

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik [Prof. *Sauerbruch*] und dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Prof. *Rössle*.])

Experimentelle Untersuchungen über Hoden- und Prostataveränderungen durch Zufuhr von Hodenwirkstoffen¹.

Von

R. Rössle und H. Zahler.

Mit 21 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. August 1938).

Zubereitungen aus männlicher Keimdrüse sind seit über 50 Jahren klinisch verwandt worden, zuerst in der Absicht, die Begleiterscheinungen des Alters zu bessern oder wieder rückgängig zu machen. Seitdem sind männliche Keimdrüsenpräparate niemals ganz aus dem Heilschatz verschwunden und in den letzten Jahrzehnten in steigendem Maße angewandt worden. Es lag nahe, sie dort zu verwenden, wo die Keimdrüse aus irgendwelchen Gründen verloren gegangen oder durch Mißbildung funktionsuntüchtig war; jedoch haben erst in jüngster Zeit die hochwertigen reinen Sexualhormonpräparate bei diesen Anzeigen Erfolge aufzuweisen. Empirische Ergebnisse und theoretische Überlegungen haben zur Aufstellung weiterer Anzeichen für die Verwendung von Keimdrüsenpräparaten geführt. Hierzu gehören Entwicklungshemmungen (Infantilismus), Potenzstörungen, gewisse Erschöpfungs- und Schwächezustände, welche unter dem Bilde der Neurasthenie verlaufen, die Störungen der männlichen Übergangsjahre und endlich vorzeitige Alterserscheinungen und andere Krankheitsbilder, welche man mit einer Unterfunktion der männlichen Keimdrüse in Zusammenhang brachte. Tatsächlich sind in der Literatur (*J. Bauer* und *W. Koch*, *Hensge*, *Kauders*, *Schmitz*, *Venzmer*, *Zoth* usw.) zahlreiche günstige Erfahrungen berichtet, die sich mit den eigenen 10jährigen Beobachtungen des einen von uns (Z.) decken. Besonders ins Auge fallend sind die Allgemeinwirkungen, welche wir unter Vernachlässigung der Einzelheiten als tonisierende und roborierende Wirkung zusammenfassen möchten. Hand in Hand damit geht eine verbesserte Durchblutung, eine gewisse Korrektur vorhandener vasomotorischer Störungen in Richtung der Norm, eine Verbesserung der Muskelleistung, kurz eine Erhöhung der allgemeinen Vitalität und Leistungsfähigkeit, welche sich auch in seelischer Beziehung deutlich nachweisen lässt. Hier verschwinden häufig Unlustgefühle und Depressionen; eine erhöhte Tatkraft und Initiative

¹ Über die Ergebnisse ist auszugsweise bereits in Vorträgen in der Berliner Pathologischen Gesellschaft (4. 12. 37) berichtet worden.

und eine Verbesserung der intellektuellen Leistungsfähigkeit sind unverkennbar.

Zunächst standen für die Therapie wäßrige Hodenextrakte und in geeignete Form gebrachte Organpulver zur Verfügung. Diese Präparate enthalten, zum mindesten in den Mengen, welche beim Menschen für eine *Gesamtbehandlung* verwendet werden, keinerlei Sexualhormon, also Wirkstoffe, welche im Hahnenkamm- und Samenblasentest nachweisbar sind. Später wurden die sog. Volleextrakte hergestellt, welche eine geringe Wirkung im Hahnenkammtest aufweisen, jedoch in den für den Samenblasentest anwendbaren Mengen, der größere Hormonmengen erfordert, keine Wirkung auslösen. Heute verfügen wir darüber hinaus über das aus Männerurin hergestellte Androsteron sowie über das aus männlicher Keimdrüse gewonnene Testosteron (wobei es von Interesse ist, festzustellen, daß zur Gewinnung von 1 mg dieser Substanz etwa 19 kg Keimdrüse notwendig sind); diese beiden Präparate sind in den genannten biologischen Testen hoch wirksam und in dieser Richtung allen bisherigen Präparaten überlegen. Sie werden beide heute synthetisch hergestellt. Durch geeignete Veresterung ist es gelungen, ihre Wirkung zu vervielfachen.

Schrifttum und eigene Erfahrung (Z.) zeigen uns die auffallende Tatsache, daß bei einer großen Anzahl von Indikationen die alten Organpräparate, welche entweder kein oder nur wenig im biologischen Test nachweisbares Sexualhormon enthalten, mit geringen, hier belanglosen Unterschieden dieselben Wirkungen zeitigen, welche wir mit dem im Test hochwertigen reinen Sexualhormon erzielen. Wo Unterschiede auftreten, stehen sie keinesfalls im Verhältnis zu dem ungeheuren Wertigkeitsunterschied im biologischen Test. Diese auffallende Beobachtung erklärt sich durch die Tatsache, daß wir in der Regel Menschen behandeln, welche noch im Besitz ihrer Drüsen sind, während der Test auf Substitutionswirkung am keimdrüsenlosen Tier geprüft wird. Offenbar kommen also dem Organextrakt aus männlichen Keimdrüsen an Individuen, welche noch im Besitz ihrer Keimdrüsen sind, Wirkungen zu, welche nicht in einer direkten Beziehung zu ihrem Gehalt an Sexualhormon stehen können. Diese Feststellung wird noch durch die Beobachtung unterstrichen, daß beim kastrierten Menschen die Organextrakte wirkungslos sind und es recht erheblicher Mengen von reinem Sexualhormon bedarf [nach Beobachtungen des einen von uns (Z.) 50 mg Testosteronpropionat in 3 tägigen Pausen], um einen Ausgleich zu erzielen. Dieser Ausgleich erstreckt sich nicht nur auf die sekundären Geschlechtsmerkmale, es treten vielmehr auch jene Allgemeinwirkungen auf, welche wir oben beschrieben haben. Es wird also hier durch einen eindeutig bestimmten Körper, das Testosteron, durch Substitution dieselbe Wirkung hervorgebracht, welche wir am Organismus, welcher noch im Besitz seiner Geschlechtsdrüsen ist, einer ganzen Reihe offenbar verschiedener

Wirkstoffe zuschreiben müssen. Wir sind also genötigt, anzunehmen, daß sowohl den reinen Sexualhormonen wie den übrigen aus männlichen Keimdrüsen zu gewinnenden Wirkstoffen am Organismus, welcher seine Keimdrüsen noch besitzt, Wirkungen zukommen, welche sich nicht als Substitutionswirkung erklären lassen, sondern durch eine direkte Einflußnahme auf die Keimdrüse selbst oder durch eine indirekte Beeinflussung auf dem Wege über ihre Korrelationen zustande kommen müssen. Die Klärung dieser Verhältnisse war für den einen von uns (Z.) das erste Ziel der Versuchsreihe, über deren Ergebnisse die folgende Arbeit berichtet.

Weiterhin fiel uns auf, daß die Dosierung von Hodenpräparaten hinsichtlich ihrer Dauer sowohl als ihrer Menge nicht gleichgültig war. Wir (Z.) beobachteten an Männern nach längeren Gaben einen Rückgang der Potenz und in manchen, allerdings seltenen Fällen nach längerer Behandlung einen Umschlag der anfangs günstigen Allgemeinwirkung. Besonders eindrucksvoll war uns jedoch folgender Fall aus der Praxis (Z.):

Ein Patient hatte sich auf eigene Faust einen Testisextrakt über Monate hinweg in hohen Dosen eingespritzt, da er bei einer früheren Behandlung unter ärztlicher Aufsicht einen ausgezeichneten Erfolg erzielt hatte. Eine Reihe beunruhigender Symptome brachte ihn wiederum in ärztliche Überwachung, wobei sich folgender Befund ergab: Es war ein ausgesprochener Schwächezustand eingetreten, die Muskulatur war schlaff und äußerst schnell ermüdbar, die Haut blaß und schlecht durchblutet. Der Blutdruck war auf 80 RR. herabgesunken. Es war zu einer erheblichen Gewichtszunahme gekommen, wobei sich das Fett in typischer eunuchoider Lokalisation an Bauch, Hüften und Oberschenkeln angesetzt hatte; ferner war es zu ausgesprochener Gynäkomastie gekommen. Die Untersuchung des Urin ergab eine Ausscheidung von 200 ME. östrogener Substanz. Es war völlige Impotenz eingetreten. Die Hoden waren weich und schlaff. Psychisch bestand ein Zustand schwerster Depression. Das im Urin ausgeschiedene Hormon konnte unmöglich, wie *Steinach* annimmt, umgewandeltes männliches Sexualhormon sein, einmal weil das Präparat nur geringe Mengen an Sexualhormon enthält, vor allem aber, da seit der letzten Injektion bereits einige Wochen vergangen waren. Es ist von Interesse, hinzuzufügen, daß der Patient sich später völlig erholt und auch seine Zeugungsfähigkeit wieder erlangt hat.

Wenn auch nach unseren späteren sorgfältigen Beobachtungen der menschliche Organismus in der Regel auch hohe Dosen von Sexualhormon über eine gewisse Zeit ohne Schaden verträgt und diese an den Spermien keine Veränderungen hervorrufen (Beobachtungen bei der Behandlung der Prostatahypertrophie), so beweist dieser Fall doch, daß unter gewissen Voraussetzungen eine allerdings erhebliche Überdosierung zu Störungen führen kann, deren Ursache wir hier als eine Schädigung des Hodens auffassen mußten.

Die Möglichkeit einer Veränderung oder Schädigung des Hodens durch Hodenwirkstoffe war der zweite Anlaß zur Anstellung unserer Versuchsreihe. Wir beabsichtigten dabei, zu prüfen, welche Wirkungen die verschiedenen Zubereitungen aus Hodensubstanz sowie die chemisch

reinen männlichen Sexualhormone in verschiedenen Dosierungen, insbesondere in mengenmäßiger und zeitlicher Überdosierung, sowohl auf das Allgemeinbefinden als auf den Hoden und die Prostata von Versuchstieren haben. Unseré Absicht, auch die Hypophysen einer Nachprüfung zu unterziehen, haben wir zurückgestellt, nachdem die ersten Untersuchungen keine besonderen Ergebnisse erwarten ließen. Als Versuchstier wählten wir den Hund, weil er durch die Art seiner Domestikation den menschlichen Lebensbedingungen besonders nahesteht, weil seine Ernährung der des Menschen ähnelt und der sexuelle Rhythmus nicht zu sehr abweicht. Auch das häufige Vorkommen der Prostatahypertrophie beim Hunde war der Anlaß bei der Auswahl des Versuchstieres. Wenn wir neben dem Hoden die Prostata einer besonderen Betrachtung unterzogen, so geschah dies vor allem, weil die Prostata (der Hund besitzt bekanntlich keine Samenblasen) der feinste Indicator dafür ist, ob genügend Sexualhormon im Blute kreist. Es war also zu erwarten, daß die Prostata gewisse Aufschlüsse über die Wirkung unserer Präparate liefern würde.

Bevor wir auf die Einzelheiten unserer Versuche eingehen, sei einiges über die angewandten Wirkstoffe gesagt. Wir haben die Präparate peroral wie per injectionem angewandt. Charakterisiert ist die Auswahl der angewandten Zubereitungen durch den Gegensatz „hochwertiges reines Sexualhormon“ einerseits und „Organextrakte“ andererseits, welche wenig oder kein im Testversuch nachweisbares Sexualhormon enthalten. Wir haben die Gruppe der Organextrakte, in welcher wir biologisch kein Sexualhormon nachweisen konnten und zu welcher in erster Linie die wäßrigen Hodenextrakte rechnen, einer Nachprüfung unterzogen. Wir danken an dieser Stelle Herrn Prof. Schöller für die Freundlichkeit, in seinem Laboratorium die genannten Extrakte nochmals überprüft zu haben. Dabei hat sich ergeben, daß die angewandten wäßrigen Hodenextrakte bei der Ratte, in der Menge von 2 ccm täglich 14 Tage lang eingespritzt, nicht die Atrophie der Samenblase aufheben bzw. das Entstehen einer Kastrationshypophyse nicht verhindern konnten. Dabei sei hervorgehoben, daß das Versuchstier hier eine Dosis erhielt, welche, sowohl was die einzelnen Gaben betrifft als hinsichtlich der Gesamtmenge sich auf der Höhe bewegt, die sonst bei der Behandlung des Menschen angewandt wird. Ähnliche Verhältnisse hinsichtlich des Gehalts an Sexualhormon bestehen für die Hodenpulver. Wir werden daher der Einfachheit halber in Zukunft diese Gruppe von Präparaten als „hormonlos“ bzw. als „hormonarm“ bezeichnen und verstehen darunter den fehlenden oder geringen Gehalt an männlichem Sexualhormon im engeren Sinne, unbeschadet ihres sonstigen Gehaltes an Wirkstoffen. Es zerfallen also die Präparate in folgende 3 Gruppen:

1. die reinen Sexualhormone: Androsteron, Testosteron bzw. deren Ester,

2. Hodenextrakte mit mäßigem Gehalt an männlichem Sexualhormon (bis zu 2 HE. pro Kubikzentimeter). Hier handelt es sich in der Regel um Lipoideextrakte oder um Totalextrakte.

3. Hodenextrakte ohne nachweisbaren Gehalt an Sexualhormon. Hier handelt es sich um wäßrige Extrakte bzw. um wäßrig-alkoholische Extrakte sowie um einfache Hodenpulver.

Ferner haben wir eine weitere Gruppe von Präparaten verwandt, welche in der sonst üblichen Weise hergestellt wurden, jedoch als Ausgangsmaterial Hoden brüntiger Tiere haben. Diese Präparate sind mit dem Buchstaben „H“ gekennzeichnet.

Im einzelnen wurde bei unseren Versuchen nach folgenden Gesichtspunkten vorgegangen. Zunächst wurde eine Reihe von Hunden einseitig kastriert, um den gesunden Hoden als Vergleichsobjekt zu benutzen. Selbstverständlich haben wir uns in einem Kontrollversuch überzeugt, daß dieser Eingriff weder hinsichtlich des zweiten Hodens noch der Prostata zu irgendwelchen Veränderungen führt, noch die Hormonausscheidung beeinflußt. Nachdem wir uns davon überzeugt hatten, daß es möglich war, Hodenschädigungen herbeizuführen, haben wir versucht, unter möglichst ungünstigen Bedingungen das spermatogenetische Epithel der Kanälchen schnell zur Atrophie zu bringen, um durch die Kontrolle der Prostata den Nachweis zu versuchen, ob die Atrophie des Kanälchenepithels die Hormonproduktion beeinflussen könne. Ferner haben wir Hunde, welche im Besitze beider Hoden waren, behandelt und die Hoden entweder gleichzeitig oder in verschiedenen Stadien des Versuches nachgeprüft. Wir haben eine Serie von Hunden doppelseitig kastriert, um uns über die Wirkung unserer Präparate beim Kastraten ein Bild zu machen. Endlich haben wir senile Hunde in derselben Gruppierung wie die übrigen Versuchstiere behandelt.

Die Hunde wurden sowohl hinsichtlich ihres Allgemeinbefindens als ihres Gesamtverhaltens eingehend kontrolliert. Ferner versuchten wir festzustellen, wie unsere Maßnahmen das sexuelle Verhalten unserer Tiere beeinflußten. Naturgemäß haben wir besonders bei den senilen Hunden auf die Veränderungen ihres äußeren Erscheinungsbildes und ihres Verhaltens besonderen Wert gelegt.

Wie bereits erwähnt, haben wir unsere Versuche mit einseitig kastrierten Hunden begonnen, da die Hoden nicht ohne weiteres als normal vorausgesetzt werden durften und der Zustand des Hodens an sich individuell großen Schwankungen unterliegt. Wie berechtigt diese Vorsicht war, ergab sich aus der Tatsache, daß wir doch eine Reihe von abweichenden Befunden feststellen konnten, welche nichts mit der Versuchsreihe zu tun hatten, so chronische Epididymitis, Geschwulstanzlagen und wachsende Tumoren. Wenn der Kontrollversuch auch die Belanglosigkeit dieses Eingriffs an sich bewiesen hat, so war doch zum

mindesten damit zu rechnen, daß die Masse des Erfolgsorgans um die Hälfte verkleinert worden ist. Tatsächlich hat sich auch der einseitig kastrierte Hund als wesentlich empfindlicher erwiesen, und zwar wesentlich mehr, als quantitativ der Verminderung der Hodensubstanz entsprechen dürfte. Man könnte eine erhöhte Hyperämie und die verstärkte Tätigkeit unter einer vikariierenden Hypertrophie des verbleibenden Hodens als Ursache ansehen, wie ja ganz allgemein Organe im Wachstum oder bei erhöhter Aktivität als empfindlicher anzusehen sind. Jedenfalls hat uns diese erhöhte Empfindlichkeit des einseitig kastrierten Hundes die Möglichkeit gegeben, mit großer Sicherheit bestimmte Hodenschädigungen hervorzurufen und zu studieren und so die verschiedenen Wirkstoffe miteinander in Vergleich zu setzen. Demn, um das hier vorwegzunehmen, die Empfindlichkeit des Hundes, der beide Hoden besitzt, ist viel geringer, wechselt aber außerordentlich und ist offenbar von vielen Faktoren beeinflußt. Wir haben den Eindruck, daß die Jahreszeit dabei eine bestimmte Rolle spielt. Ferner sind Hoden, welche sich von vornherein schlaff und klein anfühlen, besonders empfindlich. Ebenso kann es keinem Zweifel unterliegen, daß interkurrente Erkrankungen die Empfindlichkeit des Hodens gegenüber der Zufuhr von Hodenwirkstoffen außerordentlich erhöhen.

Nicht nur der Einfluß der Masse des Erfolgsorgans, sondern auch der Nachweis etwaiger Atrophie ließ die Beobachtung der Konsistenz und vor allem des Gewichtes der Hoden als wichtig erscheinen, besonders wenn letztere zu verschiedenen Stadien des Versuches entnommen worden waren. Tatsächlich hat diese Maßnahme auch zu verwertbaren Ergebnissen geführt. Auch erschien es uns wichtig, uns über das Verhältnis von Drüsengewicht zum Gesamtgewicht Rechenschaft zu geben. Beim Menschen beträgt, wenn wir das Gewicht des geschlechtsreifen Mannes mit 60 kg annehmen, das Hodengewicht 43 g für das Hodenpaar (39 bis 47 g nach *Rössle* und *Roulet*); das relative Hodengewicht ist also 0,07 %. Für den Hund, dessen Rassen größere Variationsbreiten geben, setzen wir für ein Körpergewicht von 20 kg durchschnittlich 40 g Hoden, also 0,2 % des Gesamtgewichtes. Die Hundehoden sind also verhältnismäßig rund 3mal so schwer als Menschenhoden.

Die durch Hodenhormone erzielbaren Veränderungen der männlichen Geschlechtsdrüse und der Prostata können nicht als eigenartig bezeichnet werden, insofern sie auch durch andersartige Schädigungen hervorgerufen werden können. Sowohl beim Menschen wie im Tierversuch sind diese Hodenschädigungen bekannt, und ihre grundsätzliche Ähnlichkeit mit unseren Ergebnissen beweist lediglich, daß empfindliche Gewebe auf die verschiedensten Reize in derselben Weise erkranken können. Schwere Versehrungen enden immer mit Einstellung der dem Organ eigentümlichen Leistung, d. h. beim Hoden hört die Spermato- genese auf.

Es sind früher von verschiedenen Seiten Vorschläge gemacht worden, um die Grade der Schädigung des Keimepithels der Hodenkanälchen abzustufen, so von *Goette* sowie von *Schinz* und *Slotopolsky*. Die bisherigen Beobachtungen einer degenerativen Atrophie des Hodenparenchyms bezogen sich auf Schädigungen durch Krankheiten, Stoffwechselstörungen, Unterernährung (Hungerödem !) und Mast (*Stieve*), Avitaminose A (*Moore* und *Mark*), durch Röntgenstrahlen (*Herzheimer* und *Hoffmann*, *Schinz* und *Slotopolsky*), Gifte, psychische Einflüsse (*Stieve*, *A. F. Kraus*) und infolge von Samenstrangunterbindung (*Tiedje*). Auch die unter ähnlichen oder gleichen Erscheinungen erfolgenden Schwunde der Hodenkanälchen in der Umgebung von Hodenwunden nach experimentellen Verletzungen der Hoden wären noch zu nennen (*Al. Maximow*).

