XVII.

Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Viktoria-Krankenhauses
zu Berlin-Schöneberg.

(Prosektor: Dr. Hart.)

Über Jodschädigungen der Hoden.

Von

Dr. Leo Adler.

(Mit 1 Tafel III/IV.)

In einer kurzen Mitteilung im Physiologischen Zentralblatt (1. November 1913) konnte ich von dem Einfluß berichten, den gewisse Jodeiweißverbindungen auf das Wachstum junger Batrachierlarven sowie auf die Entwicklung ihrer Keimdrüsen haben. Ich konnte ferner mitteilen, daß diese und andere Jodverbindungen die Hoden und wahrscheinlich auch die Ovarien von Säugetieren in ihrer physiologischen Tätigkeit herabsetzen in dem Sinne, daß jodbehandelte Männchen unfähig werden, unbehandelte Weibchen zu schwängern und daß andererseits jodbehandelte Weibchen von unbehandelten Männchen nicht geschwängert werden können. Ich deutete damals schon an, daß ich anfangs diese Hemmung der Keimdrüsenfunktion für eine sekundäre Erscheinung hielt, hervorgerufen wahrscheinlich durch eine Hyperfunktion anderer endokriner Drüsen, wie das beispielsweise bei Basedow oder nach Injektionen von Mammaextrakten (Schiffmann und Vystavel¹⁾) beschrieben ist. Es mußte aber ungewiß gelassen werden, ob dementsprechend die Art der Jodbindung von wesentlichem Einfluß sei.

Über die Versuche an den Amphibienlarven werde ich demnächst an anderer Stelle ausführlich berichten. Die Versuche über die Beeinflussung der Ovarien durch Jod sind noch nicht zum Abschluß

---

1) Schiffmann und Vystavel, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 7.

gelangt, hauptsächlich deshalb, weil die Feststellung der Follikelverhältnisse jedesmal ganze Reihen von Serienschnitten erfordert. Doch kann ich heute schon erwähnen, daß meine ursprüngliche Vermutung richtig war: es finden sich hier den Hoden völlig analoge Veränderungen. Da das Hodenmaterial inzwischen aber vollständig und ungeahnt groß geworden ist, will ich heute über die Hodenveränderungen nach Jodverabreichung berichten.

Um zunächst kurz den Gedankengang meiner Versuchsanordnung zu erwähnen, so war an Amphibienlarven, die 3 Monate in Peptonum jodatum- und Natrium jodoalbuminatum-Lösungen gelebt und sich dabei recht gut entwickelt hatten, aufgefallen, daß die Keimdrüsen sich keineswegs dem körperlichen Wachstum entsprechend entwickelt hatten, sondern daß sie völlig rudimentär geblieben waren. Das gleichmäßige Verhalten der ganzen Kultur mußte damals schon jeden Verdacht, es könne sich um zufällige Erscheinungen handeln, ausschließen. Nun hatte es sich damals um Temporarialarven gehandelt, und die Kultur bestand aus lauter sogenannten indifferenten Individuen: Bei der Schwierigkeit, bei diesen zu sicherer Entscheidung zu kommen, vor allem aber bei dem jugendlichen, von der Geschlechtsreife noch weit entfernten Alter der Tiere, versuchte ich die gleichen und andere Jodpräparate an Meerschweinchen und Kaninchen. Ich konnte aber damals keine anatomischen Veränderungen an den Keimdrüsen feststellen und beschäftigte mich deshalb mit der Frage, ob dieselben etwa eine funktionelle Änderung im Sinne einer Hemmung erfahren würden. So konnte ich damals eine unzweifelhafte Sterilität sowohl auf seiten der männlichen, wie auch auf seiten der weiblichen Versuchstiere beobachten. Als nunmehr höhere Joddosen verabreicht wurden, konnte ich eine hochgradige Herabsetzung der Spermatogenese in den Hoden verzeichnen.

Im folgenden möchte ich nun zunächst die wichtigsten Deckungsprotokolle mitteilen. Hierbei scheinen mir aber einige Bemerkungen über das Liebesleben der Kaninchen (nur von diesen will ich der Einheitlichkeit und allzu kleinen Anzahl der Meerschweinchenversuche wegen berichten) am Platze.

Es ist selbstverständlich, daß zu Konzeptions- und Deckungsversuchen nur ausgewachsene Individuen verwendet werden dürfen. Am geeignetsten sind Tiere, die bereits einige Male erfolgreich gedeckt haben. Nun ist zweifellos, daß es nicht genügt, ein Weibchen einfach mit einem Männchen zusammenzubringen und nach einiger Zeit bei Nichteintreten einer Gravidität von einer Sterilität zu sprechen. Es kommt vor — und vor allem im Winter —, daß sich die Tiere oft wochenlang nicht begatten. Anderer-

seits wissen wir durch die Untersuchungen von Regaud und Dubreuil¹⁾, daß bei Kaninchen durch einen Koitus eine Ovulation hervorgerufen wird und wie selten ein solcher Koitus nicht von einer Gravidität gefolgt ist. Trotzdem ist aber der sicherste Decktermin zur Erzielung einer Schwangerschaft der kurz nach dem Werfen. Die Tiere nehmen bald nach der Geburt den Bock von neuem an und werden dann fast regelmäßig wieder gravid. Erfolgt aber keine Befruchtung, so kann infolge sexueller Reize (Koitus) nach einiger Zeit wieder eine Ovulation hervorgerufen werden, spontan tritt aber erst nach etwa 35 Tagen eine neuerliche Brunst ein. — Infolgedessen habe ich möglichst darauf geachtet, daß zu den Deckungsversuchen immer entsprechende Weibchen zur Verfügung standen, was bei der großen Menge unserer Zuchttiere nicht schwer war. In Berücksichtigung der Tatsache, daß bei Röntgenschädigungen der Hoden die produzierten und in den Ausführungswegen reservierten Samenfäden lange Zeit intakt bleiben, habe ich zur Entleerung dieser Samenfäden das Versuchstier stets erst ein anderes Tier decken lassen. Dann erst wurde das jodbehandelte Kaninchen mit der ihm bestimmten Partnerin zusammengebracht. Hierbei habe ich in allen Fällen den einmaligen, fast stets aber den wiederholten Koitus selbst beobachtet. Die Tiere blieben jedesmal noch einige Zeit, manchmal auch wochenlang zusammen. Wurden die männlichen Tiere nunmehr nicht mehr mit Jod behandelt, so konnte man aus dem eventuellen Niederkunftstermin des Weibchens einigermaßen sicher ersehen, wann das Männchen wieder deckungsfähig war. So können mit ziemlicher Sicherheit Zufälligkeiten ausgeschlossen werden. — Bei dieser Versuchsanordnung hat sich gezeigt, daß der Koitus mit dem ersteren Weibchen nur in einer ganz kleinen Anzahl von Fällen ein anderes Resultat ergab als der Koitus mit dem zweiten Tier. Es war äußerst selten, daß das erste Tier gravid wurde, wenn das zweite nicht konzipierte. Wir werden auf diese Erscheinung noch zurückkommen. Aber wir können schon jetzt konstatieren, daß die bereits produzierten Samenfäden in derselben Weise von Jod beeinflusst werden, wie dies bei den samenbildenden Zellen der Fall ist.

Deckungsversuche.

Versuch 1.

Kaninchen von 3400 g Gewicht bekommt vom 1.—5. Juli 1913 täglich 0,2 g Peptonum jodatum subkutan (in Wasser gelöst). Wohlbefinden. Am 5. Juli deckt es wiederholt ein Weibchen, mit dem es dann 3 Wochen zusammenbleibt.

Resultat: Am 5. Juli kam es nicht zu einer Konzeption. Aus dem Wurftermin des später gravid gewordenen Weibchens ergibt sich, daß das jodbehandelte Kaninchen erst nach 18 Tagen wieder zeugungsfähig ist.

---

1) Regaud und Dubreuil, zitiert nach Pottet, *Annal. de Gynécol. et d'obstétrique* 1910.

Versuch 2.

Kaninchen von 2810 g Gewicht bekommt vom 1.—5. Juli 1913 täglich 0,4 g Peptonum jodatum subkutan. Wohlbefinden. Am 7. Juli deckt es wiederholt ein Weibchen, mit dem es bis Anfang August zusammenbleibt.

Resultat: Am 7. Juli trat keine Konzeption ein. Das jodbehandelte Kaninchen ist erst nach 22 Tagen wieder zeugungsfähig.

Versuch 3.

Kaninchen von 2680 g Gewicht bekommt vom 8.—12. Juli 1913 täglich 0,5 g Peptonum jodatum subkutan. Wohlbefinden. Am 14. Juli deckt es dreimal ein Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Kaninchen war am 14. Juli zeugungsunfähig. Da die Hoden zur histologischen Untersuchung exstirpiert wurden, war nicht feststellbar, wie lange diese Sterilität dauerte.

Versuch 4.

Kaninchen von 3000 g Gewicht bekommt vom 14.—18. Juli 1913 täglich subkutan 0,25 g Natrium jodo-albuminatum. Wohlbefinden des Versuchstieres. Am 19. Juli deckt es mehrmals ein weibliches Tier.

Resultat: Das Weibchen wurde am 19. Juli nicht schwanger. Das jodbehandelte Männchen wurde erst nach 15 Tagen wieder zeugungsfähig.

Versuch 5.

Kaninchen von 3100 g Gewicht bekommt vom 10.—14. Juli 1913 täglich subkutan 2,0 g Natrium jodo-albuminatum. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 150 g. Das Tier wird zeugungsunfähig und ist es noch nach 2 Monaten.

Versuch 6.

Kaninchen von 2840 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich 0,5 g Jodvasogen (10% ig) subkutan. Schnell vorübergehende Abmagerung um 150 g. Am 22. September deckt es mehrmals ein weibliches Tier.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 22. September zeugungsunfähig und ist es noch nach 6 Wochen.

Versuch 7.

Kaninchen von 2950 g Gewicht bekommt vom 22.—26. September 1913 täglich 0,3 g Jodvasogen (10% ig) subkutan. Wohlbefinden. Am 29. September deckt es ein unbehandeltes Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Kaninchen ist zeugungsunfähig. Am 10. bzw. 15. Oktober werden die Hoden zur histologischen Untersuchung exstirpiert.

Versuch 8.

Kaninchen von 3120 g Gewicht bekommt vom 18.—28. September täglich subkutan 2,0 g Lugolscher Lösung mit 2% Jod. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 220 g.

Resultat: Das Tier ist noch nach 2 Monaten zeugungsunfähig.

Versuch 9.

Kaninchen von 3200 g Gewicht bekommt vom 22.—29. September 1913 täglich subkutan 2,0 g Lugolscher Lösung mit 3% Jod. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 140 g.

Resultat: Das Tier ist noch Anfang Dezember zeugungsunfähig.

Versuch 10.

