Histometrische Untersuchungen am Hodengewebe des Diabetikers mit Keimdrüsenunterfunktion*

Von

KONRAD FEDERLIN, KARL SCHÖFFLING, PETER NEUBRONNER und ERNST FRIEDRICH PFEIFFER

Aus der Abteilung für klinische Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. E. F. PFEIFFER) der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. Main (Direktor: Prof. Dr. F. HOFF)

Eingegangen am 7. April 1965

Summary. Histometric studies of the testis have been carried out in 10 diabetics with disturbed gonadal function, and compared with similar observations in a series of controls. The percentage volume distribution for cells and tissue components has been evaluated with the integrating ocular of Zeiss according to the point counting procedure. The spermatogenesis of the diabetic is disturbed. The internal volume of the contorted tubules is diminished from 78.6% to 63.5%. The thickness of the tunica propria increases from 8.6% to 12.2%, while the total space occupied by interstitial tissue nearly doubles from 12.8% to 24.4%. All phases of spermatogenesis exhibit a decrease in the number of cells in diabetics. The proportion of spermatogonia and spermatocytes is decreased by approximately one third when compared with the findings in normal controls; the spermatides are diminished by half; while the sperm cells themselves number only one quarter of those seen in the control series. The gonadal dysfunction of the diabetic, therefore, results from a general hypospermatogenesis with partial arrest between spermatocytes and spermatides, associated with a thickening of the tunica propria and the interstitial tissue generally.

Résumé. Des investigations histométriques ont été effectuées sur le tissu testiculaire de dix diabétiques présentant des altérations de la fonction des gonades. Les résultats ont été comparés avec ceux obtenus sur un groupe de contrôle. Le pourcentage en volume des éléments cellulaires et tissulaires du testicule a été déterminé, d'après le «Punktzählverfahren» (méthode de l'addition des points) à l'aide de l'oculaire d'intégration Zeiss. La spermatogénèse du diabétique est altérée. On trouve une diminution de l'espace intérieur des tubuli contorti de 78.6% à 63.5%. L'épaisseur de la tunica propria est augmentée de 8.6% à 12.2%, tandis que le tissu interstitiel total double presque pour passer de 12.8% à 24.4%. Toutes les étapes de l'évolution de l'épithélium germina-

tif sont réduites en nombre chez le diabétique. Le pourcentage des spermatogonies et des spermatocytes est diminué d'environ un tiers chez les diabétiques en comparaison avec les sujets normaux. Les spermatides sont réduites de moitié, tandis que la proportion des spermatozoïdes n'est plus que le quart de celle du groupe de référence. Le trouble fonctionnel des gonades chez le diabétique est donc caractérisé, par une hypospermatogénèse générale avec arrêt partiel de la spermatogénèse entre spermatocytes et spermatides, ainsi que par un épaississement de la tunica propria et du tissu interstitiel total.

Zusammenfassung. Bei 10 Diabetikern mit gestörter Keimdrüsenfunktion wurden histometrische Untersuchungen am Hodengewebe durchgeführt. Die Ergebnisse wurden Resultaten aus einer Vergleichsreihe gegenübergestellt. Die prozentualen Volumenanteile der Zell- und Gewebelemente des Hodens wurden nach dem Punktzählverfahren mit dem Zeiss'schen Integrationsokular bestimmt. Die Spermatogenese des Diabetikers ist gestört. Es kommt zu einer Verkleinerung des Innenraumes der Tubuli contorti von 78.6% auf 63.5%. Die Tunica propria weist eine Dickenzunahme von 8.6% auf 12.2% auf, während sich das Gesamtzwischengewebe von 12.8% auf 24.4% nahezu verdoppelt. Sämtliche Stufen des Keimepithels sind beim Diabetiker zahlenmäßig verringert. Der prozentuale Anteil der Spermatogonien und Spermatocyten ist bei den Diabetikern im Vergleich mit den Gesunden um etwa ein Drittel vermindert. Die Spermatiden sind um die Hälfte verringert, während der Anteil der Spermien nur noch ein Viertel gegenüber dem Vergleichskollektiv beträgt. Die Keimdrüsenfunktionsstörung des Diabetikers ist also durch eine allgemeine Hypospermatogenese mit partiellem Spermatogenesestop zwischen Spermatocyten und Spermatiden sowie durch eine Verdickung der Tunica propria und des Gesamtzwischengewebes charakterisiert.

