

(Aus dem Laboratorium der allgemeinen Biologie und aus dem Institut der normalen Histologie der Universität Smolensk.)

Über Beziehungen zwischen Pankreas und Geschlechtsdrüsen.

Von

R. Belkin, I. Michalowsky und L. Falin.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. September 1930.)

Inhalt.

- I. Einleitung.
- II. Versuche mit der Pankreasexstirpation und mit der Glucosaeinführung.
- III. Insulinversuche.
- IV. Ergebnisse.
- V. Schrifttum.

I. Einleitung.

Die Frage über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Pankreas und Geschlechtsdrüsen ist zur Zeit noch wenig untersucht. Indessen kommt eine Ausführung dieser Beziehungen sowohl praktisch wie auch theoretisch große Bedeutung zu. Die betreffenden Schrifttumangaben sind nicht reich genug, um über die Art der Beziehungen ein Urteil zu gestalten.

Schon im vorigen Jahrhundert lenkten Kliniker ihre Aufmerksamkeit auf verschiedene funktionelle Geschlechtsdrüsenstörungen bei der Zuckerkrankheit. So schrieb der Akademiker *Paschutin*, daß die an Zuckerkrankheit leidenden Männer Impotentia coeundi et generandi aufwiesen, welche, seiner Ansicht nach, meistens durchs Befallensein der betreffenden Teile des Nervenapparates, teils aber durch den Atrophiezustand der Samendrüsen bedingt wäre. Hinsichtlich der Frauen meint er, daß, wenn auch die Menstruation noch lange regelmäßig bestehen bleibt, der Geschlechtstrieb doch geschwächt würde. Bei einer stark ausgesprochenen Zuckerkrankheit werden die Frauen sehr selten schwanger. *Lecorché* betont, daß die an Zuckerkrankheit leidenden Frauen oft Amenorrhoea und Dysmenorrhoea aufweisen (1885). *Parisot* beobachtete unter den 25 Diabetesfällen 16 Männer mit Geschlechtsschwäche.

Seegen (1893) kam zu dem Schluß, daß auf der Höhe der Zuckerkrankheit Amenorrhoea wohl auftreten könne, aber nur selten vorkomme. Er sah sehr schwere zuweilen tödliche Diabetesfälle, wo seitens der Menstruation keine Störungen beobachtet wurden. Auch *Loeb* (1881) hielt die Zuckerkrankheit nicht für unmittelbar, sondern für mittelbare Ursache der Menstruationstörungen. Er meint, daß bei der Häufigkeit der weiblichen Geschlechterkrankungen nicht zu wundern

sei, daß dadurch eine Zuckerkrankheit entstehen könne. *Seitz* (1913) kam auf Grund der von *Frerichs*, *Lecorché* und *Noorden* gemachten Statistik (427 Fälle) zu dem Ergebnis, daß die am Diabetes kranken Frauen nur in 5% schwanger werden. *Offergeld* sammelte 1909 aus dem Schrifttum 60 Geburtsfälle bei Diabetikerinnen, berichtet aber nicht über die Gesamtzahl der von ihm untersuchten Kranken.

Bei der Besprechung dieser Angaben ist zu berücksichtigen, daß nach einigen, allerdings älteren Statistiken (*Gräfe* 1897) 69,4% Diabetesfälle auf das 5., 6., und 7. Jahrzehnt des Frauenlebens fällt, höchstens (33%) auf das 5., d. h. auf die postklimakterische Periode. *Skrobansky* gibt die Statistik von *Lecorché* an, nach welcher in 61,4% der Fälle Zuckerkrankheit nach dem Auftreten des Klimakteriums auftrat. Davon zeugen auch die Angaben von *Kleinwächter* — 63,6% (1898).

Man muß anmerken, daß die Beobachtungen der älteren Forscher über die funktionellen Geschlechtsstörungen bei der Zuckerkrankheit noch auf die Zeit zurückgeführt werden müssen, wo von einer Insulinanwendung nicht zu reden war. Mit anderen Worten, die Insuffizienz der Geschlechtsdrüsen entwickelte sich in diesen Diabetesfällen als eine natürliche Folge der Krankheit, ohne daß das klinische Bild unter der Insulinbehandlung eine Veränderung erlitten hätte. Seit der Insulinentdeckung sind 8 Jahre verstrichen, im Verlaufe dieser Zeit aber konnten wir nicht in dem uns zugänglichen Schrifttum irgendwelche Hinweise auf den Charakter der bei der Zuckerkrankheit auftretenden Geschlechtsstörungen finden, vermochten auch nicht festzustellen, ob die Insulinbehandlung eine Herstellung der Geschlechtsfunktionen ermögliche. Hier bietet sich noch eine große Forschungsarbeit für weitere Beobachtungen.

Die angeführten klinischen Angaben, die meistens einen zufälligen Charakter tragen und nicht selten widersprechend sind, erlauben uns nicht irgendeinen bestimmten Zusammenhang zwischen der Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse und dem Zustande der Geschlechtsdrüsen festzustellen. Sie sind aber von großer Bedeutung, soweit sie unsere Aufmerksamkeit auf die Untersuchung dieses Problems lenkten. Aber auch auf diesem Gebiete ist nicht viel geleistet. Das uns zugängliche Schrifttum ist an Tierarbeiten sehr arm, so daß die Frage über die Beziehungen zwischen Pankreas und Geschlechtsdrüsen noch nicht völlig klar beleuchtet werden kann. Man kann nur Beobachtungen von *Kraus* erwähnen, der bei den Katzenmännchen und -weibchen eine Atrophie der Geschlechtsdrüsen beobachtete, welche in einzelnen Fällen nach der Pankreasherausnahme auftrat. Es ist bemerkenswert, daß die Unterleistung der Geschlechtsdrüsen oder deren Entfernung ihrerseits bestimmte Veränderungen in dem Inselapparat der Bauchspeicheldrüse hervorruft. So haben z. B. *Rebaudi*, *Kanewsky*, *Parhon* und *Goldstein*, in letzter Zeit auch *Champy*, *Kritsch* und *Lombart* eine starke Hyperplasie der *Langerhansschen* Inseln nach der Tierkastration, besonders bei den jungen Tieren, nachgewiesen.

II. Versuche mit Pankreasextirpation und mit Glucoseeinführung.

A. Material und Methode.

Nach einer Reihe von an Meerschweinchen, Hunden und Hähnen angestellten Vorversuchen mit Pankreasextirpation, wählten wir letztere als Untersuchungsmaterial. Die Bauchspeicheldrüse der Meerschweinchen besteht wie überhaupt bei allen Nagetieren aus dünnen Blättchen und Sprössen, die über das ganze Gekröse verbreitet, schwer zu entfernen sind. Hähne bieten in dieser Hinsicht ein viel

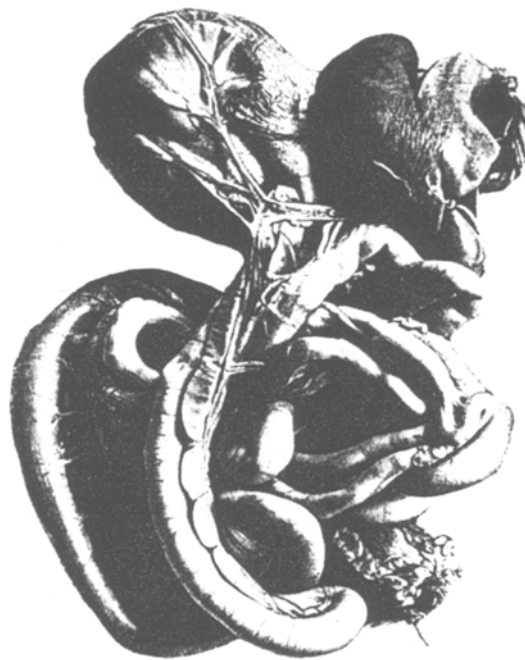


Abb. 1. Die Bauchspeicheldrüse eines normalen Hahnes (anatomisches Präparat) des Hahneingeweides).

geeigneteres Material dar. Sie besitzen eine gut ausgebildete, aus 4 kräftigen Strängen bestehende, reich mit Gefäßen versehene Bauchspeicheldrüse, welche zwischen den beiden Gliedern des Zwölffingerdarmes eingeschlossen liegt (Abb. 1).