Kaninchen von 2920 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich subkutan 1,5 g Peptonum jodatum. Das Tier wiegt nach diesen Injektionen nur noch 2800 g. Am 28. September Gewicht 2900 g. Am 30. September wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 30. September zeugungsunfähig und ist es noch nach 9 Wochen.

Versuch 11.

Kaninchen von 3500 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich subkutan 2 g Peptonum jodatum. Gewicht am 20. September 3300 g, das am 30. September wieder auf der früheren Höhe ist. Am 3. Oktober wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Am 3. Oktober war das Versuchstier zeugungsunfähig und ist es noch nach 8 Wochen.

Versuch 12.

Kaninchen von 2790 g Gewicht bekommt vom 8.—18. Oktober 1913 täglich subkutan 0,5 g Kalium jodatum. Am 19. Oktober Koitus mit unbehandelten Weibchen.

Resultat: Das Versuchstier ist am 19. Oktober zeugungsunfähig, während es nach 5 Tagen ein anderes Tier schwängert, das zur rechten Zeit acht gesunde und normal sich entwickelnde Junge wirft.

Versuch 13.

Kaninchen von 2980 g Gewicht bekommt vom 20.—30. Oktober 1913 täglich subkutan 0,5 g Kalium jodatum. Am 31. Oktober wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es tritt keine Gravidität ein.

Versuch 14.

Kaninchen von 3160 g Gewicht bekommt vom 3.—14. November 1913 täglich subkutan 2,0 g Kalium jodatum. Am 15. November Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 15. November zeugungsunfähig, während es nach 6 Tagen ein anderes Weibchen schwängerte.

Versuch 15.

Kaninchen von 2920 g Gewicht bekommt vom 13.—29. Oktober 1913 täglich subkutan 2,0 g Kalium jodatum. Am 29. Oktober Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es trat Gravidität ein. Das geschwängerte Weibchen warf am 26. November acht gesunde Junge.

Versuch 16.

Kaninchen, 3020 g wiegend, bekommt vom 5.—12. November 1913 täglich subkutan 1,5 g Kalium jodatum. Am 12. November Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es trat keine Gravidität ein.

Wenn wir die in diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse zusammenstellen, so bekommen wir folgende Übersicht:

Versuchsnummer	Behandlungsdauer in Tagen	Menge pro die	Mittel	Resultat	Bemerkungen
1	5	0,2	Jodpepton	18 Tage steril	Vorübergehende Abmagerung und Appetitlosigkeit
2	5	0,4	»	22 Tage steril	
3	5	0,5	»	steril (Zeit?)	
10	6	1,5	»	noch nach 9 Wch. steril	
11	6	2,0	»	noch nach 8 Wch. steril	
4	5	0,25	Natr. jodoalbum.	15 Tage steril	Vorübergehende Abmagerung
5	5	2,0	Natr. jodoalbum.	noch nach 2 Mon. steril	
7	5	0,3	Jodvasogen 10 $\frac{0}{0}$ ig	steril (Zeit?)	
6	6	0,5	Jodvasogen 10 $\frac{0}{0}$ ig	noch nach 6 Wch. steril	Vorübergehende Abmagerung
9	8	2,0	Lugol mit 2 $\frac{0}{0}$ Jod	noch nach 2 Mon. steril	
8	11	2,0	Lugol mit 3 $\frac{0}{0}$ Jod	noch nach 2 Mon. steril	
12	11	0,5	Kal. jodat.	4 Tage steril	
13	11	0,5	»	steril (Zeit?)	
16	8	1,5	»	steril (Zeit?)	
14	12	2,0	»	5 Tage steril	
15	17	2,0	»	keine Sterilität	

Wir sehen, daß wir durch die Jodeiweißverbindungen in allen Fällen eine Sterilität erzeugen konnten, deren Dauer ungefähr parallel geht der verabreichten Jodmenge. Ebenso regelmäßig gelang die Sterilisierung durch Jodvasogen (10 % ig) und Lugolsche Lösung (mit 2—3 % Jodgehalt), wogegen Jodkali nicht immer (selbst in sehr hohen Dosen) und nur auf kurze Zeit die Fortpflanzungstätigkeit zu hemmen imstande war. Im Anfang der Versuche, wo immer nur Jodeiweißverbindungen verabreicht wurden, war, wie oben schon angedeutet, im Hinblick auf deren Wirksamkeit daran gedacht worden, ob die Hemmung der Keimdrüsenfunktion nicht auf dem Umwege über die Schilddrüse zustande komme. Wir brauchen in dieser Beziehung ja nur daran zu denken, daß der Morbus Basedowii relativ häufig mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Sterilität verbunden ist. So fand beispielsweise Chrustalew¹⁾ vor allem in den Ovarien Basedowkranker regressive Metamorphose nebst Untergang der spezifischen Eierstockelemente. Farner²⁾ beobachtete ein Abnehmen der Zahl der Primordialfollikel, welche Pettavel³⁾ oft gar nicht mehr vorfand. Buschan⁴⁾ endlich berichtet von einige Male beobachteter Hodenatrophie bei Morbus Basedow. Auf einen noch direkteren Zusammenhang zwischen Thyreoidea und Fortpflanzungstätigkeit weisen die Beobachtungen Bleibtreu's⁵⁾ und Monterosso's⁶⁾ hin, die durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz Sterilität bzw. Degeneration der samenbildenden Zellen erzeugen konnten.

So war trotz des Fehlens irgendwelcher Analogien daran gedacht worden, daß vielleicht dennoch bestimmte Jodeiweißverbindungen eine Hyperfunktion der Thyreoidea erzeugen könnten. Schon die Ergebnisse der Deckungsversuche ließen aber Zweifel an der Richtigkeit dieser Anschauung entstehen. Die deshalb vorgenommenen zahlreichen histologischen Hodenuntersuchungen der mittels der verschiedenen Jodpräparate behandelten Tiere sollen zeigen, wie die Jodwirkung zu erklären ist.

Hodenuntersuchungen.

Über die Art der Untersuchungen ist nur wenig zu sagen. Die Hoden wurden in toto in Müller-Formol fixiert und nach der

1) Chrustalew, Russky Wratsch 1913, Nr. 1.

2) Farner, Virchows Archiv 1896, 143.

3) Pettavel, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1912, 116.

4) Buschan, G., Eulenburgs Realenzyklopädie IV. Aufl., Bd. 2, S. 282.

5) Bleibtreu, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 1.

6) Monterosso, B., Arch. de Biolog. 1913, Bd. 28.

Fixierung erst in Scheiben zerschnitten. Geschieht dies vor der Fixierung, so quellen die durchschnittenen Tubuli aus der Schnittfläche heraus, und es entstehen Bilder, die die Beurteilung des Zwischengewebes sehr schwer machen. Von jedem Hoden wurden stets viele Stellen untersucht und die Schnitte durch die Längsachse des Organs gelegt. Hierbei wurde kein besonderer Wert darauf gelegt, die Gegend des Rete testis zu treffen, wogegen jedesmal in einer Anzahl von Scheiben der Nebenhoden getroffen wurde. Die einzelnen Scheiben wurden in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Zur Färbung wurde im allgemeinen Hämatoxylin-Eosin verwandt. Nur in einzelnen Fällen wurde die Weigertsche Elastin- und die van Gison-Färbung benutzt.

Die Hodenuntersuchungen wurden vorgenommen an 32 Kaninchen. Die große Anzahl der Versuchstiere was deshalb notwendig, weil einmal verschiedene Jodverbindungen geprüft werden sollten, dann aber vor allem deshalb, weil der Einfluß der verschiedenen Dosierung der einzelnen Präparate zu beobachten war. Zu diesem Zwecke wurden fast stets die beiden Hoden des Versuchstieres zu verschiedenen Zeiten exstirpiert. Wie wir hier erwähnen wollen, fanden wir im Gegensatz zu den Feststellungen Ribbert's¹⁾, daß die einseitige Kastration keine Hypertrophie des restierenden Testikels verursacht, zumal bei den kurzen Intervallen, die wir zwischen die Kastrationstermine legten. Wir finden uns hier in vollkommener Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Nothnagel²⁾ und Kyrle³⁾. So gelangten im ganzen 60 verschiedene Hoden zur Untersuchung, zu denen noch einzelne Hoden der bereits erwähnten Versuchstiere kommen.

Versuch 17.

Kaninchen von 3100 g Gewicht bekommt an sieben aufeinander folgenden Tagen subkutan je 2,0 g Pepton. jodat. (= 0,3 g Jod pro die). Das Tier wiegt am achten Tage nur noch 2900 g, während es nach weiteren 8 Tagen sein ursprüngliches Gewicht wieder erreicht hat. Am fünften Tage Exstirpation des linken, am achten Tage Exstirpation des rechten Hodens.

Rechter Hoden.

Derselbe ist makroskopisch auf Kaffeebohnengröße reduziert. Er ist dem Volumen nach nur etwa $\frac{1}{5}$ so groß wie ein Normalhoden. Auf dem Schnitt ist die durch die einzelnen Tubuli bedingte, normalerweise wie

---

1) Ribbert, Virchows Archiv 1890, 120.

2) Nothnagel, Zeitschr. f. klin. Med. 11.

3) Kyrle, J., Sitzungsber. d. K. Akademie f. Wiss. Wien 1911, 120, Abt. 3.

granuliert aussehende Schnittfläche homogen und vollkommen glatt. Im Nebenhoden eine weißlich-schleimige Masse, die auch nicht die Reste eines Samenfadens mehr erkennen läßt. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens ergibt folgendes:

