. — STOCKARD, CH. R.: Developmental rate and structural expression: an experimental study of twins, „double monsters“ and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Americ. Journ. of anat.* Bd. 28, S. 115—266. 1921. — TARUFFI: *Storia della teratologia.* Bd. I—VIII. Bologna 1881 bis 1895. — WEBBER, E. I.: Experimental studies aiming at the origin of monsters. I. An etiology and an analysis of the morphogenesis of monsters. *Journ. of exp. zool.* Bd. 21, 1916. — WEBBER, E. I.: Experimental Studies on the origin of Monsters. II. Regarding the Morphogenesis of Duplicities. *Journ. of exp. zool.* Bd. 24, 1917. — WETZEL: *Experimentell-embryologische Methoden.* *Enzyklopädie d. mikr. Technik*, II. Aufl. 1910. S. 266—297.

## Definition.

*Mißbildung ist eine während der Individualentwicklung zustandegekommene Veränderung des Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der betreffenden Art (oder Rasse) gelegen ist. Eine Mißbildung entsteht — mit anderen Worten — durch eine Störung der normalen Entwicklung, und sie stellt selbst das bleibende Resultat dieser Störung dar.*

Wenn diese Entwicklungsstörung sehr eingreifend war, entsteht eine „schwere Mißbildung“ (sog. *Monstrum* oder *Monstrosität*), wenn sie dagegen nur unbedeutend war, bekommt das Individuum nur eine „leichte Mißbildung“, eine sog. *Anomalie*<sup>1)</sup>.

Die Grenze zwischen Anomalien und eigentlichen Mißbildungen oder Monstrositäten ist indessen unter Umständen schwer zu ziehen. Viele Autoren verwenden daher oft die beiden Bezeichnungen nicht als Gegensätze, sondern als Synonyme.

Meistens unterscheidet man dagegen scharf zwischen *Mißbildungen* und *Krankheiten*. Die letztgenannten sind abnorme *Vorgänge*, während die Mißbildungen abnorme *Dauerzustände* darstellen. Die letztgenannten könnten höchstens als *Folgen* von (meistens antenatalen) *Krankheiten* entstehen.

In Übereinstimmung hiermit unterscheidet man auch zwischen der *Pathologie* (der Lehre von den Krankheiten) und der *Teratologie* (der Lehre von den *Mißbildungen*, *Terata*).

Ganz scharf ist aber auch nicht die Grenze zwischen der Pathologie und der Teratologie. So z. B. gibt es zwischen gewissen Geschwülsten (*Teratomen*, *Dermoidcysten*) und gewissen Doppelmißbildungen (z. B. *Sakralparasiten*) alle Übergänge.

Es muß hier hervorgehoben werden, daß es auch Autoren gibt — und zwar in allerneuester Zeit —, welche eine so weite Definition des Begriffes „Krankheit“ geben, daß darin auch der Begriff der Mißbildung aufgeht. So z. B. vertritt SIEMENS<sup>2)</sup> (1923), indem er sich der Krankheitsdefinition von FR. LENZ<sup>3)</sup> anschließt, die Ansicht, daß jede Mißbildung — sogar die leichteste Anomalie — auch eine Krankheit sei.

Nach dieser Auffassung wäre also die Teratologie nur eine Unterabteilung der Pathologie.

Wollte man trotzdem die Mißbildungen von anderen Krankheiten trennen, so müßte man nach SIEMENS den Namen „Mißbildung“ für solche Krankheiten reservieren, die

1. angeboren oder wenigstens endogen bedingt sind;
2. stabil oder wenigstens sehr chronisch verlaufen sind und
3. grobmorphologisch erkennbar sind.

Der Unterschied zwischen einer Anomalie und einer normalen Variation ist unter Umständen ebenfalls sehr schwer zu machen. Wird z. B. bei einer Rasse eine gewisse erbliche Anomalie immer gewöhnlicher, so kann man sie zuletzt nicht mehr als *Anomalie* betrachten, sondern muß sie als normale *Variation* bezeichnen. Um die betreffende Grenze zu ziehen, braucht man also hier eine zuverlässige Variationsstatistik.

Die von mir oben formulierte Definition des Mißbildungsbegriffes schließt sich am nächsten der von E. SCHWALBE (1912) gegebenen Definition<sup>4)</sup> an. Sie ist aber nicht nur in formeller Hinsicht abgekürzt, sondern in zwei theoretisch

<sup>1)</sup> Für diese leichteren Mißbildungen hätte man vielleicht den Namen „Fehlbildungen“ reservieren können, wenn diese Bezeichnung nicht schon auch für stärkere Mißbildungen Verwendung gefunden hätte.

<sup>2)</sup> SIEMENS, H. W.: Vererbungs-pathologie. 2. Aufl. S. 5. Berlin 1923.

<sup>3)</sup> Eine Krankheit ist der Zustand eines Organismus an den Grenzen seiner Anpassungsfähigkeit.

<sup>4)</sup> „Mißbildung ist eine während der fötalen Entwicklung zustandegekommene, also angeborene, Veränderung der Form eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist“ (S. 979).

wichtigen Punkten geändert und — wie ich glaube — verbessert worden. Erstens kann nämlich eine Mißbildung auch während der *postfetalen* Entwicklungsperiode entstehen, und zweitens finde ich es richtiger, daß man die betreffende Veränderung nicht allein auf die von uns erkennbare *Form* beschränkt, sondern auch an bisher nur physiologisch diagnostizierbaren Veränderungen, wie z. B. Farbenblindheit und Hämophilie, denkt und dieselben klar und unzweideutig in den Mißbildungsbegriff aufnimmt. Sog. *Konstitutionsanomalien* gehören also nach unserer Definition auch zu den Mißbildungen.

### Einteilung der Mißbildungen.

Praktisch am einfachsten ist es, die Mißbildungen zunächst in zwei große Hauptabteilungen, *Doppelbildungen* und *Einzelmißbildungen*, zu sondern.

Mit dem Namen *Doppelbildungen* verstehen wir dann solche Mißbildungen, die entweder zwei ganze Körperachsen oder wenigstens in irgendwelchem Teil *doppelte Körperachsen* besitzen.

Wenn dagegen nur einzelne Körperteile, die sich außerhalb der Körperachse befinden (z. B. Finger, Zehen usw.), doppelt vorhanden sind, sprechen wir von *Einfachbildungen mit überzähligen Körperteilen*.

Hervorzuheben ist aber, daß es bisweilen schwer sein kann, die Grenze zwischen diesen beiden Hauptabteilungen scharf zu ziehen.

Eine alte, ebenfalls praktisch gut verwendbare Einteilung der Mißbildungen sondert dieselben in:

1. *Monstra per defectum*, die während der Entwicklung ein „Zuwenig“ bekommen haben;
2. *Monstra per excessum*, die während der Entwicklung ein „Zuviel“ bekommen haben, und
3. *Monstra alienantia*, die während der Entwicklung nicht bloß „zu wenig“ oder „zu viel“ bekommen haben, sondern außerdem etwas ganz „Andersartiges“ (der Norm Fremdartiges).

PRZIBRAM (1920) hat diese Einteilung akzeptiert und die Bezeichnungen der betreffenden drei Mißbildungstypen zu 1. *Defekte*, 2. *Exzesse* und 3. *Aliene* vereinfacht.

Die Einzelmißbildungen ebenso wie die Individualteile der Doppelbildungen können entweder *Defekte*, *Exzesse* oder *Aliene* sein. Dagegen zählen wir natürlich die Doppelbildungen (bzw. Mehrfachbildungen) im ganzen zu den *Exzessen*. Je nach der verschiedenen Art der zur Mißbildung führenden Abänderung des normalen Entwicklungsverlaufes unterscheiden wir ferner:

- A. *Hemmungsmißbildungen*.
- B. *Progressive Mißbildungen*.
- C. *Regressive Mißbildungen*.

*Hemmungsmißbildungen* entstehen, wenn die normale Entwicklung nur gehemmt wird und an einem normalen Übergangsstadium zeit lebens stehen bleibt.

*Progressive Mißbildungen* entstehen, wenn die Entwicklung entweder nicht an der Normalgrenze aufhört oder — nach Ablenkung aus den normalen Bahnen — sich in ganz abnormen Bahnen fortsetzt.

*Regressive Mißbildungen* entstehen, wenn schon gebildete Organe oder Organteile eine *abnorme Rückbildung* erfahren.

Hemmungsmißbildungen und regressive Mißbildungen stellen im allgemeinen *Defekte* dar, während die progressiven Mißbildungen entweder *Exzesse* oder *Aliene* bilden. Ganz ausnahmslos ist dies aber nicht der Fall. Denn wenn die normale Entwicklung eines Organs nach einem gewissen Übergangsstadium rück-

gänglich wird, so kann natürlich hier eine *Hemmungsmißbildung* einen *Exzeß* bilden.

Die Mißbildungslehre oder *Teratologie* kann auch die *abnorme Ontogenie* umfassen. Man erweitert dann den Begriff der Teratologie, so daß er nicht nur das Resultat der Entwicklungsstörung (d. h. die Mißbildungen selbst), sondern auch die gestörte Entwicklung (d. h. die *Entstehung* der Mißbildungen oder *Teratogenie*) umfaßt.

Die normale Ontogenie (Individualentwicklung) wird bekanntlich in drei Hauptabteilungen gesondert, nämlich in

A. **Progenie**<sup>1)</sup> oder *Vorentwicklung*, welche die Entwicklung und den Bau der reifen Geschlechtszellen samt dem Prozeß der Befruchtung beschreibt;

B. **Blastogenie** oder *primitive Embryonalentwicklung*, welche die Furchung des befruchteten Eies, die Ausbildung der Keimblätter, der Eihüllen und des primitiven Embryonalkörpers beschreibt; und

C. **Organogenie** oder *Organentwicklung*, welche die Entwicklung der definitiven Organe des Körpers beschreibt.

In Übereinstimmung hiermit unterscheiden wir in der *Teratogenie*:

A. eine *abnorme Progenie*,

B. eine *abnorme Blastogenie* und

C. eine *abnorme Organogenie*.

Die betreffende Erweiterung des Teratologiebegriffes ist sehr wichtig, denn erst wenn man die wichtigeren morphologischen Entwicklungsstadien einer Mißbildung kennt, kann man zu einem genaueren Verständnis ihrer wahren Ursachen gelangen; oder — mit anderen Worten — man braucht im allgemeinen zuerst die *formale Genese*<sup>2)</sup> einer Mißbildung festgestellt zu haben, ehe man hinsichtlich der *kausalen Genese*<sup>2)</sup> Rückschlüsse ziehen kann.

## Ursachen der Mißbildungen.

Ehe man noch die normale Ontogenie des Menschen und der Tiere kannte, war es natürlich vollständig ausgeschlossen, sich über die Entstehung und die Entstehungsursachen der Mißbildungen eine einigermaßen richtige Vorstellung zu machen. Für so auffällige Dinge, wie die Mißbildungen sind, braucht der Mensch aber eine Erklärung; und da das Wissen keine Erklärung geben konnte, wurde dieselbe von der freien Phantasie gegeben.

Aus dieser alten Zeit stammen die Erklärungen der Mißbildungen als Folgen von Geschlechtsverkehr mit Tieren oder Geistern oder als Folgen eines „Versehens“ der schwangeren Mutter.

Die erstgenannte Form der Aberglaube, ist wohl jetzt bei allen Zivilisierten vollständig aus der Welt geschafft. Dagegen gibt es noch manche, sogar gebildete Menschen, die den *Schreck* (das „Versehen“) der Schwangeren als Ursache der Mißbildungen annehmen. Man glaubt sogar, daß durch eine bestimmt geartete Erregung eine bestimmte Mißbildung — z. B. Hasenscharte, wenn die Mutter sich über einen Hasen erschreckt hatte oder Muttermäler im Gesicht, wenn sie sich beim Erschrecken vor ähnlichen Bildungen ins Gesicht geschlagen hatte — hervorgebracht werden könne. Daß aber solche Geschichten nur als

<sup>1)</sup> Oder *Proontogenie*. Das Wort „Progenie“ hat (wie Roux hervorgehoben hat) auch als Bezeichnung von abnormer Hervorbildung des Kinns Verwendung gefunden.

<sup>2)</sup> Diese Bezeichnungen, die 1902 von FISCHEL eingeführt wurden, um zu betonen, daß man — wie bei jedem Entwicklungsvorgange — so auch bei der Entstehung der Mißbildungen die *formalen* und die *kausalen* Umstände wohl voneinander unterscheiden muß, sind jetzt in der teratologischen Literatur überall eingebürgert.

Aberglaube zu bezeichnen sind, wurde schon von SOEMMERING (1791) hervorgehoben, indem er unter anderem darauf hinwies, daß auch z. B. bei Schweinen Hasenscharte auftreten kann, ohne daß man doch hier an ein „Versehen“ der Ferkelmutter an einen Hasen denken kann.

In den meisten Fällen findet man auch, daß der Zeitpunkt des Versehens (falls dieser genau angegeben werden kann) in ein so spätes Entwicklungsstadium fällt, daß die betreffende Mißbildung schon längere Zeit im voraus entstanden sein mußte. Wenn z. B. als Ursache einer Hasenscharte beim Menschen ein „Versehen“ angegeben wird, das während des 5. Graviditätsmonats stattgefunden hatte, so ist diese Entstehungsursache natürlich sofort als undenkbar zu erklären, da die physiologische Hasenscharte, durch deren Persistenz die betreffende Mißbildung entsteht, sich normalerweise schon Ende des 2. Embryonalmonats definitiv schließt.

Die genauen Kenntnisse der normalen Entwicklung des Menschen und der Tiere können uns also von solchen Fehlschlüssen retten und gleichzeitig wertvolle Haltepunkte geben sowohl für das Feststellen der sog. *teratogenetischen Terminationsperiode* (E. SCHWALBE, 1906), d. h. die späteste mögliche Entstehungszeit einer gewissen Mißbildung, wie für eine Retrokonstruktion der *formalen Genese* derselben.

Bei einer solchen Retrokonstruktion hat man natürlich auch großen Nutzen von einzelnen frühzeitigen *teratogenetischen Entwicklungsstadien*, die der Zufall in die Hände wissenschaftlicher Untersucher gebracht hat.

Auf noch sichererem Boden bewegt sich aber die Teratogenie, seitdem man angefangen hat — auf der Basis genauer Kenntnisse der Normalentwicklung<sup>1)</sup> — *systematische Experimente* zu Hilfe zu nehmen. Hierbei wurde nämlich nicht nur eine größere Zahl frühzeitiger teratogenetischer Entwicklungsstadien geschaffen, sondern dadurch konnte sogar nicht selten die *kausale Genese*, d. h. die *wirkliche Ursache* der betreffenden Mißbildung festgestellt werden.

Selbstverständlich hat man sich dabei auf Experimente mit meistens<sup>2)</sup> niederen Tieren beschränken müssen, die natürlich nicht dem Menschen gleichgestellt werden dürfen. Viele Rückschlüsse aus diesen Tierexperimenten lassen sich jedoch bis zum Menschen hinauf verallgemeinern.

Wertvolle Haltpunkte für die in der Erbmasse der Geschlechtszellen lokalisierten Mißbildungsursachen hat uns die moderne Erblichkeitslehre gegeben.

Wie die Außeneigenschaften eines normalen Individuums entstehen auch diejenigen einer Mißbildung aus dem Zusammenwirken der Erbfaktoren und der Milieuverhältnisse. Für die Entstehung einer Mißbildung genügt es aber, wenn die *einen* abnorm sind. Abnorme Erbfaktoren können also, auch wenn die Entwicklung in ganz normalem Milieu stattfindet, eine *Mißbildung* hervorrufen; und andererseits können *abnorme Milieuverhältnisse* zur Entstehung einer Mißbildung Anlaß geben, auch wenn die Erbfaktoren ganz normal sind.

## A. Innere Mißbildungsursachen.

Solche *abnorme Milieuverhältnisse* stellen die sog. *äußeren Mißbildungsursachen* dar. Die Bezeichnung „*innere Mißbildungsursachen*“ reservieren wir

<sup>1)</sup> Die Experimente älterer Autoren, welche die Ursachen der Mißbildungen zu ermitteln versuchten, wurden weniger ergebnisvoll, weil man über die Normalentwicklung noch nicht genügend orientiert war.

<sup>2)</sup> Meistens kommen wirbellose Tiere und — unter den Wirbeltieren — die *Anamnia* für solche Experimente in Betracht. Viele Experimente sind jedoch auch bei *Sauropsiden* gemacht worden. Dagegen sind nur noch wenige erfolgreichen, teratogenetischen Experimente an Säugetierembryonen angestellt worden.

dagegen für die in den Geschlechtszellen lokalisierten *abnormen Erb- oder Entwicklungs-faktoren* [oder *Gene*<sup>1)</sup>].

Wie wohl jetzt allgemein bekannt, besitzen normalerweise die reifen Geschlechtszellen (die *Gameten*) die ganze *Erbmasse* (die Summe der verschiedenen Erbfaktoren) der betreffenden Art in *einfacher* Dosis. Wenn sie dann bei der Befruchtung paarweise verschmelzen, so bekommt die befruchtete Eizelle (die *Zygote*) die Erbmasse der betreffenden Art in *doppelter* Dosis. Gewöhnlich sind aber die Erbmassen der beiden, von verschiedenen Individuen stammenden Geschlechtszellen in gewissen Teilen mehr oder weniger *ungleichartig*. Man nennt dann die betreffende *Zygote* eine *Heterozygote*.

Wenn die Geschlechtszellen solcher *Heterozygoten* reif werden, halbieren sie die Zahl ihrer Chromosomen und bekommen jetzt wieder die Erbmasse der betreffenden Art in nur *einfacher* Dosis. Bei dieser Halbierung scheint es aber nicht gerade selten vorkommen zu können, daß die Verteilung der Erbfaktoren auf den beiden Tochterzellen mehr oder weniger unregelmäßig wird, so daß die eine eine oder einige Erbfaktoren zu viel und die andere ebensoviele Erbfaktoren zu wenig bekommt. Auf diese Weise erleidet die Erbmasse plötzlich eine Veränderung, die wir *Mutation* nennen. Mutationen können allerdings wahrscheinlich auch dadurch entstehen, daß einzelne für Gifte usw. empfindlichere Erbfaktoren zugrunde gehen.

Durch solche Mutationen entstehen nun unter Umständen *abnorme Gameten*, die nach der Befruchtung zu einer *abnormen Entwicklung* Anlaß geben können. Kleinere solche Defekte der Gameten werden wahrscheinlich im allgemeinen bei der Befruchtung dadurch kompensiert, daß die beiden zusammentretenden Gamete ihre etwaigen Erbfaktordefekte nicht an derselben Stelle haben. Was der einen Gamete fehlt, kann daher von der anderen ersetzt werden.

Nur wenn die beiden Gamete Erbfaktordefekte an derselben Stelle (d. h. Defekte ganz derselben Art) haben — was besonders leicht bei Gameten eintritt, die von Verwandten stammen —, kann es passieren, daß der Defekt noch bei der Zygote vorhanden ist. Die Entwicklung der Zygote muß dann — je nach der verschiedenen Wichtigkeit der verlorenen Erbfaktoren — mehr oder weniger stark abnorm verlaufen. Dasselbe ist wahrscheinlich auch der Fall, wenn eine abnorme Anhäufung stattgefunden hat von Erbfaktoren, die in der Folge ihre Wirkung gegenseitig stören. Oft verläuft die Embryonalentwicklung dann schon früh derart abnorm, daß der ganze Embryo nicht mehr lebensfähig ist, sondern spontan im Ei abstirbt.

In anderen Fällen können aber solche Veränderungen der Erbmasse zu verschiedenen *Mißbildungen* Anlaß geben, die längere Zeit lebensfähig sind. Am nächsten liegt es natürlich dabei zu denken, daß abnorme Erbfaktoranhäufungen *Exzesse* oder *Aliene*, und daß Erbfaktordefekte *Defekte* hervorrufen. Sichereres darüber wissen wir aber nicht.

Betreffs des Zeitpunktes, *wann* eine durch abnorme Erbmasse bedingte Mißbildung zuerst erkennbar wird, so läßt sich behaupten, daß er in jeder Entwicklungsperiode eintreffen kann. Sogar im extrauterinen Leben entstehende Mißbildungen können innere Ursachen haben.

In gewissen Fällen kann man die inneren Mißbildungsursachen des befruchteten Eies als während der *Progenie* entstandene *Mißbildungen der Erbmasse*<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Es ist dies besonders zu bemerken, weil viele Autoren eine weitere Definition für den Begriff „innere Faktoren“ geben.

<sup>2)</sup> Daß solche Erbmassenmißbildungen experimentell hervorgerufen werden können, habe ich schon 1902 wahrscheinlich gemacht (vgl. BROMAN: Über atypische Spermien usw. Anat. Anz. Bd. 21, S. 527).

betrachten. Diese ziehen dann weitere Mißbildungen nach sich, die entweder schon während der *Blastogenie* oder aber erst später bei der *Organogenie* erkenntlich werden.

In ähnlicher Weise können durch eine abnorme Erbmasse hervorgerufene Mißbildungen der *Eihäute* (sowohl des *Chorion* wie des *Amnion*) oder der *endokrinen Drüsen* weitere Mißbildungen nach sich ziehen. Eine solche Kette von nacheinander entstehenden Mißbildungen ist natürlich auch ganz und gar in der Erbmasse begründet; hat also auch *innere Ursachen*.

Die aus inneren Ursachen entstandenen Mißbildungen sind meistens mehr oder weniger ausgeprägt *erblich*. Die Erbllichkeit wird aber nicht selten dadurch verdeckt, daß die betreffende Mißbildungsanlage *rezessiv* ist, d. h. der Erbmassendefekt der einen Gamete von der anderen Gamete so vollständig ersetzt werden kann, daß die betreffende Zygote sich normal entwickelt.

Wenn aber später diese Zygote reife Geschlechtszellen bilden soll, entstehen gleichzeitig mit normalen Gameten wieder auch abnorme, die — wenn ihr Erbfaktordefekt bei der neuen Befruchtung nicht kompensiert wird — zu Mißbildungen Anlaß geben.

Besonders leicht tritt diese mangelhafte Kompensation bei Gendefekte der *Geschlechtschromosomen* auf. Diese Chromosomen sind wahrscheinlich nur bei weiblichen Zygoten *doppelt* vorhanden. Bei männlichen Zygoten<sup>1)</sup> findet man bloß ein einziges Geschlechtschromosom. Bei männlichen Individuen haben daher etwaige Gendefekte des Geschlechtschromosoms keine Kompensierung in der Befruchtung erhalten. In dieser Weise läßt es sich erklären, daß gewisse Mißbildungen [z. B. Farbenblindheit und Hämophilie<sup>2)</sup>] bei weiblichen Individuen nur latent vorhanden sind, während sie bei männlichen Individuen deutlich zum Vorschein kommen.

## B. Äußere Mißbildungsursachen

stellen, wie schon erwähnt, *abnorme Milieuverhältnisse* des sich entwickelnden Individuums dar. Ihre Einwirkung fällt also in der Zeit *nach der Befruchtung*.

Sie lassen sich in 3 Hauptgruppen: I. *physikalische*, II. *chemische* und III. *infektiöse Mißbildungsursachen* sondern. Außerdem hat man von IV. *psychischen Mißbildungsursachen* gesprochen. Die letztgenannten lassen sich wohl aber immer in die beiden erstgenannten Gruppen einräumen.

### I. Physikalische Mißbildungsursachen.

Unter den *physikalischen Mißbildungsursachen* spielen:

#### a) Mechanische Mißbildungsursachen.

unter Umständen eine wichtige Rolle. Als solche sind zu nennen: 1. einmalige, *plötzliche Traumata*, wie Stoß und Schlag, und 2. *dauernde Traumata*, wie lange andauernder Druck.

Experimentell hat man bei niederen Tieren sowohl durch Schütteln, Druck, partielle Abschnürung der ersten Furchungszellen usw. wie durch Anstiche oder Anschnitte der Embryonalanlage Mißbildungen hervorgerufen.

<sup>1)</sup> Wir sprechen hier von *Säugetieren*. Bei gewissen anderen Tieren verhält es sich umgekehrt.

<sup>2)</sup> Nicht nur die die Geschlechtscharaktere hervorzwingenden Gene, sondern z. B. auch diejenigen, die die Endstadien der Retinaentwicklung beherrschen, bzw. diejenigen, welche das Blut normal koagulierbar machen, sind offenbar in dem Geschlechtschromosom lokalisiert.

Unter den Wirbeltieren sind es natürlich in erster Linie die *Anamnia*, deren befruchtete Eier öfters in der Natur mechanischen Schädlichkeiten ausgesetzt sind. Schon bei den *eierlegenden Amnioten* sind solche Gefahren durch harte Eierschalen und Einbettung des Embryos in der Amnionflüssigkeit stark reduziert; und bei den lebendgebärenden Säugetieren (und speziell beim Menschen) sind diese Gefahren noch geringer, weil die das Ei beherbergenden inneren Geschlechtsteile — besonders in den ersten, empfindlicheren Entwicklungsstadien — tief im weiblichen Körper versteckt liegen.

*Abnorme Orientierung des Embryos zur Schwerkraft.* Als eine besondere Art mechanischer Schädigung erwähne ich hier die abnorme Orientierung des ganzen Eies oder wenigstens des Embryos zur Schwerkraft. Allerdings gibt es manche Tierarten, deren Eier während ihrer ganzen Entwicklungszeit jede beliebige Stellung zum Erdmittelpunkte annehmen können, ohne dadurch die geringste Entwicklungsstörung zu erfahren; aber andererseits gibt es auch Tierarten, deren Eier gegen die Umkehr der normalen Lage mehr oder weniger empfindlich sind und dabei Mißbildungen aus sich hervorgehen lassen. Die Mißbildungen entstehen dann als Folge der Umordnung verschieden schwerer Substanzen, welche die normale Entwicklungsfolge stören.

*Abnorme Enge des Amnion* bzw. die dabei leicht entstehenden *Amnionfäden* stellen auch mechanische Mißbildungsursachen dar.

Wenn die Amnionflüssigkeit nicht in genügender Menge gebildet wird (sog. *Oligohydramnie*), so verliert natürlich das Amnion seine Fähigkeit, den Embryo vor einseitigem Druck zu schützen, und wenn der Embryo dann zunächst schneller als das Amnion wächst, übt sogar das Amnion selbst auf den Embryo Druck aus. Dieser Druck betrifft in erster Linie die prominenten Embryonalpartien (den Kopf und die Extremitäten), und derselbe führt hier nicht selten zu Verwachsungen zwischen Embryo und Amnion. Schon das allzu enge Anliegen des Amnion kann vielleicht — auch wenn keine Verwachsungen zustandekommen — Mißbildungen veranlassen. Wenn aber Verwachsungen stattgefunden haben, werden die dabei entstandenen, anfangs kurzen und breiten Verbindungen bei einer folgenden Vermehrung der Amnionflüssigkeit bzw. bei den Fetusbewegungen mehr oder weniger lang ausgezogen und in Fäden<sup>1)</sup> umgewandelt, die nachher zu weiteren Mißbildungen Anlaß geben können, indem sie entweder in das Gesicht usw. einschneiden und *Fissuren* erzeugen oder sich um Extremitäten oder Extremitätenteile (Finger, Zehen) herumwickeln und dieselben allmählich abschnüren (sog. *Spontanamputation*).

### b) Abnorme Temperatur.

Jede Eientwicklung setzt ein gewisses Maß von Wärme voraus. Die für die Entwicklung nötige *Temperatur* ist freilich für verschiedene Tierarten recht verschieden. Während z. B. *Forelleneier* sich schon bei wenigen Graden über dem Gefrierpunkt entwickeln, verlangen die *Hühnereier* dafür wenigstens 25 Grad. Auch gibt es eine für verschiedene Tierarten verschiedene *obere* Temperaturgrenze [das Temperaturmaximum<sup>2)</sup>], oberhalb welcher die Eier abgetötet werden und also keine Entwicklung mehr möglich ist.

Sowohl bei Erhöhung der Temperatur über wie bei Erniedrigung derselben unter das Normale können die sich entwickelnden Eier in gewissen Entwick-

<sup>1)</sup> Nach GROSSER (1925) können wahrscheinlich Amnionfäden auch dadurch entstehen, daß die Amnionhöhle unter Umständen nicht einheitlich entsteht. — Solche Amnionfäden möchte ich als *primäre* bezeichnen und von den bisher bekannten *sekundären* Amnionfäden trennen.

<sup>2)</sup> Für Forelleneier 15°, für Hühnereier 42°.

lungsstadien derart geschädigt werden, daß aus ihnen Mißbildungen hervorgehen. Dies ist bei verschiedenen Objekten experimentell bewiesen, so z. B. am Hühnerei von MITROPHANOW.

Nach STOCKARD (1921) wird durch abnorme Kälte die *Oxydation* und dadurch die Entwicklung gehemmt. In empfindlichen Entwicklungsperioden (z. B. während der Gastrulation) verträgt aber das Ei keine solche Hemmung. Kältewirkung würde also für die Entwicklung dieselbe Folge haben wie mangelhafte Oxydation [vgl. unten d) *Sauerstoffmangel*].

Das Risiko mißbildungserzeugender Temperaturen ist natürlich am unbedeutendsten bei den Säugetieren, deren konstante Körpertemperatur ja in der Regel die optimale Entwicklungstemperatur des Embryos garantiert. Nur während Fieberkrankheiten bzw. bei drohender Erfrierung des Muttertieres läßt es sich denken, daß die Temperaturveränderung des Muttertieres genügend groß wäre, um die Entstehung einer Mißbildung des noch sehr jungen Eies bzw. Embryos hervorzurufen. *Beweise*, daß diese Annahme richtig ist, liegen aber noch nicht vor.

### c) Abnorme Lichtwirkung.

Als entwicklungsbeförderndes Moment kommt das Licht nur bei gewissen Eiern in Betracht, die speziell für Lichtwirkung eingerichtet sind. So z. B. soll nach YUNG (1878) völlige Finsternis verzögernd auf die Entwicklung von Froscheiern wirken. Sonst scheinen im allgemeinen die Lichtstrahlen — wenigstens bei der frühen Embryonalentwicklung — für die normale Entwicklung eher schädlich zu sein. Dies war in YUNGS Versuchen auch mit den *roten* und *grünen* Lichtstrahlen der Fall.

Daß *Radium-* und *Röntgenstrahlen* die Embryonalentwicklung stören und zu Mißbildungen Anlaß geben können, ist von TUR (1904 und 1906), BARDEEN (1907) und O. HERTWIG (1910) bei *Selachiern* und *Vögeln* bzw. *Amphibien* experimentell bewiesen. Bei der großen Fähigkeit dieser Strahlen, auch dicke Gewebepartien durchdringen zu können, läßt es sich nicht von der Hand weisen, daß durch dieselben auch der menschliche Embryo bis zum Absterben geschädigt werden kann bzw. daß in gewissen frühen Entwicklungsstadien durch dieselben auch Mißbildungen hervorgerufen werden können<sup>1)</sup>.

Daß die Geschlechtsdrüsen für *Röntgenstrahlen* empfindlich sind und nach Beleuchtung damit abnorme Geschlechtszellen produzieren, die ihrerseits zu Mißbildungen Anlaß geben, ist ebenfalls experimentell<sup>2)</sup> bewiesen. Hier handelt es sich also um eine Mißbildungsursache, die schon in der *Progenie* auftritt. Ob auch gewöhnliche Lichtstrahlen schädigend auf die reifenden Geschlechtszellen der Wirbeltiere einwirken können, wissen wir nicht. Daraufhin deutet aber — meiner Ansicht nach — die Tatsache, daß bei großen Wirbeltiergruppen (Fischen, Amphibien, Reptilien) die Geschlechtsdrüsen in einer von pigmentiertem Bauchfell ausgekleideten Bauchhöhle liegen.

### d) Sauerstoffmangel.

Die befruchteten Eier brauchen natürlich zu ihrer normalen Entwicklung ein bestimmtes Quantum Sauerstoff. Wenn die Sauerstoffzufuhr und dadurch

<sup>1)</sup> Vgl. BAGG: Disturbances in mammalian development produced by radium emanation. *Americ. Journ. of Anat.* Bd. 30, S. 133—154. 1922.

<sup>2)</sup> Vgl. HERTWIG, G.: Experimentell durch Schädigung der Samenfäden erzeugte Augenmißbildung bei Froschlarven. *Verhandl. d. anat. Ges. in Marburg 1921*, S. 94—99. — HERTWIG, G. und O.: Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 77. 1911.

die *Oxydation* mangelhaft wird, entstehen innerhalb der Eier Autointoxikationen, die ihrerseits — wenigstens bei Insekten und bei niederen Vertebraten — Mißbildungen hervorrufen können (DEWITZ 1917).

Nach STOCKARD (1921) ruft Sauerstoffmangel stets ein Sistieren der Embryonalentwicklung hervor, und wenn dieses Sistieren in einer Periode schnellster — und daher empfindlichster — Entwicklung eintritt, entstehen in der Folge (wenn der Embryo nicht abstirbt) immer Mißbildungen.

STOCKARD erklärt sich diese Tatsache folgendermaßen: In der normalen Entwicklung ist die Entwicklungsschnelligkeit verschiedener Körperteile gesetzmäßig verschieden. Wenn dieselbe nun temporär für *alle* Körperteile auf Null heruntergebracht wird, wird diese Fähigkeit gewisser Körperteile, in der Entwicklung den anderen vorauszuweichen, eliminiert; und wenn danach die Entwicklung wieder einsetzt, können sich die anderen Körperteile abnorm früh ausbilden, was die normale Entwicklungsharmonie der verschiedenen Körperteile stört und so zur Mißbildung führt.

Auch beim *Menschen* würde unter Umständen, z. B. wenn die Mutter am Anfang der Gravidität eine schwere Cyanose aufwies, oder wenn bei abnormer Uterusschleimhaut die Sauerstoffzufuhr zum Eie leidet, eine ähnliche Mißbildungsursache entstehen können. Sichereres darüber wissen wir aber nicht.

#### e) Abnorme osmotische Verhältnisse.

Wenn man die osmotischen Verhältnisse der Umgegend des befruchteten Eies verändert, so kann die Folge werden, daß das Ei sich abnorm entwickelt, und zwar dies in verschiedener Weise, je nach dem verschiedenen Entwicklungsstadium des Eies beim Experiment. So z. B. konnte O. HERTWIG bei Vermehrung des Kochsalzgehaltes im Züchtungswasser bei *Frosch* und *Axolotl* *Hemmungs-mißbildungen* des Zentralnervensystems (Anencephalie, Spina bifida usw.) hervorrufen.

Ob veränderte osmotische Verhältnisse auch beim Menschen zu Mißbildungen Anlaß geben oder nicht, wissen wir nicht mit Sicherheit. Da aber solche Verhältnisse durch Krankheiten sowohl der Uterusschleimhaut wie des Blutes der Mutter entstehen können, läßt es sich denken, daß sie unter Umständen auch Mißbildungen hervorrufen.

### II. Chemische Mißbildungsursachen.

Die chemischen Mißbildungsursachen stehen den osmotischen so nahe, daß sie von diesen oft kaum getrennt werden können. Die Wirkung der chemischen Stoffe liegt nämlich nicht selten zunächst gerade darin, daß sie die osmotischen Verhältnisse verändern. Oft handelt es sich außerdem um eine kombinierte *osmotische* und rein *chemische* Wirkung desselben Stoffes.

Daß chemische Stoffe wirklich Mißbildungen hervorzwingen können, ist bei niederen Tieren mehrmals experimentell bewiesen. So z. B. konnte STOCKARD (1907, 1910) durch Zusatz von Magnesiumchlorid, Alkohol, Chloroform oder Äther zum Meerwasser *Cyclopie* bei Fischembryonen hervorrufen.

Wie DÜRKEN<sup>1)</sup> (1919) hervorhebt, hat man wahrscheinlich die mechanischen Schädigungen als Mißbildungsursachen überschätzt und die chemischen Veränderungen der Umgebung allzu wenig gewürdigt.

Durch chemische Ursachen können sich nicht nur die Furchungszellen mehr oder weniger vollständig voneinander trennen und zu Doppel- oder Mehrfachbildungen Anlaß geben, sondern dadurch können auch später sowohl Hemmungs-mißbildungen und Defekte wie Exzesse entstehen.

<sup>1)</sup> DÜRKEN, B.: Einführung in die Experimentalzoologie. Berlin 1919.

Beim Menschen würde man besonders an Krankheiten, die zu chemischen Veränderungen des Blutes führen (z. B. Diabetes, Nephritis usw.), sowie an Vergiftungen durch *Alkohol*, *Morphium*, *Ermüdungsstoffe* oder verschiedene *Medikamente* als Mißbildungsursachen denken können.

Hervorzuheben ist, daß eine *chemische* Mißbildungsursache im allgemeinen weniger scharf abgegrenzt ist als eine mechanische. Sie braucht aber trotzdem nicht das ganze Ei zu betreffen. Denn verschiedene Furchungs- oder Embryonalzellen können erstens verschieden empfindlich sein, und zweitens kann das chemische Reizmittel den Zellkomplex einseitig und also den verschiedenen Zellen in verschieden starker Konzentration treffen.

### III. Infektiöse Mißbildungsursachen.

Wenn krankheitserregende Bakterien in den Embryonalkörper selbst oder in die Eihäute hineinkommen bzw. wenn die das Ei zunächst umschließende Uterusschleimhautpartie schon im voraus infiziert war, so entstehen Entzündungen, die die normale Entwicklung mehr oder weniger schwer stören können. Besonders die durch solche Infektionen krankhaft veränderten Eihäute spielen — nach neueren Untersuchungen zu urteilen — wahrscheinlich eine sehr große Rolle bei der Entstehung von Mißbildungen.

#### a) Fetale Krankheiten.

In der teratologischen Literatur spielen die fetalen Krankheiten eine sehr große Rolle als Mißbildungsursachen. In der *Wirklichkeit* spielen sie sicher *nicht* eine ebenso große Rolle. Ehe man noch genügende Kenntnisse über die normale Embryonalentwicklung besaß, um die formale Genese der Mißbildungen zu verstehen, hatte man nämlich eine besondere Neigung, alle möglichen Mißbildungen auf fetale Entzündungen zurückzuführen.

So z. B. wurden allgemein die *Septumdefekte* des *Herzens*, welche reine *Hemmungsmißbildungen* sind, als Folgen „fötaler Endokarditis“ erklärt.

Bei dem Kritisieren solcher Erklärungen wurden die Autoren späterer Zeit eher geneigt, den fetalen Krankheiten jede Bedeutung als Mißbildungsursachen abzuspochen.

Bei den Säugetieren liegt ja nämlich der Embryo aseptisch im Eie, weil die Placenta gewöhnlich ein undurchlässiges Filter für Bakterien bildet.

Ganz ausnahmslos ist dies aber nicht. Unter Umständen können also Entzündungserreger aus dem mütterlichen in das kindliche Blut hineinkommen und zu Infektionskrankheiten Anlaß geben. Für *Syphilis*, *Tuberkulose* usw. ist dies sicher erwiesen. Verschiedene Organe können nach solchen placentaren Infektionen erkranken. Daß dabei ihre normale Entwicklung mehr oder weniger stark gestört wird, ist selbstverständlich.

Außer der *placentaren* spricht man auch von einer *germinalen Infektion* des Embryos. Theoretisch ist es nämlich möglich, daß die Geschlechtszellen (oder die eine derselben) schon vor der Befruchtung infiziert waren. Dies ist allerdings betreffs des befruchtenden Spermiums weniger wahrscheinlich, weil dasselbe im Wettlauf mit nichtinfizierten Spermien gegen das Ei wohl kaum siegen würde. Dagegen läßt es sich eher vom Eie denken, das ja nur passiv befördert wird.

Auch andere fetale Krankheiten, z. B. solche, die durch abnorme *chemische* Substanzen (einschließlich abnorme *Hormonmengen*) im Blute der Mutter hervorgerufen werden, würden zu Veränderungen der normalen Entwicklung führen können.

Die betreffenden Veränderungen können sich nach Ablauf der Krankheit entweder als *Atrophien* oder als *Hypertrophien* einzelner Organe oder Organteile zeigen. Sowohl *Defekte* wie *Exzesse* können also durch fetale Krankheiten entstehen.

Da aber erstens fetale Krankheiten, die den Embryo direkt betreffen, nicht besonders gewöhnlich zu sein scheinen und zweitens solche Krankheiten leichter zum Absterben des Embryos führen als sie heilen, so kann diese Mißbildungsursache wohl keine große praktische Bedeutung haben.

### b) Krankheiten der Eihäute.

Viel größere Bedeutung als Mißbildungsursache haben meiner Ansicht nach die *Krankheiten der Eihäute*.

Dafür hat besonders MALL (1910) schwerwiegende Gründe gegeben. Dieser Autor fand bei genauerer Untersuchung, daß die allermeisten abortierten Eier welche mißgebildete Embryonen enthielten *Chorionentzündungen* zeigten, die uteriner Herkunft waren. Am nächsten liegt es daher, die Entstehung der betreffenden Mißbildungen folgendermaßen zu erklären: Das normale Spermovium (befruchtete Ei) nistete sich in eine partiell entzündete Uterusschleimhaut ein, und die betreffende Entzündung ging bald auf die Implantationsstelle und die Eiperipherie über. Dadurch wurden die Milieuverhältnisse des sich entwickelnden Embryos verschlechtert, indem entweder der Zufuhr von Nahrung und Sauerstoff ungenügend wurde oder die chemischen oder osmotischen Verhältnisse abnorm wurden. Der Embryo konnte sich daher nicht normal entwickeln, sondern wurde mehr oder weniger stark mißgebildet, obwohl er selbst noch nicht infiziert war.

Eine starke Stütze erhält diese Ansicht durch die in neuerer Zeit an niederen Tieren gemachten experimentellen Untersuchungen, welche beweisen, daß ganz ähnliche Mißbildungen aus normalen Eiern hervorgehen können, wenn die chemischen und osmotischen Milieuverhältnisse nur ein wenig verändert werden.

Eine weitere Stütze sieht MALL mit Recht auch in der Tatsache, daß die allermeisten Tubenschwangerschaften abnorme Eier mit fehlenden oder mißgebildeten Embryonen zeigen. Denn die Erbmasse eines solchen Eies kann ja im allgemeinen nicht für die abnorme Eiimplantation verantwortlich gemacht werden. Es müssen also die abnormen Milieuverhältnisse gewesen sein, die die abnorme Entwicklung hervorgerufen hatten.

Wenn keine Entzündung in der Tubenschleimhaut vorhanden war, müßten schon die mangelhafte Nahrung und die abnormen mechanischen Verhältnisse die abnorme Entwicklung veranlaßt haben.

Indessen scheint mir doch MALL zu weit zu gehen, wenn er glaubt, daß die Erbmasse fast *nichts* für die Entstehung der menschlichen Mißbildungen zu bedeuten hat. Denn wenn dies der Fall gewesen wäre, würden wir ja keine erblichen Mißbildungen haben.

Krankheiten des *Chorions* ziehen natürlich leicht solche des *Amnions* mit sich, und zwar dies besonders leicht, nachdem (im Ende des 2. Embryonalmonats) die Außenseite des Amnions sich mit der Innenseite des Chorions verbunden hat. Krankhafte Veränderungen des Amnions können sowohl indirekt (durch Veränderung der Amnionflüssigkeit) wie direkt (durch Druck, Verwachsungen und Zerrungen) Mißbildungen am Embryo hervorrufen. Da aber solche sog. *amniotischen Mißbildungen* in der teratologischen Literatur — eine sehr große Rolle gespielt haben, wollen wir sie in einem besonderen Kapitel besprechen.

#### IV. Psychische Mißbildungsursachen.

Wie schon oben (S. 1063) angedeutet wurde, nehmen wir heutzutage an, daß *psychische Momente* nur indirekt die Entstehung von Mißbildungen veranlassen können, und zwar dies entweder dadurch, daß sie vorzeitige Uteruskontraktionen hervorrufen oder dadurch, daß sie vielleicht den Chemismus (den *Hormongehalt* usw.) des mütterlichen Blutes verändern. In jenem Falle hätten sie sich also in *mechanischen*, in diesem Falle in *chemischen* Ursachen transponiert.

Als direkte Mißbildungsursachen gehören die psychischen Erregungen (das sog. „Versehen“ der Schwangeren) nur der Geschichte der Mißbildungslehre an.

Die ausschließlich durch *äußere* Ursachen hervorgerufenen Mißbildungen stellen nach der gewöhnlichen vererbungswissenschaftlichen Nomenklatur alle — ob Monstrositäten oder Anomalien — nur *Modifikationen*<sup>1)</sup> dar, die *nicht erblich* sind.

#### Über die sogenannten „amniotischen“ Mißbildungen.

Die durch Amnionabnormitäten mechanisch hervorgerufenen Mißbildungen (s. S. 1068) des Embryos sind oft außerordentlich einleuchtend und leichtverständlich. Daher kommt es wohl, daß die äußeren Mißbildungen des Embryos so gern zu dieser Mißbildungskategorie gerechnet worden sind, auch wenn in der Tat gar keine Haltepunkte dafür vorhanden waren.

Mit Recht stellt daher SCHWALBE (1906) folgende zwei *Kriterien* auf eine *wahre amniotische Mißbildung* auf:

1. Unmittelbar am Orte der Mißbildung müssen entweder breite Amnionadhäsionen oder Amnionfäden nachzuweisen sein, und
2. die Entstehung der betreffenden Mißbildung muß aus den Strängen oder Verklebungen des Amnions mechanisch verständlich sein.

Sind beide Bedingungen erfüllt, so dürfen wir mit Sicherheit die Mißbildung als amniotisch bezeichnen.

In manchen Fällen — speziell wenn es sich um ausgetragene Früchte handelt — wird es nicht möglich sein, die beiden Nachweise an der Mißbildung zu führen, trotzdem daß diese in der Tat amniotisch ist. Die Amnionfäden können nämlich unter Umständen, nachdem sie die Mißbildung hervorgerufen haben, abreißen, wieder resorbiert werden und auf diese Weise vollständig verschwinden. Unter solchen Verhältnissen kann nur die Erfahrung, daß ähnliche Mißbildungen (z. B. atypische schräge Gesichtsspalten und Spontanamputationen von Fingern, Zehen oder ganzen Extremitäten) gewöhnlich durch Amnionanomalien hervorgerufen werden, für eine solche Deutung sprechen.

Mangelhafte Schließung von der Medullarrinne und von den normalen embryonalen Gesichtsspalten kann zwar unter Umständen auch von Amnionfalten usw. verursacht werden. Noch öfter bleiben aber diese Spalten offen, weil die Wachstumskraft ihrer Ränder nicht groß genug zu einer Verwachsung ist. Das Offenbleiben hat dann entweder *innere Ursachen*, oder *äußere* solche, ganz anderer Art (z. B. chemische).

<sup>1)</sup> Die von CULP (1920) gemachte Einteilung der Mißbildungen ist schon hierdurch nicht brauchbar. Mit Recht hat JOEST (1921) sie daher kritisiert. — JOESTS Einteilung der Mißbildungen in *Anomala hereditaria* und *Euterata* stellt eigentlich nur eine Nomenklatureuigkeit dar. Denn schon früher hatten wir ja allgemein die Mißbildungen in solche mit *inneren* und solche mit *äußeren* Ursachen gesondert. — JOESTS Versuch einer *phylogenetischen* Einteilung der Mißbildungen ist zwar interessant, aber, wie GRUBER (Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 29. 1923) hervorhebt, kaum noch allgemein verwendbar.

Am vorsichtigsten diagnostiziert man daher solche Hemmungsbildungen als amniotische nur, wenn Amnionverbindungen noch vorhanden sind.

Läßt sich eine Mißbildung sicher als amniotisch diagnostizieren, so ist natürlich damit die Ursache der Mißbildung nicht ganz erklärt. Denn es fragt sich nun, warum die betreffende Amnionanomalie entstand. Dieselbe stellt zwar eine mechanische und also *äußere* Mißbildungsursache dar; sie kann aber selbst entweder durch *innere* oder durch *äußere* Ursachen hervorgerufen sein. Im ersten Falle würde man ja die Sachlage ganz unrichtig beurteilen, wenn man die betreffende amniotische Mißbildung als unabhängig von der Erbmasse betrachtete.

Zuletzt ist hier noch hervorzuheben, das, wenn man vorübergehende „*abnorme Enge*“ des Amnion für die Entstehung gewisser *Defekte*, z. B. der zyklischen Mißbildungen, verantwortlich gemacht hat, diese „Erklärungen“ nur als Hypothesen zu betrachten sind, die nunmehr ganz unberechtigt erscheinen. Nach FISCHEL<sup>1)</sup> (1921) kann ein enges Amnion niemals eine zyklische Mißbildung hervorrufen.

## Über die Doppelbildungen und ihre Ursachen.

Wie schon oben (S. 1059) erwähnt, besitzen die *wahren Doppelbildungen* entweder zwei ganze Körperachsen oder wenigstens in irgendwelchem Teil *doppelte Körperachsen*.

Wir sondern sie einerseits in *freie* und *zusammenhängende* und andererseits in *gleichmäßig* (*symmetrisch*) und *ungleichmäßig* entwickelte Doppelbildungen.

Die *freien, gleichmäßig entwickelten* Doppelbildungen werden *eineiige Zwillinge* genannt. Diese stellen beide Normalindividuen dar, die während ihrer intrauterinen Entwicklung an der Grenze des Abnormen standen.

Von den *freien, ungleichmäßig entwickelten Doppelbildungen* (*Gemini inaequales* oder *Acardii*) stellt dagegen nur der eine Individualteil ein normales Individuum dar. Der andere Individualteil ist mehr oder weniger unvollständig und nicht extrauterin lebensfähig. Das Herz des normalen Zwillinges hat nämlich unter Vermittelung von placentaren Gefäßverbindungen die Zirkulation auch in dem defekten Zwilling besorgt.

Die *zusammenhängenden, gleichmäßig entwickelten Doppelbildungen* (*symmetrische Doppelmonstra*) haben ihre Individualteile verbunden miteinander entweder in ihren *unteren, mittleren* oder *oberen* Stammartien.

In ähnlicher Weise sind auch die *zusammenhängenden, ungleichmäßig entwickelten Doppelbildungen* (die *asymmetrischen Doppelmonstra*) miteinander verbunden. Nur der eine Individualteil (der sog. *Autosit*) ist aber vollständig entwickelt: der andere ist mehr oder weniger defekt, hängt dem Autositen wie ein Nebenkörper oder wie eine Geschwulst an und wird von diesem ernährt. Er wird daher *Parasit* genannt.

Betreffs der *Genese* der Doppelbildungen ist besonders folgendes zu bemerken.

Nicht nur die *zusammenhängenden*, sondern auch die *freien Doppelbildungen* stammen fast immer aus *einem einzigen Ei*. Sie haben also *gemeinsame Erbmasse*. Wenn die beiden Individualteile *gleichmäßig* entwickelt sind, sind sie einander daher auch sehr ähnlich. Wenn *Ungleichheiten* vorhanden sind, müssen dieselben auf *verschiedene Milieuverhältnisse* beruhen<sup>2)</sup>. Außeneigenschaften,

<sup>1)</sup> FISCHEL, A.: Über normale und abnorme Entwicklung des Auges. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 49, S. 386.

<sup>2)</sup> Auf diese Tatsache hat SIEMENS seine sog. Zwillingspathologie begründet.

die ganz und gar von der Erbmasse abhängen (wie z. B. im allgemeinen die primären Geschlechtscharaktere), müssen natürlich immer gleich werden.

Lange hat man darüber gestritten, ob die zusammenhängenden Doppelbildungen durch *Verwachsung* von ursprünglich freien Individualteilen oder durch *Spaltung* einer ursprünglich einfachen Anlage entstehen.

Die experimentellen Untersuchungen unserer Zeit haben aber gezeigt, daß beide Entstehungsmodi möglich sind. So konnte BORN<sup>1)</sup> (1897) nachweisen, daß freie *Froschlarven operativ* zu typischen Doppelmonstra *vereinigt* werden konnten; und andererseits zeigte SPEMANN<sup>2)</sup> (1903), daß unvollkommene Durchschnürung des normalen *Tritoneies* ebenfalls zur Bildung typischer Doppelmonstra führen konnte.

Von sehr großem Interesse ist es nun, daß eine solche künstliche Züchtung von Doppelbildungen aus normalen Eiern nicht nur durch mechanische, direkt spaltende Eingriffe, sondern auch durch abnorm erhöhte Bruttemperatur oder durch osmotische und chemische Einflüsse möglich ist.

Diese letztgenannten Experimente scheinen mir ganz besonders interessant zu sein. Denn sie deuten darauf hin, daß wahrscheinlich auch beim Menschen Doppelbildungen durch äußere Ursachen (z. B. *Fieber* oder *chemische Veränderungen* der Nahrung, wenn die Uterusschleimhaut entzündet ist) aus normalen Eiern entstehen können.

Die oben erwähnten Experimente von SPEMANN zeigten auch, bis zu welchem Stadium Doppelbildungen bei *Triton* durch Schnürung hervorgerufen werden konnten.

Dies war nur bis zum Schluß der Gastrulation möglich. Die sog. *teratogenetische Terminationsperiode* fällt also in eine sehr frühe Embryonalzeit. Diese braucht zwar nicht für alle Tierarten und auch nicht für verschiedenartige Eingriffe dieselbe zu sein. Alles spricht aber dafür, daß auch beim Menschen die teratogenetische Terminationsperiode der Doppelbildungen sehr früh fällt, und zwar schon ehe Embryonalplatte und Amnionhöhle sich gebildet haben.

Die Doppelmonstra haben nämlich immer eine gemeinsame Amnionhöhle, was sich am leichtesten erklärt, wenn man annimmt, daß diese Höhle von Anfang an einfach angelegt wurde.

Wenn die Amnionhöhlen von Anfang an doppelt angelegt wurden, entstehen wahrscheinlich fast immer *freie Doppelbildungen* (*eineiige Zwillinge*) anstatt Doppelmonstra. Daß die letztgenannten durch sekundäre Verschmelzung von ursprünglich ganz getrennten Individualteilen entstehen, ist zwar nicht undenkbar, kommt aber sicher nur in seltenen Ausnahmefällen in Betracht.

Wir haben also Grund anzunehmen, daß, wenigstens bei den *Amnioten*, Doppelmonstra in der Regel durch unvollständige Trennung einer einheitlichen Embryonalanlage entstehen.

Betreffs der *kausalen Genese* der Doppelbildungen (und Mehrfachbildungen überhaupt) läßt sich auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse folgendes sagen.

Die Doppelbildungen können sicher durch *äußere Ursachen* hervorgerufen werden. Das beweisen zur Genüge die obenerwähnten Experimente, wodurch Doppelbildungen in verschiedener Weise aus einfachen Eiern hervorgebracht wurden.

Doppel- und Mehrfachbildungen können aber sicherlich auch auf *innere Ursachen* beruhen. Das beweisen die Beobachtungen an Gürteltieren, bei welchen

<sup>1)</sup> BORN, G.: Über Verwachsungsversuche mit Amphibienlarven. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 4. 1897.

<sup>2)</sup> SPEMANN: Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 16. 1903.

regelmäßig mehrere Embryonen aus jedem Ei entstehen [FERNANDEZ<sup>1</sup>), 1909]. So z. B. bildet sich normalerweise aus jedem Ei von *Tatusia novemcinctum* vier Junge gleichen Geschlechts, welche also als *eineiige Vierlinge* zu bezeichnen sind<sup>2</sup>).

Man hätte sich nun gern denken wollen, daß die reifen Geschlechtszellen dieser Tiere sichtbare Besonderheiten hätten zeigen sollen, die die obenerwähnte Tatsache erklären können. Dies scheint aber gar nicht der Fall zu sein. Laut den Angaben von NEWMAN<sup>3</sup>) (1912) sind die Eier der Gürteltiere regelmäßig einkernig, machen den gewöhnlichen Reifungsprozeß durch und werden streng monosperm befruchtet durch gewöhnliche, einfache Spermien.

Es zeigt sich also, daß sowohl Eier wie Spermien ganz einfach aussehen können, obwohl sie in ihrer Erbmasse Gene enthalten, die Mehrfachbildungen hervorzwingen. SOBOTTA<sup>4</sup>) (1914) hat natürlich vollkommen recht, wenn er auf Grund dieser Beobachtungen hervorhebt, daß wir weder die *zweikernigen Eier*, die längere Zeit in der Literatur allgemein als sog. „wahre Zwillings Eier“ figuriert haben, noch die *zweischwänzigen Spermien* als sichtbare Ursachen der Doppelbildungen anzunehmen brauchen, und zwar dies um soviel weniger, als mehrere neuere Untersuchungsergebnisse diese Hypothesen zu widersprechen scheinen.

Ich hebe dies besonders hervor, weil die letztgenannte Hypothese von mir selbst stammt<sup>5</sup>). Dieselbe wurde aber vor mehr als 20 Jahren ausgesprochen, also zu einer Zeit, als wir noch nichts weder von der Geschlechtsbestimmung der Säugetiere noch von der normalen Entstehung mehrerer Embryonen aus jedem Ei der Gürteltiere wußten. Damals schien es mir ebenso glaubhaft, daß zweischwänzige Spermien Doppelbildungen hervorrufen könnten wie zweikernige Eier. — Nunmehr ist diese Hypothese besonders deshalb weniger berechtigt, weil ein zweischwänziges Spermium wahrscheinlich nur ein einziges Geschlechtschromosom enthält und daher — nach unserer jetzigen Auffassung — nicht gleichgeschlechtliche Zwillinge hervorzwingen könnte.

Indessen *beweist* natürlich die normale Entstehung von Mehrfachbildungen aus den einfachen Eiern und Spermien der *Gürteltiere nicht*, daß Doppel- und Mehrfachbildungen beim *Menschen* ebenfalls immer aus einfachen Geschlechtszellen entstehen müssen. Bei Tierarten, die normalerweise nur ein einziges Individuum aus jedem Spermiovium hervorgehen lassen, können ja die Ursachen der als Mißbildungen auftretenden Doppelbildungen ganz andersartig sein. Meistens stellen sie wohl *äußere Ursachen* dar. Wenn sie aber auch *innere Ursachen* sein können, muß man die Frage offen lassen, ob diese nicht in sichtbar abnormen Geschlechtszellen<sup>6</sup>) liegen könnten.

<sup>1</sup>) FERNANDEZ: Beiträge zur Embryologie der Gürteltiere. Gegenbaurs morphol. Jahrb. Bd. 39. 1909.

<sup>2</sup>) STOCKARD (1921) sucht diese Tatsache schlechtweg dadurch zu erklären, daß das Ei durch *Sauerstoffmangel* veranlaßt werde, sich in vier omnipotente Teile zu sondern. Der Sauerstoffmangel würde dadurch entstehen, daß das Ei sich nicht sofort nach Abschluß der Tubenwanderung in die Uterusschleimhaut einnistet, sondern einige Wochen frei in der Uterushöhle liegen bleibt. — STOCKARD scheint also an eine rein *äußere Ursache* dieser Mehrfachbildungen zu glauben. — Meiner Ansicht nach muß man es aber wohl als auf *inneren Ursachen* beruhend betrachten, daß das Gürteltierei sich nicht sofort in die Uterusschleimhaut einfrißt.

<sup>3</sup>) NEWMAN: The ovum of the ninebanded armadillo usw. Biol. Bull. of the marine biol. laborat. Woods Hall 1912 (zitiert nach SOBOTTA, 1914).

<sup>4</sup>) SOBOTTA: Eineiige Zwillinge und Doppelmißbildungen usw. Meyer u. Schwalbes Stud. z. Pathol. d. Entwicklungsmech. Bd. I, S. 394—427. Jena 1914.

<sup>5</sup>) BROMAN, IVAR: Über Bau und Entwicklung von physiologisch vorkommenden, atypischen Spermien. Anat. Hefte Bd. 18, S. 509. 1902. — BROMAN, IVAR: Über atypische Spermien (speziell beim Menschen) und ihre mögliche Bedeutung. Anat. Anz. Bd. 21, S. 497. 1902.

<sup>6</sup>) Über die verschiedenen Haupttypen abnormer männlicher Geschlechtszellen vgl. BROMAN: Über atypische Spermien usw. Anat. Anz. Bd. 21, S. 497. 1902.

Künstliche Befruchtungen mit solchen Geschlechtszellen bei niederen Tieren würden uns vielleicht bessere Haltepunkte geben können für die Beurteilung auch menschlicher Verhältnisse.

Betreffs der Entstehung der *asymmetrischen Doppelbildungen* liegt es auf Grund zahlreicher Experimente am nächsten, anzunehmen, daß der kleinere Teil von Anfang an kleiner war; was allerdings nicht hindert, daß derselbe während der folgenden Entwicklung unterdrückt und dabei *relativ* noch kleiner werden kann. Erfolgte die Sonderung der Embryonalanlage in zwei ungleich große Teile in einem so frühen Entwicklungsstadium, daß der kleinere Teil noch fast omnipotent war, kann dieser fast alle Körperteile ausbilden. War dagegen die Potenz des abgetrennten kleineren Teiles durch Spezialisierung desselben schon mehr oder weniger stark vermindert worden, so kann natürlich daraus nur ein Körperrudiment hervorgehen.

## Riesen- bzw. Zwergwuchs und ihre Ursachen.

Indem wir das normale Wachstum in der normalen Entwicklung einbegreifen, rechnen wir auch *Riesen-* und *Zwergwuchs* zu den Mißbildungen.

Riesen- und Zwergformen treten bei allen Tieren, vom Menschen bis zu den Infusorien, spontan auf. Betreffs der formalen Genese dieser Bildungen, speziell bei den höheren Tieren und beim Menschen, ist zu bemerken, daß die abnorme Größe sich entweder schon zur Zeit der Geburt oder erst später zu erkennen gibt. Die werdenden Riesen werden jedoch meistens normalgroß geboren.

Theoretisch läßt es sich nun denken, daß die Abweichungen von der normalen Körpergröße entweder von einer *abnormen Anzahl* der den Körper bildenden *Zellen* oder von einer *abnormen Größe* derselben (oder beides) abhängen. In der Natur scheinen diese Möglichkeiten beide vorhanden zu sein. Es gibt also sowohl *Zwerge*, deren Zellen abnorm klein sind, aber die normale Zahl zeigen, wie solche mit normalgroßen Zellen in abnorm kleiner Zahl. Der erstgenannte Zwergwuchstypus führt zu normalen Proportionen und hat die Bezeichnung *echten Zwergwuchs* (*Nanosomia*) bekommen. In Übereinstimmung hiermit gibt es auch *echte Riesen* mit abnorm großen Zellen in normalgroßer Zahl, bzw. „unechte“ mit normalgroßen Zellen in abnorm großer Zahl.

Die *Ursachen* der Riesen- und Zwergbildungen können, wie diejenigen anderer Mißbildungen, entweder *innere* oder *äußere* sein.

Die *inneren Ursachen*, die schon in den betreffenden Geschlechtszellen vorhanden sein müssen, stellen ein Zuviel bzw. Zuwenig des Anlagematerials dar. Dies kann schon morphologisch beweisbar sein. Wie bei niederen Tieren beobachtet worden ist, können sich nämlich einerseits *Riesen* aus Rieseneiern, die durch Verschmelzung von zwei<sup>1)</sup> normalgroßen Eiern entstanden waren, entwickeln, und andererseits können *Zwerge* aus — vor der Befruchtung — kernlosen Eifragmenten oder aus isolierten Furchungszellen hervorgehen.

Man muß aber annehmen, daß außerdem morphologisch ganz unmerkliche Abnormitäten der Erbmasse zu Riesen- oder Zwergwuchs führen können, indem sie Mißbildungen des endokrinen Drüsenapparates veranlassen, die

<sup>1)</sup> Wie GOLDFARB (1913 und 1915) gezeigt hat, verschmelzen nach Behandlung mit hypotonischer NaCl-Lösung in Seewasser nicht selten zahlreiche (bis 40) *Arbaciaeier* miteinander zu Rieseneiern. Wenn aber solche von mehr als *zwei Normaleiern* stammen, gehen sie regelmäßig schon in frühen Entwicklungsstadien zugrunde (vgl. GOLDFARB: Experimentally fused Larvae of Echinoderms usw. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 41, S. 579—603. 1915.

ihrerseits zu abnormer Beschleunigung bzw. Hemmung des Wachstums Anlaß geben<sup>1)</sup>.

Als *äußere* Ursachen kommen bei vielen niederen Tieren schon abnorme *Nährungsverhältnisse* in Betracht. So kann man z. B. Zwergschmetterlinge durch ungenügende Fütterung der Larven erzielen. Bei *Säugetieren*<sup>2)</sup> und *Vögeln* scheint dagegen die Ernährung keinen großen Einfluß auf das Größenwachstum auszuüben. Die gute oder schlechte Ernährung zeigt hier ihre Wirkung in Fettleibigkeit oder Magerkeit anstatt in Riesen- oder Zwergwuchs. Eine gewisse Wirkung der Nahrung auf das Größenwachstum kann jedoch auch hier nicht geleugnet werden. Besonders wenn gewisse *Vitamine*, *Aminosäuren* usw. in der Nahrung fehlen oder unzureichend sind, kann das Größenwachstum vollständig aufhören.

Wenn die *endokrinen Drüsen*, die das Wachstum fördern (z. B. *Hypophyse*, *Thyroidea* und *Thymus*) bzw. hemmen (*Geschlechtsdrüsen*, *Epiphyse*), geschädigt werden, so daß sie entweder zu wenig oder zu viel von ihren *Hormonen* produzieren, so kann — wenn die betreffende Schädigung schon in der Kindheit stattfand — dadurch sowohl Riesen- wie Zwergwuchs hervorgerufen werden.

Nach Abschluß des normalen Wachstums macht sich eine solche Schädigung der endokrinen Drüsen auf die Größenverhältnisse des Körpers im allgemeinen nicht bemerkbar. Nur die hypertrophische Hypophyse macht davon eine Ausnahme, indem sie ein fortgesetztes Wachstum der Körperspitzen (Akromegalie) veranlaßt.

## Regeneration und Teratogenie.

Die Regenerationsfähigkeit — d. h. die Fähigkeit zur Wiedererzeugung verlorener Teile — der verschiedenen Körperteile spielt eine sehr große Rolle bei der Entstehung ihrer Mißbildungen. Speziell für das Verständnis der formalen Genese der *überzähligen* Körperteile sind die experimentellen Untersuchungen über die Regeneration<sup>3)</sup> von größter Wichtigkeit.

Die Regenerationsfähigkeit ist bei den Tieren im allgemeinen eine ursprüngliche Eigenschaft, die mit der zunehmenden Höhe der Entwicklung (sowohl der *ontogenetischen* wie der *phylogenetischen* Entwicklung) immer schwächer wird. Am allerschwächsten ist sie also bei höheren Tieren, die schon erwachsen sind; und am allerstärksten bei niederen Tieren während ihrer frühen Embryonalzeit.

Gewisse niedere Tiere haben aber noch als Erwachsene eine sehr vollständige Regenerationsfähigkeit, und dasselbe läßt sich von den frühesten ontogenetischen Entwicklungsstadien der höheren Tiere sagen.

Bei vollständiger Regenerationsfähigkeit kann jeder verlorengegangener Körperteil durch ein ganz ähnliches Regenerat ersetzt werden. Dies setzt aber sog. *Totipotenz* aller Körperzellen voraus.

Die höhere Entwicklung verlangt aber von den Zellen eine stärkere Spezialisierung, mit welcher die Totipotenz unvereinbar ist. Und so muß es also als ein

<sup>1)</sup> Vgl. EIDMANN, H. (1921): Über Wachstumsstörungen bei Amphibienlarven. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 49, S. 510—537.

<sup>2)</sup> Sowohl bei jungen Hunden wie bei Kälbern haben experimentelle Untersuchungen dargelegt, daß diese Tiere, wenn Gewichtsstillstand auf Grund Unterernährung eintritt, trotzdem in die Höhe wachsen (vgl. ARON: *Wachstum* und Ernährung. Biochem. Zeitschr. Bd. 30. 1911). Zu ähnlichen Ergebnissen kam übrigens neulich PODHRADSKÝ (1923) bei Experimenten mit Kaulquappen von *Rana fusca* (vgl. PODHRADSKÝ: Das Wachstum beim absoluten Hungern. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 52, S. 532).

<sup>3)</sup> Vgl. PRZIBRAM (1909), DÜRKEN (1919) und die Referate von BARFURTH in MERKEL-BONNETS Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1891—1916.

notwendiges Übel der höher entwickelten Tiere betrachtet werden, daß sie als Erwachsene nicht mehr imstande sind, verlorene Körperteile durch Regeneration zu ersetzen.

Während der frühen Embryonalzeit können sie es aber — wie schon erwähnt — noch, und zu dieser Zeit können auch auf Grund der Regenerationsfähigkeit der Körperteile *Mißbildungen* derselben entstehen.

Meistens geschieht dies in der Weise, daß die Anlagen der Körperteile mechanisch geschädigt werden, so daß sie *defekt* oder *gespaltet* werden. Im letztgenannten Falle entstehen *überzählige Körperteile*, indem jeder Teil der Anlage sich durch Regeneration zu einer *ganzen* Anlage umwandelt (BARFURTH, TORNIER). Nach komplizierten Wunden entstehen auch oft Mehrfachbildungen, weil auf jeder Teilfläche der Wunde — und zwar senkrecht dazu — ein selbständiger Regenerationskegel auszuwachsen pflegt. In dieser Weise haben z. B. BARFURTH<sup>1)</sup> (1894) beim Axolotl und TORNIER (1896) beim Triton Hyperdaktylie<sup>2)</sup> hervorgerufen.

### Über die Erbllichkeit der Mißbildungen.

Bereits oben (S. 1061) wurde hervorgehoben, daß die Ursachen vieler Mißbildungen schon in der Erbmasse des Spermoviums begründet sein müssen. Wenn dies der Fall ist, müssen natürlich — vorausgesetzt, daß keine Regulation der Erbmassenabnormität bei der nächstfolgenden Geschlechtszellenreifung möglich ist — die betreffenden Mißbildungen auch echt erblich sein.

In der Tat stellt man allerdings umgekehrt zuerst die Erbllichkeit einer gewissen Mißbildung fest und schließt daraus, daß ihre Ursachen in der Erbmasse liegen müssen, d. h. sog. *innere Ursachen* sind.

Bei der Feststellung der Erbllichkeit muß man indessen sehr vorsichtig sein und nur verschiedene Generationen als beweisend betrachten. Denn das Auftreten einer gewissen Mißbildung bei verschiedenen Kindern derselben Frau könnten ja durch Abnormität (z. B. chronische Entzündung) der Uterusschleimhaut oder andere intrauterine Milieuverhältnisse bedingt sein. Das gehäufte Auftreten einer gewissen Mißbildung bei Geschwistern *beweist* also nichts von der Erbllichkeit dieser Mißbildung.

Die echt erblichen Mißbildungen zeigen sich sehr verschieden erblich. Einige vererben sich besonders leicht. Es genügt dann, daß der eine von den Eltern Erbanlagen („Neigung“) zu der Mißbildung besitzt, damit die letztgenannte regelmäßig etwa bei der Hälfte der Kinder wieder auftritt. Die erblichen Anlagen der Mißbildung sind dann regelmäßig *dominant*.

In anderen Fällen ist die Dominanz einer Mißbildungsanlage unregelmäßig oder unvollständig. Die betreffende Mißbildung vererbt sich dann weniger oft, wenn die Neigung dazu nur in der Erbmasse des *einen* der Eltern vorhanden ist.

Diese Fälle leiten zu denjenigen über, wenn die innere Mißbildungsursache *recessiv* ist, d. h. sich nur dann geltend machen kann, wenn sie bei *beiden* Eltern vorhanden ist. Wenn sie nur bei dem einen der Eltern vorhanden ist, wird sie von der normalen Erbmasse des anderen unterdrückt und kommt nicht zum Vorschein.

Solche recessive Mißbildungsursachen sind insofern besonders heimtückisch, als sie mehrere Generationen hindurch versteckt vererbt werden können, d. h.