Die Entfernung des Pankreas ist infolge besonderer Topographie ohne einhergehende Resektion des größten Teiles des Duodenums unmöglich. Dasselbe läßt sich übrigens auch von dem Pankreas der anderen Tiere sagen. Alle Forscher, die Bauchspeicheldrüseherausnahme vornahmen, mußten daher gleichzeitig auch einen Teil des Zwölffingerdarms entfernen. Während der Operation wird der Hahn auf die linke Seite gelegt. Die rechte Hälfte seines Körpers, begrenzt hinten vom Kreuz- und vorn vom Brustbein, wird entfedert. Der Schnitt beginnt nicht dicht am unteren Rande des Brustbeines, sondern weicht etwas davon ab und zieht auf der Seitenfläche nach oben bis zur letzten Rippe, Nach der Unterbindung der unter der Haut befindlichen Gefäße wird ein Muskelschnitt gemacht. In einigen

Fällen resezierten wir dabei kleine Stücke der zwei letzten Rippen an der Stelle deren Befestigung an dem Knorpelteil des Brustbeines. Danach folgt der Bauchfellschnitt. In die gebildete Öffnung wird die ganze Duodenumschlinge samt dem Pankreas eingezogen. Die längs der Bauchspeicheldrüse ziehenden großen Gefäße (Venen und Arterien) werden 2mal unterbunden, dabei möglichst niedrig am Pankreasköpfchen. Die hier gewöhnlich stattfindende Seitenanastomose wird auch



Abb. 2. Präparat aus dem Eingeweide des operierten Hahnes 8 (Pankreas exstirpiert mit dem Duodenum).

samt den Gefäßen des Gekröses unterbunden. Unterbindung auf den Duct. pancreaticus. Diese diente immer als Erkennungspunkt auf dessen Niveau die nachfolgende Duodenumresektion stattfand. Die Gefäße werden zwischen den Unterbindungsstellen durchgeschnitten, eine Anastomose auf den Zwölffingerdarm und zwar „Ende zu Ende“. Die mit dem Duodenum nicht mitentfernten Pankreasreste werden unterbunden und abgeschnitten. Haut- und Muskelnähte.

Die Hähne erhielten am ersten Operationstag nur Wasser mit Sodazusatz. Am 2. Tag bekamen sie Milch mit Soda und am 3. Milchbrei. Am 4. und 5. Operationstag wurden die Hähne auf die gewöhnliche Nahrung überführt (Korn usw.).

B. Beschreibung der Versuche.

Im ganzen wurden 12 Hähne operiert, von denen ein Teil an Bauchfellentzündung zugrunde ging, so daß wir für die Ergebnisse nur über

4 Hähne verfügten, die bei der Sektion keine Peritonitisfolgen aufwiesen (Abb. 2).

Als Beispiel geben wir 3 Versuchsniederschriften an.

Niederschrift 1. *Hahn 8. Gewicht vor der Operation 1816 g.*

Datum	Operation und Beobachtungen	Blut-zucker-menge	Anmerkungen
31. 3. 30	<i>Operation.</i>		
1. 4. 30	Der Zustand gut genug, trinkt Wasser.	0,385%	
2. 4. 30	Desgl.	0,385%	
3. 4. 30	Der Zustand verschlechterte sich, in der Nacht traten Erscheinungen von Darm- undurchlässigkeit auf; Magenspülungen, worauf eine sichtbare Besserung.		
4. 4. 30	Zustand ziemlich gut.	0,385%	Beim Sieden auf dem Wasserbad (15 Min.) wurden die beim Hahn 8 genommenen Untersuchungsproben völlig entfärbt, wie auch in den ersten 3 Tagen. Der nachfolgende Zusatz von 1% Stärkelösung ergab keine Probefärbung auf diesem Grund, die Zuckermenge = > 0,385%.
5. 4. 30	Der Zustand gut genug, frißt nicht viel.	> 0,385%	
6. 4. 30		0,385%	
7. 4. 30	Gute Freßlust. Der Kamm sehr blaß. Ebenso blasses Blut von gelblichroter Farbe.	0,323%	
8. 4. 30	Trinkt sehr viel. Nicht munter. Um 1 Uhr 30 Min. verendete er. Gewicht 918 g. Der Hahn verlor im Laufe von 9 Versuchstagen 49,9% seines Anfangsgewichtes.		<i>Sektionsergebnisse:</i> Keine Peritonitisfolgen. Keine Verwachsungen auf der ganzen Darmausdehnung. Deutlich sichtbare Darmnähte an der Anastomosestelle. Pankreasreste nicht nachgewiesen. Volle Durchlässigkeit des Darmrohres. Hodengewicht: 1,86 u. 2,10 g.

Der Dauer nach wurden die Versuche folgenderweise eingeteilt: Den Hahn 4 töteten wir am 8. Operationstag, der Hahn 8 ging am 9. Operationstag zugrunde, Hahn 9 kam am 13. Operationstag um und der Hahn 3 lebte nach der Operation noch 15 Tage. Wie aus den Niederschriften ersichtlich, wiesen viele von ihnen typische Diabeteszeichen nach der Operation auf: erhöhter Blutzuckergehalt, erhöhte Freßlust und Durst. Daneben nahmen die Hähne trotz ihrer Freßsucht stark

an Gewicht ab. Es gelang also ein echtes Bild des Tierdiabetes hervorzurufen. Als wichtigstes Zeichen, welches den Zustand des Kohlenhydratstoffwechsels zu verfolgen erlaubte, diente der Blutzuckerstand.

Niederschrift 2. Hahn 9. Gewicht vor der Operation 2019 g.

Datum	Operation und Beobachtungen	Blutzuckermenge	Anmerkungen
31. 3. 30	Operation.		
1. 4. 30	Zustand befriedigend.	0,200%	
2. 4. 30		0,154%	
3. 4. 30	Frißt mäßig.	0,142%	
4. 4. 30	Frißt gut.	0,211%	
5. 4. 30	Hahn sieht sehr abgemagert aus, große Freßlust.	0,207%	
6. 4. 30	Große Freßlust.	0,202%	
7. 4. 30	Große Freßlust.	0,198%	
8. 4. 30	Gute Freßlust.	0,181%	
9. 4. 30	Gute Freßlust.	0,192%	
10. 4. 30	Der Hahn hatte alle diese Tage sehr starke Freßlust, bewegt sich munter im Käfig, sucht Korn aus. Den Weibchen gegenüber kein Interesse. Starke Abmagerung.		
11. 4. 30	Gewicht des Hahnes 1346 g	0,203%	
12. 4. 30	Gegen Abend wird der Hahn etwas schlaff, um 2 Uhr nachts legt er sich und steht nicht mehr auf.		
13. 4. 30	In der Nacht geht er ein (nach 12 $\frac{1}{2}$ Tagen). Gewicht 1413 g, d. h. er nahm in den letzten 2 Tagen 67 g zu.		Sektionsergebnisse: Kleine Verwachsungen an der Stelle der Anastomose, das übrige Darmrohr ist ganz frei von Verwachsungen, normal. Volle Durchlässigkeit des Darmrohres. In der grünfarbigen Kloake Kot. Hodengewicht: 2,70 und 2,35 g.