Fast auf dem ganzen Schnitt finden wir dasselbe Bild: Die einzelnen quer und längs getroffenen Hodenkanälchen sind wesentlich gegen die Norm verengt. Ihr Querschnitt beträgt schätzungsweise $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ eines normalen Kanälchens. Die Basalmembran ist stellenweise ein wenig verdickt. Vor allem sieht man dies deutlich, wenn man Stellen betrachtet, wo mehrere Kanälchen zusammenstoßen und wo sich, wie wir weiter unten sehen werden, die Zwischenzellen zu Haufen gelagert haben. Wir werden auf diese Stellen noch zurückkommen. Eine ganz wesentliche Veränderung bieten die samenbildenden Zellen dar. Um es gleich vorwegzunehmen, sind diese fast vollkommen zerstört. Von gut erhaltenen Spermatiden und Spermatocyten ist an keiner Stelle etwas zu sehen. An den wenigst geschädigten Kanälchen — solche sind nur verschwindend selten — sieht man im Kanälchenlumen Riesenzellen liegen, die offenbar den von Maximow¹⁾ beschriebenen Bildungen nach Hodenverletzungen entsprechen. Das Aussehen dieser Riesenzellen ist ein recht verschiedenes. Die Peripherie dieser Zellen ist fast nirgends kreisrund, sondern man sieht einander gegenüberliegende Einkerbungen. Die Kerne, deren Anzahl zwischen drei und acht schwankt, liegen überall fast vollkommen zentral. An anderen Stellen wieder sieht man sie fast völlig ineinander übergehen, an wieder anderen Stellen bilden sie einen einzigen tiefblauen, scholligen Chromatinklumpen. In demselben Maße, wie die Kerne verklumpen, läßt sich eine Reduktion des Protoplasmaleibes beobachten. Stellenweise ist von den Resten eines solchen überhaupt nichts mehr zu sehen. Wenn man an diesem Präparat die Entstehung dieser Riesenzellen auch nicht genau verfolgen kann, so scheint der Bildungsmodus doch schon hier der von Kyrle²⁾ bei Röntgenschädigungen beschriebenen Art der Riesenzellbildung zu entsprechen. — Die Zerstörung der samenbildenden Zellen ist eine derartig große, daß man nur jedesmal vermutungsweise aussprechen kann, aus welcher Zellart eine solche Riesenzelle hervorgegangen ist. Zwischen ihnen sieht man an einzelnen Stellen Reste von Zellen, denen man überhaupt nicht mehr ansehen kann, wie ihre ursprüngliche Gestalt war. Ihre Kerne zeigen die letzten Stadien der regressiven Metamorphose, und der Protoplasmaleib ist fast nirgends mehr erkenntlich. An anderen Stellen wieder sieht man nur mehr Chromatinschollen frei im Kanälchenlumen liegen. Reste von Samenfäden sieht man nirgends mehr. Das Kanälchenlumen wird vielmehr nur ausgefüllt von blaßrosaroten, amorphen, fädigen, redikulärartig verlaufenden Massen.

Etwas weniger hochgradig als bei den Spermatiden und Spermatocyten ist der Zerstörungsvorgang bei den Spermatogonien. Auch diese sind nirgends mehr intakt. Doch sieht man sie fast überall deutlich der Form und Lage nach in der Peripherie des einzelnen Kanälchens. Die Kerne zeigen wieder alle regressiven Metamorphosestadien. Neben Karyo-

1) Maximow, Zieglers Beiträge z. path. Anatomie 1899, Bd. 26.

2) Kyrle, a. a. O.

rhesis und Karyolysis fallen vor allem pyknotische Kerne auf. Fast überall kann man das Protoplasma sich als winzigen Saum um den Zellkern ziehen sehen. — Die der Basalmembran aufsitzenden regelmäßigen, mehr rundlichen als zylindrischen Sertolizellen sind überall unversehrt. Sie sind — wie das im Hinblick auf ihr Verhalten bei Röntgenschädigungen betont werden soll — vollkommen intakt, und von einer Wucherung kann nirgends die Rede sein.

Ganz wesentlich verändert aber sind die Zwischenzellen. Während man solche beim normalen Kaninchenhoden nur sehr spärlich findet, sind dieselben hier außerordentlich vermehrt. Vor allem an den Stellen, wo drei Kanälchen oder mehrere zusammenstoßen, sieht man sie in großen Haufen gewuchert und die Kanälchen etwas auseinandergedrängt. Aber auch zwischen zwei Kanälchen, dieselben gleichsam umspinnend, sieht man Interstitialzellen sich ausbreiten. Ganz spärlich und nur nach langem Suchen findet man ganz feine bindegewebige Fäserchen zwischen diesen Zellen eingelagert. Wie Kyrle schon bei Röntgenschädigungen gefunden hat, sind die Interstitialzellen auch hier der Basalmembran der Kanälchen außerordentlich innig angelagert. Bei starker Abblendung kann man diese aber deutlich intakt den einzelnen Tubulus umschließen sehen. Im übrigen ist das Aussehen der Zwischenzellen ein vollkommen normales. Vor allem konnten weder Zelleinschlüsse noch vermehrter Pigmentreichtum gegenüber der Norm jemals gefunden werden. Trotz genauester Untersuchung an einer großen Anzahl von Schnitten konnten ferner in diesem Hoden Zwischenzellenmitosen niemals gefunden werden. Das sei schon hier betont; aber wir werden auf diese Frage später noch zurückkommen. Bemerkenswert erscheint noch der relative Blutreichtum des Hodens zu sein. Überall zwischen den Kanälchen, vor allem dort, wo sich die Interstitial-elemente zu größeren Haufen gesammelt haben, aber auch häufig zwischen zwei Einzelkanälchen, sieht man strotzend gefüllte Gefäße verlaufen. Stellenweise sieht man fünf und mehr Kapillaren dicht nebeneinander das Zwischengewebe durchziehen.

Der Nebenhoden ist vollkommen frei von Samenelementen, die normalerweise denselben in ungeheurer Menge füllen. In einzelnen Kanälchen jedoch sieht man die Lumina erfüllt von den verschiedensten Zerfallsprodukten. Neben länglichrunden, schollenartigen, rosaroten Plättchen finden wir Kerntrümmer der verschiedensten Art, zwischen denen blauschwarze, verklumpte Kernreste der oben beschriebenen Riesenzellen besonders auffallen. — Alles in allem finden wir also hochgradige Zerstörung des Hodens, die sich im wesentlichen äußerst im Zugrundegehen der samenbildenden Zellen und in Wucherung der Interstitial-elemente.

Linker Hoden.

Der linke Hoden, der drei Tage vor dem soeben beschriebenen exstirpiert worden war, ist etwa bohngroß. Auf dem Schnitt findet sich jene soeben beschriebene Homogenisierung hier nur angedeutet. Mikroskopisch ergibt sich folgendes:

Man kann deutlich morphologische Unterschiede wahrnehmen zwischen den zentralen und peripheren Partien des Hodens. Ganz allgemein zeigen

die peripher gelegenen Kanälchen des Hodens ringsherum eine viel weitergehende Veränderung als die zentral gelegenen. Jedoch finden sich auch im Zentrum unter fast vollkommen intakten Kanälchen bereits solche mit Zerstörungerscheinungen. Sie erreichen aber nirgends so hohe Grade, wie wir sie in der Peripherie beobachten können.

Wenn wir zunächst die am wenigsten geschädigten Kanälchen betrachten, so finden wir hier nur ein Sistieren der Spermiogenese. Die meisten Kanälchen aber zeigen viel weitergehende Zerstörungsprozesse. Hier sind es vor allem die Spermatiden, welche in nichts mehr an normales Verhalten erinnern. Das Protoplasma ist unförmig aufgequollen, und in ihm sehen wir kleinere und stellenweise auch größere Hohlräume, welche ihm ein zerklüftetes Aussehen geben. Weit auffallender aber sind die Veränderungen am Kern. Abgesehen von allen möglichen Zeichen der regressiven Metamorphose finden wir auch hier wieder riesenzellartige Bildungen, deren verschiedene Entstehungsstadien man deutlich erkennt. An einzelnen Stellen sieht man verschiedene Zellen nah aneinandergerückt, an anderen wieder sieht man, wie die Zellen konfluieren und so noch durch Einkerbungen des Protoplasmarandes erkennen lassen, daß sie aus mehreren Zellen entstanden sind. Die anfangs peripher stehenden Kerne rücken immer mehr zentralwärts, wo sie schließlich vollkommen verschmelzen. Jetzt aber ist auch das Protoplasma immer mehr reduziert, und so sehen wir stellenweise nur mehr tiefblaue, fast schwärzliche, an gefärbten Kalk erinnernde Elemente die Reste der Riesenzellen darstellen. Solche sehen wir oft fünf bis sechs in einem einzelnen Kanälchen. Aus der Lage derjenigen Riesenzellen, welche noch im Anfang ihres Entstehens sind, kann man leicht erkennen, daß dieselben aus zugrunde gegangenen Spermatiden entstanden sind.

An den Kanälchen, wo nun der Zerstörungsprozeß noch etwas weitergegangen ist, sieht man auch regressive Metamorphose der Spermatocyten. Wir finden hier wiederum Pyknose, Karyorhexis und Karyolysis am Kern nebst Aufquellung und Zerklüftung des Protoplasmas, wir finden aber auch wiederum riesenzellartige Bildungen. Wie schon oben, kann man auch hier noch aus der Lage einigermaßen auf die Genese der entstandenen Riesenzellen schließen. Je mehr wir uns im einzelnen Kanälchen der Basalmembran zuwenden, desto geringer werden die Veränderungen. Die Spermatogonien zeigen fast durchweg normales Verhalten, nur hin und wieder sieht man eine Aufquellung des Protoplasmaleibes mit vakuolärer Zerklüftung. Veränderungen am Kern sind nur eben angedeutet.

Die Betrachtung der Kanälchengrundmembran ergibt nichts Besonderes. Ebenso lassen die Sertolischen Zellen überall pathologische Veränderungen vermissen. Auch das Zwischengewebe weicht in keiner Weise von der Norm ab. Manchmal scheint es, als ob die Zwischenzellen eine leichte Vermehrung erfahren hätten; diese erreicht aber niemals erwähnenswerte Grade.

Im Nebenhodenausstrich finden wir nirgends lebende Spermatozoen. Das einzige, was uns auffällt, sind schattenhafte, kaum färbbare Zelltrümmer, zwischen denen oft dunkelblaue amorphe Massen, die offenbar dem Kern der zugrunde gegangenen Zellen und der oben beschriebenen und hierher transportierten Riesenzellen entsprechen, auffallen.

Versuch 18.

Das Versuchstier wurde mit Jodipin behandelt. Deshalb ist es nötig, einige Worte über dieses Jodpräparat vorausszuschicken. Jodipin ist bekanntlich ein Additionsprodukt von Jod und Sesamöl, und wir wissen aus den Untersuchungen von Goldzieher und Molnár¹⁾ sowie von v. Korányi²⁾, daß im Sesamöl Cholin enthalten ist. Andererseits hat Werner³⁾ gezeigt, daß es durch Verabreichung von Cholinsalzen gelingt, Hodenveränderungen zu erzeugen, welche den durch Röntgenstrahlen erzeugten sehr ähnlich sind. Es entsteht die Frage, ob durch Jodipinmedikation nicht etwa eine Cholinwirkung erzeugt wird. Demgegenüber ist aber zu bemerken, daß die im Sesamöl enthaltenen Cholinmengen viel zu gering sind, als daß sie in dieser Beziehung in Betracht gezogen werden könnten. Andererseits aber verdanke ich einer Mitteilung der Merckschen Fabrik die Aufklärung, daß bei der Aufreinigung des Rohjodipins das Cholin wahrscheinlich zerstört wird. Ist auch so die Annahme einer Cholinwirkung unwahrscheinlich, so habe ich doch zwei Versuchskaninchen in entsprechenden Dosen mit Sesamöl behandelt. Die Tiere nahmen beträchtlich an Gewicht zu, aber von einer Veränderung der Hoden habe ich nirgends etwas erkennen können. Über den Versuch selbst ist folgendes zu sagen:

Kaninchen von 3110 g Gewicht bekommt vom 17. X. bis 6. XI. im ganzen 80 ccm Jodipin sukbutan. Vollkommen normales Verhalten des Tieres. Gewicht nunmehr 3220 g. Linksseitige Kastration. Darauf wird das Tier weiter behandelt bis zum 2. XII. In dieser Zeit bekommt es im ganzen nochmals 50 ccm Jodipin. Am 2. XII. Exstirpation des restierenden Hodens. Wiederum vollkommen normales Verhalten; Gewicht unverändert.