Impotenz des zuckerkranken Mannes und Kinderlosigkeit der Ehen von Diabetikern waren als klinische Symptome schon im vergangenen Jahrhundert bekannt (ROMBERG, 1846; GRIESINGER, 1859; CANTANI, 1880). Auch die erste Beschreibung von histologischen Hodenveränderungen beim Diabetiker liegt schon über 60 Jahre zurück (CORDES, 1898). Später berichteten KOCH (1910) und KRAUS (1923) über strukturelle Veränderungen des Hodengewebes bei Zuckerkranken. Diese Autoren beobachteten eine Störung der Spermatogenese und eine Atrophie der Kanälchen, beschrie-

* Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

ben jedoch keine histologischen Einzelheiten. Ein eigentliches wissenschaftliches Interesse am Hypogonadismus des Diabetikers bestand jedoch trotz häufigen Vorkommens des Krankheitsbildes bis vor wenigen Jahren nicht. Wir haben uns diesem Problem zugewandt (SCHÖFFLING, 1960, 1964; SCHÖFFLING et al., 1959, 1960, 1961, 1963) und unter anderem festgestellt, daß die Keimdrüsenstörung des Diabetikers nicht als Symptom einer schlechten Dauerstoffwechsellage oder Spätfolge der Grundkrankheit angesehen werden darf, sondern auf einem echten Mangel an gonadotropen Hypophysenhormonen, also auf einer zusätzlichen innersekretorischen Störung, beruht. Bei den histologi-

schen Untersuchungen an Hodenexcisionsstücken fanden wir eine nur unvollkommene Spermatogenese mit weitgehendem Verlust der reifen Spermien. Dieser qualitativen Beschreibung soll nun eine genaue Analyse der morphologischen Veränderungen folgen. Dabei wurde versucht, den Anteil der einzelnen Gewebs-elemente des Hodens quantitativ zu erfassen und mit den Verhältnissen beim Gesunden zu vergleichen.

Untersuchungsgang und Methodik

In der vorliegenden Arbeit wird über histometrische Untersuchungen des Hodengewebes von 10 Diabetikern mit gestörter Keimdrüsenfunktion und 10 Vergleichspersonen berichtet.

a) *Diabetiker-Reihe.* Die Patienten waren 20–52 Jahre alt (Mittelwert 34.5), sie waren seit dem 5. bis 43. Lebensjahr (Mittelwert 27.2) zuckerkrank und spritzten sämtlich Insulin (28–72 Einheiten, Mittelwert 48 Einheiten). Sie klagten seit 1–16 Jahren (Mittelwert 7) über Potenzstörungen. Die Gonadotropinausscheidung fehlte bei 9 Patienten, bei dem 10. Kranken lag sie bei mehrfacher Bestimmung unter 16 MUE. Eine ausführliche Kasuistik dieser Kranken wurde bereits mitgeteilt (SCHÖFFLING, 1960). Das Gewebematerial wurde durch Hodenbiopsie in der üblichen Weise gewonnen*.

b) *Vergleichsreihe.* In Voruntersuchungen stellten wir fest, daß bei der Autopsie nach der üblichen Wartezeit entnommenes Hodengewebe für Vergleiche mit Biopsiematerial nicht geeignet ist. Zum Sektionstermin ist die normale Struktur des Samenepithels bereits durch Autolysevorgänge zerstört und der größte Teil der Zellen ins Kanälchenlumen abgestoßen.

Im weiteren Verlauf war es uns dann möglich, bei 10 Männern Hodengewebe kurze Zeit nach dem Tode zu entnehmen. Es handelte sich um 6 Unfalltote und um 4 Personen, die wahrscheinlich an einem plötzlichen Herztod verstarben und sofort in das Gerichtsmedizinische Institut (damaliger Direktor: Prof. Dr. F. WIETHOLD**) gebracht wurden, wo unmittelbar nach der Einlieferung das Hodengewebe entnommen werden konnte. Das Lebensalter der Personen dieser Vergleichsreihe lag zwischen 21 und 45 Jahren (Mittelwert 31).