Nicht um lediglich eine neue Einteilung vorzuschlagen, sondern weil die von den genannten Untersuchern vorgeschlagene Stufenleiter der Schädigungen am samenbildenden Epithel für unsere Beobachtungen nicht paßt, wollen wir im folgenden nur drei Grade der Schädigung — statt fünf — unterscheiden. Den ersten Grad sehen wir in der mangelhaften Ausreifung der Spermatiden zu Spermien und der Abstoßung unreifer Zellen in die Lichtung. Diese Fälle bilden einen fließenden Übergang zu den Reizwirkungen, welche wir in einer besonders üppigen Ausstattung der Kanälchen mit spermatogenetischem Epithel und Spermien sehen und welche auch in einer Veränderung der Verhältniszahl der einzelnen Zellformen zueinander infolge gesteigerter Reifungsvorgänge bestehen können. Der zweite Grad umfaßt die Bildung pathologischer Zellformen und Zellprodukte, das Verschwinden reifer Spermien und ihrer nächsten Vorstufen, der dritte Grad das Verschwinden sämtlicher differenzierter Zellformen und ihren Ersatz durch indifferente Zellen (die von einigen auch als *Sertoli-Zellen* gedeutet werden). Darüber hinaus haben wir keine weitere Einbuße beobachtet; in keinem Versuch ist es bis zu den am menschlichen Hoden, aber auch aus dem Versuch bekannten, völligen Verödungen der Kanälchen gekommen. Die Stufe 5 von *Schinz* und *Slotopolsky* (Spätzustand) kommt für unsere Versuche in Wegfall. Aber auch das von ihnen als erstes Stadium der Hodenatrophie geschilderte Bild möchten wir nicht übernehmen, da es sich nicht genügend scharf von einfachen Reizzuständen unterscheiden läßt. Die Grenze von progressiver Metamorphose, etwa als Folge einer hormonalen Stimulation, ist äußerst schwer zu ziehen gegenüber einer regressiven Metamorphose in ihren Anfängen, besonders bei einem Organ, das während offensichtlicher Degeneration weiter Zellen produziert. Wenn z. B. *Goette* in seinem ersten Stadium der Kanälchenatrophie die Präspermatiden und Spermatiden vermehrt findet und diese Vermehrung als eine scheinbare und dadurch zustande gekommene deutet, daß sie infolge einer leichtesten Schädigung sich nicht abstoßen, so mag dies

richtig sein, aber überzeugend kann es nicht bewiesen werden. Ebenso schwer zu deuten sind Auflockerung der Epithellager, starke Halbmondbildung des Chromatins der Kerne der Spermatocyten u. a. m. Wir kommen noch auf Bilder, die wir doch eher als Stimulation bzw. als Zeichen starker Samenbildung auffassen möchten, nochmals zurück.

Zur Vermeidung von Mißverständnissen möchten wir die Nomenklatur angeben, deren wir uns in den folgenden Beschreibungen bedienen wollen: *Sertoli* (oder Fuß)-Zellen, Spermatogonien, Spermatocyten, Spermatiden (I und II), Spermien (Samenfäden, Samenzellen).

Der nun folgende Bericht über die Versuchsergebnisse wird so geordnet, daß wir eine Auswahl der bezeichnendsten Ergebnisse wiedergeben, und zwar in der Reihenfolge, daß wir mit den Versuchen beginnen, welche die stärksten Veränderungen hervorgerufen haben (Veränderung 3. Grades nach der obigen Einteilung). Anschließend berichten wir über die schwächeren Schädigungen und endlich über diejenigen ersten Grades zugleich mit den Fällen, in denen wir eine Reizwirkung beobachtet zu haben glauben. Am Schluß sollen die Beobachtungen an senilen Tieren gebracht werden. Der Einfachheit halber haben wir Beobachtungen hinsichtlich des Allgemeinbefindens gleichzeitig mit dem histologischen Protokoll angeführt, um sie nach Anführung unserer Ergebnisse hinsichtlich der Prostata am Schlusse noch einmal zusammenzufassen.

Bevor wir die einzelnen Versuchsergebnisse bringen, sei auf eine Arbeit von *Kauders* hingewiesen, welcher 1925, wie wir bei Durchsicht der Literatur feststellten, bereits über Hodenveränderungen nach Zufuhr von Testespräparaten (Testosan) berichtet hat. Insbesondere hat er auch die beschleunigte Erholung des Samenepithels durch Testosanbehandlung nach der durch Vasoligatur bewirkten Atrophic festgestellt. Desgleichen kam uns erst nachträglich eine bedeutsame Arbeit von *C. R. Moore* und *D. Price* (1932) zu Gesicht, in welcher Schädigungen der Gonaden, und zwar sowohl weiblicher wie männlicher durch Einführung von Sexualhormonen beschrieben werden. Dabei wird auch der Versuch gemacht, ihre Wirkung über die Hypophysis zu beweisen; Keimdrüsenhormone sollen eine depressorische Wirkung auf die Hypophysis ausüben. Das gonadotrope Hormon der letzteren rege sowohl die celluläre als auch die hormonale Leistung der Keimdrüsen an. Bei erwachsenen Tieren (Ratten!) hatten allerdings auch nach einseitiger Kastration (!) Hodenhormoninjektionen (21 Vögleinheiten) keine besondere Wirkung außer einer gewissen Vergrößerung der akzessorischen Organe; hingegen reagierten junge Tiere mit Hemmung der Hodenentwicklung und Kanälchen-degenerationen mit gleichzeitiger Hypertrophie und Sekretionsanregung der Prostata und der Samenblasen.

I. Hodenveränderungen 3. Grades.

In diesen Fällen fehlt nicht nur die Samenbildung ganz, sondern es erweist sich das samenzellende Epithel bis auf die Anwesenheit einer einzigen Zellart, der sog. indifferenten Hodenzellen, zerstört. Diese bilden dann eine unregelmäßige einzellige Lage von basalen Zellen, die

sich in Form von Fäden und Schlieren gegen die mehr oder minder offene Lichtung verlieren. Zwischen ihren fädigen Ausläufern oder in der Lichtung können noch verklumpte oder abgestoßene Riesenformen entarteter Spermatozyten liegen, Restbestände der bereits zurückliegenden Stadien mittelschwerer Schädigung (s. unten). Die basale Zellzeile kann noch von groben Blasen durchsetzt erscheinen, aber eine völlige Entblößung der Basalmembran haben wir nicht gesehen. Die bindegewebige Hülle der Kanälchen ist oft aufgelockert, aber nicht hyalin entartet (obwohl dies beim Hunde, ebenso wie es für den Menschen bekannt ist, bei völligem Untergang der Kanälchen geschieht). Untergehende basale Zellen enthalten oft Pigment oder lassen bei ihrem Zerfall solches zurück.

In den meisten Fällen ist ein so hoher Grad von degenerativer Atrophie des Samenepithels mit einer Vermehrung der Zwischenzellen verknüpft, sie nahm aber in unseren Versuchen nie so hohe Grade an, wie sie sonst für Hundehoden in experimenteller Verödung beschrieben sind oder wie wir sie als spontanes Vorkommnis gesehen haben. Gleiche Grade wie die hier beobachteten kommen auch sonst ohne ersichtlichen Abbau des Kanälcheninhaltes zustande. Doch sind wir der Meinung wie viele andere, daß das Vorhandensein merklich vermehrter Zwischenzellen die regelmäßige Begleiterscheinung und wahrscheinlich die Folge stärkerer stofflicher Abgaben aus den Kanälchen ist. Krankhaft veränderte Einnahme und Ausfuhr der Kanälchen kann auch zu zylinderartigen Ausgüssen derselben führen.

Ein großer Teil der pathologischen Produkte, vor allem die abgestoßenen, entarteten, unreifen Zellen, werden in den Nebenhoden abgeschwemmt; dort können sie längere Zeit liegen bleiben, so daß sie nur dort und nicht mehr im Hoden selbst angetroffen werden. Schließlich sind auch die Nebenhodenspeicher leer oder enthalten, besser gesagt, nur mehr zellfreie homogene Flüssigkeit. Auf die zelligen und sonstigen feinbaulichen Veränderungen des Nebenhodens soll hier nicht näher eingegangen werden.

Erstaunlich ist der schnelle Verlauf solcher schwerer degenerativer Hodenatrophie. So fanden wir eine solche z. B. binnen 14 Tagen voll entwickelt (Hund 33), wobei der Gewichtsunterschied zwischen dem gesund entnommenen ersten Hoden (19 g) und dem kranken (13,5 g) bei dem 22 kg schweren 2jährigen Hunde 5,5 g betrug. Gleiches Ausgangsgewicht der Hoden vorausgesetzt (s. oben) betrug der Gewichtsverlust des zweiten Hodens in weiteren Fällen 7 g binnen 35 Tagen (Hund 43) und 6 g binnen 37 Tagen (Hund 24).

Bemerkenswert war die in 2 Fällen neben schwerer degenerativer Atrophie beobachtete entzündliche Zerstörung von Samenkanälchen, wie sie auch beim Menschen vorkommt (Abb. 1). Dabei durchbricht ein Strom von Leukocyten die Kanälchenhülle und mischt sich dem kranken

Kanälcheninhalt bei. In beiden Fällen waren die Tiere unter der Behandlung (mit verschiedenen Stoffen) erkrankt.

Es ist hier der Ort, darauf hinzuweisen, daß unsere Versuchstiere in einem relativ großen Prozentsatz an Erkältungskrankheiten interkurrent erkrankten. Ohne daraus Schlüsse ziehen zu wollen, möchten wir doch



Abb. 1. Beginnende entzündliche Zerstörung eines atrophischen Hodenkanälchens durch Leukocyteneinbruch nach 27tägiger peroraler Behandlung mit wäßrigem Hodenextrakt (Hund 25). Vergr. etwa 270fach.

auf die Tatsache verweisen, daß gerade unter den Hunden mit schweren Schädigungen dritten Grades sich eine große Anzahl befand, welche Lungenentzündungen erlegen waren. Wir waren zufällig in der Lage, einen Hund nachzuprüfen, der unbehandelt einer Pneumonie erlegen war, ohne daß irgendwelche Veränderungen im Hoden nachweisbar waren. Wir dürfen also wohl annehmen, daß entweder die schwere Hodenschädigung die Widerstandsfähigkeit der Hunde bald herabsetzt,

oder, was noch wahrscheinlicher ist, die Kombination von hormonaler Einwirkung zusammen mit interkurrenter Erkrankung zu besonders schweren Schädigungen des Hodens führt. Dafür spricht auch die Schnelligkeit, mit der im letzten Falle die Veränderungen am spermato-genetischen Epithel aufgetreten sind. Widerstandslosigkeit gegenüber Infektionen ist übrigens auch bei Hunden beobachtet, die mit Follikelhormon bis zur Vergiftung behandelt wurden (*Arnold, Hamperl, Holtz, Junkmann und Marx*). Es wäre nach den Vorstellungen, welche *K. Miescher, A. Wettstein* und *Tschopp* sowie *Parker, Laqueur* u. a. sich über die Verstärkung der Wirkung reiner Sexualhormone gebildet haben, nicht unwahrscheinlich, daß aus kranken Geweben Aktivatoren solcher Wirkstoffe entstehen können, welche die Schädigungen durch Sexualhormone steigern.

1. Hund Nr. 13, 4 Jahre alt, 22 kg, am Ende des Versuches 26 kg schwer. Der Hund erhielt mit eintägigen Zwischenräumen 4mal je 2 ccm wässrigen Hodenextrakt. Der sodann entfernte 1. Hoden, 20 g schwer, zeigte Auflockerung des Epithels mit Vakuolenbildung der basalen Schichten, Abstoßung der reifen Spermien und unreifer Vorstufen. Der Nebenhoden war gut gefüllt. Diese Veränderung läßt sich als ein Reizzustand auffassen. Nach der einseitigen Kastration erhielt das Tier in derselben Weise 13mal wässrigen Hodenextrakt und insgesamt 4mal zusätzliche Injektionen von 0,5 mg Androsteronbenzoat (sog. kombinierte Behandlung). Der jetzt entfernte 2. Hoden, 22 g schwer, zeigte starke Atrophie des samenbildenden Epithels, Blasenbildung, pyknotische Riesenzellen, Kernkugeln und etwas vermehrte Zwischenzellen. Die Spermienogenese war aufgehoben, der Nebenhoden völlig leer. Eine Nachbehandlung mit Extrakt bzw. Pulvern aus brüntiger Keimdrüse und eine Injektion von 0,5 mg Androsteronbenzoat vermochte die Atrophie der Prostata nicht zu verhindern. Der Hund zeigte sexuelle Angriffslust auffallenderweise nach der Kastration.

2. Hund Nr. 15, 2½-jähriger Foxbastard, 17 kg schwer, in ausgezeichneter Verfassung. Der vor dem Versuch entfernte erste Hoden ist normal. Behandlung mit 11mal 2 ccm wässrigem Extrakt und 1mal 0,5 mg Androsteronbenzoat jeden 2. Tag. Der Hund erkrankte an Pneumonie und starb. Während der 1. Hoden 12 g wog, betrug das Gewicht des 2. Hodens 7,5 g und zeigte eine ausgesprochene Atrophie. Die Samenkanälchen enthielten nur indifferente Zellen mit langen Ausläufern. Die Zwischenzellen waren etwas vermehrt und pigmentiert, einzelne Kernkugeln in den Kanälchen. Im Nebenhoden nur Flüssigkeit mit wenig Spermien. Epithelien zum Teil vakuolisiert und pigmentiert (Abb. 2).

3. Hund Nr. 16, 4jähr. Schäferhund, 18,8 kg schwer. Der zuerst entfernte Hoden von 23 g zeigte nichts Besonderes außer veränderten Spermien im Nebenhoden. Der einhodige Hund wurde mit 21 Injektionen zu 5 mg Androsteronbenzoat jeden 2. Tag behandelt, dann getötet. Der 2. Hoden, 15,5 g schwer, zeigte schwerste Entartungen, Atrophie des Kanälchenepithels, Aufhören der Spermienogenese, Zylinderbildung und entzündliche Zerstörungen einzelner Kanälchen. Zwischenzellen vermehrt, Nebenhoden leer. Der Hund wurde blind (Abb. 3 und 4).

4. Hund Nr. 21, 8 Jahre alt, 17 kg schwer, zuletzt 19 kg. Der vorweg entnommene 1. Hoden ist 24 g schwer und gesund. Im Verlaufe eines Monats je 20 Injektionen à 2 ccm wässrigen Hodenextrakts vormittags und 0,4 mg Androsteronbenzoat nachmittags. Der vorher in mäßigem Zustand befindliche, sehr ruhige Hund wurde lebhaft, bekam glänzendes Fell, nahm zu und wurde endlich ungewöhnlich vital und rauflustig. Der entfernte 2. Hoden, 25 g schwer, zeigte schwerste

Entartung und Atrophie, völliges Aufhören der Spermiogenese, vielkernige Riesenzenlen, leeren Nebenhoden. Keine Zwischenzellenvermehrung. Nach der Kastration Weiterbehandlung wie oben, die Prostata bleibt dabei inaktiv.

5. Hund Nr. 22, 2 Jahre, 14,8 kg schwer. Der 1. entfernte Hoden ist normal. 20 Injektionen Androsteronbenzoat 5 mg jeden 2. Tag. Der vorher in mäßigem Zustand befindliche Hund erholt sich im Aussehen und Verhalten glänzend. Der 2. Hoden zeigt starke Atrophie, nur an ganz wenigen Stellen noch Spermiogenese, Nebenhoden leer. Nach der Kastration jeden 3. Tag 5 mg Testosteron; Prostata bleibt inaktiv. Beide Hoden 12 g schwer.

6. Hund Nr. 24, 3 Jahre, 17 kg. 1. Hoden vor dem Versuch entfernt, 17 g, gesund. 20 Injektionen Androsteron B jeden 2. Tag. 2. Hoden, 13 g schwer, zeigt



Abb. 2. Hodenschädigung 3. Grades durch 22tagige Behandlung mit männlichem Hormon (2½-jähriger Hund Nr. 15); 400fache Vergr.

schwerste Atrophie, blasige Durchsetzung des Epithels, Versiegen der Spermiogenese. Geringe Vermehrung der Zwischenzellen, Nebenhoden leer (Abb. 5).

7. Hund Nr. 25, 3 Jahre, 20 kg schwer. 1. Hoden vor dem Versuch entfernt, 20 g schwer und gesund. Erhält täglich 2mal 1½ ccm wäßrigen Extrakt H 13 peroral. Erkrankt interkurrent an den Atmungsorganen. Nach der Tötung zeigt der 2. Hoden einzeliges, indifferentes Epithel mit Vakuolen und Pigment, Untergang von Kanälchen durch Leukozyteneinbruch, keine Spermiogenese, Zwischenzellen vermehrt. Nebenhoden leer. Epididymitis.

8. Hund Nr. 28, 16,5 kg, 2 Jahre. Der 1. zu Beginn entfernte Hoden ist gesund. Der Hund erhält täglich 3 ccm wäßrigen Extrakt H 13 und Hodenpulver. Stirbt an Pneumonie. Der 2. Hoden, nur 13 Tage behandelt, zeigt hochgradige Entdifferenzierung mit abnormalen Spermien und Kernkugelhaufen, geringe Vermehrung der Zwischenzellen. Nebenhoden nach diesen 14 Tagen noch voll. Inhalt mit pathologischen Zellen gemischt.

9. Hund Nr. 94, 3 Jahre, 29, dann 37 kg schwer. Beide Hoden erst nach der Behandlung entnommen. 25mal 25 mg Testosteronpropionat in etwa einem Monat. Der Hund bleibt in guter Verfassung, entwickelt große Freßgier und nimmt stark zu. Hoden 18 bzw. 19 g schwer. Schwere Schädigung, das spermatozogene

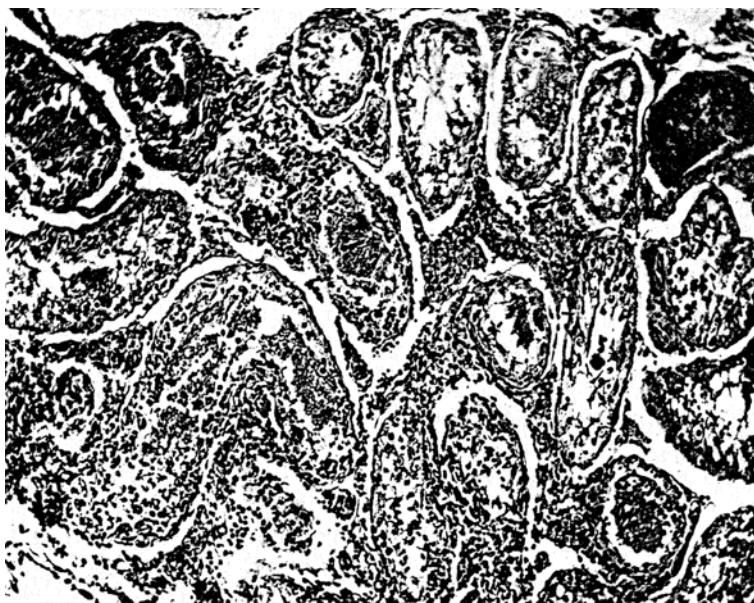


Abb. 3. Schädigung 3. Grades mit zylindrischen Eiweißausfällungen in den Kanälchen und Zwischenzellenwucherung (derselbe Hund wie Abb. 4). 250fache Vergr.



Abb. 4. Hodenschädigung 3. Grades mit starker Vakuolisierung und Atrophie des spermatogenetischen Epithels durch 22tägige Behandlung mit Androsteronbenzoat (4jähriger Schäferhund Nr. 16). 100fache Vergr.

Epithel teilweise bis auf einzellige Schichten indifferenter Zellen reduziert. Keine Spermogenese, zahlreiche Kernkugeln. Nebenhoden fast völlig leer. Prostata

55 g schwer, 50×50 mm groß, enorme Hyperplasie, verzweigte Papillenbildung, Mitbeteiligung der paraurethralen Drüsen.

10. Hund Nr. 33, 2 Jahre, 22 kg. 10 Tage 3 ccm wäßrigen Extrakt \pm 1,2 g Hodenpulver. Dann 1. Hoden entfernt. Weiterhin dieselbe Dosierung, jedoch 2mal kombiniert mit 5 mg Testosteronpropionat. Hund am Ende der Behandlung in ausgezeichnetem Zustand. 2. Hoden entfernt, 13,5 g schwer. Während der 1. Hoden bei guter Spermiogenese aufgelockert war, zeigte der 2. Hoden besonders starke Atrophie, einzelliges Epithel, keine Spermiogenese. Nebenhoden schwach gefüllt. Prostata funktionsarm.