<sup>1)</sup> BARFURTH, D.: Die experimentelle Regeneration überschüssiger Gliedmaßeinteile (Polydaktylie) bei den Amphibien. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 1. 1894.

<sup>2)</sup> TORNIER, G.: Über Hyperdaktylie, Regeneration und Vererbung mit Experimenten. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 3. 1896.

durch vollständig normal aussehende Individuen auf künftige Generationen überführt werden. Individuen mit recessiven Mißbildungsursachen in ihrer Erbmasse können also gewissermaßen mit sog. Bacillenträgern verglichen werden, die unfreiwillig und unwissend zur Erhaltung gewisser Infektionskrankheiten beitragen.

Versuchen wir nun zuletzt einen Überblick über die als *erblich* konstatierten Mißbildungen zu werfen, so ergibt sich, daß fast alle Mißbildungsgruppen sowohl erbliche wie nichterbliche Mißbildungen enthalten<sup>1)</sup>.

Mehr oder weniger vollständig *dominant* scheint die Erbllichkeit von folgenden Mißbildungen zu sein:

1. Viele *Extremitätsmißbildungen* wie Luxatio coxae congenita, Spalthand und Spaltfuß, Syndaktylie, Polydaktylie, Brachydaktylie, Hyperphalangia pollicis, Kampto- und Klinodaktylie, Klein- und Ringfingercontracturen, gewisse Nagelabnormitäten, Chondrodystrophie, Klumpfuß usw.

2. Gewisse Anomalien im Gebiete des Kopfes und des Rumpfes, wie Turmschädel, Prognathismus inferior, Mikrognathie, Hasenscharte und Gaumenspalte, angewachsenes Ohrläppchen, Astigmatismus, Ectopia lentis, Rundrücken, Trichterbrust, Habitus asthenicus, partielle Albinismus (Scheckung).

3. Gewisse Anomalien des zentralen Nervensystems, die zu Epilepsie, Hysterie, Tremor hereditarius oder Chorea führen.

4. Disposition zu Fettsucht, Gicht, Diabetes, Osteopsathyrosis, hämolytischer Ikterus, Atrophia musculorum progressiva, Glaukom, Kropf, Migräne, Endokarditis, Elephantiasis, Lipome, Atherome, Sommersprossen.

*Recessiv erblich* sind:

1. Mikrocephalie und andere Gehirnmißbildungen, die zu Idiotie, Schwachsinn, Dementia praecox, Myoklonusepilepsie und Paralysis agitans führen.

2. Taubstummheit durch Mißbildungen des Innenohres.

3. Gewisse Formen von Chondrodystrophie und von Klumpfuß.

4. Albinismus totalis, Atrophia cutis, Hypertrichosis und Anidrosis.

5. Gewisse Formen von Strabismus.

6. Gewisse Formen von Intersexualität<sup>2)</sup>.

*Recessiv geschlechtsgebunden erblich* sind:

1. Hämophilie,

2. Rot-Grün-Blindheit,

3. Atrophia nervi optici und

4. Epicanthus.

Diese Mißbildungen treten erfahrungsgemäß bei männlichen Individuen auf, werden aber durch die weiblichen Individuen weiter vererbt. Ein rot-grünblinder Vater bekommt also normalsehende Kinder, von welchen jedoch die *Töchter* Trägerinnen der Mißbildungsanlage sind und rot-grün-blinde Söhne bekommen.

Diese geschlechtsgebundene Erbllichkeit läßt sich befriedigend erklären, wenn wir — wie oben (S. 1063) gesagt wurde — annehmen<sup>2)</sup>, daß beim Menschen alle Reifeier mit Geschlechtschromosom versehen sind, während dies nur bei der Hälfte der Spermien der Fall ist, und 2. daß menschliche Zygoten mit *zwei* Geschlechtschromosomen *weiblich*, aber solche mit nur *einem* Geschlechtschromosom *männlich* geschlechtsbestimmt werden.

<sup>1)</sup> Vgl. SIEMENS: Vererbungspathologie. Berlin 1923.

<sup>2)</sup> Die Geschlechtsdifferenzierung ist kompliziert und kann auf verschiedene Weise — sowohl durch *innere* wie *äußere* Ursachen — abnorm werden. Die abnorme Entwicklung der Geschlechtscharaktere verlangt daher ihr besonderes Kapitel (vgl. Kap. 4, I).

Das Geschlechtschromosom des männlichen Zygoten würde dann regelmäßig von der Mutter stammen, welche dadurch einen größeren Einfluß auf die Entwicklung des Sohnes ausübt als der Vater<sup>1)</sup>.

Das oben gegebene Verzeichnis der erblichen Mißbildungen ist sicherlich sehr unvollständig. Zum Teil hängt dies davon ab, daß zuverlässige Beobachtungen über die Erbllichkeit vieler Mißbildungen wegen der Seltenheit der letztgenannten noch nicht gemacht worden sind.

Speziell die *recessive* Form der Erbllichkeit ist natürlich in vielen Fällen sehr schwer sowohl festzustellen wie auszuschließen.

Das *Ausschließen* der Erbllichkeit einer gewissen Mißbildung ist natürlich für die teratologische Wissenschaft nicht weniger wertvoll als die *Konstatierung* derselben<sup>2)</sup>.

Es ist daher von besonderem Interesse, daß zwei große Hauptgruppen der Mißbildungen — unserer bisherigen Erfahrung nach — als *nichterblich* bezeichnet werden können. Es sind dies sowohl die *Doppelbildungen* wie die *primären Extreme der Körpergröße* (primärer [=echter] *Zwerg-* bzw. *Riesenuwuchs*). Die Nachkommen der allerdinge wenigen fortpflanzungsfähigen Doppelbildungen waren nämlich immer normale Einfachbildungen. Und die Nachkommen der ebenfalls wenigen<sup>3)</sup> fortpflanzungsfähigen primären Zwerge bzw. Riesen wurden normalgroß.

Aus diesen Tatsachen liegt es am nächsten, den Rückschluß zu ziehen, daß diese Mißbildungsgruppen ihre Entstehung ausschließlich *äußeren Ursachen* zu verdanken haben.

Dieser Rückschluß ist aber — meiner Ansicht nach — nicht berechtigt. Denn es läßt sich sehr wohl denken, daß die Erbmassenabnormitäten<sup>4)</sup>, die zu solchen Mißbildungen geführt haben, bei der folgenden Gametenbildung wenigstens teilweise durch eine Art Selbstregulation korrigiert werden, so daß die Erbmasse der neuen Gamete wieder normal werden kann. Setzt man z. B. voraus, daß die *inneren Ursachen* dieser Mißbildungen durch abnorm verlaufende Mitosen entstanden sind, die wegen der Gesetzmäßigkeit der Mitosen überhaupt nur mit Schwierigkeiten wiederholt werden können, so liegt die Möglichkeit vor, daß durch das Zusammentreten abnormer Gameten gebildete Zygoten selbst normale Gameten bilden können.

Ich glaube also annehmen zu müssen, daß es — wenn auch nur selten — Mißbildungen geben kann, die *nicht vererbt* werden, obgleich sie durch *innere Ursachen* hervorgerufen sind.

Die Frage, ob die oben erwähnten nichterblichen Mißbildungen beim Menschen öfter durch *innere* oder *äußere* Ursachen entstehen, ist daher vorläufig nicht zu beantworten, wenn ich auch gern zugebe, daß zur Zeit ein Vorherrschen der *äußeren Ursachen* am wahrscheinlichsten erscheint.

<sup>1)</sup> Aus Experimenten von HERBST (1914) mit Seeigeln geht es sehr handgreiflich hervor, daß, wenn die Chromosomen der Eier verdoppelt, während diejenigen des befruchtenden Spermiums nur in einfacher Dosis vorhanden sind, die Larven viel ähnlicher der Mutter als dem Vater werden. Vgl. HERBST: Vererbungsstudien. X. Die größere Mutterähnlichkeit der Nachkommen aus Rieseneiern. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 39, S. 617—650.

<sup>2)</sup> Eine wertvolle Methode, die *Nichterblichkeit* einer Mißbildung usw. festzustellen, hat SIEMENS (1923) in der sog. „Zwillingspathologie“ gefunden. Es handelt sich um Untersuchungen von *eineiigen Zwillingen* im Vergleich mit *zweieiigen*. Da nämlich eineiige (= homologe) Zwillinge in ihren sämtlichen Erbanlagen identisch sein müssen, so bedeutet Verschiedenheit unter eineiigen Zwillingen fast unmittelbar Nichterblichkeit (vgl. SIEMENS: Vererbungspathologie. Berlin 1923).

<sup>3)</sup> Die allermeisten *Riesen* und *Zwerge* dieser Art waren steril.

<sup>4)</sup> Wenn es sich z. B. um *Überzahl der Chromosomen* handeln sollte.

## Über die Lebensfähigkeit der mißgebildeten Individuen.

Je nach ihrer verschiedenen Lebensfähigkeit können die mißgebildeten Individuen in folgenden 3 Gruppen gesondert werden:

I. solche, die auf Grund ihrer Mißbildung schon *in frühembryonaler Zeit spontan absterben*,

II. solche, die *intrauterin lebensfähig* aber *extrauterin nicht lebensfähig* sind, und

III. solche, die auch *extrauterin lebensfähig* sind.

I. Zu der erstgenannten Gruppe gehören diejenigen, die schon während der ersten zwei Embryonalmonate sterben, obgleich keine äußeren Ursachen für das Absterben verantwortlich gemacht werden können.

Die Annahme, daß es tatsächlich eine solche Gruppe gibt, wird durch die experimentelle Vererbungswissenschaft bestätigt, die bei verschiedenen Objekten festgestellt hat, daß gewisse Genkombinationen konstant *letal* sind.

II. Zu der zweiten Gruppe gehören:

1. solche Individuen, deren *Verdauungs-, Atmungs- oder Exkretionsorgane* derart mißgebildet sind, daß sie nicht imstande sind, auch die minimalsten Bedürfnisse des Körpers an Nahrung, Sauerstoff oder Exkretion zu erfüllen;

2. solche, deren *Herz* fehlt oder derart abnorm ist, daß eine normale Zirkulation während des extrauterinen Lebens ausgeschlossen ist;

3. solche, deren *Nervensystem* nicht die Fähigkeit besitzt, das harmonische Zusammenarbeiten der verschiedenen Körperteile (die Blutverteilung im Körper, die Thermoregulation usw.) zu leiten;

4. solche, denen *lebenswichtige Drüsen* (z. B. die wichtigeren *endokrinen Drüsen*) *fehlen*, oder bei welchen dieselben funktionsunfähig sind; und

5. solche, deren *Körperbedeckung Defekte* zeigt, wodurch früher oder später tödlich verlaufende Infektionen (Meningitis, Peritonitis usw.) entstehen müssen.

Daß diese Mißbildungen nicht schon intrauterin zum Absterben des Fetus führen, hängt natürlich davon ab, daß der Fetus im Uterus vor Abkühlung, Infektion usw. geschützt liegt und daß er — via Placenta — die mütterlichen Organe bzw. das Herz eines Zwillings ausnutzen kann.

III. Zu der dritten Gruppe gehören: 1. alle die mit leichteren Mißbildungen (*Anomalien*) behafteten Individuen; 2. viele der mit *schweren Mißbildungen* behafteten Individuen, wenn die Mißbildungen *weniger lebenswichtige Organe* oder Körperteile (z. B. Extremitäten) betreffen; 3. *Riesen- und Zwerge*, und 4. *Doppelbildungen*, wenn ihre Individualteile entweder voneinander stark getrennt oder miteinander stark verschmolzen sind. Die zu der letztgenannten Kategorie gehörenden *Parasitbildungen* drohen das Leben des Autositen um so weniger, je günstiger sie sitzen und je kleiner und unkomplizierter gebaut sie sind. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß solche Parasiten das normale Leben des Autositen etwa wie ein ebenso großer und ebenso lokalisierter, gut-artiger Geschwulst beeinträchtigen.

## Allgemeine Rückschlüsse aus der experimentellen teratogenetischen Forschung.

Je früher die formale Genese einer Mißbildung anfängt, desto schwerer wird — bei im übrigen gleichen Verhältnissen — die Mißbildung.

Dies erklärt sich einfach daraus, daß eine früh einsetzende lokale Störung immer die Aussicht hat, eine relativ größere Partie des Embryos oder des Eies zu treffen.

Dagegen gilt dies natürlich *nicht* der *kausalen* Genese. Denn die *inneren* Ursachen *kleiner* Mißbildungen sind ja immer älter als die *äußeren* Ursachen *größerer* Mißbildungen.

Bei den *äußeren* Mißbildungsursachen kann man wohl im allgemeinen damit rechnen, daß die abnorme Entwicklung einigermaßen bald nach der Ursache einsetzt. Dieselbe äußere Mißbildungsursache kann daher, je nachdem sie die normale Entwicklung in einem früheren oder späteren Stadium stört, sehr verschiedene Mißbildungen hervorrufen.

Umgekehrt können aber auch ganz verschiedene Mißbildungsursachen eine und dieselbe Mißbildung veranlassen. Dies ist nicht nur mit verschiedenen *äußeren* Mißbildungsursachen der Fall, sondern auch mit einzelnen *inneren*, insofern, als eine gewisse Mißbildung einmal von einer *inneren* Ursache, ein anderes Mal aber von einer speziellen *äußeren* Ursache und ein drittes Mal von einer ganz anderen äußeren Ursache hervorgerufen wird. So z. B. entsteht *Spina bifida* in einigen Fällen aus inneren Ursachen, in anderen durch chemische, und in wiederum anderen durch thermische Ursachen; und *Duplicitas anterior* ist sowohl durch verschiedene *mechanische* Eingriffe — durch *Schütteln* der Eier (WILSON, 1893), durch *Druck* derselben (FISCHEL, 1898), durch *partielle Abschnürung* der Blastomeren (HERLITZKA, 1895 und 1897; SPEMANN, 1900, 1904), durch *Verminderung des osmotischen Druckes* (LOEB, 1895) oder durch *Vermehrung* desselben (BATAILLON, 1901) — wie durch *Temperaturerhöhung* (DRIESCH, 1893) hervorgerufen worden.

Bemerkenswert ist, daß dieselbe Ursache sowohl *Exzesse* wie *Defekte* hervorrufen kann. So z. B. kann eine chemische Substanz zunächst die Trennung omnipotenter Furchungszellen bewirken, so daß Doppelbildungen entstehen, und außerdem kann dieselbe Substanz die Furchungszellen (oder die eine derselben) schädigen, so daß die Entwicklungskraft derselben herabgesetzt wird und dadurch Hemmungs-*mißbildungen* entstehen.

# Regeneration und Transplantation bei Tieren.

Von

**HANS PRZIBRAM**

Wien.

Mit 20 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen.

a) *Handbücher*: KORSCHULT, E.: Regeneration und Transplantation. Jena: Fischer 1907. — MORGAN, T. H.: Regeneration. New York: Macmillan Company 1901. (Deutsch von M. MOSZKOWSKI. 2. Aufl. des Originals 1907.) — PRZIBRAM, H.: Regeneration. 2. Bd. der *Experimentalzoologie*. Leipzig u. Wien: Deuticke 1909. (Transplantation im 3. Bd., II. Kapitel, gestreift; 1910.) Tierpfropfung, Braunschweig: Vieweg 1926.

b) *Zeitschriften*: Archives de biologie générale et expérimentale, Paris. — Archiv für Entwicklungsmechanik, fortgesetzt als Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik, jetzt Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik (Abt. D der Zeitschrift f. wissensch. Biologie), Berlin. — Biological bulletin, Woods Hole, Mass., U. S. A. — Bulletin scientifique (biologique) de France et de Belgique, Paris. — British journal of experimental biology (Zoölogy). — Comptes Rendus Société Biologie, Paris. — Journal of experimental zoölogy, Philadelphia. — Revue zoologique Russe (mit anderssprach. Resumés), Petersburg u. Moskau. — Zoologische Jahrbücher, Abt. f. allg. Zool. u. Physiol.

c) *Jahresübersichten und fortlaufende Referae*: Année biologique, Paris. — Anatomical Record, Wistar Institute, Philadelphia. — Berichte über die gesamte Physiologie und Pharmakologie, Berlin. — Biologisches Zentralblatt. — Bulletin biologique France et Belgique, Paris (Bibliographia evolutionis). — Concilium bibliographicum (Referenzzettel), Zürich. — Jahresberichte über die gesamte Physiologie und Pharmakologie, Berlin. — Merkel-Bonnets Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. — Neapler Jahresbericht. — Schwalbes Jahresberichte. — Zoological Record, London. — Zoologischer Anzeiger (Bibliotheca zoologica), Leipzig. — Zoologischer Bericht, Jena.

## I. Regeneration der Tiere.

### a) Vorkommen und Bedeutung.

Der Sprachgebrauch unterscheidet bei Körperschäden sehr scharf zwischen Verletzungen und Erkrankungen. Die Verletzung besteht in der Trennung des Zusammenhanges von Körperpartien, während die Erkrankung auf der schädlichen Veränderung einer Körperpartie selbst beruht. Im ersteren Falle handelt es sich um eine physikalische, im letzteren um eine chemische Erscheinung. Die Trennungsflächen werden als „Wunden“, ihr Verschluß durch die eigenen Kräfte des verwundeten Körpers als „Wundheilung“ bezeichnet. Eine Verwundung braucht nicht mit dem Verluste eines Körperstückes verknüpft zu sein. Dann beschränkt sich die Wiederherstellung der Kontinuität auf das Zusammenwachsen ohne die Notwendigkeit Neues zu erzeugen. Meist ist aber wenigstens der Verlust einiger Zellen zu beklagen, und dann sollen die verlorenen Teile nacherzeugt werden, um die Ganzheit des Körpers wiederherzustellen.

Unter Regeneration im weitesten Sinne wird jede Erzeugung an Stelle verlorener Teile verstanden<sup>1)</sup>. Der Verlust mag jedoch auch durch natürliche Abnützung und dabei ohne Wundflächen entstanden sein, „physiologische Regeneration“ im Gegensatz zur „akzidentellen“ nach Verwundung. Es ist üblich, unter „Regeneration“ schlechthin bloß die akzidentelle zu verstehen, und in diesem engeren Sinne wird das Wort auch im vorliegenden Abschnitte der Physiologie abgegrenzt. Eine wesentliche Verschiedenheit zwischen physiologischer und akzidenteller Regeneration ist nicht anzunehmen. Im Gegenteil liefert gerade die Annahme, daß es sich bei dem Ersatze verlorener Teile um eine weitere Betätigung der ohnehin im Körper vor sich gehenden physiologischen Prozesse handelt, den besten Ausgangspunkt für eine klare theoretische Behandlung des Regenerationsproblems, die sich experimentell verifizieren läßt. Da die Auswechslung abgenutzter Teile im Tierreiche allgemein vorkommt, so ist

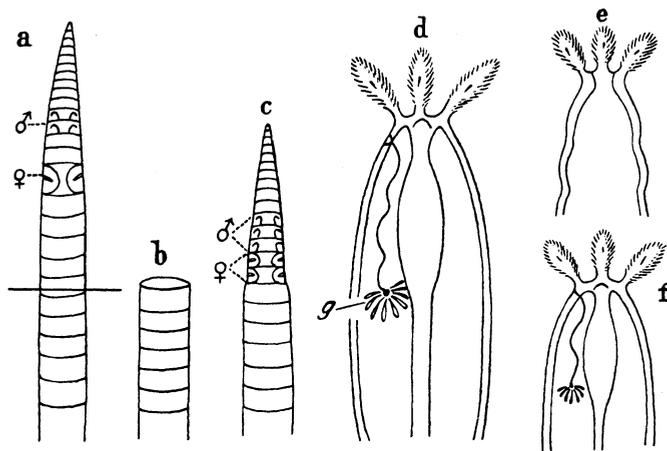


Abb. 401. Regeneration von Keimdrüsen. *a-c* Reg. der vorderen Wurmregion samt männl. u. weibl. Keimdrüsen. *d-f* Thyone, Reg. der ausgeworfenen Eingeweide der See gurke samt Keimdrüsenovar. (Schemata.)

auch die Regeneration als eine allgemeine, ursprüngliche Eigenschaft zu betrachten, welche bloß im Laufe der speziellen Entwicklung Einschränkungen erfährt, die auf dem Erlöschen der ihr zugrunde liegenden physiologischen Vorgänge beruht.

Das Wort „Entwicklung“ bezeichnet insoferne passenderweise den Vorgang, der sich bei dem Leben eines Tieres von seiner Geburt bis zur Vollendung der Gestalt abspielt, als tatsächlich Anlagen auseinandergewickelt werden, und nur dort, wo noch alle Fähigkeiten zusammengewickelt beieinander liegen, die Möglichkeit zu vollständiger Regeneration bleibt. Im gegenteiligen Falle können immer nur jene Teile erzeugt werden, die noch im Restbestande der Anlage nach zusammengeblieben sind. Diese Anlagen sind aber nicht etwa als vorgebildete Miniaturgebilde der zu bauenden Form, wie es die älteste Präformationstheorie wollte, vorzustellen, sondern als Stoffe mit bestimmten Fähigkeiten (Potenzen, Kraftäußerungen) zur Formbildung. Bei den niedrig organisierten Tiergruppen ist die „Entwicklung“ wenig fortgeschritten; die „Verwicklung“ der Anlagestoffe oder die Gleichförmigkeit der vorhandenen Plasmen ist noch eine so große, daß sie wenigstens im Innern der mittleren Körperpartien gar nicht auseinander-

<sup>1)</sup> Über die leider verschieden gebrauchten Termini vgl. Roux: Terminologie der Entwicklungsmechanik. Leipzig: Engelmann 1912.

gewickelt werden, so daß selbst Keimzellen, die ja natürlich alle Anlagen enthalten müssen, aus den Körperzellen einer anderen Region wiedergebildet werden können [Würmer: Turbellaria<sup>1)</sup> und Annelida<sup>2)</sup>, Manteltiere: Tunicata<sup>3)</sup>, Stachelhäuter: Asteroidea<sup>4)</sup> und Holothoriaidea<sup>5)</sup>] (Abb. 401). Bei den höchsten Tiergruppen, den Weichtieren (Mollusca), Gliederfüßern (Arthropoda) und Wirbeltieren (Vertebrata) schreitet die Entwicklung so weit und rasch fort, daß schon nach Zerstörung der Keimdrüsenanlagen in frühem Larvenstadium keine Regeneration von Keimlagern stattfinden kann. Doch regenerieren nach den neuesten Untersuchungen selbst bei Vögeln und Säugetieren Keimzellen aus dem umgebenden Parenchym<sup>6)</sup>, ebenso wie bei Krebstieren nach Zerstörung aller Keimzellen sich andere entwickeln können<sup>7)</sup>. Bei Krebsen (Crustacea) und Schwanzlurchen (Amphibia urodela) können gegliederte Körperanhänge zeitlebens, bei Kerfen (Hexapoda) und Froschlurchen (Amphibia anura) nur als Larven, bei Warmblütern nach der Geburt und selbst einige Zeit vorher nach Experimenten an Embryonen<sup>8)</sup> überhaupt nicht mehr regeneriert werden. Bei Kerfen und Froschlurchen ist also die „Auseinanderwicklung“ der Anlagestoffe mit der Verwandlung, bei den Warmblütern schon vor der Geburt beendet (nur die Keimdrüsen enthalten Vollplasma). Die Kerfe wachsen nach der Metamorphose nicht mehr, aber die Froschlurche und Warmblüter tun dies in beträchtlichem Maße noch zu einer Zeit, zu der sie völlig entfernte Glieder nicht mehr wiederzuerzeugen vermögen.

Wachstumsfähigkeit des gesamten Tierkörpers ist also an und für sich nicht hinreichend, um Regeneration ganzer Organe zu garantieren. Sobald die Auseinanderwicklung der Anlagestoffe beendet ist, kann bloß das regeneriert werden, wofür im betreffenden Reststumpfe noch diese Anlagen (potentia) enthalten sind. Der Begriff des „Wachstums“ muß daher sehr strenge von jenem der „Entwicklung“ getrennt und nur auf die proportionale Größenveränderung bezogen werden, nicht auch auf die „Differenzierung“. In dieser Beziehung ist der Sprachgebrauch in der Regel korrekter vorgegangen als die Autoren, welche sich mit biologischen Fragen befassen. Wir haben nun anzunehmen, daß in den Körpern der Krebse und Schwanzlurche die Anlagen für die Anhänge noch bis zu einem hohen Grade „unentwickelt“ in den anliegenden Rumpfpforten geblieben sind, wohl aber in ihren Gliedern auseinandergelegt werden, um so mehr, je weiter das Glied von dem noch zusammengewickelten Anlageknäuel am Rumpfe abliegt. In der Tat regenerieren immer nur distalere Glieder aus proximaleren, nie aber umgekehrt oder gar Rumpfstücke aus Gliedmaßen.

Bei jenen Tiergruppen, welche auch noch Kopf oder Hinterteil zu regenerieren vermögen, gilt Analoges mit Bezug auf die Körpermitte als proximalsten Teil. Die Entfernung eines entwickelten Teiles aus einer Umgebung, welche bloß distalere Stücke zu ersetzen imstande wäre, kann auch dann zum Unterbleiben des Wiederersatzes führen, wenn der ganze Körperteil entfernt noch wiedergebildet würde. So werden exartikulierte und ganz extrahierte Knochen

<sup>1)</sup> VANDEL: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 125. 1921.

<sup>2)</sup> JANDA: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 33, S. 345; Bd. 34, S. 557. 1912. — TIRALA: Ebenda Bd. 35, S. 523. 1912.

<sup>3)</sup> SCHULTZ: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 24, S. 503. 1907.

<sup>4)</sup> KING: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7, S. 351. 1898.

<sup>5)</sup> NOLL: Zoologischer Garten Bd. 22, S. 171. 1881.

<sup>6)</sup> DAVENPORT: Journal exp. Zööl. Bd. 42, S. 1. 1925.

<sup>7)</sup> GRUBE: Lit. in PRZIBRAM, Exp. Zool. V. 1914, S. 83.

<sup>8)</sup> NICKOLAS: Anat. Rec. Bd. 31, S. 298, 385. 1925. Ratte — Kaninchen — Bors: A. f. Entwmech. Bd. 105, S. 655. 1925.

der Tritonbeine nicht regeneriert<sup>1)</sup>, obzwar das Bein im Oberschenkel abgeschnitten<sup>2)</sup> oder selbst ganz exstirpiert<sup>3)</sup> von der Wunde aus regeneriert wird. Die distalen Glieder werden sogar samt den Fußknochen neugebildet, wenn das Bein, dem ein langer Knochen entnommen war, distal der Lücke abgeschnitten worden ist<sup>4)</sup> (Abb. 402). Die Befähigung zur Regeneration der distalen Teile aus proximalen ist also von dem Vorhandensein desselben Gewebes im vorhergehenden Gliede unabhängig. Auch sonst regenerieren oft noch Stücke von Organen oder Körperteilen, wo die völlige Entfernung des Teiles nicht mehr zur Regeneration führt; das zeigen sogar beim Menschen noch die gelegentlich sich komplettierenden Knochen nach Verlust eines Stückes, während Extremitäten selbst entgegen dem Volksglauben auch bei verwandelten Fröschen amputiert, nicht nachwachsen<sup>5)</sup>. Nur nach völligem Erlöschen des Wachstums, Sinken der physiologischen Regeneration im Alter erlischt die Regeneration völlig. Im allgemeinen nimmt das Regenerationsvermögen also sowohl mit zunehmender

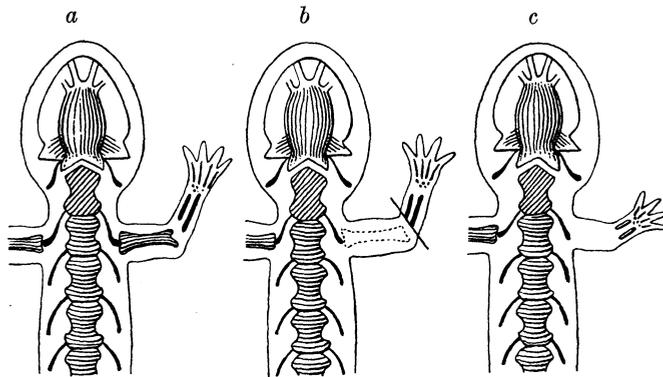


Abb. 402. a—c Triton; Regeneration des Unterarmes samt Hand mit allen Knochen ohne Wiederherstellung des exartikulierten Oberarmknochens. (Schematisch.)

phylogenetischer „Entwicklung“ der Art, als auch mit fortschreitender ontogenetischer „Entwicklung“ des Exemplares und damit Auseinanderlegung der Potenzen<sup>6)</sup> ab. (Es sei darauf hingewiesen, daß phylogenetisch ältere Formen ontogenetisch jüngeren Tieren entsprechen, die Regeneration also mit dem phylogenetischen Alter zu-, mit dem ontogenetischen Alter aber abnimmt.)

Da bei der Entwicklung mehrzelliger Tiere zunächst eine Ausbildung der deshalb auch als „Primitivorgane“ bezeichneten Keimblätter, Ektoderm und Entoderm, stattfindet, während das bei den Cölomaten noch übrigbleibende Mesoderm allgemeineren Charakter hat, so findet gewöhnlich keine Vertretbarkeit des Ekto- durch das Entoderm und umgekehrt statt, die „Entwicklung“ ist in dieser Beziehung nach der Gastrulation beendet, nicht aber vorher<sup>7)</sup>. Allerdings deutet die Lage der Geschlechtsorgane mancher Cölenteraten entweder im Ektoderm oder im Entoderm und nicht an der Übergangsstelle dieser

<sup>1)</sup> WENDELSTADT: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 57, S. 798. 1901; Bd. 63, S. 766. 1904.

<sup>2)</sup> Ältere Literatur in PRZIBRAM: Regeneration. Kap. VIII. 1909.

<sup>3)</sup> KURZ: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 34, S. 588. 1912.

<sup>4)</sup> WEISS: Arch. f. mikr. An. u. Entw. Bd. 104, S. 359. 1925.

<sup>5)</sup> BARFURTH: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 1, S. 115. 1895.

<sup>6)</sup> PRZIBRAM: Arb. a. d. zool. Inst. Wien Bd. 11, S. 163. 1899.

<sup>7)</sup> Vgl. Abschnitt Transplantation II f.

beiden Primitivorgane auf eine nicht vollständige Sonderung hin. Bei den Cölomaten ist das Mesoderm, welches an der Umschlagstelle der Primitivblätter abgegliedert wird, oft zu weitgehenden Restitutions befähigt, was um so besser mit der vorgebrachten „Entwicklungs“-Theorie stimmt, als auch die Gonaden im Mesoderm Platz finden, die ja noch volles Keimplasma besitzen müssen. Die Keimblätter als sichtbarer Ausdruck einer Schichtung haben aber keineswegs jene große Bedeutung für die Entwicklung, die ihnen bis vor kurzem allgemein zugeschrieben worden ist. Es scheint vielmehr ein uns bisher unsichtbares Potenzsystem [komplexes Raumgitter — PRZIBRAM analog Embryonalfeld — GURWITSCH<sup>1)</sup>] zu bestehen, welches die Formbildung beherrscht und auch an Stellen, die unmittelbar nicht mit der betreffenden Gewebeschicht versorgt sind,

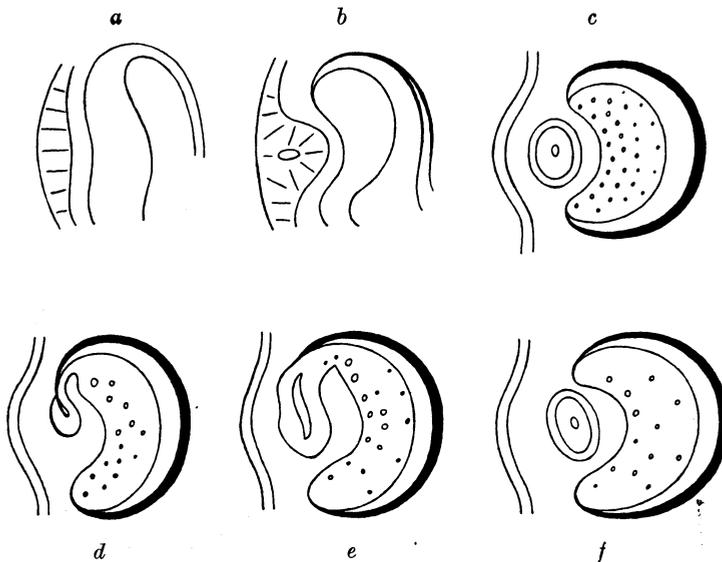


Abb. 403. Entwicklung der Linse bei urodelen Amphibien; *a—c* bei Embryogenese aus dem äußersten Hautblatte, *d—f* bei Regeneration nach Extraktion aus der Iris. (Schematisch.)

die zum Aufbau kommen soll, solche neu erzeugt (Metaplasie). So ergänzen entzweigeschnittene Nemertinen das völlig entfernte Entoderm<sup>2)</sup>; auch die eben erwähnte Erneuerung eines Fußes einschließlich Fußskelett aus der Schnittwunde eines Beines, aus dem die Knochen entfernt waren, zeigt, daß einfaches Auswachsen der an der Schnittfläche bereits gebildeten Gewebe die Erklärung für das Regenerationsvermögen nicht in allen Fällen zu geben imstande ist<sup>3)</sup>, wengleich dies der normale Vorgang bleibt. Auch die vielbesprochene Entstehung einer Linse aus der Iris von Tritonen<sup>4)</sup> (Abb. 403) nach völliger Extraktion veranlaßt uns, außer dem direkt sichtbaren Vorgang des Auswachsens von Geweben zu Formen, eine Neubildung solcher auch bei der Regeneration in einem nichtdifferenzierten

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 48, S. 206 (422). 1921. — PRZIBRAM: Form und Formel im Tierreiche. Leipzig u. Wien: Deuticke 1922. S. 156. — GURWITSCH: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 51, S. 383. 1922.

<sup>2)</sup> NUSBAUM u. ÖXNER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 30, S. 73. 1910; Bd. 32, S. 350. 1911; Bd. 35, S. 236. 1912.

<sup>3)</sup> Wie GOETTE (Entwicklungsgeschichte der Tiere, Berlin, de Gruyter 1921) zugestanden werden muß.

<sup>4)</sup> WOLFF: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 12, S. 307. 1901. — FISCHEL: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 15, S. 1. 1903. — UBISCH: Z. wiss. Zool. Bd. 123, S. 38. 1924.

Blasteme oder bipotentem Gewebe durch die Wirkung proximaler Teile anzunehmen [dies wird vielleicht auch in gewissen, weiter unten<sup>1)</sup> zu besprechenden Transplantationserfolgen mit Regenerationsknospen der Fall sein]. Dafür spricht ferner die Umbildung ganz kleiner Stücke niedriger Tiere durch Umformung ohne Zunahme der Masse, die sog. „Morphallaxis“ [MORGAN<sup>2)</sup>]. Aber alle diese Vorgänge, welche ein sehr weitgehendes Regenerationsvermögen beinhalten, finden sich nur bei den jeweils niedrigsten Typen der betreffenden Tierkreise; in den „höchstentwickelten“ Formen tritt immer mehr bloß das Auswachsen der Gewebe von der Schnittfläche auf.

Diese Tatsachen stehen offenbar im Widerspruch zu allen jenen Theorien, welche die Regeneration als eine relativ junge Errungenschaft einzelner Tierarten betrachten wollten, die im Kampfe ums Dasein durch Selektion erworben worden sei oder auch durch Gebrauch sich gefestigt habe<sup>3)</sup>. Danach sollten z. B. jene Vögel die Schnabelspitzen regenerieren, welche öfters in die Lage gekommen wären, sie zu verlieren, wie es von den kletternden Papageien und Spechten, den kämpfenden Hähnen und Storchvögeln bekannt ist, nicht aber die Entenvögel. Gänse und Enten regenerieren aber ebenfalls die in nicht zu hohem Alter abgeschnittenen Schnabelspitzen<sup>4)</sup>; ja der Schnabel unserer Hausente ist wegen der günstigen Beobachtungsverhältnisse geradezu schon zu einem klassischen Objekte für die Demonstration von Regenerationserscheinungen geworden<sup>5)</sup>. Den Höhlentieren hat man das Regenerationsvermögen abzuspochen gesucht, weil sie wenig von Feinden heimgesucht, keine Verluste und daher auch keine Gelegenheit zur Erwerbung der Regenerationsanlagen gehabt hätten. Aber sowohl die blinden Höhlenkrebse<sup>6)</sup> als auch die blinden Höhlenmolche<sup>7)</sup>, zum Beispiel der Grottenolm, regenerieren Körperanhänge ebensogut wie ihre oberirdisch lebenden, „viel verfolgten“ Verwandten. Heute sind auch alle anderen, als Ausnahme von der Regenerationshöhe einer bestimmten Tiergruppe bezeichneten Arten auf ihr Vermögen der Wiedererzeugung jener Teile, die auch ihre näheren Verwandten zu regenerieren vermögen, geprüft worden und haben positive Resultate geliefert<sup>8)</sup>. So regeneriert der Marmelmolch, *Triton marmoratus*, abgeschnittene Beine ebenso wie seine Gattungsgenossen, *T. cristatus* und *T. vulgaris*. Einsiedlerkrebse regenerieren die rudimentären Beine<sup>9)</sup>, Froschquappen die rudimentären äußeren Kiemen<sup>10)</sup>. Es ist auch für die Regenerationsfähigkeit nicht ausschlaggebend, ob ein Anhang durch „präformierte Bruchstelle“ zum leichten Verluste eingerichtet ist oder nicht. Zum Beispiele werden die Fangbeine unserer Gottesanbeterin, *Mantis religiosa*, und anderer Fangheuschrecken ebenso regeneriert wie die mit Autotomie ausgestatteten

<sup>1)</sup> Vgl. Abschnitt II g, Schluß.

<sup>2)</sup> Vgl. ältere Literatur in PRZIBRAM: Regeneration. 1909.

<sup>3)</sup> WEISMANN: Das Keimplasma. Jena: Fischer 1892.

<sup>4)</sup> WERBER u. GOLDSCHMIDT: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 28, S. 661. 1909.

<sup>5)</sup> HERLITZKA: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 30, II, S. 126. 1910. — BOEKE: Verslag. d. afdeel. natuurkunde, Königl. Akad. d. Wiss., Amsterdam Bd. 31, S. 383. 1922. — TAMURA: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 51, S. 562. 1922. — PRZIBRAM: Naturwiss. Rundschau Bd. 21, Nr. 47/49. 1906.

<sup>6)</sup> PUTNAM: Proc. of the Boston soc. nat. hist. Bd. 18, S. 16. 1876.

<sup>7)</sup> GOETTE: Entwicklung und Regeneration des Gliedmaßen skeletts der Molche. Leipzig: Voss 1879. — KAMMERER: Zentralbl. Physiol. Bd. 19. 2. XII. 1905.

<sup>8)</sup> PRZIBRAM: Naturwiss. Rundschau Bd. 21, Nr. 47/49. 1906. — Ferner: *Lampatia* (*Ctenophora*) — ZIRPOLO: Boll. Soc. Nat. Napoli Bd. 36, S. 153. 1924. — *Dendrocoelum* (*Turballaria*) — ISELY: Anat. Rec. Bd. 31, S. 305. 1925. — LUS: Bull. Soc. Nat. Moscou, Sect. B. exp. Bd. 1, S. 96. 1924. — *Artemia* (*Branchiopoda*) — SCIACCHITANO: *Natura* (Pavia) Bd. 14, S. 118. 1923; Bd. 16, S. 127. 1925.

<sup>9)</sup> MORGAN: Z. Bull. Boston Bd. 1, S. 287. 1898; Anat. Anz. Bd. 17, S. 1. 1900.

<sup>10)</sup> Kiemen der Kaulquappen (*Anura*) — MERKEL: A. f. Entwm. Bd. 105, S. 667. 1925.

Mittel- und Hinterbeine dieser Insekten<sup>1)</sup>. Der inmitten eines Wirbels automotomierende Eidechschwanz regeneriert auch, wenn der entzweigebrochene Wirbel ganz degeneriert<sup>2)</sup>, und teilweise abgerissene Regenerate regenerieren selbst wieder, obzwar sie gar keine Wirbel, mithin auch keine präformierten Bruchstellen noch Autotomie besitzen.

### b) Regeneration an einzelnen Zellen und Keimen.

Mit wenigen Ausnahmen, in denen ungeschlechtliche Vermehrung durch Teilung oder Knospung vorkommt, wobei schon Regenerationsprozesse mitspielen, entsteht jedes Tierexemplar aus einer Zelle, die allerdings meist der Befruchtung durch eine andere bedarf, um sich zu „entwickeln“. Bleiben die entstehenden Zellen, welche eine Form und Organellen ausbilden, getrennt voneinander, so haben wir Einzellige oder Protozoen vor uns. Unbedingt notwendig zur dauernden Lebens- und Formerhaltung sind in diesen einzelnen Zellen die zwei Bestandteile, Kern und Zelleib, stofflich verschieden, aber beide namentlich aus Eiweiß bestehend. Entfernung des Kernes aus der Zelle verurteilt sowohl ihn als auch meist den Zelleib zur Formlosigkeit und raschem Zerfalle. Auch bei der gelegentlich beobachteten Wiederaufnahme der Gestalt seitens kernloser Fragmente von *Dileptus* war ein Weiterleben und Neubildung zu Substanz ausgeschlossen. Chromidiale Strukturen außerhalb des Kernes genügen zur Regeneration auch nicht<sup>3)</sup>. Sind in einer Zelle mehrere Kerne vorhanden, so reicht einer zur Regeneration aus, wenn es sich nicht um ein besonders differenziertes Kernkörperchen, den Nucleolus, handelt. Dieser selbst wird aus dem Kerne wiedererzeugt<sup>4)</sup>. Abschnitte des Zelleibes werden ebenfalls regeneriert; nur in manchen sehr stark differenzierten Protozoen aus der höchsten Gruppe, den heterotrichen Infusorien, kommt es nach Verlust spezieller Organe nicht mehr zu ihrer Wiederbildung, beispielsweise bei der Befestigungsscheibe der *Licnophora*<sup>5)</sup>. So sehen wir schon bei den Einzelligen das Prinzip der „Entwicklung“ von Anlagestoffen angedeutet, indem zwar die Keimzelle alles, Zelleib und Zellkern zusammen meist noch beträchtliche Körperpartien, der Zellkern den Nucleolus, dieser aber nicht den Kern und weder Kern Zelleib, noch Zelleib Zellkern wiederzubilden vermögen. Die Vorgänge der Regeneration bei den Infusorien wiederholen jene bei natürlicher Teilung und physiologischer Regeneration, wie sie in der Erneuerung der Wimperbekleidung und der Stacheln beispielsweise beim Pantoffeltierchen, *Paramecium*, und dem Muscheltierchen, *Stylonichia*, vorkommt. Schalen werden nur dann ausgebessert, wenn sie mit dem Einzeller wachsen, nicht aber, wenn sie einmalig ausgebildet demselben bloß anhaften.

Bei den mehrzelligen Tieren oder Metazoen ist für die dauernde Erhaltung jeder Zelle ebenfalls Zelleib und Zellkern notwendig, wenngleich manche Zellen, die nur im Körper zirkulieren ohne an der Formbildung teilzunehmen, den Kern verlieren, so die roten Blutkörperchen der Säugetiere. Es ist dies eine sehr weit getriebene „Entwicklung“, bei der jede formale Regeneration verloren ist, jedoch die chemische Restitution eines Oxydationszustandes noch erhalten bleibt.

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 45, S. 39. 1919. — THOMSEN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 56, S. 192. 1922.

<sup>2)</sup> MÜLLER: Naturwissensch. Zeitschrift Bd. 4. S. 62, 1863.

<sup>3)</sup> SOKOLOFF: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1144. 1922; ältere Lit. in PRZIBRAM: Regeneration, Kap. 1. 1909.

<sup>4)</sup> LE DANTEC: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 125, S. 51, 1897.

<sup>5)</sup> STEVENS: Further studies on *Licnophora* etc. Diss. Bryn Mawr. 1. 1903.

Das Gegenstück bilden die Keimzellen der Metazoen, welche ja noch ganz „unentwickelt“ sind, alle Potenzen enthalten. Bei ihrer Reifung findet allgemein eine Ausscheidung eines Teiles ihres Kernes statt, die sog. „Reduktionsteilung“. Es handelt sich dabei um die Trennung der durch Befruchtung vereinigten färbbaren Kernstäbchen oder Chromosomen der Mutter und des Vaters, insofern der Keimzellenträger durch zweigeschlechtliche Zeugung entstanden ist. Das Ei tritt also mit reduziertem Bestande an Chromosomen in sein individuelles Leben ein. Wird es von einer ebenfalls in seinem Chromosomenbestande entsprechend reduzierten Samenzelle befruchtet, so ist der Chromosomenbestand ergänzt, und es liegt keine Veranlassung zur Regeneration von Kernsubstanzen vor. Kommt es aber nicht zur Besamung und dennoch zur „Entwicklung“, sei es auf natürlichem Wege wie bei habituell parthenogenetisch sich fortpflanzenden Insekten (Hymenopteren, Aphiden, Phasmiden) oder Krustern (Daphniden, Cyprididen) oder durch künstliche Mittel, welche eine Verschiebung im Wassergehalte des Eies herbeiführen (Echinodermen, Anneliden, Mollusken, Amphibien), so wird allmählich Kernsubstanz regeneriert und der Bestand der Keimzelle oder der aus ihr hervorgehenden Körperzellen auf die für den vollen Stand der betreffenden Spezies charakteristische Chromosomenzahl gebracht [Frosch<sup>1</sup>]. Durch den Ausfall der Vererbungsversuche läßt sich zeigen, daß die Chromosomen nur aus dem zurückgebliebenen Restbestande regeneriert werden, denn sie entfalten jeweils nur einen Teil der von Vater oder Mutter des Keimzellträgers übernommenen Eigenschaften in gesetzmäßigen (durch MENDEL'S Regeln und MORGAN'S „Crossing over“ bestimmten) Zahlenverhältnissen. Auf die Geschlechtschromosomen darf dies aber nur mit Vorbehalt angewendet werden<sup>2</sup>).

Die Regeneration des Chromosomenbestandes läßt sich am besten als eine Wiederherstellung des gestörten Gleichgewichtes physikalisch-chemischer Natur auffassen. Die Störung ist durch die Ausstoßung des halben Bestandes geschehen, so daß jetzt der gleichgroß gebliebenen Zelle bloß die halbe Chromosomenzahl verblieb. Das Verhältnis zwischen Chromosomensubstanz und sonstigem Plasma ist also zuungunsten der ersteren verschoben. Halten wir daran fest, daß die Regeneration nichts anderes als die Fortsetzung der ohnehin verlaufenden Prozesse bedeutet. So brauchen wir nur den Chromosomenbildungsprozeß als nicht beendet, sondern bloß durch Erreichung eines bestimmten Verhältnisses der Chromosomenmasse zur Zellmasse ins physiologische Gleichgewicht gebracht anzusehen, damit derselbe nun abermals bis zur Erreichung

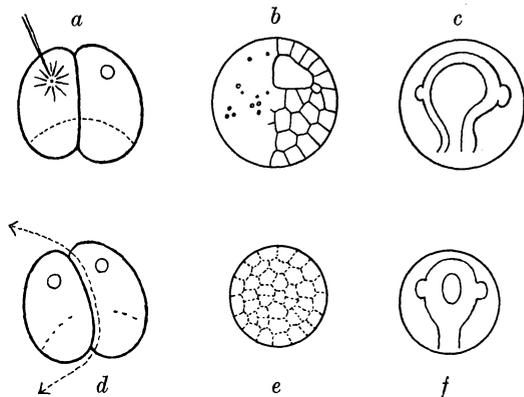


Abb. 404. a—c Postgeneration an der auf dem 2-Zellenstadium des Froscheies angestochenen linken Blastomere. (Schema.) d—f Ganzbildung aus einer isolierten Blastomere des 2-Zellenstadiums. (Schema.)

<sup>1</sup>) HOVASSE: Bull. de la biol. France et Belgique Bd. 56, S. 141. 1922. — GOLDSCHMIDT: Arch. Zellforschung Bd. 15, S. 283. 1922.

<sup>2</sup>) Vgl. Abschnitt über künstliche Parthenogenese: Litt. bis in neueste Zeit: PARMENTER: J. gen. physiol. Bd. 8, S. 1. 1925.

desselben zu verlaufen strebe. Wir begegnen hier zum ersten Male in vorliegender Darstellung dem Prinzip der Regeneration als automatischer Wiederherstellung eines gestörten Gleichgewichtes, das uns noch mehrfach beschäftigen wird.

An den Eiern der Mehrzelligen lassen sich ähnliche Durchschneidungsversuche, wie wir sie für die dauernd Einzelligen erwähnt haben, auch durchführen. Die Erscheinungen sind ganz analog: Notwendigkeit eines Stückes vom Kerne und vom Zelleibe; sonst sehr weitgehende Wiederherstellung der Form und Ausbildung der Differenzierung als Kopie eines ganzen Eies<sup>1)</sup>. Voraussetzung ist aber, daß die „Entwicklung“ der verwendeten Stadien noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß manche Eiteile bloß dies, andere bloß jenes erhalten haben. In solchen „Mosaik-eiern“ hört die Regenerationsfähigkeit in dem Maße auf, als das Anlagenmosaik in den Furchungszellen bereits auseinandergelegt worden ist. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen und den „Regulationseiern“, die noch aus kleinen Bruchstücken Ganzbildungen liefern, besteht nicht. Manches Mal ist übrigens die scheinbare Regenerationsfähigkeit auf rein äußerliche Momente, wie allzu starre Konsistenz des Plasmas, das einer Neuordnung widerstrebt, oder dem Drucke anliegender, abgestorbener Partien zuzuschreiben, so beim Ei der Frösche. In solchen Fällen kann es nach Überwindung der Hemmnisse zu einer nachträglichen Ergänzung der zuerst als „Hemiembryonen“ ausgebildeten Tiere kommen (Abb. 404). Diese „Postgeneration“<sup>2)</sup> scheint aber weder von der sofortigen Regulation noch von der Regeneration auf späteren Entwicklungsstadien wesentlich verschieden<sup>3)</sup>.

### c) Formgleichgewicht und Kompensation.

Es ist von verschiedenen Seiten eine scharfe Trennung der Regulation, welche Stücke von unbefruchteten Eiern oder späteren Embryonalstadien betrifft, von der Regeneration bereits einmal ausdifferenziert gewesener Teile vorgenommen worden. Nach unserer Auffassung ist diese Sonderung nicht begründet, weil es sich in beiden Fällen nicht um die Tätigkeit der ausdifferenzierten Teile selbst, sondern um den vor sich gehenden Entwicklungsprozeß handelt. Ist derselbe bereits vollständig abgelaufen, die „Entwicklung“ beendet, dann gibt es eben keine Regulation noch Regeneration; ist er noch im Gange, dann gibt es Regulation oder Regeneration als Ausfluß der automatischen Wiederherstellung gestörten Gleichgewichtes. Die Kräfte, welche an dieser Erreichung des normalen Zustandes mitwirken, sind mannigfaltiger und im einzelnen Falle nicht leicht analysierbarer Natur. Als physikalische kommen die Oberflächenspannung und der osmotische Druck, als chemische die Differenzierungsvorgänge in Betracht. Dazu kommt die Assimilation und das enge, mit ihr verknüpfte Wachstum, welche wohl zwischen physikalischen und chemischen Vorgängen stehen und am ähnlichsten den in der Krystallisation sich offenbarenden Erscheinungen der Massen- und Formzunahme sind. Die infolge des halbflüssigen Plasmazustandes sehr bedeutend ins Gewicht fallende Oberflächenspannung vermag schon an und für sich bei Eibruchstücken eine Wiederherstellung der rundlichen Gestalt zu erzwingen. Sie wirkt aber auch sonst allen eine bestimmte Richtung bevorzugenden Kräften entgegen und bringt auf solche Weise die Formbildung bei Erreichung eines bestimmten Verhältnisses zum Stehen. Der osmotische Druck sorgt für die Ausgleichung der durch Verlust wirksamer

<sup>1)</sup> Literatur s. PRZIBRAM: Embryogenese. 1907 (englisch 1908).

<sup>2)</sup> ROUX: Ges. Abhandl. Bd. II, S. 470. 1895. — LAQUEUR: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 28, S. 328. 1909.

<sup>3)</sup> Vgl. den folgenden Abschnitt über kompensatorische Hypertypie weiter unten.

Stoffe entstandenen Unverhältnisse der Quellung und die notwendige Salzkonzentration. Die Differenzierungsvorgänge müssen in der Wechselwirkung chemischer Stoffe gesucht werden, die als Produkt die „Differenzierungen“ liefern. Die besondere Eigenheit der plasmatischen Stoffe, wenn sie einmal gebildet sind, wieder gleiche zu bilden, wahre „Assimilation“, könnte selbst schon auf dem durch Unlösbarwerden bedingten Ausscheiden der Endstufe des Prozesses beruhen, die nun im Gegensatz zu den lösbar gebliebenen Vorstufen wieder zu ersetzen ist, um das heterogene Gleichgewicht wieder herzustellen. Wachstum ist die Folge der bestimmt gerichteten Ansetzung der neu hinzukommenden Teilchen, welche auf diese Art in das stabilste Gleichgewicht kommen. Das Wirkungsprinzip bei allen diesen beteiligten Vorgängen ist dasselbe und läßt sich am besten energetisch durch den Satz ausdrücken: Ist irgendwo Ungleichgewicht aufgetreten und wirken an diesem Systeme verschiedene Kräfte, so werden sie

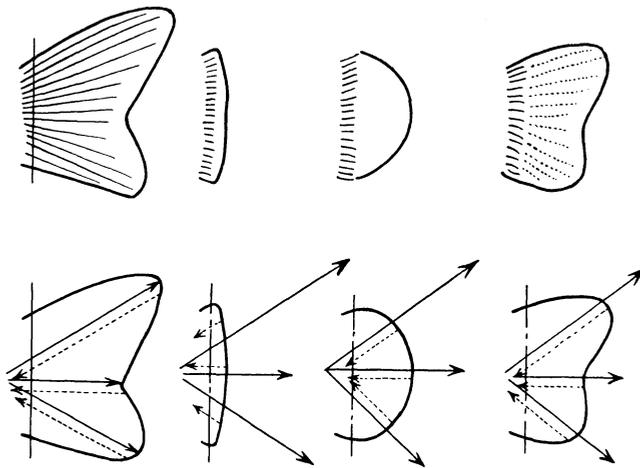


Abb. 405. Kampf zwischen Oberflächenspannung und Richtkräften der Formbildung am Beispiele der regenerierenden Fischechwanzflosse erläutert. (Schematisch.)

solange Verschiebungen vornehmen, bis der zur Aufrechterhaltung des Zustandes notwendige Energieaufwand der geringste ist. Nach diesem Prinzip des „minimalen Aufwandes“ wird die Flüssigkeitsoberfläche des Tropfens oder der Plasmakugel durch die Oberflächenspannung solange verschoben, bis sie sich möglichst der Kugel genähert hat, denn dann ist zur Aufrechterhaltung der Form gar keine weitere Energie erforderlich; von Stellen größeren osmotischen Druckes strömen die osmotisch wirksamen Substanzen zu jenen geringeren, denn erst, wenn überall gleicher Druck herrschen würde, ist kein weiterer Energieaufwand nötig; im heterogenen Stoffgemische wird das Verhältnis seiner Komponenten so lange verschoben, bis die zur Auflösung derselben erforderliche Energie die geringste ist. Durch Assimilation und formatives Wachstum wird unter Wärmeabgabe jener Zustand erreicht, der zur Aufrechterhaltung der geringsten Energie unter allen Aggregatzuständen bedarf.

Außerlich treten bei Verletzungen namentlich zwei Kräfte hervor, die wir als erste und letzte angeführt haben: Oberflächenspannung und gerichtetes Wachstum. (Abb. 405.) Stellen wir uns vor, daß erstere den Körper zu einer Kugel zu deformieren sucht, letzteres eine Form verschiedener Ausbildung nach gewissen Radien zu bilden strebt, so ist sowohl das Auftreten der Form bei der ersten „Entwick-

lung“ als auch bei der abermaligen nach Verlust eines Teiles in einem Gleichgewichte zwischen diesen Kräften gelegen. Dasselbe ist während der Entwicklung nicht stabil; anfänglich überwiegt die Oberflächenspannung, Kugelform der Eier (abgerundete Formen der Einzelligen ausschließlich ihrer Gehäuseanhänge), wird aber vom Wachstum überwunden und steht an jeder Stelle der Oberfläche des Körpers in einem Gleichgewichte zu den seitens der Richtkräfte des Wachstums vorgetriebenen Teilen. Jede Entfernung eines Körperstückes entfesselt infolge Fortfalls der festen Teile wieder die Oberflächenspannung. Daher sind die Kuppen der sprossenden Regenerate abgerundet. Dies dauert so lange, bis die durch Wegfall der bereits geformten Teile geweckten Wachstumskräfte das ursprüngliche Verhältnis wiederherstellen. Stoffe, welche die Oberflächenspannung vermindern, sollen also nach unserer Theorie die Regeneration befördern. Das geschieht tatsächlich<sup>1)</sup>. Auch die Zellteilung wird durch solche Verminderung erleichtert<sup>2)</sup>. Sowohl die anfängliche, bloß durch Epithelverschiebung bewirkte Wundheilung als auch die später durch mitotische Zell-

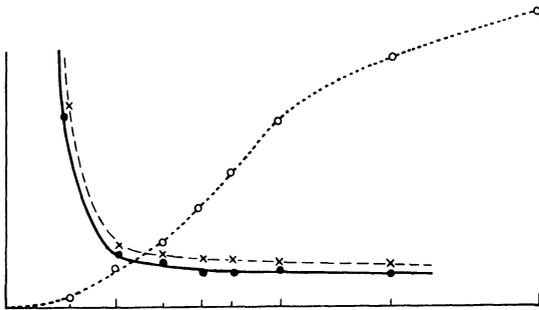


Abb. 406. Regenerationskurven der Tibia des Mittelbeines der ägypt. Gottesanbeterin (*Sphodromantis bioculata*) nach Autotomie. Punktiert: Absolute Längen (2fach vergr.) des Regenerates. Gestrichelt: Relative Reg.-Geschwindigkeit. Ausgezogen: Regenerative Beschleunigung des Wachstums. Die Kurvenpunkte entsprechen aufeinanderfolgenden Häutungen.

Energieverschiebung. Dasselbe ergibt sich für den Verlauf einer einzelnen Regeneration<sup>5)</sup>: da eine solche am Anfange eine große Störung, gegen Ende der Erreichung des Normalzustandes bloß mehr eine geringe darstellt, so ist ihre Geschwindigkeit anfangs am größten, um zuerst schnell, später langsamer abzusinken und die Größe des normalen Wachstums zu erreichen. Ebenso wie bei Gleichgewichtsstörungen sonst kommen schließlich Schwankungen um die Normallage vor, die auch mit einer Hypertrophie abschließen können. Da die Körperteile untereinander in einer solchen Beziehung stehen, daß ein Verlust eines Teiles Änderungen in der Blutversorgung, den Spannungsverhältnissen, dem Zuflusse endokriner Stoffe oder der Innervierung bedingt, so werden in der Regeneration Korrelationen beobachtet, die auf dem Vorsprunge beruhen, welche schon in Entwicklung begriffene Organe vor gleichwertigen voraushaben, die erst anlagegemäß entwickelt werden müssen. Auffallend ist die Vergrößerung und reichere Ausstattung der früher kleineren und ärmllicheren Schere bei manchen

teilungen vorschreitenden Regenerationen hängen so mit der Änderung der Oberflächenspannungen zusammen.

Die energetische Betrachtung liefert auch die Erklärung für die lange bekannte, in den letzten Jahren durch exakte Versuche an Gliederfüßern<sup>3)</sup> und Amphibien<sup>4)</sup> erhärtete Tatsache, daß die Regenerationsgeschwindigkeit mit der Größe des Verlustes steigt; denn je größer die Störung eines Gleichgewichtes, also die gesetzte Energiedifferenz zwischen zwei Punkten, um so rascher erfolgt die

<sup>1)</sup> VEINEROVÁ: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 101, S. 553. 1924.

<sup>2)</sup> BAUER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 101, S. 541. 1924.

<sup>3)</sup> ZELENY: Journ. of exp. zool. Bd. 7, S. 513. 1909.

<sup>4)</sup> ZELENY: Illinois biol. monographs III, Nr. 1. 1916.

<sup>5)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 45, S. 1. 1919.

Krebsen mit angeborener Scherenverschiedenheit der Körperseiten, sog. Heterochelie, nach Verlust der großen Schere<sup>1)</sup>. Ähnlich entwickelt sich das nicht-funktionelle Operculum bei Röhrenwürmern nach Entfernung des funktionierenden zu voller Größe<sup>2)</sup>. (Abb. 407.) In solchen Fällen kommt es also zu einer Vertauschung des Ausbildungsgrades auf beiden Körperseiten. Durch entsprechende Modifikation der Wachstumsgeschwindigkeit lassen sich alle gewünschten Kombinationen der Scheren- oder Operculartypen herstellen. Die „kompensatorische Hypertypie“ eines normalerweise nicht zur vollen Entwicklung gelangenden Charakters einer Körperseite ist nicht an die faktische Entfernung des ausgebildeten Partners der Gegenseite geknüpft, sondern kann auch infolge ungünstiger Wachstumsbedingungen zur Beobachtung gelangen, welche zu einer Unterdrückung dieses normalerweise zur vorzugsweisen Entwicklung bestimmten Partners führen. Wenigstens lassen sich so die Echinodermlarven mit rechtsseitig entwickeltem Hydrocöl oder beiderseitig entwickeltem erklären, welche in Kulturen unter gewissen schädigenden Einflüssen aufgetreten sind<sup>3)</sup>.

Mit fortschreitendem Alter des Individuums wird die Scherenumkehr bei den Crustaceen immer schwieriger, die „Entwicklung“ der Anlagen bringt die Fähigkeit, aus der kleinen zur besser ausgerüsteten zu werden, zum Schwinden.

Der Moment unabänderlicher Fixierung des Scherenzustandes auch bei Regeneration liegt für verschiedene Krebsarten auf ganz verschiedenen Entwicklungsstufen. Bei den sehr spezialisierten Einsiedlerkrebsen (Paguridae) ist es bis jetzt überhaupt nicht gelungen, Stadien mit Scherenumkehr zu beobachten. Die von Anbeginn der Individualentwicklung bereits determinierte Heterochelie dieser Gruppe prägt sich darin aus, daß in der Natur jede Art entweder bloß Rechtshänder oder bloß Linkshänder besitzt<sup>4)</sup>. Ein direkter Zusammenhang mit der schneckenartigen Windung und der Asymmetrie anderer Körperanhänge der Einsiedler besteht aber nicht, denn alle Arten sind entsprechend den meisten Schneckengehäusen linkswendig asymmetrisch, mag die große Schere links oder rechts stehen. Die heterochelen Brachyuren der Gat-

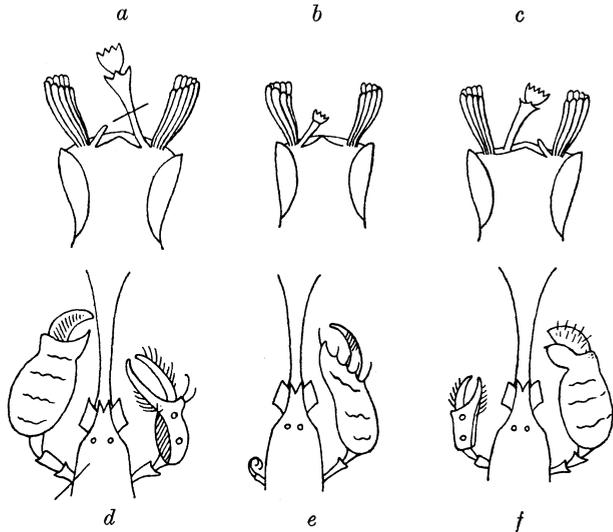


Abb. 407. Kompensatorische Hypertypie, *a-c.* des Operculums bei Spirographie nach Amputation des homologen Gliedes der Gegenseite, *d-f* der Schere bei Alphens.

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 11, S. 321. 1901; Bd. 13, S. 507. 1902; Bd. 19, S. 181. 1905; Bd. 25, S. 266. 1907.

<sup>2)</sup> ZELENY: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 13, S. 597. 1902; Journ. of exp. zool. Bd. 2, S. 1 (18). 1905.

<sup>3)</sup> OHSHIMA: Proc. of the roy. soc. of London, B, Bd. 92, S. 168. 1921 (und MAC BRIDE: Ebenda S. 175).

<sup>4)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 25, S. 266. 1907.

tungen Carcinus, Portunus und Eriphia sind von Geburt aus immer zu Rechtshändern bestimmt. Die in der Natur vorkommenden, stets den Rechtshändern an Zahl und Ausbildungsgrad der großen Schere unterlegenen Linkshänder konnten experimentell als Umkehrfälle nachgewiesen werden. Die Umkehr erfolgt glatt, solange die Rechtshändigkeit noch nicht deutlich ausgeprägt ist, später immer langsamer und unvollständiger, so daß Stücke mit zwei gleichen Scheren des kleinen Typus zustande kommen können. Die heterochelen Macruren der Gattungen Calianassa, Typton, Alpheus und Verwandte weisen 50% Rechts- und 50% Linkshänder innerhalb jeder Art auf, was auch schon bei den Eiern jener Alpheiden, die weit vorgeschrittene Embryonen beherbergen, konstatiert werden konnte. Die Scherenumkehr erfolgt bei dieser Gruppe leicht auch nach völliger Ausbildung des verschiedenen Charakters der großen (Knack- oder Knoten-, „K“-) und kleinen (Zwick- oder Zähnchen-, „Z“-) Schere, doch wird die Umwandlung auch bei diesen Arten mit zunehmender Größe der Exemplare wesentlich verzögert und vielleicht schließlich ganz sistiert. Die ebenfalls zu den Macruren gehörigen heterochelen Hummer, Homarus (nach der ältesten Bezeichnung Astacus) und Nephrops, zeigen bei 50% Rechts- und ebensoviel Linkshändern keine Umkehr der Asymmetrie nach Verlust einer bereits als K-Schere ausgebildet gewesenen Schere<sup>1</sup>). Wohl aber werden bloß Rechtshänder erhalten, wenn auf noch gleichscherigen Altersstadien die linke Schere entfernt wird, und umgekehrt. Das läßt sich nur so deuten, daß auf dieser Stufe noch Umkehr der Heterochelie stattfindet<sup>2</sup>).

Wieder ein anderer Modus wird bei den Winkerkrabben, Gelasimus, gefunden. Hier sind nur die Männchen im Besitze einer großen Schere, die Weibchen haben stets zwei kleine. Die Anzahl der rechts- und linkshändigen Männchen ist innerhalb jeder bisher untersuchten Art die Hälfte aller Ausgebildeten. Bei diesen findet nach Entfernung der großen Schere keine Umkehr statt<sup>3</sup>). Wird aber auf sehr frühen Entwicklungsstufen der analoge Versuch, wie er eben für den jungen Hummer beschrieben wurde, ausgeführt, so ergibt sich das gleiche Resultat wie bei diesem. Es ist also die Heterochelie auch hier noch umkehrbar<sup>4</sup>). Nun zerfallen aber diese sehr jungen Stufen beim Einsammeln in der freien Natur in zwei Gruppen, von welchen die eine zwei bereits etwas ungleich große Scheren, die andere zwei gleiche, aber der größeren Scheere der ersten Gruppe der Größe nach entsprechende besitzt. Bei Aufzucht hat es sich herausgestellt, daß diese letztere Gruppe dem ursprünglichen Zustande entspricht; die erstere entsteht wohl auch in der Natur, ebenso wie man sie im Aquarium herstellen kann, durch Verlust einer (großen) Schere und deren Ersatz durch eine kleinere<sup>5</sup>). Werden beide großen Scheren des Jugendstadiums gleichzeitig entfernt, so regenerieren zwei kleine, von denen merkwürdigerweise keine mehr die Fähigkeit zu besitzen scheint, selbst nach abermaligem Verluste der anderen, zu einer K-Schere heranzuwachsen. Bei der Winkerkrabbe bliebe also die in einem bestimmten frühen Alter erreichte Homiochirie dauernd bestehen, was bei den übrigen heterochelen Krusten höchstens in vorgerückterem Alter einzutreten pflegt.

Die Nerven spielen bei der Scherenvertauschung, entgegen einigen für Alpheus gemachten Angaben<sup>6</sup>), keine formbildende Rolle. Durchschneidung

<sup>1</sup>) PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 13, S. 507. 1902. — MORGAN: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 6, S. 160. 1904.

<sup>2</sup>) EMMEL: Science Bd. 26, S. 83. 1907; Journ. of exp. zool. Bd. 5, S. 471. 1908.

<sup>3</sup>) ZELENY: Journ. of exp. zool. Bd. 2, S. 1. 1905. — PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 43, S. 47. 1917.

<sup>4</sup>) MORGAN: Americ. naturalist Bd. 57, S. 269. 1923.

<sup>5</sup>) MORGAN: Scientific Monthly Bd. 18, S. 273. 1924.

<sup>6</sup>) WILSON: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 4, S. 197. 1903.

des Scherenerven wirkt bloß im Sinne einer Verlangsamung des Wachstums, so daß<sup>1)</sup> eventuell die Gegenseite einen Vorsprung gewinnen und auf diese Art das ursprüngliche Verhältnis gestört werden kann. Aber beiderseitige Nervendurchtrennung und Autotomie der großen Schere hindert die Scherenumkehr bei *Alpheus* oder *Typton* nicht. Derselbe Effekt wie durch einseitige Nervensektion läßt sich durch Totalexstirpation erzielen<sup>1)</sup>, während Entfernung der zwei distalen Glieder der großen Schere auch bei intakter Nervenverbindung nicht etwa zur Umbildung der entsprechenden Glieder der gegenüberstehenden kleinen Schere führt<sup>2)</sup>. Nicht nur die Nervenversorgung, sondern die Änderung des Stoffverhältnisses ist für den Ausfall der Versuche maßgebend. Kompensatorische Hypertrophie der stehengebliebenen Schere gleichscheriger Krebse [*Potamobius fluviatilis*<sup>3)</sup>] kommt ebenso vor, wie analoge Vergrößerungen des einen dem Körper verbliebenen Partners beiderseits getrennt angelegter Drüsen bei Wirbeltieren.

#### d) Nerv, Funktion, Homöosis.

Einen formbildenden Einfluß des Nervensystems nicht bloß im Sinne der Aufrechterhaltung einer Asymmetrie, sondern in der Art eines formbildenden Agens selbst, das für jeden Nerven spezifisch wäre und daher eine spezifische Form liefern könnte, ist ferner für die Beine der Amphibien behauptet worden<sup>4)</sup>. Der anscheinende Widerspruch in den Resultaten von Experimenten verschiedener Autoren an Tritonen ist jetzt dahin aufgeklärt, daß lediglich irgendeine beliebige Versorgung des Regenerationsblastems mit autonomen Nervenästen notwendig ist, damit es überhaupt zu einer typischen Formbildung des Regenerates kommen kann. Aber es ist weder das Vorhandensein der normalerweise das Regenerat versorgenden motorischen oder sensiblen Nerven oder überhaupt solcher erforderlich<sup>5)</sup>, denn selbst bei Resektion aller zuführenden motorischen und sensiblen Nervenbahnen bleibt die Beinregeneration nicht aus, solange es noch im Besitze autonomer Fasern sich befindet<sup>6)</sup>. Damit ist auch für dieses Objekt der Einfluß der Funktion auf die Ausformung des typischen Regenerates ausgeschlossen, die auch sonst nicht beobachtet werden konnte. Der Idee einer morphogenetischen Wirkung des Nerven auf funktionellem Wege stehen übrigens schon a priori einige Bedenken gegenüber: in vielen Fällen werden die Regenerate während ihrer Bildung weder zu sensorischen noch zu motorischem Gebrauche fähig sein. So sind sie bei den Crustaceengliedmaßen oft in engumschließende Häutchen eingeschlossen. Ferner sind die niederen Tiere vielfach befähigt, große Partien des Nervensystems, ja die Zentralganglien selbst [*Ciona*?] neu zu bilden; was soll dabei als Funktion oder als Nervenreiz dienen? Die Art und Weise, in welcher die Nerven auch bei höheren Tieren regenerieren, steht auch nicht im Einklange mit der Notwendigkeit einer bestimmten Nervenverknüpfung für Formbildung.