Histologische Untersuchungen. Die entnommenen Gewebsstücke wurden in Bouin'scher Lösung (15 ml wässrige Pikrinsäure, 5 ml Formaldehyd, 1 ml Eisessig) je nach Größe zwischen 6 und 24 Stunden fixiert. Frühere Untersuchungen (FEDERLIN und KÖSTER, 1954) hatten ergeben, daß dieses Gemisch zu einer gleichmäßigen Fixation von Zellkernen und Zellplas-

ma führt. Es tritt keine stärkere Schrumpfung wasserreicher großer Zellen im Vergleich zu wasserärmeren kleinen Zellen ein. Die Fixation gewährleistet, daß die in vivo vorhandenen Größenverhältnisse der verschiedenen Stufen des Samenepithels auch nach der Fixation bestehen bleiben. Dies ist wichtig, da andernfalls bei der quantitativen Auswertung der prozentuale Anteil der einzelnen Elemente verändert würde. Bouin'sche Lösung hat weiterhin den Vorteil, daß sie das Ausschwemmen von Zellen aus den Samenkanälchen weitgehend verhindert (NELSON, 1953; TONUTTI, 1953; FÜLLER und HEINKE, 1955; ZEHETGRUBER, 1956).

Die Einbettung in Paraffin wurde in folgender Weise durchgeführt: 70%iger Alkohol: 24 Stunden (dreimal gewechselt), 80%iger Alkohol: 12 Stunden, 96%iger Alkohol: 8 Stunden, 100%iger Alkohol: 16–20 Stunden (zweimal gewechselt), Methylbenzoat: 24–32 Stunden (dreimal gewechselt), Benzol: 1 Stunde (zweimal gewechselt), Benzol-Paraffin: 1 Stunde, Paraffin: 30–36 Stunden bei 56° im Thermostaten, anschließend Einbettung in frisches Paraffin. 4–5 μ dünne Schnitte wurden nach Entparaffinierung mit Hämatoxylin-Eosin und mit der von TONUTTI (1943) sowie von MUSCHKE (1953) angegebenen Hopa-Methode (Hämalaun, Orange-G-Lösung, Phosphomolybdänsäure, Anilinblau) gefärbt. Von jedem Paraffinblock wurden 15–20 Schnitte aus verschiedenen Schichttiefen angefertigt.

Bei der histologischen Differenzierung sind wir der Einteilung von STIEVE (1930), BARGMANN (1956) sowie ROOSEN-RUNGE (1956) und ROOSEN-RUNGE et al. (1957) gefolgt. Da eine Abgrenzung der Prä spermatiden von den Spermatisiden oft nicht möglich ist, wurden diese Stufen in der vorliegenden Arbeit in einer Gruppe zusammengefaßt, so daß folgende Zelltypen unterschieden wurden: Spermatogonien, Spermatozyten I. Ordnung, Spermatozyten II. Ordnung, Spermatisiden und Spermien.

Histometrische Untersuchungen. Zur quantitativen Auswertung der Gewebsschnitte benutzten wir das von HENNIG (1958) ausgearbeitete, auf die Arbeiten von DELESSE (1850) und ROSI WAL (1898) zurückgehende Punktzählverfahren mit dem Integrationsokular I der Firma Zeiss. Bei dieser Technik sind die Linien des klassischen Integrationsverfahrens durch gleichmäßige Punktreihen ersetzt. Das Zeiss'sche Integrationsokular I enthält 25 Punkte, die innerhalb eines Kreises angeordnet und nur zur besseren Orientierung durch Gerade miteinander verbunden sind (Abb. 1). Bei stärkerer Vergrößerung bedeckt das Punktgitter an allen Stellen das zu untersuchende Gewebe. Kommt ein Punkt auf die zu bestimmende Komponente zu liegen, wird er ihr als Treffer zugeordnet. Das Verhältnis Teilsumme der Treffer zur Gesamtzahl der Treffer entspricht dem prozentualen Volumenanteil der Komponente. Die Methode liefert in relativ kurzer Zeit große Versuchsreihen, deren Werte sich nach dem Gauß'schen Streuungsgesetz verteilen. Von uns wurden stets sämtliche 25 Treffer einer Okulareinstellung registriert.

* Herrn Prof. Dr. R. GEISSENDÖRFER, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt/M., und seinen Mitarbeitern danken wir für die Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.

** Dem Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Frankfurt/M. möchten wir auch an dieser Stelle für die Unterstützung danken.