Offenbar hat die bei einigen dieser Fälle eingetretene interkurrente Erkrankung auch bei peroraler Zufuhr der Wirkstoffe an dem schnellen

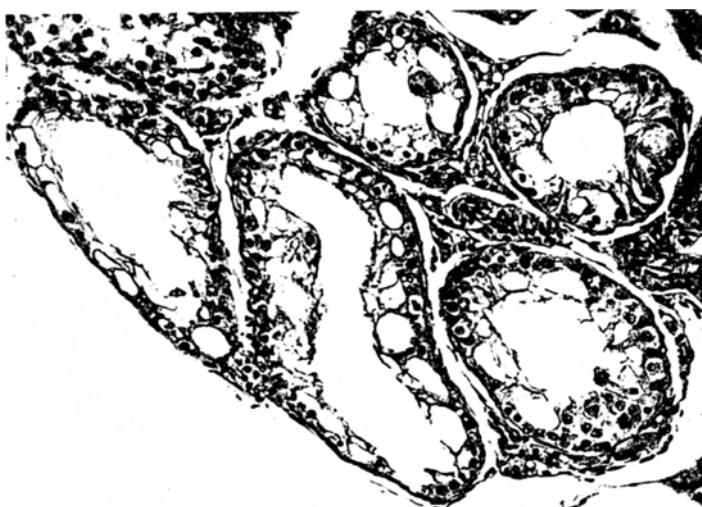


Abb. 5. Hochgradige degenerative Atrophie des Hodens durch Androsteronbenzoat in 37tägiger Behandlung (3jähriger Hund, Nr. 21). 200fache Vergr.

und starken Zusammenbruch des Epithels mit Schuld getragen. In dem nächstfolgenden Fall wird eine bereits vorher bestehende Hypoplasie für das Ergebnis mitgesprochen haben.

11. Hund Nr. 23, 2 Jahre, 23 kg. Der vor Beginn des Versuches entfernte 1. Hoden 24 g schwer. Tägliche Injektionen von 2 ccm wäßrigem Hodenextrakt 8mal. Interkurrenter Tod an Pneumonie. Der 2. Hoden ist 7 g schwer und zeigte hochgradige Atrophie mit reichlicher Zwischenzellbildung. Die Prostata zeigte einen leichten Reizzustand (Abb. 6).

Bemerkenswert ist, daß der Hoden unter dem Einfluß des an sich hormonfreien wäßrigen Extraktes noch genügend Hormon zu bilden vermocht hat, um die Prostata anzuregen. Ferner führen wir einen weiteren Fall an, in welchem entweder die Kleinheit der Hoden oder eine vorher bestehende Atrophie für das Ergebnis von Belang gewesen sein muß.

12. Hund Nr. 60, 18 kg, später 20 kg schwer. Er erhält 15mal täglich 5 mg Androsteronbenzoat, dann wird ein Hoden entfernt und es folgen 15 Tage Pause. Tötung. Beide Hoden zeigten hochgradige Atrophie, Schwund des Epithels der weit voneinander entfernten Kanälchen bis auf die Wand, welche Quellung und Zellvermehrung aufweist. Pigmentschollen als letzte Epithelreste. Hochgradige Zwischenzellenvermehrung. Nebenhodenkanälchen gefaltet und leer. Prostata etwas groß, starke Papillenbildung, gleichmäßig hyperplastisch. Der vorher in gutem Zustand befindliche Hund wurde gegen Ende der Behandlung ruhiger und war weniger frisch.

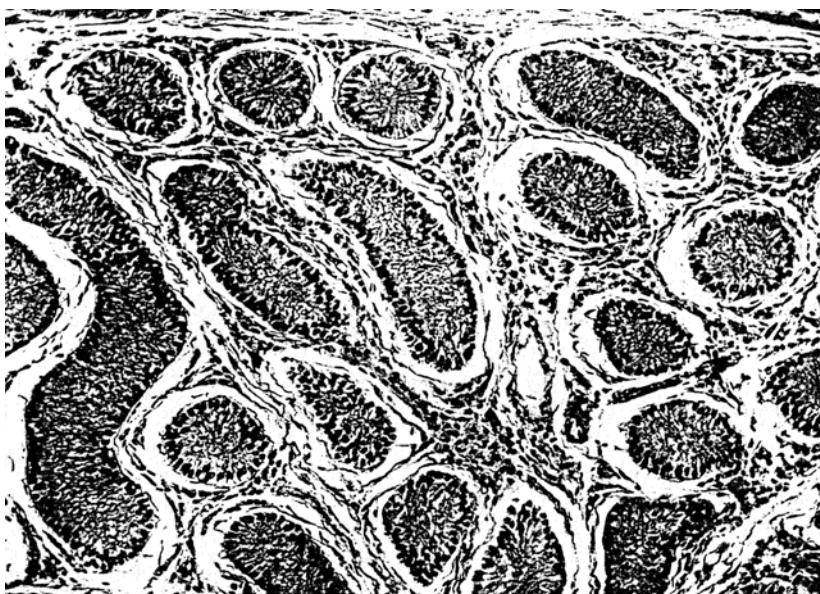


Abb. 6. Akute Atrophie des spermatogenetischen Epithels durch Androsteronbenzoat (Hund 23, 2jährig, Tod an Pneumonie). 125fache Vergr.

Auffallend ist auch hier die gute Leistung dieses Hodens bei degenerierten Kanälchen und Zwischenzellenwucherung, welches sich aus dem Zustand der Prostata nachweisen läßt, obwohl nach der letzten Gabe über 2 Wochen vergangen waren, ein Beweis, daß die hormonale Anregung der Hodentätigkeit über die Zufuhr des Wirkstoffes hinaus andauert.

II. Fälle mit Hodenveränderungen 2. Grades.

Gemeinsam ist diesen Fällen neben einer meist völligen Einstellung der Bildung reifer Samenfäden das Auftreten degenerativer Zellformen, besonders der Vorstufen der Spermien, und zwar sowohl von Spermatozyten wie Spermatiden. Die Unterscheidung der Herkunft der pathologischen Zellen ist nicht immer möglich. Desgleichen gelingt es nicht,

zu entscheiden, wo eigentlich der Angriff der schädlichen Stoffe einsetzt, ob die Entartung in den letzten oder in den ersten Abkömmlingen der Spermatogonien anfängt; am sichtbarsten ist die Formveränderung in den mittleren Schichten. *Bouin* wie *Maximow* meinen, daß die Samenzellen desto empfindlicher seien, je weitere Stadien sie erreichen. Fertige Samenfäden scheinen — dies ist auch die Ansicht der eben genannten Forscher — von den Giften nicht mehr so stark berührt zu werden, und die kugelförmige und gequollene Mißgestalt der Spermien ist wohl auf

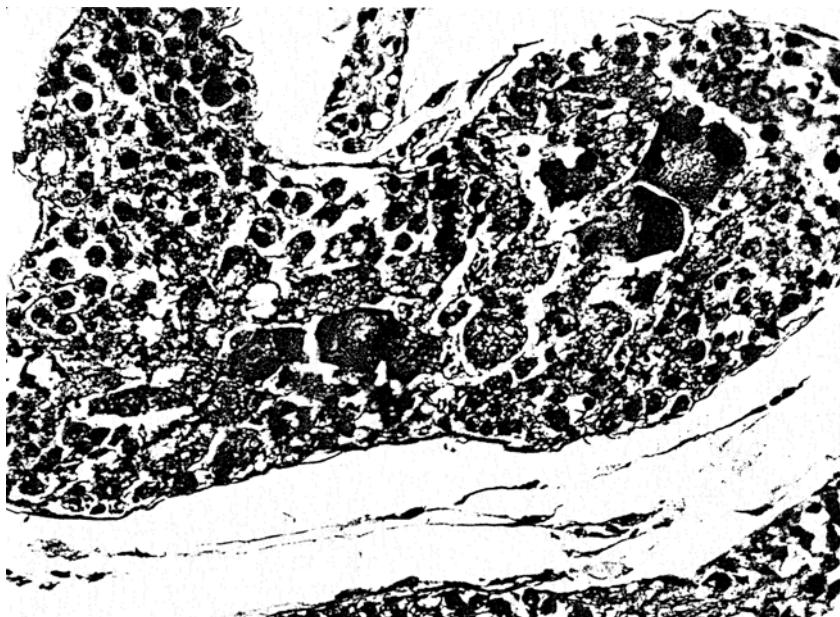


Abb. 7. Schädigung des spermatogenetischen Epithels mit Bildung von Riesenzellen. 12tägige Behandlung mit Androsteronbenzoat (1½-jähriger Hund Nr. 17). 370fache Vergr.

falsche Bildung und nicht so sehr auf Veränderung der fertigen Gebilde zurückzuführen. Auf die Frage der pathologischen Spermien im allgemeinen soll hier nicht eingegangen werden, zumal feststeht, daß ihre Zahl selbst im normalen Hoden nicht klein ist¹ und die weitere Frage der etwaigen Zeugung unnormaler Früchte durch pathologische Spermien infolge Hormonschädigung des Hodens hier nicht zur Erörterung steht.

Die bei dem vorliegenden Schädigungsgrad fast regelmäßig zu beobachtenden Riesenzellen aus spermatogenetischem Epithel sind im Schrifttum wohlbekannt (*Cordes*, *Maximow*, *Stieve*, *Borst*, *A. F. Kraus* u. a.). Es soll daher hier auf eine genauere Schilderung verzichtet werden, es genüge

¹ Bei Hunden fanden *Stiasny* und *Generales* zwischen 8 und 23 % abweichende Spermienformen.

der Hinweis auf die Abb. 7 und 8, um zu zeigen, daß es sich auch tatsächlich um dieselben Gebilde handelt, wie sie in dem geschädigten menschlichen Hoden bekannt sind (*Goette*). Neben den vielkernigen und einkernigen Riesenzellen kommen auch Konglomerate von abgerundeten Spermienköpfen und Spermatidenkernen in Plasmakugeln vor, und zwar neben teilweise noch bestehendem Spermenvorrat. Pyknose und Verklumpung der Spermatozyten, vakuolige Entartung der Spermagonien werden gleichzeitig beobachtet. Fädiger und schaumiger Inhalt

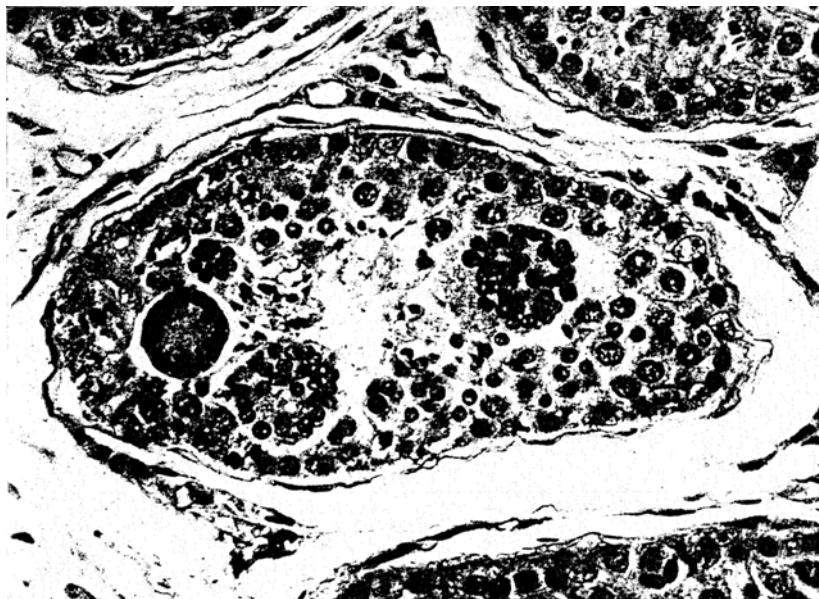


Abb. 8. Bildung von Symplasmen durch Hodenschädigungen 2. Grades, 23tägige Behandlung mit wässrigem Hodenextrakt (2jähriger Hund, Nr. 33). 430fache Vergr.

kann die Lichtung erfüllen und im Rete sich zu zylinderartigen Ausgüssen gestalten. Natürlich finden sich auf dem ganzen Weg bis zu den Kanälchen des Nebenhodenkopfes die Riesenzellen abgeschleppt (Abb. 9). Die Speicher des Nebenhodens können aber noch mit normalem Inhalt gefüllt sein, wenn es in den Hodenkanälchen von pathologischen Gebilden wimmelt, andererseits kann der Nebenhodengang von Chromatinschutt und blassen Kugelchen gefüllt oder auch leer sein; bestimmte Zeitangaben sind darüber nicht möglich. Wiederum wurde beobachtet, daß bei einem kranken Hunde (Nr. 31) veränderte Kanälchen von Leukozyten angegriffen wurden. Auch in dieser Gruppe kam es, ohne daß die Veränderungen bis zur schweren Keinepithelatrophie fortzuschieren brauchen, zu erheblichen Gewichtseinbußen des Hodens; so zeigte der

2. Hoden eines 2jährigen Hundes (Nr. 38) von 20,5 kg eine Gewichtsverminderung von 3,5 g, ein anderer bei einem 3jährigen Hunde (Nr. 44) mit 18 kg binnen 14 Tagen gar eine Einbuße von 7 g (unter Annahme des gleichen Ausgangsgewichtes). Zuweilen hat man auch vom mikroskopischen Bilde den Eindruck eines Kollapses der Kanälchen, und es ist wahrscheinlich, daß durch das Hervortreten der Zwischenzellen und des Interstitiums öfter eine Vermehrung vorgetäuscht wird, wie *Stieve*

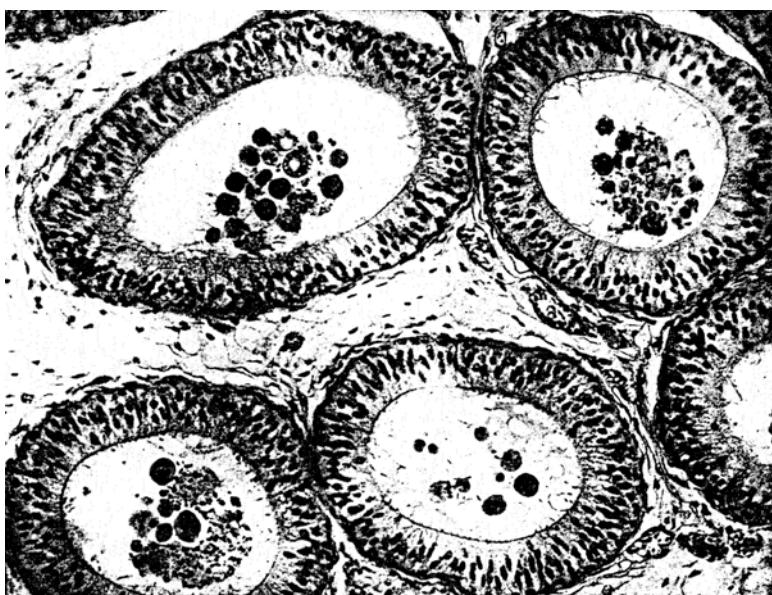


Abb. 9. Ansammlung degenerativer Keimepithelprodukte im Nebenhoden. 180fache Vergr.

richtig angegeben hat. Nur die schaumige Umwandlung und Pigmentierung der Zwischenzellenzüge läßt sich nicht abstreiten.

1. Hund Nr. 31, 2 Jahre alt, 16,2 kg. 1. Hoden vor dem Versuch entfernt, 18,5 g, gesund. Erhält dann täglich 6 g Hodenpulver H 11 + 2 ccm wässrigeren Extrakt H 13. Der Hund ist wesentlich lebhafter geworden. Der 2. Hoden, 16 g schwer, zeigt Vereinfachung und Atrophie des Epithels. Aufhören der Spermio- genese. Einzelne Kanälchen werden durch Leukocyten zerstört. Sonst finden sich in der Lichtung abgestoßene Rundzellen und Kernkugelhaufen. Zwischenzellen leicht vermehrt. Im Nebenhoden noch reichliche Spermien und kernlose Plasmakugeln (Abb. 9).

2. Hund Nr. 44, 3 Jahre, 18 kg, zuletzt 21 kg. Erhält zunächst 10 Injektionen ölgigen Gesamtextrakt à 1 ccm = 2 HE. Dann wird ein Hoden entfernt. Der Hoden zeigt üppiges Epithel und ist gesund. Sodann tägliche Injektionen à 3 ccm desselben Extraktes und dann 2. Hoden entfernt. Derselbe wiegt 17 g, zeigt spärliche Spermio- genese, kugelige Kernhaufen, leichte Atrophie des Epithels mit wenig Vakuolen. Keine Zwischenzellenvermehrung. Der Nebenhoden ist voll. Der Hund hat sich während der Behandlung ganz ausgezeichnet erholt, ist lebhaft und rau-

lustig und hat sein Haarkleid verbessert. Prostata stark vergrößert, Papillenbildung, Eosinophilie des Epithels.

3. Hund Nr. 48, 2 Jahre, 16 kg schwer, dann 15 kg. Zunächst jeden 2. Tag 2,5 mg Testosteronpropionat, dann 1. Hoden entfernt (17 g). Dieser Hoden ist gesund mit besonders reichlicher Spermiogenese, fühlt sich prall und fest an. Weiterhin 15mal jeden 2. Tag dieselbe Dosierung. Der 2. Hoden (14 g) zeigt gute Spermio- genese, aber stellenweise viele Kernkugelhaufen. Schwache Füllung des Nebenhodens. Keine Zwischenzellenvermehrung. Prostata vergrößert, starke Hyperplasie. Das Gesamtbefinden des Hundes ist gut.

III. Fälle mit Hodenveränderungen 1. Grades.

Diesen schwächsten Grad der Schädigung findet man häufig dann, wenn die Behandlung bei Versuchstieren erfolgt, die im Besitze beider Hoden sind. Jedoch fanden wir ähnliche Ergebnisse bei entsprechend niedriger Dosierung auch bei Versuchstieren, die im Besitze nur eines Hodens waren. Die Veränderung beschränkt sich zuweilen auf eine Hemmung der Samenbildung; man vermißt dann Vermehrungsvorgänge und Ersatz für abgestoßene Spermien. Da schon bei gesunden Hoden die Menge der in Reihen und Sträußchen noch festsitzenden Spermien außerordentlich schwankt und im einzelnen Hoden der Befund von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld wechselt, ist die Grenze zur Norm schwer zu ziehen. Die Keimepithelschichten sind oft aufgelockert, die an sich mit halbmondförmig einseitig angeordnetem Chromatin ausgestatteten Kerne der Spermatiden scheinen oft vermehrt zu sein; sie sind an sich, wie *Goette* richtig bemerkt, nicht pathologisch. Desquamation von Spermatiden darf wohl schon als Störung gedeutet werden, vor allem wenn ihre letzten Produkte nicht stäbchenförmige Spermienköpfe, sondern dunkle und helle gequollene Kugelchen darstellen. Auch trifft man öfter die Ansammlung kleiner unbestimmter Rundzellen in den oberen Lagen des Keimepithels und eine Füllung der Kanälchen mit schollenbildender plasmatischer Flüssigkeit; eine Art Detritus, ferner abgeblätte und verquollene Spermien im Rete und im Nebenhoden können angetroffen werden. Diese Fälle stellen den Übergang zu den Fällen dar, wo wir eine ausgesprochene Reizwirkung annehmen müssen. Diese kann entweder zu einer Verbesserung der Hodenfunktion führen oder aber offenbar zu gesteigerter Produktion und gesteigertem Abbau, wobei wir dann eine Veränderung der Verhältniszahlen der einzelnen Zellformen zueinander finden. Die Kanälchen sind dann in ihrer überwiegenden Anzahl mit reichlichen Schichten Spermatiden ausgestaltet, während die Spermien abgestoßen sind, oder es finden sich die oben beschriebenen unreifen Spermien in derselben Anordnung wie sonst die normalen Spermien. Die Nebenhoden können dabei ungewöhnlich strotzend gefüllt sein; in ihrem Inhalt können sich dann die unausgereiften Spermien finden. Aus diesen Zuständen heraus entwickelt sich über die Auflockerung die Veränderung zweiten Grades.

1. Hund Nr. 2, 3 Jahre alt, 17 kg schwer. Ein normaler Hoden entfernt. Erhält dann 23mal täglich 5 mg Androsteronbenzoat. Der 2. Hoden zeigt stark schwankende Ausstattung, spärliche, zum Teil fehlende Spermatogenese, vereinzelte Kernkugeln. Nebenhoden fast leer.

2. Hund Nr. 13, 4 Jahre alt, bereits oben geschildert. Das Versuchstier erhält 4mal 2 ccm wäßrigen Hodenextrakt. Der entfernte 1. Hoden zeigte Auflockerung des Epithels, Abstoßung reifer Spermien mit gehemmter Neubildung. In den Kanälchen Verklumpung abgestoßener Spermien. Nebenhoden voll.

3. Hund Nr. 40, s. S. 289. 15 tägliche Injektionen von 5 mg Testosteronpropionate. Dann ein Hoden entfernt. Die Kanälchen zeigten niedere Epithelausstattung und schwache Spermatogenese. Als Zeichen vorheriger Abstoßung von pathologischen Produkten fanden sich im Nebenhoden neben Spermien Kernkugeln.

