

so zwingt uns die Parallele, dieses Moment, die Hydrämie, als einen neuen häufigen Factor der Eklampsie zu betrachten. Die Vervollständigung der von uns schon früher berührten chirurgischen Seite<sup>1)</sup>, steht gegenwärtig in Bearbeitung.

## XXII.

### Ueber die sogenannten Zwischenzellen des Hodens und deren Bedeutung bei pathologischen Veränderungen.

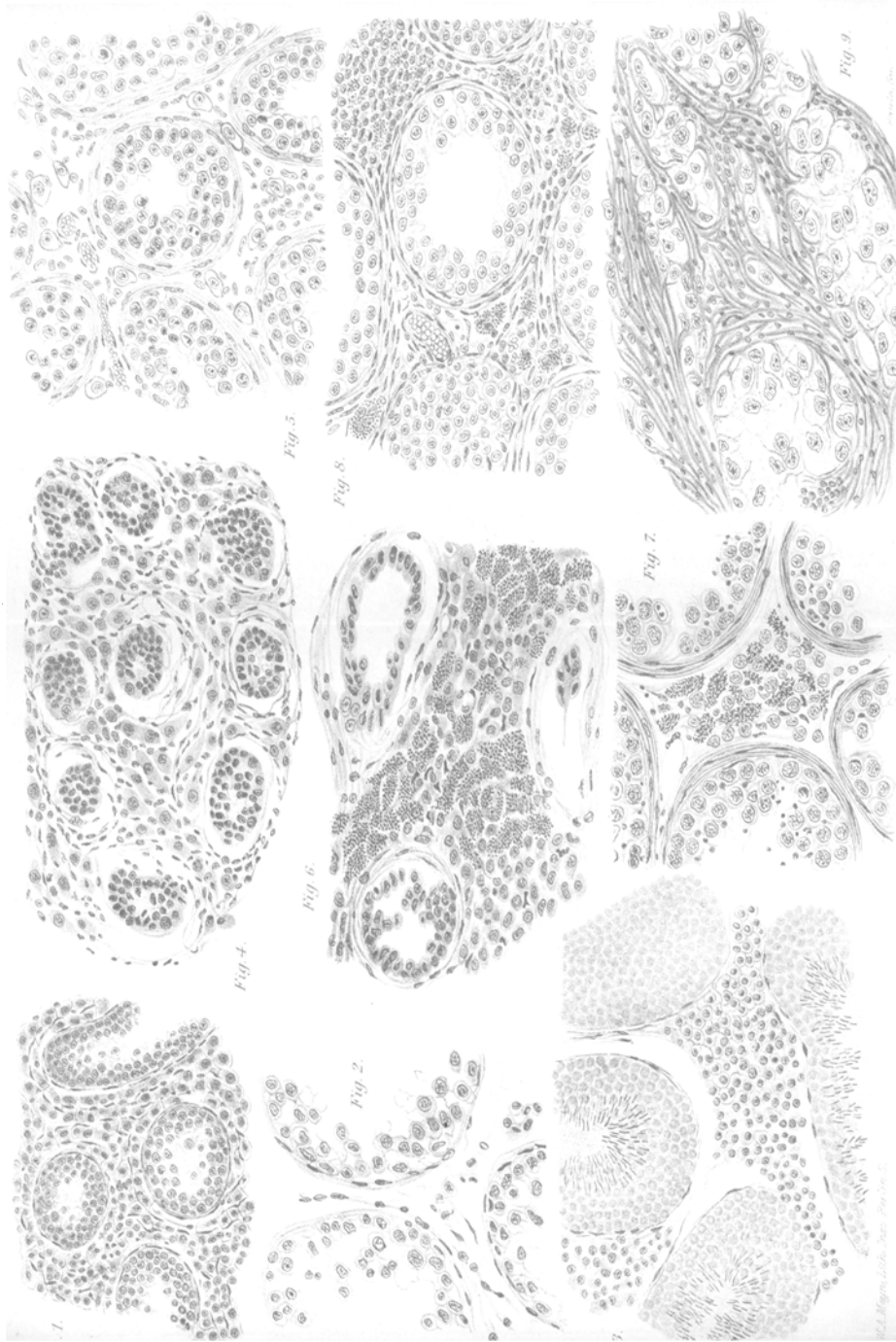
Von Dr. David Hansemann,

Privatdocenten an der Universität und Prosector am Krankenhaus im Friedrichshain zu Berlin.