Es muß bemerkt werden, daß Vögel, besonders die Hähne, eine höhere Blutzuckermenge aufweisen als Säugetiere. Wir untersuchten das Blut auf Zuckergehalt bei 24 normalen Hähnen, und die Blutzuckermenge wurde nach der Methode von *Hadehorn-Jensen* bestimmt. Wir nahmen immer 2 Blutproben und berechneten dann den mittleren Wert. Das Blut wurde auf nüchternen Magen genommen. Die Blutzuckergrenzen schwankten zwischen 0,143% und 0,184%. Der mittlere Blutzuckerwert bei einem normalen Hahn = 170% (nach unseren Angaben). *Völker* gibt folgende Blutzuckerwerte für Hähne: 150—179%, d. h. fast ganz mit unseren Werten übereinstimmende.

Aus den beigelegten Kurven (Abb. 3, 4 u. 5) geht hervor, daß die Blutzuckermenge gleich nach der Operation eine starke Erhöhung

Niederschrift 3. *Hahn 3.*

Datum	Operation und Beobachtungen	Blut-zucker-menge	Anmerkungen
22. 2. 30	<i>Operation.</i>		
23. 2. 30	Zustand befriedigend. Trinkt Milch. Am Abend liegt der Hahn.	0,232%	
24. 2. 30	Hahn wieder munter und beweglich, frißt gern Hirsemilchbrei, riß sich zweimal aus dem Käfig los und warf sich auf das auf der Diele zerstreute Brot und Korn.	0,260%	
25. 2. 30	Zustand frisch, läuft im Käfig, versucht herauszuspringen. Greift nach Nahrung und Sand, trinkt etwas weniger als gestern.		
26. 2. 30	Zustand gut, greift nach Nahrung. Macht Versuche, aus dem Käfig herauszuspringen	0,223%	
27. 2. 30	Große Freßsucht.	0,193%	
28. 2. 30		0,221%	
1. 3. 30	Hahn munter, gute Freßlust, trinkt täglich etwa ein Glas Wasser aus.	0,201%	
2. 3. 30	Wird sichtbar schlaff.		
3. 3. 30		0,204%	
4. 3. 30	Sieht traurig aus, große Freßlust wie vorher, Kropf immer mit Nahrung gefüllt.		
5. 3. bis 7. 3. 30	Desgl.		
8. 3. 30	Kropf mit Nahrung gefüllt. Zustand ziemlich munter.	0,168%	
9. 3. 30	Am Morgen ging der Hahn 3 ein. Scharfe Abmagerung, Kamm sehr bleich.		<i>Sektionsergebnisse:</i> Der Drüsen- und teils Muskelmagen ist gedehnt. Kleine Verwachsungen an der Stelle der Anastomose, volle Durchlässigkeit des Darmrohres. Das Präparat ist aus dem ganzen Darmrohr genommen. Hodengewicht: 0,35 und 0,38 g.

erlitt, während im weiteren die Blutzuckerkurven immer Schwankungen aufwiesen. So blieb der Zuckergehalt bei einigen Hähnen, wie Hahn 8, im Laufe des Lebens immer auf recht höherem Stand, während bei anderen dieser großen Schwankungen unterlag und gar unter die Norm fiel.

Veränderungen an den Geschlechtsdrüsen.

Im Laufe des experimentell erzeugten Diabetes erlitten die Geschlechtsdrüsen äußerst starke Veränderungen, die sich sowohl in

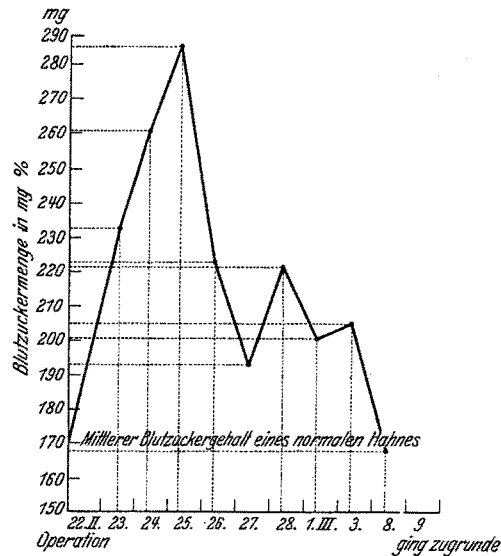


Abb. 3. Blutzuckercurve des Hahnes 3. Operation 22. 2.

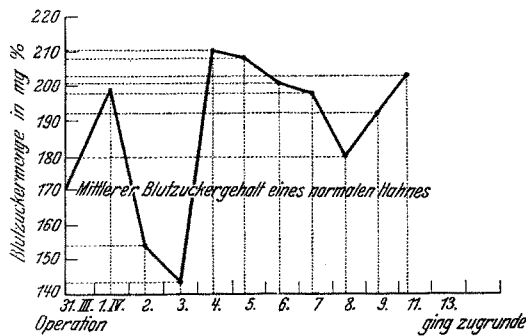


Abb. 4. Blutzuckercurve des Hahnes 8.
Operation 31. 3.

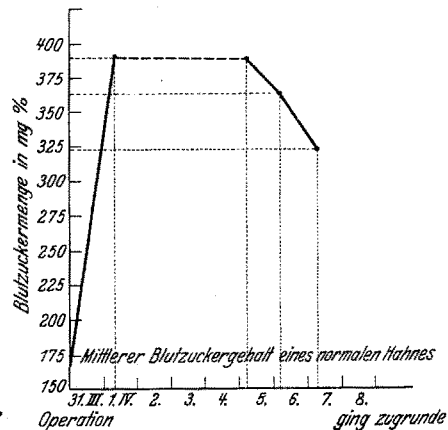


Abb. 5. Blutzuckercurve des Hahnes 9.
Operation 31. 3.

Verkleinerung des Organs selbst wie auch in den bedeutenden Störungen des geweblichen Baues äußerten.

Die Verkleinerung des Organs und das Gewicht der Geschlechtsdrüsen entsprachen fast vollkommen der Lebensdauer des Hahnes (nach der

Operation). So war der Umfang der Geschlechtsdrüsen des am 8. Operationstag getöteten Hahnes 30×15 mm, und deren Gewicht 3,75 und 5,15 g, der noch 9 Tage nach der Operation lebende Hahn 26×11 mm

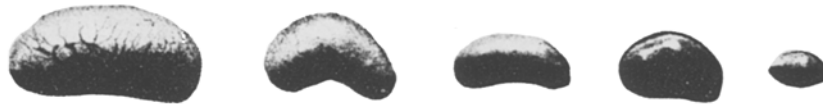


Abb. 6. Makroskopisches Hodenpräparat eines normalen und operierter Hähne 4, 8, 9, 3. Natürliche Größe.

und Gewicht 1,86 und 2,10 g, Hodengewicht und Umfang des Hodens 9 am 13. Operationstag 23×14 mm und 2,70 und 2,35 g. Der Hahn 3, welcher 15 Tage nach der Operation lebte, hatte die Geschlechtsdrüsen von 14×8 mm und Gewicht 0,35 und 0,38 g (Abb. 7).