4. Hund Nr. 37, s. S. 272. Auflockerung des Epithels und spärliche Spermatogenese nach 20 täglichen Injektionen von Androsteronbenzoat.

5. Hund Nr. 36, 4 Jahre alt, 22 kg schwer. Erhält täglich 2 g Hodenpulver peroral. Der dann entfernte 1. Hoden zeigt keine Veränderungen. Sodann täglich 8 g während 8 Tagen, 10 g während 12 Tagen. Der nunmehr entfernte 2. Hoden zeigt geringere Spermatogenese, viele Mitosen, Zeichen verfehlter Spermienbildung in Form vieler kleiner kugeliger Zellen neben spärlichen Kernkugeln. Auch im Nebenhodenspeicher neben reichlichen Spermien kugelige Gebilde, Detritus und Rundzellen. Der 1. Hoden wog 20 g, der 2. 19 g. Der vorher ruhige und etwas ruppige Hund wurde ungewöhnlich schön, dabei glatt und blank im Fell und wesentlich lebhafter und temperamentevoller. Die Prostata gering vergrößert, vereinzelte Papillenbildung.

6. Hund Nr. 43, 3 Jahre alt, 20 kg schwer. Erhält 10mal 10 mg Testosteron peroral. Der dann entfernte 1. Hoden zeigt üppiges Epithel, reichliche Spermatogenese, Abstoßung von Spermatocyten und Spermatiden, keine Degenerationsformen. Der Nebenhoden ist mittelstark gefüllt und zeigt dabei viele veränderte Spermien. Gewicht des Hodens 21 g. Weiter 20 Tage täglich 30 mg Testosteron peroral. Während dieser Behandlung wird der Hund vorübergehend außerordentlich uruhig. Der 2. Hoden, 14 g schwer, zeigt hochgradige Atrophie. Eine einzige basale Zellreihe, fädige Ausführung der Kauälchen, starke Zwischenzellwucherung. Nebenhodenkanälchen weit und leer, interstitielle Epididymitis. Die Prostata macht den Eindruck einer ruhenden Drüse, enge Drüsen, breite Septen, keine Papillen, kaum Sekretbildung. Der Hund war in ausgezeichneter Allgemeinverfassung.

Reizwirkung und unveränderte Fälle.

Selbstverständlich haben wir versucht, die oben genannten beiden Formen von histologisch zu trennender Reizwirkung gegeneinander abzustufen und insbesondere zu ermitteln, ob Präparat und Dosierung hierbei von Einfluß sein könnten. Insbesondere waren wir bemüht, festzustellen, ob es möglich ist, Zeichen besonders guter Hodenfunktion herbeizuführen, ohne Veränderungen in Aufbau und Schichtung der Epithelien und ähnliche, ans Pathologische grenzende Erscheinungen dabei in Kauf nehmen zu müssen. Abgesehen davon, daß Rückschlüsse von histologischer Verfassung auf Funktion überhaupt schwierig sind, müssen wir feststellen, daß wir hier nicht zu abschließenden Ergebnissen gekommen sind. Wahrscheinlich ist jedoch, daß hierbei die Zeitdauer der Behandlung eine wesentliche Rolle spielt, so daß beide Formen meist nur verschiedene Stadien im Laufe einer Behandlungsreihe darstellen.

Auch hier muß nochmals betont werden, daß der Übergang von Befunden, welche wir als Reiz auffassen können, zum normalen Befund ein völlig fließender ist.

Wir bringen zunächst einige Beispiele für Fälle, bei denen die Annahme gerechtfertigt ist, daß die Hormonzufuhr zu besonders günstigen Befunden geführt hat.

1. Hund Nr. 101, 2 Jahre, 26 kg. Erhält zunächst 10 tägliche Injektionen à 2 ccm wäßrigem Hodenextrakt. Der dann entfernte 1. Hoden weist eine enorm reichhaltige Spermatogenese auf. Fast alle Kanälchen voll von Spermien, wie in keinem anderen Fall gesehen. Dagegen sind wenig Spermatiden vorhanden. Nach weiteren 10 Injektionen wurde der 2. Hoden entfernt. Die Spermatogenese war hier wesentlich geringer, wenn auch immer noch mittelgut, das Epithel aufgelockert, Auftreten von Kernkugeln und in einem Teil der Kanälchen Auflösung der normalen Zellschichtung.

2. Hund Nr. 98, 2 Jahre, 16, dann 17,5 kg schwer, nach Kastration 18,5 kg. 10mal täglich eine Injektion von Androsteronbenzoat 0,5 mg, dann 5mal täglich eine Injektion Androsteronbenzoat 5 mg, weiter 7mal täglich eine Injektion Testosteronpropionat zu 5 mg, dann beide Hoden entfernt. Beide Hoden weisen überdurchschnittlich hohes spermatogenetisches Epithel auf. Nebenhoden prall gefüllt mit dünnem Samen, der sich erst im Mittelteil mehr eindickt.

3. Hund Nr. 99, 2 Jahre, 20 kg, dann 22,5 kg schwer. Nach der Kastration 21 kg. 25 tägliche Injektionen von 1 cem Lipoidextrakt H 30. Die anschließend gleichzeitig entfernten Hoden zeigen engliegende Kanälchen mit sehr wenig Zwischensubstanz. Durchweg sehr üppiges Epithel mit starker Spermatogenese. Keine Degenerationsprodukte. Nebenhoden mit dünnem Samen gefüllt, der sich erst im Mittelteil mehr eindickt.

Letzterer Hoden stellt ein besonders typisches Beispiel einer reinen Anregungswirkung dar. Bei den folgenden Hoden fanden sich teilweise ungewöhnlich volle Nebenhoden. Die übrigen sind Fälle, die während der Behandlung unverändert blieben, wobei sich auffallenderweise auch Fälle befinden, wo lediglich ein Hoden der Hormonwirkung ausgesetzt wurde.

4. Hund Nr. 47, 5 Jahre, 18 kg. Erhält 10mal täglich 6 ccm wäßrig-alkoholischen Hodenextrakt peroral, am letzten Behandlungstag 1mal 5 mg Testosteronpropionat. Nach 2 Tagen Pause getötet. Beide Hoden zu 22 g haben gute Spermatogenese, ungewöhnlich volle Nebenhoden.

5. Hund Nr. 1, 2 Jahre alt, 18 kg schwer. Ein Hoden entfernt, dann 13mal 0,4 mg Androsteronbenzoat. Beide Hoden o. B.

6. Hund Nr. 18, 2 Jahre, 18 kg. Ein normaler Hoden entfernt. Sodann 21mal jeden 2. Tag 0,4 mg Androsteronbenzoat. Daraufhin Entfernung des 2. Hodens. Der 2. Hoden erweist sich mindestens so aktiv wie der erste, ist dagegen 3 g schwerer (22 g gegen 18,5 g).

7. Hund Nr. 45, 4 Jahre, 30 kg. Erhält zunächst jeden 3. Tag, insgesamt 3mal 2,5 mg Androsteronbenzoat. Der 1., nun entfernte Hoden von 29 g zeigt mittelstarke Spermatogenese. Weiterhin 5 Injektionen in gleicher Dosierung. Der 2. Hoden ist 28 g schwer, mit hohem üppigem Epithel ausgestattet und enthält auffällig große Mengen Spermien. Der vorher ruhige Hund ist sehr lebhaft geworden. Prostata stark vergrößert, Papillenbildung.

8. Hund Nr. 46, 4½ Jahre, 18 kg, dann 24½ kg. Erhält insgesamt 20mal tägliche Injektionen von 5 mg Testosteronpropionat. Beide Hoden o. B. Nebenhoden voll. Prostata vergrößert. Papillenbildung. Verbesserung des Allgemeinbefindens, sehr lebhaft.

9. Hund Nr. 51, 3jährig, 21 kg. Zunächst 17mal tägliche Injektionen von 5 mg Androsteronbenzoat. Dann ein Hoden entfernt (26 g). Reichliche Spermato- genese, viele Mitosen. Nebenhoden überfüllt. Ruptur von Kanälchen. Weiter 23 Injektionen wie oben. Auch der 2. Hoden von 24 g zeigt keine nennenswerte Schädigung.

Eine weitere Frage war, das weitere Schicksal von Hodenveränderungen zu ermitteln. Zu diesem Zweck setzten wir Hunde unter Mengen von Wirkstoff, von denen wir eine Hodenveränderung erwarten konnten, und prüften nach gewissen Pausen als Kontrolle den 2. Hoden nach. Allerdings haben die Versuche ihre Schwierigkeit. Entfernt man einen Hoden und behandelt den 2., so erreicht man mit großer Wahrscheinlichkeit eine Schädigung und hat den 1. Hoden als Vergleichsobjekt; jedoch ist der endgültige Befund nach der Erholungspause ohne Vergleichsmöglichkeit. Behandelt man Hunde mit beiden Hoden, so ist eine ausgesprochene Schädigung schwerer und vor allem nicht mit Sicherheit zu erreichen. Deshalb haben die nachstehend angeführten Fälle die Fragestellung nicht beantworten können.

1. Hund Nr. 37, 5jährig, 12,8 kg, dann 15 kg. Erhält zunächst 20mal 5 mg Androsteronbenzoat. Der 1., nunmehr entfernte Hoden zeigt keine Degenerationsprodukte, aber nur mittelstarke Spermato- genese und etwas aufgelockertes, hochgeschichtetes Epithel. Gewicht 14 g. Nach 10 Wochen Pause wird der Hund getötet. Der 2. Hoden, 13 g schwer, zeigt sehr üppige Spermato- genese, volle Nebenhodenspeicher und stellenweise ziemlich reichliche Zwischenzellen. Der Befund wurde aufgefaßt als eine Regeneration nach vorübergehender Hemmung.

2. Hund Nr. 42, 5 Jahre, 24,5 kg, später 27,5 kg. Erhält 15mal täglich 5 mg Testosteronpropionat. Der nunmehr entfernte 1. Hoden ist 16 g schwer, ist weich und wek, zeigt mehrzeliges, einförmiges Epithel ohne Spermio- genese, etwas vermehrte und pigmentierte Zwischenzellen. Schwache Füllung des Nebenhodens. Er wird nicht weiter behandelt und nach 6 Wochen Pause getötet. Der 2. Hoden wiegt 18 g, er zeigt dasselbe einförmige Epithel, Füllung der Kanälchen mit fädigen Krümeln und geronnener plasmatischer Flüssigkeit. Mitosen fehlen. Zwischenzellen nicht vermehrt. Nebenhoden leer. Also trotz der Pause keine Regeneration. Keine Allgemeinerkrankung, in guter Verfassung getötet.

3. Hund Nr. 59, 3 Jahre, 24,6 kg. Erhielt 15mal 5 mg Androsteronbenzoat. Sodann Entfernung des 1. Hodens von 23 g Gewicht. Der Hoden zeigte keine Spermato- genese, vereinfachtes Epithel. Kernkugeln; im Nebenhoden spärliche Spermien und Detritusfüllung. Nach 9 Tagen Pause Entfernung des 2. Hodens, der noch weiter geschädigt war. Gewicht 21,5 g. Weitere Degeneration des Epithels. Nebenhoden ohne Spermien, nur flüssiger Inhalt und Detritus. Die Prostata ist nicht entfaltet und macht den Eindruck beginnender Inaktivität. Das Allgemein- befinden des Hundes war rückgängig.

Gealterte Hunde.

Eine besondere Gruppe stellen die senilen Hunde dar, welche sich unter unseren Versuchstieren befanden. Sie bieten deshalb ein besonderes Interesse, weil der gealterte Hund dem Menschen gegenüber mehr Vergleichsmöglichkeiten bietet, als sie bei der Behandlung gesunder Hunde zutage treten können. Wir haben für diese Versuche nicht einfach „alte“

Hunde gewählt, sondern Versuchstiere, welche völlig senil waren und deren Alter wir bis zu 18 Jahren nachweisen konnten. Der gealterte Hund bietet eine Reihe charakteristischer Merkmale. Sein Aussehen und seine Haltung sind bezeichnend: das Fell ist ruppig und glanzlos, das Auge matt, die Ohren schlaff, die ganze Haltung müde und ohne jede Spannung. Die typische Haltung wird durch die Atrophie und Schlaffheit der Muskulatur hervorgerufen. Die Hinterhand ist untergesetzt und eingeknickt, der Rücken durchgebogen, die Flanken eingefallen. Die Bewegungen sind langsam und müde, meist liegen die Hunde teilnahmslos in einer Ecke und müssen zum Bewegen geführt werden. Das typische Schnüffeln hat aufgehört, ihr Verhalten dem Menschen gegenüber bei Anruf usw. zeugt von dem Verlust der Eigenschaften, die sonst den Hund in seinem Verhältnis zum Menschen kennzeichnen. Man kann am besten von einem völligen Verlust aller Vitalität sprechen. Wenn es auch Abstufungen gibt und nicht stets alle Eigenschaften an einem Versuchstier zutreffen, so ist doch der Gesamteindruck des senilen Hundes so eindrucksvoll, daß Verbesserungen seines Verhaltens ohne weiteres auffallen. Bei der Wertung unserer Versuche ist zu berücksichtigen, daß wir auch Tiere behandelten, deren reduzierter Zustand vermuten ließ, daß der Organismus den Anforderungen, welche die Hormonwirkungen an die Körperfunktionen stellen, nicht mehr gewachsen sein würde. Auch haben wir bei der Behandlung teilweise bewußt überdosiert. Für die histologische Beurteilung und deren Verwertung und Beziehung zum klinischen Erfolg muß hervorgehoben werden, daß der Hodenbefund des alten Hundes ein außerordentlich wechselnder ist. Wir fanden einen 17jährigen Hund mit gut erhaltenem Hoden und andererseits Hunde, in deren Hoden die Kanälchen fast völlig atrophiert waren und praktisch nur noch Zwischenzellen vorhanden waren. Da zwischen fanden sich gewisse Formen von reiner Altersatrophie aller Grade. Die letztere ist durch weite und leere Hodenkanälchen gekennzeichnet; ihr Epithel ist niedrig, weitgehend vereinfacht, locker, ohne Schichtung (Abb. 10). Trotzdem findet man zuweilen da und dort noch vereinzelte Spermien, allerdings häufig kugelig abgerundet und Pigmentschollen. Auch in hyalin verödeten Kanälchen sind als letzte Reste des Epithels oft noch Pigmentschollen eingeschlossen. Fraglich ist allerdings, ob solcher völliger Untergang von Kanälchen zum reinen Bilde der senilen Atrophie gehört. Naturgemäß war mit dem Experiment am Tier eine völlige Klärung über das Verhalten seniler Tiere unter Hodenwirkstoffen nicht möglich. Insbesondere konnten wir das klinische Ergebnis und den histologischen Befund nicht immer in regelhafte Beziehungen bringen. Jedoch ist beabsichtigt, an Hand einer größeren Beobachtungsreihe über diese Frage noch besonders zu berichten. Immerhin haben wir gewisse Abweichungen gegenüber dem Verhalten jugendlicher Hunde feststellen können. Interessanterweise war für das

klinische Ergebnis die Entfernung eines Hodens vor dem Versuche belanglos.

1. Hund Nr. 12, 14 Jahre, 20, dann 22 kg schwer. Der Hund war völlig senil und dekrepit, mit rupigem Fell, atrophischer Muskulatur, bewegte sich spontan so gut wie nicht mehr. Ein Hoden vor der Behandlung entfernt. 17 g schwer, zeigte spärliche Spermienbildung, einzelne Kanälchen sind mit zellfreiem geronnenen Sekret gefüllt. Nebenhoden schwach gefüllt. Der Hund erhält nun 25mal 2 ccm wässrigeren Hodenextrakt. Der darauf entnommene 2. Hoden ist 22,5 g schwer,

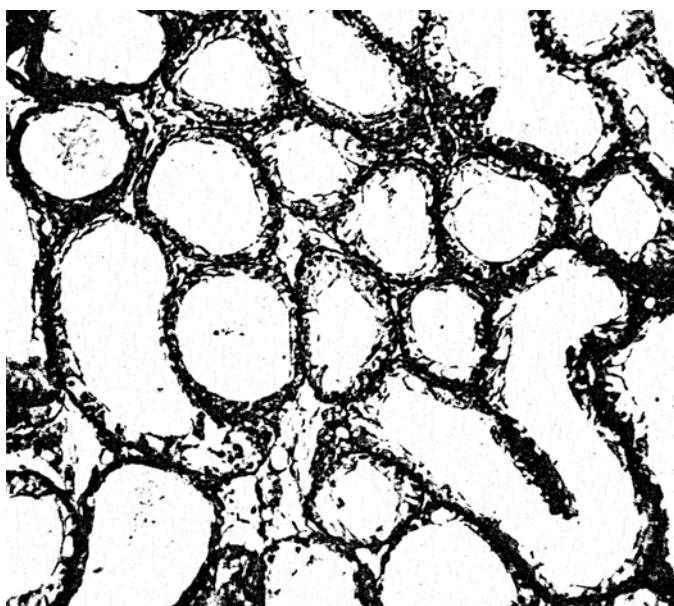


Abb. 10. Senile Hodenatrophie des Hundes.

zeigt einfache Atrophie und Verdichtung des Epithels ohne pathologische Zellbildung sowie spärliche Spermienbildung. Als Zufallsbefund ist wohl ein kleiner Zwischenzellentumor zu bewerten. Nach der Kastration erhielt der Hund peroral wässrige Hodenextrakte und Hodenpulver. Zuletzt blieb er $1\frac{1}{2}$ Monate ohne Behandlung. Als er getötet wurde, war die Prostata infolge der Kastration atrophisch. Der Hund zeigte nach den Injektionen eine ausgezeichnete Besserung, das Fell wurde dicht und glänzend, Haltung und Bewegung ungewöhnlich gut. Der vorher fast bewegungslose Hund brannte mehrfach durch und konnte nur mühsam wieder eingefangen werden. Der Hund war derartig günstig verändert, daß man von einem einwandfreien Regenerationserfolg sprechen kann. Nach der Kastration hielt sowohl unter der Extraktbehandlung wie später ohne Behandlung der Erfolg an; in den ersten Wochen nach der Kastration trat trotz des Fehlens der Hoden eine weitere Besserung und ein besonders auffälliger Bewegungsdrang ein.

2. Hund Nr. 27, 10jährig, 19,3 kg. Nach einer einmaligen Injektion von 2,5 mg Androsteronbenzoat wurde der 1. Hoden entfernt. Derselbe zeigt regelrechte Spermatogenese und weicht nur durch das Vorhandensein eines kleinen Seminoms, einer Spermato- und Varicocele von der Norm ab (Gewicht 25,5 g). Nebenhoden

mittelstark gefüllt. Weiter 20mal tägliche Injektionen von 2 ccm wäßrigem Hodenextrakt, dann jeden 4. Tag 2,5 mg Androsteronbenzoat. Der nunmehr entfernte 2. Hoden wog 17 g, zeigt starke Atrophie, keine Spermatogenese, Kanälchen mit indifferenten Zellen ausgestattet, Pigmentierung des restierenden Epithels und der Zwischenzellen. Kleiner Zwischenzellentumor und Vermehrung der Zwischenzellen überhaupt; sie sind vielfach vakuolisiert. Im Nebenhoden keine Spermien. Die Prostata ist normal und zeigt vereinzelte Sprossen, ein Beweis, daß der Hoden reichlich Hormon lieferte, da die zugeführte Hormonmenge substituierend für die Prostata praktisch bedeutungslos ist. Dieser Hund hatte vor der Behandlung ein struppiges Fell, schlechte Muskulatur, eingefallene Flanken, eingeknickte Beine, bewegte sich von Zeit zu Zeit fast gar nicht, war völlig indolent. Der Hund wird zunächst deutlich tonisiert, nach der 1. Zwischendosis von Androsteron tritt ein deutlicher Schub auf, der sich bei den folgenden Dosen wiederholt. Auffällig ist die Schnelligkeit der Wirkung bei dieser Behandlung. Zunächst beginnt er gierig zu fressen, springt umher und bellt vor Freude, die Augen glänzen, das Fell ist voll geworden. Bereits nach 4 Wochen ist ein deutlicher Regenerationserfolg sichtbar, der sich im Aussehen und Verhalten des Hundes deutlich ausprägt. Wir führten den Erfolg in erster Linie auf die Resorption des abgebauten Kanälchenepithels zurück.

3. Hund Nr. 41, 12 Jahre, 23, zuletzt 25 kg schwer. Zunächst 45mal täglich 3—8 ccm wäßrigen Hodenextrakt peroral, dann ein Hoden entfernt. Dieser ist 24 g schwer, macht einen erstaunlich guten Eindruck, zeigt mittelstarke Spermato- genese und volle Speicher. Weiterhin 33mal täglich 16 ccm wäßrigen Hodenextrakt. Der dann entfernte 2. Hoden, 26 g schwer, zeigt geradezu üppiges Epithel und starke Spermiogenese, zahlreiche Mitosen, volle Speicher. Prostata vergrößert und in voller Aktivität. Auch dieser Hund hat sich ausgezeichnet gebessert und ist als Regenerationserfolg zu bezeichnen. Auffällig ist hier das langsame Eintreten des Erfolges im Gegensatz zu Nr. 27.