(Hierzu Taf. XIII.)

Im Zwischengewebe der Hoden mancher Thiere giebt es bekanntlich eigenthümliche grosse, häufig pigmentreiche Zellen, über die man in der Literatur an vielen Stellen, aber meist nur sehr nebensächliche, Angaben findet. Diese Zellen wurden bereits von Kölliker erwähnt und von Henle sehr genau beschrieben. Sie sind nicht bei allen Thieren in gleicher Weise entwickelt. Es ist bekannt, dass sie besonders schön beim Kater, Eber (Fig. 3) und Maulwurf ausgebildet sind, sich jedoch auch bei einigen Mäusearten, beim Elephanten und wenig ausgebildet beim Menschen finden. Die Zellen haben eine regelmässige, oft etwas eckige Gestalt, wie Leberzellen, oder auch wie die Pigmentzellen der Retina; sie liegen in Gruppen oder schlangenförmigen Zügen angeordnet, ohne jedoch jemals ein Lumen zu begrenzen oder eine Fläche epithelartig zu bedecken. Sie haben ein reichliches, stark granulirtes Protoplasma, in dem sich häufig braunes Pigment, zuweilen auch Fettkörnchen befinden, und das Pigment ist besonders beim Eber so stark entwickelt, dass es dem ganzen Hoden eine braune Farbe verleiht. Der Kern ist gross-bläschenförmig, meist mit grossen, deutlichen Kernkörperchen. Zwischen

<sup>1)</sup> Alex. Favre, Ueber eine neue Methode der Nephrectomie u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 129. S. 40.



diesen Zellen findet sich eine feine Zwischensubstanz, die sich sehr deutlich durch die van Gieson'sche Färbung darstellen lässt, indem sie sich mit dieser roth färbt, während das Protoplasma der Zellen einen gelblichen Ton annimmt.

Ueber die Bedeutung der Zellen geben die älteren Autoren an, dass dieselbe räthselhaft sei (Henle, Lavalette St. George, Kölliker, Ebner, Leydig u. s. w.), oder sie schenken ihnen weiter keine besondere Aufmerksamkeit. R. J. Harvey (Centralbl. der med. Wiss. Bd. III. 1875) hielt dieselben für Nervenelemente, was schon von Jakobson (dieses Archiv. Bd. 75. S. 349) widerlegt wurde. Der letztere Autor giebt überhaupt eine recht gute Uebersicht der älteren Literatur bis 1879.

Ueber die Herkunft der Zellen ist sehr wenig Sicheres bekannt. Man findet bei einigen Autoren die merkwürdige Angabe (vgl. Rauber, Anatomie. Bd. I. S. 698), dass sie von embryonalen epithelialen Schläuchen herrühren möchten, die zum Aufbau der Kanälchen nicht verwendet worden seien. Diese Ansicht beruht wohl weniger auf einer directen Beobachtung, als vielmehr auf der Form und Anordnung der Zellen, die zuweilen an Epithelschläuche erinnert. In Wirklichkeit zeigt schon die Inter-cellularsubstanz, welche die einzelnen Zellen wie ein feines Netzwerk umspinnt, dass dieselben unzweifelhaft der Bindesubstanzreihe angehören.