Linker Hoden.

Der Hoden ist ein wenig kleiner und etwas weicher als normal. Im Nebenhodenausstrich finden sich ganz vereinzelt noch Samenfäden, welche aber nirgends mehr Bewegung zeigen. Hingegen finden wir massenhaft rundliche, kernlose, schattenhafte Gebilde, welche vollkommen den oben bei Versuch 17, 2 beschriebenen Gebilden entsprechen. Auch die dunkelblauschwarzen Riesenzellenreste fehlen hier nicht. Beim Schnitt durch den Hoden selbst finden wir jene oben beschriebene Homogenisierung nur mehr angedeutet. Man erkennt noch recht gut Unebenheiten, welche den einzelnen durchschnittenen Tubulis entsprechen. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Es ist unverkennbar, daß die zentralen Partien des Hodens weit weniger geschädigt sind als die peripheren. Diese zeigen nirgends mehr normales Verhalten, wogegen erstere noch eine größere Reihe relativ unversehrter Tubuli aufweisen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung sieht

---

1) Goldzieher und Molnár, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 7.

2) v. Korányi, Deutsch. med. Wochenschr. 1907.

3) Werner, Münchn. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15.

man, daß der Zerstörungsprozeß auch nicht annähernd den Grad erreicht, wie wir es oben unter 17 sahen. — Die weniger veränderten zentralen Kanälchen zeigen fast ausschließlich eine Veränderung nur an den Spermatiden und Spermatocyten. Wir finden hier wieder alle jene schon oben erwähnten Zerstörungen an Kern und Protoplasma. Auffallend ist aber hier besonders die hochgradige Epitheldesquamation. Wir finden in den Kanälchen große Mengen schattenhafter, rosaroter Gebilde, und wir müssen uns vorstellen, daß es sich hier um einen ganz allmählichen Zerstörungsprozeß handelt, daß die Spermatocyten eine Zeitlang immer neue Spermatiden bildeten, die dann schnell wieder dem Untergang verfielen. Zu betonen ist ferner die außerordentlich große Zahl der Riesenzellen, die hier bis ins einzelste den von Kyrle beschriebenen Entstehungsmodus erkennen lassen. Neben diesen Riesenzellen fallen aber in diesem Präparat noch andere Riesenzellen auf, bei denen es wahrscheinlich erscheint, daß sie nicht, wie die meisten, durch Konfluenz geschädigter Zellen entstanden sind, sondern bei denen wir eine amitotische Entstehungsweise annehmen müssen. Die Spermatogonien sind fast überall intakt, nur sieht man stellenweise eine Auflockerung des Protoplasmas, und ganz vereinzelt findet man auch hier eine vakuoläre Zerklüftung.

Die peripheren Kanälchen zeigen, wie schon angedeutet, einen viel tiefergehenden Zerstörungsprozeß. Auch hier findet man Riesenzellbildungen beiderlei Art, sowie zugrunde gegangene Spermatiden und Spermatocyten. Dieselben bilden fast überall nur mehr schattenhafte Gebilde, zwischen denen man teilweise noch einzelne mehr oder weniger guterhaltene Samenfäden liegen sieht. Die Spermatogonien sind hier überall stark verändert. Wir finden auch an ihren Kernen alle Stadien der regressiven Metamorphose nebst Veränderungen am Protoplasma und begegnen Riesenzellen, die wahrscheinlich aus den Spermatogonien hervorgegangen sind. Wenigstens kann man das aus der peripheren Lage dieser Riesenzellen mit einiger Sicherheit schließen.

Die Kanälchengrundmembran ist nirgends verdickt, und die ihnen aufsitzenden Sertolischen Zellen sind vollkommen normal. Wie hier besonders betont sein mag, läßt sich nirgends eine Wucherung derselben erkennen. Auch am Zwischengewebe ergeben sich keine pathologischen Veränderungen. Nur mit Mühe findet man an einzelnen Stellen eine ganz leichte Anhäufung von Zwischenzellen; aber diese erreichen nirgends eine derartige Ausdehnung, daß man von einem pathologischen Verhalten sprechen könnte.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist der Hoden wesentlich kleiner als der zuerst exstirpierte. Vor allem ist auffallend eine gewisse Weichheit und Schlaffheit. Im Nebenhodenausstrich finden wir nirgends mehr irgendwelche Samenelemente. Lediglich rosarot gefärbte, schattenhafte Gebilde, sowie wiederum Reste der schon beschriebenen Riesenzellenkerne sind es, die wir hier finden.

Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst zeigt eine nunmehr durch den ganzen Hoden gehende mittelhochgradige Zerstörung. Die peripher tiefere Zerstörung, wie wir sie oben fanden, besteht hier nicht. Trotzdem lassen sich — wohl doch nicht zufällig — gerade

im Zentrum einzelne Kanälchen finden, welche nur ganz geringe Veränderungen aufweisen. Wenn wir diese besser erhaltenen Tubuli zuerst betrachten, so finden wir hier neben einem vollkommenen Aufhören der Spermiogenese eine Zerstörung der Spermatiden, während sich an den Spermatoocyten noch Kernteilungsfiguren finden lassen. Fast alle übrigen Kanälchen zeigen aber wieder jene schon mehrmals beschriebene regressive Metamorphose. Wir haben hier wiederum ein Zugrundegehen der Spermatiden und der Spermatoocyten, zum Teil auch der Spermatogonien, und wir finden hier wiederum alle schon beschriebenen Übergänge zu Riesenzellen. Diese sind hier ganz auffallend zahlreich und beherrschen vollkommen das Bild. So können wir hier vielleicht Stellung nehmen zu dem Entstehungsmodus derselben, wobei wir immer voraussetzen wollen, daß bei jeder Schädigung des Hodengewebes die Entstehungsweise die gleiche ist. Die von Kyrle bis ins einzelste beschriebene Entstehungsweise können wir auch in unserem Präparat fast überall feststellen. Wir sehen, wie sich die Zellen zunächst gewissermaßen zu kleinen Haufen gruppieren, wobei sowohl Protoplasma wie Zellkern noch ziemlich gut erhalten sind. Dann sehen wir wieder Zellen, wo die Konfluenz gewissermaßen soeben erst stattgefunden hat, wo das Protoplasma zwei einander gegenüberliegende Einziehungen zeigt. Endlich sehen wir Zellen, wo 4—5 Einschnürungen das Zusammenfließen aus noch mehr Zellen erkennen lassen. Auch am Kern sehen wir deutlich jenes von Kyrle beschriebene Verhalten. Sie stehen zunächst peripherwärts, rücken dann immer mehr zusammen (jetzt kann man aus ihrer Zahl deutlich die Anzahl der konfluierenden bzw. konfluerten Zellen erkennen), bis sie vollkommen verklumpen. Inzwischen ist das Protoplasma immer kleiner geworden, an den ältesten Zellen können wir es schon gar nicht mehr erkennen, so daß der immer mehr verdichtete Kern nunmehr ganz allein wie nackt im Kanälchen liegt. Aber wie in einem früheren Präparat schon gezeigt, existieren Riesenzellen, welchen dieser Entstehungsmodus wohl schwerlich zukommt. Es erscheint unzweifelhaft, daß es sich hier wieder um amitotisch gebildete Riesenzellen handelt, wie wir solche ja in geschädigtem Gewebe sehr häufig finden.

Die Kanälchengrundmembran ist wieder unverändert; ihr sitzen vollkommen unveränderte Sertolische Zellen auf, die im Gegensatz zu dem bei Röntgenschädigungen beobachteten Verhalten hier nirgends irgendeine Wucherung zeigen. Das Interstitium ist frei von pathologischen Veränderungen. Eine Vermehrung der Zwischenzellen ist nirgends mit Sicherheit nachweisbar.

Versuch 19.

Kaninchen von 3420 g Gewicht wird vom 1.—30. Oktober 1913 mit insgesamt 100 g Jodipin behandelt. Am 30. Oktober verunglückt das Tier und stirbt. Exstirpation beider Hoden. Gewicht des Kaninchens unverändert. Makroskopisch sind die Hoden gegen die Norm nicht verändert. Sie sind von normaler Größe und Turgeszenz.

Etwas ganz Auffallendes ergibt die Untersuchung der Nebenhoden. Wir finden hier neben schattenhaften, rosarot gefärbten, vollkommen kernlosen Gebilden ganz merkwürdige Samengebilde. Wir sehen nirgends normale Spermatozoen, aber äußerst häufig beobachten wir Spermatozoen,

welche einen relativ großen Kopf und zwei oder vier Schwänze tragen. Diese Spermatozoen finden wir sämtlich in träger Bewegung. Es scheint, als ob die Köpfe dieser Samenfäden zusammengebacken wären, während die Schwänze in jeder Beziehung normales Verhalten zeigen. Diese Gebilde sind nur von kurzer Lebensdauer. Nach ganz kurzer Zeit schon wird die Bewegung immer träger, bis sie wie leblos daliegen.

Die mikroskopische Untersuchung der Hoden selbst ergibt relativ geringgradige Veränderungen. Zwar hat die Spermiogenese fast überall aufgehört, aber sonst sind — wenigstens dem morphologischen Aussehen nach — die samenbildenden Elemente fast vollkommen intakt. Nur ganz in der Peripherie sieht man einzelne Kanälchen, bei denen man von einer Zerstörung sprechen kann. Hier haben wir neben einer hochgradigen Epitheldesquamation vor allem Zerstörungen an den Spermatiden und Spermatoeyten. Wir finden hier wiederum neben vakuolärer Zerklüftung des Protoplasmas Veränderungen am Kern bis zur völligen Verklumpung. Entsprechend der beschriebenen Epitheldesquamation sehen wir aber noch manche Spermatoeyten in Mitose begriffen, so daß diese also bei weitem nicht so schwer geschädigt erscheinen wie die Spermatiden. — Die Kanälchengrundmembran wie auch das Zwischengewebe zeigt überall vollkommen normales Verhalten.

Versuch 20.

