

(Aus dem Veterinärinstitut der Universität Königsberg [Vorsteher: Prof. Dr. *Hieronymi*.])

Über Zwischenzellentumoren im Hoden des Hundes.

Von

Dr. Alfred Kunze,
Assistent des Instituts.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juni 1922.)

Bei der Differenzierung und näheren histologischen Bestimmung der Hodentumoren kommen wir weit häufiger als bei Geschwülsten anderer Lokalisierung zu einem unbefriedigenden Ergebnis, und die pathologische Anatomie muß es bei einer mehr oder weniger indifferen-ten Bezeichnung bewenden lassen.

Auch wenn man den ganzen Fragenkomplex, der sich um die Geschwulstätologie auftürmt, unbeachtet läßt, stellt uns der Hoden mit seinen vielgestaltigen und schwer zu deutenden Tumoren vor besondere Aufgaben.

Die Vielgestaltigkeit der Hodengeschwülste und die Schwierigkeit, sie zu deuten, kann man sich wohl erklären, wenn man bedenkt, wie schwer es schon sein kann, die normalen mannigfaltigen Zellgenerationen der Samenkanälchen einwandfrei zu bestimmen. Dazu kommt, daß der Hoden in seinem Stroma noch ein Gewebe enthält, dessen Herkunft und Charakter umstritten ist, soviel man sich auch mit ihm befaßt hat: die *Leydig*sche Zwischenzelle.

Auch diese kann sich nämlich an einer Geschwulstbildung beteiligen. Die *Tatsache* ist schon lange bekannt und nimmt nicht wunder, wenn man in Betracht zieht, daß die Zwischenzellen ja überall im Stroma verstreut liegen und somit jederzeit in einen Tumor einbezogen werden können.

Die Beobachtung jedoch, daß diese Zellen auch einen *wesentlichen* Teil einer Geschwulst auszumachen vermögen und ihr damit einen eigenen Charakter verleihen, so daß man geradezu von *Zwischenzellengeschwülsten* sprechen kann, ist erst jüngeren Datums.

Mit solchen Neubildungen, die von den Zwischenzellen des Hodens ausgehen, will ich mich im folgenden näher befassen.

Eine Übersicht — sie fehlt in der Veterinärmedizin — über die nicht gerade umfangreiche Literatur dieser Geschwülste sei mir hier gestattet.

Historische Übersicht.

Mehr oder weniger umstrittene Angaben über Wucherungen der Zwischenzellen in alternden Hoden von Mensch und Tier finden sich allenthalben. Als erster Autor jedoch, der diesen Wucherungen einen *Geschwulstcharakter* beimißt, tritt uns *Waldeyer* entgegen; spricht er doch in einer kurzen Bemerkung über „plexiforme Angiosarkome“ des Hodens schon 1872 die Vermutung aus, daß diese Tumoren aus den Zwischenzellen des Hodens hervorgegangen sein könnten, ohne ihnen jedoch, wie der Name besagt, eine besondere Stellung unter den Geschwülsten einzuräumen.

Hansemanns Verdienst erst ist es, im Jahre 1895 ernstlich die Frage aufgeworfen zu haben, ob man aus der Zahl der Hodentumoren nicht solche abscheiden und selbständig benennen dürfe, die in der Zwischensubstanz ihren Ursprung hätten. Er kam zu dieser Forderung gelegentlich seiner Studien über die Zwischensubstanz des Hodens, ohne jedoch solche Tumoren näher zu beschreiben. *Hansemann* schlägt wegen des Auftretens von bindegewebigen Intercellularsubstanzen den Namen „Zwischenzellensarkom“ vor.

Zwei Jahre später stellt *Finotti* fest, daß menschliche Leistenhoden fast stets atrophisch sind und diese Atrophie sich sowohl auf die Tubuli wie auf das Stroma des Hodens erstreckt. Die von anderer Seite behauptete Vermehrung des Interstitiums — die Tubuli sind durch stärkere Bindegewebszüge getrennt — wäre nach *Finotti* nicht absolut, sondern nur relativ: in Beziehung zum Parenchym gesetzt. In allen Präparaten fand *Finotti* große Mengen von Zwischenzellen. In 2 Fällen — einem 30 und einem 37 Jahre alten Kryptorchiden — liegen sie eng aneinander gepreßt und bilden größere, intensiv braune Knoten, die reichlich von Capillaren durchsetzt und besonders „blutreich“ sind. Von diesen Zellanhäufungen sagt *Finotti*: „Da, wie wir gesehen haben, einzelne oder größere Mengen von Zwischenzellen zugrunde gehen können, während einige Knoten durch ihre braune Farbe, ihren Reichtum an Blut und ihre jungen Zellen den Eindruck einer wuchernden Masse machen, liegt der Gedanke sehr nahe, daß wir da den Beginn einer Neubildung vor uns haben.“ Das Zustandekommen dieser Zwischenzellentumoren erkläre *Finotti* durch eine „Gleichgewichtsstörung“ im Wachstum infolge primärer Atrophie der Samenkanälchen. Ich verweise besonders auf die Abbildungen 1 und 3 zu dieser Arbeit *Finottis*.

Die erste und bisher wohl einzige deutsche veterinärmedizinische Mitteilung über die Beteiligung von Zwischenzellen an der Bildung von Hodentumoren gibt uns *Mayr* 1901. Er untersuchte die *Kittsche Sammlung* von Hodentumoren auf das Vorhandensein von Zwischenzellen und stellt fest: „Dabei ergab sich, daß bei einer großen Zahl von Sarkomen und Carcinomen die Zellen nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten.“ Auch aus seiner Mitteilung, daß „sich Hodenveränderungen fanden, in welchen die Zwischenzellen in solcher Zahl sich zeigten, daß ihnen eine besondere Bedeutung bei den betreffenden Drüsenerkrankungen wohl beigegeben werden dürfte“, geht hervor, daß ihm wohl Zwischenzellenneubildungen nicht in dem Umfange und solcher Selbständigkeit zu Gesicht gekommen sind, daß er von „Tumoren“ dieser Zellen zu sprechen gewagt hätte.

Das Verdienst, die ersten Zwischenzellengeschwülste beim Menschen einwandfrei nachgewiesen und als solche bezeichnet zu haben, gebührt *Kaufmann*. 1907 berichtet er über zwei von einem 30-jährigen Manne stammende Hoden; sie sind vergrößert, von derber Konsistenz, durch Bindegewebe gefeldert und lassen

Hodenparenchym nicht mehr erkennen. Bezuglich des Zellcharakters spricht *Kaufmann* von epithelähnlichen Zellen wie die der Leber, Nebennierenrinde oder der interstitiellen Eierstocksdrüse; sie liegen einzeln, in Haufen und in am Ende spitzzulaufenden oder netzförmigen Strängen und enthalten Fett in reichlicher Menge. Daß es sich hierbei um Zwischenzellen handelt, steht für *Kaufmann* fest; die Morphologie der Zelle ist sein Kriterium.

Wo solche Zellen sich anhäufen, treten Gefäße auf, durch die eine Unterfelderung hervorgerufen wird. Diese Abhängigkeit von den Gefäßen sei aber durchaus nicht die Regel, und *Kaufmann* verwirft daher die Bezeichnung *Waledayers* „Angiosarkom“; ebenso aber auch die *Hansemanns* als „Sarkom“.

Abgesehen davon, daß man über den Charakter und die Herkunft der Zwischenzellen noch nicht einig wäre — die Bezeichnung „Sarkom“ würde die Zellen ja durchaus willkürlich in die Reihe der Bindesubstanzen verweisen —, gehören zum Begriffe des Sarkoms die Bösartigkeit, das destruierende Wachstum und die Metastasierungsfähigkeit, Eigenschaften, die *Kaufmann* bisher nicht als erwiesen erachtet.

Ätiologisch sieht *Kaufmann* eine unvollständige Entwicklung der Samenkanälchen durch irgendeine unbekannte, vererbbare¹⁾ Noxe als das Primäre an.

In demselben Jahre beschreibt *Dürck* im Parenchym *atrophischer* Hoden vorkommende rundliche Herde von Zwischenzellen, die von einem Gerüst von Bindegewebsfasern durchzogen werden und häufig den Eindruck eines polymorphen Sarkoms machen. Die vier Testikel stammen von Männern im Alter von 25, 43, 46 und 64 Jahren.

Dürck ist der Ansicht, daß diese Zwischenzellenhyperplasie „bereits eine wirkliche besondere Form von Tumorbildung darstellt“, und nennt sie mit *Kaufmann* „Zwischenzellentumore des Hodens“. Daß diese Geschwulstbildung mit einer Verkleinerung des Organes einhergeht, hält er bezüglich ihrer Benennung für belanglos. Das deletäre Verhalten gegenüber dem Organparenchym, die starke Variabilität der Zellformen mit der Neigung zur Bildung undifferenzierter Zell-individuen und atypischer Mitosen sind *Dürck* neben anderem „Merkmale, welche die knotige Wucherung der Hodenzwischenzellen biologisch in das Gebiet der echten Geschwulstbildung verweisen“. Zusammenfassend stellt *Dürck* fest, daß die Zwischenzellenhyperplasie des Hodens eine Erkrankung sui generis sei, am ektopischen wie endoscrotalem Hoden, meist beiderseits, vorkomme, gewöhnlich zu einer Verkleinerung des Organs führe und als Tumorbildung angesehen werden müsse. Im Gegensatz zu *Kaufmann* sieht er in der Wucherung der Zwischenzellen das Primäre, in der Atrophie und Degeneration der Samenkanälchen das Sekundäre.