Vor einigen Jahren machte ich zu anderen Zwecken vergleichende Untersuchungen über die Gewebe schlafender und wachender Murmelthiere und dabei fiel mir der merkwürdige Unterschied in der Struktur der Hoden auf. Abgesehen davon, dass das schlafende Murmelthier keine Spermatogenese erkennen liess, war von den grossen Zwischengewebszellen nichts zu bemerken, und nur feine spindelförmige Zellen umgaben die Kanälchen, so dass das Stroma neben der Membrana propria, den Gefässen und diesen spärlichen einfachen Bindegewebszellen nichts erkennen liess (Fig. 2). Anders war es bei dem wachenden Thiere, dass sich von dem Winterschlaf vollständig erholt und etwa zwei Monate lang einen ziemlich ungestümen und wilden Charakter gezeigt hatte, woraus man schliessen konnte, dass es den Winterschlaf in der Gefangenschaft ohne Schwierigkeit ertragen hatte. Die Zwischensubstanz der Hoden war bei diesem

Thier mit so zahlreichen Zellen angefüllt, wie beim Eber, so dass es fast den Eindruck eines grosszelligen Sarcoms erweckte (Fig. 1). Dieser Befund erregte den Verdacht, dass diese Zwischengewebszellen nicht ein constanter Factor sein möchten, sondern dass sie entweder individuell verschieden entwickelt seien, oder unter bestimmten Bedingungen verschwinden und wieder in Erscheinung treten können.

Es hat mir seitdem an Material gefehlt, die Frage sowohl beim Winterschlaf der Thiere weiter zu verfolgen, als auch, was sehr nahe lag, eine etwaige Beziehung zur Brunstzeit zu studiren. Dagegen wurde ich durch einen zufälligen Befund, von dem später die Rede sein soll, auf das eigenthümliche Verhalten dieser Zellen beim Menschen hingeletet, das mich veranlasste, dem Studium dieser Zellen näher zu treten.

Während der Entwicklung der menschlichen Hoden in der letzten Intrauterinzeit sind die fraglichen Zellen sehr deutlich und sie treten mehr hervor, als die noch sehr wenig entwickelten Kanälchen. Nach Minot (Entwicklungsgeschichte, Deutsch von Kaestner. S. 504) werden sie bemerkbar bei einem Fötus von 10 cm Länge. Dieser Zustand erhält sich bis in den Anfang der Pubertätszeit. In den ersten Lebensjahren treten die Zellen sogar noch stärker hervor durch ihren Protoplasmareichthum (Fig. 4). Im 14. bis 15. Lebensjahre verschwinden sie mehr und mehr im umgekehrten Verhältniss zur Entwicklung der Kanälchen, und im ausgebildeten Hoden sind sie kaum noch aufzufinden. Doch findet man bei Durchmusterung grösserer Schnittreihen fast in jedem Falle noch einige kleinere Gruppen der Zellen in der Zwischensubstanz neben den gewöhnlichen Bindegewebszellen (Fig. 5). Oft sind es nur einzelne protoplasmareiche Zellen, die sich hier zeigen, zuweilen 3 oder 4, selten mehr, die bei einander liegen. Sie lassen keine bestimmten Beziehungen zu den Kanälchen und der Membrana propria erkennen. Doch scheinen sie manchmal den Gefässen anzuliegen, ähnlich wie das Perithel der Gefässe der Pia, ohne jedoch jemals zusammenhängende Lagen zu bilden, wie dieses. Ich habe mich jedoch nicht davon überzeugen können, dass diese Beziehung zu Blut- oder Lymphgefässen eine regelmässige ist, und weiche in dieser Beziehung von der Ansicht Waldeyer's