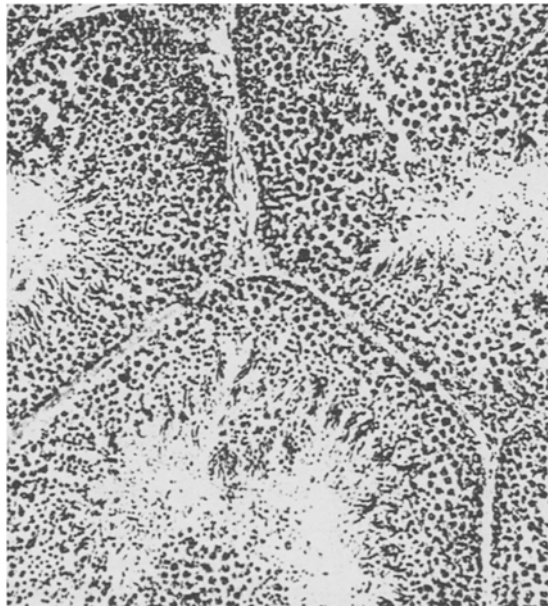


Abb. 7. Geschlechtsdrüse eines normalen Hahnes. Getötet 13. 3. 30. Samenbildung im vollen Gange. Zahlreiche Spermatozoiden. Durchmesser der Samenkanälchen 333 μ . 110mal vergrößert.

Gleichzeitig mit der starken Verkleinerung des Organs nimmt auch der Durchmesser der Samenkanälchen ab. Beträgt er durchschnittlich bei einem normalen Vergleichshahn 300 μ , so ist er bei dem Hahn 8 am 9. Operationstag 185 μ , d. h. 61% der Norm. Endlich hatte der

fast 13 Tage nach der Operation lebende Hahn Samenkanälchen mit einem Durchmesser $150\ \mu$, d. h. 50% der Norm. Den kleinsten Durchmesser wiesen die Samenkanälchen des Hahnes 3 auf (am 15. Operationstag), er betrug nur $70\ \mu$, d. h. 23% der Norm.

Hahn 4. Am 8. Operationstag bestehen seine Geschlechtsdrüsen aus im Durchmesser bedeutend verminderten Samenkanälchen. Deren Wandauskleidung besitzt alle Arten von Samenbildungszellen. Aber die Spermatozoiden lassen sich nur in einzelnen Kanälchen beobachten. In den meisten Samenkanälchen fehlt die

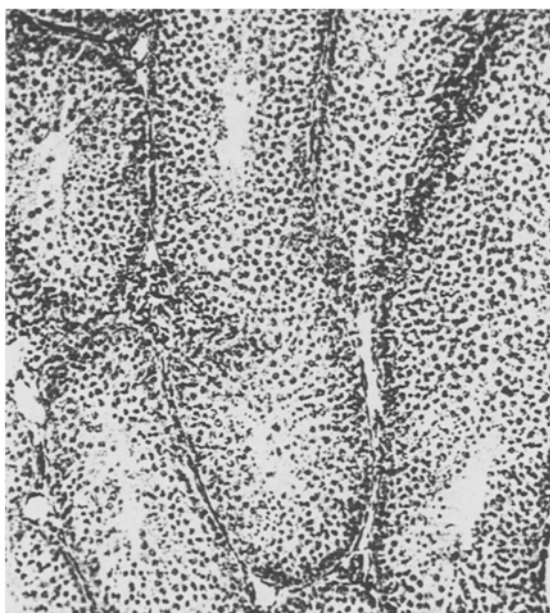


Abb. 8. Geschlechtsdrüse des Hahnes 4, 8 Tage nach der Pankreasexstirpation, Aufhören der Samenbildung. Beginn der regressiven Veränderungen in den Samentubuli. Spermatozoide fehlen in meisten Kanälchen. Der durchschnittliche Diameter der Kanälchen $175\ \mu$, d. h. 58% der Norm. 110mal vergrößert.

Samenbildung. Hier haben wir es offenbar mit dem Beginn der Hodenrückbildung zu tun (Abb. 8).

In dem Geschlechtsdrüsenbau des *Hahnes 8* (9 Tage nach der Operation) sehen wir eine weitere Entwicklung jener Veränderungen. Sahen wir bei Hahn 4 nur ein partielles Aufhören der Samenbildung und Verkleinerung des Organs, so fehlte hier die Samenbildung völlig. Doch besteht noch die Wandauskleidung vieler Kanälchen aus ziemlich zahlreichen Zellschichten. Neben der allmählichen Abstoßung der Samenzellen und der Samenbildungsstörung vollzieht sich in vielen Kanälchen ein „stürmischerer“ Degenerationsvorgang der Samenzellen (Abb. 9). Die Samenzellen werden massenhaft in die Lichtung der Kanälchen abgestoßen und vermischen sich hier mit den Resten der zugrunde gegangenen Spermatozoiden und mit zahlreichen eigenartigen „Riesenzellformen“¹. Im Protoplasma dieser

¹ Diese Untersuchungen zeigen, daß diese Zellformen nicht als echte Riesenzellen bezeichnet werden können. *Falin u. Jussin: Anat. Anz.* 70 (1930).

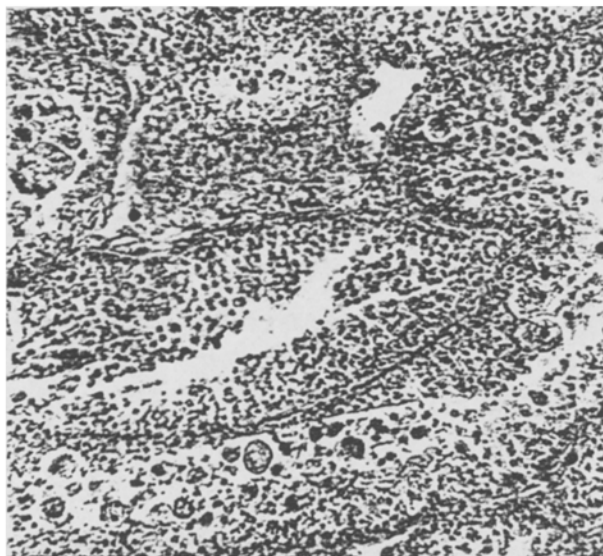


Abb. 9. Geschlechtsdrüse des Hahnes 8 am 9. Operationstag. In Kanälchenlichtungen sind viele „Riesenzellen“. Spermatozoiden fehlen. Der durchschnittliche Durchmesser der Samenkanälchen 185μ , d. h. 61% der Norm. 110mal vergrößert.

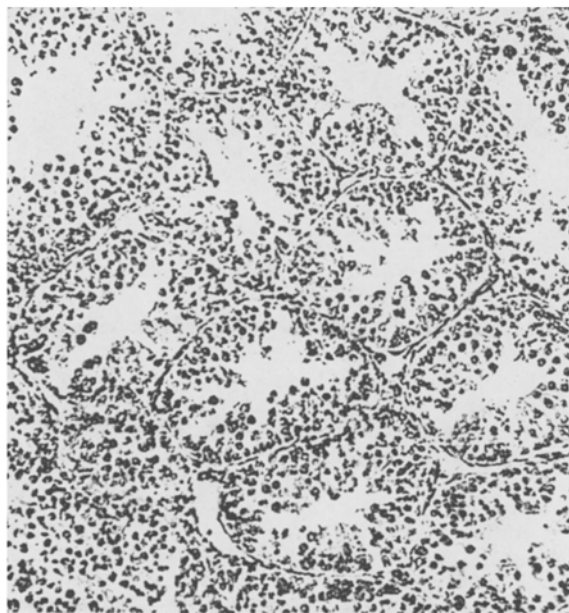


Abb. 10. Geschlechtsdrüse des Hahnes 9 am 13. Operationstag. Samenbildung fehlt. Kanälchendurchmesser 150μ , d. h. 50% der Norm. 110mal vergrößert.