Demgegenüber hatten wir Fälle, in denen sich der Zustand zwar verbesserte, insbesonders wieder eine erhöhte motorische Beweglichkeit zu beobachten war („Tonisierung“), oder bei denen eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes, des Fells und eine Gewichtszunahme eingetreten war („Roborierung“), ohne daß es zu einem Regenerationserfolg gekommen war. Endlich hatten wir eine Reihe von Fehlschlägen, von denen die beiden folgenden unseres Erachtens auf die Hormonwirkung zurückzuführen waren.

4. Hund Nr. 11, 16 Jahre, 26 kg schwer. Jeden 2. Tag insgesamt 5 Injektionen Androsteronbenzoat zu 5 mg. Der Hund starb an Lungenentzündung. Der vor der Behandlung entfernte 1. Hoden ist klein und weich, zeigt aber gute Spermio- genese bei fast leerem Nebenhoden (mangelhafte Abstoßung der Samenfäden). Die Epithelien des Nebenhodens sind stark pigmentiert. In den 10 Tagen der Behandlung zeigt der 2. Hoden sich stark verändert; es findet sich eine hochgradige Desquamation und Verklumpung sowie teilweise Pigmentierung des Epithels, eine Schwellung und Pigmentierung der Zwischenzellen, stellenweise merkliche Atrophie von Kanälchen mit Hyalinisierung, fädige Ausziehung des vereinfachten Epithels. Die Retegänge sind teils mit Schollen, teils mit spärlichen Spermien, teils mit zylindrischen Ausgüssen gefüllt; Beimengung von Kernkugeln. Im Nebenhoden zuwilein noch Füllung mit Spermien. Die Prostata (40 : 38 mm) zeigt Hyperplasie mit Epithelabschilferung und Knospenbildung. Die Hormonmenge des verbleibenden Hodens hat also reichlich genügt, die Prostata in Blüte zu halten.

5. Hund Nr. 29, 10 Jahre, 23 kg. Erster Hoden entfernt ist normal. Erhält dann 20mal täglich 2 g Hodenpulver H 11. Der 2. Hoden (24 gegen 29 g schwer)

zeigt Atrophie und Entdifferenzierung des Epithels, Kernkugelhaufen, leeren Nebenhoden. Prostata Sprossenbildung und Andeutung einer knotigen Hypertrophie. Der für sein Alter relativ gut erhaltene Hund wird unter der Behandlung stiller und teilnahmslos, der Gesamtzustand ist schlechter. Er macht einen stark gealterten Eindruck.

Endlich haben wir in einem Fall nach hoher Dosierung eine Hodenschädigung herbeizuführen versucht und die Erholung beobachtet.

6. Hund Nr. 62, 12 Jahre, 26 kg. 71mal täglich 5 mg Testosteronpropionat. Dann ein Hoden entfernt. Das 10,5 g schwere Organ zeigt keine Spermogenese, nur niedriges indifferentes Epithel, Kanälchen mit Schlieren gefüllt, keine pathologischen Zellformen. Nebenhoden leer, geringe Vermehrung der Zwischenzellen. Nach 3wöchentlicher Pause ohne weitere Behandlung getötet. Der 2. Hoden wiegt 12 g, zeigt im wesentlichen dieselben Veränderungen, bei schwankendem Befund schien das Epithel eher etwas vermehrt bzw. erhöht. Die Prostata war gering vergrößert, unregelmäßige Entfaltung, nebeneinander cystische Erweiterungen von ruhenden Drüsenteilen, Papillenbildung, Infiltrate. Auffallend ist die relativ geringe Vergrößerung der Prostata gegenüber den sonstigen Befunden bei ähnlicher Dosierung. Der Hund ist im Aussehen und Verhalten ganz wesentlich verbessert, an der Grenze von Tonisierung und Roborierung.

Bei der Beurteilung der Hoden bei alten Hunden fällt auf, daß sie offenbar viel weniger empfindlich sind wie die von Hunden im Durchschnittsalter. Auch wenn nur ein Hoden vorhanden ist, werden Dosen vertragen, welche wir sonst in der Regel bereits Schädigungen hervorufen sahen. Es kann kein Zweifel bestehen, daß eine geeignete Hormonbehandlung auf den alten Hoden eine verbessernde und anreizende Wirkung ausübt. Wir haben uns also den Vorgang so vorzustellen, daß zunächst die Funktion des Hodens verbessert wird und die nun regenerierte Drüse das Gesamtbefinden des Versuchstieres im Sinne der Regeneration beeinflußt. Es dürfte kein Zufall sein, daß die Hunde mit den klinisch besten Erfolgen histologische Bilder aufweisen, die diese Deutung gestatten. Den Gegensatz dazu bilden Fälle, wo es bei gutem Gesamtergebnis zu Bildern von starker Atrophie des Kanälchenepithels kommt, deren histologischer Befund darauf schließen läßt, daß eine Resorption von Stoffen aus geschädigten Hodenzellen stattgefunden hat. Eigenartige Bilder sehen wir dann, wenn sehr hohe Dosen reinen Hormons gegeben wurden. Hier finden wir niedriges indifferentes Epithel: es scheint die Eigenfunktion des Hodens zurückzutreten; das hochwertige reine Hormon in großer Dosierung dürfte dann substituierend wirksam sein. Allerdings haben wir mit dieser Behandlungsform nicht die Maximalwirkung erreicht wie bei den niedrigeren Dosierungen, welche auf den Hoden anregend wirken, sondern uns mit Besserungen (Roborierung) zufrieden geben müssen. Diejenigen Fälle, in denen wir Mißerfolge hatten, welche wir auf die Hormonwirkung zurückführten, wiesen sämtlich schwere Hodenschädigungen auf, bei gleichzeitiger Gewichtsverminderung des 2. Hodens im Verhältnis zum unbehandelten ersten, also umgekehrt wie bei den erfolgreichen Fällen. Wir geben gerne zu, daß diese Erklärungen noch stark hypothetischen Charakter tragen;

wir hoffen jedoch in einer laufenden größeren Versuchsserie über diese Verhältnisse Klarheit schaffen zu können.

* * *

Bei der verhältnismäßig großen Anzahl von Versuchstieren dürfen wir annehmen, daß die im vorhergehenden herausgegriffenen Beispiele Durchschnittsergebnisse darstellen. Wir dürfen jedoch nicht verschweigen, daß zuweilen überraschende Ausnahmen vorkommen, unerwartete Ergebnisse sowohl nach der Seite besonderer individueller Empfindlichkeit als nach der Seite ungewöhnlicher Unempfindlichkeit. Zweifellos ist nicht nur die Art der Anwendung der Hodenwirkstoffe von Belang, sondern eine ganze Reihe von Faktoren, welche wir teilweise feststellen oder vermuten können, welche jedoch zum Teil sich unserer Kenntnis entziehen. Berücksichtigen wir die Tatsache, daß alle angewandten Wirkstoffe, gleichgültig wie groß ihr Gehalt an reinem Sexualhormon ist, sowohl Reizungen wie Schädigungen hervorrufen können, und nehmen wir ferner von den Ergebnissen, welche die Untersuchung der Prostatae geliefert hat, vorweg, daß alle Präparate eine erhöhte Hormonproduktion hervorzurufen scheinen, so müssen wir annehmen, daß die Ursache von Wirkung und Schädigung in eben der Tatsache liegt, daß der Hoden zu erhöhter Hormonproduktion angeregt wird. So erklärt sich zweifellos die Ähnlichkeit der Wirkung trotz der großen Verschiedenheit der angewandten Präparate. Vergleichen wir dabei die einzelnen von uns verwandten Zubereitungen, so müssen wir feststellen, daß mit allen Präparaten im ganzen und großen dieselben Veränderungen herbeigeführt werden können; als Vergleichsmaßstab ist dabei, wie gesagt, der Gehalt an Sexualhormon nicht zu verwenden; vielmehr hat sich ergeben, daß die Dosierungen, welche bei den einzelnen Präparaten klinisch üblich sind, als geeignete Vergleichsgröße für unsere Untersuchungen herangezogen werden können. Offenbar hat die klinische Erfahrung bereits im ganzen und großen zu Dosierungen geführt, welche geeignet sind, das therapeutische Ziel zu erreichen. Dabei haben unsere Tierversuche gezeigt, daß die einzelnen Präparate ihre Dosierungseigentümlichkeiten haben; wie es nicht anders zu erwarten war, bieten Organextrakte auch bei ähnlichen Herstellungsmethoden nicht die Gewähr für identische Wirkung; vielmehr hat jeder Extrakt seine Eigenart, welche erst durch geeignete Versuche kennenzulernen ist. Selbst bei den chemisch reinen Sexualhormonen ist der Vergleich nicht ohne weiteres gegeben. Auch hier tritt die klinische Wirkung wenigstens bei der Art unserer Versuchsanordnung nicht etwa im Maßstabe ihrer biologischen Wirksamkeit im Testversuch ein; umgekehrt ist auch die klinisch wirksame Dosis kein Maßstab, deren etwaiges Vielfaches die Schädigungen herbeiführt und so einen Vergleich der Präparate ohne weiteres gestatten würde. Wenn wir ein eindrucksmäßiges Urteil abgeben sollen, so dürfen das Androsteron und manche Vollextrakte im Verhältnis zu ihrer klinischen Wirksamkeit

die höchste Verträglichkeit für den Hoden besitzen. Vor allem ist jedoch nicht so sehr die Höhe der einzelnen Dosis wie die Tatsache maßgebend, daß die Zufuhr der Präparate tunlichst pausenlos stattfindet und ihre Einwirkung von genügender Dauer ist. Sowie zwischen den einzelnen Gaben Pausen von einigen Tagen eingeschaltet werden, wächst die Verträglichkeit. Besonders starke Einwirkungen sehen wir dann, wenn man einen wäßrigen Extrakt laufend injiziert oder ein Vollpräparat oder niedrig dosiertes, reines Sexualhormon laufend peroral gibt und dann in Zwischenräumen große Dosen von reinem Sexualhormon stoßweise injiziert. Sicher ist die Beobachtung, daß dieselbe Behandlung, welche klinisch die beste Wirkung hervorruft, gleichzeitig bei Überdosierung am leichtesten Schädigungen herbeiführt. Es ist noch von Interesse zu erwähnen, daß auch bei peroraler Zufuhr Schädigungen hervorgerufen werden können. Im einzelnen sollen die aus den Tierversuchen abzuleitenden Schlußfolgerungen für die Therapie am Menschen einer gesonderten Betrachtung (Z.) vorbehalten bleiben.

Bei der Würdigung der Begleitumstände, welche für das Auftreten von Hodenschädigungen von Belang sind, müssen wir nochmals zu der Tatsache Stellung nehmen, daß ein Teil unserer Hunde im Versuch einseitig kastriert waren. Es hat sich durchweg bestätigt, daß der einseitig kastrierte Hund nicht nur entsprechend der Verminderung des Erfolgsorgans gegen die Zufuhr von Hodenwirkstoffen empfindlich ist, sondern es ist zweifelsfrei, daß der verbleibende Hoden nach Entfernung des ersten eine besondere Überempfindlichkeit aufweist. Offenbar steht der verbleibende Hoden durch die vikariierende Hypertrophie bereits unter einem Reiz, zu dem sich derjenige summiert, welcher durch die Zufuhr der Hodenwirkstoffe hervorgerufen wird. Möglicherweise tritt dazu noch eine besondere Empfindlichkeit, welche Organen in erhöhter biologischer Aktivität an sich eignet. Wichtig ist, daß sich dabei die am verbleibenden Hoden auftretenden Schädigungen in keiner Weise histologisch von den Veränderungen unterscheiden, welche wir dann auftreten sehen, wenn beide Hoden vorhanden sind. Diese Tatsache hat uns erlaubt, das Problem besonders eingehend zu studieren, da wir dadurch imstande waren, Hodenschädigungen mit großer Sicherheit und auch mit beschränktem Einsatz von Wirkstoffen hervorzurufen und so die Verhältnisse mit der größeren Feinheit zu studieren, die ein empfindlicheres Versuchsobjekt gestattet. Jedoch muß auch hier hervorgehoben werden, daß in einzelnen Fällen auch der verbleibende Hoden eine ungewöhnliche Widerstandsfähigkeit aufwies und ohne jede Schädigung verblieb, obwohl der klinische Erfolg und die Untersuchung der Prostata den Nachweis erbrachten, daß das zugeführte Hormon zur Wirksamkeit gelangt war, wie überhaupt eine regelmäßige Übereinstimmung zwischen klinischer Wirkung und anatomischem Hodenbefund nicht vorhanden war. Weiter haben wir die Beobachtung

gemacht, daß während des Winters die Empfindlichkeit der Hunde gegenüber den Hodenwirkstoffen hinsichtlich des Auftretens von Hodenschädigungen größer war wie während des Sommers. Wir können nicht entscheiden, ob dabei Erkältungskrankheiten eine Rolle gespielt haben, wenngleich wir bei diesen Vergleichen die krank gewordenen Hunde natürlich ausschieden. Berücksichtigt man, wie außerordentlich empfindlich der Hoden auf Temperaturunterschiede reagiert, so könnten immerhin Kälteeinwirkungen vorliegen, auch wenn die Versuchstiere im übrigen keine Erkältungskrankheiten aufwiesen. Weit wichtiger ist die Tatsache, daß bestehende Allgemeinerkrankungen und insbesondere Erkältungskrankheiten, welche für sich allein zu keiner Hodenschädigung führen und, wie wir nachweisen konnten, auch bei unseren Hunden nicht geführt haben, die Versuchstiere bei zusätzlicher Hormonzufuhr besonders zu Hodenschädigungen disponieren. Die Kombination von Pneumonie und bereits niedrig dosierter und kurzer Hormonzufuhr führte zu besonders schweren Hodenschädigungen, welche sowohl histologisch als durch die Verkleinerung und das Schlaffwerden des Organs sich nachweisen ließen. Diese Hodenschädigungen traten geradezu zusammenbruchsartig auf und führten dann zu dem schwersten Grad von Störungen, welchen wir beobachtet haben. Diese schnellen Zusammenbrüche des Kanälchenepithels werden bei der Auswertung unserer Arbeit eine besondere Bedeutung gewinnen. Ferner erwiesen sich Hoden, welche von vornherein klein oder welche vor Beginn des Versuches schlaff und weich waren, als besonders gefährdet.

Eine besondere Aufmerksamkeit haben wir dem Auftreten der *Leydigischen* Zellen zugewandt. Eine wesentliche Vermehrung fanden wir nur in 2 Fällen, in welchen wir annehmen müssen, daß bereits von vornherein eine Hodenschädigung bestanden hat. Hier ist es von Interesse, festzustellen, daß auch Hoden, welche praktisch nur noch aus Zwischenzellen bestanden, auf die Zufuhr von Hodenwirkstoffen mit erhöhter Hormonproduktion angesprochen haben. Im übrigen traten nur geringfügige Vermehrungen der Zwischenzellen auf, und zwar stets in dem Verhältnis, in dem das spermatogenetische Epithel zum Abbau gelangte. Offenbar war in der Regel die Zeit der Versuchsdauer zu kurz, um eine größere Vermehrung der Zwischenzellen herbeizuführen.

Beim altersatrophischen Hoden finden wir besonders häufig eine Reizwirkung, welche sich in einem Wiederaufbau des atrophischen Epithels, in zahlreichen Mitosen und Verbesserung der Spermatogenese äußert. Vor allem ist der Hoden des senilen Hundes weniger empfindlich. Besonders auffällig ist, daß auch nach Entfernung eines Hodens der verbleibende Hoden noch Dosierungen verträgt, welche bei jungen Hunden bereits zu Schädigungen führen. Während beim jungen Hunde in der Regel der zweite verbleibende Hoden schlechter ist wie der erste und ein geringeres Gewicht aufweist, ist beim alten Hunde der zweite Hoden

häufig besser und von höherem Gewicht. Wir haben die Beobachtung gemacht, daß solche Fälle auch die besten klinischen Ergebnisse aufwiesen, jedoch soll nicht verhehlt werden, daß auch bei weitgehenden Hodenschädigungen es zu deutlichen Verbesserungen des Allgemeinbefindens gekommen ist, wenn auch nicht in dem Grade wie dann, wenn es zu einer Verbesserung des histologischen Hodenbefundes gekommen war. Abgesehen davon, daß offenbar die bei der Hodenatrophie zurückbleibenden Zellen zu vermehrter Hormonproduktion angeregt werden können, müssen wir damit rechnen, daß das in den Kanälchen abgebauta Zellmaterial resorbiert wird. Die dabei aufgenommenen Wirkstoffe nehmen ihrerseits wiederum auf die Funktion der mit dem Hoden korrelierten innersekretorischen Organe und damit auf die Funktion des gesamten Systems Einfluß, ein Vorgang, den wir von der Samenstrangunterbindung her kennen.

Prostata.

Die Prostata ist in ihren Veränderungen unter dem Einfluß von Sexualhormonen kein unbekanntes Objekt; vielmehr hat die verhältnismäßig einfache Beurteilbarkeit der Vorgänge, mit denen sie auf das im Blute kreisende Hormon reagiert, dazu geführt, daß sie als Testobjekt benutzt worden ist. Eben dieser Anlaß war es, welcher uns bewogen hat, der Prostata eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen, um aus ihrem Verhalten nicht nur Aufklärung zu bekommen über die Wirkung des zugeführten Hormons, sondern auch über die Auswirkung etwaiger Hodenveränderungen auf die Hormonproduktion des Organismus. Als eine Drüse mit dem einfachen Bau einer Drüse mit äußerer Sekretion läßt sich ihre Tätigkeit, ihr Wachstum, ihr Ruhezustand und ihre Atrophie leicht ersehen; da ihre Korrelationen ungleich einfacher sind wie die des Hodens, sind Abweichungen von ihrer Struktur eher zu deuten und lassen sich in ihren Grundzügen unter Umständen auf die gleichzeitigen Hodenveränderungen beziehen. Wir kennen ihre physiologische Abhängigkeit in der Pubertät und im Alter von der Keimdrüse und wissen, daß die Kastration eine Atrophie der Prostata hervorruft, die histologisch der einfachen Altersatrophie entspricht (vgl. *Moore* u. a.). Außerdem erkrankt auch der Hund genau wie der Mensch an Prostatahypertrophie, und zwar ziemlich häufig. Jedoch unterscheidet sich nach der Literatur die Prostatahypertrophie des Hundes von der des Menschen dadurch, daß sie nicht eine Adenomatose der paraurethralen Drüsen ist, sondern in einer Hyperplasie des glandulären Gewebes der Vorstehdrüse besteht. Vorwegnehmend sei gesagt, daß wir unter der Einwirkung von Hodenwirkstoffen ähnliche Bilder erzeugen konnten, so daß die Annahme von *Zuckermann* und *Groome*, welche die spontane Hyperplasie beim Hunde auf Überproduktion von Sexualhormonen zurückführen, offenbar zu Recht besteht.

Über die Prostata der Hunde finden sich im Schrifttum nicht viele Einzelarbeiten. Sehr bekannt ist aber die Häufigkeit ihrer Vergrößerung beim alternden Hunde. Nach *Kracht-Paléjeff* (1910) ist sie nach dem 4. Lebensjahr etwas ganz Gewöhnliches, nach *G. Flückiger* kommt sie vor $2\frac{1}{2}$ Jahren beim Hunde nicht vor. *Zuckermann* und *Groome* (1937) fanden in 7 von 9 Hunden die Vorsteherdrüse hyperplastisch und beziehen dies auf übermäßige Wirkung des männlichen Sexualhormons; die von ihnen gegebenen Abbildungen stimmen mit der Veränderung überein, welche wir durch künstliche Anreizung der Prostata mittels Hodenhormons erhalten haben und wie sie nach den genannten Untersuchern auch durch Oestronbehandlung zu erzielen ist. Sodann mag noch erwähnt werden, daß *Hobday* (1924) durch Kastration auch den Rückgang einer schon vergrößerten Prostata beobachtet hat.