Kaninchen von 3080 g Gewicht bekommt vom 25.—31. Oktober 1913 insgesamt 15 g Peptonum jodatum subkutan. Gewichtsreduktion um 150 g, welche nach 8 Tagen aber wieder eingeholt ist. Am 4. November Exstirpation beider Hoden. Sie sind makroskopisch kaffeebohngroß. Die Blutgefäße, die in der Tunica albuginea verlaufen, sind stark gefüllt. In der Gegend des Nebenhodens besteht eine starke Fettwucherung. Der Nebenhoden enthält nur mehr eine spärliche, homogene Flüssigkeit, in der morphologische Elemente in keiner Weise mehr feststellbar sind. Die mikroskopische Untersuchung der Hoden selbst ergibt folgendes:

Die samenbildenden Elemente sind vollkommen zerstört; von Spermien finden wir nirgends mehr eine Spur. Reste von Spermatiden, Spermatoeyten und Spermatogonien sind nur noch insofern erkennbar, als wir in den einzelnen Kanälchen Trümmer von pyknotischen Kernen finden, welche in einer homogenen, fädigen, rosarot gefärbten Substanz liegen. Es scheint, als ob diese Kernreste teilweise an den Stellen, wo sie bei Lebzeiten der Zellen gelegen haben, fixiert sind, und so kann man aus ihrer Lage in einigen Fällen vermutungsweise schließen, welcher Zellform sie jedesmal angehört haben. Andererseits kann man auch aus der Struktur bzw. aus der Größe der einzelnen Trümmer manchmal Parallelen ziehen zwischen ihnen und den Zellen, aus denen sie hervorgegangen sind.

Die Kanälchengrundmembran ist an vielen Stellen deutlich verdickt, wie man es vor allem gut an nach van Gieson gefärbten Präparaten sieht. Diese Verdickung finden wir aber, wie bemerkt, nur stellenweise, und es scheint, daß sie dort vor allem ausgesprochen ist, wo drei oder mehr Kanälchen zusammenstoßen und wo in dem entstehenden Zwischenraum, wie wir sogleich sehen werden, die Zwischenzellen gewuchert sind. Die einzelnen Kanälchen selbst sind in ihrer Größe wesentlich reduziert.

Sie nehmen schätzungsweise nur mehr ein Fünftel bis ein Viertel eines normalen Kanälchens ein. Und dann fällt noch etwas auf. Man sieht, daß die Grundmembran an einzelnen Stellen gewissermaßen gefältelt ist. Es sieht aus, als ob das Kanälchen trotz seiner Verkleinerung noch zu weit wäre, den Inhalt straff umfassen zu können.

Im Vordergrund des Interesses steht bei diesem Präparat aber das Verhalten des Zwischengewebes. Wie schon angedeutet, ist dasselbe ganz wesentlich vermehrt, und wir finden das vor allem an den Stellen, wo mehrere Kanälchen zusammenstoßen. Aber von diesen Zellagern aus sehen wir ganze Züge von Zellen verlaufen, welche die einzelnen Kanälchen gewissermaßen umspinnen. So sehen wir auch zwischen zwei einzelnen Kanälchen eine drei- bis vierfache Reihe von Interstitialelementen. Es ist zweifellos, daß es sich hier um typische Interstitialzellen handelt, die epithelartig dicht nebeneinander liegen. Bei genauerem Hinsehen finden wir jedoch auch eine Vermehrung des Zwischenbindegewebes selbst. Auffallenderweise finden wir zwischen den einzelnen Kanälchen, also dort, wo relativ wenig Interstitialzellen sind, mehr und längere Bindegewebsfibrillen als zwischen den großen Zellagern. Der von einigen Autoren bei Röntgenschädigungen beobachtete Pigmentreichtum konnte niemals festgestellt werden. Wie weiterhin gleich erwähnt werden soll, konnten wir an diesem Hoden in einer großen Reihe von Präparaten niemals eine Mitose finden.

Es erscheint die Annahme berechtigt, daß in diesen Fällen die Zellen amitotisch entstanden sind.

Versuch 21.

Das Versuchstier wurde mit einer Lugolschen Lösung behandelt mit 2 % Jodgehalt. In einer Reihe von Versuchen war festgestellt worden, daß die subkutane Injektion Lugolscher Lösung sehr schlecht vertragen wird. Ich sah wiederholt schon nach kleinen Dosen Tiere plötzlich eingehen, und bei der Sektion fanden sich die typischen Zeichen einer Jodvergiftung. Ich führte diese starke Wirkung der Lugolschen Lösung auf die schnelle Resorption zurück. Aus diesem Grunde suchte ich dieselbe mechanisch zu verlangsamen, und zwar durch Zusatz von Mucilaginosis. Das Versuchstier, ein Kaninchen von 3120 g Gewicht, wurde vom 10. bis zum 30. November mit insgesamt 50 ccm folgender Lösung behandelt:

Kal. jodat.	8,0
Jod. pur.	4,0
Gummi arabic.	15,0
Aq. ad	200,0

Das Tier bekam also im ganzen 1 g Jod in 3 Wochen. Am 30. November Exstirpation des linken, am 6. Dezember Exstirpation des rechten Hodens. Am 30. November hatte das Tier um 300 g abgenommen, jedoch nach einer Woche zeigte es wieder Gewichtszunahme und völlig normales Verhalten.

Linker Hoden.

Makroskopisch ist der Hoden bis auf Kaffeebohnengröße reduziert. Die Gefäße der Tunica albuginea sind strotzend gefüllt. In der Gegend des Nebenhodens finden wir wieder eine beträchtliche Fettwucherung. Der

Ausstrich des Nebenhodens zeigt eine homogene, klebrige, etwas getrübe Flüssigkeit, welche nirgends mehr Reste von Zellelementen erkennen läßt. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Die einzelnen Kanälchen sind verkleinert bis auf etwa ein Fünftel oder ein Viertel der Norm. Die samenbildenden Elemente sind vollkommen zerstört. Wir finden die Kanälchenlumina angefüllt mit einer homogenen, ganz blaßrosa gefärbten fädigen Masse, zwischen der wir hin und wieder die Trümmer zugrunde gegangener Zellen erkennen können. Auch hier sehen wir nirgends mehr die Reste von Spermatozoen. Die Zerstörung geht bis auf die Spermatogonien. So kommt es, daß die Sertolischen Zellen überaus klar hervortreten, und auch hier wieder erkennt man sehr deutlich, daß sie vollkommen normales Verhalten zeigen, daß sie im besonderen nirgends irgendwelche Wucherungen aufweisen.

Die Kanälchengrundmembran ist vor allem an den Stellen, wo zwischen mehreren Hodenkanälchen Interstitialzellen gewuchert sind, deutlich verdickt. An anderen Stellen zeigt sie Fältelung, und auch hier wieder haben wir den Eindruck, daß sie zu groß ist für die eingeschlossenen Massen. Das Verhalten der Zwischenzellen entspricht vollkommen dem bei Fall 20 geschilderten, nur scheint es, als ob die Wucherung hier noch etwas höhere Grade erreicht. Vor allem finden wir gerade die Nester zwischen mehreren Kanälchen außerordentlich groß. Dementsprechend scheint auch die Bindegewebsentwicklung hier ein wenig stärker zu sein, als wir es unter 20 sahen. Auch in diesem Präparat lassen sich bei genauester Durchmusterung keinerlei Mitosenbildungen finden.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist derselbe ein wenig größer als der soeben geschilderte. Die Fettwucherung am Nebenhoden ist dieselbe, wie eben beschrieben. Desgleichen ist im Verhalten des Nebenhodenausstrichs kein Unterschied gegen den vorigen feststellbar. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes: Die Kanälchen sind hier genau wie im vorigen Präparat in derselben Weise verkleinert. Wir haben auch hier dasselbe Verhalten der Kanälchengrundmembran. Unterschiede bestehen zunächst in dem Verhalten der samenbildenden Elemente. Es ist ganz merkwürdig, wie in der kurzen Zwischenzeit sich offenbar noch erhalten gebliebene Spermatogonien regeneriert haben. Man sieht in mehreren Kanälchen eine oder mehrere Mitosen. Diese Mitosen finden sich aber nur in den Spermatogonien. Da man aber nur selten Spermatocyten sieht, so scheint es, als ob die Spermatogonien noch nicht die Kraft hätten, sich in vollkommener Weise umzubilden. So sieht man, wie gesagt, ziemlich peripher stehende Spermatogonienmitosen, vielleicht hin und wieder auch einmal die Mitose eines Spermatocyten, nirgends aber sieht man Spuren von Spermatiden oder gar von Spermatozoen. Auch die oben beschriebene homogene Masse hat sich noch gar nicht verändert. Eine geringgradige Veränderung scheint aber im Verhalten des Zwischengewebes eingetreten zu sein. Es sieht aus, als ob die Interstitialzellen ein wenig an Zahl abgenommen hätten.

Versuch 22.

Kaninchen von 3410 g Gewicht bekommt vom 23. November bis zum 4. Dezember insgesamt 16 ccm Jodvasogen (10 % ig) subkutan. Das Tier hat während dieser Zeit um 100 g an Gewicht abgenommen; im übrigen vollkommen normales Verhalten des Tieres. Am 30. November Exstirpation des rechten Hodens, am 4. Dezember Exstirpation des linken Hodens.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist derselbe wiederum auf Kaffeebohnengröße zusammengeschrumpft. Wiederum starke Gefäßfüllung in der Tunica albuginea und wiederum Fettwucherung in der Gegend des Nebenhodens. Der Nebenhodenausstrich zeigt jene schon mehrmals beschriebene spärliche homogene Masse, welche vollkommen frei ist von morphologischen Elementen. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Verkleinerung der einzelnen Kanälchen bis auf ein Viertel bzw. ein Fünftel der normalen Größe; vollkommene Zerstörung der samenbildenden Elemente mit hochgradiger Epitheldesquamation und Riesenzellbildung. Wir finden oft in einem einzelnen Kanälchen fünf und zehn Riesenzellen. Die Zerstörung geht bis auf die Spermatogonien. Ausfüllung der Kanälchen mit homogener, fädiger Masse. Normales Verhalten der Sertolischen Zellen. Die Kanälchengrundmembran ist stellenweise verdickt und gefältelt; die Zwischenzellen sind wesentlich vermehrt und ohne jede Mitosenbildung. Zwischen ihnen spärliche kurze Bindegewebsfibrillen.

Linker Hoden.

Das Verhalten entspricht im wesentlichen dem des rechten Hodens. Auffallend ist hier nur der außerordentlich hohe Grad der Zwischenzellvermehrung. Aber es sind nicht nur die Zwischenzellen selbst, die so gewuchert sind; man findet jetzt auch deutlich eine wesentliche Vermehrung des Zwischenbindegewebes. Wenn es sich auch immer nur um kleine Fibrillen handelt, so sind sie dennoch auffallend und erscheinen erwähnenswert. — Der Nebenhodenausstrich zeigt dasselbe Verhalten wie der soeben beschriebene.

Versuch 23.