Transplantierte Augen des Salamanders, welche auf den Rücken verpflanzt worden sind<sup>8)</sup>, unterliegen einer Degeneration, die aber dann, ohne daß die neu austreibenden Retinalzellen noch Anschluß an das Zentralnervensystem

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 25, S. 266. 1907.

<sup>2)</sup> STOCKARD: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 19, S. 243. 1910.

<sup>3)</sup> NOTHNAGEL: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10, S. 14. 1885.

<sup>4)</sup> Ältere Literatur in PRZIBRAM: Regeneration. 1909.

<sup>5)</sup> WEISS: Akad. Sitzungsanzenge Wien Nr. 22/23. 1922.

<sup>6)</sup> SCHOTTÉ: C. R. soc. phys. et d'hist. nat. Genève Bd. 39, S. 67 u. 134, 1922; Bd. 40, S. 26, 100, 160, 1923.

<sup>7)</sup> SCHULTZ: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 24, S. 503. 1907.

<sup>8)</sup> Literatur weiter unten, Transplantation, Abschn. g), UHLENHUTH.

gefunden hätten, voller Aufdifferenzierung weicht. Dabei geht die Regeneration der Opticusfasern von den Ganglienzellen zentripetalwärts, d. h. ebenso wie bei der primären Entwicklung des Auges vor sich. Es ist klar, daß bei dieser eine Funktion keine Rolle spielen kann. Endlich kann es zur Vereinigung der Opticusfasern mit einem Spinalganglion kommen, aber Funktion ist wegen des fehlenden Anschlusses an den Thalamus opticus dabei unmöglich. Trotzdem bleibt das wiederhergestellte Auge dauernd in seiner normalen Form erhalten. Der Vorgang der Aufdifferenzierung ist ferner von dem Aufenthalte in Licht oder Finsternis völlig unabhängig. Der Lichtreiz spielt also keine Rolle bei dieser Formerhaltung. Er spielt auch bei Regeneration nur ausnahmsweise eine Rolle, wo es sich um Bestimmung der Köpfbildung bei gewissen Hydroidpolypen handelt<sup>1)</sup>. Hingegen ist die Regeneration von Augen der Crustaceen unabhängig vom Lichte, wie sich in den gleich zu besprechenden Versuchen über die Bildung von Antennen an Stelle von Augen ergab.

Einen formbildenden Einfluß des Nervensystems auf die Regeneration haben trotzdem manche Forscher auch sonst zu erweisen versucht, aber Nachprüfungen haben stets entweder die Unstichhaltigkeit der Behauptung oder bloß die Notwendigkeit der Nervenanzwesenheit für das Wachstum der Form überhaupt ergeben<sup>2)</sup>. Dies ist auch die Lösung für die anscheinend widersprechenden Resultate bei den Regenerationsexperimenten an den Gliedmaßen der Arthropoden. Einige Zeit schien es allerdings, als ob eine Gruppe von Tatsachen gar keiner anderen Deutung fähig wären, als daß die Sinnesganglien der Gliederfüßer auf die zugehörigen Endorgane einen „formativen Reiz“ ausüben möchten. Es ist nämlich bei den Krebsen und Insekten eine auch in der Natur vorkommende Monstrosität verbreitet, die im Ersatze eines Körperanhanges durch einen solchen mit der Ausbildung eines anderen Segmentes besteht, sog. „Homöosis“, und durch Versuche als Regeneration nach tiefgehendem Verluste erkannt worden ist. (Abb. 408.) Bedingung für das Auftreten ist bei den Augen der Krebse die Entfernung des im Stile gelegenen „Ganglions“<sup>3)</sup>. Es lag daher nahe, an eine Reizwirkung der in der Nähe liegenden Antennularganglien zu denken, als man an Stelle der einschließlich des Ganglions entfernten Augen ein antennulähnliches Gebilde wachsen sah. In anderen, sonst analogen Fällen konnten aber weder besondere zu entfernende Ganglien noch unmittelbare Nervenverknüpfung der verletzten Gliedmaßen mit jenem Segmente, dessen Anhang es zum Ersatze erhielt, nachgewiesen werden. So wachsen nach Entfernung der Ganglien von Schreitbeinen bei Krebsen wieder solche; analog verhalten sich die Schwimmpfüßchen<sup>4)</sup> [das Auge der Schnecken regeneriert auch nach Entfernung seines im Gehirn gelegenen Ganglions<sup>5)</sup>]. Andererseits sind bei Insekten im Schafte der Fühler, deren Mitentfernung Bedingung für das Auftreten der homöotischen Beine ist<sup>6)</sup>, keine

<sup>1)</sup> LOEB: Biol. Lect. Woods Holl, 1894. — GOLDFARB: Journ. of exp. zool. Bd. 3, S. 129. 1906; Bd. 4, S. 317. 1907.

<sup>2)</sup> P. WEISS: Naturwissensch. Bd. 11, S. 669, 1923, und SCHOTTÉ: Cpt. rend. soc. phys. et d'hist. nat. Genève Bd. 39, S. 67, 124, 1922; Bd. 40, S. 26, 160, 1923, entgegen LOCOTELLI: Bollett. Soc. Med. Chir. Pavia Bd. 36, S. 4, 1924.

<sup>3)</sup> HERBST: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 2, S. 554. 1896; Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich Bd. 41, S. 435. 1896; Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 9, S. 215, 257. 1900; Bd. 13, S. 436. 1901; Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 74, S. 134. 1901.

<sup>4)</sup> HERBST: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 43, S. 329. 1917.

<sup>5)</sup> NONNE: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 105, S. 430, 1925.

<sup>6)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 29, S. 587. 1910; Bd. 43, S. 63. 1917; Bd. 45, S. 39, 52, 69. 1919. — SCHMIDT-JENSEN: Vidensk. meddel. dansk. nat. foren. Bd. 65, S. 113. 1913. — BRECHER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 549. 1924. — CUÉNOT: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 949. 1009. 1921.

besonders ausgebildeten Ganglien zu finden. Auch ist mit der Hypothese der formativen Nervenreize die Homöosis bei Schmetterlingsflügeln, die sich außerdem getrennt auf Form oder Farbe oder ein eingesprengtes Mosaik erstrecken kann, kaum vereinbar. Hingegen läßt sich der Vorgang verstehen, wenn eine nicht vollendete „Entwicklung“ in den Basalpartien der Anhänge und den angrenzenden Körperpartien angenommen wird, die nach Entfernung von vollentwickelten, in proximaleren Elementen auch nicht mehr der Anlage nach zurückgebliebenen Gliedern zum Vorschein kommt. In den metameral sich entwickelnden Körpern der Gliederfüßer (und ähnlich bei den Wirbeltieren) sind die vorderen als die zuerst sich entwickelnden, am weitesten differenzierten ältesten Segmente, die letzten als die jüngsten anzusehen. Die Differenzierungsgeschwindigkeit war also vorne größer und ist bis zu den höchsten Sinnesorganen

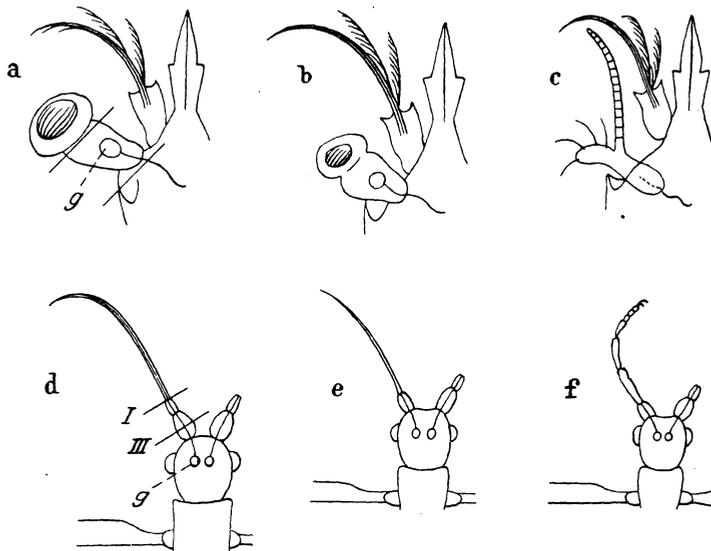


Abb. 408. Homöosis. *a—c* Stiläugiger Krebs regeneriert bei Abschnitt des Auges ohne Entfernung des Ganglions das Auge *b*, nach Entfernung des Ganglions aber ein antennenähnliches Gebilde *c*. *d—f* Stabheuschrecke regeneriert die abgeschnittene Fühlergeißel als solche *e*, bei Durchtrennung in einem Schaftgliede aber Bein *f*. (Schema.)

vorgeschritten; sollen diese nochmals gebildet werden, so muß der weiter nach hinten festgehaltene Differenzierungszustand, der rascher darankommt, zuerst vor sich gehen. Schließt nun die Wachstumsfähigkeit oder die Differenzierungsfähigkeit infolge völliger „Entwicklung der Anlagen“, so wird das Durchgangsstadium dauernd als „Homöosis“ fixiert. Daß diese Deutung das Richtige trifft, zeigen die Versuche mit Exemplaren gleicher Art und Schnittführung, aber verschiedenem ontogenetischem Alter. Junge Tiere ersetzen infolge der größeren Differenzierungsgeschwindigkeit entweder das Verlorene gleich richtig oder in wenig veränderter Form, die später noch durch die richtige ersetzt wird, während gerade alte die schönsten homöotischen Gebilde liefern. Das wurde sowohl von den Krebstieren als auch den Insekten beschrieben. Infolge der Ähnlichkeit der ontogenetisch jüngeren Stadien mit phylogenetisch älteren, „biogenetisches Grundgesetz“, sind die Homöosisfälle fälschlich auf Atavismus bezogen worden, mit dem sie aber wegen des Auftretens von allen Spezies- und selbst von Individualcharakteren nichts zu tun haben können.

### e) Polarität; Heteromorphose.

Gegenüber manchen in letzter Zeit publizierten Angaben, als ob die Wachstumsgeschwindigkeit der Regenerate vom Segmente, dem der verletzte Anhang angehört, abhängig wäre<sup>1)</sup>, muß gesagt werden, daß die betreffenden Unterlagen eine solche Behauptung nicht rechtfertigen<sup>2)</sup>. Die Tatsache, daß der Tierkörper in verschiedenen Richtungen verschiedene Differenzierung auszubilden imstande ist, wird als physiologische Polarität bezeichnet. Bei manchen pflanzenähnlichen Polyphen ist die Polarität insofern veränderlich, als manche äußere Faktoren die Hervorrufung von Köpfchen (Hydranten), andere jene von Fußenden (Wurzeln oder Stolonen) begünstigen<sup>3)</sup>. Es bedarf jedoch noch erneuter Untersuchung, ob bei diesen „Heteromorphosen“ die Polarität im einzelnen Stammabschnitte wirklich umgekehrt worden oder bloß eine verschiedene Geschwindigkeit seitlicher Anspassung eines totipotenten, aber immer noch in der ursprünglichen

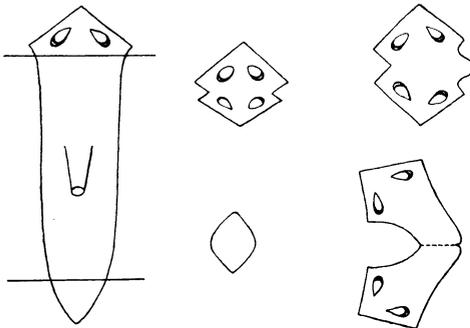


Abb. 409. Planarie, welche aus Kopfstück Doppelkopf, aus Schwanzstück Doppelschwanz liefert; aber später schalten sich zwischen die zwei Köpfe Schwänze ein und die Würmer trennen sich. (Schematisch.)

Weise geschichteten Anlagekomplexes vorliegt (wie es ja bei den Pflanzen immer der Fall zu sein scheint). Bei allen anderen Tieren, welche keine pflanzenähnliche Sprossungsweise haben, ist die Polarität sicher nicht umkehrbar, insofern dabei von einem Pole des Tierkörpers verlangt wird, es solle das andere Ende an Stelle seines verlorenen Pol-Endes hervorbringen. Von dieser bereits an den Eiern in der Regel nachweisbaren „Schichtungspolarität“<sup>4)</sup>, welche wir uns als hintereinanderliegende, graduell verschiedene Gemische der beiden Polanlagen vorstellen können, ist aber die Richtungspolarität verschieden, welche angibt, nach welcher Richtung das Wachstum vorschreitet. Diese Richtungspolarität erfährt eine Umkehrung, sobald ein äußerster Polbezirk so weit „entwickelt“ worden ist, daß er von den Anlagestoffen des entgegengesetzten Pol-Endes nichts oder so gut wie nichts mehr enthält. Die äußersten Kopfpforten der Hydren, Planarien, Anneliden, Tunicaten erzeugen abgeschnitten, wenn sie am Leben erhalten werden, wieder Köpfe, aber zunächst wenigstens keine Schwänze; analog erzeugen Fußenden der Hydren, Schwanzenden der Planarien, Anneliden und Amphibien nur mehr aborale Enden. Die Potenzverarmung braucht aber nicht absolut zu sein, es können z. B. bei den Planarien an Doppelköpfen wieder Schwänze auftreten und zwei ganze Würmer sich voneinander trennen. (Abb. 409.)

Ganz analog der Körperhauptachse<sup>5)</sup> verhalten sich, wie wir eingangs schon zu erwähnen Gelegenheit hatten, die seitlichen Anhänge der Gliederfüßer und

<sup>1)</sup> UBISCH: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 41, S. 237. 1915; Bd. 52, S. 641. 1923.

<sup>2)</sup> WEISS: Arch. f. mikr. An. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 673. 1924.

<sup>3)</sup> LOEB, J.: Untersuchungen zur physiol. Morphologie der Tiere. Würzburg, Bd. I, 1891; Bd. II, 1892. Die spätere umfangreiche Literatur s. PRZIBRAM: Regeneration, Kap. II. 1909.

<sup>4)</sup> PRZIBRAM: Verhandl. d. zool.-botan. Ges. Wien 4. V. 1910.

<sup>5)</sup> Als Körperhauptachse ist hier willkürlich, aber dem herrschenden Sprachgebrauche folgend, die Kopf mit Schwanzpol verbindende betrachtet. Auf die phylogenetischen und morphologischen Verhältnisse der Körperachsen der Tiere einzugehen, ist hier nicht der Ort.

Wirbeltiere, und auch die Parameren der Stachelhäuter folgen demselben Gesetze. Die Einheitlichkeit der Polaritätsverhältnisse an Haupt- und Nebenachsen zeigt am schlagendsten die Regeneration nach teilweisem Abbruche. Mag der Bruch die Hauptachse oder eine Nebenachse betreffen, so vermag der Schichtungspolarität entsprechend die proximal gewendete Wundfläche bloß das distal von ihr Stehende wiederzubilden, tut dies aber unter Umkehr der Wachstumsrichtung, liefert also eine „Richtungsheteromorphose“. Da die Schichtungspolarität in den übrigen Achsen auch aufrechterhalten wird, so ist diese mittlere Komponente der „Bruchdreifachbildung“<sup>1)</sup> (Abb. 410.)

spiegelbildlich zum normalen Ende und der aus der distal sehenden Wundfläche wachsenden Regenerate. Spiegelbildliche Umkehr einer Wachstumsrichtung kommt auch in jenen Fällen zustande, bei welchen in hoch entwickelten Formen infolge Verlustes einer Potenz zur Ausbildung eines bestimmten Extremitätenrandes dessen Differenzierung unterbleibt. Auf diese Art erklären sich die menschlichen Mißbildungen, bei denen an Stelle des Radius eine spiegelbildlich invertierte Ulna, an Stelle der Tibia eine spiegelbildlich invertierte Fibula steht<sup>2)</sup>. Ra-

dium und Tibia sind als Vorderrand, Ulna und Fibula als Hinterrand zu betrachten. Wie nun eher aus der vorderen Partie eines Wirbeltieres sein Schwanz-Ende regeneriert wird als umgekehrt, so scheint auch der Vorderrand der menschlichen Extremität nicht mehr aus dem Hinterrande nachgebildet werden zu können, während offenbar im Embryo die Ersetzung des Hinterrandes vom Vorderrande aus noch möglich ist; denn alle Doppelbildungen an menschlichen Extremitäten stimmen mit dieser Hypothese überein. Dieselbe Gesetzmäßigkeit ist auch an verpflanzten Tritonbeinen beobachtet worden<sup>3)</sup>.

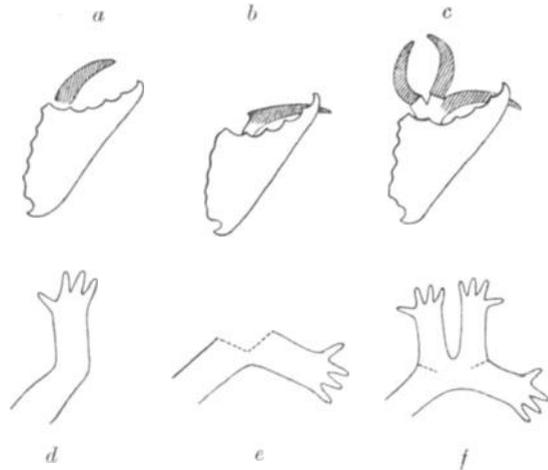


Abb. 410. Bruchdreifachbildungen. *a—c* an dem Daktylopoditen einer Krebschere. *d—f* an der Extremität eines Molches. (Schema.)

## II. Transplantation an Tieren.

### f) Termini; Zellen und Embryonen.

Die Ergänzung von Tierkörpern kann außer durch die eigenen Kräfte desselben auch von außen her vorgenommen werden. Die Einsetzung nichtlebender Substanzen zur Behebung von Defekten wird als alloplastische Transplantation bezeichnet. Sie hat für die theoretische Physiologie nur insofern eine gewisse Bedeutung, als sie zur Entscheidung beizutragen vermag, ob die bei

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Naturwiss. Rundschau 1906; Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 48, S. 206. 1921. — GRAEPER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 26, S. 640. 1909.

<sup>2)</sup> Neuerdings WEIL: Zeitschr. f. orthop. Chir. Bd. 43, S. 595. 1924.

<sup>3)</sup> BRANDT: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 106, S. 193. 1925.

Einsetzung lebender Teile auftretenden Reaktionen wirklich einem gegenseitigen Einflusse der lebenden Komponenten oder bloß der Einwirkung eines physikalischen oder anorganisch-chemischen Faktors zuzuschreiben sei, welchen das Implantat mitbringt. Als Beispiel sei die das Entstehen einer Hautverdünnung und Öffnung über einem unter die Haut geschobenen Froschauge erwähnt<sup>1)</sup>, was durch eine Glaskugel ebenfalls geschieht. Pfropfung von Teilen eines Tierexemplares auf dasselbe zurück, wird als autoplastische, von einem Tiere auf eines gleicher Art als homoplastische (oder homoioplastische, vom griech. *ὁμος* oder *ὁμοῖος* = gleich, nicht von homo, lat. Mensch!), von einem Tiere auf eines verschiedener Spezies als heteroplastische Transplantation bezeichnet. Für die Transplantation von einem Tiere bestimmten Geschlechtes auf eines des anderen wird der Ausdruck „gynandroplastische“, von einer Rasse auf eine andere „alleloplastische“, von einer Tierklasse auf eine andere „dysplastische“ Transplantation vorgeschlagen<sup>2)</sup>. Wird der einem Tiere entnommene Teil wieder an die homologe Körperstelle eingesetzt, so ist dies als „Replantation“ von den übrigen Transplantationen, bei denen das Pfropfreis auf eine nichthomologe Stelle des Pfropfstockes versetzt wird, „Deplantation“, zu unterscheiden. (Manche Autoren verstehen unter Replantation bloß die Wiedereinsetzung auf dasselbe Exemplar, also nur die „autoplastische“ Replantation, was einige Verwirrung in die klare Terminologie zu bringen geeignet ist.) Transplantation von einem weniger differenzierten auf ein differenzierteres Stadium mag „anaplastisch“, von einem stärker differenzierten auf ein weniger differenziertes „kataplastisch“ heißen. Besteht die Verschiedenheit der Differenzierung auf dem verschiedenen Alter der Tiere, so handelt es sich um „ontanaplastische“ resp. „ontokataplastische“ Transplantation; besteht sie auf der verschiedenen Differenzierungshöhe der verwendeten Spezies, um „phylanaplastische“, bzw. „phylokataplastische“ Transplantation. Bei den mit Transplantation zusammengesetzten Worten ist es üblich, das Pfropfreis im Präfix anzuführen: „Kopftransplantation“ bedeutet die Aufpfropfung eines Kopfes, nicht etwa anderer Teile auf oder an den Kopf.

Transplantationen an Einzelligen sind nur wenig durchgeführt worden. Selbst hier macht sich schon die größere Leichtigkeit bemerkbar, mit der Autoplastik und Homoplastik gegenüber Heteroplastik gelingen, indem Stücke derselben Amöbe verschmelzen, wenn sie durch Druck aneinandergehalten werden, solche verschiedener Exemplare schon schwerer, verschiedener Arten gar nicht<sup>3)</sup>. Doch wären hier als Befestigungsmittel solche Lösungen zu versuchen, welche das Aneinanderbleiben der sonst ganz sich teilenden Infusorien bewirken („Infusorienketten“). In dem besonders günstigen Falle der *Thalassicola* kann die Zentralkapsel mit dem Kerne herausgenommen und in ein anderes Exemplar replantiert werden („Kerntransplantation“<sup>4)</sup>). Solche *Thalassicolen* verhalten sich wie normale. Der neue Kern war also imstande, die Funktion des entfernten aufzunehmen. Bei dem einzelligen Stadium der Metazoen wird das analoge Verhalten am besten durch die „Merogonie“<sup>5)</sup> gezeigt, das ist die Entwicklung aus kernlosen Eibruchstücken, denen durch Befruchtung ein Kern zugeführt worden ist. Das läßt sich durch Zerschütteln und Zusatz von Sperma bei Seeigeleiern erreichen, bei

<sup>1)</sup> COLE: Journ. of exp. zool. Bd. 35, S. 353. 1922.

<sup>2)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 1. 1923; Tierpfropfung, Braunschweig, Vieweg 1926.

<sup>3)</sup> PROWAZEK: Arb. a. d. zool. Inst. Wien Bd. 11, S. 195, 1899; Biol. Zentralbl. Bd. 21, S. 87. 1901.

<sup>4)</sup> VERWORN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 51, S. 1. 1892.

<sup>5)</sup> DELÂGE, Literatur in PRZIBRAM: Embryogenese. 1907.

Amphibien durch Bestrahlung mit Radium<sup>1)</sup> oder ultraviolettem Lichte<sup>2)</sup>. Vielleicht wird sich auch PÉTERFYS Mikrodisektionsapparat<sup>3)</sup> hierfür als nützlich Instrument erweisen. Im Grunde genommen ist jede Besamung eine natürliche Transplantation, denn es wird ja hierbei an Stelle des durch die Reduktionsteilung ausgeschiedenen Chromosomensortimentes ein analoges Sortiment des reduzierten Spermakernes replantiert. Je weiter Tierarten im System voneinander stehen, um so schwieriger gestaltet sich, ebenso wie die Transplantation, im allgemeinen auch die Bastardierung. Ist der Eikern nicht entfernt, so dient schon bei manchen Gattungskreuzungen der Samen bloß zur Entwicklungserregung ähnlich künstlicher Parthenogenese, ohne daß der Kern mit dem Eikerne verschmelzen und die Charaktere des Embryo mitbestimmen würde [„Pseudogamese“, z. B. bei Gottesanbeterinnen<sup>4)</sup>]. Auch bei heterogenen merogonen Bastardierungen treten die Charaktere der im Sperma zugeführten väterlichen Art zunächst gar nicht, wenn überhaupt auf. Das Eiplasma erfährt seinem Artcharakter nach also nie eine „Umstimmung“ durch den Spermakern. Die Klassenbastarde, welche der dysplastischen Transplantation entsprechen, sind wohl stets nur Pseudogamesen [Seeigel-Haarstern<sup>5)</sup>, Seestern-Ringelwurm<sup>6)</sup> Seeigel-Muschel<sup>7)</sup> usf.], selbst, wenn kein mütterlicher Kern vorhanden.

Ähnlich wie Protozoen lassen sich unbefruchtete oder auch durch Schütteln ihrer Hüllen beraubte Eier von Echinodermen mittels Druck (Absetzenlassen in einer hohen Glasröhre) zur Verschmelzung bringen<sup>8)</sup>. Hieraus entwickeln sich

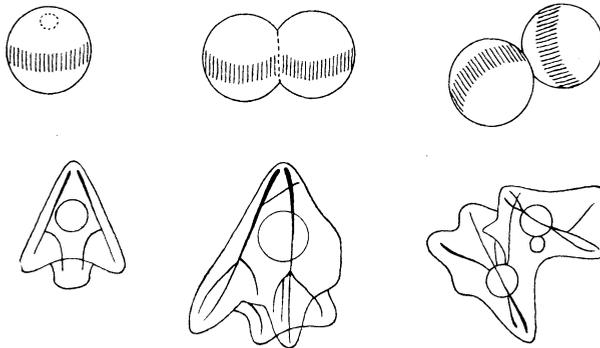


Abb. 411. Verschmelzung zweier Seeigeleier liefert bei paralleler Orientierung einheitliche, bei sonstiger verwachsene Plutei. (Schematisch.)

bei paralleler Orientierung der Eiachsen einheitliche, vergrößerte Ganzbildungen, sonst aber Verwachsungsmehrlinge<sup>9)</sup>. (Abb. 411.) Bei dem Pferdespulwurme, *Ascaris megaloccephala*<sup>10)</sup>, werden die Hüllen der Eier in der Kälte weich, so daß

<sup>1)</sup> HERTWIG: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 100, S. 41. 1923.

<sup>2)</sup> TSCHAHOTIN: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 1237. 1920; Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 1593. 1920.

<sup>3)</sup> JOLLOS u. PÉTERFI: Biol. Zentralbl. Bd. 43, S. 286. 1923.

<sup>4)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 28, S. 562. 1909.

<sup>5)</sup> GODLEWSKI: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 20, S. 579. 1906.

<sup>6)</sup> KUPELWIESER: Biol. Zentralbl. Bd. 26, S. 744. 1906.

<sup>7)</sup> LABBÉ: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 1199. 1922.

<sup>8)</sup> MORGAN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 2, S. 65. 1895.

<sup>9)</sup> DRIESCH: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 21, S. 756. 1906; BIERENS DE HAAN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 36, S. 473, u. Bd. 37, S. 420, 1913; UBISCH: Z. f. wiss. Zool. Bd. 124, S. 457, 1925.

<sup>10)</sup> ZUR STRASSEN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7, S. 642. 1898; Zoologica Bd. 40, I, II, 1903, 1906.

enge aneinanderliegende Eier verschmelzen können. Geschieht dies in sehr frühem Stadium, so entstehen auch hier einheitliche Embryonen doppelter Größe. An den bereits in Furchung befindlichen Eiern können „Blastomeren-transplantationen“ vorgenommen werden. Beim Seeigelkeime wurde mittels Vitalfärbung eine Blastomerenpartie gefärbt und dann an anderer Stelle einem zweiten Keime eingefügt<sup>1)</sup>. Auf diesem Wege läßt sich nachweisen, daß Blastomeren auch in einer neuen Lage am Keime sich der Ganzbildung einordnen und also anderes liefern, als sie ihrer ursprünglichen Lage nach geliefert haben sollten (mit DRIESCHS Terminologie: „ihre prospektive Potenz größer ist als ihre prospektive Bedeutung“). Das gleiche zeigen die Furchungsstadien der Tritonen. Hier braucht nicht erst Vitalfärbung angewendet zu werden, es genügt, verschieden gefärbte Eier von Farbrassen oder Gattungsgenossen zu verwenden. Das Implantat liefert (in SCHAXELS Ausdrücken) „ortsgemäße“, nicht „herkunftsgemäße“ Ausbildung. Die Rassen- und Artcharaktere bleiben jedoch bei der folgenden Entwicklung erhalten, und es genügt, zur Deutung des Tatbestandes anzunehmen, daß in den verwendeten Blastomeren überhaupt noch nicht die betreffende Differenzierung eingesetzt hat, der Einfluß des Ganzen aber lediglich in der Unterdrückung der nicht ortsgemäßen Entwicklungspotenzen beruht, worauf bloß die ortsgemäßen zum Vorschein kommen. Bei der normalen Entwicklung hätten wir uns den gleichen Vorgang zu denken. Eine „Umstimmung“ des Implantates durch das Ganze im Sinne einer Potenzveränderung anzunehmen, wäre überflüssig. Innerhalb eines Keimblattes wäre eine beliebige Zellvertauschung noch möglich, solange die Zellen keine verschiedene Differenzierung entwickelt haben [solange z. B. die Medullarplatte histologisch sich vom übrigen Ektoderm nicht unterscheidet, obzwar die Stelle bereits deutlich unterscheidbar sein mag<sup>2)</sup>].

Ja, selbst die Keimblätter der Gastrula sind bei den Urodelen noch nicht so weit verschieden, daß nicht ein Ersatz des einen durch das andere bei embryonaler Transplantation möglich wäre. Stücke der Gastrula, welche ihrer Bestimmung („prospektiven Bedeutung“) nach Medulla gebildet hätten, können durch Einpflanzung an die entsprechende Stelle zu einem Stück Darm werden [tragen also noch die „prospektive Potenz“ des Entoderms in sich<sup>3)</sup>]. Spätere Stadien verhalten sich dagegen ganz anders. Hat einmal die Ausbildung der Medullarplatte begonnen und wird ein Stück derselben anderswohin verpflanzt, so geht die Selbstdifferenzierung der Medullarplatte in diesem Stücke weiter vor sich. Aber noch mehr: eine solche Medullaranlage zwingt auch noch das umliegende Gewebe zu jenen Leistungen, welche das ihr am normalen Orte anliegende leisten soll. Sie wirkt als „Organisator“<sup>4)</sup>. (Abb. 412.) Hier sieht man sehr deutlich, daß es nicht das „Ganze“ ist, welches die abhängige Differenzierung veranlaßt, sondern die besondere Eigenschaft einzelner Anlagen in ihrer Beziehung zueinander. Ist ein Embryonalteil in seiner Differenzierung weiter vorgeschritten, so antwortet er aber in der Regel nicht mehr auf die Einsetzung eines solchen „Organisators“, was wiederum darauf schließen läßt, daß dieser überhaupt nicht neue Potenzen im umliegenden Gewebe erzeugt, sondern bloß noch vorhandene Pluripotenz oder Indifferenz durch Unterdrückung der ortsgemäßen Ausbildung sich nutzbar macht. Bei der Deplantation der epidermischen Labyrinthanlagen<sup>5)</sup> war

<sup>1)</sup> GARBOWSKI: Bull. acad. sciences Cracovie, m.-n. S. 169, Cl. 1904.

<sup>2)</sup> SPEMANN u. H. MANGOLD: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 100, S. 599. 1924.

<sup>3)</sup> MANGOLD: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 100, S. 198. 1923.

<sup>4)</sup> SPEMANN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 48, S. 533. 1921.

<sup>5)</sup> EISINGER u. STERNBERG: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 100, S. 542. 1924. — STERNBERG: Ebenda Bd. 103, S. 259. 1924.

diese imstande, das umliegende Bindegewebe zur Ausbildung der Knorpelkapsel zu veranlassen. Deplantierte Augenanlagen sind nicht bloß auf Embryonal-, sondern auch noch auf postembryonalen Stadien mancher Amphibien imstande, aus der überlagernden Haut das Pigment schwinden zu machen und sich so eine Cornea zu verschaffen<sup>1)</sup>. Nicht alle Arten und nicht alle Teile der Haut folgen aber in gleich guter Weise, und es wird sich auch hier wahrscheinlich um eine zuerst allgemeine, später sich verlierende Fähigkeit der Haut zur Bildung durchsichtiger Stellen handeln.

Im allgemeinen zeigen die über die erste Anlage der Körperregionen hinaus entwickelten Embryonen in der Tat ein anderes Bild, sobald bestimmte, bereits als solche kenntliche Anlagen für die Körperteile und Organe zur Transplantation gelangen. Solche Anlagen entwickeln sich, was die Bestimmung des Organes oder Körperteiles anlangt, stets herkunftsgemäß. Aus der Augenanlage der

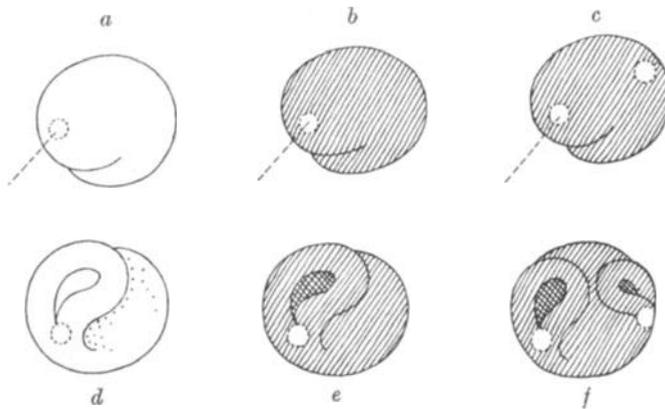


Abb. 412. Tritonkeime, Induktion von Formbildung durch das in der oberen Urmundlippe gelegene Organisationszentrum *a—c*, auch bei Einsetzung in fremden Keim *b, e* oder an fremde Stelle *c, f*. (Schematisch.)

(Die unterbrochenen Striche *a—c* deuten auf das Organisationszentrum.)

Amphibien wird bloß ein Auge<sup>2)</sup>, aus der Ohranlage ein Ohr<sup>3)</sup>, aus der Vorderbeinanlage ein Vorderbein, aus der Hinterbeinanlage ein Hinterbein<sup>4)</sup>, aus der Herzanlage ein Herz<sup>5)</sup>. Bei den Gliederfüßern sind leider frühembryonale Transplantationen noch nicht ausgeführt worden, so daß über die bei ihnen in der Regeneration pluripotente Anhänge noch nichts Sicheres ausgesagt werden kann. Jedoch sprechen die in der Natur vorkommenden ortsfremden „Zusatzheteromorphosen“ für eine vollkommene Selbstdifferenzierung, denn diese Kategorie von Heteromorphosen kann kaum anders gedeutet werden, als daß während der Embryonalentwicklung Keimteile abgesprengt und durch eine Art „Autotransplantation“ an eine herkunftsfremde Stelle fixiert worden seien. So sind ein Schreitbein am Abdomen bei einer Krabbe<sup>6)</sup>, ein Fühler an einem Femur einer

<sup>1)</sup> COLE: Journ. of exp. zool. Bd. 35, S. 353. 1922.

<sup>2)</sup> LEVY: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 20, S. 335. 1906.

<sup>3)</sup> STREETER: Journ. of exp. zool. Bd. 3, S. 543. 1906; Anat. record Bd. 21, S. 115. 1921. — OGAWA: Journ. of exp. zool. Bd. 24, S. 17. 1921.

<sup>4)</sup> BRAUS: Verhandl. d. deutsch. anat. Ges. S. 53, 1904.

<sup>5)</sup> EKMAN: Övers. av finska vetensk. soc. förhandl. Bd. 63, S. 1. 1920/21; STÖHR: Arch. f. mikr. An. u. Entwicklungsmech. Bd. 103, S. 555. 1924.

<sup>6)</sup> Die versuchte Zurückführung auf abnorm gewachsenen Nerven ist nach der Einflußlosigkeit der Nervenverbindung auf spezifische Form wohl kaum aufrechtzuerhalten.

Mücke beobachtet, deren Symmetrie einer regenerativen Entstehung widersprechen<sup>1)</sup>. Von warmblütigen Wirbeltieren liegt eine sehr dürftige Versuchsreihe über die Transplantation der Bein- an Stelle der Flügelanlage und umgekehrt am Hühnerei<sup>2)</sup> vor. Der Deutung einer ortsgemäßen Umstimmung liefern die Skizzen keine genügende Unterlage. Die Hühnchen konnten bis zur deutlichen Unterscheidbarkeit der Gliedmaßen nicht am Leben erhalten werden. Gliedmaßenstücke (Humerus, Femur oder diese samt einem distal anliegenden Knochen) embryonaler Säuger zeigen weitgehende Selbstdifferenzierung, gehen aber, älteren Tieren derselben Spezies (Kaninchen, Hund) implantiert, nach kürzerer oder längerer Zeit zugrunde<sup>3)</sup>.

Deplantierte Anlagen larvaler Insekten entwickeln sich an fremdem Orte herkunftsgemäß, z. B. Augen am Abdomen beim Schwammspinner<sup>4)</sup>. Der Sexualcharakter, z. B. der Fühler oder Flügel, wird bei Transplantation auf das andere Geschlecht nicht verändert<sup>4)</sup>.

### g) Verhalten von Stamm zu Reis.

Vielfach ist bei der Embryonaltransplantation die Frage diskutiert worden, ob der umgebende Körper, der „Pfropfstamm“, auf die eingesetzte Organanlage, das „Propfreis“, wenigstens in bezug auf die Symmetrie einen dominierenden Einfluß ausübe. Während Ohranlagen bei Froschembryonen invertiert ihre herkunftsgemäße Symmetrie beibehalten, also vom Körperganzen unabhängig zu sein schienen, und durch Transplantation invertierter Anlagen Situs inversus erhalten werden kann, haben Beinanlagen von Anuren, Armanlagen von Urodelen kein so einfaches Verhalten gezeigt. Zwar entwickelten sich Unkenbeine, auch auf der entgegengesetzten Körperseite eingepflanzt, mit der primären herkunftsgemäßen Symmetrie, sie pflegten aber dann noch eine spiegelbildlich symmetrische zweite Extremität dazuzubilden. Diese Bildung kann aber auch dann zustande kommen, wenn die Implantation auf der herkunftsrichtigen Seite des Wirtstieres geschieht, hat also mit dem Körperganzen nichts zu tun. Sie entspricht vielmehr der auch bei der Bruchdreifachbildung beschriebenen Regeneration aus proximal gewendeter Bruchfläche und ist auf die nicht so sehr feste und lückenlose Verwachsung zurückzuführen, welche nach der Implantation noch ein Stück freie Wundfläche übrigläßt. Ganz ähnlich sind auch meines Erachtens die Seitenverkehrungen an den invertiert replantierten oder neben den richtigen Ort invertiert deplantierten Vorderbeinanlagen beim punktierten Axolotl<sup>5)</sup>, *Amblystoma punctatum*, aufzufassen. Auch hier übt die Körperseite keinen Einfluß auf das Implantat, denn die „homopleural“, d. h. auf dieselbe Seite invers replantierte Armanlage liefert einen der Ortsseite entgegengesetzt symmetrischen Arm, die aufrecht „heteropleural“, d. h. auf die andere Seite transplantierte Armanlage aber einen herkunftsseitenrichtigen. Bei Inversion der Anlage und Replantation auf derselben Körperseite trifft die jetzt verkehrt nach vorne auswachsende Extremität auf die normalerweise nach rückwärts und aufwärts drängende Körperwand, von der sie am Wachstum gehindert wird. Hingegen bleibt Raum für die mit verkehrter Symmetrie aus der ehemals proximal deutenden

<sup>1)</sup> Vgl. PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 39, S. 587. 1910.

<sup>2)</sup> PEEBLES: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 20, S. 14. 1910.

<sup>3)</sup> ARON u. SIMON: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 943. 1921; Bd. 86, S. 379. 1922; Bd. 87, S. 1277. 1922.

<sup>4)</sup> KOPEĆ: Journ. of exp. zool. Bd. 36, S. 469. 1922.

<sup>5)</sup> HARRISON: Anat. record Bd. 10, Nr. 3. 1916; Bd. 11, Nr. 6. 1917; Journ. of exp. zool. Bd. 32, S. 1. 1921. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 106, S. 469. 1925.

Wundfläche wachsenden Regenerate<sup>1)</sup>, welche unter beliebigem Winkel zur ursprünglichen Anlageachse hervorkommen können. Bei einer nicht um volle 180° verdrehten Implantation der Anlage kommt es meist zu einer Rotation derselben, welche sie in normale Lage bringt und ihr normale Symmetrie verschafft.

Aber auch für diese Rotation ist bloß die unmittelbar berührende Körperwand, nicht das Ganze maßgebend, was direkt durch Ausschneidung eines Körperwandringes um die Anlage und invertierte Transplantation<sup>2)</sup> hervor geht. Ist der Ring invers, die Anlage aber wieder zum Körper nicht invers in denselben replantiert, so ergibt sich bei Rotation eine Stellung des Anlageimplantates, welche zum Hautring normal, zum ganzen Körper aber invertiert ist. Der Körper als Ganzes hat also keinen Einfluß. Ebenso wie bei den Anuren pflegen aus den transplantierten Anlagen oft spiegelbildliche Doppelbildungen zu entstehen. Es kommt dies daher, daß die vordere Körperwand nicht immer ein absolutes Wachstumshindernis bildet, so daß sich schließlich wenn auch ver-

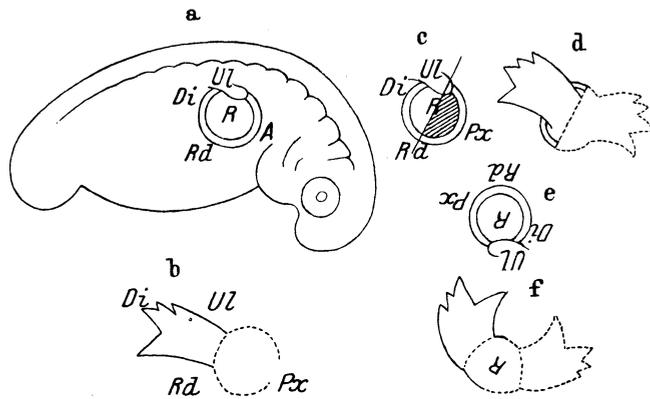


Abb. 413. *a* Amblystoma-Embryo auf dem Schwanzkurspenstadium mit schematisch eingezeichnete und beschriftete rechte Vorderbeinanlage (-Armanlage). *b* Entwicklung des rechten Armes aus der Anlage. *c* Schema der Entfernung der vorderen Hälfte der Armanlage. *d* Resultat dieser Operation: Spiegelbild-Regenerat. *e* Verkehrte Einsetzung einer Armanlage. *f* Resultat: Entstehung eines Armes mit Symmetrie einer linken auf der rechten Körperseite und manches Mal einer sekundären rechten. Primäre Arme sind ganz ausgezogen, sekundäre punktiert gezeichnet. *R* bedeutet rechte Flanke; *A* die von Harrison als anteriore bezeichnete, sich bei der Entwicklung als *Px* = proximale Seite des Armes ergebende, *Di* = distale, *UL* = ulnare. *Rd* = radiale Seite der Armanlage. Der Pfeil in *f* deutet Rotationsrichtung an, welche zur Aufwärtskehrung der eventuell später sich entwickelnden punktiert gezeichneten Anlage führt.

zögert, das ursprünglich Distale unter Drehung durchsetzt. (Abb. 413.) Das Entstehen des spiegelbildlichen Wachstums hat wie sonst seine Ursache in dem Erlöschen der Potenz zur Erzeugung weiter proximal gelegener Körperteile seitens der bereits zu weit „entwickelten“ Anlage. Sehr deutlich ergibt sich dies aus Versuchen mit dem Abschnitte und der Inversion halber Armanlagen<sup>3)</sup>. Bei Entfernung der hinteren Hälfte entsteht ein normaler Arm, da die vordere der proximalen, das Distale zu liefern vermögende Partie entspricht; wird hingegen diese vordere Hälfte entfernt, so entsteht aus der belassenen, das Proximale wieder zu erzeugen unfähigen Hälfte eine spiegelbildliche Doppelbildung infolge der aus der proximalen Wundfläche wachsenden Heteromorphose. Ganz analoge Resultate liefern ganz ausgeschnittene und dann bloß als Hälften oder in ver-

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 604. 1924.

<sup>2)</sup> NICHOLAS: Anat. record Bd. 23, S. 30. 1922, J. exp. Zool. Bg. 40, S. 113. 1924.

<sup>3)</sup> HARRISON: Journ. of exp. zool. Bd. 25, S. 413. 1918.

schiedenen Kombinationen eingesetzte Armanlagen. Daß in den Hälften und Quadranten der Anlage schon zur Zeit ihres ersten Sichtbarwerdens, zu der die Versuche schon angestellt werden können, jene Verteilung der Anlagen bereits vorgenommen ist, wie wir sie erwarten, zeigen Experimente, in denen einzelne Quadranten mit Nilblau gefärbt und replantiert wurden<sup>1)</sup>. Die blaugefärbten Zellen verteilen sich bei der Entwicklung in dem aus den besprochenen Symmetrieverhältnissen geforderten Sinne. An älteren Kaulquappen und Anurenlarven abgeschnittene Beinknospen ergeben eine direkte Bestätigung des Entstehens spiegelbildlicher Symmetrie durch Auswachsen in entgegengesetzter Richtung, wenn sie „revers“ (nach dem von GRAEPER eingeführten Terminus), d. h. mit der distal angefrischten Extremität auf den am Körper verbliebenen Stumpf aufgepropft werden<sup>2)</sup>. Durch Implantation an herkunftsfremde Stellen werden die Larvenextremitäten in ihrer Symmetrie ebensowenig verändert, wie zwei näher oder weiter nebeneinander transplantierte irgendeinen Einfluß aufeinander in bezug auf Symmetrie auszuüben vermögen.

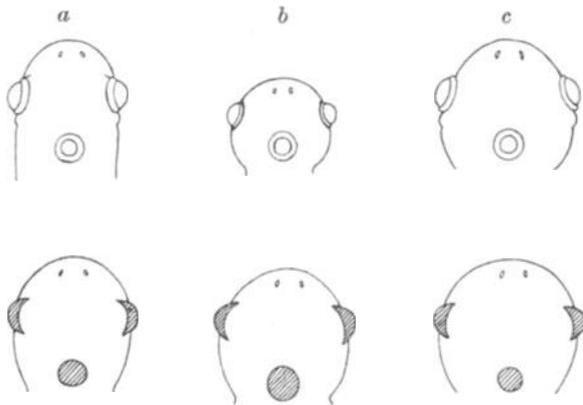


Abb. 414. *Salamandra maculosa*, *a* auf gleichalten Empfänger, *b* auf jüngeren oder *c* auf älteren deplantiertes Auge verwandelt sich gleichzeitig mit dem Wirt. (Schematisch.)

Die Transplantationsfähigkeit beschränkt sich nicht auf einzelne Organe oder Glieder. Die Zusammenfügung von Blastomeren des Zweizellenstadiums bei Tritonen liefert ganze Larven, deren eine Hälfte dem gewählten Materiale nach andere Charaktere aufweisen mag als die andere<sup>3)</sup>. Larven von Amphibien können quer entzweigeschnitten, mittels Silberdrähten wieder zusammengesetzt werden<sup>4)</sup> und daraus verwandelte Frösche erhalten werden<sup>5)</sup>; Puppen von

Schmetterlingen mittels Einfrieren und Kollodiumgürtel zu „Tandem“ vereinigt werden<sup>6)</sup>. Beide Arten von Verwachsungen liefern Imagines, in welchen die Rassen- und Artcharaktere der verwendeten Komponenten streng geschieden festgehalten werden. Geringfügige Veränderungen in der Farbe sind wohl stets auf das Eindringen diffundierender Stoffe zurückzuführen, z. B. melaninerzeugender Tyrosinase aus dem Körper des schwarzen Axolotls in das re- oder deplantierte Auge des Albinos<sup>7)</sup>, und aus dunkleren in hellere Schmetterlingsarten<sup>6)</sup>. Bei der Verwandlung zusammengesetzter Tierkörper wird die Metamorphose an den beiden Komponenten gleichzeitig vorgenommen, so daß bei deplantierten Augen des Feuersalamanders der für die Larve charakteristische goldene Irisring gleich-

<sup>1)</sup> SWETT: Journ. of expe. zool. Bd. 37, S. 207. 1923.

<sup>2)</sup> GRAEPER: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 51, S. 284, 588. 1922; Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 98, S. 210. 1923; Bd. 102, S. 263. 1924. ROUX' Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 105, S. 1. 1925.

<sup>3)</sup> SPERMANN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 48, S. 533. 1921.

<sup>4)</sup> BORN: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 4, S. 349, 517. 1897.

<sup>5)</sup> HARRISON: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7, S. 430. 1898.

<sup>6)</sup> CRAMPTON: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 9, S. 293. 1900.

<sup>7)</sup> KOPPÁNYI: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 76. 1923.

zeitig mit jenem in den Augen des Wirtstieres verschwindet<sup>1)</sup> (Abb. 414) oder deplantierte Kiemen gleichzeitig mit den wirtseigenen resorbiert werden<sup>2)</sup>. Der Alterszustand vermag also durch den Pfropfstamm am Pflropfreise geändert zu werden. Doch hat dies eine gewisse Grenze. Bei zu großer Altersdifferenz schwindet die Gleichzeitigkeit. Dasselbe gilt auch von der Imaginalhautfarbe der Axototln und Feuersalamander bei Hauttransplantationen<sup>3)</sup> und von den aufeinandergepropften Schmetterlingspuppen. Aber auch in diesen Fällen handelt es sich wohl nicht um einen Einfluß des „Ganzen“ oder „Größeren“ auf den Pflropfreis, sondern um die Wirksamkeit von Drüsen mit innerer Sekretion, welche einerseits die Metamorphose des Wirtes veranlassen, andererseits auch ihr Sekret in das Pflropfreis senden, da diese Stoffe wahrscheinlich diffus verbreitet werden.

So kann auch derselbe Erfolg der Verwandlung beim Axototl und Froschquappen durch Schilddrüsenfütterung wie durch Schilddrüsentransplantation<sup>4)</sup> erzielt werden. Bei den Schmetterlingen scheint das sog. „Gehirn“ ein die Metamorphose regelndes Sekret zu liefern<sup>5)</sup>. Replantation der Hypophyse liefert ebenso wie Hypophysin-(Pituitrin-)Injektion Verdunkelung der durch Exstirpation dieser innersekretorischen Farbwechsellrüse oder Adrenalininjektion blaß gewordener Amphibien<sup>6)</sup>.

Die Transplantation an bereits verwandelten oder sonst in der definitiven Körperform befindlichen Exemplaren verhält sich ganz ähnlich jener an Larven, nur muß das Regenerationsvermögen noch so weit bestehen, als es zur Vereinigung der Gewebe und zur eventuellen spiegelbildlichen Umkehr erforderlich ist. Ein Gegensatz zwischen Transplantations- und Regenerationsvermögen, wie er manches Mal formuliert worden ist<sup>7)</sup>, besteht nicht<sup>8)</sup>; wohl aber kann ein allzu starkes Regenerationsbestreben zum Abwurf oder der Abdrängung eines Implantates führen<sup>9)</sup>, und die Transplantationsmöglichkeit hängt keineswegs von der Regenerationsfähigkeit ganzer Organe oder Körperteile, sondern bloß von der Gewebeverbindung ab. Eines der ältesten Transplantationsobjekte ist der Süßwasserpolypt, Hydra. Der Quere nach entzweigeschnittene Hydren lassen sich, auf eine Borste aufgefädelt, durch leichten Druck zur Vereinigung bringen. Diese ist aber bloß dann eine feste, wenn die Stücke unter Wahrung ihrer Polarität replantiert wurden und dieselbe Spezies verwendet worden ist. Sonst drängt leicht aus der Vereinigungsstelle ein neues Kopfbende hervor, worauf Lösung der Vereinigungsstelle stattfindet. Ein besonderes Interesse beansprucht das Verhalten sehr kleiner querabgeschnittener Stücke bei der Transplantation. Wird ein kleines Stück der vordersten Kopfbregion von *Pelmatohydra oligactis* Pall. (= *fusca* aut.) auf das Mittelstück einer zweiten Hydra umgekehrt transplantiert, so bildet sich an ihm ein Kopfbende mit Tentakeln aus, obwohl jetzt die ehemals proximale Fläche des Stückchens distal sieht<sup>10)</sup>. Man hat das so zu deuten

<sup>1)</sup> UHLENHUTH: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 36, S. 211. 1913; Journ. of exp. zool. Bd. 24, S. 238. 1918.

<sup>2)</sup> KOBNFELD: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 40, S. 369. 1914.

<sup>3)</sup> WEIGL: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 36, S. 595. 1913.

<sup>4)</sup> SWINGLE: Journ. of exp. zool. Bd. 37, S. 219. 1923.

<sup>5)</sup> KOPEĆ: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 42, S. 323. 1922.

<sup>6)</sup> ATWELL: Anat. record Bd. 23, S. 8. 1922.

<sup>7)</sup> DELÁGE: La structure du protoplasma etc. Paris 1895.

<sup>8)</sup> GIARD: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 180, 1896.

<sup>9)</sup> Neuerdings WEISS: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 168. 1923; an früheren Stadien DETWILER: Journ. of exp. zool. Bd. 31, S. 117. 1920; Bd. 35, S. 115. 1922.

<sup>10)</sup> BURT: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. 22. XI. 1923 u. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 104, S. 421. 1925.

versucht, als ob seitens des großen Pfropfstammes auf das kleine Pfropfreis ein umstimmender Einfluß sich geltend machen würde, der dem Reize die Polarität des Stammes aufdrängt. Pfropft man jedoch dasselbe kleine Kopfendenstück auf den Schwanz einer Hydra umgekehrt, so bildet es ebenfalls einen Kopf, der nun demjenigen des Pfropfstammes entgegengesetzt ist, also unmöglich durch Aufzwingung seiner Polarität entstanden sein kann. Die Erscheinung beruht auf der mangelnden oder zu schwachen Potenz zur Schwanzbildung am Kopfe, so daß ebenso wie bei revers transplantierten Gliedmaßen und Bruchdreifachbildungen eine spiegelbildliche Heteromorphose resultiert. (Abb. 415.)

Ganz entsprechend dieser Deutung liefert ein kleines Schwanzstückchen der *Palmatohydra* an den Kopf transplantiert auch in umgekehrter Orientierung bloß ein neues Schwanzende. Kommt es zur Ablösung dieses Stückchens, so

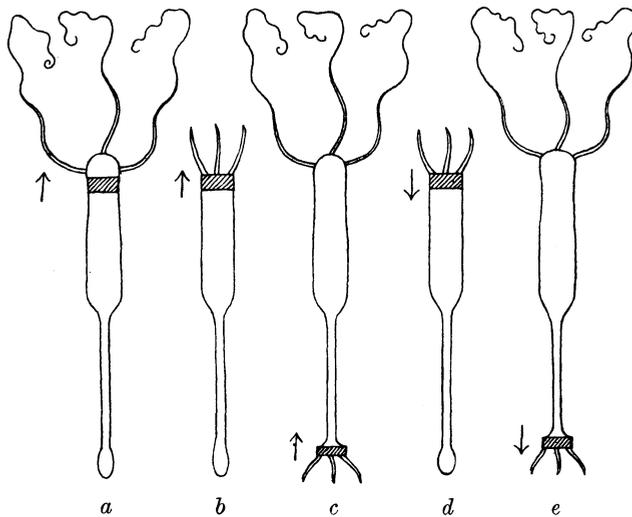


Abb. 415. *Palmatohydra oligactis*, schraffiert ein der Kopffregion entnommener Ring, der, in der Richtung des Pfeiles orientiert, auf verschiedene Enden des Polypen transplantiert. (*b, d* an das Vorder-, *c, e* an das Hinterende) stets Kopf regeneriert. (Schema.)

sind dann beiderseits an ihm Schwanzenden vorhanden. Analog der *Palmatohydra oligactis* verhält sich auch *Hydra viridis*, nur daß hier wahrscheinlich entsprechend der weiteren Ausdehnung einer keimplasmahaltigen Zone kopfwärts das Kopfstückchen noch kleiner gewählt werden muß, um nicht auch Schwanz erzeugen zu können. Beim Regenwurm ist derselbe Versuch mit der umgekehrten Aufsetzung des abgeschnittenen, bloß wenige, für sich nicht lebensfähige Segmente enthaltenden Kopfes mit dem gleichen Resultate der Kopfbildung an der jetzt kopfwärts gerichteten, früher schwanzwärts sehenden Schnittstelle<sup>1)</sup> schon immer als Heteromorphose des zur Schwanzerzeugung unfähigen Kopfes angesehen worden<sup>2)</sup>. Es war nämlich bekannt, daß längere Schwanzstücke auch nach vorne bloß mehr einen Schwanz erzeugen, und so ließ die Analogie ohne weiteres auf analoges Verhalten des „entwickelten“ Kopfes schließen, ohne eine „Umstimmung“ durch den Pfropfstamm zu Hilfe zu rufen. Zur Vereinigung der Komponenten dient bei Würmern das Nähen. Auf gleiche Art können Körperteile bei Wirbeltieren zum Halten am Pfropfstamme gebracht

<sup>1)</sup> HAZEN: Anat. Anz. Bd. 16, S. 536. 1899.

<sup>2)</sup> MORGAN: Regeneration. 1901.

werden. Die regenerationsfähigen Beine der entwickelten und verwandelten Urodelen bieten Gelegenheit, auch hier die Unabhängigkeit der Formbildung von der Symmetrie des Körperganzen und der spezifischen Nervenverbindung zu demonstrieren. In die Körperwand zwischen oder neben Beine mit dem Femuralende eingenahte Tritonenkniestücke regenerieren alle distalen Teile mit der Symmetrie des Herkunftsortes<sup>1)</sup>. (Abb. 416.) Wird jedoch das Unterschenkel-Ende, also revers, eingenaht, so bildet nunmehr das distal sehende, früher proximale Femurende alle distalen Glieder, Unterschenkel, Fuß und Zehen aus, also als spiegelbildliche Heteromorphose.

Infolge der Unfähigkeit zur Wiedererzeugung ganz entfernter Glieder fällt bei den entwickelten Warmblütern die Frage der Polaritätsumstimmung von selbst fort. Die sowohl für Amphibien<sup>2)</sup> als auch Säugetiere manches Mal behauptete Umstimmung von transplantierten Hautstücken durch die Umgebung ist sehr fraglich<sup>3)</sup>. Es handelt sich meist um die allmähliche Verdrängung des Implantates durch Zellen des Pfropfunterlage. Wahrscheinlich dienen bei Wundbedeckung durch willkürlich eingesetzte kleine Hautstückchen diese bloß zum provisorischen Schutze vor äußeren Insulten. Es kommt aber das definitive Gewebe durch Regeneration von der Unterlage aus zu-

stande. Eingesetzte weiße Haut wird wieder durch die schwarze der Unterlage verdrängt und umgekehrt (Meerschweinchen, Neger). Es können auch Pigmentzellen von den Rändern der Wunde her einwandern. Da sich nach den neuesten Ergebnissen der Regenerationsversuche Epidermis auch weit entfernt (ebenso wie Knochen usf.) von der alten Schnittstelle aus dem Regenerationsblasteme des Tritonenbeines bilden kann, so ist auch die scheinbar klar unter dem umstimmenden Einflusse der Umgebung vor sich gehende Dunkelung und Rauhung der roten Alpenmolchbauchhaut, welche als „Manschette“ einem ringförmig enthäuteten Kammolchbeine aufgenäht worden ist<sup>4)</sup>, einem Eindringen regenerierenden Kammolchzellen zuzuschreiben.

Es sind solche Umstimmungen gegenüber der strengen Beibehaltung der Artcharaktere an den larval vereinigten, bis über die Metamorphose aufgezogenen „Heteroplastiken“ kaum denkbar. Diese Beibehaltung geht so weit, daß ein zuerst durch den einer anderen Froschspezies ersetzter Kaulquappenschwanz, schief entzweigeschnitten, nunmehr einen aus zwei scharfgetrenten Partien

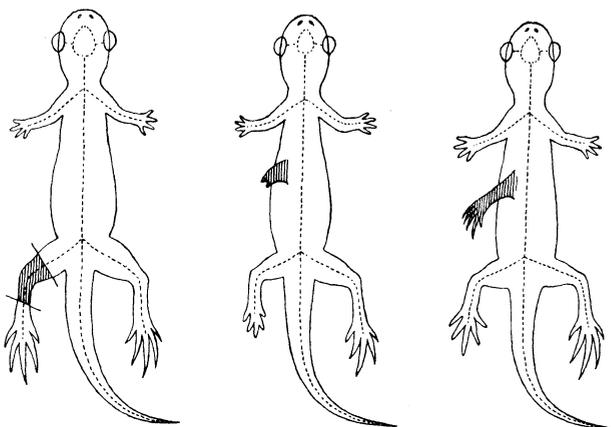


Abb. 416. Triton, Regeneration eines ganzen Hinterfußes aus dem in die Flanke eingesetzten Knie-Stücke (schraffiert.) (Schematisch.)

<sup>1)</sup> KURZ: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 34, S. 588. 1912.

<sup>2)</sup> TAUBE: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 49, S. 269. 1921; Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 98, S. 98. 1923.

<sup>3)</sup> LOEB, LEO: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 6, S. 1. 1898. — ADDISON: Ebenda Bd. 27, S. 73. 1909.

<sup>4)</sup> TAUBE: ROUX' Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 104, S. 269; Bd. 105, S. 581. 1925.

zusammengesetzten Schwanz bildet, dessen Teile eben den Regeneraten aus den Schnittstellen der Wirts- und der Pfropfart entstammen<sup>1)</sup>. Solche „Chimären“ können auch an Axolotlgliedmaßen schwarzer und weißer Exemplare in ähnlicher Weise erzeugt werden<sup>2)</sup> sowie bei Hydren<sup>3)</sup> nach längsweiser Vereinigung. In letzterem Falle konnte sogar bei Verwendung verschiedengefärbter Arten (graubraun, braunrot, graurot) die Bildung gemeinsamer Keimzellen und die abermalige Sonderung der Arten aus diesen nachgewiesen werden.

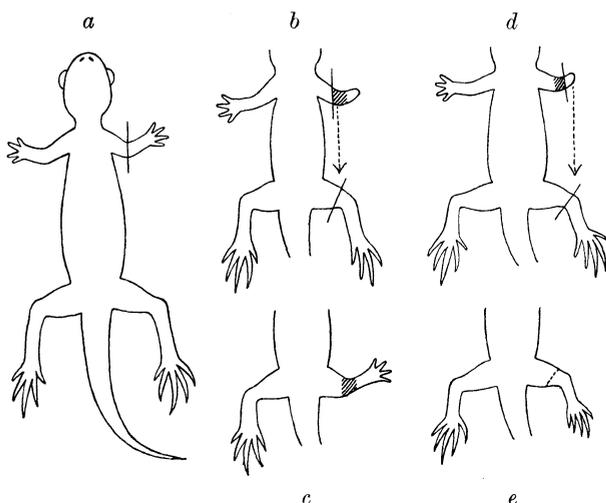


Abb. 417. Regenerat aus der rechten Vorderextremität eines Triton *a* ergibt samt bereits differenziertem Stammstück transplantiert *b* auf einem Hinterbeinstumpfe eine Vorderextremität *c*, ohne Stammstück aber auf frühem Blastemstadium übertragen *d* eine hintere *e*. (Schema.)

geschaffenen Beinstumpf (resp. Armstumpf) überpflanzt, sich ortsgemäß entwickeln<sup>5)</sup>. (Abb. 417.) Der naheliegende Einwand, es handle sich hier um eine Durchwachsung oder Ersetzung vom Stumpfe aus, scheint durch die Angabe widerlegt zu werden, daß ein solches ortsgemäß sich entwickelndes Transplantat rascher sich ausbildet als es die Regeneration der einfach abgeschnittenen Extremität erfordern würde. Neuestens ist auch die Entwicklung eines Beines aus einem in die Nähe einer Extremität verpflanzten Schwanzregenerationsblastemes bei Triton gelungen<sup>6)</sup>.

## h) Funktionelle Transplantation entwickelter Tiere.

Haben wir bisher hauptsächlich die Physiologie der Formbildung bei Transplantationen besprochen, so müssen wir uns nun der Funktion zuwenden. Bei embryonalen und frühlarvalen Transplantationen sowie den an Hydra und

<sup>1)</sup> MORGAN: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 1. 1899; Bd. 2, S. 111. 1900.

<sup>2)</sup> SCHAXEL: Genetica Bd. 4, S. 339. 1922.

<sup>3)</sup> ISSAJEV: Proc. of 1. Congr. russ. zool., Petrograd, S. 152, 1922. — GOETSCH: Verhandl. d. Vererbungskongr., München 1923.

<sup>4)</sup> SCHAXEL: Untersuch. üb. d. Formbild. d. Tiere. I. Berlin, Borntraeger, 1921; Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 50, S. 498, 1922; GIORGI u. GUYÉNOT: C. R. soc. biol. Bd. 89, S. 488, 1923.

<sup>5)</sup> MILOJEVIĆ: Verhandl. d. dtsch. zool. Ges. Bd. 28, Juli 1923; Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 103, S. 80. 1924.

<sup>6)</sup> P. WEISS: Sitz. Anz. Ak. Wien Nr. 21-22, S. 207, 1925.

Neuere Versuche mit der Überpflanzung von Regenerationsblastemen, die noch keine Differenzierung erkennen lassen, auf einen anderen Ort scheinen jedoch zu beweisen, daß es doch ein Anfangsstadium des Regenerates gibt, auf dem es bloß als Material anzusehen ist, das erst seiner Bestimmung durch den der Schnittfläche proximalen Teil harrt<sup>4)</sup>. So wird zum Beispiel die ersten 10–14 Tage nach der Amputation eines Tritonarmes (oder -beines) entnommenes Blastem, auf einen durch

Lumbricus durchgeführten Vereinigungen<sup>1)</sup> stellt sich die Funktion zugleich mit der Formrestitution her. Schwieriger ist es, eine Koordination bei entwickelten Gliederfüßern und Wirbeltieren nach Transplantation zu erhalten. Bei den sich häutenden Krebsen bildet die fortgesetzte Häutung überhaupt ein Hindernis für jede Art der Befestigung; Nähte und Verbände, Klebstoffe und sonstige Fixierungen halten nicht bis über den nächsten Abwurf der Hautdecke und damit wird das Transplantat abgeworfen, ehe ihm Zeit zum Festwachsen und Funktioniern geblieben war.

Bei Insekten herrschen, solange nicht der Imaginalzustand erreicht ist, mit Ausnahme der erwähnten Raupen (und evtl. Engerlinge) ähnliche Verhältnisse. Nur die Keimdrüsen ließen sich austauschen<sup>2)</sup>, da sie, im Innern gelegen, durch die periodische Auswechslung der Epithelien nicht berührt werden. Die sekundären Geschlechtscharaktere erwiesen sich als unabhängig von der eingesetzten Keimdrüse (Schwammspinner, Grille), welche übrigens auch bei richtigem Geschlechte nicht

ordentlich funktioniert. Bei Verschiedenaltrigkeit behielt die Keimdrüse ihr herkunftsmäßiges „Alter“. Bei Warmblütern ist es in einigen wenigen Fällen gelungen, durch peinlichstes Zusammennähen aller Blutgefäße und Nerven amputierte Pfoten<sup>3)</sup>, Nieren<sup>4)</sup>, Milz<sup>5)</sup> u. dgl. wieder zur funktionellen Vereinigung zu bringen. Häufiger sind Versuche mit der sog. „Parabiose“ (Abb. 418) gemacht worden, um die

gegenseitige Beeinflussung der Funktionen der Herzen, Nieren, Geschlechtsorgane usf. zu beobachten. Gewöhnlich wurden zwei Ratten durch Öffnung je einer Bauchwand und Vernähen nach Hinüberleiten eines Blutgefäßes von einem Partner zum anderen verwendet. Neuerdings wurde diese Methode zum Studium der inkretorischen Wirkungen der Geschlechter<sup>6)</sup> und des Elektrotonus von Nerven und Muskeln<sup>7)</sup> benutzt. Sekretion von Milch ist bei Milchdrüsen zu beobachten, welche auf Kaninchenohren überpflanzt sind, und zwar zur Zeit, wenn auch die Drüsen am richtigen Orte des Empfängers funktionierten<sup>8)</sup>.

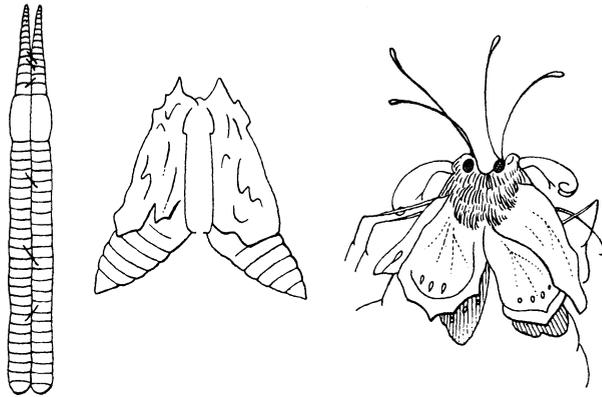


Abb. 418. Parabiotische Vereinigung *a* von Regenwürmern und *b* Schmetterlingspuppen, sowie die daraus geschlüpften Schmetterlinge. (Schematisch.)

<sup>1)</sup> Literatur in PRZIBRAM: Phylogenese. Leipzig u. Wien: Deuticke 1910.

<sup>2)</sup> Literatur in PRZIBRAM: Exp. Zool. 5. Bd. Funktion inkl. Sexualität. Leipzig und Wien: Deuticke 1914.

<sup>3)</sup> CARRELL: Rev. de chir. Bd. 38, S. 673. 1908. — CARRELL u. GUTHRIE: Americ. Journ. of med. science, N. S. Bd. 131, S. 297. 1906.

<sup>4)</sup> CARRELL: Arch. f. klin. Chir. Bd. 28, S. 379. 1909; Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 47, S. 1648. 1906; Journ. of exp. med. Bd. 10, S. 98. 1908; Bd. 14, S. 124. 1911.

<sup>5)</sup> BUNKEI, TOTSUKA: Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. de Madrid Bd. 20, S. 93. 1923.

<sup>6)</sup> Literatur in PRZIBRAM: Tierpflanzung 1926.

<sup>7)</sup> WINOGRADOW: Trav. Soc. Nat. Leningrad 54, S. 25, 1925.

<sup>8)</sup> RIBBERT: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7, S. 688. 1898.

Ein naturgemäßer Weg zur Untersuchung der Funktion bei Transplantaten führt über die Benützung der uns von den Naturobjekten selbst dargebotenen Mittel zur Festhaltung des Pfropfrees. Wenn der entwickelte Haarstern, *Autedon rosaceus*, seine Scheibe nach Autotomie und Replantation, ebenso wie er es mit der unverletzten tut, durch kleine Tentakelchen an den Kelch anpreßt, so verhindert er den abermaligen Abwurf. Diese „selbsthaltende“ oder „autophore“ Methode kann nun zum Austausch der Scheiben zwischen verschiedenfarbigen Exemplaren benutzt werden<sup>1)</sup>. Werden dann einzelne Armspitzen abgeschnitten, so zeigt es sich, daß die Farbe der Regenerate nur vom Orte, nicht aber von der eingesetzten Scheibe abhängt, obzwar diese Mund und Darmsack enthält, also für die Nahrungszufuhr zu sorgen hat. Daß sie bei richtiger Orientierung der Scheibe auf dem Kelche dies wirklich tut, zeigt die normale Funktion des ebenfalls auf ihr befindlichen Afters. Die Wiederherstellung der nervösen Verknüpfung läßt sich am schönsten durch die auf geringfügige Berührung der wieder zusammengewachsenen Radialnerven am Kelchrande abermals erfolgende Autotomie dartun. Die sonstigen Bewegungen mit Ausnahme der gelegentlich sichtbaren Nahrungsaufnahme und -abgabe sind nicht maßgebend, da sie auch ohne Wiedereinsetzen der Scheibe erfolgen.