„Riesenzellen“ beobachtet man viele Kerne der verloren gegangenen Samenbildungszellen und besonders zahlreiche degenerativ veränderte Spermatozoiden. Die „Riesenzellen“ selbst weisen Degenerationszeichen auf. Es ist auffallend, daß ein solcher Vorgang durchaus nicht in allen Kanälchen des Organs gefunden wird. Am ausgesprochensten ist er in Samenkanälchen, die unmittelbar an den Kanälchen der Rete testis liegen. Hier sieht man aber auch in Nebenhodenkanälchen viele abgestoßene Samenzellen und zahlreiche, frei oder im Körper der „Riesenzellen“ liegende Spermatozoiden. Alle diese massenhaft zugrunde gehenden Zellteile wandern hierher aus den Hodenkanälchen.

Histologisch stellt der sich in den Kanälchen des Hodens abspielende Vorgang am 9. Operationstag die Degenerationsblüte der Samenzellen dar.



Abb. 11. Geschlechtsdrüse des Hahnes 3 am 15. Operationstag. Eine starke Atrophie des samenbildenden Drüsenteiles. Kanälchendurchmesser 70 μ , d. h. 23% der Norm. 110mal vergrößert.

Die Befunde am 13. Operationstag (*Hahn 9*) zeugen von der fortschreitenden Degeneration des Organs. Die Samenkanälchen sind 50% enger als normale. Die Zellauskleidung besteht aus mehrreihigen spermiogenen Zellen, vorwiegend aus Spermiogonien, die Samenbildung fehlt. Spermatozoiden sind in den Kanälchenlichtungen nicht zu finden. Die histologische Untersuchung ergibt einen und denselben Bau der Samenkanälchen (Abb. 10). Riesenzellen werden nicht beobachtet. Breite Kanälchenlichtungen des Nebenhodens sind völlig mit zahlreichen Spermatozoiden ausgefüllt.

Spermiophagieerscheinungen sind nicht sichtbar. Das Fehlen der Riesenzellen, die bedeutende Verengung des Kanälchendurchmessers, das Verschwinden der Samenbildung und der gleichförmige Geschlechtsdrüsenbau erlauben zu sagen, daß der Degenerationsvorgang seine stürmische Entwicklungsstufe schon überschritten hat und weiter nur langsam und allmählich fortschreitet.

Völlige Rückbildung der Geschlechtsdrüsen geschieht offenbar auf den 15. Tag nach der Entfernung der Bauchspeicheldrüse. Als Beleuchtung zum Gesagten dienen die Geschlechtsdrüsen des *Hahnes 3* (Abb. 11). Sie bestehen aus engen, im Durchmesser verkleinerten (23% des normalen) Samenkanälchen. Durch diese starke Abnahme des samenbildenden Hodenanteiles wird auch die Verkleinerung des ganzen Organs bis zu Kleinenbohnengröße erklärt. Die Samenkanälchen sind mit 2–3 reihigen Spermiogonien ausgekleidet (Abb. 12). Mitosen fehlen. Enge Kanälchenlichtungen sind meistens leer oder enthalten eine kleine Menge von abgestoßenen Samenzellen. Basalhaut ist nicht sichtbar verdickt. Das Zwischengewebe besteht aus zahlreichen ausgedehnten Bindegewebszellen mit länglichen

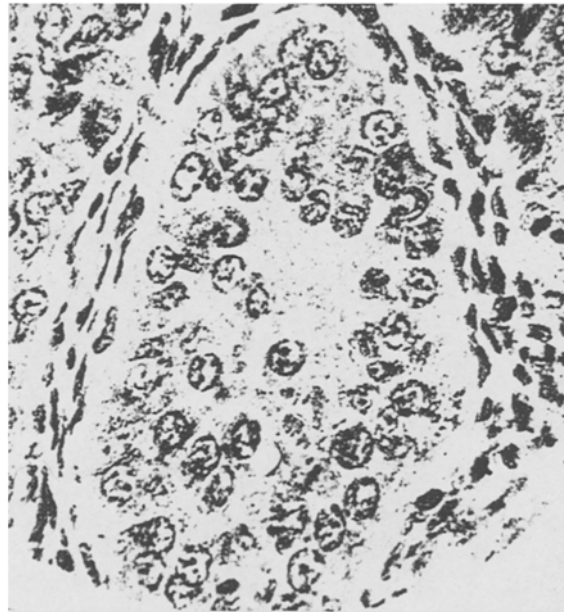


Abb. 12. Dasselbe Präparat. Ein Samenkanälchen, bedeutend im Durchmesser verkleinert. Volles Fehlen der Samenbildung. Reichert, Immers. 1. 12, Periplan. 10mal vergrößert.

Kernen. An einigen Stellen bilden diese Zellen zwischen den Kanälchen kleine Anhäufungen. *Leydigsche* Zwischenzellen fehlen. Das Zwischengewebe ist gegebenenfalls offenbar nur verhältnismäßig vermehrt und mit der Verkleinerung des ganzen Organs verbunden und zwar auf Kosten seines samenbildenden Anteiles. Dem Bau und dem Umfang nach erinnern die Geschlechtsdrüsen des *Hahnes 3* an die unreifen Drüsen junger Hähne im Alter von 2–3 Monaten.

Alles zusammenfassend kann man die Tatsache feststellen, daß die Geschlechtsdrüsen der Hähne eine starke Degeneration erlitten, die nach der Entfernung der Bauchspeicheldrüse auftrat. Die ersten Zeichen regressiver Veränderungen lassen sich in den Geschlechtsdrüsen schon 8–9 Tage nach der Operation beobachten. Am 15. Operationstag haben wir es schon mit stark verkleinerten Geschlechtsdrüsen zu tun.

Was ist nun Ursache der eben geschilderten Veränderungen? Ist es eine Ausschaltung der mit dem Pankreas verbundenen Hormon, oder allgemeine Ernährungsstörung des Organismus infolge eines Mangels an für die Verdauung wichtigen Säften des Pankreas, oder endlich die nach der Operation erscheinende Hyperglykämie selbst? Erweisen diese eine so herabsetzende Wirkung auf den Zustand der Geschlechtsdrüsen? Diese Fragen gehen unmittelbar aus den Ergebnissen unserer Arbeit hervor.

Schon ein flüchtiges Durchsehen der Blutzuckerkurven zeigt deren Unbeständigkeit. Fast jeder Hahn weist eine allerdings mit den anderen ähnliche aber immer doch stark individuelle Blutzuckerkurve auf. Doch unabhängig davon verlaufen die Veränderungen in den Geschlechtsdrüsen ganz bestimmt der Versuchszeit entsprechend. Dies allein schon veranlaßt daran zu zweifeln, daß die Hyperglykämie als solche Veränderungen in den Geschlechtsdrüsen hervorzurufen vermag.