Im Jahre 1908 demonstriert *Kaufmann* einen dritten Zwischenzellentumor, den er bei dem Bruder des Patienten von 1907 fand. Makro- wie mikroskopisch ähneln sich beide Befunde außerordentlich: Die Albuginea ist verdickt, normales Hodengewebe fehlt, der Farbenton des Tumorgewebes ist „charakteristisch bräunlich-gelblich“; die Geschwulst ist auch hier auf den Hoden beschränkt. Hervorzuheben ist diesmal das Auftreten „bis kirschkerngroßer ganz dichter Haufen von sehr polymorphen Zwischenzellen“. Die „Emanzipation von der circumvasculären Anordnung“ berechtigt nach *Kaufmann* unter anderm besonders zur Benennung „Tumor“.

In einer Arbeit des Jahres 1910 stellt *Kinnemann* 9 Hodentumore von Hunden zusammen, die infolge von Vergrößerung des Testikels meist schon klinisch erkannt und operativ entfernt wurden. Ein Zwischenzellentumor findet sich nicht darunter. Bei dem Hodentumor eines Pferdes neigt er zur Diagnose

¹⁾ Bei dem Bruder des Patienten traten, wie später erwähnt, die gleichen Hodenanomalien auf.

„Zwischenzellengeschwulst“, läßt aber die Frage offen. Im übrigen ist für die Zwecke meiner Arbeit bemerkenswert, daß *Künnemann* die Zwischenzellentumoren zu den sog. großzelligen Hodentumoren rechnet; in seiner Literaturzusammenstellung erachtet er nämlich die Abstammung der großzelligen Hodentumoren von den Zwischenzellen durch *Dürck* und *Kaufmann* für erwiesen und nur die Frage für diskutierbar, ob diese als Neubildung *sui generis* oder als maligne (Sarkom) zu bezeichnen seien. Allerdings umgrenzt *Künnemann* den Begriff „großzelligen Hodentumor“ noch nicht so eng, wie es später *Sakaguchi* und andere tun, und faßt diese Großzeller teils als Carcinome, teils als Sarkome, teils als Endotheliome auf.

Stoppato berichtet 1911 über Zwischenzellentumoren des Menschen, bei denen er eine große Ähnlichkeit mit den von *Kaufmann* beschriebenen fand; auch seine Tumoren hatten sämtlich zu einer Vergrößerung des ganzen Organs geführt. Die Identität seiner Neubildungen mit denen *Kaufmanns* wird jedoch von *Sakaguchi* bestritten; dieser möchte sie seinen „Großzellern“ zuteilen.

Wenngleich *Sakaguchi* in seiner eingehenden Arbeit über maligne Hodentumoren des Jahres 1913 solche der Zwischenzellen nicht beschreibt, möchte ich doch folgendes aus ihr herausgreifen, zumal es wesentlich ist für die Beurteilung der sog. großzelligen Hodentumoren und deren Beziehungen zu den Zwischenzellen, wie wir geschen haben (*Künnemann*, *Stoppato*), noch nicht geklärt sind: *Sakaguchi* spricht den großzelligen Hodentumor als die häufigste maligne Geschwulst im menschlichen Hoden an. Er sei für dieses Organ spezifisch, epithelialer Natur und leite sich von dem Kanälchenepithel ab. Glykogen fehlte im Gegensatz zu Fett, das sich nur selten, und zwar in degenerierenden Geschwulstteilen, nachweisen ließ, in den großzelligen Tumoren nie. Zwischenzellen kamen *Sakaguchi* bei 5 seiner Fälle in geringer Zahl zu Gesicht. Sarkome seien im Hoden ein weit seltenerer Befund.

Im Jahre 1916 weiß *Schlegel* in einer Arbeit über Neoplasmen im Hoden von Tieren bezüglich der Zwischenzellengeschwülste nur zu berichten: „Über das Vorkommen von Zwischenzellengeschwülsten bei Tieren liegen noch wenig Erfahrungen vor.“

Die Dissertation von *Zettler* 1916 bringt eine zusammenfassende Darstellung der bis dahin bekannten Hodentumoren bei Tieren und berichtet weiterhin über 9 von *Zettler* selbst untersuchte Fälle. Auch aus dieser Arbeit geht hervor, daß Zwischenzellengeschwülste bei Tieren noch nicht sicher nachgewiesen wurden, und daß, wenn Tumoren als solche bezeichnet wurden, allgemein eine große Unsicherheit bezüglich ihrer Erkennung besteht. Festhalten möchte ich noch, daß *Zettler* unter den selbstuntersuchten Fällen einen epithelialen Tumor im linken faustgroßen Hoden eines 5jährigen Hundes fand mit „Metastasen“ im kastanien-großen rechten Testikel in Form „zweier linsen- bzw. bohnengroßer blaurötlicher Protuberanzen“, die zentral blutig und fettig zerfallen und von einer fibrösen Kapsel umschlossen sind. Aus *Zettlers* histologischer Schilderung dieser Knoten möchte ich hervorheben: „... an anderen Stellen, nämlich auch in den erbsengroßen Knötchen des rechten Hodens, treten unregelmäßig zylindrische Drüsenepithelien auf, die mehr Ähnlichkeit mit *Sertolischen* Zellen besitzen. Reste normaler Tubuli contorti finden sich nur in den erbsengroßen Knötchen des rechten Hodens.“

Die neueren Auflagen der Lehrbücher der pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere bieten keine neuen Gesichtspunkte; entweder übergehen sie unsere Tumoren ganz, oder sie berühren ihr Vorkommen nur in kurzen Worten unter teilweisem Hinweis auf die vorstehend besprochenen Arbeiten.

Wenn ich zusammenfasse, ergibt sich folgendes aus der herangezogenen Literatur:

Trotz des häufigen Auftretens von Tumoren im Hoden von Mensch und Tier stellen solche Neubildungen, die man als *Zwischenzellengeschwülste* bezeichnen darf, ein seltenes Vorkommnis dar.

Einwandfrei nachgewiesen und als solche benannt sind sie nur in der *Humanmedizin*, und zwar von *Kaufmann* und *Dürck*. Während sie bei ersterem zu einer Vergrößerung des Organs geführt haben, gehen sie bei letzterem mit einer Verkleinerung des Hodens einher.

Zwar werden Zwischenzellenhyperplasien im atrophischen und senilen Hoden vielfach erwähnt und von mancher Seite als die Regel hingestellt; sie werden aber mit dem Begriff „Tumor“ nur andeutungsweise in Beziehung gebracht (*Finotti, Mayr, Künnemann, Gruber*).

Als Kriterium bei der Differenzierung der Tumoren wird die Morphologie der Zelle herangezogen. Sofern jedoch die Lagebeziehung zu den Samenkanälchen nicht mehr erkennbar ist, läßt sich im allgemeinen eine große Unsicherheit bezüglich der Diagnose feststellen (*Mayr, Künnemann, Stoppato*; auch *Kaufmanns* Diagnose ist in Zweifel gezogen worden).

Die Ätiologie dieser Neubildungen ist bisher nicht geklärt.

Bei der zweifelhaften Herkunft der Zwischenzellen hat man es vorzogen, vorläufig die indifferente Bezeichnung „Zwischenzellentumor“ zu wählen.

Eigene Untersuchungen.

Gelegentlich meiner Lipoiduntersuchungen am tierischen und menschlichen Hoden 1920 war es mir aufgefallen, daß sich in nicht vergrößerten Hoden älterer Hunde oft tumorähnliche Gebilde voraufgefunden; ich ließ sie damals außer acht, weil mich nur der Lipoidgehalt des normalen Hodens interessierte. Da ich auch jetzt wieder als Zufallsbefund bei Sektionen diese Veränderung fand, unterzog ich sie nun einer näheren Untersuchung. Mich leitete dabei der Gesichtspunkt, daß vielleicht der von mir 1920 *allgemein* festgestellte Gehalt gewisser Gewebsbestandteile des Hodens an Lipoiden im *engeren Sinne* zur Differenzierung dieser pathologischen Bildungen herangezogen werden könnte, so daß ich nicht nur die Morphologie, wie es bisher — das Glykogen ausgenommen — geschehen, sondern auch in gewissem Sinne die *Chemie* der Zellen zur Bestimmung ihrer Herkunft benutzte.

Mein Material stammt von Hunden, die im Veterinärinsttitut der Universität Königsberg mit Cyankali vergiftet wurden. Fast ausnahmslos handelte es sich um sonst gesunde Tiere, die wegen ihres Alters oder aus äußeren Gründen zur Tötung kamen.

Bezüglich der Technik meiner Untersuchung schicke ich voraus: Die in Alcoh. absolut. fixierten und in Paraffin eingebetteten Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach *v. Gieson* und nach dem *Best-*

ischen Verfahren zum Glykogennachweis gefärbt. In Formol fixierte Gefrierschnitte dienten zur Lipoiddarstellung, die mit Scharlachrot und nach *Lorrain-Smith* erfolgte. Daneben wandte ich die Methode von *Ciaccio* an, die gewisse Lipoide auch im Paraffinschnitt mit Scharlachrot darzustellen gestattet. Einige Fälle untersuchte ich zwecks Feststellung des optischen Verhaltens der Lipoidtropfen im polarisierten Licht.

Fall 1. Neunjähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Im schlaffen Gewebe des einen Hodens sind durch die Albuginea 2 Knoten von festerer Konsistenz fühlbar. Ein Durchschnitt zeigt diese als runde, bindegewebig abgekapselte Gebilde von der Größe einer Erbse bzw. Bohne. Die vom Schnitt getroffene Fläche ist blutig und scheint besonders zentral zerfallen.

Mikroskopischer Befund: Die Knoten sind von einer dicken Schicht von Faser- bindegewebe umgeben, die sie gegen das Hodengewebe und untereinander scharf abgrenzt. Vereinzelt dringen stärkere Balken von dieser Kapsel nach dem Inneren des Knotens vor und deuten damit Sekundärknötchen an.