Eine zweite Möglichkeit für Anwendung der autophoren Transplantation bieten die Köpfe bei Insekten. Werden bei Wasserkäfern (*Hydrophilus piceus*) oder Schwimmkäfern (*Dytiscus marginalis*) die Köpfe den narkotisierten Vollkerfen mit einer Schere etwas aus der Thoraxpfanne herausgezogen und durch einen kreisförmigen Schnitt abgetrennt, so lassen sie sich wieder in die vertikal aufrecht gerichtete Thoraxpfanne einfügen, woselbst sie durch Reibung, Schwerkraft und das bald erstarrende Blut festgehalten werden. Bei kühler Haltung in unveränderter Lage, feuchter Luft und Ruhe kommt es in einigen Wochen zur Verwachsung, wobei allerdings die Muskeln nie ihre frühere Zugfestigkeit wiederzuerlangen scheinen<sup>2)</sup>. Die behauptete Wiederherstellung der Nervenverbindung<sup>3)</sup> konnte bisher nicht bestätigt werden. Wird ein *Hydrophilus*-kopf auf einen *Dytiscus*-körper aufgesetzt, so macht sich bald eine Verdunkelung der vorderen und hinteren (nicht auch der seitlichen) Umrahmung des Halsschildes am Gelbrand bemerkbar<sup>4)</sup>, die wohl einer kräftigeren Einwirkung der *Hydrophilus*-tyrosinase gegenüber der *Dytiscus*-tyrosinase zuzuschreiben und also wie die ähnliche Verdunkelung der albinotischen Axolotl-Augen im dunklen Axolotl, kleiner Pfropfstücke an Schmetterlingen aus vereinigten Puppen (s. o.) einer Diffusion ohne wirkliche Umstimmung der empfangenden Zellen zugeschrieben werden kann<sup>5)</sup>. Farbveränderungen sollen auch<sup>4)</sup> die Köpfe bei Ruderwanzen, Stabheuschrecken und Schmetterlingspuppen hervorrufen, welche farbveränderliche Puppen besitzen. Da die Augen in diesen Fällen es sind, die den Ausschlag für die Farbannahme geben, so wurde angenommen, daß ihre Anpassungsfunktion im Transplantate erhalten und mit dem übrigen Körper wieder in Korrelation gesetzt wird. Bestätigungen dieser Angaben fehlen.

Die Beziehung des Farbwechsels bei Fischen zum Gesichtssinne erlaubt den Nachweis der Wiederherstellung des Gesichtes nach Replantation einer klaren Linse an Stelle einer durch Star ganz undurchsichtig gewordenen. Die

<sup>1)</sup> PRZIBRAM: Arch. f. Entwicklunsmech. Bd. 11, S. 321. 1901.

<sup>2)</sup> FINKLER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 99, S. 104. 1923.

<sup>3)</sup> FINKLER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 99, S. 119. 1923.

<sup>4)</sup> FINKLER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklunsmech. Bd. 99, S. 126. 1923.

<sup>5)</sup> PRZIBRAM: Zool. Anz. Bd. 60, S. 251. 1924; BLUNCK u. SPEYER: Zool. Anz. Bd. 63, S. 241. 1925.

Replantation ist durch Einschieben in die beim „Starstich“ entstehende Spalte bei Fischen und Fröschen möglich<sup>1)</sup>; die Linse hält infolge ihrer linsenförmigen Form durch Reibung von selbst und wird durch die Augenflüssigkeit klar erhalten, bis sie anheilt, was wohl nur bei richtiger Orientierung geschieht. Früher blinde und dadurch verdunkelte Fische, mit neuer Linse ausgestattet, hellen sich wieder auf und nehmen schnappend Nahrung auf, was die blinden nicht können. Durch autophore Replantation können auch ganze Augäpfel von Wirbeltieren zur dauernden und funktionellen Transplantation gebracht werden. Bei Fischen und Amphibien genügt es, die rasch und sorgsam enucleierten Augen in die Augenhöhle zurückzusetzen, um Anwachsen zu erzielen<sup>2)</sup>. Die Reibung und Klebrigkeit der Gewebe hält das Auge sogleich fest. Nach mehreren Wochen können alle Verbindungen, auch die nervösen, wiedergestellt sein und der Farbwechsel sich erneuert haben. Dies und die Bewegungsreaktionen auf Lichtreize, positive Phototaxis bei schwachem, negative bei starkem Lichte, Schnappen nach Beute zeigen die Wiederkehr des Gesichtes an. Bei den Amphibien tritt auch der Cornealreflex auf. Der Pupillarreflex schwindet überhaupt nicht; da er ja auch am excidierten überlebenden Auge mehrere Stunden hindurch zu beobachten ist, geht aber nach einer Periode geringerer Empfindlichkeit wieder zu größerer über<sup>3)</sup>. Beim Säugetier, wo die funktionelle Augentransplantation bisher an Ratten<sup>4)</sup> und am Kaninchen<sup>5)</sup> gelungen ist, muß der Lidverschluß mittels Stecknadel oder einfacher Naht zu Hilfe genommen werden, um sofortiges Ausfallen oder Auskratzen zu verhindern. Cornealreflex trat öfters in 2 bis 5 Wochen auf. Der rasche Pupillarreflex auf Lichtreiz, welcher beim Warmblüter bloß im sehenden Auge vorkommt, wie die neuesten Untersuchungen an jungen Ratten während ihrer ersten Zeit nach der Geburt<sup>6)</sup> an Hühnern und an Menschen [HESS<sup>7)</sup>] bestätigen, war in den als gelungen bezeichneten Fällen deutlich zu sehen. Die Sehfähigkeit der Ratten wurde durch Sprungproben<sup>8)</sup> und Dressur<sup>9)</sup> auf weiße oder schwarze Scheiben geprüft. Während blinde Ratten nicht sprangen und dauernd 50% Fehler im Aufsuchen der Scheibe machten, also sie nicht kennenlernten, gruppieren sich die Anzahlen richtiger Antworten bei den normal sehenden um 75% und 50%; erstere sind als die „aufmerksamen“ von den letzteren „unaufmerksamen“ Tagen zu unterscheiden. Analog verhielten sich Ratten mit transplantierten Augen, nur war die Anzahl aufmerk-samer Tage etwas geringer.

Anatomisch und histologisch lassen sich sowohl bei Kalt- wie Warmblütern Wiederherstellung der Nervenverbindung und Regeneration mancher Retinapartien nachweisen; die Nervenfasern wachsen wie bei der ersten Entwicklung und auch bei deplantierten Amphibienaugen vorwiegend zentripetal aus<sup>5)</sup>. Mit dem Augenspiegel konnte bei Fröschen weißliches, bei Ratten rotes Licht erhalten wer-

<sup>1)</sup> WIESNER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 134. 1923.

<sup>2)</sup> KOPPÁNYI: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 15. 1923. — Graefe's Archiv f. Ophthalm. Bd. 114, S. 47. 1924. — TRAPESONZEWA in KOLTZOFF: Scienza Bd. 59, S. 497. 1924. — ASK: Lunda lätare sällkaps Förhandlingar 23. IV. 1925.

<sup>3)</sup> BURT: bisher unpubliziert. — VRTELÓWNA: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 105, S. 42. 1925.

<sup>4)</sup> KOPPÁNYI: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 42. 1923. — CARLSON: J. Am. Med. Ass. Bd. 83, S. 1185, 1924; Science Bd. 60, S. 1559. 1924. — KOPPÁNYI: und BAKER: Am. J. Physiol. Bd. 71, S. 344. 1925.

<sup>5)</sup> KOLMER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 64. 1923.

<sup>6)</sup> MURASE: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, S. 261. 1922.

<sup>7)</sup> HESS: Med. Klinik Bd. 18, S. 1214. 1922.

<sup>8)</sup> KOPPÁNYI: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 42. 1923.

<sup>9)</sup> JELINEK: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 82. 1923.

den. Die Replantation albinotischer Augen in farbige Ratten erwies sich als schwieriger. Dagegen gelang Einheilung eines albinotischen Mausauges in die Orbita einer albinotischen Ratte einmal, wo es sich ohne Größenzunahme viele Monate bis zum Tode des Wirtes unverändert erhielt. Leider wurde auf Funktion nicht geachtet. Die Größe des Mausauges erhielt sich als solche unverändert, ebenso verhielt es sich bei heteroplastischen Augenreplantationen an Amphibien.

Der funktionellen Wiederherstellung eines Sinnesorganes steht die funktionelle Wiederherstellung eines Bewegungsorganes durch selbsthaltende Transplantation von Salamanderbeinen zur Seite. Die Technik besteht hier in der Einklemmung der basal enthäuteten Extremität einer entwickelten Salamanderlarve zwischen Muskelpartien, welche durch ein stumpfes Instrument auseinandergehalten waren und bei dessen Entfernung nun das hineingeschobene Transplantat festhalten. Bei gelungener

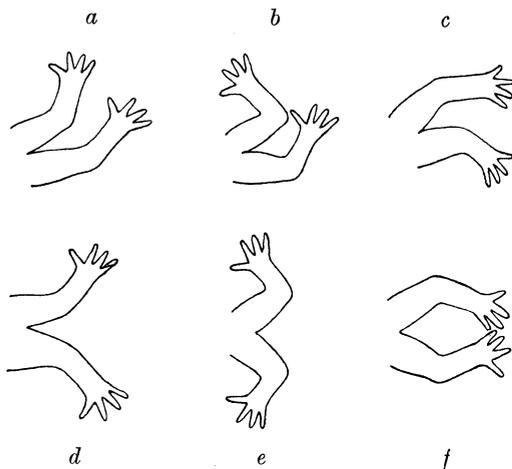


Abb. 410. Gleichsinnige Bewegung einer normalstehenden Molchextremität und der daneben transplantierten. *a—c* bei paralleler, *d—f* bei spiegelbildlicher Lage der beiden Extremitäten. (Schema.)

Einheilung zeigt es sich, daß die Bewegungen des Implantates stets gleichsinnig mit jener Extremität erfolgen, die dasselbe mit Nerven versorgt<sup>1)</sup>. Dabei genügt ein einziger Ast beliebiger Lage, um alle Bewegungen zu leiten. Es ist also ebensowenig wie zur Regeneration bestimmte Nervenverbindung zur Funktion notwendig. Das stimmt auch mit Embryonaltransplantationen am Axolotl überein, bei welchen eine excidierte und verkehrt replantierte Rückenmarkspartie, welche den 3. bis 5. Spinalnerven enthält, normalfunktionierende Verbindung mit den Armen herzustellen vermag, wobei 3. und 5. Spinalnerv ihre Rolle vertauscht haben<sup>2)</sup>. Werden die Beine ver-

dreht eingesetzt, so erfolgt ihre Funktion ohne jede Rücksicht auf eine Koordination zur Ortsextremität, als ob sie richtig stehen würden. Dies führt bei einer Drehung um 180° zu einer völligen Widersinnigkeit; wenn zum Beispiel dabei die Plantarflächen einander zugekehrt sind, so werden einander bei jeder Beugung die Fußflächen berühren und nie auf den Boden gelangen.

Schließlich läßt sich die selbsthaltende Transplantation noch zur sicheren funktionellen Transplantation von Keimdrüsen bei der Ratte verwenden<sup>3)</sup>, ohne den Einwand von Resten des alten Keimlagers befürchten zu müssen, wie er bei früheren Versuchen an Hühnern<sup>4)</sup> zutrifft und auch an Meerschweinchenexperimenten<sup>5)</sup> nicht ganz ausgeschlossen war. Wird der Uterus am Tubalende geschlitzt, ein fremdes Ovar hineingeschoben und das Tubalende des Uterus durch eine Naht geschlossen, so verwächst dieses völlig. (Abb. 420.) Der Uterus preßt aber

<sup>1)</sup> WEISS: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 150, 161. 1923; Bd. 102, S. 673. 1924.; Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 635. 1924.

<sup>2)</sup> WIEMANN: Journ. of exp. zool. Bd. 35, S. 163. 1922.

<sup>3)</sup> WIESNER: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 99, S. 149. 1923.

<sup>4)</sup> GUTHRIE: Journ. of exp. zool. Bd. 5, S. 563. 1907.

<sup>5)</sup> CASTLE u. PHILIPS: On germinal Transpl. in Vertebrates. Publ. Carnegie Inst. 1911.

das Ovar gegen dieses Ende, wo es anwächst. Wird diese Operation an einem weißen Weibchen durchgeführt, ihm Ovar eines schwarzen implantiert und mit einem weißen Bock Kopulation veranlaßt, so zeigen sich nun unter den Jungen (nach der Erwartung der MENDELSCHEN Regeln) auch dunkle, ein Beweis, daß es sich wirklich um die Eier des implantierten Ovars handelt und zugleich, daß dies implantierte Ovar durch die „Tragamme“ nicht in seinen Rasseigenschaften verändert worden war. Ähnliches hat man ja früher durch Einbringen von einzelnen befruchteten Eiern einer Kaninchenrasse in eine Tragamme anderer Rasse<sup>1)</sup> auf viel mühevollere Wege bekommen (in den Körper des weiblichen Amphibiums reoder deplantierte Eier gehen rasch zugrunde). Die mittels ein- oder zweistufiger Operation und Annäheren der Ovarien oder Testikel vorgenommenen „Heterologisierungen“ (s. den betr. Abschnitt des Handbuches) bei Säugetieren und Vögeln haben zwar zu höchst wichtigen Befunden über die innersekretorische Wirkung auf die sekundären (bipotenten) Charaktere geführt, sind aber bei dem häufigen Zugrundegehen gerade der generativen Zellen selten als funktionell gelungen anzusehen. Durch Einspritzung des Hodens in den Hodensack funktionelle Hodentransplantation zu erlangen, ist bisher nicht von Erfolg gewesen. Hingegen ist bei Schwanzlurchen autophore Replantation von Hoden [sogar heteroplastisch<sup>2)</sup>] und Milz<sup>3)</sup>, sowie Deplantation des Herzens<sup>4)</sup> unter Aufrechterhaltung ihrer Funktionen gelungen.

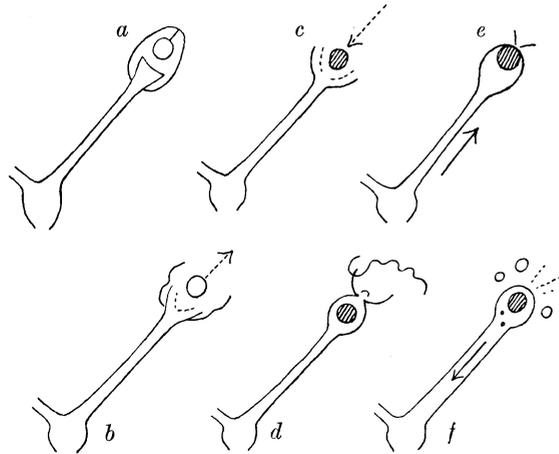


Abb. 420. Verstauchung des mittels einer Kapsel mit dem Tubal-Ende des Uteruskernes verbundenen Ovars *a, b* einer Ratte gegen ein Ovar anderer *c, d* Rasse (schaffiert) auf autophorem Wege *e*. Erfolg: Ovulation nur von dem eingesetzten Ovar aus *f*. (Schematisch.)

<sup>1)</sup> HEAPE: Proc. of the roy. soc. of London Bd. 48, S. 457. 1890; Bd. 67, S. 178. 1898.

<sup>2)</sup> KOPÁNYI: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 707. 1924.

<sup>3)</sup> EHRENPREIS: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 102, S. 573. 1924.

<sup>4)</sup> WEISS: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien Nr. 24/25. 1922.

# Regeneration bei Pflanzen.

Von

**L. PORTHEIM.**

Mit 13 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen<sup>1)</sup>.

BENECKE, W. u. L. JOST: Pflanzenphysiologie. Bd. II. 1923. — GOEBEL, K.: Organographie der Pflanzen. Jena 1898—1901. — GOEBEL, K.: Über Regeneration im Pflanzenreich. Biol. Zentralbl. Bd. 22, S. 385ff. 1902. — GOEBEL, K.: Einleitung in die experimentelle Morphologie der Pflanzen. Leipzig u. Berlin 1908. — KLEBS, G.: Willkürliche Entwicklungsänderungen bei Pflanzen. Jena 1903. — KLEBS, G.: Über Probleme der Entwicklung. Biol. Zentralbl. Bd. 24, S. 257, 289, 449, 481, 545, 601. 1904. — KORSCHOLT, E.: Regeneration und Transplantation. Jena 1907. — KÜSTER, E.: Pathologische Pflanzenanatomie. 2. Aufl. Jena 1916. — KÜSTER, E.: Aufgaben und Ergebnisse der entwicklungsmechanischen Pflanzenanatomie. Progressus rei botanicae. Bd. II. 1908. — MAGNUS, W.: Regenerationserscheinungen bei Pflanzen. Sammelreferat neuerer Untersuchungen. Naturwiss. Wochenschr. 1906. — MOLISCH, H.: Pflanzenphysiologie als Theorie der Gärtnerei. 5. Aufl. Jena 1922. — MORGAN, TH. H. u. M. MOSZKOWSKI: Regeneration. Leipzig 1907. — NEMEC, B.: Studien über die Regeneration. Berlin 1905. — NEMEC, B.: Methoden zum Studium der Regeneration der Pflanzen. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden v. E. ABDERHALDEN 1924. Abt. XI. Methoden zur Erforschung der Leistungen des Pflanzenorganismus Teil 2, H. 5. Spezielle Methoden. Pflanzenuntersuchungen. S. 801. — OLTMANN, F.: Morphologie und Biologie der Algen. Bd. II, S. 231. 1905. — PFEFFER, W.: Pflanzenphysiologie. Bd. II. Leipzig 1904. — PRINGSHEIM, E. G.: Die Wundheilung bei den Pflanzen. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 13, S. 638. 1922. — SORAUER, P.: Handb. d. Pflanzenkrankh. Wunden. S. 762. 1908. — VÖCHTING, H.: Über Organbildung im Pflanzenreich. Bonn 1878, 1884. — VÖCHTING, H.: Über Transplantation am Pflanzenkörper. Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie. Tübingen 1892. — VÖCHTING, H.: Untersuchungen zur experimentellen Anatomie und Pathologie des Pflanzenreiches. Tübingen 1908. — WINKLER, H.: Untersuchungen über Pfropfbastarde. I. Teil: Die unmittelbare gegenseitige Beeinflussung der Pfropfsymbionten. Jena 1912. — WINKLER, H.: Entwicklungsmechanik oder Entwicklungsphysiologie der Pflanzen. 3. Von den Restitutionserscheinungen. Handwörterb. d. Naturwiss. S. 659. 1912. — WINKLER, H.: Transplantation, Pfropfung. Propfbastarde. Handwörterb. d. Naturwiss. S. 18. 1913. — WINKLER, H.: Die Methoden der Pfropfung bei Pflanzen. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden v. E. ABDERHALDEN 1924. Abt. XI. Methoden zur Erforschung der Leistungen des Pflanzenorganismus. Teil 2, H. 5. Spezielle Methoden. Pflanzenuntersuchungen. S. 765.

Die einzelnen Teile eines pflanzlichen Individuums stehen zueinander in Wechselbeziehungen, die deutlich zutage treten, wenn ein Organ entfernt oder wenn seine Funktion herabgesetzt oder verhindert wird. Unter natürlichen Bedingungen sind solche Korrelationen, z. B. an dem Zusammenhange zwischen Wurzelentwicklung und Fruchtbildung oder an der gegenseitigen Abhängigkeit

---

<sup>1)</sup> Hier sind nur die größeren Werke angeführt, die sich ausschließlich oder vorwiegend oder in besonderen Kapiteln mit den Erscheinungen der Restitution befassen.

der Entstehung von Lang- und Kurztrieben, zu erkennen, sie kommen aber besonders deutlich zum Vorschein, wenn ein pflanzliches Organ oder dessen Funktion auf natürlichem oder künstlichem Wege verloren geht. Das ausgeschaltete Organ wird hierbei meist wieder ersetzt. Für die unter natürlichen Verhältnissen durch den herbstlichen Laubfall verloren gegangenen Blätter bilden sich im Frühjahr neue, und die im Verlauf des pflanzlichen Lebensprozesses abgeworfene Rinde und die abgestorbenen Wurzelhaare werden neugebildet.

Seit uralten Zeiten ist die Wiederherstellung eines pflanzlichen Individuums aus einzelnen Teilen desselben, auf künstlichem Wege bekannt (Vermehrung durch Stecklinge, Pfropfung). (VÖCHTING, MOLISCH.)

Trotzdem also der Praxis viele solche Tatsachen bereits bekannt waren, ist die wissenschaftliche Botanik bisher nicht zu einer einheitlichen Terminologie für die hierbei auftretenden Erscheinungen gelangt, was wohl auf die große Mannigfaltigkeit der hierbei zutage tretenden Phänomene zurückzuführen ist.

Die während der normalen Entwicklung auftretenden Ersatzbildungen (normale, physiologische Restitution nach DELAGE) sollen hier nicht erörtert werden, unsere Besprechung wird sich nur auf die durch mechanische Verletzung und durch veränderte äußere Faktoren zustande kommenden Restitutionserscheinungen (abnorme, pathologische Restitution nach DELAGE) beziehen.

PFEFFER bezeichnet den Ersatz des Verlorengegangenen durch Neubildung, Auswachsen der Anlagen usw. als *Reproduktion*, die selbständige Wiederherstellung des weggenommenen Teiles als *Regeneration*.

GOEBEL versteht unter *Regeneration* die an den abgetrennten Pflanzenteilen oder verletzten Pflanzen auftretenden Neubildungen von Organen oder Geweben.

KÜSTER spricht von *restitutio ad integrum*, von *echter Restitution* nur, wenn die neugebildeten Teile an der Amputationsstelle entstehen und in allen wesentlichen Punkten den entfernten Teilen gleichen.

Nach WINKLER ist *Restitution* ganz allgemein die Wiederbildung verlorener Organe oder Organteile, während unter *Reparation* die von KÜSTER als echte Restitution bezeichneten Ersatzvorgänge zu verstehen sind. *Regeneration* ist der Ersatz des Ausgeschalteten durch Auswachsen vorhandener Anlagen oder adventive Neubildungen.

BENECKE und JOST haben nun in der letzten Zeit, da, wie ja aus obigem ersichtlich, die einzelnen Termini bisher in sehr verschiedenem Sinne gebraucht wurden, deutsche Bezeichnungen für die diversen Ersatzbildungen verwendet.

*Wiederbildung*: Das verlorene Organ wird an der gleichen Stelle wiedergebildet. *Neubildung*: In der Nähe des verlorenen Organs entsteht ein neues. *Neuentfaltung*: Ruhende Organanlagen werden durch den Verlust eines Pflanzenteiles zum Austreiben veranlaßt.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß bei der Bezeichnung der Ersatzbildungen der Ort und die Qualität des Wiederhergestellten maßgebend war. Es wird unterschieden, ob die verletzte Pflanze das neue Organ an der Wundstelle, an einem anderen Teile der Pflanze, aus indifferentem Zellenmaterial oder aus bereits vorhandenen Anlagen gebildet hat. Es gibt nun, je nachdem ob differenzierte oder nichtdifferenzierte Zellen zum Ausgangspunkte von Regeneraten werden, nach K. LINSBAUER<sup>1)</sup> 3 Hauptformen der Regeneration.

*Primäre Regeneration*: Eine Dauerzelle oder eine Calluszelle oder ein aus solchen Zellen bestehender Komplex wird zum Ausgangspunkt für die Regene-

<sup>1)</sup> LINSBAUER, K.: Studien über die Regeneration des Sproßvegetationspunktes. Denkschr. d. kais. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 93, S. 108. 1915.

ration. Hier werden also erst Zellen bereitgestellt, aus denen sich die Organanlage differenziert, und dann kommt es zu ihrer Ausgestaltung. *Sekundäre Regeneration*: Undifferenziertes Zellenmaterial ist schon vorhanden, es kommt gleich zur Differenzierung der Organanlage. *Tertiäre Regeneration*: Eine bereits vorhandene ruhende Anlage wird zur Weiterentwicklung angeregt.

### Erscheinungen und Bedingungen der Restitution.

Natürlich kann eine Pflanze nur diejenigen Teile neu bilden, die sie vermöge ihrer Potenzen zu erzeugen imstande ist, es werden sich daher an niederen Organismen nur ihrer Entwicklungsstufe entsprechende Organe neu entwickeln, während bei der Restitution höherer Pflanzen auch niedrigeren Entwicklungsformen zukommende Organe auftreten können. (Wurzelhaarähnliche Gebilde am Callus von *Begonia*-Stecklingen. Auftreten einfacher, den Jugendformen ähnlicher Übergangsstadien an Adventivtrieben mancher Pflanzen.)

Bei Betrachtung der Restitutionsvorgänge wird auch berücksichtigt werden müssen, was ein einzelliger Organismus oder eine lose Zellvereinigung (Coenobien), die sich gegenseitig nicht beeinflussen, und engere Zellverbände, vom Zellfaden bis zur hochorganisierten Pflanze, bei denen eine Wechselbeziehung und gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Organkomponenten vorhanden ist, zu leisten vermag.

Im einzelligen Organismus können nach Verletzung der Membran oder wenn der Protoplast durch Plasmolyse von der Zellwand abgehoben wird, neue Membranen entstehen. KLEBS<sup>1)</sup> erzielte mittels des plasmolytischen Verfahrens Membranbildung bei verschiedenen Algen. Besondere Befähigung zur Entwicklung neuer Zellhäute läßt sich bei *Phycomyceten* und *Siphoneen* feststellen. Die zerstörte Zellmembran von *Caulerpa prolifera*<sup>2)</sup> kann wieder ersetzt werden. Bei *Bryopsis muscosa*<sup>3)</sup> und *Dasycladus claviformis*<sup>4)</sup> wird der abgeschnittene Sproßteil wieder gebildet, bei *Bryopsis* auch der Rhizoidteil. An der Querwand von *Cladophora* entsteht, wenn sie zur Außenwand wird, eine Cuticula. Auch isolierte, einen Kern enthaltende Plasmaballen von *Mucorineen* und *Siphoneen* können sich durch Umhüllung mit einer neuen Membran zu einer ganzen Zelle ergänzen.

Aus abgetrennten Hyphen einiger Schimmelpilze kann sich ein neues Mycelium und aus Teilstücken oder einzelnen Zellen eines Algenfadens ein neuer Faden entwickeln. Wird bei manchen einzellreihigen Algenfäden die wachsende Spitze entfernt, übernimmt die erste unverletzt gebliebene Zelle das weitere Wachstum (*Cladophora*, *Sphacelaria*, *Trentepohlia*).

Auch bei höheren Pflanzen können Verletzungen oder Abtrennung des Protoplasmas von der Zellhaut in Zellen zu Restitutionen führen. In plasmolysierten Wurzelhaaren von Dicotyledonen und in Pollenschläuchen kommt es zu Membranrestitutionen. Versuche KLEBS' an plasmolysierten Zellen von Moosblättern (*Funaria*), Prothallien (*Gymnogramme*) und Blättern monokotyledoner Pflanzen (*Elodea canadensis*) ergaben Bildung neuer Zellhäute, und MANN konstatierte die Entstehung von Restitutionsmembranen in Zellen von Stengeln

<sup>1)</sup> KLEBS, G.: Beiträge zur Physiologie der Pflanzenzelle. Untersuch. a. d. botan. Inst. Tübingen, Bd. 2, S. 489. 1888.

<sup>2)</sup> JANSE, J. M.: Polarität und Organbildung bei *Caulerpa prolifera*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 42, S. 394. 1906.

<sup>3)</sup> WINKLER, H.: Über Polarität, Regeneration und Heteromorphose bei *Bryopsis*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 35, S. 449. 1900.

<sup>4)</sup> FIGDOR, W.: Über Restitutionserscheinungen bei *Dasycladus claviformis*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 28, S. 224. 1910.

und Blättern dikotyledoner Gewächse (*Caltha palustris*, *Sedum spurium*, *Jussiaea grandiflora*). TOWNSEND<sup>1)</sup> beschreibt Membranbildung an plasmolytierten Siebröhren von *Bryonia dioica* und *Cucurbita*, TISON an verletzten Milchröhren. An verwundeten Haaren von *Urtica urens* sah KÜSTER, daß ein abgebrochenes Köpfchen eines Brennhaares durch eine Spitze ersetzt wurde (Abb. 421).

Die durch Plasmolyse oder Verletzung hervorgerufenen Zellwandbildungen können entweder den normalen vollständig gleichen oder in Struktur und Wachstumsfähigkeit von diesen abweichen und in manchen Fällen kommt es zu abnormalen Wachstumserscheinungen. Während einige Forscher der Ansicht sind, daß nur kernhaltige Plasmamassen oder kernlose, die dem Einflusse des Kerns ausgesetzt sind, zur Membranbildung befähigt sind, soll diese nach Beobachtungen PALLAS<sup>2)</sup> in *Marchantia polymorpha*-Rhizoiden, in Pollenschläuchen von *Galanthus nivalis*, in *Sinapis* Wurzelhaaren und Brennhaaren von *Urtica dioica* vom Zellkern unbeeinflußt zustande kommen.

Wie wir gesehen haben, können bei manchen einzellreihigen, mit Spitzenwachstum versehenen Algenfäden, welche also eine gewisse polare Ausbildung zeigen, die bloßgelegten Zellen das Fehlende ergänzen. Auch bei höheren Pilzen ist der differenzierte, nach der Verletzung zurückgebliebene Teil imstande, sich wieder zu ergänzen. Aus den abgeschnittenen Stücken können aber nur Hyphen auswachsen, aus denen sich dann erst wieder das differenziertere Gebilde entwickeln kann. Verletzungen junger Hüte von *Agaricus campestris* und *Coprinus stercorearius* werden repariert. Die abgeschnittene Spitze von *Xylaria arbuscula*-Sprossen wird wiederhergestellt, das verletzte Hymenium von *Boletus edulis* wird ergänzt. Gegenüber den erwähnten Algen besteht hier in manchen Fällen insofern ein Unterschied, als nicht nur die gleichen, sondern auch bereits veränderte Zellen von einem anderen Gewebe ersetzt werden können, wie z. B. die Rindenschicht der Sklerotien von *Coprinus stercorearius* durch Markzellen. Ähnlich verhalten sich auch einige Braunalgen und Florideen.

Neben diesen beiden Restitutionsarten, bei denen eine Wiederherstellung des verlorengegangenen Teiles an Ort und Stelle erfolgen kann, gibt es bei höheren Pilzen und Algen einen Ersatz des Verlustes an anderen Thallusstellen durch adventive Neubildungen oder durch Austreiben bereits vorgebildeter Anlagen (Adventivbildungen am Hut von *Basidiomyceten* und bei *Fucaceen*, Austreiben angelegter Knospen bei *Chara*).

Abgeschnittene *Marchantia*-Rhizoiden werden durch Auswachsen einer unter dem Stumpf befindlichen Zelle ersetzt. Die Restitutionsfähigkeit von Lebermoosen wurde oft beschrieben. Bis auf die Antheridien kann jedes Organ den Verlust ersetzen, freilich verhalten sich diesbezüglich die einzelnen Organe je nach der Lebermoos-Spezies verschieden.



Abb. 421. Brennhaar von *Urtica urens*. Das abgebrochene Köpfchen durch eine Spitze ersetzt.

(Nach KÜSTER.)

<sup>1)</sup> TOWNSEND, CH. O.: Der Einfluß des Zellkerns auf die Bildung der Zellhaut. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 30, S. 484. 1897.

<sup>2)</sup> PALLA, ED.: Beobachtungen über Zellhautbildung an des Zellkerns beraubten Protoplasten. Flora oder allg. botan. Zeitung Bd. 73, S. 314. 1890. — PALLA, ED.: Über Zellhautbildung kernloser Plasmateile. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 24, S. 408. 1906.

Der Wiederersatz bei Laubmoosen kann auf verschiedene Weise vor sich gehen: durch ruhende Knospen, Brutorgane, bei denen auch Wiederherstellung beobachtet wurde (*Drepanophyllum*, *Eriopus*), durch Bildung von Rhizoiden und von Protonema an abgetrennten Blättern und Stengelstücken.

Bei *Pteridophyten* konnte echte „typische“ Regeneration bisher nur an Prothallien von *Polypodiaceen* (GOEBEL), nach Spaltung der Blattspitze von

*Polypodium Heraclium* (GOEBEL) und durch Abtragung oder Spaltung der Blattspitze von *Scolopendrium Scolopendrium* [FIGDOR<sup>1</sup>] erreicht werden, wenn nur junges, embryonales Gewebe getroffen wurde; ältere angeschnittene Teile zeigten keine Regeneration (Abb. 422 *a* und *b*). An losgelösten Wedeln von *Asplenium bulbiferum* und *Adiantum Edgeworthii* bilden sich neue Pflänzchen aus Adventivknospen, die sich aus embryonalem Gewebe entwickeln, während bei *Cystopteris*-Arten an alten Blättern Regenerate aus den Epidermiszellen entstehen können

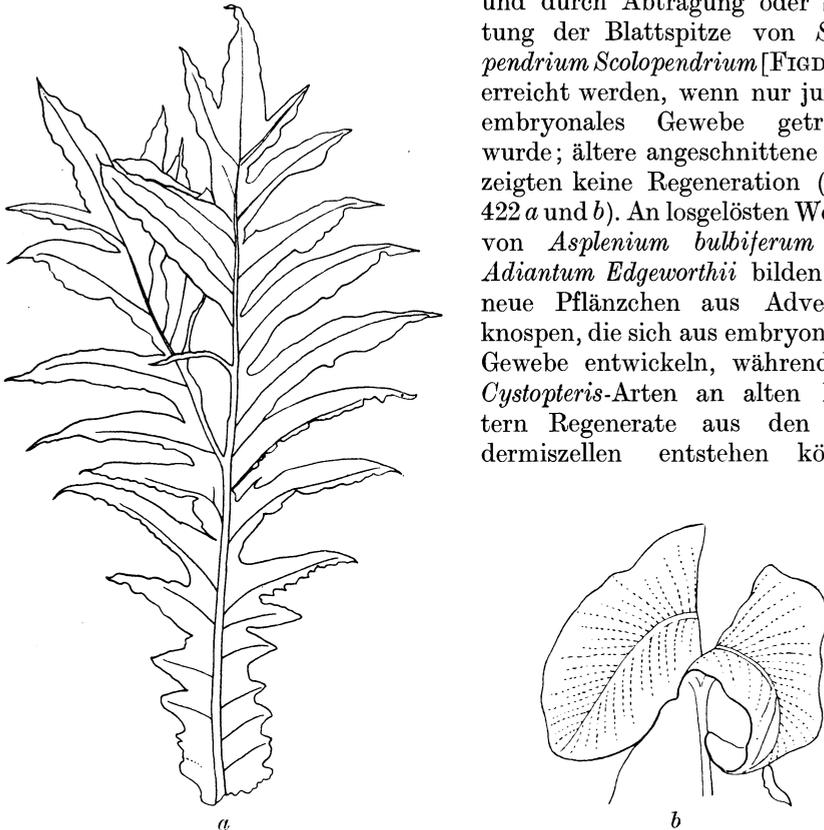


Abb. 422 *a*. Blatt von *Polypodium Heraclium*. Das Blatt wurde an der Spitze der Länge nach gespalten. Wiederbildung der Blattspreite an den beiden Blattenden. (Nach GOEBEL.)  
*b* Blatt von *Scolopendrium Scolopendrium*. Das junge Blatt wurde an der Spitze möglichst median geritzt. Gabelung der Blattspreite. Echte Doppelbildung. (Nach FIGDOR.)

(HEINRICHER). Auf isolierten Primärblättern von *Pteris longifolia*, nicht auf älteren Wedeln, kann es zur Bildung von Prothallien, auf Primärblättern von *Polypodium aureum*, *Lycopodium inundatum* zur Entwicklung von Sporophyten und in anderen Fällen zur Bildung von Zwischenformen zwischen Wedeln und Prothallien kommen.

Ruhende Anlagen entfalten sich an Stengelstücken von *Equisetum*. Sproßstecklinge von *Selaginella* bewurzeln sich nur, Adventivknospen werden nicht angelegt. Wurzelträger an Stengelstücken von *Selaginella* können eine Umwandlung in Sprosse erfahren.

<sup>1</sup>) FIGDOR, W.: Über Regeneration der Blattspreite bei *Scolopendrium Scolopendrium*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 24, S. 13. 1906.

Dieselben Vorgänge, durch die an Kryptogamen Regenerate zur Entwicklung gelangen können, Wiederherstellung abgetrennter Zellteile, Ergänzung des Verlustes eines Organs aus einer Zelle, aus einem gleichartigen Gewebe, Bildung von Differenzierterem aus weniger Differenziertem, Entstehung von junglichem Gewebe aus älteren, mehr oder weniger in Dauerzustand übergegangenen Zellen, Bildung von Adventivknospen, Austreiben vorhandener ruhender Anlagen sehen wir auch bei den Phanerogamen zum Ersatz des Verlorengegangenen führen.

Die Neubildung von Membranen an verletzten oder plasmolysierten Zellen wurde bereits erwähnt. Freilich sind niedere Pflanzen befähigter Membranen zu restituieren als höhere. Hier soll noch hinzugefügt werden, daß TITTMANN<sup>1)</sup> die Neubildung der Cuticula, wenn diese ohne Schädigung des Protoplasten entfernt worden war, an Blättern von *Agave americana*, *Aloe ligulata* und *Aloe sulcata* beobachtete und sogar öfters hintereinander auftretende Wiederentwicklung der Wachsüberzüge bei *Ricinus communis*, *Rubus biflorus* und *Macleaya cordata* beschreibt.

Sehr junge verletzte Blätter von *Lysimachia vulgaris* sollen nach MASSART die Epidermis mit Trichomen wiederbilden.

An der Bildung der Epidermis regenerativ entstandener Nebenwurzeln sind tieferliegende Gewebsschichten beteiligt. In gespaltenen Wurzeln und Sprossen wird der Zentralzylinder bei vielen Pflanzen vollständig ergänzt. Bei der Regeneration monokotyledoner — und dikotyledoner — Pflanzenwurzeln besteht insofern ein Unterschied, als bei ersteren die Wiederherstellung der Endodermis gleichzeitig, bei letzteren vor der des Phloëms und Xylems erfolgt. Während unter normalen Bedingungen Periderm direkt aus dem Rindenparenchym regeneriert wird, bildet es sich im feuchten Raume, wenn das Rindenparenchym verletzt wurde, erst aus einem Callus. Bei Hemmung des Dickenwachstums von Holzpflanzen entsteht auch Kork, aber im allgemeinen nicht in der normalen Intensität. *Pteridophyten* und monokotyledone Pflanzen sind gar nicht oder nur in sehr geringem Maße imstande Gefäßbündel zu regenerieren, während *Gingko* und den Dikotyledonen diese Fähigkeit mehr oder weniger zukommt<sup>2)</sup>.

Wird bei Phanerogamen die Funktion eines oder mehrerer Organe durch Abtragung oder durch Änderung der äußeren Bedingungen unterbunden und dadurch der Zusammenhang mit der Gesamtpflanze gestört, so kann meist durch Neuentwicklung das Verlorengegangene wieder ersetzt oder einzelne Teilstücke können zu einem ganzen pflanzlichen Individuum ergänzt werden.

Nach Entfernung des Gipfels von Coniferen stellt sich ein Seitenzweig orthotrop auf und übernimmt die Rolle des abgeschnittenen Triebes. Dasselbe läßt sich, wie GOEBEL gezeigt hat, durch Verfinsterung des Haupttriebes bei *Circaea intermedia* erreichen. Wenn junge Knollen von *Aconitum Napellus* oder von Erdorchideen abgelöst werden, entstehen neue. Schlafende, ruhende Knospen treiben aus, wenn die Äste eines Baumes abgeschnitten werden. Die Anlagen in den Blattkerben von *Bryophyllum* entwickeln sich, wenn das Blatt abgelöst wird, dies tritt aber auch an der Pflanze ein, wenn alle Vegetationspunkte des Sprosses oder wenn die Wurzeln entfernt oder wenn diese anderweitig im Wachstum gehemmt werden. Einjährige Pflanzen, denen die Blüten abgenommen werden, produzieren neue.

<sup>1)</sup> TITTMANN, H.: Beobachtungen über Bildung und Regeneration des Periderms, der Epidermis, des Wachsüberzuges und der Cuticula einiger Gewächse. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 30, S. 116. 1897.

<sup>2)</sup> FREUNDLICH, H. F.: Entwicklung und Regeneration von Gefäßbündeln in Blattgebilden. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 46. 1908.

Abgeschnittene Zweige in Erde gesteckt, bewurzeln sich. Baumstümpfe bilden an der Wundfläche aus dem Cambium ein homogenes, indifferentes Gewebe (*Callus*), aus dem sich neue Sprosse entwickeln. An Weiden- und Pappelstecklingen treten an oberen Teile Sprosse, am unteren Wurzeln auf. Wurzeln, Stengel, Blätter und Blütenstände sind restitutionsfähig, welche Eigenschaft in der Landwirtschaft und Gärtnerei zu Vermehrungszwecken verwertet wird (Stecklinge, Ableger, Senker).

Nur wenige der bisher in der Praxis und im Experiment daraufhin beobachteten Phanerogamenarten konnten nicht zur Restitution gebracht werden. Die Vorbedingung für die vollständige Ergänzung eines isolierten Triebes ist dessen Bewurzelung, ist er hierzu nicht befähigt, so wird seine Weiterentwicklung durch Pfropfen auf eine bewurzelte Unterlage unter Umständen ermöglicht. Die Bewurzelung und Besprossung von Stecklingen kann aus bereits vorhandenen oder aus neugebildeten Anlagen vor sich gehen. Adventivwurzeln entstehen immer endogen, Adventivsprosse exogen oder endogen. Endogene Adventivsprosse entwickeln sich aus embryonalem Gewebe, die exogenen können aus ausgewachsenen, in Dauerzustand übergegangenen Zellen, welche wieder jugendlich, teilungsfähig werden, entspringen [Blattstecklinge von *Begonia*, *Torenia*<sup>1)</sup>]. Stecklinge, welche keine ruhenden Knospenanlagen besitzen, bilden neue Adventivwurzeln, aber in manchen Fällen entstehen auch Adventivknospen.

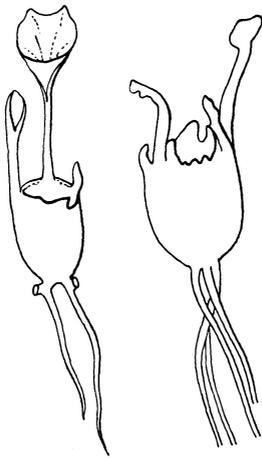


Abb. 423. Keimpflanzen von *Cyclamen persicum*. Der obere Teil der Hypokotylknollen mit der Sproßknospe wurde abgeschnitten. Entwicklung von „Adventivblättern“. (Nach GOEBEL.)

An Hypokotylen, an denen unter natürlichen Verhältnissen Adventivsprosse auftreten, können diese durch Verletzung oder Entfernung des Vegetationspunktes rascher und zahlreicher zur Entwicklung gebracht werden [*Anagallis coerulea*, *Linaria cymbalaria*<sup>2)</sup>]; solche Triebe wurden auch durch Eingipsen des Vegetationspunktes erreicht. An Hypokotylknöllchen von *Cyclamen persicum*, deren oberer Teil mit der Sproßknospe abgeschnitten worden war, entstanden sogar Blätter direkt, ohne daß sich vorher ein Sproßvegetationspunkt adventiv gebildet hätte („Adventivblätter“ GOEBEL). Hier kommt es also unmittelbar zur Restitution von Organen mit begrenztem Wachstum an verletzten Stengelteilen, während gewöhnlich nur Vegetationspunkte neugebildet werden (Abb. 423). Solche Vegetationspunkte können, dies ist aber im Pflanzenreich nur ein seltener Fall, das entfernte Organ vollständig ersetzen (Wiederbildung, echte Restitution).

Von verschiedenen Forschern durchgeführte Versuche haben gezeigt, daß knapp oberhalb des Vegetationspunktes, innerhalb des meristematischen Gewebes, abgeschnittene Wurzelspitzen vollständig wiederhergestellt werden. Wird der Schnitt weiter oben im Dauergewebe geführt, so ist eine echte Restitution nicht mehr möglich, der Ersatz der verlorenen Spitze kann nurmehr durch Austreiben vorhandener Anlagen oder durch endogen neu entstehende Seitenwurzeln oder durch Bildung von Wurzeln aus einem Callus erfolgen. Aus Experimenten,

<sup>1)</sup> WINKLER, H.: Über regenerative Sproßbildung auf den Blättern von *Torenia asiatica* L. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 21, S. 96. 1903.

<sup>2)</sup> KÜSTER, E.: Beobachtungen über Regenerationserscheinungen an Pflanzen. Beihfte z. Botan. Zentralbl. Bd. 14, S. 316. 1903.

in denen Wurzelspitzen durch einen Längsschnitt gespalten wurden, geht hervor, wieweit an der Wurzel eine Restitution möglich ist, denn es traten Doppelbildungen auf, welche den apikalen Teil normal entwickelt hatten, deren basalwärts gelegenen Partien aber nur Rindengewebe mit Epiblem ausbilden konnten [CIESIELSKI<sup>1)</sup>, SIMON<sup>2)</sup>, NEMEC<sup>3)</sup>, STINGL<sup>4)</sup>] (Abb. 424).

Auch Sproßspitzen sollen nach Versuchen von LOPRIORE<sup>5)</sup> mit *Helianthus*, *Acer*, *Vitis*, *Ampelopsis*, von PETERS<sup>6)</sup> mit *Helianthus*, von REUBER<sup>7)</sup> mit *Populus nigra*, von KARZEL<sup>8)</sup> mit *Acer*, *Plectranthus*, *Bowiea* und von KNY<sup>9)</sup> mit Blütenköpfchen von *Helianthus annuus*, wenn sie abgeschnitten oder durch einen Schnitt senkrecht zum Medianus gespalten wurden, wiederhergestellt werden. Hier kann es sich aber mitunter um die Vortäuschung einer Neubildung handeln, indem, wie LINSBAUER<sup>10)</sup> anlässlich seiner Untersuchungen an Keimlingen und Inflorescenzanlagen von *Helianthus*, an Keimlingen von *Phaseolus coccineus* und an Rhizomen von *Poligonatum officinale* nachweisen konnte, ein bei der Verletzung des Vegetationspunktes unversehrt gebliebener Meristenkomplex, sich seitlich der Wunde zu einem neuen „Ersatzvegetationspunkt“ vorwölbt.

GOEBEL erwähnt 2 Fälle, in denen sich die Blütenstandsachse an Infloreszenzstecklingen von *Naegelia hybrida* zu Zwiebelknöllchen, wie sie gewöhnlich bei *Gesneriaceen* in der Erde auftreten, weiterentwickelte.

Von der Sproßachse losgelöste Blätter können in verschiedenem Grade das Verlorengegangene restituieren. Die Untersuchungen von GOEBEL, LINDE-

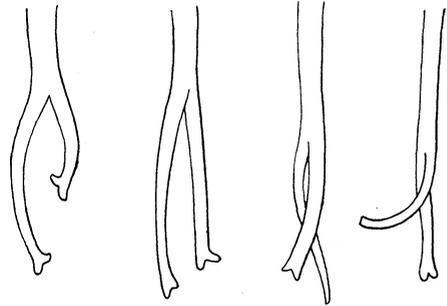


Abb. 424. *Vicia faba*. Keimwurzeln. Längsgespaltene und angeschnittene Wurzeln 3 Tage nach der Verwundung. Doppelbildung. (Nach NEMEC.)

<sup>1)</sup> CIESIELSKI: Untersuchungen über die Abwärtskrümmung der Wurzel. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen Bd. 1, S. 21. 1872.

<sup>2)</sup> SIMON, S.: Untersuchungen über die Regeneration der Wurzelspitze. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 40, S. 103. 1904.

<sup>3)</sup> NEMEC, B.: Studien über die Regeneration. Berlin 1905.

<sup>4)</sup> STINGL, G.: Untersuchungen über Doppelbildung und Regeneration bei Wurzeln. Österr. botan. Zeitschr. 1905, Nr. 6 u. 7.

<sup>5)</sup> LOPRIORE, G.: Regeneration gespaltenen Sproßspitzen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 12. 1895. — LOPRIORE, G.: Regeneration von Wurzeln und Stämmen infolge traumatischer Einwirkungen. Wissensch. Ergebn. d. internat. Bot. Kongresses in Wien 1905. S. 242. Jena 1906.

<sup>6)</sup> PETERS, L.: Beiträge zur Kenntnis der Wundheilung von *Helianthus annuus* und *Polygonum cuspidatum*. Dissert. Göttingen 1897.

<sup>7)</sup> REUBER, A.: Experimentelle und analytische Untersuchungen über die organisatorische Regulation von *Populus nigra* nebst Verallgemeinerungen über das Verhalten anderer Pflanzen und Tiere. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 34, S. 281. 1912.

<sup>8)</sup> KARZEL, R.: Untersuchungen über die Regeneration von Sproßspitzen. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 63, S. 111. 1924.

<sup>9)</sup> KNY, L.: Über künstliche Spaltung der Blütenköpfe von *Helianthus annuus*. Naturwiss. Wochenschr., N. F. Bd. 4. 1905.

<sup>10)</sup> LINSBAUER, K.: Studien über die Regeneration des Sproßvegetationspunktes. Denkschr. d. kais. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 93, S. 136. 1915.

MUTH<sup>1)</sup>, KÜSTER<sup>2)</sup> und STINGL<sup>3)</sup> zeigen, daß Blattstecklinge mancher Pflanzenspezies nicht zur Restitution gebracht werden können, während sich andere nur bewurzeln und andere wiederum Sprosse und Wurzeln auszubilden imstande sind. Rasche und reichliche Bewurzelung tritt an isolierten Kotyledonen auf, adventive Sproßbildung wurde bisher nur an Keimblättern von *Borago officinalis* von ZABEL und an *Cucumis sativa*, *Cucurbita Pepo* und *Luffa cylindrica* von KÜSTER<sup>4)</sup> beobachtet. Durch das Austreiben ruhender Anlagen lassen sich manche Blätter leicht vermehren (*Bryophyllum*, *Tolmiea Menziesii*).

Adventivsprosse entstehen gewöhnlich, wie die Wurzeln, an der Basis des Blattstiels eines Blattstecklings, z. B. bei *Bryophyllum*, wenn die Knospen in den Blattkerben ausgeschnitten werden, und bei *Begonia discolor*, während sie sich bei *Begonia Rex* an Blättern, deren Nerven durchschnitten wurden, aus der Epidermis entwickeln. Auch einzelne Teile eines Blattes können zur Reproduktion befähigt sein, selbst die Gallen mancher Blätter können sich bewurzeln, und zwar wie z. B. die von *Nematus viminalis* auf *Salix grandifolia* erzeugten, intensiver als die Weidenblätter selbst.

Echte Restitution wurde bisher an Blättern nur bei *Cyclamen africanum* und *Cyclamen persicum*, bei denen die Ersatzbildung für die Blattspreite vom apikalen Blattstielende aus erfolgt, ferner bei *Streptocarpus Wendlandii* und *Monophyllaea Horsfieldii* festgestellt [HILDEBRAND<sup>5)</sup>, WINKLER<sup>6)</sup>, GOEBEL, FIGDOR<sup>7)</sup>].

Durch Längsschnitte an gespaltenen Sproßachsen von *Acer pseudoplatanus* getroffene Blätter und Blattstiele konnten ihre ursprüngliche Gestalt zum Teil herstellen [LOPRIORE<sup>8)</sup>, KARZEL<sup>9)</sup>].

Auch bei der Blattrestitution zeigt sich, daß nur die meristematischen Gewebe imstande sind, den Verlust wieder vollständig zu ergänzen, während die übrigen Blatteile die Wunde in normaler Weise ausheilen.

### Polarität.

Schon unter normalen Verhältnissen fällt an unverletzten Pflanzen, an vielen Coeloblasten und an niederen und höheren Organismen mit distinktem Vegetationspunkte, die in bestimmter Richtung vor sich gehende Ausbildung einzelner Organe auf. Bei den regenerativen Vorgängen kommt es nun deutlich zum Vorschein, daß sich an gewissen Partien verletzter oder isolierter Pflanzenteile nur bestimmte Organe bilden können, wobei innere und äußere Faktoren eine deter-

<sup>1)</sup> LINDEMUTH, H.: Vorläufige Mitteilungen über regenerative Wurzel- und Sproßbildung auf Blättern (Blattstecklingen) und ihre Bedeutung für die Pflanzenvermehrung. Gartenflora 1903. — LINDEMUTH, H.: Weitere Mitteilungen über regenerative Wurzel- und Sproßbildung auf Laubblättern (Blattstecklingen). Ebenda.

<sup>2)</sup> KÜSTER, E.: Beobachtungen über Regenerationserscheinungen an Pflanzen. Beihefte zum Bot. Zentralbl. Bd. 14. 1903.

<sup>3)</sup> STINGL, G.: Über regenerative Neubildungen an isolierten Blättern phanerogamer Pflanzen. Flora oder allg. botan. Zeitung Bd. 99, S. 178. 1908.

<sup>4)</sup> KÜSTER, E.: Beobachtungen über Regenerationserscheinungen an Pflanzen. Beihefte zum Bot. Zentralbl. Bd. 14, S. 324. 1903.

<sup>5)</sup> HILDEBRAND: Monographie der Gattung *Cyclamen*. S. 95. 1898.

<sup>6)</sup> WINKLER, H.: Über die Regeneration der Blattspreite bei einigen *Cyclamen*-Arten. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 20, S. 81. 1902.

<sup>7)</sup> FIGDOR, W.: Über Restitutionserscheinungen an Blättern von *Gesneriaceen*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 44, S. 41. 1907.

<sup>8)</sup> LOPRIORE, G.: Regeneration gespaltenen Sproßspitzen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 12. 1895.

<sup>9)</sup> KARZEL, R.: Untersuchungen über die Regeneration von Sproßspitzen. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 63, S. 111. 1924.

minierende Rolle spielen. Den Haupteinfluß hat eine der ersteren, die *Polarität* (Verticibasalität, Bipolarität), die sich darin äußert, daß sich unter normalen Bedingungen, am apikalen, zenitwärtsgerichteten Ende (Pol) eines Stengels, Sprosse oder morphologisch gleichwertige Organe, am basalen, erdwärtsgerichteten Ende Wurzeln entwickeln, gleichgültig ob es sich um das Austreiben vorgebildeter, ruhender Anlagen oder um Adventivbildungen handelt. Treten an einzelnen Zellen oder Zellkomplexen Partien auf, welche eine besondere Disposition zur Weiterentwicklung oder zu weiterem Wachstum aufweisen, so sind dieselben bereits polar differenziert. Eine solche polare Differenzierung kann man schon an manchen Schwärmosporen, an *Mucorhyphen*, welche nur an der Spitze, nicht an der Basis weiterwachsen und an verschiedenen *Siphoneen* (*Bryopsis*, *Caulerpa*, *Dasycladus*), die am oberen Teile Fiedern, am unteren Rhizoiden ausbilden, konstatieren. Unterschiede zwischen Spitze und Basis zeigen auch Algenfäden, deren Basalzellen Rhizoiden entwickeln (*Oedogonium*). Ein polarer Gegensatz ist auch bei *Cladophora* vorhanden, deren isolierte Zellen nach MIEHE<sup>1)</sup> Rhizoiden austreiben. An der dem Rhizoid entgegengesetzten Seite wächst die Zelle zu einem Faden aus. Stiele von Hutpilzen regenerieren am oberen Teil intensiver als am unteren.

Bei *Bryopsis muscosa*<sup>2)</sup> können an Stelle des abgetrennten oder anderen Wachstumsverhältnissen ausgesetzten Sproßteiles Rhizoiden zur Entwicklung gelangen und umgekehrt, es bildet sich für ein an einer bestimmten Stelle normalerweise auftretendes Organ ein sonst einer anderen Partie der Pflanze zukommendes Organ (Hetermorphose), dies hängt von den Lichtverhältnissen ab, denen die beiden Algenenden ausgesetzt sind. Bei gleicher, auf beide Zellpole einwirkender Lichtintensität ist stets eine Bevorzugung der Sproßregeneration am apikalen Pole feststellbar [WINKLER<sup>3)</sup>]. Bei *Dasycladus clavaeformis* kann ebenfalls Heteromorphose, Auftreten eines Sproßteiles an Stelle von Rhizoiden, durch das Licht hervorgerufen werden [WULFF<sup>4)</sup>].

Auch an anderen Algen wurde Umwandlung von Rhizoiden in grüne Teile (*Oedocladium protonema*, *Derbesia Lamourouxii*) und von Sproßspitzen in Rhizoiden (*Derbesia*) durch Veränderung der Lichtwirkung von STAHL<sup>5)</sup> und WINKLER<sup>6)</sup> beobachtet. Wie bei diesen Algen durch das Licht, kann es bei *Basidiobolus ranarum* durch bestimmte Ernährungsverhältnisse zu einer Umkehrung der Polarität kommen (RACIBORSKI). Einseitige Einwirkung des Lichtes führt bei *Coprinus* zur Entstehung von Neubildungen auf der dunklen Seite.

Durch das Licht kann also bei manchen Algen und Pilzen der Ort der Wiederherstellung oder an diesem die Qualität des Regenerates beeinflußt werden. Ebenso aber kann sich an solchen unverletzten niederen Pflanzen durch Einwirkung von Licht oder chemischen Stoffen ein Organ in ein anderes umbilden. Auch durch andere Faktoren ist es gelungen, Organe an bestimmten Teilen der Zelle oder des Thallus zur Entwicklung zu bringen. So können durch Druck-

<sup>1)</sup> MIEHE, H.: Wachstum, Regeneration und Polarität isolierter Zellen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 23, S. 257. 1905.

<sup>2)</sup> NOLL, F.: Über den Einfluß der Lage auf die morphologische Ausbildung einiger *Siphoneen*. Arb. a. d. botan. Inst. in Würzburg Bd. 3, S. 466. Leipzig 1888.

<sup>3)</sup> WINKLER, H.: Über Polarität, Regeneration und Heteromorphose bei *Bryopsis*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 35, S. 449. 1900.

<sup>4)</sup> WULFF, E.: Über Heteromorphose bei *Dasycladus clavaeformis*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 28, S. 264. 1910.

<sup>5)</sup> STAHL, E.: *Oedocladium protonema*, eine neue *Oedogoniaceen*-Gattung. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 23, S. 339. 1892.

<sup>6)</sup> WINKLER, H.: Über Polarität, Regeneration und Heteromorphose bei *Bryopsis*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 35, S. 467. 1900.

wirkung an Fruchthyphen von *Phycomyces nitens* Hyphenverzweigungen an bestimmten Stellen [KÖHLER<sup>1)</sup>] und durch Kontaktwirkung an Algen lokale Rhizoidbildungen [BORGE<sup>2)</sup>] entstehen. Nach NOLL<sup>3)</sup> entwickeln sich an bogenförmig gekrümmten Pilzhyphen die seitlichen Abzweigungen stets oder vorzugsweise auf der konvexen Seite. Bei *Spirogyra* bildet sich, wenn die normale Weiterentwicklung der Längsachse durch Eingipsen verhindert wird, durch Auswachsen einer Seitenwandung ein neuer Faden senkrecht auf die ursprüngliche Wachstumsrichtung.

Während manche Algen und Pilze, bei denen der Ort und die Art der Neubildung jederzeit durch bestimmte Eingriffe abgeändert werden kann, soviel man weiß, keine ausgesprochene Polarität besitzen, also apolar sind, ist bei anderen niederen Organismen (*Spirogyra*) mit einer gewissen polaren Ausbildung, welche aber durch äußere Einwirkungen in eine andere Richtung gelenkt werden kann, eine labile Polarität vorhanden.

Eine erbliche, inhärente Polarität ist bei den niedrigsten einzelligen pflanzlichen Organismen nicht feststellbar, doch scheint bei Zellkomplexen (Algenfäden) die einmal induzierte Polarität mehr oder weniger energisch festgehalten zu werden (*Spirogyra*), und in manchen Fällen müßte erst konstatiert werden, ob eine noch beeinflussbare Polarität vorliegt (*Cladophora*).

Obzwar manche Algen, Moose und Farne polar ausgebildet sind, so konnte doch auf experimentellem Wege gezeigt werden, daß die der Vermehrung dienenden Zellen von *Fucus*<sup>4)</sup>, *Cystosira*<sup>5)</sup> und *Equisetum* apolar sind und bei ihnen der Ort der Entstehung von Rhizoiden und Sprossen fixiert werden kann. Versuche STAHL<sup>6)</sup> mit *Equisetum limosum* und *Equisetum variegatum* haben ergeben, daß die Orientierung der ersten Scheidewand, durch die eine Lokalisierung der Prothallium- und Rhizoidbildung zustande kommt, in der Spore durch das Licht erfolgt. Befruchtete *Fucoseier*, in deren Nähe sich ein lebendes Thallusstück dieser Alge befindet, bilden ein Rhizoid auf der dem Algenstück zugekehrten Seite aus, hier handelt es sich um chemische Einwirkungen (KNIEP). Von besonderem Interesse für unsere Frage sind aber die Versuche über die Wirkung des Lichtes auf *Fucoseier*. Bei diesen kommen Unterschiede in der Verteilung des Lichtes erst einige Zeit nach der Befruchtung in der Rhizoidbildung zum Ausdruck, bald darauf ist durch eine Veränderung der Lichtverhältnisse noch eine Verschiebung des Ortes der Rhizoidanlage möglich, später aber ist die Polarität schon so fixiert, daß eine Abänderung nicht mehr möglich ist. Es wird also hier von der Zelle die induzierte Polarität festgehalten und die Bildung von Basis und Spitze durch innere Ursachen bestimmt.

1) KÖHLER, P.: Beiträge zur Kenntnis der Reproduktions- und Regenerationsvorgänge bei Pilzen und der Bedingungen des Absterbens mycelialer Zellen von *Aspergillus niger*. Flora oder allg. botan. Zeitung Bd. 97, S. 216. 1907.

2) BORGE: Über die Rhizoidbildung bei einigen fadenförmigen *Chlorophyceen*. Dissert. Upsala 1894.

3) NOLL, F.: Über den bestimmenden Einfluß von Wurzelkrümmungen auf Entstehung und Anordnung der Seitenwurzeln. Landw. Jahrb. Bd. 29, S. 361. 1900.

4) ROSENVINGE, K.: Influence des agents extérieurs sur l'organisation polaire et dorsiventrale des plantes. Rev. gén. de botan. Bd. 1. 1889. — KÜSTER, E.: Normale und abnorme Keimungen bei *Fucus*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 24, S. 522. 1906. — KNIEP, H.: Beiträge zur Keimungsphysiologie und Biologie von *Fucus*. Jahrb. f. wiss. Botan. Bd. 44, S. 635. 1907. — NIENBURG, W.: Die Keimungsrichtung von *Fucoseiern* und die Theorie der Lichtperzeption. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 11. 1922.

5) WINKLER, H.: Über den Einfluß äußerer Faktoren auf die Teilung der Eier von *Cystosira barbata*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 18, S. 297. 1900.

6) STAHL, E.: Einfluß der Beleuchtungsrichtung auf die Teilung der *Equisetum*sporen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 3, S. 334. 1885.

Bei höheren Pflanzen läßt sich, je nachdem ob es sich um Organe mit unbegrenztem oder begrenztem Wachstum handelt, ein Unterschied in der polaren Ausbildung regenerierender Teile feststellen. An verletzten Hauptachsen und auch an Seitenzweigen entstehen Sprosse am apikalen, Wurzeln am basalen Ende, während an Wurzeln die Polarität umgekehrt zum Ausdruck kommt, also Sproßbildung am oberen, Wurzelbildung am unteren Pol. Die dem apikalen Pole von Zweigstücken (Stecklingen) am nächsten gelegenen Sprosse sind die längsten, ihre Größe nimmt gegen die Basis zu ab, während Seitenwurzeln an

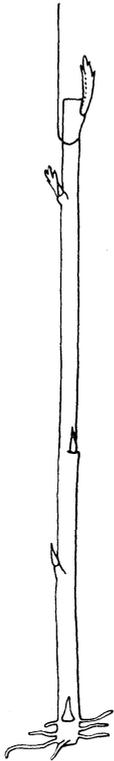


Abb. 425. Stück eines Weidenzweiges senkrecht in einem Glasgefäße aufgehängt. Am apikalen Ende haben sich Sprosse, am basalen Wurzeln entwickelt.

(Nach VÖCHTING.)

Größe zunehmen, je mehr sie sich dem basalen Wurzelende nähern (Abb. 425). Das sich an der Schnittfläche der Zweigstücke bildende meristematische Gewebe, der Callus, ist am zenitwärts gerichteten Pole viel stärker entwickelt als am erdwärts orientierten (*Populus, Alnus*), und an Hypokotylstücken mancher Pflanzen entsteht der Callus nur an der basalen Schnittfläche [FREUND<sup>1</sup>].

Diese Polarität kommt auch deutlich zum Vorschein, wenn man, wie dies zuerst HANSTEIN gezeigt hat, die Rinde an Zweigen ringsherum entfernt, so daß es zu einer Unterbrechung der Leitungsbahnen kommt. Es werden dadurch polare Einheiten geschaffen, und zwar immer eine mehr, als Ringwunden angebracht wurden. Am oberen Wundende, das die Basis der neuen Einheit bildet, entstehen Wurzeln am unteren Sprosse (Abb. 426). Daß hierbei die Unterbrechung der Leitungsbahnen für die polare Entwicklung der Organe maßgebend ist, geht daraus hervor, daß Pflanzen mit markständigen Siebröhren (*Solanaceen*) einen solchen Zusammenhang zwischen Ringe-



Abb. 426. In einem Glasgefäß normal aufgehängtes Stück eines Weidenzweiges. Zwischen a und b in der Mitte des Zweiges wurde das Rindengewebe durch Ringelung entfernt. Am oberen Teile des Zweiges Sproßentwicklung am apikalen Pole, Wurzelbildung oberhalb der geringelten Stelle. Am unteren Zweigstück Sproßbildung an dem unteren Wundrande, Wurzelentwicklung am basalen Pole. (Nach VÖCHTING.)

lung und Polarität nicht wahrnehmen lassen. Die Verkleinerung der isolierten Stengelstücke kann weitgetrieben werden, ohne daß die Reproduktionsfähigkeit eingebüßt wird, wie dies z. B. RECHINGER<sup>2</sup>) an Querstücken von *Cochlearia Armoracia* gezeigt hat.

<sup>1</sup>) FREUND, Y.: Untersuchungen über Polarität bei Pflanzen. Flora oder allg. botan. Zeitung N. F. Bd. I. 1910, S. 290.

<sup>2</sup>) RECHINGER, K.: Untersuchungen über die Grenzen der Teilbarkeit im Pflanzenreiche. Verhandl. d. zool.-botan. Ges. Wien 1893, S. 310.

Die dorsiventrale ungleichmäßige Ausbildung mancher Seitenzweige (transversale Polarität), wie die der Coniferen, ist so lange vorhanden, als die Spitze der Hauptachse funktionsfähig ist. Wird eine solche Sproßspitze abgeschnitten und übernimmt ein Seitenzweig die Rolle der Hauptachse, so wird dieser radiär. Die Dorsiventralität mancher Seitenzweige ist aber so befestigt, daß sich die bewurzelten, weiter wachsenden Stecklinge dorsiventral weiter entwickeln [*Araucaria*, VÖCHTING<sup>1</sup>].

An Organen mit begrenztem Wachstum ist die Polarität gewöhnlich nicht vorhanden, so erfolgt die Neubildung von Sprossen und Wurzeln an Blättern meist an der Basis, kann aber auch an einem anderen Teile der Blattspreite entstehen. An manchen Blättern ist aber eine deutliche polare Ausbildung der Regenerate feststellbar, so z. B. die Entwicklung von Adventivsprossen bei

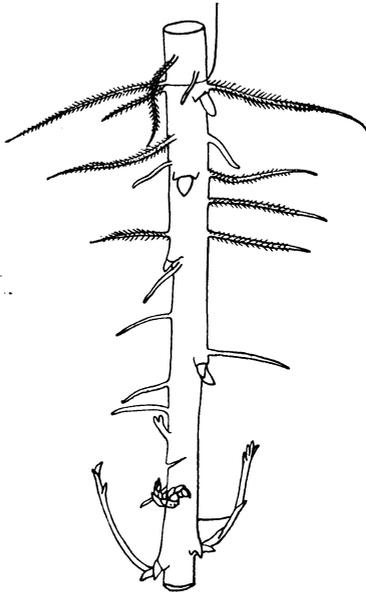


Abb. 427. Verkehrt aufgehängtes Stück eines Weidenzweiges. Polare Entwicklung von Sprossen und Wurzeln. (Nach VÖCHTING.)

*Begonia discolor* nur an der Blattbasis, die polare Orientierung der Ersatzbündel an *Begoniablättern* mit verletzten Rippen, Auftreten von Wurzeln und Sprossen an Blättern von *Crassula multicava*<sup>2</sup>) mit mehrfach durchtrenntem Hauptnerv, am mittleren oder an dem der Blattspitze zunächstliegenden Einschnitte, Entstehung von Sprossen oberhalb der Wundfläche, von Wurzeln ringsum dieselbe bei Blättern von *Begonia Rex* und Kötyledonen von *Cucumis*.

Während also die meisten Blätter nicht polarisiert sind und auch an manchen Pollenkörnern mit mehreren für das Austreiben der Pollenschläuche vorgebildeten Stellen der Exine eine bestimmte Polarität nicht zu beobachten ist, kommt dieselbe an allen anderen Organen höherer Pflanzen stets deutlich zum Ausdruck, sie ist hier eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz [FITTING<sup>3</sup>], sie ist inhärent, erblich fixiert (VÖCHTING).

Wie wir gesehen haben, können äußere Faktoren an niederen Pflanzen die Qualität und den Ort der zur Entwicklung gelangenden Organe beeinflussen wie bei *Bryopsis*

oder bei *Caulerpa*, wo die Chlorophyllkörner, welche durch die Plasmaströmung fortbewegt werden, und die in der Fieder-, Stengel- und Rhizoidpartie der Zelle verschieden verteilt sind, durch veränderte Belichtung eine andere Lokalisierung erfahren können, welche Verteilung vielleicht zur Ausbildung bestimmt geformter Organe führt [WINKLER<sup>4</sup>]. Die Polarität höherer Pflanzen ist aber nicht umkehrbar, obzwar sie sich auch in manchen Fällen bis zu einem

<sup>1</sup>) VÖCHTING, H.: Über die Regeneration der *Araucaria excelsa*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 40, S. 144. 1904.

<sup>2</sup>) FIGDOR, W.: Zur Kenntnis des Regenerationsvermögens von *Crassula multicava* Lem. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 36, S. 241. 1918.

<sup>3</sup>) FITTING, H.: Referat über P. KRETZSCHMAR: Über Entstehung und Ausbreitung der Plasmaströmung infolge von Wundreiz. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 39. 1903; Bot. Zeitung Bd. 61, S. 361. 1903.

<sup>4</sup>) WINKLER, H.: Über Polarität, Regeneration und Heteromorphose bei *Bryopsis*. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 35. 1900.

gewissen Grade beeinflussen läßt, so daß eine Umkehrung vorgetäuscht werden kann (Abb. 427).

Durch welche Faktoren die bisher beobachteten Umwandlungen von Wurzeln und Sprossen bei *Neottia nidus avis* (IRMISCH), *Anthurium longifolium* (GOEBEL) und *Rumex acetosella* (BEYRINCK) und von Stammknospen in Wurzeln bei *Rumex acetosella* und die Änderung der Polarität der Rhizome von *Yucca*, wenn sie zu negativgeotropischen Sprossen werden, zustande kommen können, ist noch nicht festgestellt worden.