Kaninchen von 2980 g Gewicht bekommt vom 15. IX. bis zum 27. X. insgesamt 40 ccm jener oben angegebenen Lugolschen Lösung. Gewichtsverlust um 180 g, der nach 3 Wochen wieder eingeholt ist. Am 15. X. Exstirpation des linken Hodens; am 27. X. Exstirpation des rechten Hodens.

Linker Hoden.

Der Hoden ist etwa auf die Hälfte reduziert. Der Nebenhodenausstrich läßt in einer homogenen klebrigen Masse vereinzelte Reste von zugrunde gegangenen Spermatozoen erkennen. Im übrigen sind morphologische Elemente nicht nachweisbar. Die Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Die einzelnen Kanälchen sind bis auf etwa $\frac{1}{3}$ oder $\frac{1}{4}$ der normalen Größe zusammengeschrunpft. Die samenbildenden Zellen sind fast durchweg vernichtet. Stellenweise sieht man noch ein einzelnes Kanälchen, in dem man noch einigermaßen gut erhaltene Spermatogonien findet. Spermatozyten oder gar Spermatiden findet man nirgends mehr. Die meisten Kanälchen zeigen überhaupt keine unversehrten samenbildenden Zellen mehr. Dagegen findet man außerordentlich zahlreich die aus den zugrunde gegangenen Samenzellen entstandenen Riesenzellen, und in den erwähnten wenigen, relativ gut erhaltenen Tubulis sieht man wiederum jene Riesenzellen, welche offenbar durch amitotische Teilung entstanden sind. Vor allem an diesem Präparat kann man deutlich die Unterschiede beider Riesenzellarten erkennen. Es wird offenbar, daß die amitotischen Riesenzellen scheinbar besser erhalten sind als die durch Konfluenz entstandenen. Die Sertolischen Zellen sind überall intakt und zeigen auch hier nirgends eine Spur von Wucherung. Die Kanälchengrundmembran ist nur stellenweise ein wenig verdickt. Es sind dies wiederum gerade die Gegenden, wo zwischen mehreren Hodenkanälchen große Mengen von Zwischenzellen gewuchert sind. Die Zwischenzellen selbst breiten sich stellenweise zu breiteren Lagern aus. Bei genauer Betrachtung des Zwischengewebes fällt hier zweierlei besonders auf: Einmal sind es deutlich erkennbare Mitosen; dann aber ist es das Bindegewebe, welches sich hier mehr als in den anderen Präparaten ausbreitet. Was die Mitosen betrifft, so findet man oft zwei und drei in einem Gesichtsfeld. An anderen Stellen wieder muß man lange suchen, bis man überhaupt eine zu Gesicht bekommt.

Diese Feststellung der Mitosenbildung erscheint aus folgendem Grunde erwähnenswert. Kyrle, der sich mit der Frage der Mitosenbildung besonders befaßt hat, kommt auf Grund seiner Versuche und auf Grund eines eingehenden Literaturstudiums zu der Ansicht, daß normaliter die Vermehrung der Zwischenzellen auf dem Wege der Mitose erfolgt. Wenn er bei Röntgenschädigungen Mitosen nicht beobachten konnte, so glaubt er, komme das daher, daß durch die Bestrahlung das Zwischengewebe geschädigt sei. Tritt eine solche Schädigung aber nicht ein, wie er das beispielsweise durch Exstirpation eines Hodenstückchens erreichen konnte, so vermehrt sich das Zwischengewebe durch Mitose. Dieses von mir zuletzt beschriebene Präparat ist das einzige, in welchem ich Mitosen finden konnte. Das Tier, von dem es stammt, ist aber auch das einzige, welches so kleine tägliche Joddosen bekommen hat, und es erscheint möglich, daß hier eine relativ geringgradige Schädigung des Zwischengewebes vorlag, so daß noch eine Mitosenbildung möglich war.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist derselbe auf Kaffeebohngroße reduziert. Außerordentlich starke Wucherung des Fettgewebes in der Gegend des Nebenhodens. Im Nebenhoden befindet sich eine spärliche, gallertig-milchige

Flüssigkeit, welche vollkommen frei ist von irgendwelchen morphologischen Elementen. Bei der Durchschneidung des Hodens selbst finden wir eine vollkommen homogene, fast gallertig aussehende Schnittfläche, welche nichts mehr von der normalen Tubulusbildung erkennen läßt. Mikroskopisch finden wir wiederum hochgradige Verkleinerung der einzelnen Tubuli bis auf etwa $\frac{1}{5}$ der Norm, vollkommenes Zugrundegehen der samenbildenden Elemente, eine sehr große Zahl von Riesenzellen (Konfunktions- und amitotische Riesenzellen), Erfüllung des Kanälchenlumens mit jener schon beschriebenen homogenen, fädigen, wie geronnen aussehenden Masse, Verdickung der Kanälchengrundmembran, deren aufliegende Sertolische Zellen wiederum vollkommen normales Verhalten zeigen, starke Vermehrung des Zwischengewebes, wobei man aber, wie besonders betont sein mag, nirgends Spuren von Mitosen findet.

Versuch 24.

Kaninchen von 2880 g Gewicht bekommt vom 13. bis 25. X. insgesamt 25 ccm der oben beschriebenen Lugolschen Lösung. Reduktion des Körpergewichtes um 180 g, im übrigen normales Verhalten. Am 25. X. Exstirpation beider Hoden. Dieselben sind gegen die Norm wesentlich (etwa auf die Hälfte) reduziert. Im Nebenhoden wiederum jene schon erwähnte spärliche milchige Flüssigkeit, die vollkommen frei von morphologischen Elementen ist. Wiederum jene erwähnte Homogenisierung der Schnittflächen der Hoden. Diese ergeben mikroskopisch folgendes:

Verkleinerung der Kanälchen auf etwa $\frac{1}{3}$ der Norm; Zerstörung der samenbildenden Elemente, vor allem der Spermatiden und Spermatozyten; zahlreiche desquamierte Epithelien in den Lumina. Schädigungen der Spermatogonien vor allem am Kern, Riesenzellbildungen, leichte Verdickung der Kanälchengrundmembran bei normalem Verhalten der Sertolischen Zellen, mittelhochgradige Vermehrung des Zwischengewebes, welches frei von Mitosenbildung ist.

Versuch 25.

Kaninchen von 3480 g Gewicht bekommt vom 26. X. bis zum 16. XI. täglich 40 ccm einer 5%igen Jodkalilösung und vom 17. XI. ab täglich 50 ccm einer 10%igen Jodkalilösung. Am 25. XI. Ödeme an den Hoden, am 26. XI. liegt das Tier tot im Stalle. Im Nebenhodenausstrich zahlreiche gut erhaltene Samenfäden. Die mikroskopische Untersuchung der Hoden selbst ergibt folgendes:

Beim ersten Anblick haben wir den Eindruck intakter Hodenkanälchen vor uns. Nur in der äußersten Peripherie sehen wir einige Kanälchen, bei denen die Spermatiden zugrunde gegangen sind und wo das Kanälchenlumen mit zahlreichen fädigen sowie rundlichen, schattenhaften Elementen erfüllt ist. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Tubuli aber zeigt normales Verhalten. Das einzige, was wir vielleicht für pathologisch halten dürfen, ist die Anwesenheit jener erwähnten runden, schattenhaften Gebilde in einigen Kanälchen, sowie eine nicht sicher feststellbare Herabsetzung der Spermio-genese. Morphologisch sind aber pathologische Veränderungen an den Spermatiden nicht nachweisbar. Jene Veränderungen an einigen peripheren Kanälchen können wir aber nicht sicher der Jod-

kalizufuhr zuschreiben. Solche beobachtet man auch manchmal bei normalen Hoden. In unserem Falle müssen wir außerdem noch den Druck des Skrotalödems berücksichtigen, so daß wir keine Alteration durch Jodkali verzeichnen können.

Versuch 26.

Kaninchen von 3110 g Gewicht bekommt vom 11. X. bis zum 27. X. täglich 30 ccm einer 4%igen Jodkalilösung. Am 27. X. Exstirpation des linken Hodens. Im Nebenhoden zahlreiche äußerst lebhaft bewegliche Samenfäden. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt keinerlei Veränderungen gegen die Norm. Nur ganz unsicher kann man vielleicht zu dem Schluß kommen, daß die Spermiogenese ein wenig herabgesetzt sei.

Wenn wir die Veränderungen der Hoden, die sich unter der Behandlung mit den verschiedenen Jodpräparaten ergeben, zusammenfassend überschauen, und wenn wir uns ein Bild von der Entstehungsart der Zerstörungen machen wollen, dann bedarf es der Durchsicht sämtlicher Präparate, und wir müssen mit denen beginnen, wo die wenigst stark wirkenden Jodverbindungen leichteste Veränderungen hervorgerufen haben, bis wir zu denen kommen, wo durch die stark wirkenden Präparate es zu den schwersten Zerstörungen gekommen ist. So können wir uns etwa folgendes Bild machen:

Zuerst werden zweifellos die Spermatiden geschädigt. Wir sehen diese Schädigung zwar nicht an dem morphologischen Charakter derselben zum Ausdruck kommen, sondern wir müssen dies daraus schließen, daß wir bei ihnen schon frühzeitig jede Spermienbildung vermissen, zu Zeiten, wo wir in den Spermatocyten und vor allem in den Spermatogonien noch zahlreiche Kernteilungsfiguren finden. So haben wir als Anfangserscheinung eine Vermehrung der ruhenden Samenkanälchen. Recht bald aber finden wir auch schon morphologische Veränderungen an den Spermatiden. Das Protoplasma derselben sieht jetzt wie gequollen aus, und stellenweise sieht man in ihnen kleinere und größere Hohlräume. Es entsteht ein Bild, welches an die von Herxheimer und Hoffmann¹⁾ beschriebene vakuoläre Zerklüftung erinnert. Recht bald folgen diesen protoplasmatischen Veränderungen auch Veränderungen am Kern. Hier finden wir manchmal in einem Kanälchen die verschiedensten Grade der Pyknose Karyorhexis und Karyolysis. Dann wird der Kern immer mehr amorph, und schließlich sehen wir kernlose, schattenhafte, blaßrosarot gefärbte Scheibchen, welche in das Innere des Kanälchens abgestoßen