Wir versuchten an die Frage anders heranzutreten und die Hyperglykämie ohne Pankreasexstirpation zu erzeugen, indem wir täglich Einspritzungen von großen Glucosegaben unter die Haut machten. Zu diesem Zweck wählten wir 7 erwachsene geschlechtsreife Rattenmännchen und 2 Hähne. Die Ratten wurden am 14., 22. und 40. Versuchstag getötet. Im Laufe dieser Zeit bekamen sie im ganzen: II, 7,32, 4 und III, 0 g Reinglucose. Außerdem erhielt eines von den Rattenmännchen im Laufe kurzer Zeit größere Glucosegaben. Binnen 11 Tage wurden ihm 78,5 g Reinglucose eingespritzt. Letztere führte man 2mal täglich in 100—133% Lösung ein. Der Allgemeinzustand der Ratten litt sichtbar unter fortwährenden Glucoseeinspritzungen: Sie wurden schlaff, apathisch und nahmen im Gewicht ab. Man bemerkte aber in den Geschlechtsdrüsen niemals irgendwelche Abweichungen von der Norm. $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung stieg der Blutzuckergehalt, hielt 2—3 Stunden über der Norm, worauf er wieder zu fallen anfang. Eben solche Ergebnisse hatten wir bei den Glucoseversuchen an Hähnen. Einer von den Hähnen stand 20 Tage in Beobachtung, ein anderer 28 Tage. Glucose wurde 2mal täglich (morgens und abends) unter die Haut in 100—133% Lösung eingeführt. Die allgemeine Reinglucosemenge, welche die Hähne während der Untersuchungszeit erhielten, betrug: 262,5 g und 740,0 g. (Täglich von 15,0—40,0 g Glucosepulver.) Die Blutzuckermenge erhöhte sich $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung bis auf 0,200—0,213%, fiel dann aber wieder. Ebenso wie in den Rattenversuchen gelang es auch hier nicht eine dauerhafte Hyperglykämie zu erzielen. Trotz größeren Glucosegaben überwandten die Hähne leicht den Überschuß des Stoffes, und der Blutzuckerstand wurde ausgeglichen. Eine weitere Erhöhung der Glucosegaben erwies sich als unmöglich infolge einer starken örtlichen Reaktion. Die Haut an der Einspritzungsstelle wurde geschwollen und gespannt. Diese Schwellung schwand aber

bald (im Laufe einer Nacht). Die Sektion ergab keine Infiltrate der Fettzellenhaut. Offenbar erfolgte eine vollständige Glucoseaufsaugung.



Abb. 13. Makroskopisches Präparat. Der Hoden eines normalen und glucosierten Hahnes. Natürliche Größe.

Zum Schluß unserer Versuche wiesen die Geschlechtsdrüsen keine Bauabweichungen von der Norm auf. Deren Gewicht war: der Hahn II 11,5 und 13,8 g. Der Hahn I hatte am 28. Versuchstag sehr stark vergrößerte Geschlechtsdrüsen 50×26 mm mit dem Gewicht 21,7 und 17,8 g (Abb. 13).

Histologisch wiesen sie nichts Besonderes auf, nur in einigen Kanälchen eines Falles fand man den Durchmesser etwas verkleinert (225 μ)

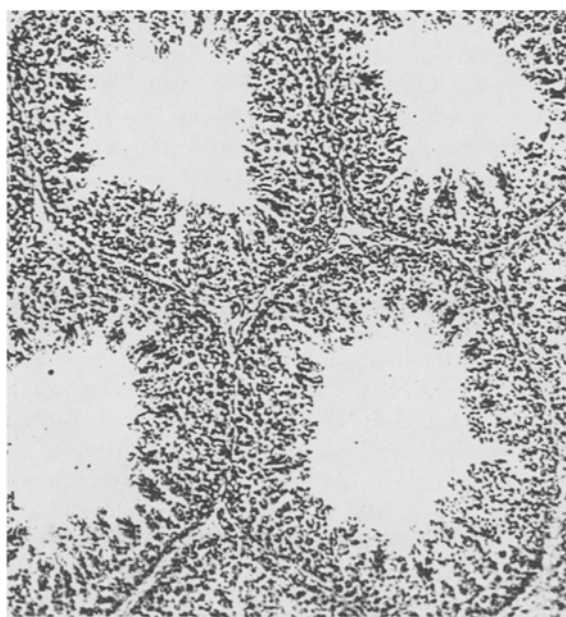


Abb. 14. Glucoseversuche. Geschlechtsdrüse des Hahnes 1 am 28. Versuchstag. In den Kanälchenlichtungen sind zwischen den Zellen viel Spermatozoiden sichtbar. Der durchschnittliche Kanälchendurchmesser 225 μ . 110mal vergrößert.

(Abb. 14). In dieser Hinsicht stimmen unsere Versuche vollkommen mit den älteren Angaben von *Gogoberidse* (1915) überein, welcher solche Hyperglykämieversuche an Kaninchenweibchen und Hunden anstellte. Es gelang ihm auch nicht, irgendeine Atrophieerscheinungen des Uterus oder der Eierstöcke hervorzurufen. Durch die Hyperglykämie wurde auch Trächtigkeit nicht verhindert.

Zu berücksichtigen ist nun allerdings, daß die durch Glucoseeinspritzungen oder durch Glucosefütterung (Versuche von *Gogoberidse*) hervorgerufene Hyperglykämie, der infolge von Hypo- oder Dysfunktion des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse bewirkten, nicht gleich ist.

Was die Ernährungsstörungen anbetrifft, die nach der Pankreasentfernung auftreten, so können sie kaum als Ursache der in den Geschlechtsdrüsen nachgewiesenen Veränderungen angesehen werden. Die unten angegebene Tabelle zeigt das Gewicht der Versuchshähne: bei einigen fiel es bis auf 50% des Anfangsgewichts. Auf diese Tatsache lenkten wir unsere Aufmerksamkeit. Es war notwendig zu erklären, ob zwischen dem Gewichtsabfall des Körpers und dem der Hoden ein Zusammenhang besteht. Aus der 7. Rubrik der Tabelle sehen wir folgendes: stehen die normalen Hähne hinsichtlich deren Geschlechtsdrüsen- gewichts und dem des Körpers in folgenden Verhältnis: 1: 98, 1: 60 (im Frühling), so verändert sich dieses Verhältnis stark bei den der Bauchspeicheldrüsen beraubten Hähnen: 1: 232, 1: 298. Das Gewicht der Geschlechtsdrüsen ist also 232, 298mal kleiner als das des Körpers, oder die Abnahme der Geschlechtsdrüsen geschieht viel rascher als der Gewichtsabfall des ganzen Körpers. Dieser Unterschied zwischen dem Körpergewicht und dem der Geschlechtsdrüsen fällt besonders auf beim Vergleich mit den entsprechenden Angaben der glucosierten Hähne, bei denen das betreffende Verhältnis normal bleibt: 1: 105, 1: 65.

Versuchsbezeichnung und Nr. des Hahnes	Tierge- wicht vor dem Ver- such g	Ge- wicht am Tage des Todes g	Ver- suchs- dauer Tage	Ge- wichts- ab- nahme %	Hoden- ge- wicht g	Ge- wichts- ver- hältnis zwischen Hoden u. Körper	Umfang der Hoden mm	Durch- schnittl. Kanäl- chen- durch- messer in μ
Normaler Hahn	—	2150	3. 3. getöt.	—	22,0	1 : 98	40 × 19	300
Normaler Hahn	—	1700	22. 3. getöt.	—	28,0	1 : 60	42 × 20	—
Pankreasentfernung Hahn 8	1816	918	9	49,9	3,96	1 : 232	26 × 11	185
Pankreasentfernung Hahn 9	2019	1413	13	25,0	5,05	1 : 298	23 × 14	150
Pankreasentfernung Hahn 3	—	—	15	—	0,73	—	14 × 8	70
Glucoseeinspritzung Hahn II	2750	2650	20	3,6	25,3	1 : 105	—	—
Glucoseeinspritzung Hahn I	2550	2415	28	5,2	39,5	1 : 65	50 × 26	225

III. Insulinversuche.

Parallel mit der Pankreasentfernung wurden auch Tierversuche mit Insulineinspritzung angestellt, um die Wirkung der Hyperinsulierung auf die Geschlechtsdrüsen zu verfolgen. Als Grundlage dienten

uns dazu auch einige Schrifttumangaben. Daraus schöpften wir Hinweise auf die Möglichkeit einer vorübergehenden Unfruchtbarmachung der Weibchen durch Insulineinwirkung (Vogt, 1927). Vogt konnte aber in seinen Versuchen an Kaninchenweibchen trotz größeren Insulingaben (100 E täglich) keine Veränderungen in den Eierstöcken nachweisen, die ihm den Mechanismus der vorübergehenden Unfruchtbarkeit erklären könnten. Wir beschlossen entsprechende Versuche nicht an Weibchen, sondern an Hähnen und Meerschweinchen anzustellen, um so mehr, da wir in dem Schrifttum keine Hinweise hinsichtlich der Insulinwirkung auf die Geschlechtsdrüsen der Männchen haben.