Bei der Modifikation der Polarität oder bei der vorgetäuschten Umkehrung können aber innere und äußere Faktoren mitwirken. Die innere Disposition zur Ausbildung gewisser Organe kann dazu führen, daß sich diese nur an den bevorzugten Stellen entwickeln, wie dies z. B. bei vielen Pflanzen der Fall ist, wo die Wurzeln hauptsächlich an den Knoten entstehen. Versuche VÖCHTINGS<sup>1)</sup> mit Zweigstücken von Weidenarten lehren, daß der Ort und die Zahl der neugebildeten Organe je nach dem Alter der verwundeten Pflanzenteile und je nach der Jahreszeit, in der sie zum Experiment herangezogen werden, variieren können. Oft treibt an einem Sproßstück die kräftigere Knospe früher aus als die anderen, auch wenn sie vom apikalen Pole weiter als diese entfernt ist.

Von den äußeren Faktoren führen diejenigen, welche für die Entwicklung eines Organs besonders erforderlich sind, zu dessen Entfaltung, während die Pflanzenteile, welche andere wirksame Bedingungen benötigen, sich dann gar nicht oder nur in geringerem Ausmaße ausbilden. So führt einseitige Belichtung zum Austreiben von Sprossen auf der dem Licht zugekehrten, zur Wurzelbildung auf der beschatteten Seite. Wurzeln entstehen an den feuchtgehaltenen, Sprosse an den trockenen Partien einer restituierenden Pflanze, und durch eine lokalisierte Wasserzufuhr können auch Verschiebungen der Polaritätserscheinungen zustande kommen. An schwach transpirierenden Wundstellen bildet sich Callus-, an stark transpirierenden Korkgewebe. Die Wurzelbildung kann nach VÖCHTING und KÜSTER durch Sauerstoff beeinflußt werden, und aus Versuchen KÜSTERS<sup>2)</sup> geht hervor, daß die Polaritätsphänomene auch durch die Zentrifugalkraft eine Änderung erfahren können. Die Wirkung der Schwerkraft ist an geneigten oder horizontal gestellten Zweigstücken zu ersehen, indem Sprosse auf der oberen, Wurzeln auf der unteren Seite austreiben. An gekrümmten Stecklingen stehen die Wurzeln hauptsächlich oder ausschließlich auf den tieferen, die Sprosse auf den höheren Stellen der Krüm-

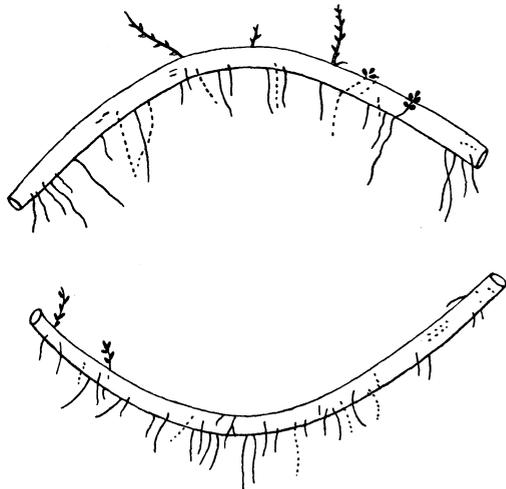


Abb. 428. Wurzel- und Sproßbildung an gekrümmten Weidenzweigen. (Nach KARZEL und PORTHEIM.)

<sup>1)</sup> VÖCHTING, H.: Über Regeneration und Polarität bei höheren Pflanzen. Botan. Zeitung 1906, S. 101.

<sup>2)</sup> KÜSTER, E.: Beiträge zur Kenntnis der Wurzel- und Sproßbildung an Stecklingen. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 40, S. 279. 1904.

mung<sup>1)</sup> (Abb. 428). Eine Verschiebung des Ortes, an dem das Regenerat entsteht, kann auch durch mechanische Einwirkung erfolgen, wie WINKLER<sup>2)</sup> durch Eingipsen am Blattstiel von *Cyclamen persicum* gezeigt hat.

Alle diese Faktoren können bei den Pflanzen die Polarität eventuell verdecken, eine Umkehrung durch dieselben ist aber bisher nicht gelungen. Die polare Anordnung ist auf innere, uns bisher unbekannte Ursachen zurückzuführen. Sie tritt an jedem einzelnen Teilstücke eines Pflanzenorgans auf, jede beliebige Partie des Organs ist also zur Entwicklung von Sprossen und Wurzeln befähigt und kann zum Sproß- und Wurzelpol werden. Dies zeigt sich auch bei den Ringelungsversuchen. Hier bestimmt die Unterbrechung der Leitungsbahnen, wie sonst die völlige Durchtrennung des Pflanzenteiles, die Örtlichkeit, wo Sprosse und Wurzeln entstehen.

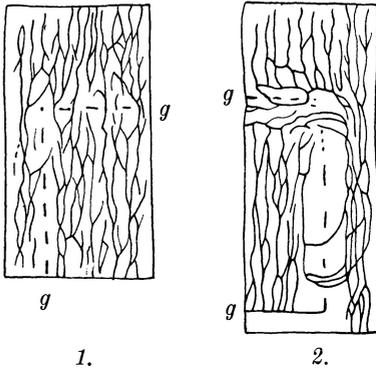


Abb. 429. Der Wurzel von *Beta vulgaris* entnommene und wieder eingesetzte Gewebestücke. 1. Tangentialschnitt aus der Verwachsungsregion eines normal eingefügten Gewebestückes. Dieses nur in seinem oberen linken Teile gezeichnet. Die Grenzen, *gg*, durch die Unterbrechung angedeutet. Die Längslinien geben den Verlauf der Gefäßbündel an. 2. Gefäßbündelverlauf an der Grenze eines longitudinal verkehrt eingesetzten Gewebestückes. Die Verbindungsstränge hauptsächlich auf der Längsseite. Die einzelnen Bündel verlaufen stets bogenförmig. Der eine Schenkel des Bogens gehört dem Mutterboden, der andere dem Einschluß an. (Nach VÖCHTING.)

Die inverse Lage von Sproßstücken hat keinen Einfluß auf ihre Polarisierung. Die Polarität äußert sich bei ihnen, ebenso wie an Zweigen von Hängebäumen, deren Sproßspitze normalerweise nach unten gerichtet ist, in der den aufwärtswachsenden Organen zukommenden Art.

Wie energisch die Polarität festgehalten wird, lehren Umkehrungsversuche, bei denen Stecklinge in umgekehrter Lage kultiviert wurden. Es gelingt nicht selten, durch die im Boden vorhandenen für die Wurzelbildung günstigen Verhältnisse die Stecklinge zur Bewurzelung zu bringen und durch die die Sproßentwicklung fördernden Faktoren am basalen Pole oder in dessen Nähe Sprosse zu erzielen. In vielen Fällen kommt aber die polare Tendenz weiter zum Ausdruck, indem am Sproßpole immer wieder Sprosse austreiben, die entfernt werden müssen. Aus Versuchen VÖCHTINGS<sup>3)</sup>, STRASBURGERS<sup>4)</sup> und BERTHOLDS<sup>5)</sup> mit Weidenzweigen, KNYS<sup>6)</sup> mit *Ampelopsis hederacea* und *Hedera Helix*, BERTHOLDS mit *Tradescantia*

*viridis* und VÖCHTINGS mit *Boussingaultia baselloides* mit *Rhipsalis paradoxa* geht hervor, daß sich solche Stecklinge mit Sprossen an der basalen und Wurzeln an der apikalen Region wohl durch kürzere oder längere Zeit weiter

<sup>1)</sup> KARZEL, R. u. L. v. PORTHEIM: Beobachtungen über Wurzel- und Sproßbildung an gekrümmten Pflanzenorganen. Oesterr. botan. Zeitschr. 1909, Nr. 9.

<sup>2)</sup> WINKLER, H.: Über die Regeneration der Blattspreite bei einigen *Cyclamen*-Arten. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 20. 1902.

<sup>3)</sup> VÖCHTING, H.: Über Regeneration und Polarität bei höheren Pflanzen. Botan. Zeitung 1906, S. 235.

<sup>4)</sup> STRASBURGER, E.: Über den Bau und die Verrichtungen der Leitungsbahnen in den Pflanzen, S. 941. Jena 1891.

<sup>5)</sup> BERTHOLD: Untersuchungen zur Physiologie der pflanzlichen Organisation. II. Teil. S. 26. 1904.

<sup>6)</sup> KNY, L.: Umkehrversuche mit *Ampelopsis quinquefolia* und *Hedera Helix*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 7, S. 201. 1889.

entwickeln können; schließlich gehen sie aber zugrunde, während die aus normal eingepflanzten Stengelstücken regenerierten Pflanzen weiter wachsen. Die ursprüngliche Polarität blieb überall, selbst nach Jahren, erhalten. Durch die unnatürliche Lage der Sprosse und Wurzeln kam es innerhalb der Gewebe des Stecklings zu Störungen, welche zu Geschwulstbildungen führten. Wenn die Zellen in diesen Geschwülsten die natürliche Polarisierung und den normalen Anschluß an die Gefäße wiedererlangen können, bleibt die Pflanze erhalten. Ähnliches fand VÖCHTING, als er aus Runkelrüben entnommene würfelförmige Stücke ausschnitt und nachher wieder einsetzte, um sie zur Verwachsung zu bringen. Nur wenn die Stücke in der ursprünglichen Lage eingefügt wurden, so daß sich der Sproßpol an den Wurzelpol anschloß, also ungleichartige Pole aneinanderstießen, kam es zu einer normalen Verwachsung. Verkehrt eingesetzte, ausgeschnittene Stücke verwachsen nicht, oder es traten krankhafte Erscheinungen auf, bis es den neuentstandenen Leitbündeln gelungen war, sich den Gefäßen der Runkelrübe in einer der ursprünglichen Polarität entsprechenden Weise anzulegen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch erzielt, wenn Rindenringe oder ausgeschnittene Knospen verkehrt wieder eingefügt wurden [*Cydonia japonica*, *Syringa vulgaris*, *Salix*.<sup>1)</sup>]. (Abb. 429 u. 430.)

Daß meristematische Zellen eines Callusgewebes bereits polarisiert sind, hat SIMON<sup>2)</sup> gezeigt. Callusgebilde vom basalen und apikalen Pol von *Populus*-Zweigstücken verwachsen leicht miteinander, die Verbindung wird durch Leitbündel hergestellt; werden hingegen Calluswucherungen von gleichnamigen Polen vereinigt, so kommt es entweder zu keiner oder nur zu einer losen Verwachsung, Leitbündel entstehen in diesem Falle nicht.

Die von VÖCHTING zuerst auf experimentellem Wege festgestellte Tatsache, daß zwei durchtrennte Pflanzenteile nur dann in normaler Weise verwachsen können, wenn sie in der ursprünglichen Lage wieder zusammengebracht werden und der Befund, daß sich bei der „echten wahren Verwachsung“<sup>3)</sup> von den beiden Wundflächen aus Callusgewebe bildet, aus dem dann eine die beiden getrennten Cambien verbindende Brücke entsteht, und daß nun von diesem einheitlichen Cambium aus eine Ergänzung der verletzten Gewebe erfolgt, sind von besonderer Wichtigkeit bei dem Zustandekommen der Transplantationen bei Pflanzen.

<sup>1)</sup> VÖCHTING, H.: Über Transplantation am Pflanzenkörper. Nachr. v. d. kg. Ges. d. Wiss. u. d. Georg Augusts-Universität zu Göttingen 1889, S. 389.

<sup>2)</sup> SIMON, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Differenzierungsvorgänge im Callusgewebe von Holzgewächsen. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 45, S. 351. 1908.

<sup>3)</sup> FIGDOR, W.: Experimentelle und histologische Studien über die Erscheinung der Verwachsung im Pflanzenreiche. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. I, Bd. 100. 1891.

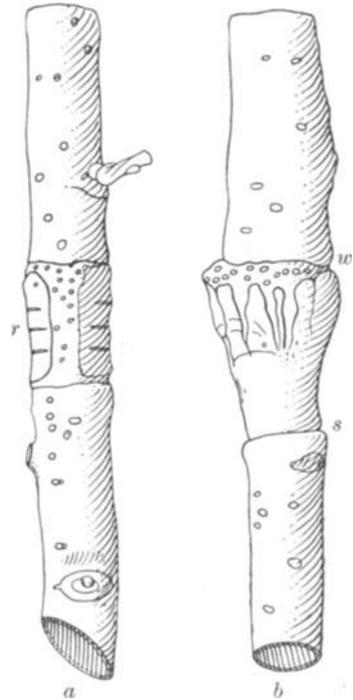


Abb. 430. *Cydonia japonica*.  
a) Zweig mit aufrecht eingesetztem Rindenringe r, b) Zweig mit verkehrt eingesetztem Rindenringe, w Wurzelpole, s Sproßpole.  
(Nach VÖCHTING.)

### Transplantation.

Unter Transplantation versteht man die auf künstlichem Wege herbeigeführte Wiedervereinigung zweier Pflanzenorgane, bei der die beiden Teile zu einem einheitlichen Ganzen verwachsen<sup>1)</sup>. Der übertragene Pflanzenteil wird als Reis (Edelreis), der Teil, dem das Reis aufgesetzt wird, als Unterlage (Wildling) bezeichnet.

Die Übertragung der Pfropfreiser auf die Unterlage kann in verschiedener Weise erfolgen. NOISETTE hat vor ca. 100 Jahren 137 Veredelungsmethoden aufgezählt. Alle diese Methoden lassen sich in drei große Gruppen zusammenfassen.

1. *Ablaktierung*: Das Reis wird zunächst nicht von der Mutterpflanze entfernt, es bleibt so lange an dieser, bis eine Verwachsung mit einem Zweige des eigenen oder eines anderen Individuums erfolgt ist. Diese Veredelungsart ist wohl der Natur abgelauscht; man kann in dichteren Baumbeständen die Verwachsung zweier Äste beobachten, die dadurch zustande kommt, daß diese durch den Wind gegeneinander gestoßen an der Stelle, wo die Rinde abgescheuert ist, verwachsen.

2. *Kopulierung*: Das Reis besteht aus einem Zweigstücke mit mehreren, mindestens aber mit einer Knospe.

3. *Okulierung*: Es wird nur eine Knospe (Auge) mit einem Holz- oder Rindenstückchen (Schildchen) in einem T-förmigen Einschnitt der Rinde der Unterlage eingefügt.

Transplantieren lassen sich Gewebestücke, Organanlagen, Knospen, knospentragende Zweige und kospenlose Pflanzenteile, und zwar nicht nur an ihren normalen Entwicklungsort, sondern auf die verschiedensten Partien der Pflanze. Zweige können auf Zweige, Stämme und Wurzeln veredelt werden. Bei der Runkelrübe ist die Übertragung von Nebenwurzeln auf irgendeinen Teil der Hauptwurzel, von Wurzelstücken auf den Stengel, von Blättern auf die Wurzel und einer ganzen Pflanze auf den Blattstiel gelungen. Auf Stengel von *Heterocentron* ist die Pfropfung von Blättern und Blattstücken möglich. WINKLER<sup>2)</sup> erwähnt, daß KNIGHT beim Wein die Übertragung junger Weinsprosse auf Blattstiele glückte und daß CARRIÈRE die Entwicklung eines Orangenblattstieles, auf den ein Zweig aufgepfropft worden war, zu einem Stamme beobachtete. Von Endosperm befreite, isolierte Embryonen von *Secale cereale*, *Triticum vulgare*, *Hordeum vulgare* und *Avena sativa*, welche STINGL<sup>3)</sup> auf das Endosperm der artfremden oder artgleichen Getreidekörner übertrug, konnten die Reservestoffe verwerten und entwickelten sich gut, obzwar im allgemeinen nicht so wie die aus normalen Samen kultivierten. Aus alledem geht hervor, daß den einzelnen Pflanzenteilen eine gewisse, von den anderen Organen unabhängige Entwicklungsmöglichkeit zukommt.

Während an Coniferen und Dikotyledonen Pfropfungen mehr oder weniger leicht gelingen, wurden dauernde Verwachsungen an Monokotyledonen bisher

<sup>1)</sup> Über Pfropfversuche an *Siphoneen* und an höheren Pilzen siehe NOLL: Pfropf- und Verwachsungsversuche an *Siphoneen*. Sitzungsber. d. niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn 1897, S. 124 und J. R. WEIR: Untersuchungen über die Gattung *Coprinus*. Flora oder allg. botan. Zeitung, N. F. Bd. 3, S. 263. 1911.

<sup>2)</sup> WINKLER, H.: Über die Umwandlung des Blattstieles zum Stengel. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 45. 1907.

<sup>3)</sup> STINGL, G.: Experimentelle Studien über die Ernährung von pflanzlichen Embryonen. Flora oder allg. botan. Zeitung Bd. 97, S. 308. 1907.

nicht erreicht<sup>1)</sup>. Eine erfolgreiche Verwachsung kommt auch an den ersterwähnten Gruppen, nur bei derselben Art, bei verwandten Arten und bei einzelnen Gattungen derselben Familie zustande. Über die bisher geglückten Veredelungen gibt die Zusammenstellung in MOLISCHS<sup>2)</sup> „Pflanzenphysiologie als Theorie der Gärtnerei“ Aufschluß. Nicht immer ist der Grad der systematischen Verwandtschaft für die Transplantationsfähigkeit maßgebend: so verwachsen Apfel und Birne schlecht, Birne und Quitte gut, *Solanum tuberosum* entwickelt sich auf *Datura* und *Physalis* besser als auf einigen anderen *Solaneen*-Arten. Während *Peireskia aculeata* fast für alle *Cacteen*-Gattungen als Unterlage verwendet werden kann, sind andere *Peireskia*-Arten hierzu nicht befähigt. Auch mit der geschlechtlichen Affinität geht die Pfropfungsmöglichkeit nicht immer parallel, z. B. bei *Solaneen*-Gattungen, die sich nicht bastardieren lassen, bei denen aber Pfropfungen leicht erzielbar sind.

Die Gründe, weshalb bei naheverwandten Pflanzen das Pfropfen manchmal nicht gelingt, sind unbekannt. Es scheint, daß dieses Versagen mitunter auf zu großen habituellen Unterschieden der beiden zu pfropfenden Pflanzen beruht, wie bei der Vereinigung von Land- und Wasserpflanzen; andererseits bilden solche habituelle Verschiedenheiten oft kein Hindernis wie bei kräutigen und holzigen, bei ein- und mehrjährigen Gewächsen. Verbindungen zweier Pflanzen, welche zu einer Pfropfsymbiose führen, werden von VÖCHTING als harmonische, solche, die nur schwer oder gar nicht erreichbar sind, als disharmonische bezeichnet. Die Unfähigkeit zur dauernden Vereinigung zweier Pflanzen kann in manchen Fällen durch Zwischenpfropfung überwunden werden, indem ein Organ einer dritten Pflanze, die sich mit dem Reis und der Unterlage zur Verwachsung bringen läßt, dazwischengeschaltet wird.

Die Pfropfung des Reises auf das gleiche oder auf ein Individuum derselben Art hat gar keinen Einfluß auf die beiden Komponenten der Pfropfsymbiose; es kommt zur Wiederherstellung der Wechselbeziehungen, wie sie normalerweise zwischen dem abgeschnittenen Sproßteile und der Unterlage bestanden. Eine solche Beeinflussung kann aber eintreten, wenn verschiedene Pflanzenarten aufeinander gepfropft werden, wenn also Pflanzen, bei denen wohl hauptsächlich die Ernährungsverhältnisse verschieden sind, wie sie z. B. durch eine ungleiche Ausbildung der Leitungsbahnen der beiden Symbionten zustande kommen können, zusammengebracht werden. Später kann evtl. eine solche Ungleichmäßigkeit wieder mehr oder weniger ausgeglichen werden, z. B. durch eine durch stärkere Wasserzufuhr bedingte Vermehrung der Leitbündel. Sind Unterlage und deren Wurzeln kräftiger als die der Mutterpflanze des Pfropfreises, so kann sich dieses besser und üppiger entwickeln als auf den eigenen Organen und umgekehrt. Besseres Wachstum auf fremder Unterlage zeigen *Physalis* auf *Solanum tuberosum*, *Arabis albida* auf *Brassica oleracea*, *Vitis vinifera* auf amerikanischen reblausfesten Reben. Schwächeres Wachstum hat Pfropfung von Birne auf Quitte, Apfel auf Paradiesapfel, Kirsche auf *Prunus mahaleb* zur Folge. Diese Wachstumshemmung ist oft mit einer Förderung der Blütenentwicklung verbunden, weshalb die so erzielten Zwergbäume in der Obstbaumzucht Verwendung finden. Durch die Veredlung von Apfel auf *Malus paradisiaca* wird aber die Lebensdauer des Pfropfreises auf ca. ein Achtel der normalen Lebensdauer des Apfelbaumes herabgesetzt. Hingegen kann das Leben durch Transplantation auch verlängert werden, wie bei Übertragung von Reisern einjähriger Pflanzen

<sup>1)</sup> SCHUBERT, O.: Bedingungen zur Stecklingsbildung und Pfropfung von Monokotylen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref., Bd. 38, S. 309, 428. 1913.

<sup>2)</sup> MOLISCH, H.: Pflanzenphysiologie als Theorie der Gärtnerei. S. 242. Jena 1922.

auf Unterlagen mehrjähriger Gewächse. Auch die Qualität der aus einer Knospe zur Entwicklung gelangenden Organe ist durch das Alter resp. den Entwicklungszustand, in dem sich die Unterlage befindet, beeinflussbar. Die Knospe von der Infloreszenzbasis einer zweijährigen Rübe bildet, auf eine einjährige Rübe transplantiert, Laubsprosse, auf einer zweijährigen Blütenstände aus. Auf Größe und Geschmack von Früchten kann die Unterlage von Einfluß sein. Verschieden geformte und gefärbte Kürbisfrüchte verwachsen, aufeinander gepfropft, unter Beibehaltung ihrer Eigenschaften (GAILLARD). Eine infektiöse Erkrankung, die infektiöse Panachure, kann, wie insbesondere an *Abutilon Thompsoni* konstatiert wurde, sowohl durch das Pfropfreis als auch durch die Unterlage übertragen werden. Die Krankheit ist, wie BAUR<sup>1)</sup> nachgewiesen hat, heilbar.

Alle auf nichtkrankhaften Einwirkungen beruhenden Beeinflussungen führen bei Pfropfungen bloß zu quantitativen Veränderungen, nie zu dauernden spezifischen Modifikationen<sup>2)</sup>, auch nicht in den Fällen, in denen Alkaloide des Pfropfreises in der Unterlage festgestellt wurden, denn durch Unterbrechung



Abb. 431. Konturen der Blätter: a) von *Solanum nigrum*, b) von *Solanum Lycopersicum*, c) Kontur des Mischblattes der Chimäre. (Nach WINKLER.)

der Symbiose gehen diese neuen Eigenschaften wieder verloren. Es wird daher die Transplantation unter anderem dazu verwendet, um Eigenschaften einer Pflanze dauernd zu erhalten, z. B. die Rasseeigentümlichkeit nicht samenbeständiger Bastarde.

Obzwar die spezifischen Eigenschaften der Komponenten einer Pfropfsymbiose keine Veränderung erfahren, ist es doch gelungen, durch Aufeinanderpfropfen verschiedener Arten Mittelbildungen zu erzielen, welche den Eindruck von Bastarden erwecken, und die daher als Pfropfbastarde oder Pfropfhybride bezeichnet werden. WINKLER<sup>3)</sup> erhielt an Pfropfsymbionten von *Solaneen* nach Durchschneidung der Verwachsungsstelle an der Schnittfläche Adventivsprosse, welche Mittelbildungen der beiden Komponenten darstellen, und die er *Chimären* nannte (Abb. 431).

Diese Zwischenbildungen kommen nicht durch Verschmelzung zweier vegetativer Zellen zustande, sie können nur so entstehen, daß die Zellen des Reises und der Unterlage im Vegetationspunkte der Länge nach voneinander getrennt sind<sup>4)</sup>.

Es entwickeln sich dann Formen, wie sie bei Pfropfungen WINKLERS<sup>3)</sup> von *Solanum nigrum* auf *Solanum Lycopersicum* auftraten, die auf der einen Seite

<sup>1)</sup> BAUR, E.: Weitere Mitteilungen über die infektiöse Chlorose der *Malvaceen* und über einige analoge Erscheinungen bei *Ligustrum* und *Laburnum*. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 24, S. 416. 1906.

<sup>2)</sup> WINKLER, H.: Untersuchungen über Pfropfbastarde. 1. Teil: Die unmittelbare gegenseitige Beeinflussung der Pfropfsymbionten. Jena 1912.

<sup>3)</sup> WINKLER, H.: Über Pfropfbastarde und pflanzliche Chimären. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 25, S. 568. 1907.

<sup>4)</sup> BURGEFF, H. (Untersuchungen über Variabilität, Sexualität und Erbllichkeit bei *Phycomyces nitens* Kunze. Flora oder allg. botan. Zeitung, N. F. Bd. 7, S. 259, 298. 1915) erzielte durch Mischung des Plasmas zweier Sporangienträger von *Phycomyces nitens*, die in ihren Merkmalen Abweichungen zeigten, *Mixochimären*.

die Eigenschaften des schwarzen Nachtschattens, auf der anderen die der Tomate aufwiesen. BAUR<sup>1)</sup> hat diese Chimäre als *Sektorialchimären* bezeichnet. Sind aber die beiden Zellarten im Vegetationspunkte übereinander gelagert, so entstehen *Periklinalchimären* (BAUR), welche echten Bastarden ähnlich sind. *Solanum tubingense* war die erste derartige Periklinalchimäre, die von WINKLER bei seinen Pfropfversuchen mit Tomate auf Nachtschatten beobachtet wurde, es folgten dann noch andere Pfropfhybriden wie *Solanum Koelreuterianum*, *Solanum proteus*, *Solanum Gaertnerianum*<sup>2)</sup>, die alle eine andere Lagerung der Zellschichten ihrer Komponenten gegeneinander im Vegetationspunkte erkennen lassen. Neue Pfropfhybride sind entstanden durch Pfropfungen zwischen *Solanum Lycopersicum* und *Solanum Melongena* und zwischen *Populus canadensis* und *Populus trichocarpa* (Abb. 432 u. 433).

Eine dritte Art von Chimären, die *Hyperchimären*, bei denen die Zellen der beiden Komponenten im Vegetationspunkte mosaikartig verteilt sind, ist als solche nicht existenzfähig. Während der Weiterentwicklung bilden sich aus ihnen die ursprünglichen, zur Pfropfung verwendeten Formen oder die beiden erwähnten Chimärenarten.

Durch die experimentelle Erzeugung von Chimären wurde auch der periklinalchimäre Charakter längstbekannter Zwischenformen aufgeklärt, und zwar von *Cytisus Adami*, bei dem die inneren Gewebsschichten im Vegetationspunkte *Cytisus laburnum*, die äußere *Cytisus purpureus* angehören, und von zwei *Crataego-*

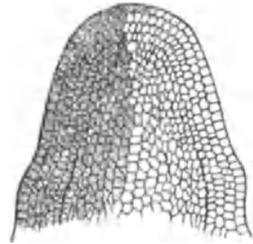


Abb. 432. Vegetationspunkt einer Sektorialchimäre. Dunkel und Hell bedeuten die verschiedenen Gewebe der Eltern. Schematisch. (Nach MOLISCH.)

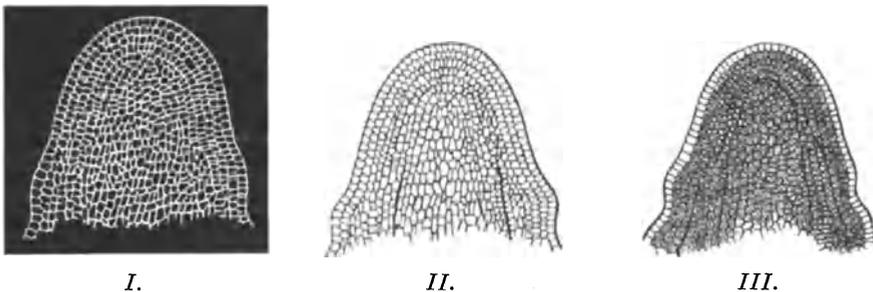


Abb. 433. Vegetationspunkt einer Periklinalchimäre. Vegetationspunkt: I. von *Solanum nigrum*, II. von *Solanum Lycopersicum*, III. von *Solanum tubingense*; hier steckt das *Solanum nigrum*-Gewebe (dunkel) in einer Haut von *Solanum Lycopersicum*-Gewebe (weiß). Schematisch. (Nach MOLISCH.)

*mespilus*-Formen. Die eine *Crataegomespilus-Dardari* besteht aus *Crataegus monogyna* mit zwei peripheren Schichten von *Mespilus germanica*, während bei der zweiten, *Crataegomespilus Asnieresii*, ein Weißdornkern von einer Mispeloberhaut bedeckt ist. Sowohl bei diesen spontan entstandenen als auch bei den

<sup>1)</sup> BAUR, E.: Das Wesen und die Erblichkeitsverhältnisse der „Varietates albomarginatae hort.“ von *Pelargonium zonale*. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 1. 1909. — WINKLER, H.: Die Chimärenforschung als Methode der experimentellen Biologie. Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg 1913.

<sup>2)</sup> WINKLER, H.: Weitere Untersuchungen über Pfropfbastarde. Zeitschr. f. Botanik Bd. 1, S. 315. 1909.

künstlich hervorgerufenen Pfropfhybriden treten Rückschläge in die Stammformen auf.

Zu seiner Erklärung des Zustandekommens der Chimären gelangte BAUR<sup>1)</sup> auf Grund seiner Untersuchungen panachierter *Pelargonium-zonale*-Pflanzen, deren Vegetationspunkt aus grünen und weißen Partien besteht; je nachdem wie diese chlorophyllfreien und chlorophyllhaltigen Teile gegeneinander gelagert sind, können sich nun rein weiße, weißgrüne und nur grüne Blätter entwickeln. WINKLER<sup>2)</sup> hat die Richtigkeit dieser Ansicht nachweisen können, indem er zeigte, daß die Zellkerne der Komponenten des Vegetationspunktes von *Solanum tubingense*, die ihrer Spezies entsprechende Chromosomenzahl besitzen.

Die cytologische Untersuchung der natürlichen und künstlichen Pfropfhybriden hat ergeben, daß trotz der veränderten äußeren Form der anatomische Bau und das Festhalten an den spezifischen Eigentümlichkeiten der Zellen der einzelnen Komponenten unverändert bleibt.

### Wesen der Restitution.

Dieses Festhalten der Spezifität haben wir auch bei den Restitutionsvorgängen konstatieren können. Von der Stelle aus, an der ein Organ in Verlust geraten ist, gelangt, wenn die Pflanze überhaupt restituiert, d. h. die fehlenden Teile wieder zu bilden vermag, im allgemeinen nur ein dem Verlorengegangenen morphologisch gleichwertiges Organ zur Entwicklung. An abgeschnittenen Zweigen werden die fehlenden Wurzeln durch Austreiben vorhandener oder durch Entwicklung von Adventivanlagen ersetzt, während sich am Baumstumpf Sprosse entwickeln. Nur bei einzelligen Pflanzen (*Siphoneen*) sind Fälle von Heteromorphosen bekannt. Bei manchen Pflanzen ist jedes Organ zur Restitution befähigt, während bei anderen die Potenz der einzelnen Teile Regenerate hervorzubringen, eine verschiedene ist. Die leicht restituierenden Lebermoose können aus einzelnen Teilen (Schleimzellen, Rhizoiden) keine neuen Pflänzchen erzeugen.

Zum Zustandekommen der Restitutionsvorgänge sind verschiedene Bedingungen erforderlich. Innere und äußere Faktoren können hierbei eine Rolle spielen. Keimlinge sind zu Wiederbildungen und zur Entwicklung von Adventivknospen befähigter als die ausgewachsenen Pflanzen; überhaupt hängt diese Fähigkeit vom Alter der Versuchspflanze oder des Organs ab, sie ist in den jugendlichen Entwicklungsstadien am stärksten ausgeprägt und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Jugendliche Prothallien von *Polypodiaceen* regenerieren, während ältere dies nicht mehr können.

Wiederbildung der Blattlamina ist nur an den ersten Blättern von *Cyclamen*-Keimpflanzen möglich. Die Primärblätter mancher Pflanzen sind noch restitutionsfähiger als die älteren Blätter (Farne). Aus gelappten Folgeblättern von *Passiflora coerulea* hervorgegangene Sprosse entwickeln früher Folgeblätter als solche, die aus ungeteilten Blättern entstanden sind [WINKLER<sup>3)</sup>]. Zur Erzielung eines Resultates ist auch eine gewisse Größe des isolierten Pflanzenteiles notwendig, die je nach der Spezies variieren kann. Bei seinen Versuchen mit

<sup>1)</sup> BAUR, E.: Das Wesen und die Erblichkeitsverhältnisse der „Varietates albomarginatae hort.“ von *Pelargonium zonale*. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 1. 1909.

<sup>2)</sup> WINKLER, H.: Über Pfropfbastarde. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte Leipzig 1911.

<sup>3)</sup> WINKLER, H.: Über regenerative Sproßbildung an den Ranken, Blättern und Internodien von *Passiflora coerulea* L. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 23, S. 45. 1905.

Keimwurzeln von Erbsen und Mais erzielte KOTTE<sup>1)</sup> an einem Scheibchen von 1 mm Länge sogar noch die Wiederherstellung der Wurzelspitze. Dieser Einfluß der Größe eines Organs hängt wohl mit dem Vorhandensein von Nährstoffen, welche zur Gestaltung von Neubildungen herangezogen werden können, zusammen. Daß das Ergebnis vom Ernährungszustande des isolierten Pflanzenteiles abhängig ist, geht schon daraus hervor, daß sich sonst leicht bewurzelnde Blätter und Sprosse, keine Wurzeln ausbilden, wenn sie stärkefrei, im Dunkeln oder im kohlenstofffreien Raume kultiviert (*Begonia*) werden oder wenn albikate Sprosse (*Pelargonium*) verwendet werden. Aus Blattstecklingen von blühreifen Begonien entstehende Sprosse setzen bald Blüten an, während solche aus Blättern nicht-blühreifer Individuen viel später blühen [SACHS<sup>2)</sup>]. Auch an Blattstecklingen mancher *Gesneriaceen* entstehen früher oder später Adventivsprosse, je nachdem ob sie von der Blütenregion der Pflanze stammen oder nicht. An Blättern, der Pflanze am Ende der Vegetationsperiode entnommen, bilden sich Zwiebelknöllchen (GOEBEL). *Begonia-discolor*-Stecklinge entwickeln im Herbst Knöllchen, sonst Sprosse (WAKKER). Von *Achimenes hirsuta*-Pflanzen, welche 3 Tage lang bei voller Beleuchtung kultiviert und denen die Sproßvegetationspunkte entfernt worden waren, bildeten die meisten Blattstecklinge Sprosse und Wurzeln aus, während die abgeschnittenen Blätter von Pflanzen, die vorher 3 Tage im Dunkeln gehalten und denen Sproßvegetationspunkte belassen wurden, nur Wurzeln zur Entwicklung brachten<sup>3)</sup>.

Die Fähigkeit zu Neubildungen hängt von der inneren Disposition der Pflanze oder ihrer Teile, die je nach ihrem Entwicklungszustand verschieden sein kann, ab.

Dieselben äußeren Faktoren, welche für das normale Wachstum erforderlich sind, spielen auch bei den Restitutionserscheinungen eine Rolle, doch braucht der Grad und die Intensität dieser Bedingungen nicht immer übereinzustimmen.

In der Pflanze ist die Tendenz zur harmonischen Entwicklung stets vorhanden. Diese wird geregelt durch die Wechselbeziehungen der einzelnen Organe und Gewebe, die sich gegenseitig beeinflussen und die Entwicklungsfähigkeit jedes einzelnen Teiles in gewisse Bahnen lenken. Dies tritt deutlich hervor, wenn man einzelne Organe entfernt oder funktionsunfähig macht.

Bei einzelligen Organismen können noch alle Fähigkeiten zur Entfaltung gelangen, während bei Zellverbänden, z. B. Zellfäden, schon die gegenseitige Beeinflussung zum Ausdruck kommt, die sich mit höherer Entwicklung, also mit der größeren Differenzierung und ausgesprochenen funktionellen Spezialisierung steigert. Dementsprechend ist an niederen Pflanzen leichter Regeneration zu erzielen als an höheren, bei denen diese Potenz mit zunehmender Gewebsdifferenzierung abnimmt. Die embryonalen teilungsfähigen Zellen, welche bei höheren Pflanzen als Vegetationspunkte oder Cambien vorhanden sind, sind zu Neubildungen befähigt; sie können aber nur das ersetzen, wozu sie ihre innere Disposition und die Korrelation mit dem übrigen Pflanzenkörper befähigt.

Mitunter können auch in Dauerzustand übergegangene Zellen, welche sich unter normalen Verhältnissen nicht mehr teilen, verjüngt werden, d. h. die Rolle embryonaler Zellen übernehmen und zur Entwicklung von Organen, ja selbst ganzer Pflänzchen, wie diese, führen. Freilich ist uns mit den uns derzeit zu Gebote stehenden Mitteln die Feststellung nicht möglich, ob diese Zellen tat-

<sup>1)</sup> KOTTE, W.: Kulturversuche mit isolierten Wurzelspitzen. Beitr. z. allg. Botanik Bd. 9. 1922.

<sup>2)</sup> SACHS, J.: Stoff und Form der Pflanzenorgane. Gesammelte Abhandlungen über Pflanzenphysiologie Bd. II, S. 115, 1169. 1893.

<sup>3)</sup> DOPOŠČEG-UHLÁR, J.: Studien zur Regeneration und Polarität der Pflanzen. Flora oder allg. botan. Zeitung N. F. Bd. 2, S. 24. 1911.

sächlich schon in den Dauerzustand übergegangen sind oder ob sie sich den embryonalen Charakter gänzlich oder zum Teil noch bewahrt haben.

Bei den Restitutionserscheinungen, die wie alle Wachstumsphänomene durch äußere Faktoren beeinflussbar sind, wird der Ort, die Art und die Zahl der Neubildungen auch durch die durch äußere Faktoren induzierte, erblich fixierte Polarität, welche auch wiederum durch Korrelationen, z. B. Einwirkung des bereits Differenzierten auf das embryonale Gewebe, beeinflusst wird, bestimmt. Die Polarität der niederen Pflanzen ist noch eine labile, bei manchen Algen (*Siphoneen*) noch umkehrbare. Hingegen tritt schon bei einigen Algen und Pilzen der Gegensatz zwischen Spitze und Basis deutlich auf, der mit zunehmender Entwicklungsstufe der Pflanzen immer mehr festgehalten wird. Die Intensität dieser Fixierung geht daraus hervor, daß z. B. *Scorconera*-Wurzeln, die normalerweise Sprosse am basalen Pole bilden, aber diese überall zur Entwicklung bringen können, dazu gezwungen, die Sprosse am apikalen Ende auszubilden, dies erst nach längerer Zeit imstande sind, und daß Umkehrungsversuche, d. h. Kultur von Stecklingen, in verkehrter Lage bisher nicht gelangen.

### Ursachen der Restitution.

Verwundung von Pflanzen oder Pflanzenorganen kann zu Restitutionserscheinungen führen, doch gibt es auch Fälle, bei denen Neubildungen durch Verletzung nicht zur Ausbildung gelangen. Andererseits kann durch Entfernung der wachstumsfähigen Partien an einer Pflanze an anderen Teilen derselben die Bildung von Adventivsprossen und das Austreiben ruhender Anlagen hervorgerufen werden. Dies erzielte GOEBEL durch Abschneiden aller Vegetationspunkte der Versuchspflanzen von *Begonia Rex* und *Bryophyllum*. Dasselbe Resultat erhielt GOEBEL, wenn er die Sproßvegetationspunkte von *Bryophyllum* eingipste, und WINKLER beobachtete Spreitenregeneration an jugendlichen *Cyclamen*-blättern, wenn die Weiterentwicklung der Lamina durch Eingipsen verhindert wurde. Direkte Verwundung eines Pflanzenorgans wirkt also nicht allein auslösend auf Neubildungen, diese können auch durch anderweitige Hemmungen des Wachstums und der Funktionen (chemische, Licht, Dunkelheit) herbeigeführt werden. Auf einen Wundreiz oder auf die Beseitigung der der Weiterentwicklung entgegenstehender mechanischer Hindernisse kann man das Zustandekommen von Restitutionserscheinungen nicht allein zurückführen.

Bei der normalen Pflanze werden die zur Entwicklung erforderlichen Nährstoffe zu den Wachstumszentren oder in die Reservestoffbehälter geleitet. Es ist selbstverständlich, daß es durch Ausschaltung dieser Verbrauchsstellen zu einem Stillstand in der Zufuhr oder zu einer Anhäufung der nicht zur Verwendung gelangenden Substanzen kommt, die zu Neubildungen verwertet werden können. Auf dieser Tatsache basieren eine Reihe von Erklärungen, die für die Entstehung von Restitutions- und Polaritätserscheinungen gegeben wurden. SACHS<sup>1)</sup> nimmt an, daß verschiedene Stoffe zur Bildung bestimmter Organe erforderlich sind; ihre Verteilung wird durch die Lage des Pflanzenteiles, durch Schwerkraft und Licht beeinflusst. Die lokale Ansammlung solcher Stoffe führt zur Sproß- oder Wurzelentwicklung, je nach der Spezifität dieser Substanzen<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> SACHS, J.: Stoff und Form der Pflanzenorgane. Gesammelte Abhandlungen über Pflanzenphysiologie Bd. II. 1893. —

<sup>2)</sup> J. LOEB (Influence of the leaf upon root formation and geotropic curvature in the system of *Bryophyllum calycinum* and the possibility of hormone theory of these processes. Bot. gazette Bd. 63, S. 25. 1917) bespricht die Möglichkeit einer Erklärung der Organentwicklung an Stengelstücken von *Bryophyllum calycinum* und der Aufrichtung eines Seiten-

Embryonale Zellen von Geweben sind wohl ursprünglich gleichartig, später tritt infolge gegenseitiger Einwirkung und Beeinflussung durch ältere Teile Differenzierung ein. Die embryonalen Zellen sind nun, wie sich GOEBEL bildlich ausdrückt, „gewissermaßen inkrustiert, es ist etwas dazugekommen, das ihnen ihren charakteristischen Stempel aufdrückt. Die Inkrustation kann bei Pflanzen, wenn sie nicht zu weit fortgeschritten ist, wieder aufgelöst werden, die Zellen werden wieder embryonal“. Solche Dedifferenzierungen an Stecklingen, also an verletzten Pflanzenorganen, hat nun CRÜGER tatsächlich beschrieben (Resorption der Verdickungsschicht, Verschwinden der Tüpfel verletzter Zellen). Wird die Hemmung, welche eine Zelle an der Weiterentwicklung hindert, sei es eine chemische oder morphologische, beseitigt, so wird die Zelle wieder teilungsfähig. Diese Hemmung ist auf die Tätigkeit der anderen wachsenden Zellen zurückzuführen, welche bestimmte Baumaterialien an sich ziehen. Durch Unterbindung dieser Stoffzufuhr, sei es durch Störung des Zustromes, sei es durch Inaktivierung dieser Verbrauchszentren, kommt es nach GOEBELS Ansicht an hierzu disponierten Stellen, je nach Qualität und Quantität der vorhandenen Baumaterialien zu entsprechenden Neubildungen. Die Richtung dieser Ströme ist maßgebend für die Orientierung der Regenerate, für die Polarität.

Auch SIMON<sup>1)</sup> sieht bei seiner Versuchspflanze, der *Gesneriaceae Sinningia*, in den durch Isolierung der Blätter auftretenden Veränderungen in der Versorgung der Pflanzenteile mit Kohlenhydraten, deren Anhäufung auf die innere Polarität zurückzuführen ist, die Ursache der Restitution.

Stoffanhäufungen können aber auch zu abnormalen Gebilden führen, wie sie SACHS<sup>2)</sup> an den Wurzelanlagen von *Cucurbita maxima*, VÖCHTING<sup>3)</sup> an Achselknospen verschiedener Pflanzen und MATHUSE an Blattstecklingen beobachtete.

Stoffreiche Blätter restituieren im allgemeinen besser als solche mit geringen Nährstoffmengen, doch kann hierbei das Ergebnis durch die anatomischen Verhältnisse der Blätter, die bestimmte Transpirations- und Ernährungsverhältnisse nach sich ziehen, beeinflußt werden. Aber die Menge der zur Verfügung stehenden Stoffe ist nicht allein maßgebend für die Fähigkeit Organe zur Entwicklung zu bringen, denn an Kotyledonen, die so leicht zur adventiven Wurzelbildung befähigt sind, wurden Adventivsprosse bisher nur bei drei *Cucurbitaceen*-Arten und bei *Borago* erzielt. Von der Menge der vorhandenen Stoffe braucht also die Qualität des erzeugten Organs nicht abhängig zu sein. Nach LOEB<sup>4)</sup> wird die Regeneration eines isolierten Blattes von *Bryophyllum calycinum* bestimmt durch die Menge der im Blatte vorhandenen oder von ihm gebildeten Stoffe. Der polare Charakter des Regenerates in einem *Bryophyllum*-Stengel wird hauptsächlich dadurch bedingt, daß der absteigende Saftstrom normalerweise nur zu den Wurzelanlagen an der Stengelbasis gelangt, während der aufsteigende Saftstrom nur die Sproßanlagen an der Stengelspitze erreicht. Hier sei auch noch auf die Untersuchungen hingewiesen, die sich auf die Abhängigkeit der Organentwicklung von qualitativen Unterschieden der Bildungsstoffe und von dem Konzentrations-

zweiges dekapitierter Coniferen, wenn man die Bildung wurzel- und sproßbildender Substanzen (Hormone) annimmt und wenn der Nachweis spezifischer, das geotropische Wachstum beeinflussender Stoffe festgestellt werden sollte.

<sup>1)</sup> SIMON, S.: Über die Beziehungen zwischen Stoffstauung und Neubildungsvorgängen. Zeitschr. f. Botanik Bd. 12, S. 593. 1920.

<sup>2)</sup> SACHS, J.: Stoff und Form der Pflanzenorgane. Gesammelte Abhandlungen über Pflanzenphysiologie Bd. II, S. 1172. 1893.

<sup>3)</sup> VÖCHTING, H.: Zur Physiologie der Knollengewächse. Studien über vikarierende Organe am Pflanzenkörper. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 34, S. 1. 1900.

<sup>4)</sup> LOEB, J.: Theory of regeneration based on mass action. Journ. of gen. physiol. 1923, S. 831.

verhältnisse der organischen und anorganischen Nährsubstanzen beziehen [KLEBS, FISCHER, DOSTAL<sup>1)</sup>].

Es wird nun von manchen Forschern die Vermutung ausgesprochen, daß bisher unbekannte enzymatische Stoffe die Entwicklung der restituierenden Zelle in eine bestimmte Richtung lenken könnten. So erscheint es GOEBEL nicht unwahrscheinlich, daß die Knöllchenbildung bei *Begonia discolor* im Herbst, durch in den Blättern auftretende Wuchsenzyme veranlaßt werden könnte. Solche Substanzen, welche in der normal wachsenden Pflanze nicht vorhanden sein müssen, könnten durch die Verletzung zur Entwicklung gelangen, denn durch die Verwundung eines Pflanzenorgans erfahren nicht nur die mechanischen sondern auch die physiologischen Faktoren eine tiefgehende Veränderung. Die Transpiration, Atmung und Ernährung der verletzten und der unter der Wundfläche liegenden Zellen wird in andere Bahnen gelenkt, ihr Chemismus kann ein anderer werden. Es kann zu Ansammlungen von Stoffen kommen, andere können wieder verschwinden, die Entstehung von Substanzen ist möglich, der Quellungszustand mancher Nährstoffkomponenten und ihr Verhältnis zueinander kann eine Änderung erfahren usw. So werden von verwundeten oder abgetöteten Zellen stammende Stoffe für die Anregung der Wundkorkbildung und für die Entstehung abnormalen Wundholzes verantwortlich gemacht [KÜSTER, KRIEG<sup>2)</sup>]. In der letzten Zeit hat HABERLANDT<sup>3)</sup> gezeigt, daß Verletzungen von Trichomen und Blättern an verschiedenen Pflanzen zu Wucherungen und Zellteilungen führen, und daß beim Einstechen in Samenanlagen von *Oenothera Lamarckiana* typischen Embryonen ähnliche Nucellarwucherungen entstehen können. Als Erreger dieser Bildungen werden von den absterbenden Zellen ausgehende Wundhormone angenommen. Auch Nekrohormone soll diese Wirkung zukommen<sup>4)</sup>. In „Untersuchungen über Kallusbildung und Wundheilung bei Keimpflanzen“ hat jüngst NAKANO<sup>5)</sup> die Rolle von Wundhormonen und Leptohormonen bei der Entstehung des Kallus besprochen.

Durch die abnormalen Verhältnisse kann sich auch der Quellungszustand des Plasmas ändern, und es wäre zu untersuchen, ob dieser neue Quellungsgrad die Zelle, ähnlich wie bei den Treibversuchen und Quellungsversuchen mit Samen von M. POPOFF<sup>6)</sup> und K. SEISOFF mit Zellstimulantien, wieder zu jugendlichen Leistungen zu befähigen imstande ist.

<sup>1)</sup> KLEBS, G.: Über Variationen der Blüten. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 42, S. 155. 1906. — KLEBS, G.: Über die Nachkommen künstlich veränderter Blüten von *Sempervivum*. Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., mathem.-naturw. Kl. 1909. — FISCHER, H.: Über die Blütenbildung in ihrer Abhängigkeit vom Licht und über die blütenbildenden Substanzen. Flora oder allg. botan. Zeitung Bd. 94, S. 478. 1905. — DOSTÁL, R.: Zur experimentellen Morphogenesis bei *Circaea* und einigen anderen Pflanzen. Flora oder allg. botan. Zeitung, N. F. Bd. 3. 1911.

<sup>2)</sup> Schon WIESNER hat die Idee ausgesprochen, daß die aus verletzten Zellen in das überlebende Gewebe diffundierenden Substanzen die Dauerzellen zu neuem Wachstum anregen könnten, und daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen absterbenden Pflanzenteilen und Neubildungen möglich sei. (WIESNER, J.: Die Elementarstruktur. S. 102, 103. Wien 1892.)

<sup>3)</sup> HABERLANDT, G.: Wundhormone als Erreger von Zellteilungen. Beitr. z. allg. Botanik Bd. 2. 1921. — HABERLANDT, G.: Über experimentelle Erzeugung von Adventivembryonen bei *Oenothera Lamarckiana*. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss., physik.-math. Kl. Bd. 40. 1921.

<sup>4)</sup> MEYER, K. J.: Parthenogenesis bei *Thismia javanica* im Lichte der HABERLANDTSchen Anschauung. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 43, S. 193. 1925.

<sup>5)</sup> NAKANO, H.: Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 42, S. 267. 1924.

<sup>6)</sup> POPOFF, M.: Über Zellstimulation und ihre theoretische Begründung. Jahrb. d. Univ. Sofia Bd. 19, S. 51. 1922/23.

Die Veränderungen, welche die Verletzung oder Inaktivierung eines Pflanzenteiles zur Folge haben kann, können äußerst mannigfaltig sein. So wäre es vorstellbar, daß durch diese Vorgänge von anderen Organen Hemmungsstoffe ferngehalten werden, wodurch diese die Befähigung zur Zellteilung wieder erlangen<sup>1)</sup>, es wäre aber auch möglich, daß eine Neubildung dadurch zustande kommt, daß durch die Außerfunktionsetzung des Vegetationspunktes anderen Pflanzenteilen die zur Entwicklung erforderlichen Stoffe nicht entzogen werden.

Auch quantitative Unterschiede in der Stoffverteilung könnten die Veranlassung von Neubildungen sein. SIMON<sup>2)</sup> versucht die Wiedervereinigung der Leitungsbündel in zum Teil durchtrennten Stengeln von *Coleus*, *Iresine* und *Achyranthes* auf das durch die Verletzung entstandene Wassergefälle zurückzuführen.

So groß auch das Material ist, das von der Forschung zur Erklärung der Restitutionsvorgänge durch stoffliche Beziehungen zusammengetragen wurde, und so wahrscheinlich es ist, daß diesen hierbei eine hervorragende Rolle zuzuschreiben sei, ein klares Bild, über die Art und Weise wie verschiedene Faktoren beim Zustandekommen von Neubildungen mitwirken, können wir uns nicht machen, und eine einwandfreie, alle Tatsachen berücksichtigende Erklärung für die Auslösung der Restitutionserscheinungen und für deren qualitative Beeinflussung haben wir noch nicht.

Was aber jedem Beobachter von Neubildungen auffällt und worauf in dieser Besprechung immer wieder von Anfang an hingewiesen wurde, ist, daß dieselben meist entstehen, wenn die normalen Wachstumsbeziehungen unterbrochen werden. PFEFFER spricht daher von einer Auslösung der Reproduktion und Regeneration durch eine Störung in den bisherigen korrelativen Beziehungen.

Zu den vielen Beispielen, die für die Entstehung von Regeneraten durch Unterbrechung der Korrelation in der Pflanze angeführt wurden, sei noch hinzugefügt, das das gleiche Ergebnis erzielt wird, wenn bei *Streptocarpus*-Arten das basale wachstumsfähige Gewebe von der übrigen Pflanze getrennt wird, und daß eine Unterbrechung der Leitungsbahnen bei *Begonia Rex* (GOEBEL) und bei *Crassula multicava* [FIGDOR<sup>3)</sup>] zu Sproß- und Wurzelbildungen führt. Auch an nichtrestitutionsfähigen Pflanzenteilen können durch Unterbrechung der Korrelation zustandekommende Störungen auftreten, die aber, wenn der ursprüngliche Zustand, wenn auch nur partiell wiederhergestellt wird, verschwinden. PAÁL<sup>4)</sup> konnte zeigen, daß die beim Abschneiden der *Avena*-Coleoptile auftretenden Wundkrümmungen dadurch entstehen, daß die von der Spitze aus nach der Wachstumszone ausgehenden, normalerweise allseitig gleichen Korrelationswirkungen durch die Verletzung einseitig aufgehoben werden. Wird aber die abgeschnittene Coleoptilen-Spitze wieder aufgesetzt, so bleiben die Krümmungen aus, sie treten auch nicht auf, wenn zwischen die Spitze und den Coleoptilen-Stumpf eine Gelatineschicht eingeschaltet wird. Es dürften also hier nach PAÁL bei der Entstehung der durch die Verwundung hervorgerufenen

<sup>1)</sup> LOEB meint, daß die Behinderung der Sproßbildung am *Bryophyllum*-Stengel durch das Blatt bedingt sein könnte durch Hemmungsstoffe, welche vom Blatt ausgeschieden, durch den Saftstrom zur Stengelbasis geleitet werden könnten. (J. LOEB: The physiological basis of morphological polarity in regeneration I. Journ. of gen. physiol. 1919, S. 337.)

<sup>2)</sup> SIMON, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung von Gefäßverbindungen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 26, Festschrift S. 364. 1908.

<sup>3)</sup> FIGDOR, W.: Zur Kenntnis des Regenerationsvermögens von *Crassula multicava* Lem. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 36. 1918.

<sup>4)</sup> PAÁL, A.: Über phototropische Reizleitungen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 32, S. 503. 1914.

Krümmungen als auch bei der Herstellung der normalen korrelativen Verhältnisse wasserlösliche, durch Gelatine diffundierende Stoffe eine Rolle spielen.

Von der Wurzelspitze aus werden die korrelativen Beziehungen des Organs wohl gleichfalls geregelt, denn wenn diese, respektive der größere Teil des Pericambiums abgetrennt wird, kommt es zur Restitution [NĚMEC, SIMON<sup>1</sup>].

Zum Schlusse sei noch in aller Kürze erwähnt, daß an Pflanzen, bei denen eine Verwundung nicht zu regenerativen Prozessen führt, die Wunde auf verschiedene Weise nach außenhin abgeschlossen oder ausgeheilt werden kann. Der Abschluß der Wundfläche erfolgt durch die Bildung einer gummiartigen Substanz (Wundgummi), durch mehrere Reihen von Zellen, deren Membranen die Korkreaktion geben (Wundkork), durch Wundholz, das sich vom normalen Holz durch seine einfachere Struktur unterscheidet und zur Überwallung von Wundstellen führt und endlich durch Auswüchse der Holzparenchymzellen (Thyllen), welche die Gefäßlumina ausfüllen.

---

<sup>1</sup>) NĚMEC, B.: Über Regenerationserscheinungen an angeschnittenen Wurzelspitzen. Ber. d. dtsh. botan. Ges. Bd. 23, S. 113. 1905. — Derselbe: Studien über die Regeneration. Berlin 1905. — SIMON, S.: Untersuchungen über die Regeneration der Wurzelspitze. Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. 40, S. 103. 1904.

# Wundheilung, Transplantation, Regeneration und Parabiose bei höheren Säugern und beim Menschen.

Von

W. v. GAZA

Göttingen.

Mit 7 Abbildungen.

## Zusammenfassende Darstellungen<sup>1)</sup>.

A. *Wundheilung und Regeneration*. 1. MARCHAND, F.: Der Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chirurgie 1901. — 2. MARCHAND, F.: Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Handb. d. allg. Pathol. Bd. IV, 1. Abt. Leipzig 1924. — 3. BRUNNER, C.: Handbuch der Wundbehandlung. Neue Deutsche Chirurgie. Bd. XX. Stuttgart 1916. — 4. GAZA, W. v.: Der Stoffwechsel im Wundgewebe. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 110, S. 347. 1917. — 5. GAZA, W. v.: Grundriß der Wundversorgung und Wundbehandlung. Berlin 1921.

B. *Transplantation und Regeneration*. 6. BIER, A.: Beobachtungen über Regeneration am Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, 1918 u. 1919, Abhdl. 1—38. — 7. STICH, R.: Zur Transplantation von Organen mittels Gefäßnaht. Arch. f. klin. Chir. Bd. 83. 1907. — 8. STICH, R.: Über Gefäß- und Organtransplantation mittels Gefäßnaht. Ergebn. d. Chir. u. Orthop. Bd. 1. 1910. — 9. CARREL, A.: The transplantation of organs. Internat. Chir. Kongreß. New York 1914. — 10. SCHÖNE, G.: Die heteroplastische und homoioplastische Transplantation. Eigene Untersuchungen und vergleichende Studien. Berlin 1912. — 11. LEXER, E. u. Mitarbeiter: Die freien Transplantationen. Neue Deutsche Chir. Bd. 26, T. I. 1919; T. II. 1924. — 12. LEXER, E.: Wiederherstellungschirurgie. Leipzig 1919 und 1920. — 13. LEXER, E.: 20 Jahre Transplantationsforschung in der Chirurgie. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925. (Arch. f. klin. Chir. Bd. 138, S. 250.)

C. *Parabiose*. 14. SAUERBRUCH, F.: Parabiose. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte 1908. — 15. SCHMIDT, G.: Stand und Ziele der Parabioserforschung auf Grund eigener Untersuchungen. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 171, S. 141. 1922.

## Einleitung.

Das Ersatzvermögen oder die Regenerationsfähigkeit ist bei den höheren Wirbeltieren und beim Menschen im Vergleich zu niederen Tieren gering. Gliederteile und Organe werden überhaupt nicht regeneriert; immerhin besitzen eine Reihe von Geweben, besonders diejenigen mit physiologischer Regeneration ein gutes Regenerationsvermögen auch unter pathologischen Verhältnissen (bei der Wundheilung und Gewebstransplantation). Wie bei niederen Tieren ist das Regenerationsvermögen bei jugendlichen und besonders bei noch wachsenden Tieren wesentlich lebhafter als bei ausgewachsenen und alternden Individuen.

Alle *Regenerationsvorgänge* an den gefäßhaltigen Gewebe höherer Tiere und des Menschen gehen mit eigenartigen Veränderungen an den Blutgefäßen einher,

<sup>1)</sup> Zitiert als „Zus. Darst.“.

die als *Entzündung* bezeichnet werden. Es liegt nahe, die Regenerationsvorgänge und die ihnen parallel laufenden entzündlichen Gefäßveränderungen kausalgenetisch auf gemeinsame Bedingungen zurückzuführen. Dieser Versuch soll hier (s. unten) unternommen werden, und zwar nicht zuletzt um deswillen, weil die entzündlichen Gefäßveränderungen, die ja immerhin als rein dysfunktionelle Erscheinungen aufgefaßt werden können, bei der Regeneration der Gewebe und bei der Wundheilung von Wucherungen der Angiothelien und von *Gefäßneubildung* gefolgt sind<sup>1)</sup>. Zudem sind die entzündliche Hyperämie und die Gefäßneubildung der gemeinsame Ausdruck überaus lebhafter Stoffwechselvorgänge bei der Wundheilung und im Transplantat.

Die *pathologische Regeneration* unterscheidet sich in ihrer Art (qualitativ) nicht von dem *physiologischen Ersatz* der Gewebe, quantitativ aber und in ihrem zeitlichen Ablauf stellt sie einen durchaus besonderen Vorgang im Leben des Individuums dar. Sehen wir nun von dem auslösenden Faktor (Wundsetzung, Transplantation) ab, so wird das Einsetzen, der Verlauf und der Endausgang der pathologischen Regeneration von einer Reihe äußerer und innerer Bedingungen bestimmt sein, die wir zum Teil kennen.

## A. Die allgemeinen Bedingungen der Regeneration bei der Wundheilung und am Transplantat.

Wie wir im Leben des Individuums allgemeine äußere und innere Bedingungen unterscheiden können, die diesem Leben seinen Bestand ermöglichen, so ist auch jene besondere Lebenserscheinung, welche wir als Regeneration bezeichnen, den *allgemeinen Bedingungen des Lebens* unterworfen. Auch bei den höheren Säugetieren und dem Menschen sind zum Heilungsvorgang Wärme, Licht, Nahrungsaufnahme<sup>2)</sup> usw. durchaus erforderlich.

Zu den besonderen *äußeren Bedingungen* der Regeneration gehören die verschiedenen Arten der ersten *Gewebsschädigung* (thermische, chemische, elektrische, mechanische Schädigung). Es ist für den Endausgang der Regeneration sehr wesentlich, ob eine offene oder geschlossene Wunde vorliegt, ob eine Operationswunde oder Zufallswunde gesetzt ist, ob das Wundgewebe mit Bakterien imprägniert oder keimfrei ist, welche Gestalt und Größe die Gewebslücke<sup>3)</sup> hat, wovon sie ausgefüllt ist, wieviel Gewebsnekrosen vorhanden sind usw. Die Mehrzahl dieser äußeren Bedingungen sind im Augenblick der Gewebsschädigung, welche die Regeneration zur Folge hat, gegeben; wir können sie als *auslösende* oder als *Komplementärbedingung* bezeichnen, dürfen aber keine von ihnen einzeln in ihrer ursächlichen Bedeutung überschätzen.

Die *inneren Bedingungen* beruhen sowohl auf den Lebenseigentümlichkeiten der lebenden Substanz überhaupt, wie der spezifischen Gewebelemente im be-

<sup>1)</sup> Wenn auch aus äußeren Gründen die „Entzündung“ an anderer Stelle dieses Bandes bearbeitet wird, so kann doch an ihren Problemen hier nicht vorbeigegangen werden. Einerseits sind einige Grundlagen der Entzündungslehre (H-Ionen, Stoffwechselprodukte, nervöse Einflüsse usw.) für die Regenerationslehre von ausschlaggebender Bedeutung. Andererseits kann meines Erachtens aus der Regenerationslehre ein reiches Tatsachenmaterial (s. unten) zur Deutung der entzündlichen Gefäßveränderungen und der „reaktiven“ Capillarneubildung herangezogen werden.

<sup>2)</sup> Es liegen bemerkenswerte Versuche von F. SAUERBRUCH, A. HERMANNSDORFER und M. GERSON vor, das Heilungs- und Regenerationsvermögen diätetisch zu beeinflussen. Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 2 u. 3, S. 229; siehe auch SAUERBRUCH: Wundinfektion, Wundheilung und Ernährungsart. Ebenda 1924, Nr. 38.

<sup>3)</sup> BLEY, A.: Regeneration und Narbenbildung in offenen Wunden, die Gewebslücken aufweisen. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 9 u. 10, S. 201, 227.

sonderen. Vom rein naturwissenschaftlichen Standpunkt müssen die äußeren und inneren Faktoren als gleichwertig angesehen werden. Vom biologischen Standpunkt aber, der uns Ärzte beschäftigt, haben *die äußeren Faktoren* (im weiteren Sinne also auch der chirurgische Eingriff) durchaus den *Charakter des Zufälligen*, während wir *in der Auswirkung der inneren Faktoren das Wesen des Regenerationsvorgangs* suchen. Praktisch ist es dabei von außerordentlicher Bedeutung, daß wir es z. B. bei der Transplantation oder bei der Versorgung der Wunden ausreichend in der Hand haben, die rein äußeren Faktoren für die Regeneration günstig zu gestalten, daß wir aber die inneren Faktoren nur sehr unwesentlich und in vieler Hinsicht überhaupt nicht beeinflussen können. Zwei Beispiele mögen dies einstweilen kurz erläutern:

Bei einer Zufallswunde mit schwerer Gewebsquetschung und Verschmutzung können wir die äußeren Faktoren Gewebsnekrose, Außenweltberührung und Bakterien, Gewebslücke usw. dadurch beseitigen, daß wir die gequetschten Wundränder mit scharfem Messer wegschneiden, damit die grobe Unmasse von Bakterien beseitigen und schließlich die Wunde so vernähen, daß sie in einigen Tagen geheilt ist und der Körper von dem Eindringen lebensgefährlicher Bakterien bewahrt bleibt. Aber das, was der Laie die schlechte Heilhaut nennt, und was wir heute mit dem Begriff der konstitutionellen und der hormonalen Anlage bezeichnen, diese inneren Faktoren haben wir nur außerordentlich wenig, wenn überhaupt in der Hand<sup>1)</sup>. Wenn wir z. B. sehen, daß bei einer solchen hormonalen Unvollkommenheit ein Knochenbruch nicht heilt, auch wenn alle Voraussetzungen zur Heilung durch chirurgische Therapie geschaffen sind, so wird dieses am besten den Gegensatz zwischen äußeren und inneren Bedingungen beleuchten<sup>2)</sup>.

Während wir weiterhin bei der Transplantation der Haut oder eines Knochenstückes am selben Menschen (Autoplastik) heute die äußeren Bedingungen zum Erfolg weitgehend in der Hand haben, ist es uns bislang noch nicht gelungen, die Haut oder den Knochen von einem Menschen (heteroplastisch) auf den anderen so zu verpflanzen, daß diese Gewebe anheilen und von sich aus regenerieren.

## B. Der Gewebszerfall im Wundgewebe und im Transplantat.

Jedweder Regeneration — auch der physiologischen — geht ein *Absterben der Gewebsanteile* voraus. Bei der physiologischen Regeneration geschieht dieses Absterben langsam und unmerklich (Epithelgewebe, manche Drüsen, Knochen-system). Bei der pathologischen Regeneration stirbt das Gewebe unter den gewaltsamen Einflüssen der Wundsetzung oder der Transplantation plötzlich — in wenigen Tagen — ab. Dieses Absterben oder der Zerfall der Gewebe ist nicht nur in seinem morphologischen Geschehen und in seiner pathophysiologischen Stoffwechselrichtung gegenüber dem Normalleben besonders charakterisiert, wir sehen vielmehr in den *Stoffwechselprodukten dieses Gewebszerfalls* eine der sehr wichtigen Bedingungen für das Einsetzen und den Verlauf der regenerativen Vorgänge. Ja, wir glauben, daß die bald einsetzende entzündliche Hyperämie und die später erfolgende Gefäßneubildung gleichfalls auf die Dissimilationsprodukte des Gewebszerfalls zurückzuführen sind.

Die plötzliche Gewebschädigung bei der Wundsetzung und der Transplantation bringt in jedem Falle Gewebe zum Absterben; das geschieht schon bei der scharfrandigen Messerwunde, in weit höherem Maße aber bei jeder groben Weichteil- und Knochenverletzung. Der Gewebstod ist meist weniger die Folge der direkten Zerstörung (abgesehen von Verbrennungen, Verätzungen usw.) als die Folge der Zerreißung von Blut- und Lymphgefäßen.

<sup>1)</sup> ISHIDO, B.: Beziehungen der Avitaminose zur Wundheilung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 240, S. 241. 1923.

<sup>2)</sup> DIETERICH: Die parathyreooprive Callusbildung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 136. 1925.

Am sinnfälligsten ist die Unterbrechung der Gewebstrombahnen an dem Gewebstück, das wir herauschneiden und anderen Ortes einpflanzen (am Transplantat).

Abhängig von dem Grade der Schädigung geht das Wundgewebe oder das Transplantat nekrotisch oder nekrobiotisch zugrunde; es kann sich aber auch nach einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Stoffwechsels erholen. Die hierbei entstehenden Stoffwechselprodukte gelangen durch den Säftestrom zu gesunden Gewebsabschnitten, an gesunde Gefäße und schließlich auch in den Gesamtorganismus. Je nach der Eigenart des Gewebes, zu denen die *Zerfallsprodukte* hingelangen, wirken sie sodann verschieden. *Auf gewebstremde Elemente* wirken sie einfach wie Fremdstoffe, also *unspezifisch*. Wir sehen daher, daß Nekrosen parenchymatöser Organe und spezifische Gewebe von gefäßhaltigem jungen Bindegewebe umwallt und gegebenenfalls resorbiert werden. Bei offenen Wunden werden die Nekrosen abgestoßen. *Auf gewebeeigene Zellen* übt aber das zerfallende Gewebe einen anscheinend *spezifischen Reiz* aus; die Nekrosen am Knochenbruchrand wirken osteoplastisch; das zerfallende Nervengewebe wirkt nicht nur neurotaktisch<sup>1)</sup>, sondern wie bei der physiologischen Neurolyse (s. unten) auch neoplastisch.

### Die Gewebszerfallstoffe als ursprünglicher reaktiver und formativer Reiz.

Sofort nach der Verletzung wird kaum ein Gewebe bereits regenerative Neubildung seiner Elemente erkennen lassen. Auch die noch voll lebensfähigen Zellen in der Grenzzone, von denen später die Regeneration ausgeht, sind durch die Gewalteinwirkung für kurze Zeit erschüttert. Wir können diesen reaktionsunfähigen Zustand als *Gewebsstupor* oder als Schockwirkung (Transplantationschock) bezeichnen. Während wir diese primäre Wirkung an den Zellen kaum nachweisen können, zeigen die bluthaltigen und durchströmten Capillaren des Wundgebietes sofort auffällige primäre Veränderungen. Wenn diese Veränderungen im ersten Moment auch wohl nur passiv sind, so gehen sie doch bei der ungemein hoch entwickelten *Reaktionsfähigkeit der Capillarendothelien* sehr frühzeitig in aktive (reaktive) Erscheinungen über, und schließlich werden sie schon nach wenigen Stunden von Kernteilungen der Endothelien und von Capillarsprossungen gefolgt.