Bald werden jedoch diese innerhalb der Neubildung gelegenen Bindegewebszüge sehr fein, bei Färbung nach *van Gieson* gerade noch als rötlicher Hauch sichtbar. Bei näherer Betrachtung erweisen sie sich als die Stützsubstanz sehr feiner, nur aus einem Endothelrohr bestehender Gefäße, die sich häufig netzartig vereinigen und somit eine Unterfelderung schaffen. In den breiten Bindegewebszügen der Kapsel und Balken erreichen die Gefäße eine ansehnliche Größe.

Die Räume des feinen Gefäßnetzes sind mit eigenartigen Zellen angefüllt. Der mit feinen Chromatinkörnern und einem deutlichen Nukleolus versehene Kern dieser Zellen ist rund oder oval, variiert stark in seiner Größe und ist fast ausnahmslos exzentrisch gelegen. Der Zelleib prägt sich in den verschiedensten Formen aus: er ist selten rund, oft polygonal oder spindelförmig, am häufigsten zylindrisch. Das Zellplasma ist granuliert, vakuoliert.

Die meist scharf gegeneinander abgegrenzten Zellindividuen liegen anscheinend wirr durcheinander. Manchmal sieht man sie kurze Stränge bilden, indem sie sich mit der Schmalseite aneinander legen, hin und wieder sind sie mit der Längsseite aneinander gekittet und machen dann den Eindruck eines kurzen Zylinderepithelsaumes. (Vgl. Abb. 3.)

Alle Knoten sind mehr oder weniger von Hämorrhagien durchsetzt. Diese dokumentieren sich in den höheren Graden durch lachenartige Anhäufungen von farbigen Blutkörperchen und lassen dann nur wenig von den spezifischen Zellen zwischen sich erkennen. Wo sich solche Zellen jedoch finden, scheinen sie, auch in nächster Nachbarschaft der Blutungen, unversehrt.

Die Samenkanälchen in der Umgebung der Knoten zeigen unregelmäßige Spermogenese und erscheinen allgemein atrophisch. Die der Bindegewebshülle der Neubildung dicht anliegenden Tubuli nehmen zackige, schmale Quetschformen an. Besonders deutlich sieht man diese Quetschung und Druckatrophie dort, wo der Knoten an die Albuginea stößt und die Tubuli somit zwischen zwei starke Bindegewebsplatten zu liegen kommen.

Mit Scharlachrot, nach *Smith* und *Ciaccio*, lassen sich Lipoide in großer Menge nachweisen; sie liegen, den Zelleib oft ganz ausfüllend, intracellulär wie auch extracellulär in Tropfen verschiedener Größe, die bei Färbung nach *Ciaccio* häufig Siegelringformen erkennen lassen.

Die im Hodengewebe gelegenen Zwischenzellen verhalten sich den Lipoidfärzungsmethoden gegenüber gleich den Zellen der Neubildung.

Innerhalb der Samenkanälchen finden sich nur vereinzelt Lipoide.

Fall 2. Zwölfjähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Im oralen Abschnitt des einen Hodens erbsengroßer Knoten, der durch die Albuginea und das schlaffe Hodengewebe gut fühlbar ist; der Durchschnitt erscheint gelbweiß, homogen.

Mikroskopischer Befund: Bindegewebe, das jedoch keine Kapsel bildet, durchzieht fein — nach *van Gieson* gerade angegedeutet — die ganze Neubildung. Gefäße finden sich in mittlerer Menge, meist im Querschnitt; Netzbildung und damit Unterfelderung, wie im Falle I, ist nicht zu beobachten. Einige wenige Hodentubuli treten in manchen Teilen der Neubildung verstreut auf; sie sind vollständig atrophisch; wo noch ein Lumen vorhanden, ist es meist mit Zelldetritus erfüllt, der nur vereinzelte Kerne erkennen lässt.

Die spezifischen Zellen der Neubildung sind polygonal, hin und wieder zylindrisch und färben sich gut mit Eosin. Sie liegen, gut gegeneinander abgegrenzt, meist regellos durcheinander; hier und da sind sie in Reihen angeordnet und so Leberzellenbalken sehr ähnlich. Gestalt und Größe der Zellkerne schwankt stark; die Mehrzahl ist rundlich, die größeren Kerne — sie sind manchmal so groß wie der Leib der anderen Zellen — sind von unregelmäßiger Form. Allgemein sind sie blaß tingiert, mit feinen Chromatinkörnern. An verschiedenen Stellen machen sich Anhäufungen von Rundzellen mit sehr kleinen Kernen bemerkbar.

Lipoide sind mit Scharlachrot und nach *Ciaccio* — weniger nach *Smith* — nachweisbar, jedoch meist nur in feinsten Körnchen, so daß die Neubildung bei schwachen Vergrößerungen fettarm erscheint. Nur vereinzelt sieht man rote Punkte, die sich bei stärkeren Objektiven als stark lipothaltige Zelleiber erweisen. Auch die atrophischen Tubuli enthalten zahlreiche Lipoidtröpfchen.

Fall 3. 15jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Erster Hoden: Linsengroße rundliche Neubildung im oralen Teil, die sich gelbrotlich gegen das dunklere Hodenparenchym abhebt. Kapsel nicht sichtbar. Die Konsistenz ist fester als die des Drüsengewebes.

Eine gleiche, nur kleinere — ca. pfefferkorngroße — Neubildung dicht am Septum.

Zweiter Hoden: Die kreisrunde, mehr als ein Drittel des ganzen Organs einnehmende Neubildung füllt die vordere Kuppel des Testikels aus, wo ihre ca. 1 mm dicke Kapsel dicht der Albuginea anliegt, sich jedoch gegen diese verschieben lässt. Die Schnittfläche ist marmoriert, gelbgrau mit dunkleren Flecken und lässt größere Gefäßquerschnitte erkennen. Der Knoten ist durch die Albuginea gut fühlbar.

Mikroskopischer Befund: Es wurden 6 Gewebsstückchen aus den verschiedenen pathologisch veränderten Hodenpartien untersucht. Sie zeigen große Mannigfaltigkeit im Aufbau, aus der sich jedoch drei gesonderte Typen herausschälen lassen:

a) Das senfkorngrößen Knötchen füllt einen Hodenlobulus aus, ist durch dessen Trabekel aber scharf von dem angrenzenden Läppchen getrennt. Nur peripherisch finden sich einige wenige Tubuli, die zum Teil gut erhalten sind und Spermienbildung aufweisen. Zwischen sie sendet die Neubildung infiltrierend Ausläufer. Eine eigene Kapsel besitzt der Knoten nicht, jedoch ein feines Gefäßnetz. Die spezifischen Zellen dieses Knötchens sind polygonal, hin und wieder zylindrisch, meist unregelmäßig zueinander liegend, manchmal in Strängen. Ihr Protoplasma ist vakuolär.

Die angrenzenden Läppchen sind intakt und in lebhafter Spermiogenese.

b) Knoten in voller Ausbildung, wie unter Fall 1 beschrieben, mit deutlicher Eigenkapsel, jedoch ohne Hämmorrhagien. Die Zelleiber sind stellenweise außer-

ordinentlich groß, häufig zylindrisch. Benachbarte Tubuli finden sich meist in lebhafter Spermiose; ihre Zellanordnung ist aber unregelmäßig, und Spermatozyten beherrschen stellenweise das Bild des Querschnitts.

c) Ein großer Knoten. Er zeigt 3 verschiedene Gewebsbezirke, die sich eng berühren, auch gemischt auftreten. Das ganze umschließt eine Kapsel. Im Inneren sind die Bindegewebszüge stärker als sonst ausgeprägt und enthalten große Gefäßquerschnitte. Die spezifischen Zellen geben den einzelnen Teilen ihren besonderen Charakter. Ein Teil zeigt seine Zellen im Typus der unter b) beschriebenen.

Ein anderer Teil lässt den Zelleib meist nur undeutlich erkennen; dieser ist mit Eosin nur wenig tingiert, während die dicht liegenden Kerne intensiv gefärbt und klein erscheinen. Wir haben ganz den Eindruck des Sarkoms. Hier finden sich auch stärkere Bindegewebszüge und teilen die Zellen in verschiedenen großen Nester (Abb. 1; die Zelleiber treten infolge Lipoidfärbung deutlicher hervor).

Ein dritter Teil endlich weist an Zelleib wie Kern Schrumpfungserscheinungen auf. Der Zelleib ist sehr klein, eckig verzogen; auch die Kerne haben meist die Kugelform verloren. Färbbarkeit beider Zellbestandteile ist jedoch gut. Oft sieht man Häufchen von farbigen Blutkörperchen extravasculär. Innerhalb des Knotens sind Samenkanälchen nicht anzutreffen, außerhalb sind sie stark atrophisch.

Lipoide sind in allen Teilen reichlich vorhanden und besonders mit Scharlachrot und nach Ciaccio (Abb. 1) sehr schön darstellbar. Sie füllen die Zelleiber häufig ganz aus; die Kerne sind jedoch auch dann — mit Ausnahme des unter c)

zuletzt beschriebenen Teils — intakt. Auch die Reaktion nach Smith fällt positiv aus.

Fall 4. 15jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Erbsengroße, rundliche, gelbweiße Neubildung unter der Albuginea, durch diese durchscheinend, die sich gegen das dunklere Hodenparenchym auch durch ihre festere Konsistenz scharf abgrenzt. Kapsel nicht sichtbar. Der Querschnitt erscheint homogen und weist etliche Gefäßquerschnitte auf.