---

1) Herxheimer und Hoffmann, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 36

werden. Zu dieser Zeit ist die Lebenskraft der Spermatocyten noch in keiner Weise alteriert. Wir sehen dieselben noch zahlreich in Mitosenbildung begriffen, und dieser Erscheinung entspricht auch die massenhafte Desquamation der Spermatiden, welche immer wieder neu aus den noch gut erhaltenen Spermatocyten entstehen. In einigen Kanälchen sind aber in dieser Zeit die Veränderungen insofern etwas anders, als der Zellverband ganz allgemein ein wenig gelockert zu sein scheint, wobei aber die einzelnen Zellen nur geringgradige Veränderungen zeigen. Die vor der Jodbehandlung oder vor dem Eintreten der Jodwirkung bereits gebildeten Spermatozoen haben in diesem Augenblick noch nichts von ihrem Aussehen eingebüßt. So kommt es, daß wir dieselben oft in einem Kreis dicht nebeneinander stehend liegen sehen, wo sie gewissermaßen getrennt sind von den noch gut erhaltenen Parallelkreisen der Spermatocyten. Zentral und peripher von dem Spermatocytenkreise sehen wir überall die zahlreich desquamierten, schattenhaften Epithelien. In anderen Fällen (und es scheinen das die Fälle zu sein, wo die Schädigung direkt stärker eingesetzt hat), wo also auch die Spermatocyten frühzeitig geschädigt werden, scheint es nicht zu einer derartig hochgradigen Epitheldesquamation zu kommen (wohl aus dem Grunde, weil die geschädigten Spermatocyten keine Spermatiden mehr bilden), und wir sehen jetzt aus den geschädigten Spermatiden zahlreiche Riesenzellen entstehen, über die im einzelnen folgendes zu bemerken ist:

Die geschädigten Zellen (Spermatiden) rücken ganz in derselben Weise, wie das Kyrle so anschaulich bei Röntgenschädigungen der Hoden dargestellt hat, stellenweise zu kleinen Gruppen zusammen. Dann vereinigen sie sich, und je nach der Entfernung der einzelnen Zellen konfluieren zwei, drei oder auch noch weit mehr Zellen. Diesen Konfluenzprozeß kann man, wenn man sich die Mühe nimmt, eine große Anzahl von Präparaten zu untersuchen, bis ins einzelste verfolgen. Man findet Zellen, wo sich die Protoplasmaleiber eben erst berühren; dann findet man Zellen, wo nur noch eine oder mehrere Einkerbungen die vollzogene Konfluenz erkennen lassen. Endlich ist der Zusammenfluß vollzogen. Man sieht eine einzige große, fast ganz runde Protoplasmfigur, in der wir die Kerne zunächst an den Stellen sehen, wo sie vor der Konfluktion gestanden haben. Wir finden Zellen, wo die Kerne fast alle peripherwärts stehen; wir finden aber auch Zellen, wo die einen peripher, die andern zentral liegen. Sicher ist jedoch, daß allmählich die Zellen immer mehr in die Mitte rücken, wo sie nunmehr sehr bald verschmelzen. Jetzt

sehen wir eine große Zelle mit gut erhaltenem Protoplasmaleib und anscheinend normalem zentralen Kern. Gar bald aber sehen wir regressiv Metamorphoseveränderungen sowohl am Protoplasma wie am Kern. Der Kern weist alle Zeichen eines Rückbildungsprozesses auf. Wiederum sehen wir Pyknose, Karyorhexis und Karyolysis. Endlich sehen wir einen strukturlosen Chromatinklumpen vor uns. Zu dieser Zeit sind nun aber auch die Veränderungen am Protoplasma immer deutlicher geworden. Es scheint, als ob sich die Zelleiber immer mehr verkleinern, bis wir sie überhaupt nicht mehr erkennen können. So liegt denn der verklumpte Kern nackt im Kanälchenlumen, und wir können in manchen Fällen aus seiner Lage noch einigermaßen sicher schließen, daß er durch ein Konfluieren geschädigter Spermatiden entstanden ist. Dieser Kernrest sieht jetzt dunkelblauschwarz aus, und wir sehen manchmal in einem einzigen Hodenkanälchen fünf und noch weit mehr derartige Gebilde, welche an gefärbten Kalk erinnernde Bilder geben.

Inzwischen geht der Zerstörungsprozeß am Hoden immer weiter. Gar bald lassen auch die Spermatocyten regressiv Metamorphose erkennen, und ganz in derselben Weise, wie wir es oben bei den Spermatiden sahen, finden wir auch hier nacheinander protoplasmatische Aufquellung mit vakuolärer Zerklüftung, regressiv Metamorphose des Kerns und Bildung von Riesenzellen. Nunmehr ist es schon schwieriger geworden, einer Riesenzelle anzusehen, ob sie aus Spermatiden oder Spermatocyten hervorgegangen ist. Nur die Lagerung weist uns hier machmal den Weg. Gerade bei den Spermatocyten aber erscheint noch eines erwähnenswert. Wenn dasselbe auch bei den Spermatiden und den Spermatogonien zur Beachtung gekommen ist, so glaube ich doch, daß gerade bei den Spermatocyten Riesenzellbildungen vorkommen, welche in ganz anderer Weise entstehen als wir es soeben ausführlich besprochen haben. Hier scheint es sich um amitotische Riesenzellen zu handeln.

Ist so der Zerstörungsprozeß immer weiter gegangen, so sehen wir auch die gleichen Veränderungen an den Spermatogonien. Wir finden dann Harnkanälchen, wo wir überhaupt keine wohl erhaltenen samenbildenden Zellen mehr antreffen. Nur hin und wieder sehen wir Zellen, welche wir wenigstens noch einigermaßen als Spermatogonien oder als Spermatocyten erkennen können. Zahlreich sehen wir aber in allen möglichen Lagen Reste zugrunde gegangener Zellkerne, und so finden wir, nachdem auch die Spermatogonien längst zugrunde gegangen, nur mehr eine schleimige, fädige Masse im Innern des Kanälchens liegen, zwischen der jene erwähnten Zellreste liegen.

Wenn wir auch annehmen, daß auf demselben Wege wie die gebildeten Samenfäden so auch die zugrunde gegangenen Zellen fortgeschafft werden (wir werden auf diesen Fortschaffungsprozeß weiter unten noch zu sprechen kommen), so scheint es doch sicher, daß auch Auflösungsprozesse im Innern der einzelnen Kanälchen bestehen. Gerade die erwähnte fädige, schwach färbbare Substanz scheint hierfür zu sprechen.

Infolge der völligen Zerstörung der samenbildenden Zellen ist das Kanälchen inzwischen wesentlich kleiner geworden, als es ursprünglich war. Wir finden manchmal Durchmesser, die unter $\frac{1}{5}$ der Norm liegen, und wenn wir jetzt die Kanälchengrundmembran genauer betrachten, so finden wir dementsprechend auch Veränderungen an dieser. Einmal ist dieselbe an einzelnen Stellen nicht mehr so straff gespannt, wie es ursprünglich der Fall war. An einigen Stellen sehen wir eine deutliche Ausladung oder gar Fältelung derselben. Es scheint, als ob sie zu weit wäre, den Inhalt des Kanälchens noch straff umfassen zu können. Der Epithelbesatz der Grundmembran, die Sertolischen Zellen, haben aber an dem Zerstörungsprozeß in keiner Weise teilgenommen. Ganz regelmäßig, die eine neben der andern, sitzen sie pallisadenartig auf der Basalmembran, und, wie hier im Gegensatz zu den bei Röntgenschädigungen beobachteten Veränderungen betont werden mag, konnten wir weder eine Wucherung derselben im Sinne Kyrle's, noch eine Ersatzwucherung im Sinne Herxheimers und Hoffmanns beobachten. Weiterhin aber ist erwähnenswert eine Verdickung der Basalmembran, vor allem an den Stellen, wo drei oder mehr Kanälchen zusammenstoßen und wo in dem entstehenden Raum in der gleich zu beschreibenden Weise die Zwischenzellen sich vermehrt haben. Diese umspinnen die einzelnen Kanälchen immer mehr, während in den oben beschriebenen Lücken nunmehr große Zellagen vorhanden sind. Je weiter aber der Prozeß fortschreitet, desto häufiger findet man bei genauestem Durchmustern der Präparate feinste und auch etwas stärkere Bindegewebsfasern. Es ist offenbar, daß sich diese entsprechend dem Zugrundegehen des Parenchyms immer mehr ausbilden.

Was den Vermehrungsmodus der Zwischenzellen betrifft, so scheint nach Jodbehandlung die amitotische Neubildung die Regel zu sein; ganz vereinzelt jedoch wurden auch Mitosen beobachtet, und zwar gerade in dem Falle, wo geringe Jodmengen zur Anwendung gekommen waren. In Berücksichtigung der oben schon erwähnten Befunde Kyrle's nehmen wir also mit diesem Autor, sowie mit

Herxheimer und Hoffmann, Fr. Reinke¹⁾ und Maximow²⁾ und im Gegensatz zu v. Bardeleben³⁾ und v. Lenhossék⁴⁾, sowie v. Hansemann⁵⁾ an, daß normaliter sich die Zwischenzellen mitotisch vermehren, daß aber infolge der Schädigung der Zellen sowohl bei Röntgen- wie bei Jodschädigungen höheren Grades eine amitotische Vermehrung erfolgt.

Wie schon oben bei der Schilderung der einzelnen Präparate erwähnt, hat man in einer großen Anzahl der Fälle den Eindruck, als ob die peripheren Kanälchen im Hoden zuerst von der Schädigung betroffen würden. Es ist dies um so auffallender, als wir dasselbe bei Röntgenschädigungen, wo es eigentlich mit Recht zu erwarten wäre, nicht finden, wogegen wir bei Jodschädigungen so gar keine plausible Erklärung dafür finden. Es fehlt jeder Anhaltspunkt, die Gefäßversorgung des Hodens hier ätiologisch eine Rolle spielen zu lassen. Es mag hier aber erwähnt werden, daß ich häufiger auch bei ganz normalen Hoden den Eindruck hatte, als ob hin und wieder das eine oder das andere ganz peripher stehende Kanälchen leichte regressive Veränderungen zeigt; aber es ist selbstverständlich, daß diese Veränderungen auch nicht annähernd an die leichtesten Jodschädigungen heranreichen. Ähnlich aber wie bei Röntgenschädigungen kann man auch bei Jodschädigungen beobachten, wie verschieden resistent sowohl die einzelnen Kanälchen im Hoden als auch die verschiedenen Hoden bei den einzelnen Versuchstieren sich zeigen. Häufiger konnte beobachtet werden, daß bei gleich schweren Tieren der Hoden auf stärkere Jodzufuhr hin sich weniger beschädigt zeigte, als bei anderen Tieren nach geringerer Jodzufuhr.

Über die Veränderungen des Nebenhodeninhalts können wir uns kurz fassen. Anfangs, zu einer Zeit, wo wir an den Spermatiden und Spermatoocyten schon wesentliche Zerstörungen beobachteten, fanden wir im Nebenhodenausstrich noch vollkommen normale, lebhaft bewegliche Samenfäden. Mit dem Fortschreiten des Zerstörungsprozesses im Hoden wird die Zahl der beweglichen Samenfäden immer kleiner und wird ihre Bewegung selbst immer geringer. Schließlich sieht man nur noch vereinzelte Samenfäden. Einige Male, vor allem bei den Fällen, wo die Jodwirkung eine ganz langsame war, konnte

---

1) Reinke, Fr., Arch. f. mikroskop. Anatomie 1896, 47.