Die *Reaktionen an den Capillaren* beginnen bei den allerverschiedenartigsten Gewebsschädigungen immer gleichförmig und verlaufen, wenn auch in verschiedenen Abarten des morphologischen Geschehens, stets gleichgerichtet. Schon die leichte mechanische Irritation [EBBECKE<sup>2)</sup>], die Wundsetzung, die thermische Schädigung (wobei keine „Gewebslücke“ gegeben ist!) und die toxische Schädigung, lösen, *abgesehen von den rein passiven Veränderungen, auch Rückwirkungen aktiver Art* an den höher liegenden Gefäßabschnitten (Präcapillaren) aus. Mögen hierbei auch nervös-reflektorische Vorgänge mitspielen, so kann aus solchen kaum die bald einsetzende Angioplastenwucherung erklärt werden. Meines Erachtens müssen wir die Bedingungen der Gefäßreaktionen vor allem in den *Änderungen des Gewebstoffwechsels* suchen, welche sich unmittelbar an die Gewebsschädigung anschließen. Es wird noch zu erörtern sein, daß der Stoffwechsel bei jedweder schwereren Gewebsschädigung anoxybiotisch oder hypoxybiotisch verlaufen muß. Den Produkten dieses Gewebstoffwechsels mit unzu-

<sup>1)</sup> FORSSMANN, I.: Über die Ursachen, welche die Wachstumsrichtung der peripheren Nervenfasern bei der Regeneration bestimmen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 24, S. 56. 1898.

<sup>2)</sup> EBBECKE, U.: Die Gefäßreaktionen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 22, S. 401. 1923.

reichender Sauerstoffversorgung messen wir eine besondere, jene Gefäßreaktionen auslösende Bedeutung zu.

Die ungenügende Versorgung der geschädigten Gewebe mit Sauerstoff und anderen lebensnotwendigen Nährstoffen führt zum Gewebshunger.

Wir wissen nun, daß der *Gewebshunger* zur *Kernteilung* führt. KORNFIELD<sup>1)</sup> wies nach, daß Amphibienlarven in den ersten Tagen des absoluten Hungerzustandes eine Periode ungewöhnlicher Vermehrung der Zellmitosen zeigen. Die ungenügende Zufuhr der für das Zelleben notwendigen Nahrungsbestandteile wird auch im geschädigten Gewebe mitotische Vorgänge an den Angiothelien wie auch an den Gewebszellen selbst einleiten.

Die Annahme, daß auch für das regenerative Geschehen die Hauptbedingungen in den Stoffwechselprodukten des geschädigten Gewebes zu suchen sei, läßt sich sowohl theoretisch, wie durch eine Reihe von eigenartigen Beobachtungen begründen.

Außerordentlich oft gehen spezifische Degenerationsvorgänge der Geweberegeneration voraus. Wird z. B. durch Giftwirkung (ZENKERSCHE Degeneration bei Typhus) das Sarkoplasma zerstört, während die Kerne der Muskelschläuche erhalten bleiben, so setzt bald eine Phagocytose der Zerfallsmasse durch die Sarkoplasten und eine gleichzeitige mächtige Wucherung derselben ein. Ganz ähnlich gestaltet sich die Regeneration im peripheren Nerven, wo die paraplastische Substanz wie beim Muskel schollig zerfällt und dann von der wuchernden Zelle der SCHWANNschen Scheide phagocytiert wird. Auch die regenerative Wucherung der Zellen des Knochengewebes und Bindegewebes hält sich an die zerfallende Grundsubstanz, welche aufgelöst oder phagocytiert wird.

Es halte es danach für wahrscheinlich, daß der erste Anstoß der regenerativen Zellwucherung, ebenso wie bei den entzündlichen Vorgängen, in dem anoxybiotischen Stoffwechsel (dem Gewebshunger) des geschädigten Gewebes und in seinen Zerfallsprodukten zu suchen ist. Wo spezifische Gewebeelemente zerfallen, wirken die entstehenden *Zerfallsprodukte* auf die noch lebensfähigen Zellen *formativ* ein; sie regen diese sowohl zur Zellvermehrung wie zur Phagocytose an. Der Hunger der Gewebelemente nach Nahrungsstoffen regt sie an, sich der geschädigten Gewebsteile als Nahrungsstoffe zu bemächtigen. Dabei lösen besonders die mesenchymalen Zellen die ihnen näher liegenden gewebeeigenen paraplastischen Substanzen auf. Es wird also bei der Wundheilung, Regeneration und Transplantation eine der ursprünglichsten Eigenschaften mesenchymaler Gewebe, nämlich ihre phagocytäre Fähigkeit, plötzlich wieder erweckt und damit einer der wichtigsten Vorgänge, die Beseitigung geschädigter und körperfremd gewordener Gewebe eingeleitet. Zugleich bereitet sich damit der Umbau des Wundgewebes wie des Transplantates vor<sup>2)</sup>.

### C. Der Stoffwechsel bei der Wundheilung, der Regeneration und im transplantierten Gewebe<sup>3)</sup>.

Jeder Formveränderung an geschädigten Zellen und Geweben geht ein bestimmter Stoffwechsel parallel. Dieser Stoffwechsel ist an die *Arbeit von Zellen*

<sup>1)</sup> KORNFIELD: Über den Zellteilungsrythmus und seine Regelung. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 50. 1922.

<sup>2)</sup> GAZA, W. v.: Die Bedeutung der Gewebszerfallstoffe für das regenerative Geschehen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 121, S. 378. 1922. — GAZA, W. v.: Ursachen und Bedingungen des formativen Geschehens und des Entzündungsvorganges. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 81, S. 1166. — GUTHERZ, S.: Der Partialtod. Jena 1926 (Literatur).

<sup>3)</sup> GAZA, W. v.: Stoffwechsel im Wundgewebe. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 110. 1917.

gebunden; er unterscheidet sich in seiner Größe sehr erheblich vom physiologischen Zell- und Gewebstoffwechsel. Die Nekrosen jeder Wunde zerfallen und die Hauptmasse jeden Gewebstransplantates muß an Stoffhunger zugrunde gehen. Nur der Stoffwechsel beim Allgemeintod des Organismus läßt sich an Intensität mit dem Wundstoffwechsel vergleichen. Doch ist das örtliche Absterben bei der Wundheilung und im Transplantat von durchaus eigenartigem Charakter gegenüber dem *Sterbestoffwechsel* beim Tod des Organismus; der Abbau der Gewebe erfolgt unter Mithilfe zahlloser Gewebszellen des ja noch lebenden Organismus. Andererseits beeinflussen die Zerfallsstoffe der absterbenden Gewebsteile das Nachbargewebe und den Allgemeinorganismus (besonders bei der Wundinfektion und auch bei der Transplantation der Drüsen mit innerer Sekretion).

So sind wir wohl berechtigt, von einem besonderen *Wundstoffwechsel* und von einem spezifischen *Stoffwechsel im Transplantat* (s. unten) zu sprechen.

Der *Wundstoffwechsel* ist *anfangs ein durchaus abbauender*; die Wundnekrosen müssen aufgelöst und resorbiert oder abgestoßen werden. In der ischämischen Gefahrzone, wo die Ernährung unzureichend ist, herrschen dissimilative Prozesse vor. Aber auch das am Leben bleibende Gewebe wird bis tief ins Gesunde hinein umgebaut.

Im *Heilungsstadium* der Wunde ist der Stoffwechsel von mehr *assimilativem* Charakter. Das Heranwachsen sowohl des vollkommenen Regenerates wie des unvollkommenen Narbengewebes geht mit massiver Neubildung von Zellen und Zellzwischenstoffen (Fibrillen, Knochengrundsubstanz) einher. *So kann daher ein mehr dissimilatives und ein hauptsächlich assimilatives Stadium der Wundheilungsvorgänge und der Heilungsvorgänge im Transplantat unterschieden werden. Das Gefahrenmoment liegt vor allem im dissimilativen Stadium, sowohl bei der Wundheilung wie beim Transplantat. Je kürzer die dissimilative Periode, desto schneller erfolgt die Wundheilung, desto vollkommener heilt das Regenerat ein.*

## I. Die dissimilative Periode des Wundstoffwechsels.

Die Bedingungen für die im Wundgewebe (und auch im Transplantat) einsetzenden dissimilativen Vorgänge sind nicht nur in der direkten Gewebsschädigung zu suchen, sondern vor allem auch in der *Störung der Blut- und Lymphzirkulation*, welche durch die Zerreißen der bis dahin geschlossenen Strombahnen zustande kommt. Ehe sich diese Störung durch Bildung eines jung heranwachsenden Wundcapillarnetzes ausgleicht, steht der *Stoffwechsel des geschädigten Gewebes unter unzureichenden Ernährungsbedingungen*.

### a) Das Stadium der offenen Gewebsspalten.

Das gefährliche *Stadium der offenen Gewebsspalten*, wobei Blut<sup>1)</sup> und Lymphe ungehindert nach außen abströmen, wird zwar durch eine in wenigen Minuten

<sup>1)</sup> Über Blutung, Blutstillung und Gerinnung, s. MARCHAND, F., BRUNNER, C. u. W. v. GAZA in „zus. Darst.“; LEXER, E.: Allgemeine Chir. Bd. I. Stuttgart 1923. — MELCHOR, E.: Allgemeine Chirurgie. S. 74. München 1925. — MAGNUS: Über den Vorgang der Blutstillung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 125. 1923. — MAGNUS: Experimentelle Untersuchungen über den segmentären Gefäßkrampf auf den Blutungsstillstand. Ebenda Bd. 130. 1924. — STEGEMANN: Zur Kritik der gegenwärtigen Anschauung von der überragenden Bedeutung der Blutgerinnung für den Blutungsstillstand. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 188. 1924. — STEGEMANN: Experimentelle Beobachtungen über den Vorgang der selbsttätigen Blutstillung. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 26. — RIEDER: Gefäßmechanik und Wundheilung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 130. 1924. — BIER, A.: Blutung und Verhalten der Gefäße nach Blutleere. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 1. — WILDEGANS: Blutstillung durch Transfusion. Arch. f. klin. Chir. Bd. 136, H. 4. 1925.

gebildete *Fibrinschutzdecke* behoben; aber diese Decke ist doch nur eine Art Filter für corpusculäre und visköse Bestandteile des Blutes. Bis sich das Granulationsgewebe heranbildet, sind die Gewebsspalten offen; die so außerordentlich wichtige *Membranabgeschlossenheit* des tierischen Organismus ist aufgehoben.

Da der *Stoffwechsel im Wundgewebe außerordentlich lebhaft* ist, muß sich ihm die Blutversorgung des Gewebes anpassen. Weil diese Anpassung aber wegen der Zerreißung der Strombahnen erst allmählich eintreten kann, so steht das Wundgewebe anfangs unter unzureichender Blutversorgung. Somit wird vor allem in den durch grobe Gewalteinwirkung entstandenen Wunden weit mehr Gewebe durch *Ernährungsstörung* zugrunde gehen, als durch die Verletzung direkt zerstört worden war.

Das dem Untergang zerfallene Gewebe muß aus dem lebenden Verband entfernt werden; da es sich um feste Gewebelemente (Zellen und Zwischen-substanzen) handelt, kann die Entfernung nur durch Auflösung zustande kommen. Die Beseitigung der Wundtrümmer ist eine der Hauptaufgaben des reaktionsfähigen Wundgewebes, an der sich, abgesehen vom autolytischen Zerfall absterbender Zellen, alle sonst im Wundgewebe befindlichen Elemente (Leukocyten, Histiocyten, Angiothelien, Fibroplasten usw.) beteiligen. Im Anschluß an die Beseitigung der Wundtrümmer beginnt sodann die Assimilation, d. h. der Nachwuchs oder die Regeneration des verloren gegangenen Gewebes.

Die *Auflösung* des bei der Wundheilung umzubauenden Gewebes kommt auf dreierlei, grundsätzlich verschiedener Weise zustande. Der Zerfall unter der Wirkung eigener Zellfermente oder die *Autolyse*, läßt sich von der Gewebsauflösung durch gewebeeigene Fermente der *Isolyse* unterscheiden, und drittens kennen wir die *Gewebsheterolyse* durch die Fermente gewebsfremder Zellen (Leukocyten usw.). Vom klinischen Standpunkt aus können wir noch eine vierte Form der Gewebsauflösung durch körperfremde chemische Stoffe, wie z. B. durch Laugen und durch die Fermente von Bakterien (z. B. Muskelzerstörung bei Gasbrand) anführen (*Allolyse*).

## b) Der Gewebszerfall.

### 1. Gewebsautolyse.

Die *Gewebsautolyse* spielt weniger bei der gewöhnlichen Zufallswunde der Weichteile und Knochen, als bei Zerstörungen parenchymatöser, *fermentreicher* Organe eine Rolle. Wir begegnen daher dem autolytischen Zerfall besonders in zellreichen Organen (z. B. der Leber, in Carcinomen, in Sarkomen). Der Fermentreichtum dieser Zellen geht ihrem *Strukturreichtum* parallel, je mehr Strukturteile vorhanden sind, um so größer die Menge von Fermenten, die beim Absterben die Autolyse automatisch einleiten und beschleunigen (Gesetz von WARBURG). So zerfallen bei der Leberruptur die Leberzellen in der Umgebung der Wundhöhle schon nach wenigen Stunden aus sich heraus, verlieren ihre Struktur und sind nach 24 Stunden nur noch Zellschatten. Der Zerfall spielt sich in fast gleicher Intensität wie bei der Autolyse *in vitro* ab und nimmt morphologisch denselben Verlauf, wie er von SEULBERGER, BRANDI und mir *in vitro* nachgewiesen werden konnte<sup>1</sup>). Aber naturgemäß wird die Autolyse bei zell-

<sup>1</sup>) BRANDI, B.: Autolyse und Vitalfarbstoffe. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 135, S. 594. 1926. — GAZA, W. v., u. P. SEULBERGER: Morphologie der Autolyse und ihre Abhängigkeit von der H-Ionenkonzentration. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1926 (im Druck).

armen Gewebe (Bindegewebe, Sehnen, Fascie, Muskel, Knorpel, Knochen) eine nur untergeordnete Rolle spielen.

## 2. Die isolytischen Vorgänge.

Ich habe seinerzeit für den Vorgang der *Histolyse durch gewebeeigene Zellen* (Fermente) die Bezeichnung *Isolyse* gewählt und glaube, daß diese Namensgebung, angesichts der wesentlichen Bedeutung dieser Art der Gewebsauflösung, berechtigt ist. Die Isolyse kommt bei vielen physiologischen Umbauvorgängen des wachsenden Organismus vor. Vor allem beobachtet man sie an den Geweben, welche sog. paraplasmatische Substanzen besitzen, so beim Muskelgewebe, wo man sie als *Sarkolyse* bezeichnet, und beim Nervengewebe (*Neurolyse*). Die grundsätzliche Bedeutung der Vorgänge ist bislang unerkannt geblieben und für die Umbauvorgänge im transplantierten Muskel, im geschädigten Bindegewebe, Knorpelgewebe usw. nicht herangezogen worden.

Die *physiologische Isolyse* ist morphologisch besonders deutlich am Muskelgewebe zu verfolgen und hier als *Sarkolyse* besonders an dem der Resorption verfallenden Amphibien-schwanz bekannt. Aber auch bei den höheren Säugern und beim Menschen ist im Wachstumsalter, wo Muskelansätze sich örtlich verschieben, wo Muskelbäuche ihre Gestalt ändern müssen, die Sarkolyse zu beobachten. Sie besteht darin, daß die contractile Substanz (das Paraplasma der Muskelbildungszellen) zerfällt, daß aber die Kerne der Bildungszellen wuchern, und daß sodann die Zerfallsmassen resorbiert werden. Der Resorption folgt je nach Bedarf die Apposition neuer contractiler Substanz in neuer Form nach. Diese Sarkolyse kennen wir in einer morphologischen Abart als die ZENKERSCHE Degeneration der Bauchdeckenmuskeln beim Typhus abdominalis, auch hier zerfällt die contractile Substanz (schollig), während die Sarkoplasten wuchern, die Resorption der Zerfallstoffe besorgen und sekundär neue contractile Substanz bilden. Die *Sarkolyse* des Muskels habe ich aber auch bei *allen regenerativen Vorgängen* (Muskelwunden) und beim Umbau im Wundgewebe vorgefunden (pathologische Sarkolyse) und halte sie für eine spezifische Zerfallsart, die in jener physiologischen Sarkolyse durchaus ihr Analogon hat.

Was ist nun das *Wesen und die Bedeutung dieser Sarkolyse*? Zeitlich sehen wir hintereinander den Zerfall der einst gebildeten contractilen Substanz, die Wucherung der Bildungszellen, Auflösung und Resorption (Phagocytose) der Zerfallstoffe und schließlich die Neubildung der contractilen Substanz. *Diesem zeitlichen Nachfolgen* muß ein *kausalgenetischer Zusammenhang* zugrunde liegen. Der Zerfall des Paraplasmas, wahrscheinlich endogen bedingt und morphologisch zu Anfang nicht nachweisbar, ist das Primäre. *Die Zerfallstoffe lösen sodann — und darin beruht das Wesen der Isolyse — als gewebspezifischen Reiz die Wucherung der Sarkoplasten aus.* Daß gerade die Sarkoplasten die Auflösung und Resorption besorgen und nicht etwa die Leukocyten, als die bekannten Abraumzellen bei andern Zerfallsprozessen, charakterisiert weiterhin die *Isolyse als einen gewebspezifischen Stoffwechselvorgang.*

Ursprünglich hatten die jugendlichen Sarkoplasten den Gewebssäften die Bausteine der contractilen Substanz entnommen, hatten sie aufgebaut und in noch gelöster Form (kolloidgelöst) angereichert. Dann bildeten sie, dem Gewebsbedarf entsprechend, die contractilen Fibrillen, und alles dies geschah in einem spezifisch auf die Fibrillensubstanz eingestellten Stoffwechsel. Aus der kolloiden Lösung wurde die gelartige festere Fibrillenmasse. Zerfiel nun in dem gealterten oder dem geschädigten Muskel die contractile Substanz, so war die *Zerfallsmasse* gleichsam der *spezifische Reiz* für die ursprünglichen Muskelbildungszellen, die durch ihn zur Kariokinese und zur Neu- und Mehrbildung sarkolytischer Fermente angeregt wurden. Dem Auftreten eines geeigneten Substrates (Muskelzerfallstoffe) schloß sich somit die *Bildung geeigneter Fermente* an. Die Sarkoproteasen, wie man sie nennen könnte, sind also spezifische Fermente für zerfallene Muskelsubstanz. Es ist höchst wahrscheinlich, daß die Muskelzerfallsmassen beim regenerativen Wiederaufbau der Muskelfasern mitverwendet werden. Es ist unwahrscheinlich, daß die Sarkoproteasen etwa auch *histolytische (heterolytische)* Eigenschaften gegenüber etwa dem Bindegewebskollagen oder der geschädigten Knochengrundsubstanz entfalteten; wir haben auch mikromorphologisch keinerlei Anhaltspunkte für ein solches Geschehen.

Auch für das *periphere Nervensystem* erwähnt SCHAFFER<sup>1)</sup> Umbauvorgänge während der Entwicklung, die durchaus der Sarkolyse entsprechen und gleichfalls als isolytischer Prozeß aufzufassen sind. Man bezeichnet sie als *Neurolyse*. Auch hier haben wir mikromorphologisch nachweisbare Zerfallsvorgänge, die von Wucherung der Nervenbildungszellen begleitet oder gefolgt sind. Und unter pathologischen Verhältnissen, wie nach der Nervendurchschneidung, findet sich gleichfalls der Zerfall der Nervensubstanz, die Zellwucherung, die isolytische Beseitigung der Zerfallstoffe und schließlich der Neuaufbau, wobei die Zerfallstoffe wohl als Bausteine dienen. Ich führe hier an, daß FORSSMANN (l. c.) bereits einen „positiven Neurotropismus“ der zerfallenen Nervensubstanz auf die auswachsenden Nervenfasern experimentell erwies.

Betrachten wir den morphologischen Aufbau der beiden erwähnten Gewebsarten, so ist ihnen gemeinsam, daß sie neben Zellen mit offenbar zurücktretenden allgemeinen biologischen Eigenschaften ein neben den Zellen liegendes *paraplastisches Gewebeelement* führen. Dieses Paraplasma, ursprünglich ein Produkt des Protoplasmas der Myoplasten und Neuroplasten (als der Gewebsbildungszellen), zeigt dann bei der Regeneration jene eigentümlichen, morphologisch so charakteristischen Zerfallsvorgänge, denen wir kausalgenetisch für das Einsetzen und den Ablauf der Regeneration eine wichtige Bedeutung beimessen. Es fragt sich nun, ob auch in *anderen Gewebsarten mit paraplastischen Elementen* bei der Wundheilung und Regeneration (Transplantation) Abbau und Anbau in ähnlich typischer Weise verlaufen.

Suchen wir nach dem Analogon in der physiologischen Umbauperiode des *Knochensystems*, so liegen die Verhältnisse ähnlich. Solange ein *Längenwachstum* stattfindet, wird der Knochen dauernd umgebaut. Das rein appositionelle Wachstum hat wohl bei der Dicken- und Längenzunahme seine Bedeutung; im übrigen aber gebietet schon die Erweiterung der Markhöhle einen dauernden morphologischen Umbau aller Strukturen, der in dem komplizierten Lamellensystem des Knochens zum Ausdruck kommt. Aber nicht nur im Wachstumsalter, auch das ganze spätere Leben geht dieser *intensive physiologische Umbau* weiter; ständig schwinden alte Lamellensysteme und bauen Osteoplasten neue Systeme auf. Ich glaube, daß auch im Knochensystem die *überalterten paraplastischen Substanzen* die Knochenbildungszellen zu ihrer spezifischen Stoffwechselerarbeit anregen und daß die Abbauprodukte der Grundsubstanz den *spezifischen regenerativen Reiz* für die Osteoplasten angeben. Da über die Frage, welcher Histogenese die sog. Osteoklasten sind, noch keine Einigkeit besteht (man hält sie teils für gewucherte Endothelien, für aktive Phagozyten aus den adventitiellen Zellen der Knochengefäße, teils für syncytiale Osteoplasten), so sei hier auf weitere morphologische Einzelheiten nicht eingegangen.

Für das *Bindegewebe* liegen leider keine sicheren Beobachtungen einer *physiologischen Regeneration* vor. Während MERKEL<sup>2)</sup> diese Frage offen läßt, finde ich sonst in der ganzen Literatur nur eine, wohl übersehene Arbeit von FLEMMING [1885<sup>3)</sup>], in der auf Mitosen im Bindegewebe der Haut und verschiedener Organe hingewiesen wird. „Wir wissen eigentlich nichts darüber, wie lange das Leben einer Binde substanzzelle dauert und ob diese Zellen im erwachsenen Körper wirklich einer physiologischen Regeneration unterliegen brauchen; die Antwort darauf schien mir früher unmöglich. Durch den Nachweis der Kernteilungen bei Erwachsenen wird sie insofern gegeben, als sich eine solche Regeneration wirklich nachweisen läßt, wenn sie vielleicht auch in der Norm sehr allmählich vor sich gehen mag.“

<sup>1)</sup> SCHAFFER, I.: Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920. S. 275.

<sup>2)</sup> MERKEL, F. B.: Über die Gewebe beim Altern. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Bd. 2.

<sup>3)</sup> FLEMMING, W.: Studien über Regeneration der Gewebe. Vgl. COHEN. S. 89. Bonn 1885.

Von vornherein scheint *der physiologische Ersatz* jener so maximal funktionell beanspruchten Elemente, z. B. der *Sehnen* und der *Fascie*, durchaus ebenso notwendig wie im Knochensystem; ob sich ein solcher Ersatz auf die Zellen oder auf die paraplastischen Substanzen (Grundsubstanz, Fibrillen) erstreckt, ist unbekannt. Und doch wäre ein morphologisch erwiesener „physiologischer“ Ersatz z. B. der Fibrillen für die Lehre von der Regeneration des ungeformten und geformten Bindegewebes ungemein bedeutungsvoll.

Wir stoßen hier auf eine der wichtigsten und zugleich schwierigsten Frage des Heilungs- und Regenerationsvorganges. „Wie können zerrissene oder zerschnittene Bindegewebeile wieder zusammenheilen?“ Eine unmittelbare Verheilung ist nur zwischen jugendlichen Zellen (Epithelien, mesenchymalen Bildungszellen usw.) möglich. Das Kollagen der Fibrillenbündel ist (im Rahmen seiner funktionellen Leistungen) sehr wasserarm und fest, so daß durchschnittene Fibrillenbündel nicht direkt miteinander verkleben können, wie ja auch fester Gummi (ebenfalls ein typischer Vertreter der organischen Kolloide) erst nach Auflösung durch sein adäquates Lösungsmittel oder durch Zwischenschaltung gelösten Gummis verklebt. Daher ist eine *Quellung und Auflösung der zwischen den Zellen liegenden Stoffe des Wundgewebes unbedingt nötig, damit überhaupt eine organische Vereinigung der Wundränder zustande kommt*. Diese Quellung und Auflösung der paraplastischen Stoffe erfolgt *in engster Abhängigkeit von dem Stoffwechsel des heranwachsenden Gewebes*, das wir später noch als *Granulationsgewebe* kennen lernen werden<sup>1, 2)</sup>. Sicherlich müssen die nicht haft- oder heilfähigen Fibrillen der Wundgrenze umgebaut werden, und wahrscheinlich erfolgt dieser Umbau in ganz analoger Weise wie bei der Sarkolyse — also *als isolytischer Vorgang*. Wie weit das Fibrillenkollagen nur physikalisch-chemische Änderungen (Quellung, Auflösung) oder auch chemische Zustandsveränderungen in Gestalt eines tiefen Abbaues erfährt, muß von der Art der Schädigung, zum Teil wohl auch von funktionellen Faktoren abhängen. Wir können annehmen, daß das *Gewebskollagen* im Stoffwechsel des glatt heilenden Wundgewebes *nur kolloide Zustandsänderungen*, dagegen keine chemischen Umsetzungen durchzumachen hat. Bei der ohne erhebliche Gewebstrümmer heilenden Wunde handelt es sich im wesentlichen um einen *Umbau*, bei welchem die vorhandenen Gewebsbausteine unmittelbar wieder verwendet werden (sie werden der einen Form entnommen und nach der Einschmelzung in die neue gegossen, analog wie bei der physiologischen Sarkolyse und Neurolyse). In einer infizierten Wunde mit erheblichen Wandtrümmern geht allerdings der Abbau, besonders durch die Mitwirkung atypisch abbauender Bakterienfermente, zu tieferen Stufen; doch hat dieser regellose Prozeß für das Wesen des Regenerationsvorganges keine prinzipielle Wichtigkeit.

Neben den zu ihrer passiven Stützfunktion entwickelten paraplastischen Substanzen treten *die Zellen* im normalen Stützgewebe zurück; die *Zwischen-substanzen* sind aus dem Stoffwechselbereich der Zellen entrückt und sind so gut wie *stoffwechsellos*. Dieser Zustand ändert sich mit der Wundsetzung fast unvermittelt — schon nach wenigen Stunden. Die in spärlicher Anzahl zwischen den Fibrillenbündeln liegenden schmalen Zellen nehmen schnell an Größe zu, vermehren ihre Kern- und Protoplasmastrukturen und werden damit *biologisch vollwertiger*; dann teilen sie sich schnell, so daß in wenigen Tagen aus einem vorher sehr zellarmen ein sehr *zellreiches Gewebe* geworden ist. Diese jungen

<sup>1)</sup> GAZA, W. v.: Gewebskolloide bei der Wundheilung. Kolloid-Zeitschr. Bd. 23, H. 1. 1918.

<sup>2)</sup> GAZA, W. v.: Wasserstoffwechsel der Gewebe bei der Entzündung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. XIX. Tag. 1923, S. 103.

Zellen ziehen sehr bald die zwischen ihnen liegenden Grundsubstanzen und vor allem die Fibrillen in ihren biologischen Wirkungskreis; sie bringen sie zur Auflösung (Vorgang der Isolyse). So kehren die Zellen der Stützgewebe einer Wunde gleichsam auf ihren *Urzustand* zurück, d. i. auf den der jungen protoplasma-reichen Zelle noch ohne Differenzierung, wie er im Embryo zu finden ist. Diese jugendlich weichen Zellen können sich dann ohne weiteres aneinanderlegen und fest *verwachsen*, genau wie es die jungen Epithelzellen der Haut und der Drüsen tun. — Zudem erwerben die jungen Fibroblasten wieder ursprüngliche *phagocytäre und histolytische Funktionen*, die für hochwertige mesenchymale Zellen (Histiocyten, Leukocyten) so charakteristisch sind.

Unsere Ansicht, daß ganz allgemein die Abbauprodukte alternder oder geschädigter paraplastischer Substanzen nicht nur als Reizstoffe, sondern auch als Baustoffe zum Wiederaufbau dienen, die wir auch für die Vorgänge im Bindegewebe vertreten, scheint im weiteren Sinne auch für das *Fettgewebe* zuzutreffen, in dem wir eine nicht gerade paraplastische Substanz, aber doch ein außerhalb eines aktiven Zellstoffwechsels liegendes Stoffwechselprodukt, aus der Zeit aktiver Zelltätigkeit vor uns haben. Das Fettbläschen — entstehend aus der Verschmelzung vieler kleiner Fettvakuolen — liegt innerhalb eines schmalen, mikroskopisch kaum nachweisbaren Protoplasmasaumes. Der Kern der Fettzellen befindet sich im Zustand der ausgesprochenen Stoffwechselruhe; er ist von gleicher Strukturarmut wie der Kern einer ruhenden Bindegewebszelle. Bei der Wundheilung (und übrigens auch bei der Regeneration im Transplantat) schwindet dieser Ruhezustand. Die Fettzellen wuchern teils innerhalb des Bläschens (intravesiculär), teils außerhalb desselben, so daß sehr charakteristische Bilder junger Lipoblastenwucherungen entstehen. Dabei verschwindet das eingelagerte Fett (vgl. Abb. 437 u. 438).

### 3. Die heterolytischen Vorgänge im Wundgewebe.

Während die isolytischen Vorgänge dem Umbau des noch erhaltungsfähigen Gewebes dienen, *beherrscht die Heterolyse* besonders durch die *Leukocytenfermente die rein destruktiven Vorgänge*, welche besonders in der Nekrosenzone der Wunde stattfinden. Die Leukocyten erscheinen (z. B. auch im Symptomenkomplex der Entzündung) als Träger heterolytischer Fermente, die der Organismus überall schnell zur Verfügung stellt.

Die *Leukotryptasen* vermögen lebende Zellen und das unveränderte Kollagen der Bindegewebsfibrillen nicht anzugreifen. Schon aus dieser Tatsache ergibt sich die Bedeutung der Leukocyten im Wundheilungsvorgang. Nur abgestorbene Gewebelemente werden von Leukocytenfermenten aufgelöst; da aber Nekrosen, und besonders durch pyogene Infektionserreger erzeugten Nekrosen bei offen heilenden Wunden den Heilungsverlauf verzögern, so spielt die Wundleukocytose und der Austritt der Leukocyten auf der Wundfläche (Wundeiterung) eine praktisch sehr wichtige Rolle.

Leider wissen wir über die heterolytischen Fermente und Funktionen anderer Gewebeinzelzellen des Wundgewebes, wie der Lymphocyten, der Plasmazellen, der eosinophilen Leukocyten und der Makrophagen<sup>1)</sup> (s. Histiocyten, Adventitialzellen) fast nichts Sicheres. Wir werden uns daher bei der Besprechung der biologischen Bedeutung der Wundeiterung (s. unten) auf die Leukocytenfermente beschränken müssen.

<sup>1)</sup> S. jedoch W. v. GAZA: Vitalfärbung an einem Knochensarkom. Ein Beitrag zum Problem der Histolyse und Phagocytose. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 135, S. 476. 1926.

Die *heterolytischen Vorgänge im Wundgewebe* werden um so mehr im Vordergrund der Erscheinungen stehen, je mehr nekrotische Gewebsteile aufzulösen oder abzustoßen sind. Wo die Nekrosen nicht nur durch die Gewebsschädigung selbst entstanden sind, sondern durch Infektionserreger dauernd neu erzeugt werden, da sammeln sich auch ständig große Massen von Leukocyten als Träger jener heterolytischen Fermente an. In aseptischen Wunden oder in aseptisch einheilenden Transplantaten, wo eine tiefer greifende chemische Veränderung der absterbenden Gewebsteile (eine Denaturierung) nicht vorkommt, beobachten wir die Leukocyten nur ganz vorübergehend (tageweise); die nur wenig veränderten Teile werden im Wege der Isolyse durch gewebseigene Zellen, nicht aber durch Leukocyten abgebaut.

Den *akuten heterolytischen Abbau* denaturierter Gewebsteile beobachten wir bei der *eitrigen Gewebseinschmelzung*. Besonders leicht ist er klinisch bei der Abstoßung (*Demarkation*) der Gewebstekrosen einer offen heilenden Wunde zu verfolgen. Schwer abzustoßende Gewebsteile (Sehnen, Knochen und vor allem Knorpel!) verhindern wochen-, ja monate- und jahrelang die Wundheilung.

Morphologisch bereitet sich die Demarkation der Wundnekrosen in den ersten Tagen des wunden Zustandes durch eine Reihe wichtiger Geschehnisse im Wundgewebe vor. Die offenen Gewebsspalten schließen sich durch schnell heranwachsende Fibroblasten; der ischämische Zustand, unter den das Gewebe zu leiden hatte, wird durch vermehrte Durchströmung vorhandener und durch den Nachwuchs zahlreicher neuer Capillaren fortschreitend behoben.

Parallel dem Heranwachsen des jungen Wundbildungsgewebes *schwindet* nunmehr auch die *Fibrinschicht*, welche die Wundoberfläche als provisorischer Schutzwall bekleidet und die offenen Gewebsspalten ausgefüllt hatte. Dieser Schwund ist auf die fibrinolytische Wirkung der Leukocyten und wohl auch der jungen Fibroblasten und Angioblasten zurückzuführen.

Natürgemäß ist diese *Demarkationsperiode des Wundheilungsvorganges* zeitlich schwer zu begrenzen; rein nach der äußeren zufälligen Gestaltung der Wundfläche, besonders auch beeinflußt durch die Menge der Wundnekrosen, erstreckt sie sich über wenige oder mehr Tage und ist mit dem Erscheinen einer gesunden Granulationsschicht abgeschlossen.

#### 4. Das Wundsekret in der dissimilativen Periode des Wundstoffwechsels.

In den ersten Minuten nach der Wundsetzung besteht die Wundflüssigkeit aus unverändertem Blut und Lymphe; schon sehr bald aber wird sie verändert, wenn das Fibrin die Wundoberfläche abdichtet, die Gewebsspalten ausfüllt und die dort zerrissenen Gefäßlumina verschließt. Durch das Fibrinfilter werden die grobcorpusculären Elemente der Gewebssäfte abfiltriert. Aber auch der Fibrinogengehalt des ersten Wundsekrets nimmt bald mit zunehmender Wundabdichtung ab, um dann mit dem Erscheinen des Granulationsgewebes ganz zurückzutreten. Ebenso wie bei der *Exsudation* im Stadium der schwersten entzündlichen Capillarschädigung zu Anfang die visköseren Blutbestandteile (Fibrinogen, Globulin) mit austreten, so findet man auch im Wundsekret der ersten Tage nach der Wundsetzung einen im Vergleich zu der Gewebslymphe und den Transsudaten *vermehrten Gehalt* aller Plasmabestandteile, besonders aber der *des Fibrinogens und des Globulins*. Später sinkt dann ständig der Fibrinogengehalt des Sekrets; auch das Globulin tritt zurück, und das Eiweiß der Wundflüssigkeit besteht im wesentlichen aus Albumin. Immerhin unterscheidet sich das Wundsekret der offenen Wunde, die ja unter dem Reiz der Außenweltfaktoren stehen,

von der Gewebslymphe durch einen wesentlich höheren Eiweißgehalt oder durch die mehr oder weniger erhebliche Beimengung von Leukocyten<sup>1)</sup>. Im Demarkationsstadium eitern die Wunden stark.

Über die *physikalisch-chemischen Veränderungen* in Wundhöhlen, die bei akuten pyogenen Infektionen entstehen, liegen wichtige Untersuchungen von RITTER<sup>2)</sup> und besonders von SCHADE vor<sup>3)</sup>. RITTER fand bei seinen Untersuchungen über den Salzgehalt des eitrigen Wundsekrets und des entzündlichen Exsudates Werte von  $\Delta = -0,6$  bis  $-1,44$  (normale Gefrierpunktserniedrigung des Blutes =  $-0,55$  bis  $0,58^\circ$ ).

SCHADE stellte bei der circumscribten Eiterung, die er als Prototyp einer lokalisierten osmotischen Störung bezeichnet, im Zentrum des Entzündungsherd (Absceß) Werte von  $\Delta = -0,6$  bis  $-1,4^\circ$  fest. In der Entzündungszone des manifesten Ödems nach der Peripherie abnehmende Werte von  $-0,76$  bis  $-0,58^\circ$ .

SCHADE<sup>4)</sup> fand weiter durch Gaskettenmessung im entzündlichen Exsudat eine erhebliche *Vermehrung der H-Ionen*, die meines Erachtens für den Vorgang der Gewebsautolyse als wichtiger beschleunigender Faktor bedeutsam ist. An die Bedeutung der H-Ionen für die phagocytäre Funktion und für die Emigration der Leukocyten (FERINGA) sei erinnert<sup>5)</sup>.

*Die fermentativen Vorgänge bei der Wundheilung* sind wie alle Lebensvorgänge des regenerativen Prozesses an Zellarbeit gebunden und demgemäß abhängig vom Zellreichtum, der Strukturmasse der Zellen und von deren biologischer Wertigkeit überhaupt. — Wenn in Wunden parenchymatöser Organe autolytische Prozesse vorherrschen, wenn bei der Abstoßung der Wundtrümmer die heterolytischen Fermente der Leukocyten ihre destruktive Arbeit verrichten und Gesundes vom Lebensunfähigen demarkieren, so dienen diese fermentativen Vorgänge nur zur Beseitigung der Gewebstrümmer oder eines Schuttes, der im Organismus nicht mehr zu verwenden ist. Wenn aber die jungen Wundbildungszellen noch lebensfähige Strukturelemente umbauen (Isolyse), so kann dies nur mit Hilfe besonderer spezifisch eingestellter Fermente jener Zellen geschehen.

Die *spezifische Einstellung der Fermente* auf ihr Substrat ist eine wichtige Erfahrungstatsache der Biologie. Einige Eigentümlichkeiten des fermentativen Geschehens bei der Wundheilung lassen sich nur aus der spezifischen Einstellung der Wundfermente erklären.

Die *polynucleären Leukocyten* vermögen nur *denaturierte Gewebsanteile* phagocytär oder fermentativ-lytisch anzugreifen. Ich konnte diese Tatsache bei Vitalfärbungsversuchen (zitiert S. 1151) menschlicher Tumoren durch einige wichtige Feststellungen erweitern. Abgestorbene Tumorzellen sind noch so lange gegen Leukocyten resistent, als ihre äußere Struktur wohl erhalten ist. Erst wenn (wohl durch autolytische Vorgänge) die Struktur der Kernmasse schwindet, wenn pyknotische Vorgänge und regellose Ausflockung eingetreten sind, dann

<sup>1)</sup> Weitere Einzelheiten über Wundsekrete, im besonderen über das Wundsekret bei der schweren Wundinfektion usw., finden sich in meinen früheren Arbeiten. — Die erste umfassende Arbeit über das Wundsekret stammt von LIEBLEIN: Chemische Zusammensetzung des aseptischen Wundsekretes. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 35, S. 43. Bedeutsam ist ferner die Arbeit von A. OSWALD: Chemismus der Entzündung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 8. 1910.

<sup>2)</sup> RITTER: Entstehung der entzündlichen Hyperämie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 14, S. 173. 1905.

<sup>3)</sup> SCHADE: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 11, S. 369. 1912.

<sup>4)</sup> SCHADE, NEUKIRCH u. HALPERT: Über lokale Acidosen des Gewebes und die Methodik ihrer intravitalen Messung, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Entzündung, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24, S. 11. 1921.

<sup>5)</sup> FERINGA: Über die Ursachen der Emigration der Leukocyten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, H. 5/6. 1924.

erst greifen die Leukocyten an. Es ist also eine gewisse *physikalisch-chemische Zustandsänderung* und wohl auch ein *Vorverdauungsprozeß* autolytischer Natur notwendig, bis die Leukotryptasen ihr angreifbares Substrat haben. Damit nimmt die Heterolyse durch die Leukocytenfermente eine ähnliche Stellung im Gewebsverdauungsvorgang ein, wie die Pankreastryptase bei der Verdauung im Magendarmkanal; auch hier ist ja gegenüber bestimmten Nahrungsbestandteilen eine Vorverdauung durch eine primäre Protease (Pepsin) notwendig.

Bei allen *patho-physiologischen Umbauvorgängen* (der Isolyse) in noch lebensfähigem mesenchymalen Gewebe sehen wir morphologisch immer wieder *die spezifischen Gewebselemente* den Umbau vollziehen (Knochenbildungszellen, Neuroplasten, Lipoplasten, Fibroplasten). Es kann nicht anders sein, als daß die Erklärung für das morphologische Verhalten in einer spezifischen Fermenteinstellung jener jungen Bildungszellen zu suchen ist. Das Substrat für die Fermente der wuchernden und phagocytierenden Neuroplasten kann nur das absterbende Neuroparaplasma sein, und ebenso können die lipoplastischen Fermente zum Umbau des Fettgewebes nur von jungen Lipoplasten geliefert werden. Daß ein Osteoklast lipoplastische Funktionen besäße, ist nicht nur nach morphologischen Beobachtungen unbekannt, sondern nach den Grundregeln der Fermentlehre unwahrscheinlich. Jedoch ist es möglich, wenn auch nicht erwiesen, daß *junge indifferente Mesenchymzellen* (wie etwa junge Angiothelien oder die Adventitiazellen MARCHANDS, die Histiocyten ASCHOFFS) gegenüber verschiedenen mesenchymalen Gewebselementen, auch wenn sie nicht durch Denaturierung ihren Gewebsscharakter verloren haben, *polyvalente histiolytische Funktionen* besitzen. Den Leukocyten und Lymphocyten usw. kommen solche polyvalenten Fermenteigenschaften sicher nicht zu.

*Der freie Abfluß der Abbauprodukte* ist für die *Enzymatik des Wundheilungsvorganges* von der gleichen Bedeutung, wie für jeden andern fermentativen Vorgang die Wegschaffung der Reaktionsprodukte. *Sekretstauung* bedeutet also in diesem Sinne eine *Hemmung der Wundverdauungsvorgänge*, die das tote oder absterbende Gewebe zu beseitigen haben. Bei *bakteriell-fermentativen Vorgängen* in der Wunde kann der Abbau *in eine gefährliche Richtung und Stufung* gedrängt werden. Staut sich das Wundsekret oder tritt Retention ein, so entstehen giftige Eiweißspaltprodukte mit gefährlicher Wirkung auf den Allgemeinorganismus<sup>1, 2, 3</sup>).

Den *günstigsten Ablauf* nehmen die fermentativen Vorgänge bei der Wundheilung, wenn die Abbauprodukte sowohl des Körpergewebes wie der Bakterienleiber *frei nach außen abfließen* können, also nach Eröffnung der Infektionsherde oder bei den Heilungsvorgängen an einer infizierten Wunde bei freiem Abfluß aus den überall hin offenen Gewebsspalten.

In welcher Weise die *Bakterien* in die *Enzymatik des Wundstoffwechsels* komplizierend und für den Heilungsvorgang erschwerend eingreifen, ist leider noch wenig bekannt. Die *pyogenen Infektionserreger* bringen das Gewebe wohl nur zur Nekrose, während die Nekrolyse wie bei der Furunkeleinschmelzung dann von körpereigenen Fermenten besorgt wird. Dagegen steht bei einigen Wundinfektionen eine primäre histiolytische Wirkung der Bakterien auffällig im Vordergrund. Alle *Fäulnisbakterien* und ihnen verwandte Stämme, wie die Erreger des Gasbrands, lösen das Gewebe unmittelbar durch eigene Lebenstätigkeit auf.

<sup>1</sup>) LÖHR, W.: Über Allgemeinreaktionen im Körper bei der Wundheilung nichtinfizierter Wunden und unkomplizierter Frakturen. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 183. 1923.

<sup>2</sup>) BÜRGER, M., u. M. GRAUHAN: Über postoperativen Eiweißzerfall. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42. 1923.

<sup>3</sup>) HUECK, H.: Untersuchung der Eiweißkörper des Blutes, im besonderen nach chirurgischen Eingriffen. Biochem. Zeitschr. Bd. 159. 1925 und Arch. f. klin. Chir. Bd. 136. 1925.

Da in den ersten Stunden des wunden Zustandes die Körpersäfte ganz passiv aus dem Wundgewebe abfließen, sprechen wir von einem eigentlichen *Wundsekret* erst dann, wenn sich jenen Säften größere Mengen aktiv auswandernder *Leukocyten* beimengen. Dieses Sekret, welches besonders bei der Infektion des Wundgewebes mit pyogenen Bakterien ausgesprochen eitrig ist, nimmt an Menge ab und ändert sich in seiner Zusammensetzung, sobald sich ein *geschlossenes Wundcapillarnetz* gebildet hat, und das für offen heilende Wunden so charakteristische *Granulationsgewebe* herangewachsen ist. Das Sekret einer gesund granulierenden Wunde (ohne etwa noch mechanisch festsitzende Nekrosen) ist spärlich, von schleimigen Charakter und enthält relativ geringe Mengen Leukocyten. Das *Zurücktreten der Leukocyten* an Menge weist darauf hin, daß nunmehr *die dissimilativen Vorgänge abklingen*.

## II. Die assimilative Periode des Wundstoffwechsels.

Die mehr assimilative Periode der Heilungs- und Regenerationsvorgänge beginnt, wenn nach dem vorbereiteten Abbau und Umbau des Gewebes nunmehr die jungen Bildungszellen zu großen Massen heranwachsen und den Gewebdefekt auszufüllen beginnen. Je nach der Größe des Gewebdefektes dauert diese Periode verschieden lange. Sie beginnt bei den einfachen Weichteilwunden mit dem Erscheinen des sog. Granulationsgewebes.

### a) Das Granulationsgewebe.

Die alte Bezeichnung Granulationsgewebe ist abgeleitet von den etwa hirsekorn- bis linsengroßen „Fleischwärtchen“ oder Körnern, die nach 6—8 Tagen an der Oberfläche einer offen heilenden Wunde auswachsen. *Jedes solcher Wundgranula hat einen Gefäßbaum* erheblicher Mächtigkeit als *Grundstock*, von dem aus das Wundgewebe sich kleinhügelförmig auswächst. Man bezeichnet heute (sprachlich unrichtig) das Bildungsgewebe einer geschlossenen und aseptisch heilenden Wunde auch als Granulationsgewebe; es ist jenem der offenen Wunden aber biologisch nicht ganz gleichwertig. In Höhlenwunden (Abscesse, Körperhöhle) haben wir dagegen eine weitgehende biologische Gleichwertigkeit zum freiliegenden Granulationsgewebe.

Mit dem Erscheinen einer gesunden Granulationsmembran ist der Organismus wieder durch *Plasmahäute* nach außen *gesichert*; eine geschlossene Reihe junger Wundbildungszellen ist an die Stelle des Fibrinfilters getreten und grenzt den Körper unvergleichlich viel sicherer gegen die Außenweltschädigungen ab, wie auch damit das freie Abströmen der Körpersäfte weitgehend behoben ist. Das Granulationsgewebe ist also eine *Schutzmembran des Körpers*.

Man kann sich von der außerordentlichen Schutzkraft des jungen Wundgewebes leicht überzeugen: Bringt man auf eine gesund granulierende Fläche eine differente Flüssigkeit, z. B. Alkohol, so wird dadurch keine Schmerzempfindung ausgelöst. Im Stadium der offenen Gewebsspalten dagegen dringt der Alkohol durch die Fibrinschicht leicht bis zu den Nervenendigungen vor und verursacht lebhafte Schmerzen. Der Wundschmerz beim Benetzen mit Alkohol nimmt mit fortschreitender Wundheilung von Tag zu Tag ab.

### b) Die Bedeutung des Granulationsgewebes.

Im Granulationsgewebe sichert eine überreichliche Menge von neugebildeten Gefäßen die Ernährung der Wundgrenzzone; der ischämische Zustand ist mit der *Ausbildung des Wundcapillarnetzes* behoben. Dissimilationsvorgänge treten daher, soweit nicht noch tiefgreifende Nekrosen abgestoßen werden müssen

oder aus andern Gründen (mechanisch-funktioneller Art) ein Umbau nötig ist, zurück; es herrschen jetzt durchaus *assimilative Stoffwechselforgänge* vor: junge *Wundbildungszellen* wachsen ständig heran, die spezifischen paraplastischen Substanzen der mesenchymalen Gewebe werden in Menge abgeschieden. So bereitet sich in der Weichteilwunde die Bildung der fibrillenreichen bindegewebigen Narbe vor. An der Knochenwundfläche wuchern die Osteoplasten zum paraplastmareichen Callus heran und Kalksalze werden schließlich im Paraplasma abgeschieden. Die Heilung aller Wunden der Stützgewebe geschieht nur über das Zwischenstadium eines jungen zellreichen Wundbildungsgewebes, das bei offenen Wundflächen als Granulationsgewebe erscheint (s. jedoch die Wundheilung unter dem Schorf).

### c) Die biologischen Eigenschaften der eigentlichen Granulationsgewebe.

Das Granulationsgewebe besitzt eine Reihe wichtiger Eigenschaften, deren Kenntnis schon sehr alt, aber zum Teil erst in neuerer Zeit eingehend untersucht worden ist. Eine dieser Eigenschaften ist seine *Schutzkraft* gegenüber Schädigungen von außen, die in naher Beziehung zu dem *Resorptionsvermögen* der Wunden steht.

In klarer Weise hat zuerst BILLROTH ausgesprochen, daß kräftige und unverletzte Granulationen den Organismus vor dem Eindringen septischer Stoffe und den Infektionserreger schützen. Ja, es ist nach neueren Untersuchungen sicher, daß das ausgewachsene Wundgewebe bactericide Eigenschaften besitzt. Frische kräftige Granulationsflächen sind zum Teil bakterienfrei oder nur in der äußeren Oberflächenschicht von pyogenen Infektionserregern geringer Menge und Virulenz bewohnt. Wahrscheinlich sind im Wundsekret *bactericide Stoffe* vorhanden, die dem Blut oder vielleicht auch den jungen Wundbildungszellen entstammen (Histiocyten, Leukocyten usw.). Man muß aber auch an eine einfache Widerstandsfähigkeit der jungen Wundgewebszellen denken. Junge, geschlossen aneinanderliegende und reichlich durch ein junges Gefäßnetz ernährte Zellen ohne wesentliche paraplastische Substanzen geben keinen Nährboden für Bakterien ab. Die Verhältnisse liegen eben in der „gereinigten“ Wundoberfläche durchaus anders, als in der frischen Wunde, wo geschädigte Gewebsabschnitte ohne zureichende Ernährung den Bakterien eine Art von Rücken- deckung gewähren, für sie einen geeigneten Nährboden darstellen<sup>1)</sup>.

Es sind im Granulationsgewebe die Hauptfaktoren, die der Körper zur *Abwehr gegen die Infektion* anbietet, bereits vorhanden, eine sehr starke *Hyperämie*, lebhafte *Exsudationsvorgänge*, *junge kräftige Gewebszellen*, lokale *Leukocytose*. Sind dann die Abflußbedingungen der Wundlymphe, in der die vom Gesamtorganismus gelieferten Schutzstoffe mit ausgeschwemmt werden, günstig, so bleiben auch die stärksten Infektionserreger machtlos; sie vegetieren als harmlose Parasiten auf der Wundoberfläche und mit abgeschwächter Virulenz in den oberflächlichen Schichten des Wundgewebes. Die ganz große Bedeutung der Granulationsschicht beruht in ihrer Schutzkraft gegen die Infektionserreger. Das hat BILLROTH seinerzeit richtig erkannt, und wie zahlreiche Untersuchungen nach ihm und die klinische Erfahrung beweisen, besteht seine Auffassung von der *Sicherung des wunden Organismus durch die Granulationsschicht* zu Recht.

Aus einer frischen, sehr bald infizierten Wunde gelangen die Infektionserreger schnell in den allgemeinen Kreislauf, die Lymphdrüsen und die inneren

<sup>1)</sup> MELCHIOR, E.: Über Wundphysiologie. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 127, S. 138. 1922. (M. wies am Granulationsgewebe elektrische Potentialdifferenzen nach.) Vgl. auch P. HERZEN: Zur Frage über den Wundstrom. Zentralbl. f. Chir. 1925, S. 1420.

Organe, wo sie nachgewiesen werden können (vgl. die Untersuchungen von SCHIMMELBUSCH - RICKER, FRIEDRICH u. a.). Durch die granulierende Wunde kann das Versuchstier nicht allgemein infiziert werden; die in den obersten Schichten des Granulationsgewebes eingedrungenen Bakterien werden abgetötet oder abgeschwächt. In der umfassenden Arbeit von AFANASSIEFF finden sich weitere Einzelheiten über die Schutzwirkung des Granulationsgewebes.

Über das *Resorptionsvermögen der granulierenden Wunde* ist uns folgendes bekannt (vgl. die ausführlichen Angaben bei AFANASSIEFF, HACK, BILLROTH, WOLF, SCHIMMELBUSCH-RICKER u. v. GAZA: Zus. Darst. 4, Literatur).

Wasserlösliche chemische Substanzen: es werden resorbiert: Jod, Jodkalium, Strychnin (Vergiftung der Versuchstiere), Arsenik (desgl.), Fäulnisgifte, Salicylsäure, Carbolsäure, Curare (sehr langsam), Pilocarpin, Campher, Jodoform u. a. m.

Corpusculäre Elemente: Carmin, Zinnober, Kohle, Chinesische Tusche werden resorbiert und im Körperinnern nachgewiesen (?).

*Bakterien* werden in der Granulationsschicht festgehalten, im Heilungsfalle dort abgeschwächt oder vernichtet; ihre löslichen *Stoffwechselprodukte werden resorbiert*. Man kann Tiere durch das Granulationsgewebe hindurch immunisieren.

Das Resorptionsvermögen der frischen Wunde im Stadium der offenen Gewebsspalten ist meist ein anderes, doch keineswegs ein solches, daß die frische Wunde gegenüber jedem Stoffe ein größeres Aufsaugevermögen besäße als die granulierende. Unter Umständen resorbiert die frische Wunde sogar langsamer.

DEMARQUAY (zit. nach AFANASSIEFF) wies nach, daß Jodkalium in granulierenden Wunden 2—3mal schneller resorbiert wird als in frischen, er erklärt dies durch den Reichtum der granulierenden Wunde an Gefäßen.

Sehr wichtig erscheint mir die von mehreren Seiten beobachtete Tatsache, daß in Wunden mit reichlichem frischem Fibrinbelag die Resorption von gelösten Substanzen verhindert oder verringert ist. Es hängt dies meines Erachtens mit dem großen *Adsorptionsvermögen der Fibrinfasern* zusammen, deren Feinheit eine außerordentlich große Oberflächenwirkung bedingt.

Wunden, die ausgebrannt werden und mit einem *Brandschorf* besetzt sind, resorbieren fast gar nicht; das gleiche trifft für die nach Chlorzinkätzung mit einem Schorf bedeckten Wunden zu. Ich glaube, daß es sich auch hier um eine adsorptive Schutzwirkung handelt. Die Stoffe werden von dem Wundschorf, der zum großen Teil aus Fibrin besteht, und von dem in den Gewebsspalten unter dem Schorf ausgeschiedenen Fibrin durch Oberflächenwirkung arretiert; dann entsteht ja auch im Brandschorf Kohle, deren hohes Adsorptionsvermögen bekannt ist.

Wie verwickelt die Resorptionsvorgänge bei frischen und granulierten Wunden sind, erhellt daraus, daß z. B. starke Lösungen von Pilocarpin besser von frischen als von granulierenden Wunden resorbiert werden, schwache Lösungen aber genau umgekehrt (GALIN).

Bei den schädigenden Substanzen des faulenden Fleisches ist die Resorption beim Säugetierfleisch negativ, beim Fischfleisch positiv; die Versuchstiere sterben.

Wie kommt es nun, daß die granulierende Wunde den einen Stoff schnell resorbiert, den andern gar nicht? BILLROTH hat das Granulationsgewebe seinem Charakter nach mit einer *Schleimhaut* verglichen. Nun wissen wir, daß die Schleimhaut des Magendarmkanals Infuse von faulendem Fleisch, Curare, Apomorphin nicht nachweisbar resorbiert; dagegen wieder andere Stoffe. Es scheint hier tatsächlich eine gewisse Analogie zu bestehen.

Das Resorptionsvermögen der Wunde für differente Stoffe hängt von einer Reihe Faktoren ab, deren Berücksichtigung praktisch von großem Interesse ist. Die *Resorption* geschieht *keineswegs nach einfachen Gesetzen der Diffusion oder Osmose*. Okklusivverbände und schlecht aufsaugende Verbände erhöhen die Resorption, ebenso Gewebsschädigung durch Antiseptica. Durch einen gut aufsaugenden Verband kann man erreichen, daß die stärksten Gifte, die ohne ihn den Tod durch Resorption herbeiführen, in den Körper nicht aufgenommen werden.

#### d) Die Vernarbung der Wunde<sup>1)</sup>.

Der *Anfang der Narbenbildung* ist durch das *Erscheinen neugebildeter Bindegewebsfibrillen gekennzeichnet*. Bei der aseptisch heilenden (genähten oder subcutanen) Wunde treten die Fibrillen schon nach wenigen Tagen hervor; sie werden von den jungen Bindegewebszellen, welche das spaltausfüllende Fibrin von beiden Seiten durchwachsen, abgeschieden und liegen bei der innigen Durchwachsung der vorwuchernden Zellen von vornherein in enger organischer Verflechtung. Anfangs sind die Fibrillen gemäß dem jugendlich-embryonalen Zustand der Bildungszellen sehr locker geflochten, wahrscheinlich auch wasserreicher und weicher als später. Bald aber entquillt das junge Bindegewebe; es lagern sich auch immer mehr Fibrillen ab, und diese werden fester.

Bei den offen heilenden Wunden, welche durch die Granulationsbildung ausgezeichnet sind, hängt die Fibrillenbildung von den Stoffwechselforgängen im Gewebe ab. Wo noch die abbauenden Prozesse vorherrschen, bilden sich keine Fibrillen. Wo noch Nekrosen abgestoßen werden müssen, wo Fremdkörper anderer Art und vor allem Bakterien in den äußeren Wundgewebsschichten sitzen, ist das Granulationsgewebe zellreich und frei oder sehr arm von paraplasmatischen Substanzen. Die Demarkation geschieht durch einen Grenzwall junger, in lebhaftem Stoffwechsel begriffener Zellen, daneben wandern fortwährend Leukocyten und bewegliche Histiocyten bindegewebiger Herkunft zwischen den fixen Gewebszellen hindurch zur Oberfläche, phagocytieren dissimilierbare Gewebstoffe, geben im Absterben Fermente frei, exportieren aber auch corpusculäre Elemente mechanisch zur Wundoberfläche.

So behindern gröbere *dissimilative Vorgänge* die assimilativen, d. h. sie *lassen es noch nicht zur Narbenbildung* kommen. Erst wenn alles Tote und Fremde aus der Wundgrenzschicht durch fermentative Auflösung, Abstoßung oder Exportierung entfernt ist, rückt die Fibrillenbildung, nachdem sie in der Tiefe des Gewebes schon früh begonnen hatte, nun auch gegen die Oberfläche vor. Hier in der äußersten Grenzschicht erhält allerdings der *Reiz der Außenweltberührung* so lange das zellreiche Granulationsstadium, bis von den Seiten her das schützende Epithel herübergewachsen ist.

*Erst der endgültige epitheliale Verschuß beseitigt den Reizzustand in den äußersten Wundgewebsschichten*, ermöglicht die Entquellung und den Anbau der Fibrillen bis an die Wundoberfläche. Die *Epithelien* sowohl der Haut und Schleimhaut wie der Drüsen sind in ihren Keimschichten von vornherein in einem jugendlichen *wachstumsbereiten* Zustand. Sie wuchern über eine geeignete Unterlage sofort hinweg, verwachsen wie bei der glatten Schnittwunde der Haut in wenigen Stunden miteinander. Für den epithelischen Verschuß, für die Wiedervereinigung durchschnittener Drüsenschläuche ist immer nur ein geeigneter Wachstumsboden erforderlich; ist dieser Boden vorhanden, und nur das mesenchymale Gewebe kann ihn abgeben, so ist die Wachstumsenergie, das Regenerationsvermögen der Epithelien fast unerschöpflich. Allerdings regenerieren sich grobzerstörte Drüsenschläuche bei höheren Tieren nicht wieder, aber die epitheliale Bedeckung, die Vereinigung durchschnittener Drüsengänge, soweit dies anatomisch möglich, wird immer erreicht.

Sonst ist überall im Körper *die eigentliche Narbe bindegewebiger Art*, und große Defekte werden im allgemeinen durch Narben mesenchymalen Gewebes

<sup>1)</sup> PAYR, E.: Biologie der „Narbe“. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 21. — GAZA, W. v.: Gewebekolloide bei der Wundheilung. Kolloid-Zeitschr. Bd. 23, H. 1. 1918. — Erkrankungen des Narbengewebes siehe bei E. LEXER: Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie Bd. II; s. a. A. BIER: Beobachtungen über Regeneration. Zitiert in zus. Darst. 6. — MARCHAND, F.: Zitiert als zus. Darst. 1 u. 2.

ersetzt, wie z. B. in der Leber, in den Nieren usw. Die kompensatorische Hypertrophie in diesen Organen ist ein anderer als ein eigentlicher Wundheilungsvorgang und kann deshalb hier unberücksichtigt bleiben.

Somit ist die *Vernarbung* im weitesten Sinne *vollendet*, wenn nach besonderen Rückbildungsvorgängen im Wundgewebe ein *Ruhestand* ohne weitere morphologische und pathophysiologische Prozesse eingetreten ist, und das ist bei den offenen Wunden erst nach Abschluß des Überwachsens einer widerstandsfähigen Epithelschicht der Fall.

### e) Die Vitalfärbung des Wundgewebes<sup>1)</sup>.

Wir wissen über die physiologische Funktion mehrerer Zellarten des Wundgewebes, so besonders der Lymphocyten, Plasmazellen, eosinophilen Leukocyten und der Histiocyten, nur wenig. So lag es nahe, mit einer Methodik, die über funktionelle Zustände lebender Zellen wertvolle Aufschlüsse geben kann und die ja in der Biologie sich schon ausgedehnter Anwendung erfreut, mit der *Vitalfärbung* auch den Wundheilungsvorgang zu untersuchen. Einige erste Versuche, das Resorptionsvermögen der offenen Wunde auszunutzen, indem saure Vitalfarbstoffe und kolloide Metalle auf Wundflächen appliziert wurden, verliefen ergebnislos. Das Granulationsgewebe läßt wenigstens saure Farbstoffe nicht irgendwie meßbar eindringen. Mit der *Injektionsmethode*, wie ich sie an Menschen ausarbeitete, gelangt man jedoch zu einigen wichtigen Feststellungen.

Die *Färbung mit sauren Vitalfarbstoffen* hat an Wunden zwei verschiedene Folgen. Einmal färben sich alle abgestorbenen Gewebsanteile diffus, was ich als *Mortalfärbung* bezeichnet habe, weil eine besondere Bezeichnung für diesen wichtigen Prozeß nicht vorlag. Wichtiger war die Feststellung, daß die histiocytären Elemente (ASCHOFF) des Gewebes, die sonst auch als Clasmatocyten (RAUVIER), Makrophagen (METSCHNIKOFF), Adventitiazellen (MARCHAND) usw. bezeichnet werden, den Vitalfarbstoff aufnehmen. Es konnte der Nachweis erbracht werden, daß diese Zellen schon in ihren Proliferationszentren, der Adventitia kleiner Gefäße, den Farbstoff in feinsten Körnchen speichern. Mit der Vitalfärbung gelang es nunmehr festzustellen, daß jene großen Zellen mitten im Gewebe aus der Adventitia abgewandert waren. Außer diesen in ihrem Speicherungsvermögen schon bekannten Zellen speichern im Wundgewebe nur die Fibroplasten (spärlich), während Leukocyten, Lymphocyten usw. farbstofffrei blieben.

Auch gegenüber *kolloiden Metallen* (Gold, Silber, Palladium, Platin) verhielten sich die typischen Speicherzellen des Organismus analog. Stets waren nur die Histiocyten oder Makrophagen farbstoffbeladen, alle andern Zellen frei.

## D. Die verschiedenen Arten der Wundheilung<sup>2)</sup>.

### a) Die Wundheilung per primam intentionem.

Eine unmittelbare Vereinigung zerrissener oder zerschnittener Gewebe gibt es strenggenommen überhaupt nicht oder höchstens nur in Geweben, die aus einem Verband dicht aneinanderliegender, lebenskräftiger Einzelzellen bestehen. Diese Verhältnisse sind eigentlich nur in den epithelialen Schutzdecken der Haut

<sup>1)</sup> GAZA, W. v.: Die Vitalfärbung des Wundgewebes. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 20.

<sup>2)</sup> Zur Morphologie der Wundheilung; s. das klassische Werk von F. MARCHAND: Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chir. Stuttgart 1901. — MARCHAND, F.: Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Handb. d. allg. Pathol. Bd. IV, 1. Leipzig 1924.

und Schleimhäute gegeben, vielleicht noch in parenchymatösen Organen wie der Leber und Niere, wo auch Zelle an Zelle liegt. Praktisch werden aber auch hier bei vorsichtiger (experimenteller) Wundsetzung Nekrosen erzeugt werden.

In der Weichteilwunde, wo glatte Schnittträger von vornherein oder mit ärztlicher Hilfe dicht aneinanderliegen, muß sich der morphologische Umbau zum jungen *Bildungsgewebe* vollziehen, damit die organische Vereinigung eintreten kann. Auch hier muß sich ein neues *Wundcapillarnetz* bilden. Die primären Veränderungen an den Gefäßen des Wundrandes sind ebenso wie in der Wunde mit größeren Nekrosen oder im infektiös geschädigten Gewebe durchaus von entzündlichem Charakter. Es entsteht ebenso eine *Fibrinschicht*, die bei glatt aneinanderliegenden Wundflächen eine primäre Verklebung von Fläche zu Fläche herbeiführt. Das Wundexsudat liegt zudem in den Gewebsspalten; alle seine Anteile werden später körperwärts rückresorbiert, und es kommt daher nicht wie bei der offen heilenden Wunde zum Verlust von Körpersäften durch parenteralen Abfluß nach außen. Die *exsudativen Vorgänge* gehen bei der Sanatio per primam intentionem schnell zurück. Ebenso wie nur geringe Mengen Wundsekret aus den Capillaren abgesondert werden, erscheinen auch *weniger* aus den geschädigten Gefäßen auswandernde *Leukocyten* und andere bewegliche mesenchymale Einzelzellen. Die polynucleären Leukocyten, die charakteristischen Vertreter des heterolytischen Gewebsumbaues, können in einer glatt heilenden Wunde schon nach 2—3 Tagen vollkommen verschwunden sein.

Entsprechend dem relativ geringfügigen morphologischen Umbau sind auch naturgemäß alle *Stoffwechselvorgänge* einer glatt heilenden Wunde *nur von geringer Tiefe des Umbaus* und an Masse unbedeutend. Autolytische und heterolytische Prozesse durch Leukocytenfermente treten gegenüber der isolytischen Umschmelzung noch lebensfähiger Gewebelemente zurück. Jedoch muß auch bei der glatt heilenden Wunde die ganze Wundzone umgebaut werden. So verliert bei der glatt heilenden Weichteilwunde alles mesenchymale Gewebe seine paraplastischen Substanzen. Die Heilung eines Knocheneinbruchs auch mit linearer Aneinanderlegung der Bruchflächen kann nur erfolgen, nachdem in einer schmalen Zone alle Elemente der Knochensubstanz aufgelöst sind und nachdem an ihre Stelle ein junges zellreiches Osteoplastengewebe getreten ist. Auch bei der Knochenheilung haben wir zuerst eine rein dissimulative Phase des Heilungsvorganges, welche dann von einer assimilativen gefolgt ist<sup>1)</sup>.

Die *glatte, infektiöse Wundheilung unterscheidet sich* somit in ihrem formativen Geschehen und in ihrem Stoffwechsel *nur gradweise*, aber nicht grundsätzlich *von der offenen* oder indirekten *Wundheilung* (per secundam intentionem). Die Besonderheiten der Sanatio per primam intentionem sind mehr von klinisch praktischer als von grundsätzlicher Bedeutung. So behebt die schon in wenigen Stunden vollzogene Heilung des Hautepithels die Gefahren der Außenwelteinflüsse. Die unmittelbare Fibrinverklebung der Wundränder beseitigt die *Gewebslücke* und gibt die Vorbedingung für die schon in wenigen Tagen eintretende Verwachsung der Wundränder. Die entzündlichen Erscheinungen sind z. B. an einer aseptischen Operationswunde äußerlich nicht nachweisbar, wenn sie auch mikromorphologisch schon vorhanden sind. Für die *Bakterien* liegen die *Vorbedingungen zum Auskeimen ungünstig*. Zwar gelangen bei jeder aseptischen Operationswunde stets Außenweltkeime (aus der Luft, von den Händen des Operateurs usw.) in das Wundgewebe, aber sie werden hier von den bactericiden

<sup>1)</sup> GIRGOLAW: Wasserstoffionenkonzentration in der heilenden Wunde. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 42. (Bestätigung der Untersuchungsergebnisse SCHADES auch an der aseptisch heilenden Wunde.)

Stoffen des Wundsekrets abgetötet oder in der Entwicklung gehemmt; es fehlt ihnen mangels größerer Wundnekrosen der Ort zur Ansiedlung, die Rückendeckung für das Auswandern in die Gewebsspalten.

### b) Die Keimimprägung des Wundgewebes und ihre Gefahren<sup>1)</sup>.

Bei jeder offenen *Zufallswunde*, wie z. B. bei einer auf der Straße gesetzten Weichteilverletzung sind große Mengen *Bakterien* in das frische Gewebe der Wunde *eingepreßt* oder liegen in den Blutgerinnseln der Wundhöhle. Größere Fremdkörper, wie Holzsplitter, Sand, Teile des Tierkotes, importieren neben harmlosen Außenweltkeimen auch regelmäßig Fäulniserreger und die Erreger des Gasbrands, ja des Wundstarrkrampfes. Die auf der Haut und den Schleimhäuten ein saprophytisches Dasein führenden Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, das *Bact. coli*, der *Proteus* gelangen bei der Wundsetzung in die Tiefe des Gewebes. Ich habe diese primäre Beschickung des Wundgewebes mit Außenweltkeimen seinerzeit als *Keimimprägung* bezeichnet; sie ist etwas durchaus anderes als die Wundinfektion. Eine *Wundinfektion* ist erst dann eingetreten, wenn die importierten Keime sich im Wundgewebe festgesetzt haben, sich den Verhältnissen des gegebenen Nährbodens (Gewebsspalten, Nekrosen, Blutgerinnsel usw.) *angepaßt* haben, sich lebhaft vermehren, Toxine produzieren, in das Gewebe tiefer einwandern und womöglich den Allgemeinorganismus überschwemmen.

Das erstrebenswerte *Ziel der ärztlichen Wundbehandlung* ist die *Schaffung der Verhältnisse einer glatten, keimarmen oder keimfreien Wundfläche und die primäre Wundnaht*, welche von glatter Heilung in etwa einer Woche gefolgt ist. Wir erreichen dieses Ziel heute in der Mehrzahl der Fälle, die frühzeitig genug in unsere Behandlung kommen. Da die exakte Wundversorgung eine der bedeutendsten Errungenschaften unserer ärztlichen Kunst darstellt, sei auf die Technik des Verfahrens kurz eingegangen.