Mikroskopischer Befund: Innere Einrichtung und Zellformen, wie sie im Falle 1 beschrieben, Kapselbildung und Hämorrhagien jedoch nicht nachweisbar. Capillarnetz besonders gut ausgeprägt. Die Hauptzellen enthalten große Vakuolen. Hochgradig atrophische Tubuli treten, besonders in der Peripherie, vereinzelt

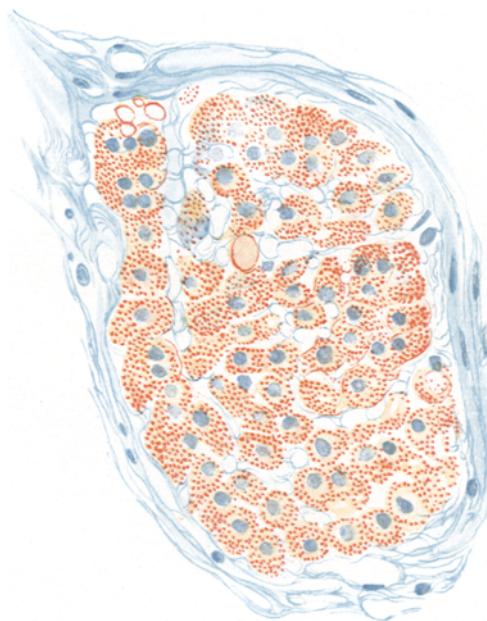


Abb. 1. (Fall 3c. Leitz Obj. 6. Ok. 4. ca. 500:1.) Behandlung nach Ciaccio. Die orangegefärbten Lipoidtropfen füllen die Zellen dichtgedrängt aus; extracellulär einige größere, ringförmig tingierte Tropfen.

auf. Scharlachrot und Smith weisen Lipoide in außerordentlicher Menge und großen — teils extracellulären — Tropfen nach.

Fall 5. 15jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Der eine Hoden zeigt einen erbsengroßen Knoten von der gleichen Beschaffenheit wie im Falle 4, nur liegt er etwas mehr zentral.

Im zweiten Hoden sehen wir in der caudalen Kuppel einen subalbugineal gelegenen, etwas gallertartig durchscheinenden Knoten, der leicht über die Schnittfläche vorquillt, sich in Farbe wenig vom normalen Hodengewebe abhebt. Im

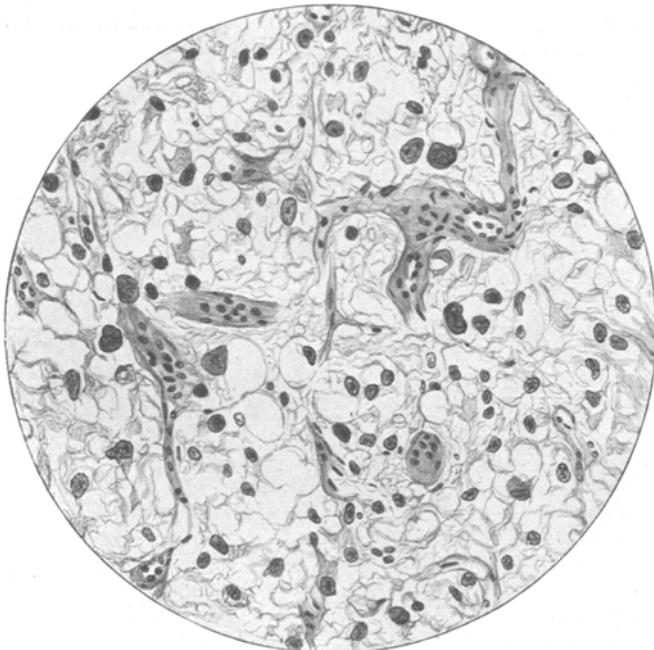


Abb. 2. (Fall 5a. Leitz Obj. 6 Ok. 1. ca. 250:1.) Paraffinschnitt Hämatoxylin. Geschwulstteil mit Zerfallsscheinungen. Gefäßnetz. Stark variable Kerngröße und -Form. Große [Lipoid-] Vakuolen.

Zentrum des Testikels und in seiner oralen Kuppel finden sich senfkörniggroße Kugeln von der im ersten Hoden beschriebenen Art.

Mikroskopischer Befund: Drei verschieden Anteile lassen sich festhalten. Der eine gleicht dem im Falle 3 unter c) zuletzt beschriebenen: Kerne und Zelleib sind geschrumpft, von unregelmäßiger Form — die Kerne sind häufig außerordentlich groß —, das ganze Gewebe erscheint durch Vakuolen wie zerschlissen. Gut ausgebildetes Gefäßnetz, das schon bei schwachen Vergrößerungen ohne weiteres ins Auge fällt (Abb. 2).

Dicht benachbart tritt geringgradig atrophisches Hodenparenchym auf, das manchmal ganz plötzlich Häufchen von 2—5 Tubulusquerschnitten zeigt, die von großen, mit intensiv gefärbten Kernen und Protoplasma versehenen Zellen vollgepfropft erscheinen. An anderen Stellen sieht man ähnliche Zellen das Interstitium dicht gedrängt und in breiten Straßen ausfüllen und dabei die Tubuli hochgradig atrophisch; an dritten Stellen sind Parenchym wie Interstitium mit

diesen Zellen versehen. Direkte Übergänge zwischen beiden Zellgruppen waren nicht sichtbar. Zwei Tubuli waren ähnlich mit Sertolikernen dicht angefüllt.

Ein drittes Präparat zeigt das Bild, wie es im Falle 2 dargestellt. Man hat ganz den Eindruck von Leberzellen. Auch im Lipoidgehalt herrscht Übereinstimmung.

Dagegen lassen sich im ersten Anteil nach *Smith* und mit Scharlachrot Lipoide in außerordentlicher Menge nachweisen; in dem zweiten Anteil sind sie nur in Spuren vorhanden.

Fall 6. 12jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Subalbugineal dicht unter der Mitte des Margo fixus hellgelbes senfkorngroßes Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Im gut umschriebenen Hodenbezirk ist es zu außerordentlicher Wucherung der Zwischenzellen gekommen, die sich nach der Peripherie des Knötchens hin schnell verliert, indem Zellgruppen nur noch kurz fingerförmig sich zwischen die angrenzenden normalen Tubuli einschieben. Das Bild entspricht dem im Falle 3 unter a) beschriebenen, jedoch ist die Zellwucherung nicht nur auf einen Lobulus beschränkt. Der Leib der spezifischen Zellen ist auffallend stark mit großen Vakuolen durchsetzt, so daß man an Talgdrüsenzellen erinnert wird. Gefäße sind reichlich vorhanden, von einer Netzbildung ist aber nicht die Rede. Glykogen- und Lipoidpräparate konnten wegen der Kleinheit des Knötchens nicht angefertigt werden.

Fall 7. Sehr alter Hund.

Makroskopischer Befund: Ein Hoden pathologisch verändert. Bei äußerer Besichtigung fällt eine ventral, am freien Rand sich vorwölbende kleinkirschgroße, fleckig dunkelrot gefärbte Partie auf.

Ein Durchschnitt durch den Testikel läßt normales Hodengewebe nicht erkennen.

Die Hälfte des Hodens wird von dem schon äußerlich sichtbaren Knoten eingenommen; er ist gelblich, stellenweise rötlich gefärbt, an einer subalbuginealen Stelle serös infiltriert.

Der dorsal gelegene Teil des Hodenraumes wird von einer ähnlichen Bildung eingenommen; dieser Knoten zeigt einen linsengroßen hämorrhagischen Herd, aus dem Blutgerinnsel sich herausheben lassen.

Ein dritter, etwa linsengroßer hämorrhagischer Knoten füllt den übrigen Raum innerhalb der Tunica albuginea aus. Erst beim Herausheben der Knoten, das sich leicht bewerkstelligen läßt, sieht man, daß an dem einen Hodenpol eine flache kugelkaltetenähnliche Kuppe von Hodenparenchym den pathologischen Gebilden anliegt. Die 3 Knoten besitzen eine eigene Bindegewebeskapsel und lassen auch sonst Stränge von Bindegewebe in sich erkennen.

Mikroskopischer Befund: Er ist im allgemeinen der gleiche wie im Falle 1. Die häufig in Reihen liegenden spezifischen Zellen erinnern wieder stark an Leberzellen. Hochgradige hämorrhagische Infiltration. Scharlachrot, weniger *Ciaccio* und *Smith*, weisen Lipoide in größter Menge nach, teils extracellulär. In geringer Menge zeigt sich Glykogen.

Fall 8. 11jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: 1. Hoden: Pfefferkorngroßes, unter der Albuginea gelegenes Knötchen; es scheint durch diese durch und wölbt sie ein wenig vor. Gelblich, homogen, ohne Kapsel.

2. Hoden: Erbsengroßer Knoten in der oralen Hälfte des Testikels, durch das schlaffe Parenchym von außen fühlbar. Beim Durchschneiden der Neubildung entleert sich blutige Flüssigkeit; Blutkoagula lassen sich stellenweise herausheben.