(dieses Archiv. Bd. 55. S. 132) ab. Eine Veränderung dieses Zustandes in physiologischen Hoden lässt sich mit zunehmendem Alter nicht mehr erkennen. Auch bei Männern von über 80 Jahren fand ich noch dasselbe. Fr. Maass (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 34. S. 468) giebt an, dass das Pigment in den Zwischenzellen von 20–60 Jahren allmählich zunimmt. Im Gegensatz dazu muss ich erwähnen, dass man nicht selten Hoden älterer Menschen findet, die fast ganz pigmentfrei sind. Auch eine bestimmte Beziehung zur Spermatogenese lässt sich nicht nachweisen. In manchen besonders acuten Erkrankungen erlischt die Spermatogenese sehr schnell, während sie bei anderen oft noch lange bestehen kann. Fieberhafte Erkrankungen, wie Pneumonie, Typhus u. s. w., sind der Spermatogenese unter allen Umständen ungünstig. Chronische Leiden, selbst solche, die den Hoden selbst ergreifen, wie die Tuberculose, stören oft die Spermatogenese in den intacten Partien nicht. Eine Veränderung an den grossen Zwischenzellen, die man auf den Stand der Spermatogenese zurückführen könnte, ist niemals zu bemerken.

Auch betheiligen sich die Zellen nicht activ bei den verschiedenen Formen der interstitiellen Orchitis. Proliferationserscheinungen, die Jakobson (a. a. O.) gesehen haben will, kann ich im Allgemeinen nicht bestätigen und nur in einem Falle sah ich bei einem 73jährigen Manne etwas grössere Gruppen zwischen den vielfach atrophischen Kanälchen. Ich habe eine grosse Reihe solcher Erkrankungen studirt, ohne Wucherung der fraglichen Zellen zu finden. Es betrafen diese Erkrankungen acute Formen eitriger Natur bei Gonorrhoe, fortgeleitete Abscesse bei Stricturen, die von Chiari (Tageblatt der 59. Naturforscherversammlung zu Berlin. S. 144) beschriebene interstitielle Orchitis bei Variola, tuberculöse Orchitis und interstitielle fibröse Orchitis bei Syphilis. Alle diese Prozesse verlaufen an dem gewöhnlichen Bindegewebe und den Gefässen und bestehen, wie bekannt, in Wucherung, Infiltration, fibröser Degeneration und Nekrose. Dabei können auch die Zwischenzellen zu Grunde gehen, wie dies Jakobson und auch Kocher (Pitha-Billroth. Bd. III. 1875) beschrieben.

Eine deutliche Vermehrung der Zellen war jedoch bei chronischen kachektischen Zuständen zu sehen und zwar ziem-

lich regelmässig bei chronischer Phthise, Krebskachexie und syphilitischer Kachexie mit Amyloid ohne sonstige Betheiligung der Hoden (Fig. 8).

Eine ausgesprochene Vermehrung höchsten Grades fand ich zuerst bei einem 44jährigen Manne, der an perniciöser Anämie gestorben war und am 16. Mai 1894 im Augustahospital zur Section kam. Die Hoden waren schon makroskopisch stark verändert. Sie waren ziemlich gross, von derberer Consistenz und dunkelgraubrauner Färbung. Die Kanälchen liessen sich, mit der Pincette gefasst, nicht lang herausziehen, sondern waren sehr brüchig. Die mikroskopische Untersuchung zeigte die Kanälchen durch breite Züge der grossen Zellen aus einander gedrängt und das gesammte Pigment lag in diesen Zellen, so dass ein ähnliches Verhältniss zu Stande kam, wie man es normaler Weise beim Eber findet (Fig. 6).

Ein ähnliches Verhältniss, wenn auch nicht ganz so hochgradig, fand sich bei einem 50jährigen Potator, der am 9. Mai 1895 im Friedrichshain secirt wurde und eine hochgradige Hämochromatose des Darms und der mesenterialen Lymphdrüsen erkennen liess. Auch hier waren die Hoden schon makroskopisch dunkel pigmentirt, von derberer Consistenz und Brüchigkeit der Kanälchen. Der Tod erfolgte in Folge einer Pneumonie. Mikroskopisch waren auch hier die grossen Zwischenzellen stark vermehrt und pigmentirt (Fig. 7).