Im ersten Untersuchungsgang wurde das Hodengewebe in Kanälcheninnenraum, Tunica propria und Gesamtwischengewebe unterteilt. Hierzu wurden in jedem Fall 12 Okulareinstellungen in zwei verschiedenen Positionen ausgewertet und jeweils 600 Treffer differenziert (Objektivvergrößerung 10:1, Okularvergrößerung 8 $\times$). Die Bestimmung der einzelnen Zellelemente des Hodengewebes erfolgte in einem zweiten Untersuchungsgang. Hierbei wurden dagegen 25 Okulareinstellungen bei alleinigem Verschieben des Präparates untersucht (Objektivvergrößerung 40:1, Okularvergrößerung 8 $\times$).

Statistische Untersuchungen. Der subjektive, von der Leistung des Beobachtenden abhängige Fehler lag in unseren Untersuchungsreihen zwischen ± 2.85 und $\pm 4.0\%$.

Abb. 1. Schematische Darstellung des Punktgitters im Integrationsokular I von Zeiss. Die 25 Punkte liegen zum Teil über den zu bestimmenden Komponenten und zum Teil über den Zwischenräumen

Der objektive, durch Gerät und Material bestimmte Fehler mußte als absoluter und relativer Fehler anhand von Nomogrammen ermittelt werden. Der objektive absolute Fehler, der einem Einzelwert anhaftet, wenn er auf den Gesamtwert bezogen wird, wurde jeweils sofort bestimmt. Er betrug meist $< 1.0\%$ und lag selten zwischen 1.0 und 1.5%. Auch der objektive relative Fehler, den der Einzelwert gegenüber den anderen Einzelwerten hat, wurde sofort festgestellt und damit die Zahl der Testpunkte bestimmt, die einen absoluten Fehler von $< 1.5\%$ garantiert.

Die Mittelwerte der einzelnen Gewebskomponenten der Hodenschnitte beider Reihen wurden in der üblichen Weise miteinander verglichen, wobei die Student-Verteilung zur Anwendung kam. Eine Differenz zweier Mittelwerte wurde dann als signifikant erachtet, wenn die Wahrscheinlichkeit von $p < 0.001$ war.

Ergebnisse

Zur Illustration der Resultate der histometrischen Untersuchungen müssen anhand von histologischen Abbildungen einige Bemerkungen über die unterschiedliche Struktur des untersuchten Hodengewebes vorausgeschickt werden. Abb. 2 zeigt die Verhältnisse am

Abb. 2. Hodengewebe, das anlässlich einer Obduktion 25 Stunden nach dem Tode entnommen wurde. Keimepithel stark gelichtet, regellose Anordnung der größtenteils abgestoßenen Zellen der Spermatogenesereihe. Typisches Bild des sogenannten „normalen Leichenhodens“. Färbung HE. Vergr. 170 $\times$

sogenannten „normalen Leichenhodens“. Das Bild ist gekennzeichnet durch eine völlig ungeordnete Lage der verschiedenen Zelltypen des Keimepithels und durch eine bereits vorangeschrittene Autolyse eines großen Teils der Zellen. Untersuchungen von SŁOTOPOLSKY und SCHINZ (1925) sowie STIEVE (1930) u. a. werden damit bestätigt. Es bedarf keiner Betonung, daß zuverlässige Anhaltspunkte über die zahlenmäßige Verteilung der einzelnen Zellstufen des normalen Hodens von derartigem Material nicht zu erwarten sind. Auf eine quantitative Erfassung der Zellverteilung am Leichenhoden mußte daher verzichtet werden.

Abb. 3 stellt die Struktur des Samenepithels bei einem 21-jährigen Unfalltoden dar, bei dem kurze Zeit

Abb. 3. Hodengewebe eines 21-jährigen Unfalltodes. Kompakte Anordnung des Keimepithels mit regelrechter Folge der einzelnen Reifestufen. Nur wenige, vorzeitig abgestoßene Zellen. Einzelne Spermien im Lumen. Färbung: Hopa. Vergr. 170 $\times$

nach dem Tode bereits Hodengewebe entnommen werden konnte. Die Anordnung der Zellen ist an der Basis der Kanälchen kompakt und wird zum Lumen hin lockerer. Die Zellen liegen in der Reihenfolge der Spermatogenese. Man findet reichlich Endstufen, d. h. reife

Spermien. Nur wenige unreife Zellen sind bereits vorzeitig ins Lumen abgestoßen worden.