Nach *Moore*, *Price* und *Gallagher* erzeugt Kastration bei Ratten schon binnen 4 Tagen Veränderungen der sekretorischen Zellen der Prostata, die Höhe der Involution wurde auf den 20. Tag bestimmt; Testikelhormon, gleich nach der Kastration angewandt, soll sie verhindern und nach bereits eingetretener Atrophie eine Erholung hervorbringen (*Moore C. R., Gallagher und Koch* 1929). *Moore* und *Price* haben an Ratten, wie wir an Hunden, vor Anstellung ihrer Hormonversuche einseitige Kastration (außerdem einseitige Samenblasenextirpation) ausgeführt, um den Vergleich mit den nach der Behandlung untersuchten Geschlechtsdrüsen zu haben. Sie fanden, daß Hodenhormoninjektionen (21 Vögleinheiten) binnen 20 Tagen bei reifen Männchen zwar keine Hodenveränderungen (s. oben), wohl aber Vergrößerung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen hervorrufen; wesentlich stärker war die Wirkung auf Prostata und Samenblasen bei jugendlichen Rattenmännchen. Daß die Prostata des Hundes außer mit Prolan (*R. A. Moore, W. Koch*) auch durch männliches Sexualhormon zur Hypertrophie gebracht werden kann, ist uns erst nach Feststellung unserer eigenen gleichen Beobachtungen aus dem Schrifttum der neuesten Zeit bekannt geworden. Die Angabe von *R. A. Moore*, daß die Reife der Prostata schon zwischen 48—96 Stunden erzielt werden kann, deckt sich mit Beobachtungen von uns, welche jedenfalls auf die schnelle Reaktionsfähigkeit dieses Organes hinweisen. Nach *Koch* besteht bei alten Hunden mit Prostatahypertrophie eine Ausscheidung von Follikelreifungshormon im Harn, was ihm die Annahme nahelegte, daß diese Prostataveränderung durch eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens bewirkt wird.

Weitere, unseres Gegenstand berührende Angaben aus dem neueren Schrifttum sind folgende: Nach *Geschickter* (1932) macht Prolan aus Schwangerenharn bei Mäusen und Ratten Hyperplasie der Prostata, desgleichen bei Affen (dabei Vermehrung der Hodenzwischenzellen!). Mikroskopisch zeichnet sich die in wenigen Tagen entstehende Prostatavergrößerung durch Papillenbildung und cystische Erweiterung der Drüsen aus. Testosteron vermag die Prostataatrophie nach Kastration rückgängig zu machen; es wirkt auf die Prostata und die Samenblasen auch bei nichtkastrierten Affen. *Ch. Champy und R. Coujard* (1937) fanden, daß Follikulin eine „adenomatöse Wucherung“ der Vorsteherdrüse, aber nur bei nichtkastrierten Tieren hervorbringt; Testosteron bewirkt eine starke Absonderung in der Drüse. Nach *Schöller* und *Gehrke* (1932) macht Hodenhormon bei jugendlichen Ratten Steigerung des Wachstums der sekundären Geschlechtsdrüsen ohne Beteiligung der Hoden, die unreif verharren. *Bühler* ergänzte (1936) diese Angaben und fügte insbesondere hinzu, daß Proviron papilläre Prostatahypertrophie bei infantilen Ratten auslöst und gelegentlich eine Störung der Spermogenese bewirkt. *I. Masso und T. Kon* (1935) erzielten mit Injektionen von „Enarmon“ bei jungen Hündchen (von 1 Monat) binnen 3—6 Wochen starke Vergrößerung der Geschlechtsorgane mit Ausnahme der Hoden. Nach *Tschopp* (1935) wird das Gewicht der Samenblasen und der Prostata von kastrierten Ratten durch Androsteronbehandlung vermehrt. *S. E. de Jongh* (1935) faßt die an kastrierten und nichtkastrierten

Mäuseböcken durch Menformon erzeugbare Prostatahypertrophie als eine Folge der Gleichgewichtsstörung zwischen männlichem und weiblichem Hormon auf ebenso wie die spontan auftretende Prostatahypertrophie des Mannes; bei kastrierten Mäuseböcken verursacht Menformonbenzont Mehrschichtigkeit des Epithels der Pars ant. prostatae. Diese Wirkung soll durch Hodenpräparate verhindert werden, es sei denn, daß bei nichtkastrierten Männchen sehr hohe Dosen von Menformon verwendet werden. Mit *Kok* hat sodann *de Jough* noch das Menformon an 2 jungen Rüden von $2\frac{1}{2}$ Monaten geprüft und eine Vergrößerung der Geschlechtsorgane [mit Ausnahme der Hoden (s. oben!)] erhalten. Endlich hat noch *W. Koch* (1936) mittels Prolan Prostatahypertrophie bei jungen Hunden erzeugt.

Um die Verhältnisse selbst zu klären, haben wir neben unserem Leitversuch bei einer Anzahl der Hunde den Urin auf Hormonausscheidung untersucht, haben jedoch mit einer einzigen Ausnahme, in der wir Follikelhormon fanden, keine positiven Befunde aufzuweisen gehabt, so daß das Ergebnis nicht zu verwerten war. Die Urine sind sowohl bei alten wie jungen Hunden vor und nach der Behandlung geprüft worden. Ferner haben wir Stichproben mit Prolan gemacht und einen anderen Fall mit Hypophysenvorderlappensubstanz behandelt und in beiden Fällen Hyperplasie der Prostata erzielt. Die Gegenprobe in Form der Anwendung von hohen Prolandosen bei einem kastrierten Tier ergab die völlige Einflußlosigkeit dieses Wirkstoffes auf die Prostata bei mangelndem Hoden. Wir erwähnen diese Versuche lediglich, ohne sie weiter auszuwerten.

Für den Vergleich zwischen den durch männliche Sexualhormone am Geschlechtsorgan erzielbaren Veränderungen ist es wichtig, festzuhalten, daß seine verschiedenen Anteile nicht gleich leicht ansprechen oder, wie *C. R. Moor* sich in einer neuesten Darstellung des Testikelhormons (1937) ausdrückt, die Hormonschwelle für Hoden, Prostata und Samenblase eine verschiedene ist. Die Prostata braucht z. B. zur Erhaltung ihrer Struktur weniger Hormon als die Samenblase. Hierzu hätten wir hinzuzufügen, daß die Hormonschwelle offenbar bis zu einem gewissen Grad an das „Alles- oder Nichts-Prinzip“ gebunden ist. Wir haben bei unseren Versuchen an kastrierten Hunden festgestellt, daß unterschwellige Dosen überhaupt keine Wirkung ausüben, und zwar auch dann, wenn die Dosis so hoch war, daß sie sich knapp an der Grenze der wirksamen Dosis befand. Erst oberhalb dieser Schwelle begann die Menge des Hormons eine Rolle zu spielen. So erklärt es sich, daß wir neben der normalen aktiven Prostata grundsätzlich lediglich die Hyperplasie und die Atrophie unterscheiden; dazwischen finden wir die Möglichkeit, einen Reizzustand als Übergang zur Hyperplasie und dement sprechend einen sich ausbreitenden Ruhezustand als Übergang zur Atrophie auszusondern, eine Unterscheidung, die zwar beim kastrierten Tier keine große Rolle spielt, aber für die Beurteilung von feineren Funktionsunterschieden beim nichtkastrierten Tier wichtig werden kann. Immerhin muß daran festgehalten werden und wird durch unsere Versuche bestätigt, daß in der Regel eine unterschellige Dosis keine

Wirkung auf die Prostata ausübt und erst das Überschreiten der Schwellendosis sie in Aktivität setzt, und daß Übergangsbilder, die sich ergeben, nur eine geringe Breite aufweisen und im wesentlichen durch den Zeitfaktor bedingt sind.

Es kann nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse also als selbstverständlich angesehen werden, daß reine Sexualhormone direkt auf die Prostata einwirken. Die Frage, die sich hier ergibt, ist die des Verhaltens des nichtkastrierten Tieres, ob es sich hier um eine einfach addierende Wirkung handelt oder ob darüber hinaus, sei es auf direktem Wege durch Einwirkung auf die Keimdrüse, sei es auf dem Umwege über andere Korrelationen, eine Erhöhung der Hormonproduktion im Körper des Versuchstieres selbst stattfindet. Ferner haben wir versucht, den Zustand des Hodens und den der Prostata einander gegenüberzustellen, um aus diesem Vergleich möglicherweise Schlüsse der Funktion ziehen zu können.

Technik. Die Vorsteherdrüsen unserer Versuchstiere wurden regelmäßig in Höhe des Samenhügels durch einen quer zur Harnröhre liegenden Schnitt geteilt und gemessen (transversaler und dorsoventraler Durchmesser). Wenn die Drüsen stärker vergrößert waren, so haben wir dieselben gewogen. Sie wurden sodann im ganzen eingebettet und in transversaler (ausnahmsweise auch in sagittaler) Richtung total durchschnitten, in den üblichen Färbungen durchmustert. Von 45 Hunden liegen Befundberichte vor. In zweifacher Beziehung ist Vorsicht bei der Beurteilung des Versuchsergebnisses nötig; erstens wegen der schon oben gekennzeichneten Häufigkeit der Spontanhypertrophie der Prostata bei Hunden, zweitens wegen der nicht seltenen Prostatitis bei diesen Tieren. Letztere war, wenn vorhanden, niemals auf die Versuche zu beziehen. Was jene betrifft, so war die weitaus größte Zahl unserer Tiere zwischen 2 und 4 Jahren; treten also Zweifel auf, so würden sie nur die alten Hunde treffen. Diese haben wir daher zwar beschrieben, aber für etwaige Rückschlüsse nicht verwertet, so daß die wertvollen Fälle sich auf junge Hunde beziehen, über deren Normalbefund wir durch die Größe unseres Versuchsmaterials einen genügenden Überblick haben.

Die von uns gesehenen, durch Hodenwirkstoffe erzeugbaren Veränderungen der Prostata sind sehr wenig mannigfaltig. Unter den gesammelten Drüsen sind alle Stufen der Vergrößerung vertreten. Für einen mittelgroßen jungen geschlechtsreifen Hund betragen die Durchmesser einer frontal in Höhe des *Colliculus seminalis* durchschnittenen Prostata 23×25 mm; diese schon als eine Vergrößerung zu betrachten, wie *Zuckermann* und *Groome* tun, erscheint uns nicht angängig, zumal im Vergleich mit dem in solchen Fällen durchaus „ruhigen“ mikroskopischen Bild der Drüsen. Die genannten Untersucher haben den mikroskopischen Bau nicht berücksichtigt. Wesentlich kleiner sind die atrophischen Vorsteherdrüsen nach der Kastration. Die Größenverhältnisse sind an den Schnitten, wenn diese nebeneinander aufgereiht sind, recht lehrreich und deutlich und schon mit unbewaffnetem Auge zu beurteilen. Die mikroskopische Grundlage dieser Vergrößerungen sind folgende Veränderungen: Vermehrung der Drüsennräume durch Sprossenbildung nach

innen mit gleichzeitigem Längenwachstum der sich verzweigenden Drüsenschläuche (Abb. 11). Dadurch wird das zwischen ihnen gelegene, in der Ruhe bzw. vor der Reifung breitstreifige Stützgerüst gedehnt und verdünnt. Je drüsenreicher ein Organ durch Hyperplasie geworden ist, desto dichter liegen nicht nur die zum selben Gangsystem gehörigen Drüsenschläuche, sondern auch diejenigen benachbarter Läppchen (Lobuli). An der Vergrößerung hat ferner die Erweiterung der Drüsennäume Anteil; diese ist oft sehr wechselvoll angeordnet, mit Vorliebe in den Außenschichten der Seitenlappen; sie verstärken sich bis zu cystischen



Abb. 11. Hyperplasie der Prostata durch 16tägige Behandlung mit Testosteronpropionat. Prostata 92 g (4jähriger Hund Nr. 40). 150fache Vergr.

Ausweitungen. Nicht immer ist das Sekret als färbbare Inhalt vorhanden; wenn färbar, dann kann es in krümeligen Ausfällungen oder in homogenen, zuweilen kolloidartigen Massen die Drüsen ausfüllen. Konkremente haben wir nie beobachtet. Endlich trägt die Umwandlung von kubischem in zylindrisches Epithel zur Schwellung der Drüse bei (Abb. 12). Sie erfolgt gleichzeitig mit der allgemeinen Vergrößerung der inneren Oberfläche der Drüse durch die Bildung von Papillen, in deren Bereich auch die Zellen die üppigsten Formen annehmen. Das Protoplasma wird auf dem Höhepunkt der Drüsenhyperplasie ausgesprochen eosinophil.

Alle bisher genannten Wachstums- und Reifungsvorgänge entsprechen in unseren Versuchen den normalen Vorkommnissen und brauchen deshalb nicht noch ausführlicher wiedergegeben werden. Wir verweisen deshalb besonders auf die Arbeiten von *R. A. Moore* über die normale Entwicklung und Rückbildung der Prostata, vor allem, weil im Lebens-

lauf dieser Drüse nicht nur während der Pubertät, sondern (nach *R. A. Moore*) kurze Zeit nach der Geburt, hier vorübergehend, dieselben Veränderungen beobachtet werden, wie sie künstlich durch experimentelle Hormonisierung hervorzurufen sind.

Darüber hinaus sind aber Reizzustände erzielt worden, wie wir sie unter natürlichen Bedingungen nicht beobachten können. Sie sind durch ungewöhnliche Grade der Drüsensprossung, durch Hyperrhöe der Acini und durch eine Desquamation der Epithelien gekennzeichnet. Die mikroskopischen Bilder erinnern an die Schilddrüsenveränderungen bei

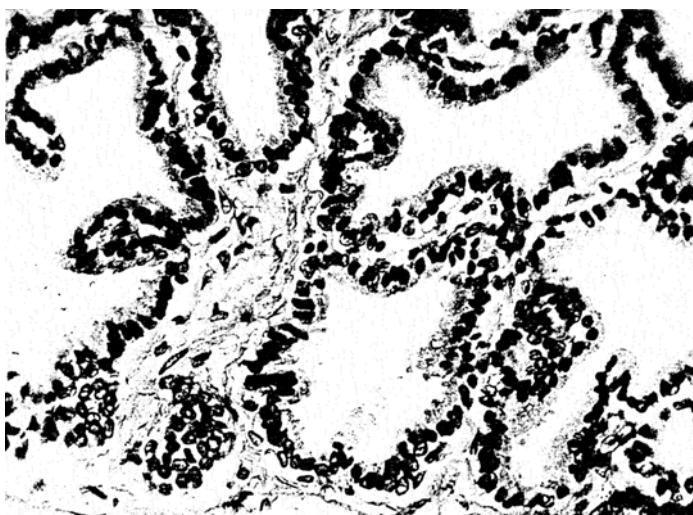


Abb. 12. Zylinderepithelbildung und Sprossung der Prostata bei 18monatiger Behandlung mit öligem Hodenextrakt (etwa 2jähriger Hund, Nr. 32). 375fache Vergr.

Basedowscher Krankheit, und man kann von einer *Struma diffusa prostatae* sprechen. Wenn auch wie bei der hyperthyreotisch erregten Schilddrüse die Abschilferung des Epithels teilweise Kunstprodukt sein mag, so ist doch dieser Befund sonst niemals in der Prostata außer bei den ungewöhnlich hochgradigen Hyperplasien anzutreffen gewesen. Wie bereits erwähnt, kann gegen die beobachteten Hypertrophien der Einwand des Alters nicht gemacht werden; auch sind die von uns beobachteten Spontanhypertrophien nie von einem derartigen Ausmaß gewesen wie die von uns durch Hodenwirkstoffe hervorgerufenen artifiziellen.

Was die Wirkung der einzelnen Präparate betrifft, so haben wir bei einem kastrierten Hund eine Restitution der einmal eingetretenen Prostataatrophie bzw. eine Verhinderung des Eintretens der Atrophie nur mit Testosteronpropionat erreichen können. Während *Walker* u. a. behaupten, daß die Reaktivierung der Prostata nach Kastration durch

Zufuhr von Hodenauszügen möglich ist, so ist uns das beim Hunde nicht gelungen. Bereits das Androsteron konnte, in der von uns angewandten Dosis von 5 mg pro die, die Atrophie nicht verhindern. Lipoideextrakte und selbstverständlich wäßrige Extrakte haben keinerlei Einfluß auf die Prostata beim Kastraten gehabt. Dies war nach unseren Vorversuchen auch nicht anders zu erwarten, da ja letztere praktisch überhaupt kein Sexualhormon enthalten. Mit den übrigen Präparaten wären jedenfalls Dosierungen notwendig gewesen, deren Durchführung praktisch nicht möglich war. Von Testosteronpropionat scheint beim Hunde die Dosis, welche die Atrophie nach Kastration verhindert, ungefähr um $2\frac{1}{2}$ mg pro die zu liegen. Bei einzelnen Hunden hat diese Dosis (jeden 2. Tag 5 mg) die Atrophie verhindert, bei anderen nicht. 5 mg jeden 2. Tag genügten, um eine Prostataatrophie hintanzuhalten, jeden 3. Tag 5 mg genügte bereits nicht mehr. Umgekehrt konnte die Dosis von 5 mg täglich auch beim kastrierten Hund Hyperplasie hervorrufen bzw. erhalten.

Völlig anders lagen die Verhältnisse beim nichtkastrierten Hund. Hier haben sowohl wäßrige Extrakte wie Lipoideextrakte, wie reine Sexualhormone zu Hyperplasien der Prostata geführt. Wenn Walker angibt, daß die Prostata bereits 12 Tage nach der Kastration die ersten Veränderungen aufweist, so haben wir umgekehrt bei einer Reizwirkung auf die Prostata bereits nach 7 und 8 Tagen die ersten Wirkungen nachweisen können (Hund 11 und 23) und im Verlauf von 16 Tagen bereits riesige Hyperplasien, welche zum Tod des Versuchstieres durch Harnretention führten, erzielen können. Dabei hat sich gezeigt, daß diese später zu beschreibenden maximalen Hypertrophien nur durch Zufuhr von Testosteronpropionat zustande kamen, und dann zwar, wie bereits erwähnt, in der erstaunlich kurzen Zeit von 15 Tagen (Hund 40 und 42). Diese Hypertrophie unterscheidet sich von den übrigen durch Androsteron oder ölige oder wäßrige Hodenextrakte oder auch von solchen, welche mit geringeren Dosen Testosteronpropionat erzeugt worden waren, nur durch ihren makroskopischen Umfang, mikroskopisch bestehen zwischen all diesen Hyperplasien keinerlei Unterschiede. Warum es in dem einen Fall zu so starken Prostatavergrößerungen kommt, während in anderen Fällen dieselbe Dosierung nur zu einer geringeren Vergrößerung führt, haben wir nicht ermitteln können. Offenbar müssen dazu besondere Umstände zusammentreffen. Einen Hinweis für künftige Beobachtungen sehen wir in der Tatsache, daß solche maximalen Vergrößerungen dann eintraten, wenn die Hoden trotz überdosierter Behandlung nicht oder nur wenig gelitten hatten. Jedoch müssen wir ausdrücklich hervorheben, daß auch nur bei einem vorhandenen Hoden und bei starken Hodenschädigungen die Zufuhr von Hodenwirkstoffen aller Art zu ausgesprochenen Hyperplasien führt, wenn auch die makroskopische Vergrößerung des Organs dann nur mittlere Grade erreicht. Beim kastrierten

Hund hingegen sind große Dosen von Testosteronpropionat notwendig, um dann allerdings dieselbe Hyperplasie zu erzeugen wie bei den nicht-kastrierten Veruchsstieren.

In den Fällen, in denen wir Dosierungen gaben, welche zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der Prostata führen mußten und wo dann die Hormonzufluhr ausgesetzt wurde, fanden wir makroskopisch erheblich vergrößerte Drüsen, jedoch waren die Zeichen mikroskopischer Hyperaktivität und Hyperplasie wie die Papillenbildung bereits nach 10 Tagen wiederum verschwunden; immerhin war nach 6 Wochen Behandlungspause eine Vergrößerung weiterhin vorhanden. Natürlich haben wir keine Möglichkeit, nachzuweisen, ob diese vergrößerten Prostatae dem ursprünglichen Befund entsprechen oder bereits ein zwar noch vergrößertes, aber bereits wiederum in Verkleinerung begriffenes Organ darstellen. Bewiesen erscheint jedoch, daß die Vergrößerung der Prostata, die durch Hodenwirkstoffe hervorgerufen wird, zum Teil auch längere Zeit nach deren Absetzen erhalten bleibt, während ihre Hyperaktivität schnell wieder abnimmt, und zwar auch dann, wenn der Hoden ein einwandfreies mikroskopisches Bild darbietet.