Diese beiden Fälle gaben eine bestimmte Richtschnur für die Untersuchung. Einige weitere Fälle von Hämochromatose zeigten dasselbe, jedoch tritt die Veränderung nicht in allen Fällen dieser Affection auf. Man kann schon makroskopisch die Diagnose aus der Pigmentansammlung, der Consistenz und der Brüchigkeit der Kanälchen machen. Bei der perniciösen Anämie, gleichgültig ob essentielle oder auf der Basis einer beginnenden Phthise, eines Carcinoms, einer Syphilis oder einer Anadenie des Magens und Darms, fand sich die Veränderung ziemlich regelmässig. Doch ging sie nicht immer mit Pigmentirung einher, so dass die makroskopische Diagnose oft schwierig und unsicher war. Doch giebt besonders die derbere Consistenz ohne sichtbare fibröse Degeneration in der Regel einen guten Anhaltspunkt, wobei dann die Kanälchen nicht über die Schnitt-

fläche hervorquellen und diese eine weniger gekörnte und mehr homogene Beschaffenheit zeigt.

Nach der Beobachtung an Marmelthieren war zu erwarten, dass die Zellen gerade bei einer starken Thätigkeit der Hoden erscheinen würden, während sie im Hungerzustande weniger hervortreten<sup>1)</sup>. Beim Menschen hat sich gerade das umgekehrte Verhältniss herausgestellt. In dem activen Hoden sind die Zellen fast ganz verschwunden, in Hoden bei kachektischen Zuständen treten sie deutlicher hervor. Es ist mir nicht gelungen, bei Ratten und Kaninchen, die physiologisch die Zellen kaum erkennen lassen, dieselben durch Reizung, Hungersutände, Exstirpation des einen Hodens, geschlechtliche Abstinenz oder reichliche Thätigkeit deutlicher zur Erscheinung zu bringen. Es ist ziemlich schwierig, sich eine Vorstellung darüber zu bilden, welche Vorgänge an den Zellen stattfinden, dass sie einmal fast unsichtbar sind und ein anderes Mal einen bedeutenden Bestandtheil des Organs bilden. Wucherungserscheinungen in Gestalt von mitotischen Figuren habe ich niemals daran wahrgenommen. Dagegen sind die Zellen oft von sehr verschiedener Grösse. Neben den ausgebildeten polymorphen Formen findet man kleinere, spindelförmige, mit Fortsätzen versehene, und dazwischen alle Uebergänge. Es ist also nicht unwahrscheinlich, dass die Zellen ihre Gestalt wechseln können durch Veränderung ihres Protoplasmas, dass sie, wie auch die Fettgewebszellen, unter Umständen gewöhnlichen Bindegewebszellen so gleichen können, dass man nicht mehr im Stande ist, sie von denselben zu unterscheiden. Es ist das nur so zu denken, dass sie durch eine stärkere Nahrungsaufnahme ihre ausgebildete Form annehmen, und ich verkenne nicht das Missliche, das in dem Widerspruch liegt, dass die Zellen gerade in kachektischen Zuständen eine so verstärkte Nahrungsaufnahme erfahren. Da sie jedoch im jugendlichen Zustande vorhanden waren und dann allmählich mit der Ausbildung der Kanälchen verschwinden, Wucherungserscheinungen andererseits vollkommen fehlen, so ist eine solche

<sup>1)</sup> Der Widerspruch erscheint geringer, wenn man bedenkt, dass ein schlafendes Marmelthier vorher sehr angemästet war, während das Thier, das aus dem Winterschlaf erwacht ist, im Vergleich zu jenem sich in einem kachektischen Zustande befindet.