Abb. 4 zeigt das Hodengewebe eines 32-jährigen Diabetikers. Das Keimepithel ist niedriger und stellen-

Abb. 4. Hodengewebe eines 32-jährigen Diabetikers mit mittelschwerer Reifungshemmung. Das Keimepithel ist deutlich erniedrigt, es besteht teilweise nur noch aus 1–2 Zellagen, Spermien sind nicht erkennbar, Spermatiden finden sich nur noch in dem Tubulus in der rechten oberen Bildecke. Das Bild ist dem typischen „Spermatogenesestop“ ähnlich. Färbung: Hopa, Vergr. 170 ×

Tabelle 1. Mittelwerte der prozentualen Verteilung des Kanälcheninnenraumes, der Tunica propria und des gesamten Zwischen- gewebes im Hodengewebe von Gesunden und Diabetikern mit gestörter Keimdrüsenfunktion

	Gesunde $M \pm sm$	Diabetiker $M \pm sm$	t_{diff}	p
Kanälcheninnenraum	78.6 ± 0.88	63.5 ± 1.29	9.6	< 0.001
Tunica propria	8.6 ± 0.57	12.2 ± 0.80	3.8	< 0.001
Gesamtzwischen- gewebe	12.8 ± 0.56	24.4 ± 1.63	6.7	< 0.001

Tabelle 2. Mittelwerte der prozentualen Verteilung der verschiedenen Gewebsanteile im Hoden von 10 Gesunden und 10 Diabetikern mit gestörter Keimdrüsenfunktion

	Gesunde $M \pm sm$	Diabetiker $M \pm sm$	t_{diff}	p
Spermatogonien	15.6 ± 0.57	10.3 ± 0.59	6.6	< 0.001
Sertolizellen	10.2 ± 0.34	14.8 ± 1.05	4.8	< 0.001
Spermatocyten I	20.2 ± 0.51	14.1 ± 1.42	4.1	< 0.001
Spermatocyten II	2.2 ± 0.22	2.4 ± 0.22	0.6	> 0.05
Spermatiden	12.6 ± 0.50	6.4 ± 0.76	6.6	< 0.001
Spermien	8.1 ± 0.54	2.0 ± 0.47	8.5	< 0.001
Gefäßbindegewebe	11.9 ± 0.61	24.6 ± 1.17	7.7	< 0.001
Leydig'sche Zellen	7.8 ± 0.34	8.1 ± 0.71	0.3	> 0.05
Tubuluslumen*	10.5 ± 1.17	14.5 ± 1.42	2.1	> 0.05
Dehiszenzen**	1.0 ± 0.22	3.0 ± 1.15	1.7	> 0.05

* Freies Lumen und abgestoßene Zellen.

** Durch Abhebung des Samenepithels infolge Schrumpfung entstandene Spalten.

weise membranartig zum Lumen hin abgeschlossen. In anderen Abschnitten sind reichlich vorzeitig abgestoßene Zellen im Lumen.

Die Tabellen 1 und 2 geben in Prozentzahlen den Anteil der einzelnen Elemente am Gesamtgewebe wieder. Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte der prozentualen Verteilung des Kanälcheninnenraumes, der Tunica propria und des Gesamtzwischen- gewebes bei den beiden untersuchten Gruppen. Der Kanälcheninnenraum ist beim Diabetiker durchschnittlich um 15% kleiner als beim Gesunden, die Tunica propria ist etwa um 3.5% dicker und das Gesamtzwischen- gewebe ist im Vergleich zum gesunden um das Doppelte vermehrt.

Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung der Mittelwerte der prozentualen Verteilung sämtlicher Gewebs- anteile. Die Zellen der Spermatogenesereihe sind beim Diabetiker im Vergleich zu den Zellen beim Normalen statistisch signifikant vermindert. Lediglich bei den Spermatocyten II. Ordnung, die sich nach kurzer Zeit wieder weiter entwickeln und daher immer nur in sehr kleiner Zahl vorhanden sind, konnte keine Differenz ermittelt werden. Während das Verhältnis der beiden Kollektive bei den Spermatogonien und den Spermato- cyten I. Ordnung 3:2 beträgt, setzt dann ein partieller Stop in der Spermatogenese ein. Die Relation wird bei den Spermatiden etwa 4:2 und erreicht schließlich etwa 4:1 bei den Spermien.