Mikroskopischer Befund. Das im 1. Hoden gelegene Knötchen bietet das für die hier behandelte Neubildung typische Bild (Abb. 3): Im allgemeinen scharf gegen sonst in teils lebhafter Spermiogenese befindliches Hodengewebe abgegrenzt, drängt die Neubildung sich an einer Stelle des Präparates zwischen die Tubuli, die dadurch atrophisch werden. Allenthalben sieht man Gefäße, deren Schlingen sich häufig zu einem Netz anordnen. In den Maschen die spezifischen Zellen, polygonal meist wirr durcheinander liegend, manchmal zylindrisch wie Drüseneipithel zu einer kurzen Reihe sich vereinend (Abb. 3). In manchen Zellen gelbbraune Pigmentkörner, die sich mitunter zu größeren Klumpen ver-

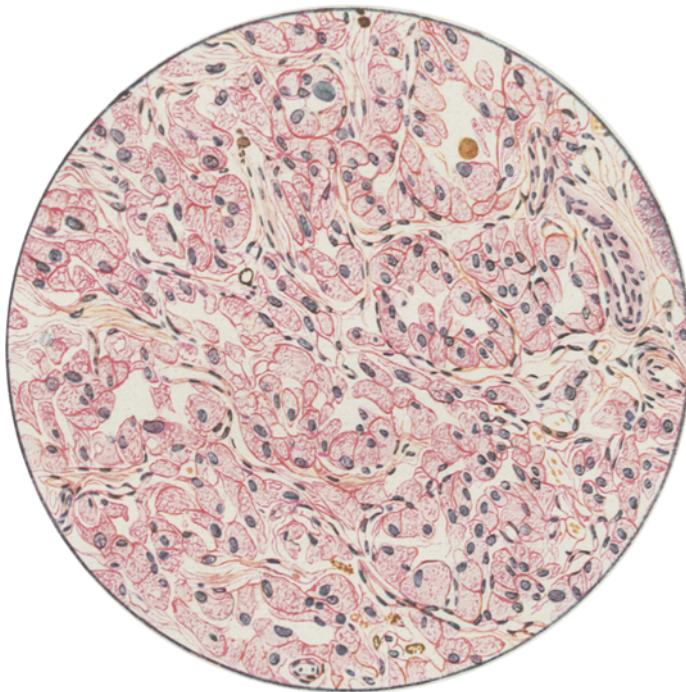


Abb. 3. (Fall 8. Leitz, Obj. 6, Ok. 1. ca. 250:1.) Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Typus der Zwischenzellengeschwulst. Zellen polymorph, eosinophil, vakuolisiert. Braunes Pigment. Gefäßnetz.

einen. Vereinzelt finden sich zellfreie Partien mit Krystallen, wie sie im Falle 11 beschrieben werden. Lipoide — nach *Ciaccio* dargestellt — füllen den Zelleib in dicht gedrängten Tropfen aus. Glykogen ist nur in geringsten Spuren nachweisbar, im Parenchym in kleiner Menge.

Die Neubildung des 2. Hodens zeigt ein anderes Bild. Wir sehen Gebilde, die Tubulusquerschnitten sehr ähneln, in ihrer Größe aber außerordentlich variieren; die kleinsten sind lumenlose Zellhaufen, die großen übertreffen den normalen Tubulus um das Drei- bis Vierfache. Blasse Sertolikerne bilden den Inhalt der mit einer eigenen Bindegewebsmembran versehenen Kanäle. Die Kerne stehen meist peripherisch, wie Zylindereipithel wirkend, drängen sich aber auch unregelmäßig nach dem Innern vor. Die Kanäle sind fast alle zentral mit dichten Massen farbiger Blutkörperchen gefüllt. Zwischenzellen finden sich in mittlerer Menge;

sie enthalten nach *Smith* darstellbare Lipoide in großer Menge, während Scharlachrot außer in ihnen auch innerhalb der Kanälchen häufig große Lipoidtropfen zu Gesicht bringt.

Fall 9. Zirka 15jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Erbsengroßes Knötchen im oralen Hodenpol, das mit breiter Basis der Albuginea aufsitzt. Befund sonst wie im Falle 2.

Mikroskopischer Befund: Bindegewebe, das erst an einer Stelle des Präparates eine Kapsel zu bilden beginnt, durchzieht in feinen Zügen die Neubildung und enthält außerordentlich zahlreiche Gefäße. Die stark vakuolisierten, in ihrer Form sehr unregelmäßigen, spezifischen Zellen sind die im Falle 1 beschriebenen; in jedem Gesichtsfelde fallen einige Zellen mit gelbbraunen Pigmentkörnern auf. Hämorrhagien sind nirgends nachweisbar; jedoch sieht man zahlreiche Herde mit wabiger Struktur und Hämatoidinkristalle wie im Falle 11. In den Randteilen des Knotens finden sich einzelne plattgedrückte, vollständig atrophische Tubuli, die randständig einige Sertolikerne enthalten.

Ähnlich verhalten sich die in der Nachbarschaft des Knotens befindlichen Samenkanälchen; wo die Bindegewebskapsel sich zu bilden beginnt, scheinen sie einen gewissen Schutz zu genießen. In der weiteren Nachbarschaft der Neubildung sind die Tubuli noch gut erhalten; eine Vermehrung der Zwischenzellen ist dort nicht feststellbar.

Lipoide sind durch Scharlachrot, nach *Smith* und *Ciaccio* reichlich in den Zellen des Knotens und den Zwischenzellen nachzuweisen, spärlich intratubulär.

Glykogen findet sich dagegen in reichlichen Schollen nur intratubulär.

Fall 10. 15jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: In beiden Hoden zahlreiche, meist senfkörngroße gelbliche Knötchen, die über die Schnittfläche des schlaffen braunen Hodenparenchyms etwas prominieren.

Mikroskopischer Befund: Die Knötchen erweisen sich als Zwischenzellwucherungen verschiedener Ausbreitung. Eine Abkapselung ist nirgends vorhanden. Zunächst umwachsen die Zwischenzellen die Tubuli, drängen diese auseinander und bringen sie mehr und mehr zur Atrophie, so daß die typischen Zellen zuletzt den Knoten allein ausmachen. Alle sichtbaren Tubuli, auch die der weiteren Umgebung sind atrophisch; als einzige Samenbildungszellen finden sich Spermatocyten; sie umgeben häufig in schmalem Saum eine weite Lichtung. Die stärkeren Zellwucherungen entsprechen in ihrem Aufbau durchaus den bisher beschriebenen kleineren Knötchen; besonders schön tritt auch das Gefäßnetz zutage.

Scharlachrot wie die Methode *Ciaccio* zeigen den Leib der spezifischen Zellen völlig von Lipoiden ausgefüllt — bei guter Kernerhaltung —, *Smith* ist weniger deutlich. Intratubulär finden sich Lipoide in mittlerer Menge und unregelmäßiger Verteilung. Das in den Zellen der Neubildung stets fehlende Glykogen ist intratubulär in ansehnlicher Menge nachweisbar, meist in zentralen Zerfallsmassen.

Fall 11. Zirka 10jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: In der Mitte des einen Hodens, vom strangförmigen Mediastinum bis an die Albuginea des freien Randes reichend, erbsengroßer Knoten. Farbe ist gelbweiß, etwas heller wie sonst, die Konsistenz markig. Die Schnittfläche des Knotens ist fleckig, aderig gerötet.

An einer Stelle der Neubildung sieht man ein Sekundärknötchen sich abheben und den Umriß des Hauptknotens etwas vorwölben; es ist senfkörngroß und von etwas festerer Konsistenz.

Mikroskopischer Befund: Peripherisch stellenweise Kapselbildung bemerkbar. Bindegewebe ist sonst recht spärlich, ganz fein die Gefäße begleitend, die in zahl-

reichen Quer- und Längsschnitten sich dem Auge darbieten, ohne daß man jedoch von einer Unterfelderung sprechen könnte. Zellcharakter wie im Falle 1. Scharlachrot, *Smith* und *Ciaccio* weisen Lipoide in starker Menge nach; Glykogen ist nur in Spuren vorhanden.

An einigen Stellen der Neubildung fallen zellfreie Partien auf, Löcher mit helldurchscheinendem Inhalt von wabenähnlicher, an Schaum erinnernder Struktur. In diesen sieht man häufig unregelmäßig geformte Krystalle — quadratisch, rechteckig, an den Enden büschelartig ausgefasert — von gelbbrauner Farbe. Die die Löcher umgebenden Zellkerne sind gut tingiert; nur in wenigen dieser Herde findet man vereinzelte abgesprengte Zellen oder Zelltrümmer.

Fall 12. Etwa 12jähriger Hund.

Makroskopischer Befund: Die orale Kuppel des rechten Hodens ist von einer kleinhalsenußgroßen eirunden Neubildung ausgefüllt; die Schnittfläche derselben ist weißlich, etwas glasig durchscheinend, leicht uneben, aber ohne stärkere Bindegewebsstränge.

Caudal davon findet sich ein etwas kleinerer rundlicher Knoten, der vom Mediastinum bis zum Margo fixus reicht. Die Schnittfläche ist gelblich mit rötlichen Flecken.

Beide Knoten besitzen eine dünne Bindegewebeskapsel.

Mikroskopischer Befund: Die beiden Neubildungen verhalten sich durchaus verschieden.

Erster Knoten: Er wird von dichtgedrängten Zellen gebildet mit wenig deutlichem Leib und großem bläschenförmigem ovalem, hin und wieder etwas verzerrtem Kern. Der Nucleolus ist stets scharf tingiert. Gefäße sind spärlich, eine Feldererung ist nicht wahrnehmbar. Vereinzelt eingelagert finden sich Tubuli; diese sind zum Teil atrophisch, zum anderen Teil mit Zellkernen strotzend ausgefüllt, die den extratubulären Zellen der Neubildung völlig gleichen. An einigen Stellen sieht man die Zellen beider Gewebsbezirke ineinander übergehen. Hier und da, mit Vorliebe um die gefüllten Samenkanälchen herum, macht sich eine kleinzellige Infiltration bemerkbar. Fett ist nur in Spuren nachzuweisen.

Zweiter Knoten: Die Zellen der Neubildung bieten das im Falle 1 beschriebene typische Bild; in ihren Verbänden erinnern sie lebhaft an Leberzellen. Das Gefäßnetz ist stark ausgeprägt, die durch dieses abgeteilten Felder enthalten oft nur 15—20 Zellen. Diese enthalten hin und wieder Pigment. Peripherisch sieht man einige im Untergang begriffene Samenkanälchen. Stellenweise erscheint der Knoten wie durchlöchert durch Partien, wie sie im Falle 11 beschrieben sind; zahlreich finden sich fuchsrote Hämatoidinkrystalle in den wabigen Herden, die im allgemeinen dem rhombischen System angehören.