Die neuzeitliche *Technik der Wundversorgung* gründet sich auf experimentelle Untersuchungen des Chirurgen FRIEDRICH, die er im Jahre 1898 anstellte<sup>2)</sup>. FRIEDRICH imprägnierte Wunden an Mäusen mit virulentem Material und wies nach, daß die Mäuse zu retten waren, wenn das imprägnierte Wundgebiet innerhalb der ersten 6—10 Stunden weggeschnitten wurde, während sie ohne diese oder nach späterer Wegschneidung unfehlbar zugrunde gingen. FRIEDRICH folgerte daraus, daß auch beim Menschen alle grob verschmutzten Wunden, besonders diejenigen mit zerfetztem Wundrand (Nekrosen!) umschnitten werden sollten, und daß sie danach ohne Gefahr vernäht werden könnten. Die klinische Erfahrung gab ihm recht. Heute werden in unseren chirurgischen Anstalten alle Zufallswunden in jener Weise versorgt; die praktischen Ergebnisse dieser Methode sind von großer Tragweite.

<sup>1)</sup> Vgl. das umfassende Werk von C. BRUNNER: Handb. d. Wundbehandlung. Neue Deutsche Chir. Bd. XX. Stuttgart 1916. — GAZA, W. v.: Grundriß der Wundversorgung und Wundbehandlung. Berlin 1921. — GAZA, W. v.: Wundantiseptis, Wundversorgung, Wundbehandlung. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 13 u. 16, 1923, Nr. 18. — BRUNNER, C.: Wundbehandlung in den letzten 50 Jahren. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 1. — BRUNNER, C.: Probleme der prophylaktischen Tiefenantiseptis in der Wundbehandlung. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 7 (die wichtigen Arbeiten von C. BRUNNER und seinen Mitarbeitern v. GONZENBACH u. RITTER sind hier angeführt). — SCHÖNE, G.: Arch. f. klin. Chir. Bd. 113. 1920 (Literatur). — SCHNITZER, H.: Chemotherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 7 (neueste Literatur).

<sup>2)</sup> FRIEDRICH, P.: Die aseptische Wundversorgung frischer Wunden. Arch. f. klin. Chir. Bd. 57, H. 2.

Der *Heilungsverlauf der umschnittenen* und sogleich genähten Zufallswunde ist in der Mehrzahl der Fälle ebenso *glatt* wie bei der aseptisch gesetzten Operationswunde. Die Ausschneidung und Naht hat aber nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn sie *in den ersten 6 bis 8 Stunden* nach der Wundsetzung vorgenommen wird. Später ist die Keimimprägnation bereits in die manifeste Wundinfektion übergegangen (s. oben).

Von besonderer, ja vielfach lebenswichtiger Bedeutung ist die *Versorgung aller tiefer liegender Gewebe und Organe*, wie der Gelenke, des Knochens, der Eingeweide, der Lunge, des Herzens und des Gehirns. Versorgen wir eine penetrierende Gelenkverletzung durch sorgfältige Ausschneidung<sup>1)</sup>, durch Naht der Gelenkkapsel und der Haut frühzeitig, so stellt sich die Funktion des Gelenkes schnell und vollkommen wieder her. Haben wir im 6- bis 10-Stunden-Intervall den durch ein Trauma zerrissenen Darm, den geplatzten Magen (bei in die freie Bauchhöhle durchbrochenem Magengeschwür), die Haut und den Knochen bei einer bis ins Gehirn reichenden offenen Schädelverletzung versorgt, so heilen alle diese hochgefährdeten Wunden in wenigen Tagen ohne Komplikation, vor allem *ohne Infektion*.

Kann die primäre Wundversorgung nicht mehr vorgenommen werden, ist das 6- bis 10-Stunden-Intervall überschritten und damit bereits eine manifeste Wundinfektion eingetreten, so bleiben zerrissene Sehnen ohne organische Vereinigung, heilen Nerven nur durch eine bindegewebige Narbe zusammen, infizieren sich die Gelenke, die Bauchhöhle und das Gehirn. Wochen-, ja monatelange Krankenlager, häufig ist der Verlust jeglicher Funktion der zerrissenen Teile (Sehnen, Nerven), schwere Infektion mit Verlust der Glieder, ja des Lebens sind der Ausgang, für die kein Arzt heute mehr die Verantwortung tragen kann.

### c) Die Wundheilung per secundam intentionem.

Liegen *größere Wundflächen* nach Verletzungen, Verbrennungen, Verätzungen usw. vor und fehlt auf weite Strecken die schützende Haut oder Schleimhaut, so bedecken sich die Gewebe sehr bald mit dem charakteristischen jungen mesenchymalen Wundbildungsgewebe, den *Granulationen*. Nach 3—4 Tagen erscheint dieses Granulationsgewebe dort, wo Bindegewebe vorhanden ist (also abgesehen vom Zentralnervensystem überall). Als eigentliches Körnchenfleisch ist das Keimgewebe allerdings erst nach 10—13 Tagen entwickelt, weil die Gefäßbäumchen solange zu ihrer Entwicklung brauchen. Auch an den Enden verletzter Sehnen, Muskeln, Nerven wächst das Granulationsgewebe aus und bereitet wenigstens die Möglichkeit vor, daß diese Teile wieder durch eine wenn auch unvollkommene bindegewebige Narbe zusammenheilen.

Liegen Granulationen in der Tiefe einer Wunde gegeneinander, so verheilen sie, indem die jungen Bildungszellen verwachsen, Fibrillen abschneiden und schließlich die Weichteilnarbe bilden. Die Zwischenschaltung des Narbengewebes verhindert meistens die Funktion spezifischer Gewebe, wie beim Nerven, den Gelenken, dem Gehirn usw.

Die *offene flache Granulationsfläche* der Körperoberfläche kann nur dadurch verheilen, daß von den Wundrändern das *Epithel vorwächst* und die Wundfläche verkleinert. Das Epithel schiebt sich nur dann über die Granulationen herüber, wenn diese gesund, nicht spezifisch infiziert (Tbc., Lues, Aktinomykose) oder irgendwie krankhaft verändert sind. Hypertrophische, krankhaft gequollene (hydropische) Granulationen werden vom Epithel nicht überwachsen. Auch tief eingezogene Wundflächen werden, wenn überhaupt, nur sehr langsam epithelisiert.

Das *Granulationsgewebe* ist das *Objekt der eigentlichen Wundpharmakotherapie*. Nur die jungen Wundbildungszellen reagieren auf die verschiedenen Wundheilungsmittel, die alle nur das junge Keimgewebe als Reiz beeinflussen. Daher hat eine Wundtherapie mit Reizmitteln in den ersten Tagen nach der Wundsetzung keinen Sinn, wenn sie nicht etwa antiseptische Zwecke verfolgt. Mit der Anwendung eines *Wundheilungsmittels* setzen wir bewußt *eine besondere äußere Bedingung*

<sup>1)</sup> Man spricht von „Wundtoilette“, von der „chirurgischen Antisepsis“ mit dem Messer usw.

zur *Regeneration*, einen Faktor zur Heilung, dessen Einfluß wir beobachten und jederzeit variieren können.

Die *Wundantiseptis* vor der Wundnaht hat in der Form der Wundspülung mit antiseptischen Lösungen oder der Einbringung antiseptischer Salben und Pulver im ersten Stadium des Wundheilungsvorganges noch keine wesentliche praktische Bedeutung; einen wesentlichen antiseptischen Erfolg können wir nicht erwarten. Es liegt das daran, daß alle *Wundantiseptica* in Konzentrationen, welche die Bakterien schädigen, auch das lebende Wundgewebe in seiner Vitalität *schädigen*. Immerhin sind heute durch die Methode, bestimmte, fast gewebsindifferente Antiseptica in das Wundgewebe zu injizieren, Erfolge erzielt worden. Von KLAPP<sup>1</sup>) u. a. sind Chininderivate (Vuzin, Rivanol) in den Wundrand eingespritzt worden (als Vorbereitung zur Umschneidung und Naht). Entsprechend der Eigenschaft des Chinins, alle fermentativen Prozesse hemmend zu beeinflussen, heilen solche Wunden etwas langsam, aber man kann diese Verzögerung in Kauf nehmen, weil zugleich auch die Bakterien in der Entwicklung gehemmt werden, und damit der Eintritt der Wundinfektion hintangehalten wird. Ein von KLAPP neuerdings bevorzugtes Antisepticum, das Rivanol, bewährt sich nicht nur für diese Gewebs- und Tiefenantiseptis, sondern auch zur Sterilisierung geschlossener Abscesse. Man wird die weiteren Erfolge dieser jungen Therapie abwarten müssen<sup>1</sup>).

Eine eigenartige, vielfach mit bestem Erfolg anwendbare Gewebsantiseptis stellt das Verfahren der Gewebsberieselung nach CARREL-DAKIN dar. Die frischen Wunden werden hier mit einer relativ unschädlichen Natriumhyperchloritlösung dauernd benetzt. Der Heilungsverlauf bei dieser Behandlungsart, die wir hauptsächlich bei den stark verschmutzten Kriegswunden angewandt haben, ist ein auffallend günstiger. Für die Friedenspraxis hat das Verfahren in Deutschland kaum noch Anhänger.

Wir können hier nicht eindringlich genug hervorheben, daß die *chirurgisch-mechanische Behandlung frischer Zufallswunden* nach FRIEDRICH heute die beste Behandlungsmethode ist, der alle andern an Bedeutung weit nachstehen. Wie sehr diese Methoden sich auf unsere Kenntnisse von den morphologischen und physiologischen Vorgängen im Wundgewebe und auf unsere Kenntnis des Wundinfektionsvorganges aufbaut, geht aus den obigen Ausführungen hervor. Die Wundumschneidung beseitigt die Wundrandnekrosen, schafft imprägnierten Schmutz und Bakterien fort, hinterläßt einen nur linear geschädigten Wundrand. Die dann folgende Naht legt die zusammengehörigen Teile zusammen (Nerven usw.), ermöglicht somit das *Aneinanderwachsen funktionell zusammengehöriger Teile* und beseitigt alle Gefahren der Außenwelt durch die primäre Verheilung der schützenden Hautdecke. Alle Stoffwechselvorgänge in einer so versorgten Wunde sind von geringer Tiefe des Umsatzes und gewebspezifisch. Das Ergebnis des Heilungsvorganges ist ein *gewebsspezifisches Regenerat* und nicht die bindegewebige Narbe, die man als das Grab der differenzierten Gewebsart bezeichnet hat.

### Die Wundheilung unter dem Schorf.

Die Wundheilung unter dem Schorf ist von mir am menschlichen Material untersucht worden<sup>2</sup>). Es wurden an einem Finger, der wegen Versteifung zur Amputation kommen sollte, kleine aseptische Wunden gesetzt. Es ergab sich, daß der auf der Wundfläche gebildete, aus geronnenen und eingetrockneten Blutbestandteilen bestehende Schorf mit dem Fibrinnetz des Wundgewebes fest verankert ist.

<sup>1</sup>) KLAPP, R.: Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 19 (Vuzin). — KLAPP, R.: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 46 (Rivanol). — Siehe E. PAYR: Über die PREGLSche Jodlösung als Gewebsantisepticum. Zentralbl. f. Chir. 1922, Nr. 1. — Über die CARREL-DAKINSche Natriumhypochloritlösung s. DAKIN: Presse méd. 1915, Nr. 46 und DOBBERTIN: Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 14. Weitere Literatur in den S. 1161 zitierten Arbeiten.

<sup>2</sup>) KIRCHHOFF, J.: Die aseptische Wundheilung unter dem Schorf. Inaug.-Dissert. Göttingen 1925. (Die Untersuchungen wurden unter Leitung des Verf. angestellt.)

Unter dem Schorf wächst dann das Epithel quer hindurch, Epithel und Schorf sind anfangs fest verbunden. Etwa nach einer Woche erst löst sich der Schorf dadurch, daß sich verhornende Epithellamellen abstoßen (Abb. 434).

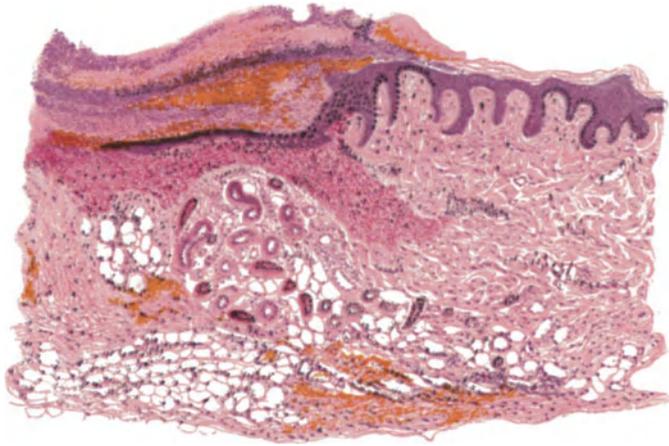


Abb. 434. *Wundheilung unter dem Schorf.* Vor 4 Tagen aseptisch gesetzte und aseptisch behandelte Hautwunde vom Menschen. Das Epithel wächst zwischen Fibrinschorf und dem leicht entzündlich veränderten Wundgewebe vor.

Bei nicht ganz aseptischen Verhältnissen (wie besonders beim Tier!) gehen die Gewebnekrosen tiefer und werden durch demarkierende Eiterung abgestoßen; das Epithel schiebt sich hierbei zwischen der allmählich demarkierten Nekrose und dem von unten vorwachsenden Granulationsgewebe vor, bis der Defekt epithelisiert ist.

## E. Die Heilungsvorgänge und die spezifische Regeneration der einzelnen Gewebsarten<sup>1)</sup>.

*Alle Gewebe mit physiologischer Regeneration regenerieren gut, alle Gewebe mit mäßigem oder fehlendem physiologischen Ersatz regenerieren schlecht oder gar nicht unter pathologischen Verhältnissen.* Das Epithel der äußeren Haut, das schon normalerweise dauernd aus seinem Keimlager nachwächst, und der Knochen, welches dauernd in regenerativem Umbau begriffen ist, sind uns Beispiele schnell und mächtig regenerierender Gewebsarten; das Zentralnervensystem dagegen (einschließlich der Retinazellen), in dem wir nach dem Abschluß des Jugendwachstums keinen Ersatz der Ganglienzellen kennen, regeneriert Defekte überhaupt nicht.

### Besondere Bedingungen zur Heilung und Regeneration einzelner Gewebsarten.

Der Heilungs- und Regenerationsvorgang wird durch eine Reihe mehr äußerer Bedingungen wesentlich beeinflusst. In erster Linie muß die Bahn für das vorwachsende Regenerat offen sein. Liegen z. B. die Wundflächen einer Drüse nicht ideal aufeinander, treffen die Epithelien des Sekretgangssystem nicht genau zusammen oder liegen Nekrosen zwischen den lebenden Zellen, so wird eine Wiederherstellung der Drüsengänge nicht leicht zustande kommen.

<sup>1)</sup> Vgl. BIER, LEXER, MARCHAND, Verf. u. a. (zitiert in den zus. Darst.).

Das zwischen den Drüsen liegende Bindegewebe wächst schneller zum jungen Keimgewebe heran, füllt die Gewebslücke aus und verlegt dem nicht so schnell nachwachsenden Epithel den Weg.

Diese fatale *Verlegung der Regenerationsbahn* hat für alle Gewebe, die langsamer regenerieren als das Bindegewebe und das ungefähr gleich schnell wachsende Capillargewebe, eine ausschlaggebende Bedeutung. Wir sehen Sehnenwunden, Muskelwunden, Nervenwunden und gelegentlich auch Knochenwunden bei weiter Dehiszenz der Teile nur durch eine *bindegewebige Narbe* zusammenheilen, und das gleiche trifft für die großen drüsigen Organe zu. Die bindegewebige Narbe kann dann jede Funktion des verletzten Gewebsanteils verhindern. Zwar wird eine bindegewebige Narbe die Enden einer zerrissenen Sehne auch bei größerer Dehiszenz noch zur funktionellen Einheit zusammenschweißen, ja, es kann die bindegewebige Narbe unter dem Einfluß der Funktion sich zu einem sehnenartigen Gewebe umbilden. Auch beim Muskel kann die bindegewebige Narbe noch die Funktion wieder herstellen. Aber *in den Geweben ektodermaler Abstammung behindert die mesenchymale Narbe meist die Funktion* vollständig. Durch ein derbes narbiges Bindegewebe zwischen den Stümpfen eines zerschnittenen Nerven kommen die regenerierenden Nervenfasern nicht mehr hindurch; der periphere Nervenabschnitt und ein zugehöriger Muskel muß sekundär regenerieren. Für die Drüsen liegen die Verhältnisse so, daß ein bindegewebig-narbiger Verschuß der Drüsengänge die sekundäre Degeneration der spezifisch funktionierenden Zellen zur Folge hat. Das trifft für alle großen Drüsen mit äußerer Sekretion zu. Beim Pankreas und Hoden, wo sowohl eine äußere und innere statthat, vernichtet der Gangverschuß diejenigen der Epithelien, welche ein äußeres Sekret absondern, während der innersekretorische Drüsenanteil (LANGERHANSsche Inseln, Zwischenzellen) erhalten bleibt.

An und für sich besitzen die Drüsenepithelien wohl der meisten Organe eine gute Regenerationsfähigkeit. Die wuchernden Epithelien kommen aber in der Regel in dem schneller wachsenden und bald narbig schrumpfenden Bindegewebe nicht weit. Daher kommt auch der Regeneratansatz meist nicht zu dem Ziel, daß sich funktionierende Elemente ausbilden. In der Narbe nach Nierenverletzung und Leberverletzung sprossen wohl indifferente Epithelschläuche vor, es bilden sich aber weder richtige Nierenkanälchen oder Glomeruli noch Lebergewebe mit seinen typischen Strombahnen und Gallengangscapillaren; das gleiche gilt für die übrigen drüsigen Organe. Der spezifische, auf Sekretion eingestellte Charakter des Regenerats findet sich selten. Schon bei der Regeneration der einfachen Schleimhautdefekte besteht das die Wunde überwachsende Epithel aus indifferenten kubischen, nicht aber aus den typischen Sekretzellen.

Gehen größere Abschnitte von *Organen und Geweben* zugrunde, deren Funktion von *lebenswichtiger Bedeutung* ist, so kann eine besondere Form des Ersatzes in Gestalt der *Hypertrophie restierender Gewebs Elemente* eintreten. Diese Hypertrophie sehen wir z. B. beim Verlust einer Niere. Schon sehr bald stellt sich hierbei die andere Niere durch Vergrößerung ihrer Zellen auf die veränderte funktionelle Beanspruchung ein. Das gleiche trifft auch für die Leber zu, wenn z. B. nach Vergiftungen große Abschnitte des Lebergewebes zugrunde gegangen sind. Allerdings scheint es in der Leber unter solchen Verhältnissen auch zur echten regenerativen Zellneubildung zu kommen. Nach experimenteller Entfernung von  $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$  der Lebermasse kommt es bei jungen Tieren sogar zu einer Regeneration der Leber bis auf normale Größe. Wie weit andere lebenswichtige Drüsen bei zufälliger Defektbildung hypertrophieren und regenerieren, ist noch recht wenig durch anatomische Beobachtungen gesichert. Wir wissen recht wenig über die Hypertrophie und den regenerativen Ersatz der Thyreoidea, der Nebenniere, der Hypophyse und der Genitalorgane. Ob bei Wegfall eines Hodens, einer Hälfte der Thyreoidea oder der Nebenniere überhaupt eine Regeneration aus dem Stoffbedürfnis das Organismus notwendig wird bzw. ob diese Drüsen auf den Stoffmangel hin überhaupt entsprechend regenerieren, ist nicht sicher bekannt. Bei den Geweben mit funktionellen Leistungen, welche den inneren Stoffwechsel des Organismus

nicht unmittelbar betreffen, spielt dieser innere Faktor des regenerativen Geschehens keine Rolle. Muskeldefekte, Nervendefekte und ihre Folgen, Knochendefekte, Darmdefekte beeinflussen auf dem Wege über das *Stoffwechselbedürfnis des Gesamtorganismus* die Regeneration nicht.

*Das Heilungs- und Regenerationsvermögen der äußeren Haut und einiger Schleimhäute ist fast unerschöpflich.* Auch die größten Wundflächen, wenn sie von gesunden Granulationsflächen bedeckt sind, werden von der *Epidermis* überwachsen. Die Regeneration der Epidermis erfolgt aber ohne eigentliche Papillenbildung und ohne Neubildung der Anhangsorgane (Schweiß- und Talgdrüsen und Haare).

Die *Schleimhäute* regenerieren gut, soweit sie aus undifferenzierten Zellen zusammengesetzt sind (Mundhöhle, Oesophagus, Blase, Ureteren). Sobald aber die *Epithelien einer Schleimhaut* spezifische Funktionen übernommen haben (Absonderung spezifischer Sekrete bei den Drüsen Schleimhäuten des Magendarmkanals), ist die regenerative Potenz nur gering. Eine größere Wundfläche des Magens oder des Darms regeneriert zwar derart, daß eine Epitheldecke vom Wundrand über den Defekt hinüberwächst; eine Neubildung der spezifischen Drüsen schläuche findet aber nur andeutungsweise statt. Ja vielfach finden sich in der neuen Schleimhaut kaum vereinzelt schleimabsondernde Epithelien, vielmehr überwiegt ein *indifferentes Epithel* ohne sekretorische Funktion. Die Regeneration der Schleimhäute geht wohl immer von den indifferenten sog. *Basalzellen* aus.

Eine Defektbildung der Magenschleimhaut, die wir als *Ulcus pepticum* bezeichnen, zeichnet sich gegenüber einfacheren Wunden der Magenschleimhaut durch seine fast vollkommen fehlende Heilungstendenz aus. Da diese Magengeschwüre in ihrer Ätiologie noch ganz unklar sind, vielfach Analoga zu den „*trophischen Geschwüren*“ der Extremitäten (bei Störungen der nervösen Steuerung des Gewebstoffwechsels) aufweisen, seien sie hier ebenso wie auch die letzteren nicht näher berücksichtigt.

Wunden in den *großen Drüsen des Verdauungskanals*, in der Mamma, den Nieren usw. heilen je nach der Art der Wundsetzung, ob glattrandige, oder Quetschwunden mit tiefgehenden Nekrosen, auch verschieden. Nur selten wird bei idealer *Adaptation korrespondierender Teile* eine ideale Heilung eintreten. Meist wird durch Verschiebung der Wundflächen, durch das Zwischenwachsen eines mesenchymalen Bildungsgewebes und der damit gegebenen *Abdrosselung der Drüsenausführungsgänge* die Heilung zu Störungen auch weiter abliegender Drüsengebiete führen. Je größer die Ausführungsgänge sind, die zum Verschluss kommen, um so größere (zugehörige) Abschnitte der Drüsen müssen sekundär degenerieren. Wird der Ductus choledochus oder der Ureter vollkommen geschlossen, so geht die Niere fast vollkommen zugrunde, degeneriert die Leber in ihrem parenchymatösen Anteil weitgehend. Ausgedehntere Defekte der großen Drüsen werden nicht regeneriert. Zu einem einigermaßen ausgebildeten Regenerat kommt es wegen der schnell eintretenden Defektausfüllung durch das junge mesenchymale Bildungsgewebe nicht.

*Das einfache und ungeordnet gefügte Bindegewebe* und seine richtungsartig gefügten Abarten, wie das *Fascien- und Schnengewebe*, heilen und regenerieren gut. Da die Heilung und Regeneration durchaus in der oben schon genauer beschriebenen Weise des morphologischen Umbaus vor sich geht, seien nur einige klinisch wichtige und biologisch bedeutsame Tatsachen angeführt.

Die Regeneration in einer einfachen Wunde der *Cutis und Subcutis* ist in wenigen Tagen vollendet. An besonders gut durchbluteten Körperteilen (Gesicht,

Kopfschwarte) geht die Heilung schneller vor sich als etwa am Rücken oder an den unteren Extremitäten.

*Fasciendefekte* sollen sich nach BIER weitgehend regenerieren<sup>1)</sup>, desgleichen Sehndefekte, wenn die nach BIER so wichtige *Gewebsstücke* erhalten bleibt. Sehnen heilen und regenerieren in einer erhaltenen Sehnscheide schlecht (nach BIER, weil die Synovialflüssigkeit die Regeneration verhindert), gut dagegen dort, wo sie im subcutanen, im lockeren Bindegewebe verlaufen. Selbstverständlich ist die organische Vereinigung zweier Sehnenenden nur durch ein junges Sehnenbildungsgewebe möglich<sup>2)</sup>.

Die Heilung des *Fettgewebes* geschieht unter dem oben schon beschriebenen primären Abbau des Fettes, eine wesentliche Regeneration bei Defekten im subcutanen Fettgewebe wird nur unvollkommen und unter selten gegebenen günstigen Bedingungen eintreten; meist werden die von Fettgewebe eingenommenen Teile einer großen Weichteilwunde durch bindegewebige Narbe zusammenheilen (s. Abb. 438).

Das *Knorpelgewebe* regeneriert nur von seinem Perichondrium aus; nur bei ganz jungen Tieren auch von dem bereits ruhenden (vollkommen entwickelten) Knorpelgewebe. Der Knorpel hat (ebenso wie das Fettgewebe) ein ausgesprochen schlechtes Regenerationsvermögen; dementsprechend ist seine Widerstandsfähigkeit gegen Infektion sehr gering. Infizierte Wunden der Rippenknorpel heilen eigentlich überhaupt nicht aus.

Die *Regeneration des Knochengewebes*<sup>3)</sup> ist um zahlreicher bemerkenswerter Einzelheiten, die in dem komplizierten morphologischen Aufbau des Knochens, der besonderen Form der physiologischen Regeneration und schließlich in den

<sup>1)</sup> MARTIN, B.: Regeneration der Fascie. Arch. f. klin. Chir. Bd. 111, H. 2. 1920.

<sup>2)</sup> MARCHAND, F.: Zus. Darst. 1 (S. 261). — WEHNER, E.: Sehnenregeneration. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 177, S. 169. 1923. — HUECK, H.: Sehnenregeneration innerhalb echter Sehnscheiden. Arch. f. klin. Chir. Bd. 137, S. 137. 1923. — HAUCK, G.: Sehnenverletzung, Sehnenregeneration. Ebenda Bd. 128, S. 568. 1924. — SALOMON, A.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Heilung von Sehnenverletzungen, insbesondere innerhalb der Sehnscheiden. Ebenda Bd. 129, S. 397. 1924. — IMA YOSHI: Experimentelle Untersuchungen über Sehnenregeneration unter Anwendung der vitalen Carminspeicherungsmethode nach KIYONO. Ebenda Bd. 137. 1925.

<sup>3)</sup> MARTIN, B.: Über experimentelle Pseudarthrosenbildung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 114. 1921. — MARTIN, B.: Regeneration der Röhrenknochen. Ebenda Bd. 113, S. 1. 1921. — ROHDE, S.: Ablauf der Regenerationsvorgänge an Röhrenknochen bei erhaltener und geschädigter Gefäßversorgung. Ebenda Bd. 123, S. 530. 1923. — BIER, A.: Knochenregeneration, Pseudarthrose und Knochen transplantate (wichtige zus. Arbeit). Ebenda Bd. 127, S. 1. 1923. — BIER, A.: Über metaplastische Knochenneubildung. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 14, S. 746. — HERRMANN, E.: Chemische Vorgänge bei der Frakturheilung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 130, S. 284. 1924. — PARTSCH, FR.: Knochenregeneration. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 187, S. 145. 1924 (Literatur). — KOCH, H.: Knochenregeneration. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 132, S. 364. 1924. — KOCH, H.: Arch. f. klin. Chir. Bd. 135, S. 48. 1925. — BURCKHARDT: Knochenregeneration (nach Vereisung). Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925. — WILlich: Experimentelles über Knochenregeneration. Arch. f. klin. Chir. Bd. 129, S. 203. 1924. — KOCH, H.: Experimentelle Studien über Knochenregeneration. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 132, S. 364. 1924. — DEBRUNNER u. FROSCHE: Experimentelle und klinische Studien zur Pseudarthrosenfrage. Arch. f. orthop. u. Unfall-Chir. Bd. 23. 1924. — VOGELER: Bernhard Heine und seine knochenphysiologische Arbeiten. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925. 49. Tag. — HEINE: Bernhard Heines Versuche über Knochenregeneration. Von der dtsh. Ges. f. Chir. anlässlich ihrer 50. Tagung den Fachgenossen unterbreitet. Berlin 1926. — MARTIN, B.: Bruchhyperämie und Callusbildung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 130, S. 62. 1924. — GAZA, W. v.: Gewebszerfallstoffe und regeneratives Geschehen. Ebenda Bd. 121, S. 379. 1922. — EDEN, R.: Untersuchungen über Vorgänge bei der Verknöcherung. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 39. — REHN: Fraktur und Muskel (Elektrophysiologische Untersuchungen). Arch. f. klin. Chir. Bd. 127. 1923. — HOFFMANN, V.: Autoplastische Knochen transplantation vom Standpunkte der Biologie und Architektonik. Ebenda Bd. 135, S. 413. 1925.

besonderen parallel laufenden Stoffwechselfvorgängen begründet sind, von großem theoretischen Interesse.

Die Heilung von *Knochenwunden* (bei Knochenbrüchen) erfolgt um so schneller und glatter, je enger die Bruchflächen aneinanderliegen und je sicherer sie durch ärztliche Maßnahmen in idealer Adaptation gehalten werden. Der *Bluterguß* scheint bei der Knochenheilung im Gegensatz zu den Weichteilwunden nicht störend, sondern in der Regel sogar *fördernd* auf die Regeneration zu wirken. Bei dem ausgezeichneten Regenerationsvermögen des Knochens werden auch weite Defekte bei erheblicher Verschiebung der Bruchstücke überbrückt. Schädlich ist jedoch in jedem Falle die *Zwischenlagerung fremdartiger Gewebe* (vor allem von Muskeln), weil hierdurch die beiderseitigen *Knochenkeimlager* an der Vereinigung verhindert werden. Selbstverständlich geht, wie bei allen mesenchymalen Geweben, die Bildung des jungen Knochenbildungsgewebes mit einem Abbau der die unmittelbare Heilung verhindernden paraplatischen Substanzen einher. Da die Auflösung der Kalksalze und der organischen Grundsubstanz, die Neubildung des Keimgewebes (Callus), der Wiederansatz spezifischer Grundsubstanz und schließlich die Wiedereinlagerung von Kalksalzen beträchtliche Zeit erfordert, so ist es verständlich, daß eine Knochenwunde mindestens 3—5 Wochen bis zur knöchernen Vereinigung der Bruchflächen benötigt. Der *funktionelle Umbau* des in der Regel sehr luxuriös-hypertrophischen Callus nimmt dann meist noch viele Wochen und Monate in Anspruch. Es ist bekannt, daß sich z. B. bei Winkelstellung der Längsachsen eines verheilten Knochens die Struktur desselben nach architektonischen Prinzipien derart umbaut, daß besondere Balkensysteme, strebepfeiler- und trägermäßiger Art entstehen, welche die Stützfunktion unter den gegebenen ungünstigen statischen Verhältnissen gewährleisten.

Die *Knochenheilung* verläuft mitunter etwas *verzögert* oder bleibt, auch wenn keine Interposition fremdgewebiger Teile vorlag, vollkommen aus. Die Narbe ist dann entweder knorpeliger oder bindegewebiger Art, oder es bildet sich sogar ein gelenkähnlicher Gewebsspalt (*Pseudarthrose*). Wir können nicht immer die Ursache für diese verzögerte oder ausbleibende Knochenheilung angeben. Handelt es sich nicht um eine Schwäche des Allgemeinorganismus infolge von Infektionskrankheiten (besonders Lues), so nehmen wir eine besondere *Gewebsminderwertigkeit des Knochensystems* an. BIER meint, daß bei der Pseudarthrosenbildung eine embryonal veranlagte Potenz des Knochengewebes zur Gelenkbildung noch im späteren Leben manifest werde. — Wir treffen die verzögerte Bruchheilung besonders bei Extremitätenabschnitten, wo zwei Knochen nebeneinander die Stützfunktion ausüben (Unterarm, Unterschenkel), während sie an Humerus, am Femur usw. sehr selten ist.

Ist die Pseudarthrosenbildung nicht durch Interposition von Weichteilen, sondern durch eine veranlagte Schwäche des Knochensystems bedingt, so sind wir *therapeutisch* fast ganz *machtlos*. Nur in einem kleinen Teil der Fälle gelingt es, durch eine Knochentransplantation von einem gesunden Knochen desselben Menschen eine knöcherne Vereinigung herbeizuführen. Je später nach der Verletzung die Transplantation vorgenommen wird, um so ungünstiger sind die Heilungsaussichten. In den Fällen von verzögerter Knochenheilung, in denen Pseudarthrosenbildung droht, hat man versucht, durch Reizstoffe die Regenerationskraft anzuregen. Nach den Versuchen mit Injektion von Jodlösungen und anderer chemisch reizender Stoffe, nach Einspritzung von körpereigenem, arteigenem oder artfremdem Blut, sieht man wohl gelegentlich gute Erfolge. Neuerdings hat EDEN<sup>1)</sup> auf Grund theoretisch wohl begründeter Anschauungen

<sup>1)</sup> EDEN, R.: Ergebnisse der Einspritzung von Phosphatlösungen bei verzögerter Frakturheilung. Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1160.

und eingehender Tierexperimente das Ossophyt (4proz. Lösung von Natriumglykokollphosphat) zur Injektion an die Bruchstelle empfohlen. Noch durch eine Reihe anderer Einflüsse (funktionelle Belastung der Bruchstelle, Hyperämisierung durch venöse Stauung, energische Erschütterung durch Beklopfen mit Holzhammer usw.) läßt sich die verzögerte Callusbildung günstig beeinflussen; die echte Pseudarthrose reagiert aber auf solche Maßnahmen nicht.

Wir haben einstweilen für die relativ seltenen Fälle echter Pseudarthrosenbildung ohne zureichende äußere Veranlassung *keine* eindeutig befriedigende Erklärung. Am wahrscheinlichsten ist eine allgemeine oder örtliche Stoffwechselstörung. Wir könnten an eine Störung im intermediären Kalkstoffwechsel denken. Ebenso kann aber auch ein mangelhaftes Assimilationsvermögen der jungen Osteoblasten vorliegen, oder die neugebildete osteoide Grundsubstanz ist zur organischen Einlagerung der Kalksalze ungeeignet. Da wir aber letzten Endes über die chemischen Vorgänge bei der normalen Verkalkung und Verknöcherung erst im Beginn der Erkenntnis sind, wird die Erklärung pathologischer Vorgänge bei der Knochenheilung einer späteren Zeit vorbehalten bleiben müssen.

Die *Regeneration des Knochens im engeren Sinne*, d. h. der vollwertige Ersatz größerer, verloren gegangener oder durch operativen Eingriff entfernter Knochenabschnitte ist außerordentlich vollkommen. Wir kennen diesen Ersatz vor allem *nach ausgedehnten*, mitunter die ganze Diaphyse einnehmenden, *infektiösen Nekrosen* (Osteomyelitis). In der Regel wird die Knochennekrose an Ort und Stelle belassen, weil nach alter Erfahrung der *Reiz des Sequesters* die Neubildung des Knochenbildungsgewebes begünstigt; aber auch nach primärer Resektion des ganzen toten Knochenanteils tritt Regeneration ein.

Auch sehr große *aseptische Defekte* des Knochens, die z. B. wegen Geschwulstbildung operativ gesetzt werden, regenerieren sich weitgehend. BIER weist vor allem darauf hin, daß die Regeneration auch nach Mitwegnahme des Periostes von den Stümpfen des restierenden Knochens zustande kommt. BIER mißt besonders dem *Knochenmark* eine wichtige Bedeutung für die Knochenregeneration zu; er nimmt besondere gewebsspezifische und *hormonartig wirkende Reize* an, die dem regenerierenden Knochengewebe die Richtung des Wachstums geben. Auch bei der eigentlichen Knochenregeneration ist die Erhaltung der Gewebslücke von besonderer Wichtigkeit.

Eine vollkommene *Regeneration der Gelenke* im weitesten Sinne gibt es wohl kaum; wohl können, abgesehen von dem recht schlecht regenerierenden Knorpel, bei Gelenksverletzungen alle einzelnen Teile (Knorpel, Bänder, Knochen) regenerieren<sup>1)</sup>. Schneiden wir aber ein Gelenk aus oder bilden wir bei knöcherner Versteifung eines solchen neue Gelenkflächen, überdecken wir sie auch mit einem frei oder gestielt verpflanzten Gewebe (Fascien, Fettgewebe, Subcutis), so kann hier doch kaum von einem echten Regenerat gesprochen werden, mag das funktionelle Resultat auch gut sein. Davon, daß etwa wie bei den niederen Tieren (Amphibien) ein *Nachwachsen eines Gelenkknorpelgewebes* und eine Neubildung der Gelenke eintritt, kann beim höheren Tier und beim Menschen nicht die Rede sein. Die Beurteilung der Gelenkregeneration ist darum schwierig, weil wenigstens beim Menschen anatomische Untersuchungen jener durch operative Technik geschaffene Gelenke nur sehr selten vorgenommen werden können. Zudem wird eine scharfe Definition des *Begriffes Regeneration*, die meines Erachtens zur Zeit noch nicht vorliegt, eine notwendige Voraussetzung der Erörterungen hierüber sein müssen.

<sup>1)</sup> HÄBLER: Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Gelenkknorpels. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 134, H. 4. 1925.

## F. Die Transplantation der Gewebe und Organe<sup>1)</sup>.

In den letzten Jahrzehnten hat die Transplantation der Gewebe höherer Wirbeltiere sowohl in der Erforschung ihrer wissenschaftlichen Grundlagen wie in der Ausarbeitung der operativen Technik ganz außerordentliche Fortschritte gemacht. Diese Fortschritte rechnen vor allem seit der Einführung des aseptischen Operationsverfahrens, durch das es erst gelungen ist, freie Gewebsverpflanzungen in die Tiefe des Körpers auch am Menschen ohne Gefahr für das Individuum vorzunehmen und die Sicherheit des Einheilens in der Mehrzahl der Fälle zu erreichen. Die Transplantationen in der vorantiseptischen Zeit betrafen fast ausschließlich die Körperoberfläche, wo eine Asepsis, z. B. bei der Verpflanzung von Epidermis auf eine granulierende Wundfläche nicht unbedingt erforderlich ist, in der Regel auch heute gar nicht erzielt werden kann. Auch ein seit sehr langer Zeit übliches Verpflanzungsverfahren, die Transplantation gestielter Hautlappen (z. B. zur Nasenbildung) erfordert nicht die peinliche Asepsis der Neuzeit und ergab daher schon in früheren Jahrhunderten in der Hand geschickter Operateure vorzügliche Resultate.

### a) Die Bedingungen zur Einheilung des Transplantates.

Die erfolgreiche *Einheilung der Transplantate* hängt von vielerlei äußeren und inneren *Bedingungen* ab, die an der Hand eines besonderen Falles im voraus kurz besprochen werden müssen. Wir nehmen den praktisch bedeutsamen Fall an, daß zum Ersatz eines nicht vorhandenen oder verlorengegangenen Gewebsabschnittes eine Verpflanzung gleichwertigen Gewebes mit dem erstrebten funktionellen Resultat vorgenommen wird. Es sei also etwa der Ersatz eines für die Statik einer Extremität notwendigen Knochenabschnittes mit dem Ergebnis der festen und womöglich der organischen Einheilung angenommen; das erstrebte Endresultat sei, daß die vorher funktionsunfähige Extremität wieder statisch funktioniere. Die zur Erreichung des Erfolges notwendigen *äußeren Bedingungen* können von dem Operateur weitgehend gesichert werden. Die *inneren Bedingungen* sind einerseits in den *Lebenseigenschaften des Transplantatspenders* und im Gewebscharakter des Transplantats gegeben, während andererseits die *Eigenschaften des Transplantatempfängers* und der Ort der Transplantation von gleichwichtiger Bedeutung sind.

Zu den *äußeren Bedingungen des Transplantatserfolges* sind alle Einzelheiten der *Transplantationstechnik* zu rechnen. Die persönliche Erfahrung des Chirurgen, sein technisches Können, die von ihm und seiner Umgebung gewährleistete möglichst vollkommene *Asepsis*, die Wahl eines geeigneten Gewebes zur Transplantation, die größtmögliche Schonung des Transplantates bei der Entnahme<sup>2)</sup>, die Vorbereitung des Transplantatbodens, die äußere Gestaltung, z. B. des zu verpflanzenden Knochenteiles, die für die Einheilung zweckmäßige Nahttechnik, die zu anfangs notwendige Ruhigstellung der Extremität, die später vorteilhafte funktionelle Belastung und letzten Endes alle für den Empfänger vorteil-

<sup>1)</sup> Vgl. F. MARCHAND (Literatur bis 1901) u. G. SCHÖNE, CARREL, STICH u. E. LEXER u. Mitarbeiter (Literatur bis 1919 u. 1924): Zitiert in zus. Darst. 1, 2, 7—13.

<sup>2)</sup> Beim Aussägen des Knochens darf z. B. das Transplantat nicht durch die sich erwärmende Säge geschädigt werden; schon bei etwa 60° geht ja das Eiweiß zugrunde. LEXER zieht den Meißel zur Entnahme des Knochens vor. Das Transplantat soll möglichst sofort verpflanzt werden, der Transplantatboden muß also schon vorher gerichtet sein. (Die Temperatur von 56° schon zerstört alle zum Gewebsleben notwendigen Fermente.)

haften äußeren Lebensbedingungen, wie seine Ernährung, Pflege und psychische Beeinflussung, gehören zu den äußeren Bedingungen.

Als eine praktisch sehr wichtige äußere Bedingung, z. B. bei der Transplantation nach früherer unter Infektion verlaufender Knochenschußverletzung, muß die sog. latente Infektion im Transplantatboden angesehen werden, sie kann zeitlich auf die ehemalige (äußere) Infektion zurückgeführt werden.

Zu den *inneren Bedingungen* einer erfolgreichen Transplantation von einem lebenden Individuum auf ein anderes gehört in erster Linie das verwandtschaftliche Verhältnis zwischen Spender und Empfänger (der biochemische Faktor, ENDERLEN). Das Transplantat heilt lebend bei sonst günstigen äußeren und inneren Bedingungen nur dann mit Sicherheit ein, wenn es von demselben Individuum genommen ist (*Autoplastik*). Bei blutverwandten Individuen oder bei Tieren der gleichen Art ist eine solche erfolgreiche Transplantation noch möglich (*Homoioplastik*). Aber das von Tieren einer Art auf Tiere anderer Art überpflanzte Gewebe heilt lebend niemals ein (*Heteroplastik*). Lebloses Material kann zwar „einheilen“ (*Alloplastik*), es wird aber bindegewebig abgekapselt. Ist das verwandte alloplastische Material resorptionsfähig, wie z. B. toter Knochen, so kann es unter Umständen allmählich resorbiert und ersetzt werden.

Es ist selbstverständlich, daß die inneren Bedingungen zur lebenden Einheilung auf den besonderen biologischen Eigenschaften (der Eiweißstoffe, Lipoiden, Fermente usw.) sowohl des Spenders wie des Empfängers beruhen. Fremdartige Eiweißstoffe wirken auf den Empfänger giftig und sind für ihn Fremdstoffe, die er abbaut, sofern er über fermentative Werkzeuge zu diesem Abbau verfügt.

Gegenseitige Hämolyse und Hämagglutination sollen bei Blutsverwandten die Einheilung verhindern. Schon bei der Homoioplastik, weit mehr aber noch bei der Heteroplastik lösen die fremdaritgen Gewebsstoffe des Transplantates lebhaft *örtliche Reaktionen* aus. Während bei der Autoplastik aus dem Gewebe des Transplantatbodens in kurzer Zeit ein junges Keimgewebe entsproßt, und vor allem ernährende Gefäße in das Transplantat einwachsen, während also dieses Gewebe den Gewebsanschluß schnell herstellt, hat das Keimgewebe bei der Homoioplastik und noch mehr bei der Heteroplastik die Bedeutung eines Granulationsgewebes, das resorbiert und demarkiert. Fremdkörperliche Gewebe werden also weit mehr dissimilative Prozesse auslösen (dementsprechend beteiligen sich am Umbau homoio-heteroplastischer Transplantate auch weit mehr die Leukocyten; das vorwachsene Granulationsgewebe hat einen defensiven Charakter).

*Die besonderen Lebenseigenschaften des Transplantates* (ob Nervensubstanz, Muskulatur, Knochen, Fascie, Epidermis oder Drüsengewebe) bedingen weiterhin als wichtige innere Faktoren den Erfolg der Transplantationen. Ganglienzellen heilen auch unter den günstigsten äußeren Bedingungen nicht lebend ein, die Epidermis dagegen wächst sehr leicht an. Viele Gewebe mit lebhafter physiologischer Regeneration heilen gut ein und umgekehrt. Die rechtzeitig einsetzende funktionelle Belastung bestimmt vor allem bei den mesenchymalen Geweben (Muskel, Sehne, Fascie, Knochen) die Ausbildung und den strukturellen Umbau des Transplantats. Die Gewebeeigentümlichkeit des Transplantatbodens (ob gleiches Gewebe, z. B. Fettgewebe in Fettgewebe, transplantiert wird und ob z. B. die Drüsen mit innerer Sekretion in die Cutis, das Peritoneum, das Knochenmark in die Milz usw. transplantiert werden) spielt eine wichtige Rolle.

Ein bedeutsamer, wenn auch noch nicht genügend erforschter Faktor ist das Bedürfnis eines Organismus nach besonderen im Transplantat zugeführten Stoffen (Organhunger). Schilddrüsengewebe soll bei einem Tier, dessen Glandula

thyreoidea entfernt wurde, besser einheilen als bei einem andern, das genügend innere Sekrete von der eigenen Drüse erhält.

Mit der Einbringung *lebloser Transplantate* (geglühter Tierknochen, Seidenfäden, Catgutfäden, Celluloid, Platin, Gold, Silber, Bronze, Eisen) sind naturgemäß ganz besondere Bedingungen gegeben. Fast ausschließlich haben die leblosen Transplantate mechanische Funktionen zu erfüllen (Stützfunktion, Haltefunktion, Gleitfunktion, Schutzfunktion usw.). Indifferentes alloplastisches Material (Seide, Celluloid, edle Metalle) wird vom ortständigen Bindegewebe eingekapselt (siehe Abb. 435).

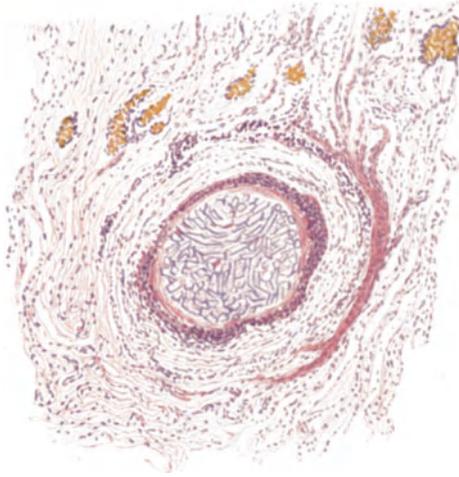


Abb. 435. *Eingeheilter Seidenfaden*, von einer Darmnaht vor 3 Monaten stammend. Der Faden ist durch einen kernarmen Bindegewebsmantel eingekapselt. Dies ist der typische Befund bei der aseptischen Einheilung indifferenten alloplastischen Materials (edle Metalle, Celluloid, Seide usw.).

#### b) Der Stoffwechsel im Transplantat.

Der *Stoffwechsel in frei transplantierten Geweben und Organteilen* hängt bei sonst gegebenen inneren und äußeren Bedingungen ganz allgemein davon ab, wie das Transplantat die zu seinem Leben notwendigen *Nährstoffe* erhält und seine eigenen *Stoffwechselprodukte* abgeben kann. Die von den Nährstoffen des Blutes nicht erreichten Teile des Transplantats müssen absterben, ebenso wie ein von seinen Stoffwechselprodukten nicht befreites Gewebe zugrunde gehen muß. Aus dieser an sich selbstverständlichen Regel erklärt es sich, warum alle in ihrer äußeren Form *flächenhaften* (dünnen) *Transplantate*

(Epidermis, Fascie) leicht und mit Erhaltung des Lebens der Teile anheilen, während alle *dicken Gewebs- oder Organteile* in ihrem Innern absterben müssen. Von einem transplantierten Stück Fettgewebe, Knorpel oder Knochen können nur die aller äußersten Schichten, die schnell den Anschluß an die Konvektivorgane (Blutgefäß- und Lymphgefäßsystem) finden, wirklich lebend einheilen; die tieferen Transplantatschichten sterben teils im Vorgang der Nekrobiose ab, teils gehen sie nach schnell eintretendem Tod autolytisch zugrunde. Dabei wird der Sterbestoffwechsel zentraler Transplantatteile durch das Fehlen oder Einsetzen des Säftestroms beeinflusst werden; ob also eine Resorption dieser tieferen Teile schnell oder langsam erfolgt, wird von der *Erschließung des Transplantatstroms* durch einwachsende Blutgefäße abhängen.

Die *Zerfallstoffe des Transplantats* sind für die Regeneration von wesentlich-bedingender ursächlicher Bedeutung; sie sind es meines Erachtens für alle *mesenchymalen Gewebe* mit paraplastischen Grundsubstanzen in gleichem Maße, wie bei der Wundheilung.

Bei der Verpflanzung von Teilen der Drüsen mit innerer Sekretion kann die mehr oder weniger schnelle Resorption der Zerfallsprodukte bzw. der beim Zerfall frei werdenden spezifischen Hormone die gewünschte funktionelle Wirkung haben, teils auf längere oder, was meist unerwünscht ist, auf kürzere Zeit.

Wir geben im nachstehenden eine kurze Übersicht über die Transplantations-erfolge, wie wir sie jetzt praktisch im klinischen Betrieb erreichen. Es wird bei der Besprechung der Transplantation der einzelnen Gewebe auf eine Reihe wichtiger Einzelheiten noch einzugehen sein.

Die Transplantationslehre ist ein durch die chirurgische Technik begründeter wichtiger Teil der Biologie, eine chirurgische Biologie. Durch die Mithilfe der Chirurgen (die Makrochirurgie) ist die Biologie ebenso wie durch die Mikrochirurgie der Zoologen und Botaniker wesentlich gefördert worden. Da unsere Erfolge wesentlich von der chirurgischen Technik abhängen, ist es berechtigt, Einzelheiten dieser Technik ausführlicher zu erwähnen, als es vom rein physiologischen Standpunkt berechtigt erscheint.

## G. Die freie Transplantation der einzelnen Gewebe<sup>1)</sup>.

### a) Die freie Transplantation der Epidermis und der Cutis.

Das zuerst am Menschen geübte Verfahren der Hautüberpflanzung nach REVERDIN (1869) bestand in der Entnahme kleiner Hautstückchen mit der Lanzette und der Aufpflanzung auf die möglichst gesunde Wundfläche. TIERSCH verbesserte die Methode (1886) durch sein Verfahren der Abschneidung großer sehr dünner Hautlappen mit dem breiten Transplantationsmesser (Rasiermesser). Bei geschickter Technik vermag der Chirurg Lappen von Handgröße und von der Dicke der Teile eines Millimeters zu entnehmen. Da der Messerschnitt durch die Papillenspitzen der Haut geht, alle Epithelien in den Tälern zwischen den Papillen zurückbleiben, so epithelisiert sich die *Entnahmestelle* in aller kürzester Zeit (wenige Stunden bis Tage) und ist nach Ablauf kurzer Zeit kaum noch als solche erkennbar. — Für den Erfolg der Transplantation (nicht aber für den kosmetischen Erfolg an der Entnahmestelle!) ist es belanglos, ob dieser Lappen etwas dicker ist, also die Epidermis ganz mit weggenommen ist. Ein solch dicker Lappen heilt fast genau so gut, ist sogar widerstandsfähiger gegen spätere Insulte (er nähert sich in allen Eigenschaften mehr dem transplantierten Cutislappen, s. unten). Ist der Schnitt nicht allzu tief gegangen, sind, wenn auch die Epidermis ganz mit weggenommen wurde, die in der Tiefe der Cutis liegenden Schweiß- und Haarbalgdrüsen zum Teil stehengeblieben, so epithelisiert sich die Entnahmestelle von den Drüsen aus. Diese regenerierte Haut hat allerdings leichte Narbenstruktur, ist verletzlich und bleibt dauernd als solche erkenntlich.

Die Epidermis- oder Hautlappen nach TIERSCH können wir auf jedwede freiliegende Gewebsschicht verpflanzen (also auf Bindegewebe, Fettgewebe, Muskulatur, Fascie, Periost, ja auch auf den periostlosen Knochen; sie heilt allerdings am Fettgewebe und Knochen nicht so sicher an). Bei ganz aseptischer Transplantation ist die Epidermis nach 6—10 Tagen fest angewachsen und zwar meist an der ganzen primär bedeckten Fläche. Die mitüberpflanzten mesenchymalen Hautanteile (Papillenspitzen) wachsen unter diesen günstigen Bedingungen mit an; es scheinen sogar die Capillaren der Papillenspitzen sehr schnell durch unmittelbare Vereinigung mit den Gefäßen des Transplantatbodens verbunden und vom Blut neu durchströmt zu werden.

Wir können die Haut auch nach TIERSCH auf granulierende, d. h. meist nicht keimfreie Wunden transplantieren, wenn der Erfolg der Transplantation hierbei auch nicht so sicher ist. Die Verpflanzung geschieht dann teils unmittelbar auf die granulierende Fläche, teils nach vorheriger Wegnahme der Granulationen

<sup>1)</sup> Ausführliche Literatur zitiert in Zus. Darst. 1, 2, 7—13.

mit einem scharfen Messer. Je gesunder die Granulationen sind (nach Demarkation aller Nekrosen und Überwindung des Infektes!), desto schöner ist der Erfolg der Transplantation und desto glatter und später verschieblich ist die Narbe. Wenn nur einzelne Teile (Inseln) anheilen und die Epithelisierung dann sekundär von der Epidermis erfolgt, so erzielen wir meist eine unschöne und ungleichmäßige Haut (gar nicht selten mit mächtigen hypertrophischen Narben sog. Keloiden). (Abb. 436.)

Wichtig für den Ersatz bei der Epidermistransplantation ist die Vorbereitung des Transplantatbodens. Frische Wundflächen müssen *blutrocken* sein, was

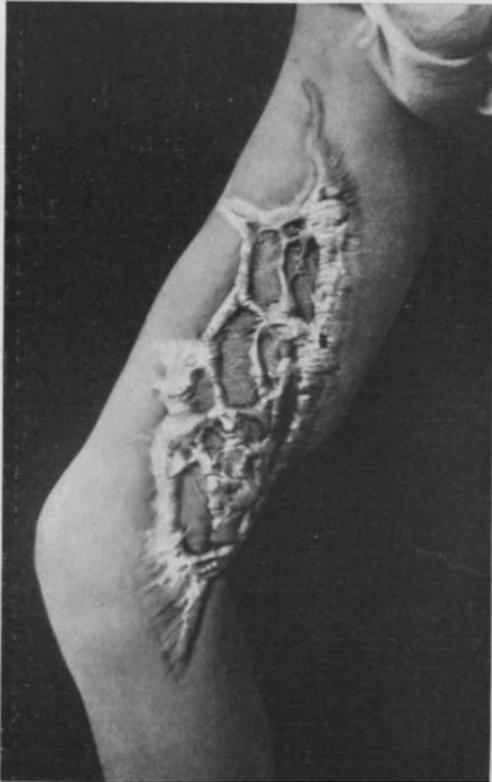


Abb. 436. *Übermäßige Narbenbildung* (Keloidbildung) zwischen den überpflanzten Epidermis-lappen (Oberschenkel).

man durch Kompression mit feuchten warmen Kochsalz-Mullkompressen schnell erreicht. Unter leichtem *äußeren Druck* durch den Verband erscheint die Anheilung der Epidermis sicherer zu erfolgen. Ist die Transplantationsfläche uneben, so kann der nötige gleichmäßige Druck durch Auflegen einer im Abdruck vorher gewonnenen Matrize (Stentsmasse der Zahnärzte) erzielt werden. Mit dieser Methode lassen sich auch höhlen- oder röhrenartige Wundflächen epithelisieren. Man überkleidet dann den Abdruck vorher mit dem Epidermis-lappen und paßt ihn unter leichtem Druck genau in den Hohlraum ein.

Womit die transplantierte Fläche bedeckt wird, ist nebensächlich, man kann besonders präpariertes Seidengewebe (LISTER), einfache aseptische Gaze, nach LEXER feinste Silberfolie benutzen, oder, wie schon erwähnt, die kautschukähnliche Stentsmasse anwenden. Der Salbenverband erscheint unvorteilhaft; weil er der Luft den Zutritt verwehrt. Die Entnahmestelle heilt am besten unter dem aseptischen Verband oder unter der Silberfolie.

In neuerer Zeit sind Abarten der Epidermisverpflanzung mitgeteilt worden, und zwar die *Epithelaussaat*, die sog. *Hautpropfung* (BRAUN)<sup>1)</sup> und die *Epithelinjektion*. Das Epithel zur Aussaat wird durch energisches Abschaben der Epidermis (Wegkratzen der verhornten leblosen Epithelien und Abschaben der Epithelien aus dem Stratum germinativum der Epidermis) und Auftragen des mit Kochsalzlösung angesetzten Breies auf die Empfangsstelle vorgenommen. Die Propfung wird bei granulierenden Wundflächen so ausgeführt, daß kleinste Epidermis-läppchen in die Tiefe des Granulationsgewebes verpflanzt werden. Sie heilen

<sup>1)</sup> BRAUN, W.: Über Hautpropfung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11, S. 345.

hier an, brechen in einigen Tagen an die Oberfläche der Granulation durch und epithelisieren diese.

Bei der Injektionsmethode (PELS-LEUSDEN)<sup>1)</sup> wird mit einer kräftigen Spritze Epithelbrei in das Granulationsgewebe eingespritzt. Auch hierbei wachsen die lebenden Epithelien erst in den tieferen Schichten des Granulationsgewebes an, durchbrechen die Oberfläche und epithelisieren sekundär. Die Methode soll auch bei schmierigen (nicht gesunden) Wundflächen, wo die TIERSCHSche Transplantation meist erfolglos ist, gelingen. Alle die letzten drei Methoden sind auf gewisse besondere Fälle, die sich für die klassische Transplantation nicht eignen, zu beschränken.

### b) Die freie Transplantation der Cutis mitsamt der Epidermis

nach KRAUSE<sup>2)</sup> ergibt nicht die Sicherheit des Erfolges wie die Epidermistransplantation nach TIERSCH. Das Transplantat ist recht dick und wird nicht so schnell vascularisiert, daß das Gewebsleben durchgehend erhalten bleibt. Es soll daher von der verpflanzten Haut alles subcutane Gewebe (Fettgewebe) weggeschnitten und nur die bindegewebige Cutis verpflanzt werden. An Körperstellen, die besonders reichlich mit Blutgefäßen versorgt sind (Gesicht, Kopfschwarte, Hände), erzielen wir allerdings mitunter sehr schöne Resultate, die auch kosmetisch, was an den erwähnten Stellen wichtig genug ist, einwandfrei sind. — Nach eigenen Erfahrungen wächst allerdings, wenn man nicht gerade auf lockeres Bindegewebe oder Fettgewebe transplantiert, der Cutislappen auf der Unterlage fest an und bleibt auch noch längere Zeit unverschieblich.

Der Cutislappen soll in den gegebenen Defekten hineinpassen und unter nur mäßiger Spannung sehr sauber und mit feinsten Seide eingenäht werden. Da die Cutis sich nach der Herausnahme elastisch um  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  ihrer Flächen- ausdehnung verkleinert, muß der entnommene Lappen entsprechend größer sein als die zu transplantierende Fläche.

Die *Transplantation der Cutis* (ohne Epidermis) ist von ED. REHN eingeführt und zu einem durchaus bewährten Verfahren ausgearbeitet worden. Die Cutis eignet sich zum Ersatz von mesenchymalen Gewebsdefekten (Sehnen usw.). Bemerkenswert ist der strukturelle Umbau, den das Transplantat unter dem Einfluß der Funktion (funktionelle Metaplasie) erfährt.

Die *Funktion als Bedingung zum inneren Umbau des Transplantats* ist uns als *gestalteter Faktor* heute besonders an den *Stützgeweben*<sup>3)</sup> bekannt. Wir beobachten sie bei der Cutistransplantation als besonders markante Erscheinung; sie wird uns weiter beim Fascien- und Knochentransplantat begegnen.

Nach ED. REHN bleibt die überpflanzte (relativ dünne! Verf.) Cutis, auch wenn sie zum Zwecke des Sehnersatzes zu dicken Zöpfen geflochten wird, am Leben, die Cutis ist eben in bezug auf ihre Ernährung relativ anspruchslos).

Die in Strangform beim Sehndefekt überpflanzte Cutis lagert sich schon nach 8 Tagen so um, daß der Verlauf der kollagenen Fibrillen dem Zug entspre-

<sup>1)</sup> Vgl. K. RESCHKE: Injektionsepithelisierung nach Pels-Leusden. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 127, S. 647. 1922.

<sup>2)</sup> KRAUSE, F.: Transplantation großer ungestielter Hautlappen. Chir. Kongreß Verhandl. Bd. II, S. 46. 1893; siehe auch bei E. LEXER (zus. mit J. MEYER): Bd. I, S. 187; zitiert in Zus. Darst. (Literatur bis 1919).

<sup>3)</sup> Alle mesenchymalen Gewebe, deren Zellen sich in einem gewissen Ruhestadium des Stoffwechsels befinden, sind bezüglich ihrer Ernährung anspruchslos. Auch die paraplastischen Substanzen, deren Lebenseigenschaften ja überhaupt nicht mehr unter den gewöhnlichen Begriff des vollwertigen Zellebens fallen, sind sehr anspruchslos; daraus erklärt sich die relativ gute Verwendbarkeit ruhenden mesenchymalen Gewebes (Cutis, Fascie, Sehne, Knorpel, Knochen).

chend (Zwischenschaltung in einem Sehnendefekt) längsgerichtet ist. Die erst sternförmigen Zellen nehmen Spindelform an. Mit besser werdender Gefäßversorgung vermehren sich die Fibroblasten (4. Woche). In der 5. Woche nimmt das Transplantat bereits sehnenartigen Charakter an. Nach 6 Wochen bilden sich die zahlreichen neugebildeten Zellen zurück. Nach 8 Wochen hat sich der Umbau zur ruhenden Sehne definitiv vollzogen. — Bemerkenswerterweise bildet sich die anfängliche Verwachsung des Transplantats mit einsetzender Funktion (aktive Muskeltätigkeit und funktionelle Beanspruchung des als Sehne zwischengeschalteten Cutisstreifens) zurück, und es entsteht ein durchaus gleitfähiges, der Leistungsfähigkeit des zugehörigen Muskels qualitativ und quantitativ abgepaßtes sehniges Organ. Das mitverpflanzte Fettgewebe kann sich unter dem Gestaltungsreiz der Funktion in Sehnengewebe umwandeln, die elastischen Fasern bleiben erhalten.

Die Bedeutung der REHNschen Cutistransplantation liegt weniger in ihrer praktischen Anwendbarkeit, als in der bei der mikroskopischen Beobachtung erwiesenen funktionellen Umgestaltung. Das in seiner gekreuzten Faserrichtung fast ungeordnete fibrilläre Gewebe der Cutis legt sich bei dem angewandten mäßigen Zug nicht nur mechanisch in Längsrichtung, sondern der bald einsetzende *Umbau des Transplantats*, der sowohl Zellen, wie Grundsubstanz und Fibrillen betrifft, erfolgt nunmehr ganz *unter dem Einfluß der Belastung auf Zug*. Wesentlich ist es, daß der *echte Umbau mit dem Einwachsen der ernährenden Gefäße einsetzt* und mit einer starken Vermehrung der Bindegewebszellen einhergeht. Der Umbau und Neuaufbau der stützenden Fibrillen geschieht hier sicherlich auf dem Wege der *Isolyse* (s. oben), d. h. der Auflösung der Fibrillen, Aufnahme des Fibrillenkollagens und Umprägung in die neue Fibrillenform. Diese *große Sparsamkeit mit vorhandenen Bausteinen* kann uns als Paradigma für alle andern isolytischen Prozesse mesenchymaler Gewebe gelten.

### c) Die freie Transplantation der Fascie<sup>1)</sup>.

Die *freie Fascientransplantation*. M. KIRSCHNER ist der Begründer dieser klinisch überaus wertvollen Methode. Er berichtet 1909<sup>2)</sup> über seine ersten experimentellen und klinischen Erfahrungen. Zahlreiche Autoren haben seine Resultate bestätigen können und die gleichen klinischen Erfolge erzielt. Wird die Fascie flach eingenäht, so heilt sie ohne Kernverlust und ohne Nekrosen ein (bei gedrehtem Fascienzopf besteht die Nekrosengefahr wie bei allen dicken Transplantaten). Die ohne Spannung eingenähte Fascie behält ihre Struktur, *bei funktioneller Belastung* (Spannung) findet *ein den Gesetzen der Statik mesenchymaler Gewebe entsprechender Umbau* statt (KLEINSCHMIDT). Nach BIER und MARTIN soll die Fascie, wenn sie zum Sehnenersatz transplantiert wird, lediglich passiv einheilen und als Nährmaterial dienen (Leitbahn, Verf.), während die echte Regeneration von den ortsständigen Resten der Sehnenstümpfe und von dem umgebenden Gewebe (bei Sehnen vom Peritenonium und Paratenonium) ausgeht. Ich glaube, nach eigenen Versuchen, daß der *Abbau des Transplantats* nur für die *homioplastische*, nicht aber für autoplastische Verpflanzung zutrifft. Gewiß wird sich auch bei der Autoplastik das umgebende mesenchymale Gewebe durch Wucherungen schon insofern beteiligen müssen, als eine echte Einheilung nur mit dem bindegewebigen (und Gefäß-) Anschluß erreicht ist. Auch werden

<sup>1)</sup> REHN, E.: Freie Fascienverpflanzung. Im *Lexicon* (Zus. Darst. 11) 1924, T. II, S. 438 (Literatur).

<sup>2)</sup> KIRSCHNER, M.: Autoplastische freie Fascienübertragung. *Brunns' Beitr. z. klin. Chir.* Bd. 86, H. 1. 1909.

alle Teile der Fascie, die den neuen funktionellen Aufgaben nicht entsprechen, umgebaut werden müssen. Die längsgestellten Teile der autoplastisch verpflanzten Fascie heilen aber unter sonst günstigen Bedingungen lebend und dauernd (soweit mesenchymale Strukturelemente überhaupt erhalten bleiben, s. oben) ein. Ich verweise besonders auf die wertvollen — mit der Vitalfärbungsmethode kontrollierten — Versuche von KLEINSCHMIDT<sup>1)</sup>.

An den Fett-Fascientransplantaten in Gehirnlücken, wie sie KOENNECKE<sup>2)</sup> serienweise mikroskopisch nachuntersuchen konnte, heilt die Fascie zweifellos lebend ein (Verf. konnte die Befunde nachuntersuchen). Das verwandte autoplastische Material unterliegt aber einem einwandfrei festzustellenden Umbau (Zellneubildung, Umbau des Paraplasmas usw.). Wahrscheinlich beruht dieser Umbau auf einer besonderen funktionellen Belastung, insofern als die vorher hauptsächlich auf starken Zug beanspruchte Bauchdeckenfascie unter die Druckwirkung des pulsierenden Gehirns kommt.

Die *praktische Anwendbarkeit* der Fascientransplantation ist überaus groß; ich verweise auf die einschlägigen Arbeiten in der Literatur und besonders auf eine monographische Bearbeitung von E. KÖNIG aus der KIRSCHNERSchen Klinik, die in absehbarer Zeit erscheinen wird<sup>3)</sup>. Nur einige grundsätzlich wichtige Fragen seien hier kurz erwähnt. So ist das Transplantationsmaterial in fast *beliebiger Größe* aus der Fascie lata am Oberschenkel zu entnehmen. Sie allein reicht aus, größere Bauchwanddefekte (Muskel-Aponeurosendefekte) zu versorgen. Die Fascie ist teilweise von sehnenartigem Aufbau und läßt sich daher in einzelne beliebig schmale, genügend zugkräftige Teile zum Sehnenersatz usw. spalten. Teils verlaufen ihre Fasersysteme in verschiedene Richtungen der Fläche und des Raumes. Die Fascia lata femoris ist auf Zug und Druck bereits eingestellt. Sie ist von vornherein verschiedenen statischen Belastungen gewachsen. Es kann mit der Fascie zugleich Fettgewebe entnommen werden, daß als Polsterschutz (Gehirn) oder als Gleitschutz (Sehnen, Gelenke) benötigt wird. *In ihrem Stoffwechsel ist die Fascie denkbar anspruchslos*; ihre geringe Dicke, ihr Gewebsspaltensystem läßt die für die Ernährung und damit für das Weiterleben des Transplantats notwendigen Säfte des Transplantatbodens leicht eintreten und verbrauchte Stoffe leicht austreten. Das Paraplasma (kollagene Fibrillen) hat kaum einen wesentlichen Stoffwechsel; es ist also bei der Verpflanzung unmittelbar kaum gefährdet. Ob das *Kollagen* bei den höheren Säugern nicht überall gleichartig ist, ob für seine chemische Grundsubstanz die Regel der *Artspezifität* wie beim Zellprotoplasma überhaupt eine Rolle spielen, kann hier nicht erörtert werden. Ich berichte darüber andernorts. Immerhin liegt in diesem Problem eine der wichtigsten Fragen der Transplantation mesenchymaler Gewebe überhaupt.

#### d) Die freie Transplantation des Sehngewebes<sup>4)</sup>.

Grundsätzlich verhält sich das *Sehngewebe* bei der Transplantation gleichartig wie das Cutis- oder Fasciengewebe. Durch die ersten eingehenden Arbeiten KIRSCHNERS und ED. REHNS ist nachgewiesen, daß sowohl mit der homoioplastischen, wie besonders auch mit der autoplastischen Verpflanzung klinisch brauch-

<sup>1)</sup> KLEINSCHMIDT, O.: Freie autoplastische Fascientransplantation. *Ergebn. d. Chir. u. Orthop.* Bd. 8. 1914.

<sup>2)</sup> KOENNECKE, W.: Weichteilplastik nach Schädelschüssen. *Bruns' Beitr. z. klin. Chir.* Bd. 114, S. 70. 1918. — KOENNECKE, W.: *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* Bd. 162. 1921.

<sup>3)</sup> (Im Verlag von Urban & Schwarzenberg.) Siehe auch E. KÖNIG: *Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir.* 1925.

<sup>4)</sup> Siehe E. REHN: Freie Verpflanzung von Sehnen. *Im Lexer (zus. Darst. 11) 1924, T. II, S. 370.*

bare Resultate erzielt werden. Wie zu erwarten, erfolgt bei der Homoioplastik ein weitgehender Umbau des Transplantates, wahrscheinlich auch wohl ein definitiv völliger Ersatz des nun einmal fremdartigen Materials (wobei ich besonders die individuell-spezifischen Zellbausteine im Auge habe).

Ich bin trotz der Angaben in der Literatur auf Grund eigener Versuche der Ansicht, daß ganz allgemein *homoioplastisch verpflanztes mesenchymales Gewebe* zwar mit seinen Zellen und paraplastischen Substanzen *eine Zeitlang am Leben bleiben kann*. Aber es handelt sich bei der *Homoioplastik* meines Erachtens nur um *eine Art Explantation*, bei der die Zellen nur als Fremdlinge im Wirtsorganismus vegetieren, wobei sie ihre ererbten Zelleigentümlichkeiten behalten (wie das Reis bei der Pfropfung). Daß sich die Transplantatzellen im Laufe der Zeit derart umstellen, daß sie ihre spezifischen Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels aufgeben und gemäß dem Angebote aus den Nährstoffen des Wirtes sozusagen wirtseigen werden, scheint mir noch nicht sicher erwiesen. Daß weiterhin bei erwachsenen höheren Säugetieren etwas ähnliches, wie es SPEMANN für die Amphibien sicher erwiesen hat (Verpflanzung und Weiterleben von Keimblättereilen in ihren spezifischen Eigenschaften von Kröte auf Frosch), vorkommt, ist nicht sehr wahrscheinlich.