Formveränderung gewisser Binde-substanzzellen im Stroma der Hoden immer noch das Wahrscheinlichste. Es muss jedoch ausdrücklich betont werden, dass dies eine eigenthümliche Function dieser Zellart und dass letztere nicht etwa zu identificiren ist mit den Plasmazellen Waldeyer's, die gerade bei entzündlichen Vorgängen stärker hervortreten, was die Zwischenzellen nicht thun. Ich halte daher auch den Ausdruck Plasmazellen, den Jakobson den Zellen direct verleiht, für nicht angebracht<sup>1)</sup>.

Regressive Metamorphosen der Zellen treten als selbständige Erscheinung nicht auf. Bei acuten Entzündungen, besonders solchen, die zur Abscedirung oder Nekrose führen, gehen natürlich auch die Zwischenzellen zu Grunde. Die Pigmentanhäufung ist nicht als eine Pigmentatrophie aufzufassen, denn die Zellen sind, gerade wenn sie pigmentirt sind, am allergrössten. Es handelt sich also zweifellos, wie bei der Hämochromatosis überhaupt, um eine Pigmentinfiltration. Auch in der chemischen Reaction stimmt das Pigment mit den Angaben v. Recklinghausen's (Verhandl. der 57. Naturforscherversammlung zu Berlin. S. 324) überein. Die Pigmentatrophie, die es ebenfalls am Hoden giebt, erfolgt an den Zellen der Hodenkanälchen und nicht an den grossen Zwischenzellen.

Auch die Fettkörnchen, die in den Zellen oft schon im jugendlichen Alter auftreten und unter ganz physiologischen Verhältnissen in den Zellen gefunden werden, sind nicht als regressive Metamorphose im pathologischen Sinne zu verstehen, sondern gehören zur Natur der Zellen, etwa wie bei den Zellen der Nebennierenrinde.

Es scheint also, um das deutlich auszudrücken, dass diese Zellen nicht einfach zum Stützgewebe der Hoden gehören, sondern dass sie ein bestimmtes Organ darstellen mit einer veränderlichen physiologischen Function. Schon Waldeyer (a. a. O.) hat an die morphologische Uebereinstimmung dieser Zellen mit den Elementen der Glandula carotica und der Luschka'schen Steissdrüse aufmerksam gemacht. Und was die Veränderung solcher Organe anbelangt, so könnte man eine Parallele mit der

<sup>1)</sup> Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien ein Vortrag Waldeyer's in der Akademie (Sitzungsber. vom 11. Juli 1895), in dem er mittheilt, dass die Zellen nicht identisch seien mit den Mastzellen Ehrlich's und den Plasmazellen Unna's, sondern eine besondere Zellart darstellen.



Winterschlafdrüse vieler Thiere ziehen, die ebenfalls einen solchen veränderlichen Zustand der Zellen erkennen lassen.