Scharlachrot und *Smith* weisen Lipoide in starker und mittlerer Menge nach. Doppelbrechende Lipoide sind in keinem der beiden Knoten vorhanden.

Fall 13. Sehr alter Hund.

Makroskopischer Befund: Gelbweißes, pfefferkorn großes Knötchen ohne Kapsel unter der Albuginea am Margo fixus.

Mikroskopischer Befund: Typisch, dem Falle 4 ähnelnd. Mit Scharlachrot Lipoide in starker Menge darstellbar; die Untersuchung auf Doppelbrechung ist negativ.

Zu Vergleichszwecken und als Zufallsbefunde wurden noch 10 andere Neubildungen des Hodens untersucht. Fünf davon waren die sogenannten großzelligen Hodentumoren, vier waren Adenome, eine ein Spindelzellensarkom.

Überblick über die Untersuchungsbefunde.

Betrachtet man meine Untersuchungsbefunde im Überblick, so ergibt sich:

Bei älteren Hunden — und zwar *nur* solchen — treten häufig (ich habe meine 13 Fälle im Laufe von 9 Monaten gesammelt) im sonst atrophischen, meist verkleinernten und schlaffen Hoden knotenartige Bildungen pathologischer Natur auf.

Diese Knoten fanden sich oft in der Mehrzahl in einem Testikel vor, manchmal sind sie beiden Drüsen eigen. Ihre Lage im Hodengewebe ist unregelmäßig; sie scheinen jedoch die subalbuginealen Partien zu bevorzugen und können in diesem Fall durch die Albuginea des Hodens durchscheinen und diese vorwölben. Die Neubildungen sind stets auf den Hoden beschränkt: weder Veränderungen der Scheidenhäute noch Metastasen konnten nachgewiesen werden.

Die Grundform der Knoten ist eine gut umschriebene Kugel.

Ihre Größe schwankt und richtet sich offenbar nach ihrem Alter. Die Knoten können den Umfang einer Kirsche erreichen und somit fast den ganzen Raum des atrophischen Hodens einnehmen.

Knoten bis zirka 5 mm Durchmesser haben eine typische gelblichweiße Farbe. Im Verein mit ihrer festweichen Konsistenz heben sie sich von dem graubraunen, schlaffen Hodengewebe gut ab. Ihre innere Einrichtung erscheint homogen.

Größere Knoten unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht von den eben beschriebenen. Wir bemerken an ihnen eine Bindegewebekapsel, die an Stärke mit der Größe der Neubildung zunimmt. Bindegewebsstränge teilen diese Knoten häufig in Fächer, die Sekundärknötchen enthalten. Auch treten Querschnitte größerer Gefäße zutage.

Fast stets geht mit der stärkeren Ausbildung der Kapsel ein hämorrhagischer Zerfall Hand in Hand. Blutcoagula, blutartige oder seröse Flüssigkeit treten dann — mitunter bei Anschneiden des Knotens spritzend — über dessen Schnittfläche hervor.

Der makroskopischen Beschaffenheit entsprechend können wir auch im mikroskopischen Bilde zwischen „jungen“ und „alten“ Knoten unterscheiden, wenngleich naturgemäß alle Übergänge von der gerade beginnenden Zellhyperplasie bis zum vollständigen hämorrhagischen Zerfall zu beobachten sind, manchmal in demselben Organ vorkommen.

Die kleinsten, gerade in Bildung begriffenen Knötchen, die man mit unbewaffnetem Auge kaum sieht, zeigen uns einwandfrei, von welchen Zellen sie ihren Ursprung nehmen.

Wir sehen nämlich, daß an einer Stelle des Hodens plötzlich die *Zwischenzellen* zu wuchern beginnen. Nicht wie gewöhnlich in kleinen Häufchen oder Strängen, sondern in breiten Straßen zusammenhängend, drängen sie sich zwischen die Tubuli, schieben sie auseinander und bringen sie mehr und mehr zur Atrophie, bis wir schließlich im Zentrum der Neubildung Hodenkanälchen gar nicht mehr antreffen, in der Peripherie hin und wieder in stark gequetschtem Zustande. Bald zeigt sich eine besondere Eigentümlichkeit der Neubildung: ein Netz feiner, nur aus einem Endothelrohr bestehender Gefäße durchzieht sie und verleiht dem Knoten eine gewisse Felderung; das begleitende perivasculäre Bindegewebe ist im allgemeinen äußerst spärlich.

Die spezifischen Zellen der Neubildung entfernen sich nun häufig nicht wesentlich von ihrem Ausgangstyp. Ihr Zusammenhang lockert sich, der mit feinen Chromatinkörnern und einem deutlichen Nucleolus versehene Kern variiert stark in seiner Größe. Er ist meist rundlich oval, nimmt aber hin und wieder ganz unregelmäßige zackige Formen an und liegt häufig exzentrisch. Auch der Zelleib prägt sich in den verschiedensten Formen und Größen aus: selten rund, ist er oft polygonal oder spindelförmig, hin und wieder zylindrisch. Meist scheinen

die Zellen bunt durcheinandergewürfelt, bilden aber auch Stränge, die mitunter den Eindruck einer Zylinderepitheldecke machen. Das Plasma ist granuliert, stets von Vakuolen durchsetzt, die den Zelleib in manchen Fällen [3 u. 5] kaum mehr erkennen lassen (Abb. 2). Pigment läßt sich hin und wieder nachweisen (Fall 8, 9, 12), jedoch selten in der Menge, wie es Abb. 3 zeigt. Ein Zusammenhang zwischen den Zellen der Neubildung und den Zellelementen der Samenkanälchen ist nirgends festzustellen.

Aber nicht unbegrenzt scheint dieses Wachstum zu sein. Erreicht der Knoten eine gewisse Größe, etwa die einer Erbse — größere Knoten sind meist Konglomerate von Knötchen verschiedenen Alters —, so wird er zum „alten“ Knoten: gegen das Hodenparenchym wird er nun durch eine an Stärke zunehmende Bindegewebskapsel abgegrenzt, und in seinem Inneren tritt ein hämorrhagischer Zerfall ein, der sich zunächst in extravasculären kleinen Häufchen oder Streifen von farbigen Blutkörperchen äußert, später zu umfangreichen Blutungen führt, die das Bild beherrschen und nur verstreut noch Gruppen von Zellen erkennen lassen.

Hin und wieder durchziehen stärkere, ansehnliche Gefäße enthaltende Bindegewebsstränge den Knoten und scheinen Sekundärknötchen ab.

Spezifische Färbungen zeigen, daß Glykogen — im Gegensatz zu den Tubuli, wo es hin und wieder reichlich zutage tritt — in den Zellen der Neubildung nur in seltenen Fällen und in Spuren — wohl als Zufallsbefund — nachzuweisen ist.

Lipoide dagegen können stets dargestellt werden. Sie füllen in meist außerordentlicher Menge und großen Tropfen den Zelleib ganz aus, liegen auch extracellular. Außerdem mit Scharlachrot lassen sie sich nach *Smith*, besonders auch nach *Ciaccio* nachweisen. Doppeltbrechende Lipoide waren in den wenigen Fällen, in denen äußerer Umstände halber die Untersuchung nur durchgeführt werden konnte, nicht festzustellen.

Als Nebenbefunde sind zu erwähnen:

1. Kleinzellige Infiltrationen.
2. Herde, wie sie im Falle 11 näher beschrieben wurden; sie sind durch ihren Gehalt an Hämatoidinkristallen als Produkte gekennzeichnet, die ihren Ursprung aus der Blutbahn genommen haben und in ihrer Bedeutung wohl den sonst beobachteten Hämorrhagien gleichzusetzen sind.
3. Vergesellschaftung mit Neubildungen, die im Falle 5 und 12 als großzellige Hodentumoren (im Sinne *Sakaguchis*), im Falle 8 als Adenom anzusehen sind.

Rechnet man die 3 letzteren hinzu, so wurden im ganzen 26 Hodentumoren untersucht. 23 von diesen konnte ich im Verlauf von etwa 9 Monaten sammeln.

Epikritische Betrachtung der Befunde.

Ich wende mich zunächst der Frage zu, welcher Zellgattung die spezifischen Zellen der Neubildung zuzuweisen sind. Denn wenngleich das junge Knötchen, wie ich schon erwähnte, keinen Zweifel darüber aufkommen läßt, mit welchen Zellen wir es zu tun haben, so ist doch noch der Beweis zu führen, daß auch der ältere Knoten aus diesen Zellen hervorgegangen ist. Kommt es doch bei ihm — abgesehen davon, daß die Lagebeziehung zu den Samenkanälchen nicht mehr erkennbar ist — zur Bildung stark atypischer Zell- und Kernformen, die auf den ersten Blick anscheinend nichts mehr mit den Zwischenzellen des Hodens zu tun haben (Abb. 2). Daß aber die wechselvollen Bilder nur verschie-

dene Entwicklungsstufen ein und derselben Neubildung sind, dafür spricht besonders Fall 3, wo man sie nebeneinander auftreten und ineinander übergehen sieht. Aber selten entrollt sich uns die Genese der Neubildung so glücklich. Würden uns nur Schnitte von den im Falle 3 unter c (2 u. 3) beschriebenen Teilen vorgelegen haben, so würden wir uns zweifellos zur Diagnose „Sarkom“ verleiten lassen, wenn wir nicht noch ein anderes Kriterium besäßen, das eine Verbindung zwischen den verschiedenen Erscheinungsformen der Knötchen herstellt: den Gehalt der Zellen an *spezifischem Lipoid*.