Weiterhin bemerkenswert ist der Befund bei 4 Hunden, wo wir trotz eines vorhandenen Hodens eine Inaktivität bzw. eine beginnende Atrophie der Prostata feststellen konnten. In allen 4 Fällen handelte es sich um Hunde (15, 25, 33, 43), bei denen das spermatogenetische Epithel, meist unter der Wirkung der Zufuhr von Hodenwirkstoff bei interkurrenter Erkrankung, in kürzester Zeit zu schwerer Schädigung gelangt war, ohne daß es zu wesentlich vermehrter Zwischenzellbildung gekommen war. Wir müssen annehmen, daß in diesen Fällen es durch die zusammenbruchartige Hodenschädigung zu einer solchen Verminderung der Hormonproduktion gekommen war, daß die im Blute kreisende Hormonmenge den Schwellenwert nicht mehr erreichte. Die von außen mit dem Versuchspräparat zugeführte Hormonmenge war, wie nach den Erfahrungen bei den kastrierten Hunden zu erwarten war, für eine etwaige Substitutionswirkung belanglos. Als Gegenstück hierzu führen wir den Hund Nr. 60 an, wo die Kanälchen bzw. ihr spermatogenetisches Epithel völlig atrophiert bzw. zerstört worden war und eine starke Zwischenzellvermehrung eingesetzt hatte. Hier hat die Zufuhr von Hodenwirkstoff trotzdem zu einer Hyperplasie und Hyperaktivität der Prostata geführt, und es hat diese sogar 16 Tage nach Aussetzen des Präparates noch bestanden.

Während man bei der Anwendung von Lipoideextrakten immerhin noch annehmen könnte, daß die in ihnen enthaltene Hormonmenge dann und wann das Ausmaß erreichte, das zu einer Substitution notwendig wäre, so ist bei den wäßrigen Hodenextrakten, bei denen, wie erwähnt, die bei einer ganzen Behandlung angewandte Menge noch keine einzige Ratteneinheit von reinem Sexualhormon enthält, diese Annahme gänzlich

abwegig, wenn man berücksichtigt, daß immerhin, über dieselbe Zeit verteilt, etwa 50 mg Testosteronpropionat notwendig sind, um beim kastrierten Tier die Prostata in Funktion zu halten. Es kann sich also hier nur um eine Wirkung handeln, welche durch eine stärkere Aktivierung des Hodens auf direktem oder indirektem Wege hervorgerufen ist. Die nämlichen Überlegungen greifen Platz bei der Beurteilung der Funktionsminderung der Prostata bei rapidem Zusammenbruch des spermato-genetischen Epithels. Hier kommt eine Atrophie der Prostata zustande bei der Zufuhr von Dosen, die kein Hormon enthalten, oder aber Mengen, welche nach unseren ganzen Erfahrungen an sich keine Rolle spielen. Dabei bewirken dieselben Dosen in anderen Fällen mit mangelnder oder leichterer Hodenschädigung eine Hyperplasie der Prostata. Dies heißt also, daß Präparate bzw. Dosierungen zur Hyperplasie führen, welche für sich allein keinen direkten Einfluß auf die Prostata ausüben können.

Wir möchten aus diesen Ergebnissen den Schluß ziehen, daß das Kanälchenepithel für die Hormonproduktion eine wesentliche Rolle spielt und daß andererseits auch die Zwischenzellen hierbei eine Funktion ausüben. Offenbar vermehren sich die Zwischenzellen in dem Maße, in dem die Kanälchenzellen sich vermindern; während jene also normalerweise in geringer Anzahl vorhanden sind und dabei ein Glied im Aufbau des Hormons darstellen, scheinen sie bei ihrer Vermehrung eine vikariierende Funktion auszuüben. Daß sie nicht die primären Hormonproduzenten der Norm sind, scheint vor allem dadurch wahrscheinlich, daß sie überall dort vermehrt auftreten, wo der Hoden eine Schädigung erlitten hat, während sie dort, wo die maximale Hormonproduktion eintritt wie in der Brunst, keinerlei Vermehrung aufweisen. Dagegen erfährt das spermato-genetische Epithel in dieser Periode eine ausgesprochene Vermehrung. Es ist jedoch hier nicht der Ort, das Für und Wider dieser Frage zu erörtern, und wir beschränken uns darauf, unsere Ergebnisse anzuführen, welche wir im Sinne einer Hauptfunktion des spermato-genetischen Epithels und einer sekundären und höchstens vikariierenden Funktion der Zwischenzellen bei der Hormonproduktion deuten.

Wir lassen noch einige Beispiele für die Wirkung von Hodenwirkstoffen auf die Prostata folgen.

1. Hund Nr. 16, 4jährig. 21mal Androsteronbenzoat 5 mg in 42 Tagen. Der bei der Tötung noch vorhandene Hoden zeigte Schädigung 3. Grades. Durchmesser der Prostata 20 : 28 mm. Mikroskopisch deutliche Zeichen einer in Weiterentwicklung begriffenen Hyperplasie mit Papillenbildung, starker Sekretion, ausgesprochener Eosinophilie des Zylinderepithels, mehrfache kleine adenomartige Bezirke (Abb. 13).

2. Hund Nr. 51. 3jährig. 40mal 5 mg Androsteronbenzoat in 2 Monaten. Der bei der Tötung vorhandene 2. Hoden in gutem Zustand. Die Prostata war beträchtlich vergrößert, 36 : 35 mm; sie zeigte weite entfaltete Drüsen, zum Teil mit Sekret gefüllt; das Epithel hoch, vielfach in Sprossen angeordnet. Außerdem

bestand eine schwere chronische interstitielle Entzündung mit Bildung von Lymphfollikeln, herdförmiger Untergang und Sklerose von Drüsenläppchen, anscheinend vikariierende besondere Hypertrophie benachbarter Teile, aber keine Adenombildung.

3. Hund Nr. 44, 3jährig. 25mal Lipoidextrakt in 5 Wochen, bei der Tötung vorhandener 2. Hoden zeigt Schädigung 2. Grades. Prostata 31 : 40 mm, erheblich vergrößert, Papillenbildung, üppiges eosinophiles zylindrisches Epithel, offen stark faltige Gänge.

4. Hund Nr. 45, 4 Jahre. 8mal 2,5 mg Androsteronpropionat in 22 Tagen. 2. Hoden im ausgezeichneten Zustand, trotz der kurzen Behandlungsdauer von 21 Tagen war die Prostata stark vergrößert (35 : 38 mm), zeigte alle Zeichen von

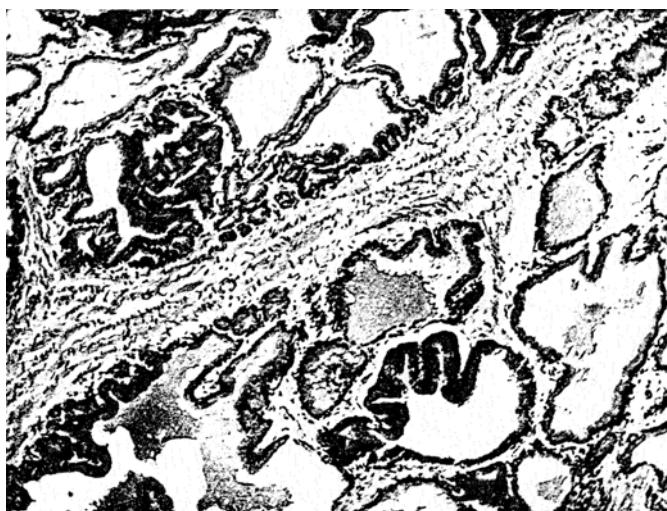


Abb. 13. Unregelmäßige Hyperplasie und Sekretion der Prostata bei Behandlung mit Androsteronpropionat, 42 Tage (Hund Nr. 16). 110fache Vergr.

Hyperplasie bis zu cystischer Erweiterung größerer Drüsengebiete, auch kolloidartiges Sekret.

5. Hund Nr. 52, 2 Jahre. Erhält 16mal 5 ccm wässrigen Hodenextrakt H 13 peroral. 2. Hoden bei Sektion nach 20 Tagen vollwertig. Trotz nur peroraler Zufuhr von wässrigem Extrakt stark vergrößerte Prostata (30 : 40 mm). Starke Sekretfüllung: Desquamation der Epithelien und Zeichen der Hyperplasie wie bei den anderen Hunden. Die Stärke und bevorzugte Art der Veränderung wechselt auf kurze Abstände im Parenchym (Abb. 14).

6. Hund Nr. 26, 2½jährig. Nach Entfernung eines Hodens 23mal 2 ccm wässriger Hodenextrakt, dann 2. Hoden entfernt, dann 21mal täglich je 2 ccm wässriger Hodenextrakt + 5 mg Testosteronpropionat. (Hoden 1 o. B., Hoden 2 wechselnde Spermiogenese, viel Mitosen.) Getötet nach 2 Monaten Versuchsdauer, 29 Tage nach der Vollkastration. Prostata 40 : 50 mm, enorm groß, 46 g schwer. Mikroskopisch starke Hyperplasie (trotz Kastration), Infiltrate.

7. Hund Nr. 40, 4jährig. Nach 10 Tagen bei täglicher Injektion von 5 mg Testosteron stirbt der Hund an Urinverhaltung infolge Prostatahypertrophie. Ein Hoden, 2 Tage vorher entfernt, zeigt mittlere Spermiogenese, niedriges Kanälchenepithel, pigmentierte Zwischenzellen, Degenerationsformen von Spermatiden.



Abb. 14. Desquamation und adenomatöse, papilläre Hyperplasie der Prostata nach 21tägiger Behandlung mit wäßrigem Hodenextrakt (Nr. 52). 80fache Vergr.

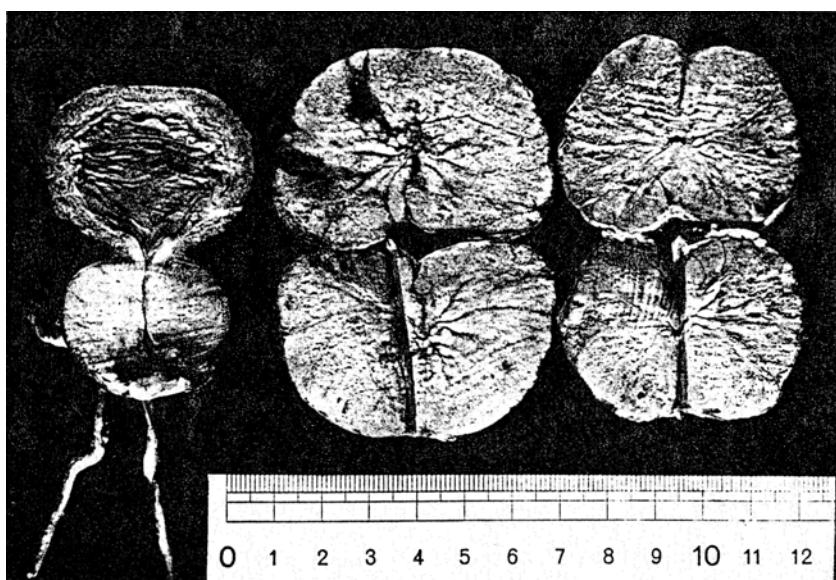


Abb. 15. Vergleich zweier hypertrophischer Prostatae (Hund 40, vgl. Abb. 11 und Hund 25) mit normaler Prostata und Harnblase.

Prostata von der Größe einer Kartoffel, 92 g schwer (!), 55 : 58 mm, mit allen Zeichen von Hyperplasie, dazu starke Desquamation des Epithels (Abb. 15 und 16).

8. Hund Nr. 71, 12jährig. Zeigt die Wirkung eines Hodenpulvers auf alternde Prostata nach 9 Tagen peroraler Gaben. Beide Hoden klein und weich, zeigen Reizzustand des spermatogetischen Epithels bei Altersatrophic. Hund wird

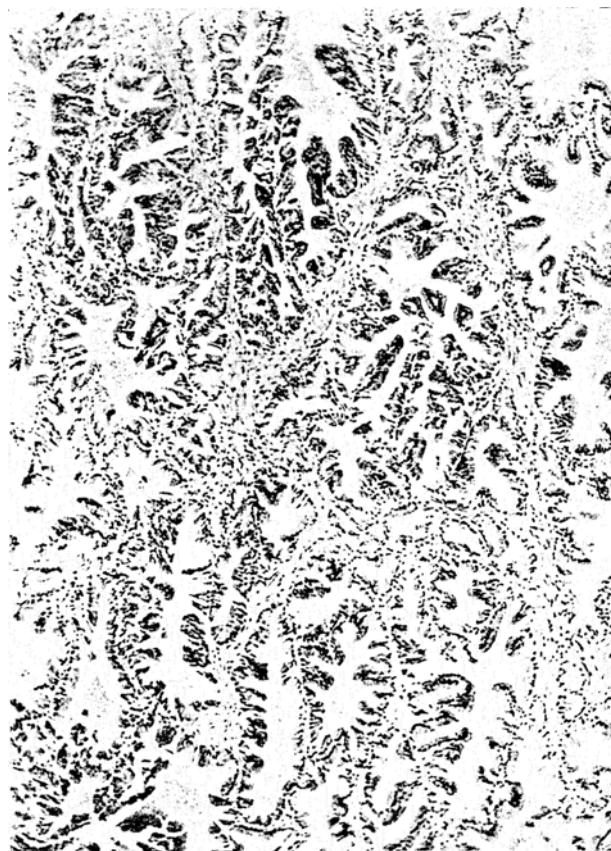


Abb. 16. Riesenprostata von 92 g, 16tägige Behandlung mit Hodenhormon. 75fache Vergr.

getötet wegen Ohreiterung. Prostata 11,5 g, 30 : 50 mm, zeigt neben atrophischen Teilen starke Läppchenproliferationen und Papillenbildung (Abb. 17).

9. Hund Nr. 60, 3jährig. 15mal 5 mg Androsteronbenzoat, 1. Hoden entfernt, dann 15 Tage Pause, getötet. Hoden zeigen Atrophie der Kanälchen und Zwischenzellenwucherungen. Prostata etwas vergrößert, gleichmäßig hyperplastisch mit starker Papillenbildung.

10. Hund Nr. 94, 3 Jahre, 29,2, dann 37,7 kg. Erhält 25mal 25 mg Testosteronpropionat. Prostata: enorme Hypertrophic, Gewicht 55 g, Durchmesser 50 × 50 mm. Es besteht eine starke diffuse Hyperplasie mit verzweigten Papillenbildungen; teilweise rein glandulär, teilweise cystisch. Mitbeteiligung der paraurethralen Drüsen (Abb. 18).

Ein besonderes Interesse bieten Fälle, in denen der rapide Zusammenbruch der Kanälchenepithelien zu einer Atrophie der Prostata geführt hat.

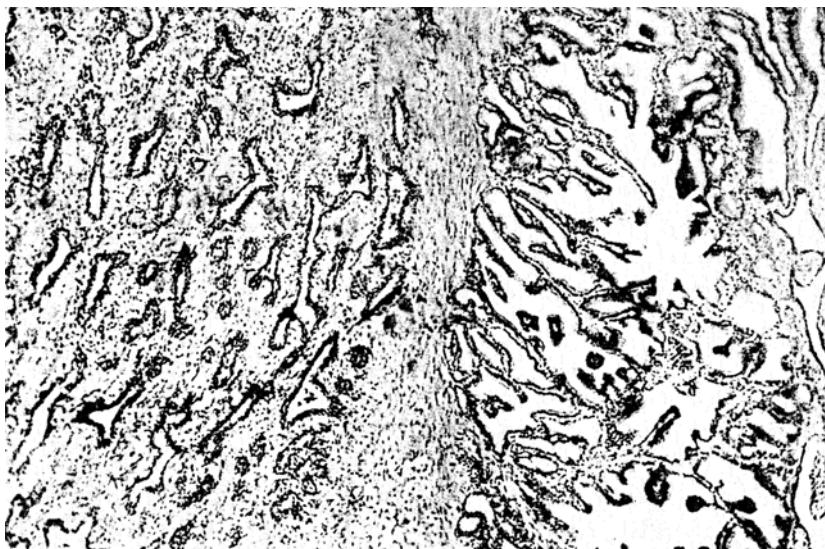


Abb. 17. Teilweise Entfaltung der Prostata durch 9tägige Behandlung mit Testosteron neben senil-atrophischer Partie (12jähriger Hund, Nr. 71).

11. Hund Nr. 15, $2\frac{1}{2}$ Jahre, 17 kg schwer, ein Hoden entfernt, dieser normal, 12 g, dann 11mal eine tägliche Injektion von 2 ccm wäßrigem Hodenextrakt



Abb. 18. Hyperplastische Prostata, Hund 94. Frontaler Durchschnitt in natürlicher Größe.

$\pm 0,5$ mg Androsteronkonzent. Erkrankte an Pneumonie und wurde getötet. Der verbleibende Hoden wiegt 7,5 g, zeigt hochgradige Atrophie (Abb. 19 und 20), leichte Zwischenzellenvermehrung mit Pigmentierung, die Prostata stellenweise



Abb. 19. Akute Prostataatrophie bei einem 2½-jährigen Hunde (Nr. 15) infolge hormonaler und toxischer Atrophie der Hoden (Androsteronbehandlung). Vergr. 3½fach.

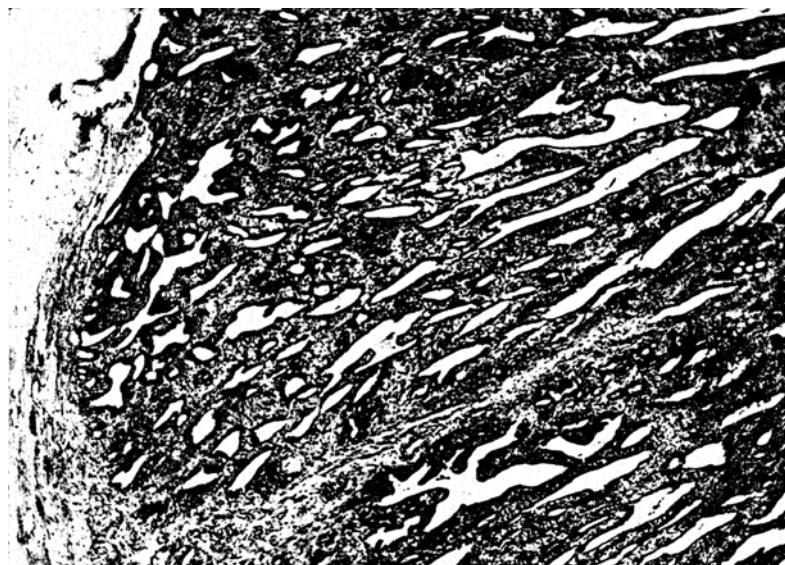


Abb. 20. Dieselbe Prostata. Kollaps der Kanälchen. Beginnende Verbreiterung des Zwischengewebes. Vergr. 40fach.

noch funktionierend, zum größten Teil fortschreitende Atrophie bis in die Peripherie. Eingedickte Sekretmassen (Masse 22 : 20 mm). Kanälchenepithel besteht nur aus indifferenten Basalzellen mit langen Ausläufern.

12. Hund Nr. 33, 2 Jahre alt, 22 kg. Hoden 1 entfernt, 19 g. o. B. Erhält 1 Woche lang täglich 1,5 g Hodenpulver H 11 + 3 ccm wäßrigen Hodenextrakt H 13, dann 5 mg Testosteronpropionat, dieser Turnus 3mal wiederholt. Der 2. Hoden wog 13,5 g, zeigte besonders starke Atrophie, einzeliges Epithel, geringe

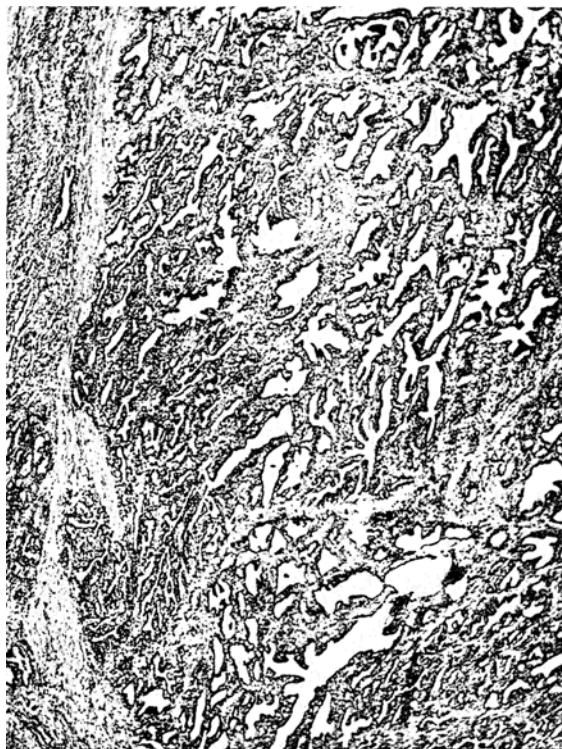


Abb. 21. Hypertrophische Prostata in akuter Atrophie bei toxischer Hodenatrophie durch wäßrigen Hodenextrakt und Pneumonie. Hund Nr. 23. Vergr. 40fach.