Das hier geschilderte Verhalten der grossen Zwischenzellen ist biologisch unzweifelhaft sehr merkwürdig, aber die eigentliche Bedeutung der Zellen liegt, wie ich glaube, doch auf einem anderen Gebiete, nemlich auf dem der Geschwulstbildung. Unter allen Organen giebt es wohl kaum eines, das so vielgestaltige und schwer zu deutende Geschwülste hervorbringt, als die Hoden. Die casuistische Literatur darüber ist ausserordentlich gross. Mir scheint, dass man aus der Fülle der Geschwulstformen eine herausgreifen kann, die sich bald mehr als grosszelliges Sarcom, bald mehr als Carcinom darstellt. Jedoch tritt die carcinomatöse Natur dieser Tumoren nur bei frischer Untersuchung oder bei der Betrachtung mit schwächeren Vergrösserungen hervor, und zwar dadurch, dass sie neben den grossen polymorphen und protoplasmatischen Zellen ein deutliches, alveolär angeordnetes und manchmal kleinzellig infiltrirtes Stroma besitzen, das die grossen Parenchymzellen in Gruppen theilt und umschliesst. Wendet man feinere Methoden und stärkere Vergrösserungen an, so sieht man, dass die grossen Parenchymzellen dieser Geschwülste von einer feinen Intercellularsubstanz netzartig umgeben sind, die mit dem Stroma in Zusammenhang steht, aber so zart ist, dass sich die Parenchyminseln frisch oft so auspinseln und ausdrücken lassen, wie beim Carcinom. Besonders deutlich tritt die Intercellularsubstanz bei der van Gieson'schen Färbung hervor, doch sieht man sie auch bei jeder anderen feineren Behandlungsmethode. In Wirklichkeit sind es also stets Sarcome und nie Carcinome, und die einzelnen Formen unterscheiden sich nur durch das mehr oder weniger ausgebildete Stroma gegenüber dem eigentlichen Geschwulstparenchym. Diese Geschwülste unterscheiden sich ganz charakteristisch von den übrigen Sarcomen der Hoden, die eine mehr gleichmässige Zusammensetzung aus kleineren Rundzellen oder Spindelzellen erkennen lassen, so wie von den Endotheliomen, bei denen die Zellen in reihenförmigen Zügen angeordnet sind und, wenn überhaupt, nur eine klein-alveoläre Struktur erkennen lassen. Eine Verwechslung mit den übrigen Geschwülsten der Hoden ist wegen ihres vollkommen differenten Aussehens nicht zu befürchten, und auch

von den wirklichen Carcinomen unterscheiden sie sich leicht durch die Intercellularsubstanz. Die Aehnlichkeit der Zellen solcher Tumoren mit den grossen Zwischenzellen ist so auffallend, dass man nicht an ihrer Herkunft zweifeln kann (Fig. 9).

Waldeyer (a. a. O.) war es, der zuerst darauf aufmerksam machte, dass aus den Zwischenzellen der Hoden Geschwülste hervorgehen könnten, die er als plexiforme Angiosarcome bezeichnete. Ich glaube indessen, dass die Gruppe dieser Geschwülste von Waldeyer zu weit gegriffen ist, und dass man sie auf die vorher beschriebene Tumorart beschränken muss. Die enge Beziehung, welche Waldeyer die Zellen zu den Gefässen einnehmen lässt, hat ihn veranlasst, den Geschwülsten den Namen Angiosarcome zu geben, und, wie ich glaube, auch Formen mit hierher zu beziehen, die eine engere genetische Beziehung zu den Gefässen erkennen lassen, als es die Zwischenzellen in Wirklichkeit haben.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel XIII.

- Fig. 1. Hoden des wachenden Murmelthiers. Die Hodenkanälchen sind durch massenhafte Zwischenzellen weit aus einander gedrängt.
- Fig. 2. Hoden des schlafenden Murmelthiers. Im Stroma nur vereinzelte Zwischenzellen.
- Fig. 3. Hoden des Eber. Das Stroma ist sarcomähnlich von Zwischenzellen ausgefüllt.
- Fig. 4. Hoden des Neugeborenen mit zahlreichen Zwischenzellen.
- Fig. 5. Hoden eines 30jährigen Phthisikers. Im Stroma nur vereinzelte Zwischenzellen.
- Fig. 6. Hoden bei perniciöser Anämie. Zahlreiche, zum Theil pigmentirte Zwischenzellen.
- Fig. 7. Hoden eines Potators mit Hämochromatose. Reichliche pigmentirte Zwischenzellen und fibröse Verdickung der Membranen der Kanälchen.
- Fig. 8. Hoden eines 49jährigen Phthisikers. Etwas zahlreichere, pigmentirte Zwischenzellen.
- Fig. 9. Sarcom des Hodens. Die Zwischensubstanz durch van Gieson'sche Färbung sichtbar gemacht. Durch stärkere Anhäufung fibrillären Bindegewebes wird eine alveoläre Struktur vorgetäuscht.

Sämmtliche Zeichnungen sind mit dem Zeiss'schen Objectiv D, Ocular 3, Tubuslänge 160 gezeichnet.