In meiner schon zitierten Arbeit von 1920 habe ich nachgewiesen, daß neben Neutralfetten auch andere Lipoide, im besonderen wohl Phosphatide (Kephalin), in den Zwischenzellen des Hodens bei Tier und Mensch in ganz konstanter Weise vorkommen.

Diese Lipoide finden sich nun auch regelmäßig in den Zellen der Neubildung. Auf Grund dieses chemischen Charakters der Lipoide glaube ich mich somit berechtigt, auch in allen anderen Fällen, wo der Typ der Zwischenzellen nicht ausgeprägt war, die Neubildung als Abkömmling dieser Zellen zu bezeichnen. Gewiß ist man berechtigt, in einigen Fällen, wo sich Zerfallserscheinungen an Kern und Leib der Zelle zeigen, von degenerativer lipoider Infiltration zu sprechen; die Spezifität der Lipoide würde jedoch auch hier auf eine bestimmte Zellgattung hinweisen.

Zwar könnte man hier auch an intratubuläre Zellen denken, in denen die gleichen Lipoide ziemlich konstant auftreten. Nach meinen Befunden kann wohl aber die Abstammung der Neubildung aus diesen Zellen so gut wie als ausgeschlossen gelten; man hätte dann wohl die wuchernden Zellen einmal intratubulär auftreten sehen müssen oder eine Verbindung beider Gewebsbezirke nachweisen können. Übrigens fand *Sakaguchi* bei seinen vom Samenepithel herstammenden „großzelligen Hodentumoren“ des Menschen nur sehr selten und spärlich Fett als „Degenerationserscheinung.“

Zu Vergleichszwecken habe ich Hodenadenome und großzellige Hodentumoren des Hundes auf ihren Lipoidgehalt untersucht und bei ersteren, die ja auch durch ihre Gewebsanordnung eine Verwechslung mit anderen hier in Frage kommenden Neubildungen kaum zulassen, Lipoid nur in mittlerer Menge, bei letzteren nur in geringsten Spuren gefunden.

Somit möchte ich, wie *Langhans* und *Sakaguchi* den Glykogengehalt der großzelligen Hodentumoren als Charakteristicum derselben ansehen, die Lipoidchemie der Zwischenzellenneubildungen als Diagnoscum für diese verwertet wissen.

Haben wir es nun hier mit einer Zwischenzellen/*hyperplasie* zu tun, wie sie von vielen Seiten — allerdings stark bestritten (*Finotti, Stern-*

berg) — als die Regel im atrophischen oder senilen Hoden angesehen wird, oder fallen diese Neubildungen schon in das Gebiet der Geschwülste?

Der Begriff „Tumor“ ist rein morphologisch noch nicht scharf umschrieben, und auch heute gilt noch *Virchows* Ausspruch, daß es wesentlich in der Hand des einzelnen liege, eine Neubildung als Geschwulst anzuerkennen oder nicht.

Würden uns nur die Anfänge der vorliegenden Neubildung bekannt sein, so wäre die Entscheidung dieser Frage zweifellos unmöglich. Das spätere Verhalten der Zwischenzellenneubildung läßt uns jedoch nicht im unklaren.

Zwei Eigenschaften nämlich, die ganz sicher zum Charakter des Tumors gehören, können wir dann feststellen: Es ist die Autonomie des Wachstums und das Fehlen biologischer, funktioneller Beziehungen zum Gesamtkörper. Die rücksichtslose Art der Wucherung, die bald zur Zerstörung des samenzellenden Bestandteils des Hodens führt, beweist beide Eigenschaften. Sie läßt ja von vornherein die für eine dem Körper nützliche Hyperplasie — etwa regenerativer Art — in Frage kommenden Funktionen der Nutrition oder Inkretion zwecklos erscheinen. Auch durch das Bestreben der Kapselbildung zeigt uns der Organismus, daß er die Neubildung als etwas Körperfremdes empfindet. Schließlich wären die atypischen und so wechselvollen Kern- und Zellformen hier zu erwähnen.

Die hier beschriebene Neubildung ist demgemäß als *Tumor* des Hodens anzusehen.

Als besonderen Beweis für die Autonomie des Wachstums die Emanzipation von den Gefäßen anzuführen, wie *Kaufmann* es bezüglich seiner Zwischenzellengeschwülste tut, ist in unserem Falle nicht anängig; fast ausnahmslos war bei meinen Befunden eine starke Gefäßneubildung zu beobachten. Ich möchte mir somit den Hinweis gestatten, daß der Emanzipation von den Gefäßen bezüglich der Beurteilung, ob eine Hyperplasie oder ein Tumor vorliegt, ein besonderer Wert nicht zuzusprechen ist.

Wie aus der Literatur hervorging, sind Zwischenzellentumoren noch nicht sicher bei Tieren nachgewiesen worden. Der Umstand, daß die Hoden bei Tieren im Gegensatz zum Menschen (Tuberkulose, Syphilis, Gonorrhöe) weit seltener Sitz von Erkrankungen sind und demgemäß, soweit sie nicht schon äußerlich Veränderungen aufweisen, bei Sektionen etwas stiefmütterlich behandelt werden, erklärt dies zum Teil. Ich glaube jedoch mit der Annahme nicht fehlzugehen, daß sie öfters gesehen, aber nicht erkannt worden sind und wohl meist als Sarkome aufgefaßt wurden (*Mayr, Zettler*). So ist die „Metastase“ in dem oben näher beschriebenen Tumor *Zettlers* zweifellos ein Zwischenzellentumor gewesen.

Wo aber diese Geschwülste in der Humanmedizin beschrieben und abgebildet sind (*Finotti, Kaufmann, Dürck*), ist die Ähnlichkeit des histologischen Bildes mit den hier beschriebenen Tumoren überraschend; ich glaube daher, daß gewisse Analogieschlüsse gestattet sind. Nur der starke hämorrhagische Zerfall und die Kapselbildung bei alten Knoten ist nirgends beschrieben, vielleicht etwas dem Hunde Eigentümliches.

Kurz will ich die Ätiologie der Neubildung streifen; ich möchte dabei aber lieber von Anlässen als von Ursachen sprechen.

In der Literatur stehen sich zwei Anschauungen gegenüber: die *Kaufmanns*, die die Wucherung der Zwischenzellen sich sekundär an eine Atrophie der Tubuli anschließen läßt, und die *Dürcks*, die in der Hypertrophie der Zwischenzellen das Primäre sieht. Auf Grund meiner Untersuchungen, die sich auf ein größeres Material erstrecken und mir die Neubildung in den verschiedensten Stadien zeigten, möchte ich eher *Kaufmann* zustimmen, aber darauf hinweisen, daß sich beide Anschauungen in gewisser Weise vereinen lassen.

Aus dem Umstande, daß meine Tumoren *nur bei alternden Tieren* auftreten, möchte ich folgern, daß

das *Primäre* zweifellos ein Zustand verminderter Tätigkeit des
samenbildenden Bestandteiles des Hodens ist, der
sekundär die Zwischenzellen zur Wucherung veranlaßt, die ihrerseits
tertiär zur völligen Destruktion der Tubuli führt.

Daß das Stocken der Spermiose einen formativen Reiz auf die Zwischensubstanz auszuüben vermag — nicht muß! —, ist vielfach festgestellt (kryptorcher Hoden, seniler Hoden, *Steinach*) und auch erklärbar, wenn man die Nahrungsmittelzufuhr für die intratubulären Zellelemente als eine — heute wohl unbestritten geltende — Funktion der Zwischenzellen ansieht: Die infolge verminderter Abnahme auftretende Anhäufung von Nährstoffen gibt den Reiz zur Wucherung der Zwischenzellen. Vielleicht könnte man dieser Wucherung zunächst eine regenerative Tendenz zuschreiben. In der nun aber folgenden, durch die Atonie der Samenkanälchen begünstigten, schrankenlosen Wucherung der Zellen sehen wir rasch eine völlige Zerstörung der Tubuli eintreten.

Warum freilich dieses schrankenlose Wachstum der Zwischensubstanz bei der im Senium doch stets einsetzenden Atrophie der Samenkanälchen nicht immer in Erscheinung tritt, also die eigentliche, die innere Ursache, entzieht sich unserer Beurteilung und gehört in das allgemeine Wurzelgebiet der Geschwulstätiologie.

Jedenfalls ist eine gewisse Gegensätzlichkeit in der Ausbildung von intra- und extratubulärem Gewebe unverkennbar: Wo die Zwischen-

substanz zu wuchern beginnt, atrophieren die Tubuli, während in großzelligen Hodentumoren, wo auch die Tubuli mit Geschwulstzellen angefüllt sind, Zwischenzellen nur in Spuren vorkommen. Interessant ist in dieser Beziehung besonders der Fall 12, wo sich etwa gleichgroße Tumoren beider Art in dichter Nachbarschaft fanden. Man hat hier durchaus den Eindrück, daß beide Geschwülste *zunächst* aus dem gleichen Vorrat an Nahrung schöpfen, dem in den Zwischenzellen aufgespeicherten Lipoid, und die Wucherung der einen Zellgattung der anderen die Nahrungszufuhr unterbindet.

Ich bin mir bewußt, daß ich mit meinem Erklärungsversuch nur Theorien gegeben habe, denen eine primitive Auffassung der Ernährungs- und Entwicklungsvorgänge zugrunde liegt. Aber schließlich sind auch sie, soweit uns Besseres nicht zur Verfügung steht, geeignet, uns dem Verständnis der Dinge näherzubringen.

Bezüglich der Frage, ob wir die Zwischenzellengeschwülste als benigne oder maligne Tumoren anzusehen und wie wir sie demnach zu bezeichnen haben, möchte ich festhalten:

Kaufmann läßt die Entscheidung offen, weil er aus seinen Tumoren nicht ersehen konnte, ob Tubuli zerstört waren, somit ein infiltrierendes, destruierendes Wachstum stattgehabt hatte. *Dürck* konnte zwar ein deletäres Verhalten der Neubildung gegenüber dem Organparenchym feststellen, schließt sich aber der Benennung *Kaufmanns* an, ohne auf die Malignität näher einzugehen.