Die autoplastisch verpflanzte Sehne heilt, abgesehen von *zentralen Nekrosen*, glatt und ohne wesentliche Reaktion des Transplantatbodens ein. Ihre spätere Funktion wird durch Vorhandensein oder Ausbildung einer Gleitbahn und vor allem durch den organischen Anschluß an den zugehörigen Muskel gewährleistet (vgl. ED. REHN, Elektrophysiologische Versuche). Die Funktion wird vor allem verhindert durch Verwachsungen des Transplantats mit dem Sehnenfach, wie sie eintreten, wenn die Einheilung nicht ganz aseptisch verläuft.

Die Reaktion des Transplantatbodens ist bei den homoioplastischen Sehnenverpflanzungen besonders energisch, und es resultiert stets ein straffes *narbenähnliches Gewebe* mit Neigung zur Verwachsung. Homoioplastisch sollte die Sehne daher nicht zum Sehnenersatz, sondern nur zum Ersatz straffer Bänder verwandte werden, wie REHN hervorhebt.

### e) Die freie Transplantation des Knorpels<sup>1)</sup>.

Sowohl die freie Transplantation des Rippenknorpels, des Gelenkknorpels, wie die des Ohrknorpels haben klinisch-praktisches Interesse. Die Verpflanzung der Wachstumszone eines noch wachsenden Knochens (der Epiphysenlinie) hat besondere praktische Bedeutung, wenn klinische Erfolge auch noch nicht vorliegen. Sowohl die homoioplastische, wie vor allem die autoplastische Transplantation ist möglich. Alle voll-lebenskräftigen *Knorpelbildungszellen*, also die Zellen des Perichondriums, die Zellen des noch wenig differenzierten jugendlichen Knorpels überhaupt, die Knorpelzellen aus der Epiphysenwachstumszone (Knorpelfuge) und dieselben aus der Matrix des Gelenkknorpels, heilen bei einwandfreien äußeren Bedingungen lebend ein, wachsen nach und bilden neue Knorpelgrundsubstanz. Die verpflanzte Knorpelgrundsubstanz kann besonders bei der Autoplastik erhalten bleiben; häufiger verfällt sie dem Umbau und wird dann unter Umständen (beim Vorhandensein von lebenden Bildungszellen) ergänzt. Der Knorpel ist also anspruchslos und besitzt eine relativ große Lebensfähigkeit; er scheint in seiner Regenerationsfähigkeit vom Perichondrium un-

<sup>1)</sup> Siehe E. REHN u. H. RUEF: Freie Knorpeltransplantation. In Lexer (zus. Darst. 11) 1924, T. II, S. 286 (Literatur).

abhängiger zu sein als der Knochen vom Periost (s. unten); doch gilt dies wohl hauptsächlich für das Autotransplantat<sup>1)</sup>.

Bemerkenswerterweise und wie zu erwarten konnte ED. REHN an einem  $\frac{3}{4}$  Jahre alten homoioplastischen Transplantat keine Neubildung von Knorpelzellen nachweisen, wenn auch noch intakte Grundsubstanz und intakte Zellen vorhanden waren. Wir müssen uns der Auffassung REHNS von einem „nekrobiotischen Latenzzustand“ anschließen.

Der mit Perichondrium frei und autoplastisch verpflanzte Ohrknorpel bleibt entweder in allen seinen Elementen (einschließlich der elastischen Fasern) erhalten oder es entstehen zentrale Nekrosen, und die Grundsubstanz wird vom Perichondrium aus substituiert. Dünne Knorpelschichten, wie der fast papierdünne Ohrknorpel des Kaninchens, werden eher erhalten bleiben, als der schon beträchtlich dickere Knorpel der menschlichen Ohrmuschel.

Im wesentlichen dient der frei transplantierte Knorpel zum Ausgleich von Gesichtsdeformitäten (Nase, Augenlider).

Die Autotransplantation von Knorpel mit bedeckender Haut (aus der Ohrmuschel) ist von E. KÖNIG zum Nasenersatz und von W. MÜLLER zum Augenlidersatz angegeben. Diese Art der Transplantation ist durchaus der freien Transplantation der Cutis (mit Epidermis) nach KRAUSE analog. Daß es zur idealen Anheilung kommt, ist teils aus der Anspruchslosigkeit des Ohrmuscheltgewebes bezüglich seines Stoffwechsels, andererseits in der ausgezeichneten Blutgefäß- und Lymphgefäßversorgung der Gesichtshaut als des Transplantatbodens zu erklären.

#### f) Die freie Fettgewebstransplantation<sup>2)</sup>.

Bemerkenswerte mikromorphologische und Stoffwechselvorgänge spielen sich im frei transplantierten Fettgewebe ab. Nur ganz dünne Stücke vom Fettgewebe heilen so vollkommen ein, daß überhaupt kein oder nur ein unwesentlicher Umbau eintritt. Alle Stücke größerer Dicke werden zentral nekrotisch, wobei sich durch Zusammenfließen der Fettbläschen größere Fett- oder Ölcysten bilden können. In der Zone des gerade noch erhaltenen Stoffwechsels (Nekrobiosenzone) finden wir Wucherungsvorgänge, sowohl an den eigentlichen Fettzellen (Bläschen) wie am mitüberpflanzten Bindegewebe. In der periphersten und naturgemäß in seinem Stoffwechsel am wenigsten geschädigten Zone ist der Umbau am lebhaftesten. Wir können hier zwei Arten der Wucherung unterscheiden. Einerseits wächst das auf einen schmalen Saum reduzierte Protoplasma des normalen Fettbläschens breit aus; sodann kommt es zu Zellteilungen, und so entstehen viele gleichförmige junge Lipoblasten im Innern einer Bläschenmembran (*intravesiculär*). Andererseits wachsen aber auch im Stroma zwischen den Bläschen junge Lipoblasten heran (*intervesiculär*). (Abb. 437 u. 438 s. nächste Seite.)

Parallel mit der *Lipoblastenwucherung* schwindet das abgelagerte Fett; es wird zum Teil von den jungen Bildungszellen aufgenommen, zum Teil aber auch von Gewebshistiocyten (bindegewebiger Abstammung) phagocytiert.

Im transplantierten Fettgewebe ist der *isolytische Gewebsstoffwechsel* infolge der überaus einfachen mikroporphologischen Umbauvorgänge *besonders leicht zu verfolgen*. Nur die eigentlichen Gewebszellen, d. h. die aus dem Schlummerzustand zu vollwertigen Gewebsbildungszellen heranwachsenden Lipoblasten bauen das „Paraplasma“ in geordnetem Ablauf der Histiolyse ab und wieder auf. Kein Leucocyt beteiligt sich hieran, kein Lymphocyt oder Fibroblast greift in den histolytischen Vorgang ein, wenn er sich als vitaler Prozeß abspielt.

<sup>1)</sup> In dicken Stücken autoplastisch verpflanzter Rippenknorpel weist bei späterer Entnahme degenerative wie regenerative Prozesse auf. Die Regeneration soll auch von erhaltenen Knorpelzellen ausgehen, im wesentlichen wird sie auf Wucherung des Perichondriums zu beziehen sein.

<sup>2)</sup> LEXER, E.: Fettgewebsverpflanzung (zus. Darst. 11) T. I, S. 264.

Das in den Makrophagen befindliche Fett entstammt den zentralen Nekrosen, es wird durch jene universellen Phagozyten wahrscheinlich nur abtransportiert, nicht fermentativ angegriffen.

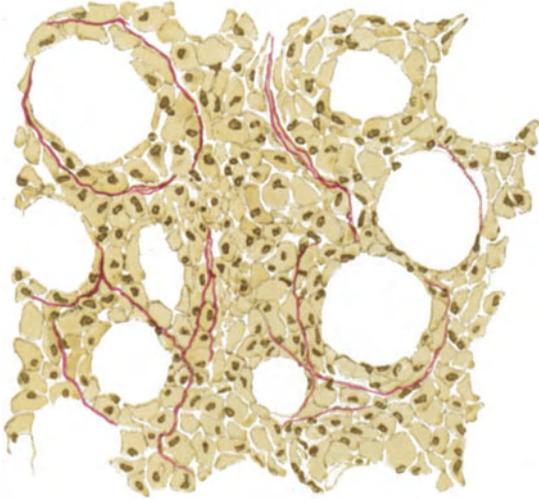


Abb. 437. Typische *Lipoplastenwucherung* am Rande eines vor 6 Monaten in eine Hirnlücke frei transplantierten großen Fettlappens. Die *Lipoplastenwucherung* erfolgt hier hauptsächlich *intravesiculär*, z. T. auch *intervesiculär*.

Wir sind somit berechtigt, die *Fermente* des lebenden Umbaus im transplantierten Fettgewebe *allein in den Lipoblasten* zu suchen. Zu dieser Annahme zwingen nicht nur unsere Vorstellungen von der spezifischen Natur der Gewebsfermente, sondern die beim Fettgewebsumbau so überaus einfachen morphologischen Befunde. Übernennenswerte Mengen von Gewebslipasen verfügen nur die Lipoblasten.

#### g) Die freie Transplantation des Knochengewebes<sup>1)</sup>.

des *Knochengewebes* den bemerkenswerten *Höhepunkt in der Phylognese der Wirbeltierstützgewebe* dar. Nicht nur, daß das mechanische Prinzip am Knochen

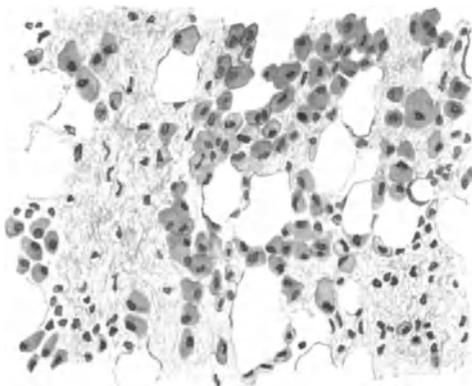


Abb. 438. *Intervesiculäre Lipoplastenwucherung* vom Rande einer drei Wochen alten Bauchschnittnarbe (wie sie auch im Transplantat beobachtet wird).

Nach der Entwicklung der Chorda dorsalis und des Knorpels stellt das Erscheinen in eigenartiger Weise zur vollendeten Ausbildung kommt, daß die außerordentliche innige und organische Durchmischung lebender Grundsubstanzen mit den Kalksalzen eine noch gar nicht zu übersehende histologische Höchstleistung darstellt, die ganz besonderen Wachstumsverhältnisse bei der individuellen Entwicklung, der ständige Umbau im späteren Leben, die überaus große regenerative Fähigkeit bei Verletzungen und schließlich die organmäßige Verbindung des Knochengewebes mit den hämatopoetischen Geweben geben eine Fülle von Problemen, die weit über das Gebiet der Physiologie und Anatomie bedeutungsvoll sind.

So gesellt sich zu diesen durchaus biologischen Problemen das der Transplantation des Knochengewebes. Es wäre aussichtslos, anders als in der

<sup>1)</sup> Die Literatur ist erschöpfend bis zum Jahre 1924 zitiert bei E. LEXER: Die freien Transplantationen T. II. Stuttgart 1924; s. a. E. LEXER: 20 Jahre Transplantationsforschung in der Chirurgie. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925.

Form der Andeutung den gerade durch die Mithilfe der Chirurgen wesentlich geförderten Fragen der Morphologie und Physiologie der Knochentransplantation gerecht zu werden. In hervorragendem Maße haben sich mit dem Problem der Knochentransplantation unter den Chirurgen besonders AXHAUSEN, BARTH, BIER, EDEN, LEXER, LÄWEN, MARTIN, KÜTTNER u. a., weiter eine Reihe von Anatomen, wie BORST, LOOSER, POMMER, SCHMORL und vor allem MARCHAND, beschäftigt. Alle Probleme der Transplantationsforschung im besonderen die Bedingungen und Erfolge bei Autoplastik, Homoioplastik, Heteroplastik und Alloplastik, die Technik des Transplantationsverfahrens, die Einheilungs- und Umbauvorgänge im Transplantat, die Bedeutung der Funktion für das Schicksal des verpflanzten Knochens, sind sowohl experimentell wie klinisch und auch ganz besonders röntgenologisch, makro- und mikromorphologisch untersucht und bereits in weitgehendem Maße geklärt worden. Lebhaft wissenschaftliche Erörterungen sind um die hormonalen Wirkungen im Knochensystem, die Pseudarthrosenbildung, die Frakturen und Frakturheilung der transplantierten Knochen mit weitgehender Aufklärung dieser theoretisch wie praktisch wichtigen Fragen gepflogen worden. Das hundertfach variierte Experiment, die mikromorphologische Betrachtung wertvollen Operationsmaterials vom Menschen haben die Beteiligung des Periostes, der Knochenzellen, des Endostes und des Knochenmarkes bei der Regeneration am Transplantat einigermaßen sichergestellt und wertvolle Aufschlüsse der biologischen Bedeutung für den Erfolg der Transplantation herangezogen. Die Gesetze von J. WOLFF über die Transformation des Knochens, von TRIEPEL in neuzeitlicher Auffassung erweitert, die Lebensarbeit eines ROUX über die Knochenentwicklung, das Problem der Gewebismetaplasie, ja auch schließlich der Kalkstoffwechsel des Organismus werden bei den theoretischen und auf den praktischen Erfolg gerichteten Arbeiten herangezogen. Und nicht zuletzt hat die Chirurgie dank der jahrzehntelangen Arbeit seiner hervorragendsten Vertreter heute eine Reihe so sicherer Methoden, daß wir der Frage der autoplastischen Knochenverpflanzung jetzt fast schon fertig gegenüberstehen, wenn auch die größte Aufgabe der Transplantationsforschung, die Übertragung homoioplastischen Materials, erst im Beginn ihrer Entwicklung ist.

Die *Ergebnisse der Knochentransplantationsforschung* seien hier kurz zusammengefaßt, und zwar mit besonderer Berücksichtigung der *Autoplastik*. Alle lebenden Elemente des Knochens, die frühzeitig wieder ausreichend ernährt werden, kommen zur Einheilung. Die Regeneration und der Umbau des Transplantates gehen hauptsächlich von der Cambiumschicht des Periostes und des Endostes aus. Das äußere Periostlager (von indifferentem mesenchymalen Charakter) stellt häufig einen Schutz gegen die resorptiven Einflüsse des Transplantatbodens dar. Alle tiefen Teile eines dicken Transplantats sterben mangels zureichender Ernährung ab und müssen vom lebenden Knochenkeimgewebe durch Resorption und Knochenneubildung ersetzt werden. Die jungen *Zellen des Knochenkeimgewebes* haben sowohl *osteolytische wie osteoplastische Funktion*. Ebenso wie bei der Sarkolyse, Neurolyse und Lipolyse besitzen nur die spezifischen Gewebelemente isolytische und isoplastische Funktion. Die parostale Metaplasie aus dem indifferenten Mesenchymlager des Transplantatbodens ist gleich zu bewerten mit der sonst in Thromben, im verletzten und durchbluteten Muskelgewebe, im atrophischen Bulbus und in der atrophischen Niere beobachteten Metaplasie des Mesenchyms.

Frühzeitige *Belastung* scheint zu vorschnellem Abbau des Transplantats zu führen (Umbauzonen — Pseudarthrosen). Erst wenn sich aus dem Transplantat oder unter Milthilfe osteoplastischen Gewebes am Transplantationsboden

ein festes Regenerat gebildet hat, bedingt die funktionelle Belastung Hyperplasie und Umbau nach den statischen Gesetzen des Knochengewebes überhaupt. Das Transplantat übt stets einen starken osteoplastischen Reiz aus; seine *Zerfallstoffe* regen auch das Gewebe des Transplantatbodens (noch vorhandenes Periost, nicht mehr regenerationsfähiges Knochengewebe) zur eigenen Knochenbildung an.

Das Material des absterbenden Transplantatknochens liefert allen wuchernden Knochenkeimzellen die *Bausteine zum Wiederaufbau*; es stellt für sie den *gewebsspezifischen formativen Reiz* dar, der so lange vorhält, als abbaufähige Grundsubstanz und Kalksalze vorhanden sind. Dementsprechend hat das ohne anhaftenden oder anliegenden Knochen verpflanzte Periost fast keine osteoplastische Fähigkeit.

*Autoplastisches Knochenmaterial* gewinnt, da eine Fremdstoffwirkung fortfällt, sehr schnell den Anschluß an die Saftströme des Transplantatbodens und *heilt lebend ein* (abgesehen von der zentralen Nekrose dickerer Knochenstücke). *Homoioplastisches Material* scheint zwar nicht immer vollkommen abzusterben, es wird aber zweckmäßigerweise nur da zu verwenden sein, *wo lebende Osteoblasten im Transplantatboden* vorhanden sind, welche das Transplantatmaterial auszunutzen vermögen, d. h. in seinen Zerfallstoffen ihr Nährmaterial finden. *Heteroplastisches Material* löst lebhaftere Reaktionen des ortsständigen Gewebes aus, die zu frühzeitig einsetzender Resorption bei zurücktretender Apposition führt. Totes Ersatzmaterial (geglühter Knochen, Elfenbein) dient unter Umständen als osteoplastischer Reiz, meist aber nur rein *mechanischen Zwecken*; je weniger resorptionsfähig, desto geeigneter ist das Material für die letztere Aufgabe (Elfenbein, Celluloid).

Wie bei allen Vorgängen der Resorption, verläuft auch beim Umbau und dem Ersatz des transplantierten Knochens der Stoffwechsel in drei grundsätzlich und praktisch bedeutsamen Richtungen. Die autolytischen Vorgänge treten bei dem Vorwiegen der paraplastischen Substanzen zurück; Pyknose, Karyolyse usw. sind die morphologischen Kennzeichen dieser Osteoblastenautolyse. Die isolytischen Vorgänge geschehen durch die Zellarbeit der gewebsspezifischen Osteoblasten; sie spielen bei der erstrebenswerten „lebenden Einheilung“ des Transplantats die Hauptrolle und begleiten vor allem die Autoplastik. Die Heterolyse des Transplantats geschieht durch indifferentes mesenchymales Keimgewebe des Transplantatbodens, das man als Granulationsgewebe bezeichnen kann.

## H. Besondere Fragen der Gewebstransplantation.

### a) Die Probleme der Homoioplastik<sup>1)</sup>.

Das homoioplastische Transplantat kann dem gewebsgleichen Keimgewebe des Empfängers als *Regenerationsbahn* dienen. Seine *Zerfallstoffe* fungieren vielfach (mesenchymale Gewebe) für die nachwachsenden Gewebelemente des

<sup>1)</sup> Die Probleme der Homoioplastik haben in dem Werk von G. SCHÖNE: Die hetero- und homoioplastische Transplantation. (Berlin 1912) ihre grundlegende Bearbeitung erfahren. Es sei besonders auf dieses Werk verwiesen. — SCHÖNE, G.: Austausch normaler Gewebe zwischen blutsverwandten Individuen. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 99, S. 233. 1916 (Literatur). — LEHMANN, W. u. H. TAMMANN: Transplantation und Vitalspeicherung. Ebenda Bd. 135, S. 259. 1926 (neuere Literatur). — KÜTTNER, H.: Zur Frage der Heterotransplantation. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 1. (Vor 11 Jahren auf den Menschen transplantierte Affenknochen. Der Knochen ist nekrotisch und wie ein Fremdkörper durch einen Bindegewebsmantel eingekapselt, genau so wie der Seidenfaden in unserer Abb. 435.) — EISELSBERG, v.: Dauernde Einheilung eines in die Bauchhöhle verpflanzten Schilddrüsenadenoms. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925. — ELLMER, G. u. H. SCHMINKE: Ein 15½ Jahre altes (heteroplastisches) Knochentransplantat beim Menschen. Zentralbl. f. Chir. 1925, Nr. 11.

Transplantatbodens als nutritiver und formativer Reiz. Die *Inkrete* verpflanzter Drüsenstücke können einem gefährdeten Organismus für lange Zeit fehlende Drüsenstoffe ersetzen. Für eine Zeitlang kann das Transplantat *mechanische Funktionen* ausüben. — Damit ist aber auch die Bedeutung des homoioplastischen Transplantats erschöpft; es heilt nicht lebend ein oder führt nur kurze oder längere Zeit ein *latentes* allmählich erlöschendes *Leben*, bis es durch das wirts-eigene Gewebe *substituiert* ist. Die *Gewebsreaktionen* im Transplantatboden, wie die Gegenwirkungen des Gesamtorganismus, sind bei der Homoioplastik energischer als bei der Autoplastik. Die Auflösung des Transplantats — wir könnten sie Homoiolyse nennen — ist durchaus *heterolytisch gerichtet*, wenn auch Anklänge an den isolytischen Prozeß gegeben sind; so dürfte die Lösung der *paraplastischen Substanzen*, da diese wahrscheinlich bei nahe verwandten Individuen *kaum chemisch differieren*, als Isolyse aufzufassen sein. Die *Zellen* aber — die wichtigsten Elemente des Transplantats — *gehen* bei der Homoioplastik früher oder später *zugrunde*. Schon bei blutsverwandten Tieren und Menschen scheinen die Zellbestandteile „biochemisch“ so zu differieren, daß die lebende und dauernde Einheilung nicht zustande kommt. Die vorherige Prüfung der Bestandteile auf Hämolyse, Hämagglutination und Präzipitation kann offenbar keine größere Sicherheit des Einheilens gewährleisten. Da uns einstweilen eine Untersuchungsmethode fehlt, mit deren Unterstützung wir die *Prognose der Homoioplastik* günstiger gestalten können, ja, da die Homoioplastik vielleicht überhaupt nicht in der bisher üblichen Weise erfolgreich zur lebenden und dauernden Einheilung führt, muß die Frage erörtert werden, ob es nicht durch *vorherige Eingriffe in die biochemischen Funktionen von Spender und Empfänger* gelingt, die schädigenden Faktoren zu mildern oder zu beseitigen. Da wir uns hier im Grenzland unseres Wissens befinden, da „Protoplasmaaktivierung“, „Umstimmung“, „Desensibilisierung“ usw. einstweilen noch recht tote Begriffe sind, kann uns nur das Experiment weiterbringen.

LEHMANN und TAMMANN haben nach erfolglosen Versuchen anderer zuerst mit *Vitalfarbstoffen* eine solche „Umstimmung“ ihrer Versuchstiere erreicht, so daß ihnen bei weißen Mäusen die homoioplastische Transplantation großer Hautstücke in einem bemerkenswert hohen Prozentsatz gelang. Weitere Erfahrungen müssen zeigen, wie weit auch andere Gewebe und Organe auf diese Weise homoioplastisch transplantiert werden können und ob sich die Farbstoffe durch farblose Substanzen ersetzen lassen (letzteres wäre für die praktische Verwendung beim Menschen erforderlich).

LEHMANN und TAMMANN nehmen an, daß die *Speicherung der Farbstoffe* (die ja im reticuloendothelialen System erfolgt) in den Mechanismus der Abwehrreaktionen *hemmend eingreift*; ob dieser Eingriff die Zellen oder die Gewebs-säfte betrifft, lassen sie dahingestellt. Anatomisch konnten sie ein Fehlen der defensiven Zellreaktionen im Transplantatboden feststellen.

#### b) Das Einwachsen der ernährenden Gefäße in das Transplantat.

Die *Angiothelien* haben ein außerordentlich hoch entwickeltes Regenerationsvermögen; sie proliferieren überall dort, wo junges Keimgewebe vorwächst (fast als „fühlten sie sich verantwortlich“ für die Blutversorgung gefährdeter Gewebe). Wahrscheinlich sind es ganz ursprüngliche primitive Potenzen, die in den Endothelien („implizite“) liegen und sie *beim Bedarf der Gewebe* sofort in Wucherung treten lassen. Meines Erachtens besteht weiterhin die hohe Wahrscheinlichkeit, daß es ubiquitäre in jedem geschädigten oder absterbenden Gewebe entstehende *Stoffwechselprodukte* sind, welche die Angiothelien *taktisch und formativ beeinflussen*; es sind wahrscheinlich dieselben Stoffe (saurer Art, H-Jonen?), welche

die Capillarendothelien zur (entzündlichen) Erweiterung veranlassen. — Die vorwachsenden Angiothelien bilden sich im übrigen ebenso wie bei der normalen Entwicklung durch Hohlformung zu Capillaren aus.

Eine sehr wichtige und leider noch nicht genügend geklärte Frage ist es, ob die vorwachsenden Gefäße den *offenen Anschluß* an die ihnen gegenüberstehenden Gefäße eines Transplantats gewinnen, oder ob sie ganz für sich das Transplantat vascularisieren, höchstens vielleicht ein vorhandenes Gefäß als Leitbahn benutzen (AXHAUSEN). Ich halte den ersteren Vorgang für möglich und für gar nicht selten. Wenn wir z. B. bei der Einpflanzung eines *gestielten Hautlappens* (etwa von 10—20 cm Länge) den Stiel nach 8 bis 14 Tagen ohne Gefahr für die Ernährung des Lappens durchtrennen können, so kann die Blutversorgung vom Orte der Einpflanzung des einen Lappendes nur durch *direkte Gefäßverbindung*, nicht aber schon durch Vorwachsen neuer Gefäße über den ganzen Lappen bis zu seinem Stiel zustande gekommen sein. Wenn eine direkte Vereinigung der Papillengefäße überpflanzter Epidermis-lappen mit den Gefäßen des Transplantatbodens höchst wahrscheinlich ist, so steht auch nichts im Wege, eine direkte Gefäßverbindung für dickere Transplantatstücke anzunehmen. Die direkte Gefäßverbindung können wir nur bei der Autoplastik, nicht aber bei der Homoioplastik oder Heteroplastik erwarten.

### c) Das Einwachsen der Nerven in das Transplantat.

An einem verpflanzten Hautlappen können wir durch Prüfung der *Sensibilität* das Einwachsen der sensiblen Nerven unschwer kontrollieren. Je dicker der Lappen ist, desto längere Zeit brauchen die nachwachsenden Nerven, bis sie an die Hautoberfläche gelangt sind (an über 1 cm dicken Hautlappen kehrt die Oberflächensensibilität erst nach vielen Monaten zurück)<sup>1, 2)</sup>. Wir können annehmen, daß auch in der Tiefe liegende Transplantate (Knochen) den nervösen Anschluß an die für ihr Gewebsleben notwendigen Nerven bekommen. Ob und wie schnell die vom *vegetativen Nervensystem* abhängigen Organe (Epithelkörperchen und Nebennierentransplantate) neurotisiert werden, ist ungewiß; sie scheinen größtenteils eher zugrunde zu gehen, als die Nerven eingewachsen sein können. Bei der freien Verpflanzung des Muskelgewebes (s. a. a. O.) geht das Transplantat infolge der schweren Stoffwechselstörung weit früher zugrunde, als die Neurotisation eintreten kann. Sehr langsam (in Monaten) erfolgt auch das Einwachsen eines eingepflanzten Nerven in einen vorher motorisch gelähmten Muskel.

### d) Der Einfluß des Nervensystems auf das Regenerationsvermögen des Wundgewebes und des Transplantats.

Da wir eigentliche *trophische Nerven* nicht kennen, ist von vornherein anzunehmen, daß *Störungen der Innervation* (nach Durchschneidung gemischter Nerven) die *Regeneration* der Gewebe *nicht beeinflussen*. Dem entspricht auch die klinische Erfahrung. Wunden aller Gewebe einer vollständig gelähmten Extremität (nach Durchtrennung des Rückenmarks) heilen ohne Störung in gleicher Zeit wie bei normaler Innervation.

Allerdings wird z. B. der frakturierte Knochen eines gelähmten Armes oder Beines um deswillen schlechter regenerieren bzw. der Callus schmaler sein, weil der wesentliche Faktor des funktionellen Reizes wegfällt.

<sup>1)</sup> LEHMANN, W. u. E. JUNGERMANN: Verhalten der Nervensensibilität nach Fernplastiken. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32, S. 653. 1920.

<sup>2)</sup> POLISSADOWA, X.: Wiederherstellung der Innervation bei Hauttransplantationen. Zentralbl. f. Chir. 1925, Nr. 39.

Dagegen scheinen die *vegetativen Nerven* einen nicht unwesentlichen Einfluß auf das Regenerationsvermögen zu besitzen. Naturgemäß werden alle Regenerationsvorgänge an Körperstellen, die nicht unter einer einwandfrei gesteuerten Blutzirkulation stehen, gehemmt sein. Sind die *Vasomotoren geschädigt*, so ist die Gefäßreaktion, die wir als entzündliche Veränderungen kennen, unvollkommen; da aber kein Regenerationsvorgang ohne gleichzeitige entzündliche Veränderungen an den Gefäßen verläuft, und da die entzündliche Hyperämie und Gefäßneubildung für die Ernährung des geschädigten Gewebes nötig ist, wird eine *Vasomotorenschädigung* auch den Regenerationsvorgang *ungünstig* beeinflussen. Eine Durchschneidung der peripheren Nerven, in denen vegetative Nerven verlaufen (z. B. des N. ulnaris), kann gleichfalls einen ungünstigen Einfluß auf das Regenerat haben<sup>1)</sup>.

Es nimmt daher nicht wunder, daß wir bei *Erkrankungen des Nervensystems* eine besondere *Empfänglichkeit der Gewebe* für Infektion beobachten. Da unvollkommenes Regenerationsvermögen, unvollkommene entzündliche Reaktion und mangelhafte Widerstandskraft gegenüber Infektionserregern parallel laufen, so wird uns z. B. die häufig eintretende, zur Zerstörung weiter Gewebsabschnitte führende Infektion an den Fingern bei Syringomyeliekranken verständlich.

Die *Regenerationsvorgänge im Transplantat* scheinen auch bei fehlender nervöser Versorgung ungestört zu verlaufen. Ja, da dicke Transplantatstücke nur langsam von den Nervenfasern durchwachsen werden, müssen wir für viele Gewebe eine weitgehende *Unabhängigkeit des Regenerationsvermögens vom Nervensystem* annehmen. Ob allerdings nicht den zugleich mit den Gefäßen einwachsenden vasomotorischen Nerven doch eine bedeutsame Rolle für die Einheilung und dem Umbau des Transplantats zukommt, muß offen gelassen werden. (Daß und wie das Muskeltransplantat von dem Erhaltensein motorischer Nerven abhängig ist, wird anderen Ortes besprochen.)

### e) Die Transplantation zusammengesetzter Gewebe.

Sind *verschiedene Gewebsarten* zu organoidein Einheiten oder zum Organ zusammengefügt, so verhalten sich die einzelnen Gewebsarten bei der Transplantation ihrem Gewebscharakter entsprechend. In der Praxis verpflanzen wir fast ausschließlich *Gewebskombinationen*, da ja fast alle Gewebe zum mindesten Blutgefäße, meist aber auch ungeordnetes mesenchymales Stützgewebe führen. *Gewebseinheitlich* sind unter den Mesenchymabkömmlingen nur das blutgefäßlose *Sehnen- und Knorpelgewebe*. Der Muskel, der Knochen, Milz und Lymphdrüsen weisen bunte Bilder mesenchymaler Gewebskombinationen auf.

Bei der Transplantation der Epidermis werden die mesenchymalen Anteile der Papillenspitzen mit überpflanzt. Die Schleimhaut läßt sich sogar nur mit samt der Submucosa transplantieren. Drüsenteile enthalten außer Blutgefäßen stets stützende mesenchymale Gewebsanteile.

Je nach der *Empfindlichkeit der einzelnen Gewebsarten* werden die verschiedenen Elemente eher erhalten bleiben oder nicht. Im transplantierten Drüsen-

<sup>1)</sup> Durch die streckenweise Entnervung großer Arterien (die sog. periarterielle Sympathektomie) können merkwürdigerweise Heilungsvorgänge günstig beeinflußt werden. Nach experimentellen und klinischen Feststellungen kommt es nach diesem Eingriff am Geflechssystem der vegetativen Nerven zu einer Hyperämie, welche z. B. den Heilungsvorgang trophischer Ulcera nach Läsion peripherer Nerven, den Heilungsverlauf der Extremitätentuberkulose, den Heilungsvorgang am Knochen usw. günstig beeinflussen soll; siehe bei W. LEHMANN: Grundlagen der periarteriellen Sympathektomie. *Ergebn. d. Chir. u. Orthop.* Bd. 17, S. 608. 1925 und O. HAHN: *Chirurgie des vegetativen Nervensystems.* Leipzig 1925.

stückchen werden die in ihrem Stoffwechsel anspruchsvollen Drüsenepithelien im Zentrum des Transplantats zugrunde gehen, während das Stützgewebe erhalten bleibt und unter Umständen sogar wuchert (s. Abb. 439 u. 440).

Ein in mehrfacher Beziehung bemerkenswertes Objekt der Transplantationsforschung sind die größeren *Blutgefäße* (Arterien und Venen)<sup>1)</sup>. Wir haben in den Blutgefäßen nicht nur die vielgestaltige Kombination von Endothelzellen, elastischem und kollagenen Bindegewebe, Muskelgewebe und Blutgefäßen vor uns, sondern es ist auch in den besonderen Ernährungsverhältnissen des frühzeitig wieder durchströmten Gefäßes ein wesentlich neuer Faktor des Transplantationserfolges gegeben. Es kommt hinzu, daß die eingepflanzten und durchströmten Gefäßtransplantate sofort wieder unter einem (pulsierenden) mechanischen Druck gesetzt sind. Wenn Venen zum Ersatz von Arteriendefekten verpflanzt werden (LEXER)<sup>2)</sup>, so baut sich das Transplantat den neuen statischen Bedingungen entsprechend um (Neubildung vor allem der elastischen Fasern).

Bei der autoplastischen Transplantation der Arterien scheinen alle Gewebsanteile des Gefäßes (einschließlich der glatten Muskulatur) erhalten zu bleiben (CARREL, STICH). Bei veränderten statischen Bedingungen wuchern, ausgehend von der Intima, die elastischen Elemente.

Bei der Homoioplastik (BORST, ENDERLEN, STICH u. a.) geht das Transplantat zugrunde. Es wird durch das Gewebe des Transplantatbodens substituiert, die Endothelzellen werden bei erhaltenem Lumen von überwachsenden Endothelien des Wirtsgefäßes ersetzt.

### f) Infektion und Schicksal des Transplantats.

Eine schwere und sofort einsetzende *Gewebsinfektion* vernichtet das Leben des Transplantats. Bei leichter, erst allmählich zur Entwicklung kommenden Infektion kann aber das verpflanzte Gewebe, besonders wenn es an einigen Stellen schon lebend angeheilt ist, erhalten bleiben. So sahen wir bei Fasciendeckung großer Bauchwanddefekte gelegentlich sehr bald *hohes Fieber* (bis über 39°) eintreten und alle Erscheinungen einer tiefen Gewebsinfektion einsetzen. Trotzdem kam es schließlich ohne Absceßbildung zur Heilung und zu vollkommen festem Verschluß. Gar nicht selten sehen wir, daß unter den Erscheinungen einer leichten Infektion mehr oder weniger große *Teile des Transplantats abgestoßen* werden, während der Rest anheilt; das ist häufig der Fall bei der Verpflanzung der ganzen Haut (Cutis + Epidermis), wo sich flächenhafte Teilknekrosen bilden, die dann sekundär durch Regeneration von der erhaltenen Epidermis aus überhäutet wurden. Auch bei *Fettgewebstransplantation* können sich nicht unbeträchtliche Teile unter demarkierender Eiterung abstoßen, ohne daß das ganze Transplantat zugrunde geht. Bei der *Knochen transplantation* beobachten wir die bemerkenswerte Tatsache, daß bei schwerer Eiterung, trotz Abstoßung des ganzen Transplantats, die Heilung einer beispielsweise vorher unheilbaren Pseudarthrose eintritt; hier bringt die außerordentlich heftige *Irritation des Transplantatbodens* ein vorher ganz regenerationsunfähiges Gewebe zur Gewebsneubildung und zur ortsständigen, gewebsspezifischen Regeneration. Aus dieser Erfahrung heraus entfernen wir bei eintretender Gewebsinfektion

<sup>1)</sup> STICH, R. u. H. ZOEPFRITZ: Histologie der Gefäßnaht, Gefäß- und Organtransplantation. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64, S. 337. 1909. — STICH, R.: Zus. Darst. 8. — BORST, M. u. E. ENDERLEN: Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 99, S. 54. 1909.

<sup>2)</sup> LEXER, E.: Arterienersatz durch Venenautoplastik nach 5 Jahren. Zentralbl. f. Chir. 1917, Nr. 26.

das Knochentransplantat nicht sofort aus dem Transplantatboden, sondern schaffen nur dem schädlichen Sekret Abfluß und warten ab (mitunter viele Wochen und Monate), was vom Transplantat erhalten bleibt. Auch der vollkommen abgestorbene Knochen ist im Transplantatboden als *Platzhalter* und allerdings jetzt vollkommen alloplastisch gewordener Reizstoff von Bedeutung.

## J. Die Transplantation gestielter Gewebslappen<sup>1)</sup>.

Ein uraltes überaus wertvolles Verfahren stellt die *etappenweise* vorgenommene *Gewebs transplantation in der Form gestielter Lappen* dar. Praktisch wird sie in der Chirurgie heute fast nur noch als Transplantation von Hautlappen (mit evtl. anhängenden oder eingepflanzten Knochenteilen) geübt. Bei dieser Art der Transplantation wird das zu verpflanzende Gewebsstück nicht völlig aus dem Gewebsverband getrennt, sondern hängt noch mit einem „*Stiel*“ am Mutterboden fest. Durch den Stiel wird die *Ernährung des Lappens* gewährleistet. Zahlreiche Variationen der Transplantationstechnik verfolgen den Zweck, diese Ernährung des Lappens zu sichern (Brückenlappen, Pistolenlappen mit erhaltenem Hauptgefäß im schmalen Stiel, etappenförmige Verlängerung des Lappens, vorherige Hyperämisierung, sofortige Vernähung der Haut und damit des Lappens in sich, oder Epithelisierung durch Transplantation), zum Teil ermöglichen sie die Heranschaffung fernabliegender Hautlappen zum Ort der Verpflanzung (Kriechlappen bei weitem Ortswechsel des Transplantats).

*Je näher der Empfangsort* dem zu verpflanzenden Gewebsanteil liegt, desto einfacher ist die Technik der Verpflanzung. Je entfernter beide Orte voneinander liegen, desto länger muß der Stiel sein, desto mehr ist die Blutversorgung des Lappens gefährdet. Starke *Drehung des Lappenstieles* bedroht gleichfalls die Blutversorgung und den Lymphabfluß.

Der Stoffwechsel in einem gestielten Lappen hängt naturgemäß von seiner mehr oder weniger genügenden Blutversorgung und — was selten ist — von einer evtl. eintretenden Infektion ab. Bei vorsichtiger Stielung und Schonung der in den Lappen eintretenden Gefäße sind Lappen von der Proportion 1:2—4 kaum in ihrer Ernährung gefährdet. Unzureichende Blutversorgung führt zu nekrotischen Untergang oder zu schnell einsetzenden *Nekrosen* des Lappens. — Die *Durchschneidung des Lappenstieles* kann schon nach 10—14 Tagen vorgenommen werden. In dieser Zeit haben sich bereits genügend Blutgefäßverbindungen vom Transplantatboden zum freien Ende des Lappens gebildet.

Die Technik der Transplantation gestielter Hautlappen ist nicht einfach, nur eine große Erfahrung des Operateurs bewahrt vor Fehlschlägen. Der Chirurg muß als Plastiker ein gewisses künstlerisches Empfinden und einen, allerdings durch Erfahrung zu übenden Instinkt für die Möglichkeiten schwieriger Lappenplastiken mitbringen.

Zu den Lappenplastiken können wir im weiteren Sinne auch die *orthopädischen Sehnenverpflanzungen* rechnen, die zur Beseitigung von Lähmungen vorgenommen werden. Wenn eine 10—15 cm lange Sehne von ihrem Ansatz abgetrennt, durch ein neues Sehnenfach gezogen und an einer neuen Ansatzstelle befestigt wird, so liegen durchaus die Verhältnisse der Lappenplastik vor; allerdings handelt es sich um Verpflanzungen in der Gewebstiefe und unter aseptischen Verhältnissen, also im ganzen unter relativ günstigen Bedingungen. Es kommt hinzu, daß auch bei längster Stielung der Sehnen eine Nekrosengefahr kaum gegeben

<sup>1)</sup> LEXER, E.: Wiederherstellungschirurgie. Leipzig 1919 u. 1920 (Literatur).

ist, da ja im Falle ungenügender Ernährung vom Stiel aus immer noch die Verhältnisse einer einfachen Sehngewebsautoplastik gegeben sind.

Übrigens werden auch bei der Stielplastik eines Knochenstückes (mit Perioststiel) recht häufig mehr die Verhältnisse der freien Knochenplastik vorliegen, da die im Periost verlaufenden Gefäße klein und durch Drehung des Stiels gefährdet sind.

## K. Die Transplantation der Organe.

### a) Die Bedingungen zur erfolgreichen Organtransplantation.

Die *Bedingungen zur erfolgreichen Einheilung*, welche wir bei der Gewebs transplantation kennengelernt haben, gelten auch für die Überpflanzung *der Organe*. Praktisch bedeutsame Erfolge werden in erster Linie mit der *Autoplastik* erzielt. Schon die Homoioplastik ergibt meistens und die Heteroplastik ergibt immer negative Resultate, wenigstens was die *lebende Einheilung* angeht.

Die Schwierigkeiten der Organüberpflanzung erkennt man schon aus einer einfachen Überlegung. Wenn wir z. B. ein drüsiges Organ größeren Umfanges transplantieren, so muß einerseits dem großen Bedürfnis dieses Organs nach den *Nährstoffen des Blutes* nachgekommen werden, andererseits müssen sowohl die *Stoffwechselprodukte* auf dem Lymphwege wie die *spezifischen Sekrete* frei nach außen abfließen können. Diesen in jenem Fall zu erfordernden Bedingungen ist einstweilen, aus rein technischen Gründen, nur sehr schwer zu genügen. Ohne die *Gefäßnaht* (der Arterien und Venen!) ist bei größeren Organen, wie z. B. bei der Niere, ein Erfolg nicht zu erwarten; dabei beträgt die Dauer einer solchen Naht eine Reihe von Minuten bis zum erheblichen Teil einer Stunde. Die Abschneidung von der Blutversorgung auf diese Zeit wird aber von vielen Organen schon nicht mehr gut vertragen. Die *Naht der Sekretauführungsgänge* ist erst von einer gewissen Größe des Kalibers (Ureter, Choledochus) möglich. Die abgesonderten Sekrete sind für die Wundheilung der vernähten Gänge schädlich (Urin, Pankreassekret).

Die Bedingungen zur erfolgreichen Organtransplantation sind einfacher, wenn wir es mit Drüsen zu tun haben, deren Sekrete nicht nach außen, sondern unmittelbar auf dem Blutwege an den Körper abgegeben werden. Rein technisch lassen sich solche Organe sehr wohl stückweise überpflanzen (Stückchentransplantation), und wir erreichen den besonderen klinischen Zweck schon damit, daß nur eine geringe Menge des für das Leben notwendigen *inneren Sekretes* von den überpflanzten Organen abgegeben wird (Schilddrüse, Genitalorgane). Weiterhin sind z. B. die Epithelkörperchen von so geringer Größe, daß sie in toto einheilen können.

So ist aus rein äußeren Gründen die Organtransplantation mit Gefäßnaht und mit Naht der Ausführungsgänge drüsiger Organe nur experimentell und mit mäßigem Erfolg, bisher aber noch nicht beim Menschen mit Erfolg versucht worden. Wir gehen daher hier auch nicht auf die biologisch außerordentlich bedeutsamen Experimente von CARREL, STICH, ENDERLEN, BORST u. a. ein, sondern verweisen auf die erwähnten zusammenfassenden Referate, im besonderen auf die jüngste zusammenfassende Bearbeitung von KNAUER<sup>1)</sup>. Dagegen wollen wir die *Transplantation der Drüsen mit innerer Sekretion* noch kurz erwähnen, zumal sie sich an die Transplantation der Gewebe in ihren Bedingungen und

<sup>1)</sup> KNAUER, S.: Organtransplantation. — In Lexer, Die freien Transplantationen. T. II. Stuttgart 1919 (Literatur).

ihrem Erfolg eng anschließt. Zudem wird sie auch praktisch am Menschen häufig mit gutem Erfolg ausgeführt.

Bei der *Überpflanzung der Drüsen mit innerer Sekretion* tritt neu zu den Bedingungen des Erfolges ein wesentlicher biologischer Faktor hinzu. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die *Sekrete* für die betreffenden Tierarten und für den Menschen *nicht verschieden* sind, wir wissen sogar, daß eine Gleichheit mancher Inkrete zum mindesten durch die ganze Wirbeltierreihe hindurch geht; das ist sicher erwiesen für das *Adrenalin* und wahrscheinlich für die spezifische Substanz der Schilddrüse (Thyroxin), der Hypophyse und auch für das Sekret der Nebenschilddrüse. Bei den Genitalorganen kommen wohl hauptsächlich nur artspezifische Inkrete in Betracht.

Ein funktioneller Erfolg wird daher bei Transplantation von Inkretorganen auch dann zu erzielen sein, wenn das *Transplantat* zwar nicht lebend einheilt, aber doch so im Transplantatboden *verwahrt bleibt*, so daß für längere Zeit die spezifischen *Inkrete* in den Körper *ausgeschwemmt* werden können. Wenn wir z. B. sehen, daß nach Transplantation von Pferdeepithelkörperchen auf den Menschen die lebensbedrohlichen Erscheinungen der Tetanie zurückgehen, so müssen wir nach all unserm Wissen bei der Transplantationslehre annehmen, daß trotz des sicheren Zugrundegehens des heteroplastischen Transplantats die in ihm enthaltenen Inkrete genügen, die Tetanie günstig zu beeinflussen. Da nun weiter die Tetanie (nach Kropfoperation) nicht immer auf dem Verlust sämtlicher Epithelkörperchen beruht, sondern häufig nur auf eine schwere Schädigung der Körperchen bei der Operation zu beziehen ist, so können die, wie wir sahen, nicht artspezifischen Inkrete des Heterotransplantats dem Organismus einstweilen aushelfen, bis die eigenen geschädigten Epithelkörperchen sich erholt haben und wieder funktionell eintreten.

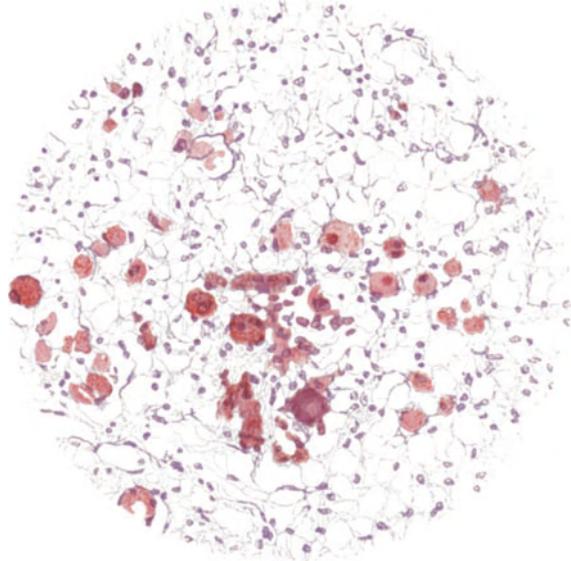


Abb. 439. Autoplastische *Schilddrüsen*transplantation beim Kaninchen. Entnommen 6 Tage nach der Transplantation. Zentrale Partie des Transplantates, in dem das Schilddrüsenewebe *autolytisch* zugrunde geht. Ersatz durch nachwucherndes lockeres Bindegewebe, welches gegen die Ernährungsstörung widerstandsfähiger ist (vgl. Abb. 440).

### b) Die Transplantation des Schilddrüsenwes.

Die *Heteroplastik der Schilddrüse*, wie man sie besonders vom Schaf auf Menschen vorgenommen hat, bleibt ohne Erfolg; ja auch bei der Homoioplastik müssen wir in der allergrößten Mehrzahl der Fälle mit einem Mißerfolg rechnen. Soweit in der Literatur *homoioplastische Überpflanzungen* gelungen zu sein scheinen, haben wir vielmehr damit zu rechnen, daß eine *Wirkung* des mit dem Transplantat eingeführten Inkretes oder eine *günstige Beeinflussung* des noch

vorhandenen, wenn auch *ungenügend funktionierenden Organs* vorgelegen hat. Ich erwähne nur kurz, daß STICH bei der Homoioplastik im Gegensatz zur Reimplantation (Autoplastik) trotz gelungener Gefäßnaht nur Mißerfolge hatte<sup>1, 2)</sup>. Man darf die Schilddrüsentransplantation beim Menschen nur dann vornehmen und Erfolge von ihr nur dann erwarten, wenn es sich um leichteren Hyperthyreoidismus handelt. Bei vollkommenen Schilddrüsenmangel, was sehr selten vorkommt, wird man mit der Homoioplastik nie Erfolge erzielen können. Die Transplantation beim Kretinismus ist vollständig nutzlos, zumal dieser nicht nur auf den Schilddrüsenmangel beruht.

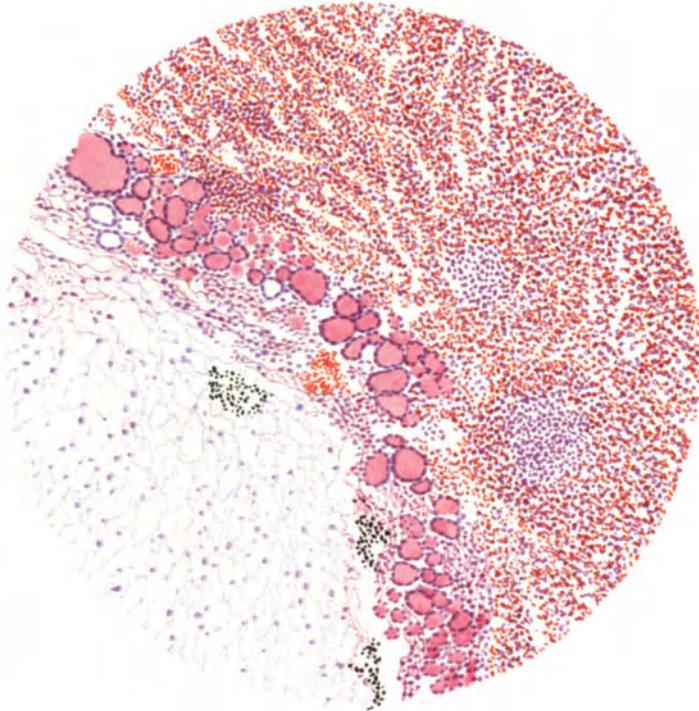


Abb. 440. *Autoplastische Transplantation einer Schilddrüsenhälfte in die Milz beim Kaninchen. Entnahme 12 Tage nach der Transplantation. Das Schilddrüsen­gewebe ist nur am Rande des Transplantats erhalten, im Zentrum aber zugrunde gegangen und durch lockeres Bindegewebe ersetzt. Typische reaktionslose Einheilung im Milzgewebe, wie sie nur bei der Autoplastik vorkommt.*

Bei der *Autotransplantation am Tier*, wo man als Transplantatboden die verschiedenen Gewebe benutzen kann, geht nach eigenen Untersuchungen das verpflanzte Schilddrüsen­gewebe in seinen zentralen Teilen stets (autolytisch) zugrunde und wird durch ein indifferentes Bindegewebe ersetzt. In den Randpartien erhalten sich die Schilddrüsen­bläschen, und bei längerer Beobachtung geht von ihnen eine nicht unbeträchtliche Wucherung aus (s. Abb. 439 u. 440).

<sup>1)</sup> Es ist unmöglich, die kleinen Gefäße der Schilddrüse oder gar der Epithelkörperchen zu nähen. Man schneidet daher das zugehörige Hauptgefäß (Carotis) mitsamt dem Organ­gefäß aus und näht wieder ein.

<sup>2)</sup> Zitiert in Zus. Darst. 8; siehe auch EISELSBERG: Zitiert auf S. 1182.

Die Autotransplantation der Schilddrüse beim Menschen ist praktisch auf die sehr seltenen Fälle beschränkt, wo nach allzu ausgiebiger operativer Entfernung noch bei der Operation ein Wiederersatz notwendig erscheint.

### c) Transplantationsergebnisse an andern Organen mit innerer Sekretion.

Die *Epithelkörperchen* lassen sich autoplastisch mit einer gewissen Sicherheit verpflanzen, wenn auch die Ausschaltung der Innervation, von der das Leben und die Funktion dieses Organs wesentlich abzuhängen scheint, vielfach Mißerfolge ergibt. Bei der Reimplantation mit Gefäßnaht, wie sie STICH und MAKKAS vorgenommen haben, ist die Einheilung und Versorgung mehr gesichert.

Die Autotransplantation der *Ovarien* scheint auch beim Menschen gelegentlich Erfolge zu haben; sie kommt praktisch in Frage, wenn bei operativer Entfernung der Genitalien funktionsfähiges Material zur Transplantation vorhanden war. Die Ausfallserscheinungen sind in einer Reihe von Fällen durch diese *Reimplantation* beim Menschen verhütet worden. Bei Verpflanzung in die Bauchhöhle soll sogar beim Tier und auch beim Menschen nach Homoioplastik und Autoplastik Gravidität beobachtet worden sein (?<sup>1</sup>).

Bei der Überpflanzung der *Hoden* können wir eine Erhaltung der germinativen Tätigkeit nicht erwarten, da eine Wiederherstellung des Ausführungsganges technisch fast unmöglich ist. Dagegen scheint beim Tier mit der Homoioplastik sowohl wie der Autoplastik die inkretorische Funktion wiederherstellbar zu sein. Beim Menschen sind die Erfolge der homoioplastischen Transplantation nach eigenen Erfahrungen nicht gut<sup>2</sup>). Wir überpflanzten mehrmals nach Ausfall der Genitalien (Kriegsverletzten und wegen Tuberkulose Kastrierten) einwandfreies homoioplastisches Material in die Bauchdecken, konnten aber nur vorübergehend, wenn auch monatelang anhaltende Erfolge erzielen. — Wir versuchten weiterhin in einem Falle von konträrer Sexualität durch Transplantation eines Testikels eine Umstimmung zu erzielen, jedoch ohne jeden Erfolg.

Die *Nebennieren* eignen sich nicht zur Transplantation, was erklärlich ist, wenn wir bedenken, daß die Marksubstanz ein Teil des sympathischen Nervensystems ist, dessen Widerstandsfähigkeit gegen die Transplantation, ebenso wie sein Regenerationsvermögen analog dem des Zentralnervensystems äußerst unvollkommen ist. Auch die Rindensubstanz, welche als die Bildungsstätte des Adrenalins aufzufassen ist, erhält sich selbst bei der Autotransplantation nur kurze Zeit. Das Adrenalin ist schon nach wenigen Tagen aus dem Transplantat ausgeschwemmt, und eine Neubildung scheint, da auch die Marksubstanz bei der Adrenalinbildung beteiligt ist, überhaupt nicht stattzufinden.

Das *Pankreas* besitzt sowohl eine innere wie äußere sekretorische Funktion. Es ist technisch außerordentlich schwierig, die Autotransplantation mit Dauererfolg vorzunehmen, weil die verdauenden Fermente des Pankreas das verpflanzte Gewebe zerstören. Die Versuche MINKOWSKIS, mit ihrem berühmten Ergebnis, hatten nur darum Erfolg, weil das Inkret aus dem verpflanzten Gewebe eine kurze Zeitlang resorbiert werden konnte. Die Verpflanzung der *Milz* und der *Thymusdrüse* haben praktisch keine Bedeutung. Über die funktionellen Ergebnisse erfolgreicher Transplantation ist wenig bekannt.

<sup>1</sup>) Vgl. F. UNTERBERGER: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925.

<sup>2</sup>) Die günstigen Transplantationsergebnisse von STEINACH („zur Verjüngung“) konnten wenigstens für den Menschen nicht bestätigt werden; vgl. C. HAMMESFAHR: Kritik der Hodentransplantation. Zentralbl. f. Chir. 1923, Nr. 1 und R. MÜHSAM: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chir. 1925. — Vgl. auch S. VORONOFF: Organüberpflanzungen und ihre praktische Verwendung beim Haustier. Deutsche Übertragung von G. GOLM. Leipzig 1925.

#### d) Die Stoffwechselvorgänge in den transplantierten drüsigen Organen

sind einstweilen noch wenig geklärt. Mikromorphologisch können wir zwar den Zerfall oder die Autolyse der Parenchymzellen im Zentrum feststellen; aber schon die Beteiligung der an die Stelle des Parenchyms rückenden indifferenten mesenchymalen Gewebe und die Bedeutung einwandernder Leukocyten, Lymphocyten, Histiocyten (als der Träger heterolytischer Fermente) und der Gefäßendothelien, ist schwer zu übersehen. Die Phagocytose zerfallender Organ-elemente durch gewebseigene noch lebende Zellen, die Auflösung und Verwertung der Zerfallstoffe (Vorgang der Isolyse) spielt hier wohl eine nur untergeordnete Rolle. Analogien zu vereinzelt beobachtungen von Isolysen in epithelialen Geweben [Phagocytose absterbender Nierenelemente durch regenerierende Elemente in der Sublimatniere HEINEKE<sup>1)</sup>] und auch in Geschwülsten, wie in Carcinomen [s. bei BORST<sup>2)</sup> und Sarkomen<sup>3)</sup>] lassen die Möglichkeit zu, daß gelegentlich auch in Organtransplantaten die Zerfallstoffe zugrunde gehender Zellen als Nahrung und vielleicht auch als formativer Reiz für die regenerierenden Elemente dienen. Jedenfalls spielt aber diese Isolyse bei der Organtransplantation nicht entfernt die Rolle, wie bei der Regeneration der Gewebe mit paraplastischen Substanzen, also vor allem den Stützgeweben, der Muskulatur und im Nervengewebe.

Annehmen können und müssen wir nach den klinischen Erfolgen, daß beim Zerfall der Schilddrüse, Nebenniere und der Genitalorgane die jeweiligen spezifischen Inkrete frei werden und wie wohl auch sonst auf dem Blut- und Lymphwege in den Kreislauf kommen und zu den Erfolgsorganen gelangen.

### L. Die Parabiose.

In neuer und erweiterter Fragestellung treten uns die Probleme der Homoioplastik auf dem Gebiete der Parabioseforschung entgegen. Nach den ersten erfolglosen Versuchen von BERT, WULLSTEIN und OSHIMA brachte v. EISELSBERG zuerst ein Tier gleicher Rasse unter einen Brückenlappen eines anderen Tieres zur Anheilung. SAUERBRUCH und seine Schüler haben (1908) mit verbesserter Technik der parabiotischen Vereinigung zweier Tiere grundlegende Erfolge erzielt, die nicht einfache Methodik des Verfahrens ausgearbeitet und zu zahlreichen biologischen Fragen Stellung genommen. G. SCHMIDT stellte die Ergebnisse der Parabioseforschung bis zum Jahre 1922 zusammen<sup>4, 5)</sup>.

Die Heteroparabiose (Ziege an Schaf, Maus an Ratte) führt bei höheren Tieren nicht zum Ziel. Zur erfolgreicheren Homoioplastik wählt man vorteilhafterweise Ratten, welche den Parabioseeingriff und den Parabiosedauerzustand gut vertragen. Die Tiere sollen weder zu alt noch zu jung sein (Ratten 5 Monate) (G. SCHMIDT), sie brauchen nicht blutsverwandt zu sein.

Die Vereinigung der Tiere geschieht vorwiegend nach den beiden Hauptverfahren von SAUERBRUCH-HEYDE: a) Hautvernaähung und Muskelbauchfell-schichtvereinigung, so daß die beiderseitigen Bauchhöhlen gegeneinander offen

<sup>1)</sup> A. HEINEKE: Zieglers Beitr. Bd. 45, 1909: s. a. T. NAKATA: Zieglers Beitr. Bd. 70, S. 282, 1922.

<sup>2)</sup> M. BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste, Leipzig (S. 15). 1924.

<sup>3)</sup> W. PODWISSOTZKY: Autolyse und Autophagismus in Sarkomen. Zieglers Beitr. Bd. 38, 1905.

<sup>4)</sup> SCHMIDT, G.: Stand und Ziele der Parabioseforschung. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 171, S. 141. 1922.

<sup>5)</sup> B. NIECKAU u. L. DUSCHE: Hämatologische u. path.-anatomische Untersuchungen an parabiosierten Ratten. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 191, 1925.

sind (Coelioanastomie); b) Hautvernahtung und Muskelschichtvereinigung — ohne Eröffnung der Leibeshöhle —. ENDERLEN, HOTZ und FLÖRCKEN parabiosierten durch unmittelbare Blutgefäßvereinigung (alle Einzelheiten der Technik s. bei G. SCHMIDT). SCHMIDT brachte neuerdings 3 Ratten zur Vereinigung.

Das Heilungsergebnis ist angesichts der geringen Erfolge der Homoioplastik bei Ratten bemerkenswert vollkommen. Es bilden sich nicht unwesentliche Blutgefäßverbindungen, vor allem aber ausgedehnte Lymphgefäßanastomosen. Die genähten Wunden heilen durch ein mit Leukocyten reich durchsetztes (Reizwirkung des Partners) Granulationsgewebe zusammen. Nervenverbindungen fehlen. Die elastischen Fasern vereinigen sich nicht. Durch Injektion verschiedener Stoffe (Vitalfarbstoffe, Toxine, Antitoxine, Gifte, Nahrungsstoffe, harnfähige Substanzen, Bakterien usw.) wurden die Austauschvorgänge zwischen den Partnern geprüft. Der Gewebeweg dieser Stoffe, ebenso wie die Austauschbahn der beiderseitigen Plasmata, sind wohl weniger die Blutgefäße als die Lymphbahnen und bei Coelioanastomierten die Saftlücken der vereinigten Bauchhöhlen.

Stirbt ein Partner, so erfolgt der Tod des anderen in der Regel bald, sofern nicht rechtzeitige Abstoßung oder operative Entfernung erfolgt. Einseitige Schwangerschaft stört die Parabionten nicht, die Partnerin erfährt vielmehr vielfache Organveränderungen, wie wenn sie selbst trächtig wäre. — Nach anfänglicher *Harmonie zwischen den Parabionten* kommt es später zur *Disharmonie*, der ein Partner oder beide erliegen können. Bei der direkten Gefäßvereinigung führen die Gegensätze „anatomisch-physiologisch-biologischer Art“ zum Tode des oder der beiden Partner schon nach wenigen Tagen; bei den beiden andern Vereinigungsarten treten sie meist erst nach vielen Wochen oder Monaten hervor.

SAUERBRUCHS ursprüngliche Hoffnung, durch den parabiotischen Zustand die Partner aneinander zu gewöhnen, mußte an den örtlichen Reaktionen und den später eintretenden Disharmonien scheitern. So sind auch die Versuche bei Parabionten (homoioplastische Gewebe und Organe zu transplantieren, praktisch erfolglos geblieben. Das trifft sowohl für die freie Überpflanzung bei Parabionten wie dafür zu, daß nach späterer Trennung der Partner Gewebstücke (Haut) des einen am andern Tier belassen wurde. Von der Erkenntnis dieser Mißerfolge aus gewinnt die Betrachtung HEYDES, daß bei der Parabiose die *Wundheilung* sich *unter dem Einfluß beider Körper* vollzieht, besondere Bedeutung. Bei der freien Homoioplastik (sowohl der Parabionten wie freier Tiere) steht ein voll lebenskräftiges Körpergewebe einem durch den Transplantationsschock, durch ungenügende Ernährung usw. geschädigtes Gewebstück gegenüber. Es nimmt nicht wunder, wenn in diesem Kampf der Teile der Vollorganismus gegenüber dem nur wenig reaktionsfähigen Gewebsteil die Oberhand gewinnt.

Die gewöhnliche Parabiose ist in den letzten Jahren weitgehend experimentell mit immer neuer Frage- und Problemstellung ausgebaut worden. SAUERBRUCH vereinigte bei Coeliostomierten die Därme und die Nieren gegenseitig. Die Verbrennungsgifte, die bei der Röntgenbestrahlung entstehenden Gifte, die Stoffe der Drüsen mit innerer Sekretion werden in ihrer Wirkung auf den Partner eingehend untersucht. Die *Entnierung* des einen Partners ließ zu wichtigen Fragen der Nierenpathologie Stellung nehmen. Die vom nierenlosen Tier in den Partner gelangenden Stoffe werden hierbei *nicht* vollkommen ausgeschieden; die Giftwirkung, der die Tiere früher oder später erliegen, kann nicht auf die harnfähigen Stoffe allein bezogen werden; sie scheint vielmehr von besonderen Stoffwechselprodukten des entnierten Partners auszugehen.

**Körper und Keimzellen.** Von Dr. **Jürgen W. Harms**, Professor an der Universität Tübingen. Zwei Teile. (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, Bd. 9.) Mit 309 zum Teil farbigen Textabbildungen. (1037 S.)  
Erscheint Ende Mai 1926

---

**Das Problem der Zellteilung, physiologisch betrachtet.** Von Dr. **A. Gurwitsch**, Universitätsprofessor in Moskau. (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, Bd. 11.) Mit 74 Textabbildungen. (230 S.) 1926.  
RM 16.50; gebunden RM 18.—

---

**Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier.** Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Wechselbeziehungen der gesamten Organismenwelt. Von **Emil Abderhalden**, o. ö. Professor und Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. Zweite, vollständig neu verfaßte Auflage. (66 S.) 1924. RM 2.40

---

**Die Abderhaldensche Reaktion.** Ein Beitrag zur Kenntnis von Substraten mit zellspezifischem Bau und der auf diese eingestellten Fermente und zur Methodik des Nachweises von auf Proteine und ihre Abkömmlinge zusammengesetzter Natur eingestellten Fermenten. Von **Emil Abderhalden**, o. ö. Professor und Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. Fünfte Auflage der „Abwehrfermente“. Mit 80 Textabbildungen und 1 Tafel. (378 S.) 1922. RM 13.25

---

**Physiologisches Praktikum.** Chemische, physikalisch-chemische, physikalische und physiologische Methoden. Von **Emil Abderhalden**, o. ö. Professor und Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. Dritte, neubearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 310 Textabbildungen. (362 S.) 1922. RM 12.60

---

### **Berichte über die gesamte Biologie.**

Abteilung A: **Berichte über die wissenschaftliche Biologie.** Unter Mitwirkung von E. Baur-Berlin, K. v. Frisch-München und H. Petersen-Würzburg herausgegeben von **M. Hartmann-Berlin** und **F. v. Wettstein-Göttingen**. Schriftleitung: T. Péterfi. Erscheinen in Bänden von 63 bis 64 Bogen Umfang.  
Preis des Bandes RM 60.—

Abteilung B: **Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie.** Unter Mitwirkung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft und der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft herausgegeben von Professor Dr. **P. Rona**, Berlin. Erscheinen in Bänden von 63 bis 64 Bogen Umfang.  
Preis des Bandes ab Band XXIX RM 60.—

---

**Jahresbericht über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie mit vollständiger Bibliographie.** Zugleich Fortsetzung des Hermann-Weißschen Jahresberichts über die Fortschritte der animalischen Physiologie und des Maly-Andreasch-Spiroschen Jahresberichts über die Fortschritte der Tierchemie oder der physiologischen, pathologischen und Immuno-Chemie und der Pharmakologie. Herausgegeben von P. Rona-Berlin und K. Spiro-Basel.

Erster Band: Bericht über das Jahr 1920. (994 S.) 1923. RM 40.—

Zweiter Band: Bericht über das Jahr 1921. (777 S.) 1924. RM 66.—

Dritter Band: Bericht über das Jahr 1922. 1. Hälfte: Übersichtsreferate. 2. Hälfte: Bibliographie. (1395 S.) 1925. RM 114.—

Vierter Band: Bericht über das Jahr 1923. (912 S.) 1925. RM 88.—

*Erscheint im gemeinsamen Verlage von J. F. Bergmann, München, und Julius Springer, Berlin*

**Allgemeine Physiologie.** Eine systematische Darstellung der Grundlagen sowie der allgemeinen Ergebnisse und Probleme der Lehre vom tierischen und pflanzlichen Leben. Von **A. von Tschermak**.

Erster Band: **Grundlagen der allgemeinen Physiologie.**

1. Teil: Allgemeine Charakteristik des Lebens, physikalische und chemische Beschaffenheit der lebenden Substanz. Mit 12 Textabbildungen. (290 S.) 1916. (*Dieser 1. Teil ist einzeln nicht mehr lieferbar.*)

2. Teil: Morphologische Eigenschaften der lebenden Substanz und Zellulärphysiologie. Mit 109 Textabbildungen. (515 S.) 1924. RM 30.—  
(Für diese beiden Teile ist eine Einbanddecke hergestellt, die zum Preise von RM 2.40 vom Verlage bezogen werden kann.)

Gleichzeitig sind die noch vorhandenen Exemplare des 1. Teiles des ersten Bandes mit dem 2. Teile zu einem gebundenen Bande vereinigt unter dem Titel:

Erster Band: **Grundlagen der allgemeinen Physiologie.** Mit 122 Textabbildungen. (810 S.) 1924. Gebunden RM 48.—

---

**Lehrbuch der Physiologie des Menschen.** Von Dr. med. **Rudolf Höber**, o. ö. Professor der Physiologie und Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Kiel. Dritte, neubearbeitete Auflage. Mit 256 Textabbildungen. (576 S.) 1922. Gebunden RM 12.—

---

**Gesammelte Abhandlungen zur Vererbungswissenschaft aus periodischen Schriften 1899—1924.** Von **Carl Correns**. Mit 128 Textfiguren, 4 Tafeln und einem Bildnis nach einer Radierung von Hans Meid. (1308 S.) 1924. RM 96.—

---

**Gregor Johann Mendel.** Leben, Werk und Wirkung. Von Dr. **Hugo Iltis** in Brünn. Herausgegeben mit Unterstützung des Ministeriums für Schulwesen und Volkskultur in Prag. Mit 59 Abbildungen im Text und 12 Tafeln. (433 S.) 1924. RM 15.—; gebunden RM 16.80

---

**Die innere Sekretion.** Eine Einführung für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Arthur Weil**, ehem. Privatdozent der Physiologie an der Universität Halle, Arzt am Institut für Sexualwissenschaft, Berlin. Dritte, verbesserte Auflage. Mit 45 Textabbildungen. (156 S.) 1923. RM 5.—; gebunden RM 6.—

---

**Drüsen mit innerer Sekretion.** Bearbeitet von W. Berblinger, A. Dietrich, G. Herxheimer, E. J. Kraus, A. Schmincke, H. Siegmund, C. Wegelin. Mit etwa 345 Abbildungen. (Band VIII des „Handbuches der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“). Herausgegeben von **F. Henke**, Breslau, und **O. Lubarsch**, Berlin.) Erscheint Ende Mai 1926

---

**Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten.** Von Dr. **Julius Bauer**, Privatdozent für Innere Medizin an der Universität Wien. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 69 Abbildungen. (806 S.) 1924. RM 40.—; gebunden RM 42.—

---

**Lehrbuch der Gynäkologie.** Von Professor Dr. **Rud. Th. v. Jäschke**, Direktor der Universitätsfrauenklinik in Gießen, und Prof. Dr. **O. Pankow**, Direktor der Frauenklinik an der Akademie für Praktische Medizin in Düsseldorf. Dritte und vierte Auflage, zugleich siebente und achte Auflage des Rungeschen Lehrbuches der Gynäkologie. Mit 317, darunter zahlreichen mehrfarbigen Textabbildungen. (633 S.) 1923. Gebunden RM 20.—

---

**Psychotherapie.** Charakterlehre. Psychoanalyse. Hypnose. Psychagogik. Von Dr. med. et phil. **Arthur Kronfeld**, Berlin. Zweite, verbesserte und vermehrte Auflage. (324 S.) 1925. RM 12.—; gebunden RM 13.20

---

**Medizinische Psychologie für Ärzte und Psychologen.** Von Dr. med. et phil. **Paul Schilder**, Privatdozent an der Universität Wien, Assistent der Psychiatrischen Klinik. Mit 9 Textabbildungen. (374 S.) 1924. RM 12.—; gebunden RM 13.20