Im ganzen wurden 4 geschlechtsreife Meerschweinchenmännchen und 3 Hähne untersucht. Das Gewicht der Meerschweinchen vor dem Versuch = 594,0, 751,0, 753,0 und 766,0 g. Die Meerschweinchen erhielten allmählich erhöhte Insulingaben von 2 E—10—16 E täglich. Wir vermieden höhere Insulingaben, da die Männchen nach den Einspritzungen starke Krampfanfälle bekamen, welche nach verschiedenen Zeitabschnitten auftraten. In den meisten Fällen beseitigten wir diese Krämpfe durch subcutane Glucoseeinführung. In einigen Fällen aber schwanden die Krämpfe trotz der eingespritzten Glucose nur auf kurze Zeit und traten nach 1—1½ Stunden wieder auf. Unsere Ergebnisse hinsichtlich der Insulinwirkung auf die Tiere stimmen mit solchen von Schereschewsky und Mogilnitzky nicht überein. Diese führten große Insulinmengen ein, ohne daß die Tiere zugrunde gingen. Es kann möglich sein, daß dieser Unterschied von der Insulinbeschaffenheit abhängt, die wir und Mogilnitzky mit Schereschewsky verwendet haben. (Wir benutzten in unseren Versuchen das im Institut der experimentellen Endokrinologie angefertigte Insulinpräparat.)

Wir töteten unsere Meerschweinchen 4, 17, 32 und 53 Tage nach dem Versuchsbeginn. Sie erhielten im Laufe dieser Zeit 28, 146, 362 und 482 E Insulinmenge. Die histologische Untersuchung ergab keine sichtbaren Abweichungen von der Norm. Die meisten Samenkanälchen waren mit allen Arten von samenbildenden Zellen ausgekleidet. In den Kanälchenlichtungen zahlreiche Spermien. Der Kanälchendurchmesser nicht verkleinert. Wir sahen überhaupt keine deutlichen krankhaften Veränderungen der Geschlechtsdrüsen. Nur in den Geschlechtsdrüsen der am 32. und 53. Versuchstag getöteten Meerschweinchen wurden wenige Samenkanälchen gefunden, die eine Samenbildungshemmung und eine Abschälung der Wandauskleidung aufwiesen. Aber solche Kanälchen finden sich sehr selten und verlieren sich unter zahlreichen normalen Kanälchen, deren Samenbildung im Gange ist. Diese kleinen Kanälchenschädigungen können kaum auf die Insulinwirkung zurückgeführt werden, da auch in den normalen Geschlechtsdrüsen immer ein kleines Prozent veränderter Samenröhrchen gefunden wird (Schinz, Slotopolsky, Nemiloff).

Zu Beginn des Versuchs verloren die Meerschweinchen an Gewicht, später aber nahmen sie zu und das Gewicht blieb auf demselben Stand ohne jegliche Schwankungen.

Ganz andere, gerade entgegengesetzte Ergebnisse erhielten wir bei

Hähnen. Wir untersuchten, wie es schon erwähnt wurde, 3 geschlechtsreife Hähne. Ihr Gewicht vor dem Versuche war: 2064,0, 2200,0 und 2404,0 g. Die Versuche wurden anfangs April angestellt, da die Geschlechtsdrüsen zu dieser Zeit am größten sind. Wir spritzten Insulin 2mal täglich ein, am Abend und am Morgen. Dabei erhöhten wir die Gaben ganz allmählich von 16 E—32—40 E täglich.

Wie in den Versuchen an Meerschweinchen vermieden wir auch hier giftige Insulingaben, und verwendeten die höchste Menge, durch welche noch keine Krämpfe hervorgerufen werden. Es ist überhaupt notwendig anzumerken, was aus dem Schrifttum bekannt ist, daß Vögel Insulin besser ertragen können als Säugetiere. Dieser Umstand erleichterte uns sehr die Arbeit an den Hähnen, da wir nur in seltenen Fällen nach Glucose greifen mußten. Indessen erwies das Insulin eine dauernde und starke Wirkung auf den Blutzuckergehalt. Zur Beleuchtung diene folgende Tabelle.

Tier	Zuckergehalt vor Insulin-einspritzung	Insulinmenge	Zuckergehalt im Blute	
			nach 1 Std. 25 Min.	nach 2 Std. 30 Min.
Hahn I	0,155 ‰	16 E	0,016 ‰ (Krämpfe)	0,056 ‰

Was die Dauer der Insulinwirkung anbetrifft, so kann man darüber nach dem Blutzuckerstand in verschiedenen Zeitabschnitten urteilen, aber auf Grund unserer Beobachtungen über das Benehmen und dem Allgemeinzustand der Hähne. Insulin übt nämlich eine sehr niederdrückende Wirkung auf Vögel aus. Munter und frisch verwandeln sie sich nach den betreffenden Insulingaben in unbewegliche und schlaffe Vögel mit unsicherer Haltung. Ein solcher Zustand kann, abhängig von der Insulingabe, manchmal einen Tag lang dauern.

Tier	Blutzucker-gehalt vor der Einspritzung	Insulinmenge	Blutzuckergehalt	
			nach 2 Std. 30 Min.	nach 8 Std. 10 Min.
Hahn III	0,176 ‰	16 E	0,113 ‰	0,120 ‰

Wie aus der Tabelle ersichtlich, steht der Blutzuckergehalt 8 Stunden 10 Minuten nach der Einführung von 16 E schon unter der Norm. Offenbar vermögen die 2 Insulineinspritzungen zu 16 E eine ununterbrochene Wirkung auf den Blutzucker und den Gesamtkörper hervorzurufen. Es ist bemerkenswert, daß die Versuchshähne allmählich am Gewicht abnahmen. So verlor der Hahn I im Laufe von 9 Tage 27,1 ‰ seines Gewichts. Der Hahn II — in 6 Tagen — 17 ‰ seines Anfangsgewichts und der Hahn 3 im Laufe von 2 Tage 25,9 ‰ seines Anfangsgewichtes.

Die von uns festgestellte Tatsache eines starken Gewichtsabfalles bei den der Insulineinwirkung ausgesetzten Tieren widerspricht offenbar den vorhandenen Schrifttumangaben. Gegenwärtig findet das Insulin in der Klinik eine große Verwendung bei Mastkur. Es muß berücksichtigt werden, daß die gemachten Angaben über die Versuchsdauer für jeden Hahn seinen letzten Lebenstag bedeuten, da sie an diesem Tag getötet wurden. Hätten wir Versuche fortgesetzt, so könnten wir vielleicht auch eine Gewichtszunahme nach dem anfänglichen Abfall feststellen, wie es bei den Meerschweinchen der Fall war.

Das Verhalten des geweblichen Baues der Hoden bei den Tieren war folgendes: Zunächst fiel eine starke Verkleinerung des Organs auf. Diese Umfangsabnahme entsprach der Versuchsdauer. So wogen die Geschlechtsdrüsen des Hahnes II am 6. Versuchstag 4,5 g statt 12 bis 15,0 g; des Hahnes I am 9. Versuchstag 3,5 g; des Hahnes 3 am 2. Versuchstag 1,92 und 2,04 g (Abb. 15).