Zwischenzellervermehrung. Die Prostata makroskopisch stark atrophisch, mikroskopisch inaktiv, Läppchen atrophisch, breite interlobuläre Septen, zum Teil mit interstitiellen (resorptiven) Infiltraten.

13. Hund Nr. 25, 3 Jahre, 20 kg schwer (vgl. Angaben S. 262, Abbildung des Hodens S. 294). Zuerst einseitig kastriert (1. Hoden 20 g, o. B.). 26 Tage je 2mal $1\frac{1}{2}$ ccm H 13 peroral. Lungenentzündung. Getötet. Hodenschädigung 3. Grades. Prostata 32×31 mm. Histologisch in rasch fortschreitender Atrophie. Kanälchen teilweise schon völlig kollabiert (Abb. 21 links), teilweise noch aktiv (Abb. 21 rechts).

Allgemeinwirkungen.

Da die Absicht besteht, die Auswirkungen, welche die Behandlung mit Hodenwirkstoffen auf das Allgemeinbefinden der Versuchstiere hatte,

in einer gesonderten Arbeit ausführlich zu schildern und mit den klinischen Erfahrungen am Menschen in Beziehung zu setzen (Z.), so können wir uns im Rahmen dieser Arbeit kurz fassen. Scheiden wir die Hunde aus, welche durch exogene Faktoren (Erkältungskrankheiten) zu Schaden gekommen waren, so haben wir nur bei 5 von 80 Versuchstieren einen Rückgang des Allgemeinbefindens zu verzeichnen gehabt. Naturgemäß befanden sich auch unter den Versuchstieren eine Anzahl von vornehmerein in so gutem Zustand, daß eine Verbesserung des Allgemeinbefindens kaum nachzuweisen gewesen wäre. Immerhin fiel auch in diesen Fällen wie bei allen anderen die Besserung des Haarkleides auf, welches voller und glänzender wurde. Im übrigen waren die Auswirkungen auf das Allgemeinbefinden außerordentlich günstige. Die Hunde wurden lebhaft, zeigten erhöhten Bewegungsdrang, die Augen glänzten, teilweise wurden sie rauflustig. Die Hunde zeigten häufig Gewichtszunahme, und zwar besonders dann, wenn größere Dosen der chemisch reinen Hormone gegeben wurden. Auch hatten wir den Eindruck, daß die Muskulatur sich häufig stärker ausbildete und leistungsfähiger wurde. Geradezu erstaunlich ist die Freßlust, welche die Hunde unter dem Einfluß der Hodenwirkstoffe zeigen. Bei den kastrierten Hunden fiel uns auf, daß die ersten Wochen nach der Kastration die Zufuhr von Lipoideextrakten und reinen Hormonen zu erhöhter Reizbarkeit, einer auffälligen Nervosität und zu motorischer Unruhe führte. Teilweise wurden die Hunde in dieser Periode bissig.

Was die einzelnen Präparate betrifft, so ist zweifelsfrei, daß sowohl wäßrige Extrakte wie Lipoideextrakte, wie reine Hormone im ganzen und großen dieselbe Wirkung entfalten. Es deckt sich also das klinische Ergebnis mit der Tatsache, daß alle Präparate, auch die hormonarmen, zu einer erhöhten Hormonproduktion des Hodens führen (Prostatabefund). Die besten Wirkungen sahen wir von Volleextrakten oder von einer Kombination wäßriger Extrakte mit stoßweise gegebenen kleinen oder mittleren Dosen von reinem Hormon. Auch die perorale Anwendung zeigte ausgezeichnete Wirkungen, wesentlich besser, als das Resorptionsverhältnis erwarten ließ. Jedoch waren alle Arten von Präparaten im ganzen und großen gleichwertig. Dagegen war beim kastrierten Hund nur mit Präparaten eine Wirkung zu erzielen, welche reines Sexualhormon in nennenswerter Menge enthielten. Insbesondere haben sich hier die chemisch reinen Sexualhormone bewährt. Das Androsteron war dabei trotz seiner geringeren Wertigkeit im Testversuch hinsichtlich des Allgemeinbefindens eher wirksamer als das Testosteron.

Diese Beobachtung deckt sich mit der Tatsache, daß wir bei einem Teil der alten Hunde ebenfalls auf kleine Mengen reinen Hormons zurückgreifen mußten, um Wirkungen zu erzielen. Offenbar hängt dies vom Zustand des Hodens ab; anscheinend ist ein Teil der alten Hunde

zunächst nicht mehr imstande, selbst auf die Behandlung mit einer Erhöhung der Hormonproduktion anzusprechen, und bedarf daher der substituierenden Zufuhr des reinen Sexualhormons. Über die Einzelheiten der Behandlung bei alten Hunden wird der eine von uns (Z.) ebenfalls besonders berichten. Während wir bei einem Teil der Hunde keinen Erfolg hatten und 2 Hunde, wie wir annehmen, unter der Einwirkung der zugeführten Hormone starben, hatten wir bei der Hälfte der Hunde ein ausgezeichnetes Ergebnis. Wir haben, dem Gebrauch folgend, die Wirkung in eine Tonisierung, Roborierung und Regenerierung eingeteilt. Erstere stellt das Stadium dar, in dem die Tiere unter dem Einfluß der Wirkstoffe eine bessere Spannung zeigen, sich lebhafter zu bewegen beginnen, wieder Anteilnahme an der Umgebung zeigen. Das zweite Stadium ist durch eine objektive Besserung des Zustandes gekennzeichnet. Vor allem wird das Fell wieder dicht und glänzend, die Tiere fressen besser und nehmen an Gewicht zu. Auch die Muskulatur wird kräftiger und die Gesamthaltung verliert das typische Gepräge des alten Hundes. Das Stadium der Regeneration stellt einen weiteren graduellen Fortschritt dar, dessen hauptsächliche Eigenschaft darin besteht, daß das gebesserte Verhalten der Tiere und die zunehmende Wiederherstellung des Gesamtorganismus sich zu einem harmonischen Ergebnis abrunden, in dem nicht mehr die einzelnen Wirkungen der zugeführten Hormone, sondern die gebesserte Gesamthaltung des Organismus im Vordergrund steht. Kennzeichnend ist, daß dieses Resultat auch nach Aufhören der Behandlung zum mindesten eine gewisse Zeit fortdauert. Wir glauben bei zwei der Tiere ein solches Ergebnis, das wir als Regeneration bezeichnen können, erreicht zu haben. Diese Tiere zeigten eine erstaunliche Wiederherstellung. Die Atrophie der Muskulatur war völlig verschwunden, sie hatte wiederum normale Kraft und Leistungsfähigkeit erreicht. Damit verschwanden die typischen Haltungsanomalien, der eingesunkene Rücken straffte sich, die eingefallenen Flanken waren ausgefüllt, der Kopf erhoben, die Ohren gespitzt, das Auge glänzend, die Hinterbeine straff in richtiger Stellung. Dem entsprach die Kraft und Elastizität der Bewegungen. Die Vitalität war erstaunlich. Sie sprangen im Auslauf umher, bellten freudig, sprangen am Pflegepersonal hoch, teilweise wurden sie rauflustig und griffen jüngere Hunde an. Der Kontrast der vorher stumpfen, dekrepiden Hunde, welche sich spontan nicht mehr bewegten, mit den lebhaften, aufmerksamen, kräftigen und gut aussehenden Tieren voller Lebenskraft nach der Behandlung war eindrucks voller, als die Beschreibung der einzelnen Veränderungen dies vermitteln kann. Er wurde noch unterstrichen durch das völlig veränderte psychische Verhalten, das auch in dem Verhältnis zum Pflegepersonal zum Ausdruck kam.

In diesen beiden Spitzenfällen hat das Ergebnis 2 bzw. 3 Monate angehalten.

Unsere Versuche, das *sexuelle Verhalten* der Hunde unter der Hormonwirkung nach einem einheitlichen Verfahren zu prüfen, blieben ohne Ergebnis. Wir haben uns daher darauf beschränkt, das Pflegepersonal anzuweisen, Notizen zu machen, wenn Hunde sexuell aggressiv wurden, d. h. wenn dauernde Erektionen eintraten oder sie andere Hunde sexuell angriffen. Erst nach Abschluß des Versuches haben wir die Ergebnisse einander gegenübergestellt.

Vorausgeschickt sei, daß der Gesamteindruck dahin geht, daß die Hunde, insbesondere nach längerer Behandlung, sexuell auffallend ruhig waren. Es muß dabei berücksichtigt werden, daß wir immerhin 80 Tiere über eine lange Zeit beobachten konnten, so daß unter normalen Umständen auch bei wechselndem Verhalten eine größere Häufigkeit positiver Befunde hätte erwartet werden können. Auffallend war auch die Beobachtung, daß Hunde, welche unter der Zufuhr von Wirkstoffen sexuell aggressiv wurden, bei Fortsetzung der Behandlung ebenso indifferent wurden wie die übrigen Versuchstiere.

Insgesamt wurden 13 Hunde bei sexueller Betätigung bzw. sexueller Erregung beobachtet, in diesen Fällen jedoch in deutlicher und anhaltender Form. Auffallenderweise waren darunter 5 Kastraten, welche in dem Augenblick reagierten, als die Behandlung mit Testosteronpropionat ihre Wirkung zu entfalten begann. Die sexuelle Erregung setzte zu derselben Zeit ein, in der wir die Periode von Nervosität beobachteten, welche wir oben beschrieben haben. Demgegenüber zeigten diejenigen Tiere, welche im Besitze ihrer Hoden waren, nach der Behandlung mit Testosteron keinerlei sexuelles Interesse. Von diesen Hunden, welche nicht oder nur einseitig kastriert waren und etwa 90% des Versuchsmaterials darstellten, zeigten nur 8 eine sexuelle Reaktion nach Zufuhr von Hodenwirkstoffen. 4 von denselben waren alte Hunde, 2 derselben waren laufend mit Injektionen von wäßrigen Hodenextrakten und mit stoßweisen Gaben von reinem Sexualhormon behandelt worden. Die Reaktion zeigte sich jeweils nach den Gaben des reinen Hormons. Die übrigen 6 waren mit Organextrakten behandelt worden, und zwar einer peroral mit wäßrig-alkoholischem Hodenextrakt, die übrigen 5 mit Organextrakten aus Hoden brüntiger Tiere (H). Wie bereits erwähnt, hielt die sexuelle Reizwirkung stets nur beschränkte Zeit zu Beginn der Behandlung an, um dann bei Fortsetzung dieser Behandlung wiederum zu verschwinden.

Offenbar ist die sexuelle Reizwirkung der Hodenwirkstoffe an die Periode geknüpft, in der unter ihrem Einfluß eine Funktionsänderung im endokrinen System zustande kommt. Ist dann wiederum ein stabiler Zustand erreicht, so hört die Reizwirkung auf; es scheint sogar, daß dann unter dem Einfluß einer gleichzeitigen Verstärkung der Hormonproduktion eher eine gewisse Abdämpfung der Sexualität eintritt. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß sich die Wirkung, welche unter

längerer Behandlung wieder abflaut, nach einer genügenden Pause erneut hervorrufen läßt. Wir möchten vermuten, daß dabei das Zusammenspiel von Hypophyse und Geschlechtsdrüse eine gewisse Rolle spielt. Insbesondere die prompte Reaktion der kastrierten Hunde auf Testosteronzufuhr ist in diesem Sinne zu verwerten. Sie verschwindet nach längerer Zufuhr, also dann, wenn die erhöhte Tätigkeit der Hypophyse beim Kastraten unter der Wirkung des Sexualhormons abgedämpft wird.

Anschließend noch einige Bemerkungen über die Dosierungsfragen. Sie lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß relativ kleine Dosen, über längere Zeit gegeben, die besten Ergebnisse erzielen. So erklärt sich auch die gute Wirkung peroraler Dosen, wenn sie nur lang genug fortgesetzt werden. Verwendet man größere Dosen, so sind die Zwischenräume der einzelnen Gaben nicht zu klein zu wählen. Die Behandlung wird dann am besten in Serien mit entsprechenden Pausen verabreicht. Besonders gute Wirkung sieht man bei laufenden Dosen von wäßrigen Extrakten oder peroraler Behandlung, in die stoßweise Injektionen von reinem Sexualhormon eingeschaltet werden. Beim kastrierten Hund sind sehr große Dosen der reinen Sexualhormone notwendig.

Zusammenfassung.

1. Durch Einverleibung von Hodenwirkstoffen lassen sich bei Hunden Wirkungen verschiedenen Grades an der männlichen Keimdrüse erzielen. Sie gehen von Schädigungen schwersten Grades mit völliger Zerstörung der Spermatogenese bis zu schwächsten Einwirkungen, die als Reizwirkungen am saamenbildenden Epithel gedeutet werden können. Eine Verödung der Hodenkanälehen ist aber auch bei den stärksten Auswirkungen nicht erzielt worden; diese bestanden in unseren Versuchen in einer weitgehenden Entdifferenzierung des Epithels, meist ohne merkliche Zwischenzellwucherungen; schwächere Schädigungen bestanden in der massenhaften Erzeugung pathologischer Zellformen (Kernkugeln, Riesenzellen und dergleichen).

2. In einer Anzahl Versuche wurden die Hunde zuerst einseitig kastriert, um die Beschaffenheit der Hoden vor der Beeinflussung durch die Wirkstoffe festzustellen. Solche Hunde erwiesen sich diesen gegenüber als besonders empfindlich. Desgleichen wurde die Empfindlichkeit durch interkurrente Krankheiten wie Erkältungen, Pneumonie gesteigert. Die Behandlung mit den angewendeten Präparaten scheint ihrerseits die Hunde empfänglicher gegen letztere zu machen. Es muß außerdem bei derartigen Versuchen mit einer von vornherein vorhandenen, individuell verschiedenen Resistenz gerechnet werden. Kleine schlaffe Hoden sind besonders empfindlich.

3. Erprobt wurden wäßrige Hodenextrakte, welche nach dem Hahnenkamm - und dem Samenblasentest kein Sexualhormon enthalten, ferner Lipoideextrakte bzw. Volleextrakte aus Hoden mit mäßigem Gehalt

an Sexualhormon, ferner Extrakte aus Drüsen brünstiger Tiere sowie die chemisch reinen Sexualhormone Androsteron und Testosteron. Trotz dem verschiedenen Gehalt an Sexualhormon waren mit allen Präparaten grundsätzlich die gleichen Wirkungen sowohl auf den Hoden als in klinischer Beziehung zu erzielen. Daraus sowie aus dem Verhalten der Prostata ist der Schluß zu ziehen, daß diese Wirkungen nicht unmittelbar an der Keimdrüse angreifen, sondern über korrelierte Organe (Hirnzentren — Hypophyse) gehen.

Im Gegensatz zum hodentragenden Tier sind beim Kastraten klinische Ergebnisse und Wirkungen auf die Prostata nur mit dem reinen Sexualhormon Testosteron zu erzielen gewesen.

Bei Versuchstieren mit beiden Hoden sind zur Hervorrufung stärkerer Hodenveränderung hohe Dosen über lange Zeit erforderlich, die über den Dosen liegen, welche zur Erzielung klinischer Wirkungen erforderlich sind.

4. Die klinischen Wirkungen bestanden bei jungen Tieren in einer Verbesserung des Haarkleides, gesteigerter Vitalität und gehobenem Allgemeinbefinden. Beim gealterten Hund war darüber hinaus ein mehr oder weniger starker Ausgleich von Altersveränderungen nachzuweisen.

5. Für die therapeutische Verwendung der genannten Hodenpräparate ist die Beobachtung von besonderer Bedeutung, daß die klinische Wirkung einem bestimmten histologischen Bilde nicht zu entsprechen braucht. Auch bei starken Hodenschädigungen sahen wir gute klinische Wirkungen. Der Zustand der Prostata ließ den Nachweis liefern, daß auch stark geschädigte Hoden Hormonmengen lieferten, welche die Prostata in starker Aktivität hielten. In einzelnen Fällen folgte jedoch dem Zusammenbruch des spermatogenetischen Epithels auch der klinische Zusammenbruch. In diesen Fällen bewies die zunehmende Atrophie der Prostata die nachlassende Hormonproduktion des geschädigten Hodens. Hieraus läßt sich der Schluß ziehen, daß das spermatogenetische Epithel für die Produktion des männlichen Sexualhormons die wesentliche Rolle spielt.

6. Die Hoden gealterter Hunde waren weniger empfindlich wie die Hoden junger Hunde. Die besten klinischen Ergebnisse bei alten Hunden erschienen dann erzielt, wenn der klinischen Besserung des Allgemeinzustandes ein histologischer Wiederaufbau des spermatogenetischen Epithels in verschiedenem, zuweilen hohem Grade entsprach.

7. Sexualisierende Wirkungen wurden nur in etwa 10% der Fälle unter gewissen Voraussetzungen erreicht. Dabei bestanden Unterschiede zwischen kastrierten und nichtkastrierten Hunden.

8. Die Prostata atrophiert bei Kastration sowie zusammenbruchsartiger Atrophie des spermatogenetischen Epithels in kurzer Zeit. Durch Substitutionsbehandlung mit Testosteronpropionat läßt sich eine solche Prostata schnell wieder zur Entfaltung bringen. Mit den übrigen Präparaten konnten wir die Kastrationswirkung auf die Prostata mit den

angewandten Dosen nicht zum Ausgleich bringen. Beim Hunde, der im Besitz seiner Hoden ist, lassen sich mit allen angewandten Präparaten, auch mit den wäßrigen Hodenextrakten, starke Reizwirkungen an der Vorsteherdrüse erzielen, die sich makroskopisch in diffuser Hyperplasie und mikroskopisch in papillärem Drüsenwachstum, eosinophiler Hypertrophie des Epithels und Hyperrhöe verraten. Diese diffuse (und niemals wie beim Menschen knotige) experimentelle Hypertrophie der Prostata kann beim Hunde lebensgefährliche Grade durch Harnverhaltung annehmen.

9. Aus diesen experimentellen Ergebnissen sind Warnungen, Anzeigen und Richtlinien für die Behandlung des Menschen mit Hodenwirkstoffen zu entnehmen.

Literatur.

- Arnold, Hampperl, Holtz, Junkermann u. Marc:* Arch. f. exper. Path. 186 (1937). — *Bauer, Julius u. Walter Koch:* Wien. med. Wschr. 1937 I. — *Böhler, F.:* Z. exper. Med. 98, 151 (1936). — *Champy, Ch. et R. Coujard:* C. r. Soc. Biol. Paris 125, 632 (1937). — *Flückiger, G.:* Inaug.-Diss. Bern 1920. — *Geschickter, Ch. F.:* Amer. J. Roentgenol. 38, Nr 3 (Sept. 1937). — *Götte:* Veröff. Kriegs- u. Konstit. path. 1921 II, H. 9. — *Hensge, E.:* Ther. Gegenw. 1937, H. 3. — *Jongh, S. E. de:* Acta brevia neerl. Physiol. 5, 28, 177 (1935). — *Kanders, O.:* Wien. klin. Wschr. 1925 I, 32, 33. — *Koch, W.:* Münch. med. Wschr. 1936 II, 1501. — *Kraus, A. F.:* Beitr. path. Anat. 86, 658 (1928). — *Masao, Ito and T. Kon:* Jap. J. of Dermat. 38, 83 (1935). — *Maximow, Al.:* Beitr. path. Anat. 26 (1899). — *Miescher, E.:* Schweiz. med. Wschr. 1937 I. — *Miescher, E., A. Wettstein u. E. Tschopp:* Schweiz. med. Wschr. 1936 II. — *Moore, C. R., Gallagher and Koch:* Endocrinology 13, 367 (1929). — *Moore, C. R. and D. Price:* Amer. J. Anat. 50 (1932). — *Moore, C. R., D. Price and Gallagher:* J. of Anat. 45 (1930). — *Moore, R. A.:* Anat. Rec. 66 (1936). — Amer. J. Path. 12 (Sept. 1936). — Drüsen mit innerer Sekretion. Wien: Aesculap-Verlag 1937. — *Schmitz, G.:* Dtsch. med. Wschr. 1937 I. — *Schöller u. Gehrke:* Biochem. Z. 264 (1933). — *Stiasny u. Generales:* Erbkrankheit und Fertilität. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937. — *Tiedje, Hans:* Die Unterbindung am Hoden. Jena C. Fischer 1921. — *Tschopp, E.:* Klin. Wschr. 1935 II, 1064. — *Venzner, G.:* Med. Welt 1937, Nr 22. — *Dtsch. med. Wschr. 1937 II.* — *Vostreil, J.:* Prak. Iek. 1937, Nr 18. — *Walker, G.:* Bull. Hopkins Hosp. 11 (1900); 12 (1901). — *Zoth, O.:* Wien. klin. Wschr. 1925 II. — *Zuckermann and I. R. Groom:* J. of Path. 44 (1927).