Aus meinen Befunden geht hervor, daß mir Material vorlag, aus dem ich unschwer die Genese der Geschwulst ablesen konnte. Das Wachstum der Zwischenzellengeschwulst ist zweifellos ein destruierendes. Merkmale einer Gemeingefährlichkeit aber wie Metastasierungsfähigkeit oder Übergreifen auf benachbarte Organe waren nie wahrnehmbar.

Kaufmann wirft die Frage der Malignität auf, um für die Benennung der Geschwulst Anhaltspunkte zu finden, insbesondere, ob er den Namen „Sarkom“ wählen dürfe. Logisch kommt er auf diesem Weg zur indifferennten Bezeichnung „Zwischenzellentumor“. Auch ich kann mich wie *Dürck* dieser Benennung nur anschließen, möchte aber mit letzterem noch einen Schritt weitergehen und den Tumor als eine Erkrankung *sui generis* ansehen, wie sie nur dem Hoden zukommt. Es liegt meiner Ansicht nach kein Grund vor und ist, zumal wir auch über die Herkunft der Zwischensubstanz nicht unterrichtet sind, ein vergebliches Bemühen, unsere Tumoren in eine der im Körper allgemein vorkommenden Geschwulstgruppen hineinpressen zu wollen.

Eine andere Frage ist es, ob wir den Begriff „Angiom“ in die Bezeichnung aufnehmen wollen, wie *Waldeyer* es in seinem „Angiosarkom des Hodens“ tut. Die Beteiligung der Blutgefäße an der Geschwulst-

bildung ist, wie meine Befunde ergaben, meist außerordentlich stark; es kamen Fälle vor, wo sich in den Maschen des Gefäßnetzes häufig nur 20 Zwischenzellen und weniger fanden. Wenn man jedoch bedenkt, daß wir es im Angiom mit atypischen, meist erweiterten, oft große Kavernen bildenden Gefäßen zu tun haben, so scheint es sehr gewagt, diesen Begriff in die Benennung aufzunehmen. Er wäre jedenfalls ganz dazu angetan, eine falsche Vorstellung von dem Bau der Zwischenzellengeschwülste zu geben und Verwirrung zu stiften; hinzu kommt, daß die Gefäßbeteiligung hier nicht immer — besonders bei den jungen Bildungen — so ausgeprägt ist.

In diesem Zusammenhange möchte ich die Frage aufwerfen, ob es uns nicht die Differenzierung der Hodentumoren wesentlich erleichtern würde, wenn man mit *Sakaguchi* davon absehen wollte, auch die sogenannten großzelligen Hodentumoren, die vom Epithel auszugehen scheinen, einer der bekannten Geschwulstgruppen einzureihen. Dem praktischen Bedürfnis würde es jedenfalls entsprechen, wenn wir von den Geschwulstbildungen des Hodens, die auch anderweitig im Körper vorkommen, eine Gruppe abtrennen, die als autochthone, nur im Testikel auftretende anzusehen wäre: die großzelligen und die Zwischenzellentumoren. Das nicht selten gleichzeitige Auftreten beider Geschwulstarten weist auf eine nahe Verwandtschaft in ätiologischer Beziehung hin.

Massenhafte Zellproduktion ist ja schon die normale Aufgabe des Hodens. Man kann sich wohl vorstellen, daß Einflüsse unbekannter Art hier schon weit leichter als sonstwo die Zellproduktion in pathologische Bahnen lenken und somit zur Bildung von Geschwülsten Veranlassung geben. Daß hierbei Alters- und Inaktivitätserscheinungen besonders wirksam sein können, ist bei der Eigenart des Organs nahe liegend.

Die Wucherungsbereitschaft der samenzellbildenden Zellen ist die innere Ursache für das Auftreten des Hodentumors sui generis. Sie äußert sich einmal direkt in der Bildung der großzelligen Hodentumoren, das andere Mal indirekt, wie ich oben nachzuweisen suchte, in der Bildung von Zwischenzellentumoren. Eines jedoch scheint festzustehen, daß wir nämlich histologisch zwischen diesen beiden Hodengeschwülsten streng zu trennen haben und die Frage *Künnemanns*, ob die Zwischenzellentumoren den großzelligen zuzuzählen seien, als erledigt gelten kann. Die Morphologie und der spezifische Lipoidgehalt unterscheiden sie durchaus.

Schließlich möchte ich noch ein Ergebnis meiner Arbeit hervorheben.

Über die lokale Beziehung der Zwischenzellen zu den Blutgefäßen gehen die Meinungen auseinander. Während ein Teil der Autoren die

enge Nachbarschaft zwischen beiden Geweben im normalen Hoden für charakteristisch hält, wie *Boll*, *v. Ebner*, *Waldeyer*, bestreitet ein anderer, wie *Hofmeister*, *Nußbaum* u. a., diese und führt das häufig vereinte Auftreten auf den Umstand zurück, daß ja beide Gewebe auf das Interstitium des Testikels angewiesen sind. Auch ich glaubte gelegentlich früherer Untersuchungen am normalen Hoden, daß die enge Nachbarschaft damit genügend erklärt sei.

Das pathologisch veränderte Organ belehrte mich eines Besseren: Der ganz auffallende Reichtum der Zwischenzellengeschwülste an Blutgefäßen drängt zu der Annahme besonderer lokaler und physiologischer Beziehungen zwischen der *Leydig*schen Zwischensubstanz und dem Blutgefäßsystem. Über die funktionelle Bedeutung dieser Beziehung besagt die Tatsache allerdings nichts. Die „Blutdrüse“ wäre mit ihr ebensogut vereinbar wie das „trophische Hilfsorgan“. Wenngleich die erstere nicht ganz auszuschließen ist, sprechen meine Befunde doch eher für das letztere.

Zusammenfassung.

1. Neubildungen, die man als Zwischenzellengeschwülste bezeichnen darf, kommen im Hoden von Hunden — und zwar nur von älteren Tieren — häufig vor; sie machen etwa die Hälfte aller Hodentumoren aus.

2. Sie finden sich im atrophischen Hoden, nicht selten beiderseits, und führen zum Untergang des Hodenparenchyms. Die Tumoren bleiben stets auf den durch die Albuginea des Testikels gegebenen Raum beschränkt und rufen somit eine Vergrößerung des Organs nicht hervor.

3. Während die junge Neubildung ein gelblichweißes gegen das dunklere Parenchym der Drüse sich gut abhebendes Knötchen darstellt, ist die ältere durch hämorragischen Zerfall und bindegewebige Abkapselung gekennzeichnet.

4. Der Tumor ist fast stets von einem gut ausgeprägten Netz feiner Capillaren durchzogen; im übrigen ist Bindegewebe nur spärlich vorhanden.

5. Polymorphe Zellen, die sich häufig auf den ersten Blick als Zwischenzellen dokumentieren, hin und wieder aber ganz atypisch sind, füllen, wirr durcheinanderliegend, die Maschen des Gefäßnetzes.

6. Auffallend und charakteristisch ist der Gehalt der Geschwulstzellen an Lipoiden, die sich mit Scharlachrot, nach *Smith* und *Ciaccio* darstellen lassen; diese sind somit als spezifische anzusehen, die auch den normalen Zwischenzellen des Hodens eignen. Die Lipoide füllen meist den ganzen Zelleib bei gut erhaltenem Kern in dicht gedrängten Tropfen aus; sie können jedoch auch *degenerativ* infiltrierend mit starken Zerfallserscheinungen an Kern und Zelleib auftreten.

7. Die Zwischenzellentumoren stellen eine Erkrankung sui generis des Hodens dar. Sie bilden, vielleicht zusammen mit den „großzelligen Hodentumoren“, eine autochthone Geschwulstgruppe des Hodens, die nur diesem Organ zukommt und wohl in dessen Eigenart wurzelt. Histologisch sind aber beide Formen streng zu trennen.

8. Das Alter bildet für die Zwischenzellentumoren zweifellos ätiologisch ein prädisponierendes Moment.

9. Bei der auffallenden histologischen und histochemischen Übereinstimmung der Zwischenzellen und ihrer Tumoren bei Hund und Mensch sind gewisse Analogieschlüsse zwischen beiden Mammalien wohl gestattet.

Zum Schluß sei es mir erlaubt, meinem verehrten Chef, Herrn Professor Dr. Hieronymi, für seine gütige, stets hilfsbereite Anteilnahme an dieser Arbeit auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Aschoff*, Pathologische Anatomie. 4. Aufl. 1919. — ²⁾ *Dürck*, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. 1907. — ³⁾ *Finotti*, Langenbecks Arch. **55**. 1893. — ⁴⁾ *Gruber*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 706. — ⁵⁾ *Hansemann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. **142**. 1895. — ⁶⁾ *Kaufmann*, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. 1907; Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 803. — ⁷⁾ *Kitt*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere 1906. — ⁸⁾ *Künnemann*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **36** (Suppl.). 1910. — ⁹⁾ *Kyrle*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 1383. — ¹⁰⁾ *Mayr*, 73. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte Hamburg 1901. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1901. — ¹¹⁾ *Ribbert*, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie 1919. — ¹²⁾ *Sakaguchi*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **125**. 1913. — ¹³⁾ *Schlegel*, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1916, Nr. 40 u. 41. — ¹⁴⁾ *Sternberg*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3. S. 142 (Ref.). — ¹⁵⁾ *Stoppato*, Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **50**, 113. — ¹⁶⁾ *Waldeyer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **55**. 1872. — ¹⁷⁾ *Zettler*, Inaug.-Diss. Freiburg 1916.