Abb. 15. Makroskopisches Hodenpräparat eines normalen und insulinisierten Hahnes. Natürliche Größe.

Parallel mit der Verkleinerung der Geschlechtsdrüsen nahm auch der Kanälchendurchmesser ab. Dieser betrug bei dem Hahn II am 6. Versuchstag $190\ \mu$, d. h. 63% des normalen Durchmessers der Samenkanälchen. Am 2. Versuchstag (der Hahn III) verkleinerte sich der Durchmesser der Samenkanälchen bis $115\ \mu$, d. h. 38% der Norm. Doch verliefen die histologischen Veränderungen nicht ganz der Verkleinerung des Organs und der Kanälchenabnahme entsprechend. So wies der Hahn II am 6. Versuchstag noch keine Veränderungen in dem Bau der Geschlechtsdrüsen auf. Die Wandauskleidung besteht aus gewöhnlichen Schichten der Samenbildungszellen. Fast in jedem Kanälchen sind reife Spermatozoiden zu finden. Die Hoden des Hahnes I stellen (am 9. Versuchstag) etwa einen Übergang zu den Drüsen des Hahnes 3 (am 11. Versuchstag) dar, der sehr starke Veränderungen aufwies.

Hier kann man schon von einer vollen Störung der Samenbildung sprechen. Die Zellauskleidung besteht aus mehrreihigen dem Aussehen nach gleichartigen Spermiogonien. Spermatozoiden sind in Kanälchenlichtungen nicht zu finden. Dafür trifft man sie massenhaft in breit gewordenen Kanälchen des Nebenhodens. Hier liegen sie angehäuft und vermischen sich mit zahlreichen abgestoßenen und aus den Samenkanälchen verschleppten samenbildenden Zellen.

Alles zusammenfassend können wir mit gewisser Wahrscheinlichkeit sagen, daß die Umfangsabnahme des Organs und des Kanälchendurchmessers bedeutend früher geschieht als das Auftreten der auffallenden histologischen Veränderungen in der Zellauskleidung der Kanälchen. Der Bau der Geschlechtsdrüsen weist gegebenenfalls eine hochgradige Atrophie auf (Abb. 16).

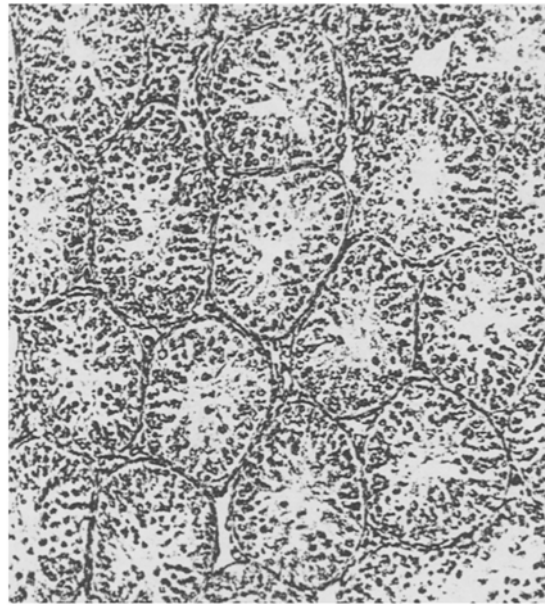


Abb. 16. Insulinversuche. Geschlechtsdrüse des Hahnes 3 am 11. Versuchstag — scharfe Atrophie des samenbildenden Drüsenanteiles. Der durchschnittliche Kanälchendurchmesser $115\ \mu$, d. h. 38% der Norm. 110mal vergrößert.

Es wird eine Tabelle angegeben, aus welcher deutlich sichtbar ist, daß die Gewichtsabnahme der Hoden ebenso wie in den Versuchen mit der Pankreasherausnahme rascher geschieht als die Verkleinerung des

Bezeichnung der Versuchs- und Nr. des Hahnes	Ge- wicht vor dem Ver- such g	Ge- wicht am Tage des Todes g	Ver- suchs- dauer Tage	Ge- wichts- ab- nahme %	Ge- wicht der beiden Hoden g	Ge- wichts- verhält- nis der beiden Hoden und dem Körper	Umfang der Hoden mm	Kanäl- chen- durch- messer in μ
Insulineinfuhr Hahn II	2064	1695	6	17,8	9,70	1 : 176	32×15	190
Insulineinfuhr Hahn I	2200	1603	9	27,1	7,00	1 : 229	27×15	—
Insulineinfuhr Hahn III	2404	1780	10	25,9	3,96	1 : 459	22×11	115

ganzen Körpers. Das Verhältnis zwischen den Hoden und dem Körper beträgt 1: 459.

Die vorliegende Arbeit bildet unsere erste Mitteilung. Aus dem Gesagten geht hervor, daß weitere Forschungen notwendig sind, um die Fragen zu lösen, die im Laufe der Arbeit entstanden sind.

IV. Ergebnisse.

1. Die Herausnahme der Bauchspeicheldrüsen bedingt das Auftreten regressiver Veränderungen in den Geschlechtsdrüsen der Hähne.
2. Die infolge der Pankreasexstirpation auftretende Hyperglykämie spielt keine ausschlaggebende Rolle für die Entstehung der Veränderungen in den Geschlechtsdrüsen. Die durch eine dauernde Einspritzung von größeren Glucosemengen hervorgerufene Hyperglykämie bedingt in den Geschlechtsdrüsen von Hähnen und Ratten keine Veränderungen.
3. Die allgemeine Nahrungstörung des Organismus, verbunden mit der Ausschaltung der Verdauungssäfte des Pankreas kann nicht als Hauptursache der starken Veränderungen in den Geschlechtsdrüsen betrachtet werden.
4. Insulineinführung ruft bei den Hähnen mit normal funktionierender Bauchspeicheldrüse sehr rasch starke Veränderungen im Gewicht, Umfang und histologischen Bau der Hoden hervor.
5. Zwischen dem Pankreas und den Geschlechtsdrüsen besteht ein enger hormonaler Zusammenhang.

V. Schrifttum.

Graefe: Zit. nach *Gogoberidse*. — *Gogoberidse, B.*: Der russische Arzt, 1915, Nr 1 u. 2. — *Kanewsky*, *Parhon*, *Goldstein*, *Champy*, *Kritsch* u. *Leombart*: Zit. nach *Kupp*. Endokrinol. 6, Nr 2 (1930). — *Kleinwächter*: Z. Geburtsh. 38 (1898). — *Kraus, E.*: Beitr. path. Anat. 1921. — *Lecorché*: Sur le diabete sucre chez la femme, 1885. — *Loeb*: Berl. klin. Wschr. 1881. — *Nemiloff, A.* u. *I. Richter*: Virchows Arch. 276 (1930). — *Offergeld*: Z. Geburtsh. 58 (1906). — *Parisot*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 1911. — *Paschutin*: Vorlesungen der allgemeinen Pathologie, 1878; Allgemeine und experimentelle Pathologie, 1885. — *Rebaudi*: Zbl. Gynäk. 1908, Nr 41. — *Schereschewskyu. Mogilnitzky*: Med. biol. Ž. (russ.) 5 (1928). — *Schereschewsky, Mogilnitzky* u. *Gorjaew*: Ther. Arch. 5 (1929). — *Schinz* u. *Slotopolsky*: Virchows Arch. 257 (1925). — *Seegen*: Der Diabetes mellitus, 1893. — *Seitz*: Innere Sekretion und Schwangerschaft, 1913. — *Skrobansky*: Krankheitszeitung von *Botkin*, 1901, Nr 25. — *Vogt*: Med. Klin. 1927, Nr 15. — *Völker*: Arch. Tierheilk. 1929, 59. Ref. Ber. Biol. 1929.