2) Maximow, a. a. O.

3) v. Bardeleben, Arch. f. Anatomie und Phys. (anat. Abtlg.) Supplementband 1897.

4) v. Lenhossék, Arch. f. Anat. u. Physiol., (anat. Abtlg.) 1897.

5) v. Hansemann, Virchows Archiv 1895, Bd. 142.

das Auftreten einköpfiger, aber zwei- oder vierfach geschwänzter Samenfäden, welche ziemlich träge beweglich waren, beobachtet werden. Sind nun die Samenfäden ganz verschwunden, so findet man lediglich eine spärliche, milchige, manchmal etwas zähe Flüssigkeit, in der man aus dem Hoden hierher transportierte desquamiierte Epithelien und die blauschwarzen Reste verklumpter Riesenzellkerne deutlich erkennen kann.

Bei der Ähnlichkeit, die der beschriebene Zerstörungsprozeß bei oberflächlichem Aussehen schon mit dem von Albers-Schönberg¹⁾, Herxheimer und Hoffmann²⁾, Simmonds³⁾ und Kyrle⁴⁾ beschriebenen, durch Röntgenschädigungen hervorgerufenen, sowie mit dem jüngst von Simmonds⁵⁾ nach Mesothoriumbehandlung beobachteten hat, lohnt es sich, kurz die Unterschiede zwischen beiden zu betonen. Zunächst sehen wir da, daß bei der Jodschädigung jene Karenzzeit, wie wir sie bei Röntgenschädigungen beobachten, fehlt. Je nach der Art und Menge des Jodpräparats finden wir schon nach 3 oder 5 Tagen beträchtliche Zerstörungen. Aber es scheint anfänglich der Zerstörungsprozeß langsam fortzuschreiten, worauf er dann plötzlich ganz schwere Grade erreicht. Diese Art des Fortschreitens macht es besonders schwierig, den Prozeß gradatim zu verfolgen. Ferner ist im Unterschied zu den Röntgenschädigungen der schon häufiger betonte Beginn in den peripher gelegenen Hodenkanälchen hervorzuheben. Endlich aber sind im Gegensatz zu den Röntgenschädigungen die Sertolizellen intakt und frei von jeder Wucherung. Wir sehen also, daß keine prinzipiellen Unterschiede bestehen bezüglich des Zerstörungsprozesses. Wenn wir uns fragen, ob Jod oder Bestrahlung stärker zerstörend wirkt, so müssen wir bei der Inkommensurabilität beider Schädigungsarten eine Entscheidung ablehnen.

Wie entsprechen nun diese histologischen Veränderungen an den Hoden den Ergebnissen der Deckungsversuche?

Eine vollkommene Übereinstimmung besteht zwischen den Hodenveränderungen und den Deckungsergebnissen nach der Verabreichung von Peptonum jodatum, Natrium jodoalbuminatum, Lugolscher Lösung und Jodvasogen. Die Zerstörung der samenbildenden Zellen erklärt ohne weiteres die Deckungsfähigkeit und macht ohne weiteres die

---

1) Albers-Schönberg, Münchn. med. Wochenschr. 1903, Nr. 43.

2) Herxheimer und Hoffmann, a. a. O.

3) Simmonds, Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen Bd. 14.

4) Kyrle, a. a. O.

5) Simmonds, Sitzungsber. d. Ärztl. Vereins in Hamburg. 14. Okt. 1913.

lange Dauer der Sterilität erklärlich. Etwas schwieriger erscheint die Erklärung nach Verabreichung von Jodkali. Bei der Seltenheit, mit der bei der von uns getroffenen Versuchsanordnung ein Koitus nicht von einer Gravidität gefolgt ist, erscheint es unzweifelhaft, daß auch das Jodkali in einer größeren Anzahl von Fällen Sterilität erzeugt hat. Das ist bemerkenswert, weil wir in Nebenhodenausstrichen von mit Jodkali behandelten Tieren stets bewegliche Samenfäden fanden. So bleibt nur der eine Schluß übrig, daß trotz des unveränderten Aussehens und trotz ihrer Beweglichkeit die Samenfäden eine funktionelle Veränderung erfahren haben müssen, und wir müssen die verschiedene Resistenz der einzelnen Kaninchenhoden für den verschiedenen Ausfall der Jodkalideckungsversuche verantwortlich machen.

Es entsteht nun die Frage nach der Wirkung der verschiedenen Jodpräparate. Anfangs war, wie schon erwähnt, der Bindung des Jods an Eiweiß eine spezifische Wirkung zugeschrieben worden. Dann aber zeigten die Ergebnisse der mit Lugolscher Lösung und Jodvasogen einerseits und mit den verschiedensten Jodalkalien und anderen Jodeiweißverbindungen andererseits angestellten Versuche, daß von einer spezifischen Wirkung bestimmter Jodeiweißverbindungen nicht die Rede sein kann. Was die Wirkungsweise des Jods anbetrifft, so bin ich augenblicklich mit dahinzielenden Versuchen beschäftigt. Wenn diese auch noch nicht zum Abschluß gelangt sind, so glaube ich dennoch, schon jetzt folgendes sagen zu können: Es wirkt nur das molekulare Jod. Zunächst macht dies ohne weiteres erklärlich, weshalb die Lugolsche Lösung und das Jodvasogen so stark wirken und auch, weshalb das Peptonum jodatum eine fast gleich starke Wirkung hat. Denn wir wissen, daß das letztere Präparat sich dadurch auszeichnet, daß das Jod außerordentlich locker an das Pepton gebunden ist. Bei der Einverleibung von Pept. jod. müssen wir also annehmen, daß das Jod allmählich abgespalten wird und so allmählich zur Wirkung gelangt. So kommt es, daß man bei Pept. jod. mit viel höheren Dosen arbeiten kann als mit reiner Lugolscher Lösung, welche außerordentlich schnell resorbiert wird. Ich habe versucht, diese Resorptionsschnelligkeit der Lugolschen Lösung herabzusetzen durch Zusatz verschiedener Mucilaginosa. So konnte man viel höhere Dosen anwenden, als mit einer gleich konzentrierten gewöhnlichen Lugolschen Lösung, eben weil das Jod so nur ganz allmählich zur Wirkung gelangte. Ebenso scheint mir der Vorgang bei der Verabreichung des Jodipins zu sein. Wenn wir die

Wirkung auf den Hoden als Maßstab nehmen, so wird offenbar ganz außerordentlich allmählich und ganz sicher auch nur zum kleinen Teil freies Jod abgespalten.

Was die Jodalkalien anlangt, so mag hier daran erinnert sein, daß nach Verabreichung von Jodkali das Freiwerden von Jod im Blut und Gewebe auch nicht annähernd bewiesen ist. Schon nach den oben mitgeteilten Versuchen muß man annehmen, daß bei Gebrauch von Jodkali das Metalloid nicht frei wird. Aber wir werden in Kürze, wie gesagt, auf diese Frage noch zurückkommen. Die Annahme entspricht ja vollkommen den bisherigen klinischen Erfahrungen, die niemals, selbst nach jahrelangem Gebrauch von Jodkali, Hodenveränderungen festgestellt haben. Nur bei ganz alten Autoren soll man die Angabe finden, daß bei Jodkalimedikation neben Veränderungen an der hypertrophischen Schilddrüse auch solche der Brustdrüsen und der Hoden auftreten. Aber wie auch wir nach Verabreichung des Jodmetalls niemals Hodenveränderungen beobachten konnten, so haben auch jene früheren Autoren bei sämtlichen neueren Forschern, die sich mit der Nachprüfung befaßten, niemals Glauben gefunden. So gehört beispielsweise nach Liebreich und Langgaard das Schwinden der Hoden nach Jodgebrauch in das Gebiet der Fabel und wir finden häufig genug betont, daß nach Jodkaligebrauch keine Abnahme der Zeugungsfähigkeit zu befürchten sei. Dennoch erscheint die Beobachtung jener älteren Autoren merkwürdig und vielleicht finden wir für sie in folgendem eine Erklärung. Einmal kann man daran denken, daß es sich um Männer handelte, die wegen einer Struma mit Jodkali behandelt wurden und daß die Hodenveränderungen aus einem entstandenen Hyperthyreoidismus resultierten (es ist wohl kein Zufall, daß jene Berichte aus Kropfgegenden stammen sollen), dann aber waren bekanntlich in früheren Zeiten Jodide manchmal durch Jodate verunreinigt, aus denen dann im Körper unter Kohlensäureeinfluß Jodsäure und Jodwasserstoffsäure entstanden, die ihrerseits in Wasser und freies Jod zerfielen. Interessant auch wäre es, festzustellen, ob die in Italien gebräuchliche Verabreichung von intravenöser und intraglutäaler Injektion von Lugolscher Lösung bei Tuberkulösen (Durante) nicht ähnliche Hodenveränderungen im Gefolge hat, wie wir sie bei unseren Versuchstieren beobachten konnten, und ob andererseits diese Art der Medikation nicht ganz andere Wirkungen aufweist, als wir sie bei der heute viel allgemeiner gebräuchlichen Jodzufuhr beobachten können.

Erklärungen zu den Abbildungen.

- Abbildung 1. (Vergrößerung 1:130; Leitz Obj. 4, Okul. III.) Normaler Kaninchenhoden.
- Abbildung 2. (Vergrößerung 1:130; Leitz Obj. 4, Okul. III.) Kaninchenhoden nach zehntägiger subkutaner Behandlung mit Lugolscher Lösung (im ganzen 1,0 Jod. pur.). Man sieht die enorme Verkleinerung der einzelnen Kanälchen und das völlige Fehlen der samenbildenden Zellen. In manchen Tubulis zahlreiche Riesenzellen. Bedeutende Vermehrung der Zwischenzellen.
- Abbildung 3. (Vergrößerung 1:160; Obj. 4, Okul. I.) Kaninchenhoden nach sechstägiger Behandlung mit Peptonum jodatum (im ganzen 1,9 g Jod). Man sieht den Zerstörungsprozeß an den samenbildenden Zellen, von denen die Spermatiden vollkommen verschwunden sind. Riesenzellbildung im Kanälchenlumen. Beginnende Vermehrung der Zwischenzellen.
- Abbildung 4. (Vergrößerung 1:235; Leitz Obj. 6, Okul. I.) Kaninchenhoden nach zehntägiger Behandlung mit Jodvasogen (im ganzen 1,6 g Jod). Neben fast völliger Vernichtung der samenbildenden Zellen fallen wieder Riesenzellbildungen auf. Stellenweise erkennt man noch deren Konfluenz aus der Zahl der Kerne. Neben Vermehrung der Interstitialzellen hier beginnende Wucherung des Zwischenbindegewebes selbst. Oben eine strotzend gefüllte Kapillare zwischen Bindegewebsfasern.
-