Das Gefäßbindegewebe und die Sertoli- Zellen sind bei der Gruppe der Diabetiker relativ vermehrt. Dagegen besteht kein sicherer Unterschied zwischen den beiden Unter- suchungsgruppen für den prozentualen Anteil der Leydig'schen Zwischenzellen. Schließlich läßt auch der Vergleich zwischen Normalen und Diabetikern für die Anteile Tubuluslumen und Dehiszenz keine sicheren Schlüsse zu.

Diskussion

Die quantitative Erfassung der Hodenver- änderungen beim Diabetiker sollte klären, auf welcher Stufe des Keimepithels die Störung beginnt. Weiterhin sollte festgestellt werden, ob es sich um einen selektiven Schaden einer Reifungsstufe handelt oder ob das gesamte System in gleicher Weise gehemmt wird.

Zunächst war zu prüfen, ob die bei der Auswertung der Hoden von Unfalltoten und Menschen, die an einem plötzlichen Herz- todt verstarben, erhaltenen Zahlenwerte als reprä- sentativ betrachtet werden können und im gleichen Bereich wie die Ergebnisse anderer Autoren liegen. Die von SCHUCHARDT (1953) mit dem Leitz'schen Integrationstisch errechneten „Normalwerte“ betrugen für den Ka- nälcheninnenraum 78.2%, für die Tunica pro- pria 7.2% und für das intertubuläre Gewebe 14.6%. Diese Zahlen entsprechen weitgehend unseren Werten (78.6%, 8.6%, 12.8%). Auch

der prozentuale Anteil des Keimepithels, der 70.7% beträgt, stimmt mit den Ergebnissen von SŁOTOPOLSKY und SCHINZ (1925) sowie von STIEVE (1930), die 70.0 und 66.0% ermittelten, überein. Wir halten es daher für berechtigt, die Resultate aus unseren Untersuchungen an Unfall- und Herztoten als Vergleichswerte, die etwa der Norm entsprechen dürften, zugrunde zu legen.

Im Schrifttum fanden wir keine Hinweise über quantitative Hodenuntersuchungen bei hormonal bedingten Keimdrüsenstörungen des Menschen. Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß der Diabetiker im Vergleich zum Gesunden wahrscheinlich bereits bei den Stammzellen des Keimepithels, d. h. bei den Spermatogonien, eine Verringerung aufweist. Auch die folgenden Generationen, die Spermatocyten I. Ordnung, besonders aber die Spermatiden und Spermien sind zahlenmäßig vermindert. Es überrascht, daß bereits die basalen Anteile des Keimepithels geschädigt sind. TONUTTI (1943) kam aufgrund von Untersuchungen an hypophysektomierten Ratten zu der Ansicht, daß die Entwicklung der Spermatogonien autonom abläuft und von der Hormonproduktion der Hypophyse unabhängig ist. Möglicherweise gilt dies nicht für den Menschen.

Die ermittelten Zahlen zeigen weiterhin, daß es sich bei der Hodenschädigung des Diabetikers nicht um eine Hypospermatogenese mit vollständigem Stop auf einer bestimmten Stufe des Keimepithels handelt. Vielmehr sind sämtliche Zelltypen, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, betroffen. Stärker eingeschränkt sind die folgenden Zellgenerationen, d. h. die Spermatiden und die Spermien. Infolge der Verkleinerung der Tubuli und der Verminderung der Zellen der Spermatogenesereihe erscheinen die Sertolizellen relativ vermehrt.

Untersuchungen von STIEVE (1930), WEYENETH (1952), ROOSEN-RUNGE (1956), ROOSEN-RUNGE et al. (1957) sowie MAROULIS (1962) haben gezeigt, daß ein Stop der Spermatogenese besonders häufig auf der Stufe der empfindlichen Spermatocyten I. Ordnung eintritt, deren weitere Teilung dann gestört ist. Die von uns festgestellten Veränderungen können damit als Hypospermatogenese mit partiellem Spermatogenesestop zwischen Spermatocyten und Spermatiden definiert werden. Diese Veränderungen des Samenepithels sind den Beobachtungen von VOEGT und WELLER (1960) beim hypogonadotropen Hypogonadismus des chronisch Leberkranken ähnlich.

Die von uns früher durchgeführten Hormonbestimmungen (SCHÖFFLING et al., 1959, 1960, 1963) hatten u. a. ergeben, daß die Gonadotropinausscheidung bei den Diabetikern entweder deutlich erniedrigt war oder fehlte. Es war somit zu vermuten, daß der prozentuale Anteil der Zwischenzellen beim Diabetiker geringer sei als beim Gesunden. Obgleich wir bei der qualitativen Beurteilung der Hodenexciisionsstücke auch einen entsprechenden Eindruck gewonnen hatten, ließ der Vergleich der Mittelwerte aus der quantitativen Erfassung aller Leydig'schen Zellen bei Dia-

betikern und Gesunden keinen signifikanten Unterschied erkennen. Betrachtet man allerdings die einzelnen bei den Patienten gewonnenen Werte, so schwanken die Anteile der Leydig'schen Zellen bei den Diabetikern zwischen 5.0 und 12.0%, während sich die Zahlen beim Gesunden wesentlich enger um den Mittelwert von 7.8% gruppieren. Möglicherweise enthielten die beim Diabetiker excidierten Hodenstücke nicht genug Zwischenzellen, so daß das Biopsiematerial in dieser Beziehung nicht repräsentativ für den gesamten Hoden sein konnte. Das Bestreben, bei einem geschädigten Organ nur ein kleines Gewebstück zu entfernen, hat damit der quantitativen Erfassung eine Grenze gesetzt. Es besteht außerdem die Möglichkeit, daß Verwechslungen von Fibrocyten mit geschrumpften Leydig'schen Zellen, die bei mangelnder Stimulation atrophieren, vorkamen. Hinzu kommt, daß das Zwischengewebe volumenmäßig zugenommen hatte und daß dieser Gewebsbezirk oft ödematös verändert war.

Die Vermehrung des Gesamtzwischengewebes geht teilweise auch zu Lasten der verdickten Tunica propria. Die Zunahme der Faserdicke um die Kanälchen ist nach TONUTTI et al. (1960) Folge des Testosteronmangels, d. h. der verminderten Sekretionsleistung der Leydig'schen Zwischenzellen. Auch dieser Befund spricht dafür, daß die Zwischenzellenaktivität vermindert war.

Eine stärkere Bindegewebsvermehrung bzw. Hyalinisierung des Zwischengewebes, wie sie beim primären Keimdrüschaden und auch im Alter gelegentlich gefunden wird, lag bei unseren Fällen nicht vor.

Abschließend kann somit festgestellt werden, daß es mit Hilfe eines objektiven Meßverfahrens möglich war, die Hodenveränderungen beim Diabetiker mit Hypogonadismus zahlenmäßig zu erfassen. Sie bestehen in einer Hypospermatogenese mit partiellem Spermatogenesestop, in einer Verbreiterung der Tunica propria sowie des Zwischengewebes. Die zu erwartende Verminderung der Leydig'schen Zwischenzellen konnte mit Hilfe des quantitativen Verfahrens — möglicherweise aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten — nicht nachgewiesen werden. Für den primären hypergonadotropen Hypogonadismus typische degenerative Hodenveränderungen wurden nicht gefunden. Die Störungen beim Diabetiker können mit denen des hypogonadotropen Hypogonadismus bei chronisch Leberkranken verglichen werden.

Literatur

- BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme 1956.
 CANTANT, A.: Der Diabetes mellitus, Klin. Vorträge, Berlin: Deicke 1880.
 CORDES, H.: Untersuchungen über den Einfluß akuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Testikel, speziell auf die Spermatogenese, sowie Beobachtungen über das Auftreten von Fett in den Hoden — Virchows Arch. pathol. Anat. **151**, 402 (1898).
 DELESE: zit. HENNIG, A.

- FEDERLIN, K., und E. KÖSTER: Der Einfluß verschiedener Fixierungsmittel auf die Kerngröße — *Frankf. Z. Path.* **65**, 492 (1954).
- FÜLLER, H., und E. HEINKE: Die Hodenbiopsie im Dienste der Fertilitätsuntersuchungen und ihre Technik — *Münch. med. Wschr.* **97**, 1310 (1955).
- GRIESINGER, W.: Studien über Diabetes — *Arch. Physiol. Heilkunde* **3**, 1 (1859).
- HENNIG, A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie — *Zeiss Werkzeitschrift* **6**, 78 (1958).
- KOCH, K.: Zwischenzellen und Hodenatrophie — *Virchows Arch. path. Anat.* **202**, 376 (1910).
- KRAUS, E.: Zur Pathogenese des Diabetes mellitus aufgrund morphologischer Untersuchungen der endokrinen Organe — *Virchows Arch. path. Anat.* **247**, 1 (1923).
- MAROUÏS, B.: Disturbances of spermiocytogenesis in man — *Fertility Sterility* **13**, 281 (1962).
- MUSCHKE, H. E.: Histometrische Untersuchungen am Rattenhoden nach Hypophysektomie und nach Gonadotropinzufuhr — *Endokrinologie* **30**, 281 (1953).
- NELSON, W. O.: Interpretation of testicular biopsy — *J. Amer. Med. Ass.* **151**, 449 (1953).
- ROMBERG, N. H.: *Klinische Ergebnisse*, Berlin: Förster 1846.
- ROOSEN-RUNGE, E. C.: Quantitative Investigations on Human Testicular Biopsies I. Normal Testis — *Fertility Sterility* **7**, 251 (1956).
- , E. MARBERGER, und W. O. NELSON: Quantitative Investigations on Human Testicular Biopsies II. Infertility on other conditions — *Fertility Sterility* **8**, 203 (1957).
- ROSIWAL: zit. HENNIG, A.
- SCHÖFFLING, K.: Störungen der Keimdrüsenfunktion bei männlichen Zuckerkranken — Stuttgart: F. Enke 1960.
- : Hypogonadism in the male diabetic subject, 5. Congress, International Diabetes Federation, Toronto, 20.—24. 7. 1964, in "The Nature and Treatment of Diabetes mellitus": Amsterdam 1965.
- , K. FEDERLIN, H. DITSCHUNEIT und E. F. PFEIFFER: Über die Keimdrüsenunterfunktion bei männlichen Zuckerkranken — 6. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie 1959 — Berlin: Springer 1960.
- — — —: Über den Hypogonadismus des männlichen Diabetikers, 1. Internat. Congress Endocrinology, Kopenhagen, 1960, Abstract No. 331, Periodica Copenhagen.
- — — —: Disorders of sexual function in male diabetics — *Diabetes* **12**, 519 (1963).
- , E. F. PFEIFFER, C. ROBE und H. J. PALLASKE: Steroidhormon-Untersuchungen bei Diabetikern mit sekundärem Hypogonadismus — *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 819 (1961).
- SCHUCHARDT, E.: Zur quantitativen Beurteilung menschlicher Hodenbiopsien — 1. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, 1953; Berlin: Springer 1955.
- SLOTOPOLSKY, B., und H. R. SCHINZ: Histologische Hodenbefunde bei Sexualverbrechern — *Virchows Arch. path. Anat.* **257**, 3 (1925).
- STIEVE, H.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Band VII, Teil 2, Berlin: Springer 1930.
- TONUTTI, E.: Zur Histophysiologie der Leydig'schen Zwischenzellen des Rattenhodens — *Z. Zellforsch.* **32**, 495 (1943).
- : Über die Strukturelemente des Hodens und ihr Verhalten gegenüber experimentellen Bedingungen — 1. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, 1953; Berlin: Springer 1955.
- , O. WELLER, E. SCHUCHARDT und E. HEINKE: Die männliche Keimdrüse. Struktur — Funktion — Klinik. Grundzüge der Andrologie — Stuttgart: Thieme 1960.
- VOEGT, H., und O. WELLER: Leber und Endokrinium. In: Fortschritte der Gastroenterologie, herausg. von E. Wildhirt, München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.
- WEYENETH, R.: La Biopsie du Testicule. Son Indication et sa Valeur Clinique — Basel: Gynaecologia Suppl. 134 (1952).
- ZEHETGRUBER, W.: Die Hodenbiopsie und ihre Indikationen — *Med. Klinik* **51**, 2202 (1956).

Dr. K. FEDERLIN
I. Med. Univ.-Klinik
Abt. für klinische Endokrinologie
6 Frankfurt/Main-Süd 10
Ludwig-Rehn-Str. 14