

(Aus dem Institut der allgemeinen Pathologie der K. Universität in Messina.
Direktor: Prof. C. Ciaccio.)

„Die Leydigschen Zellen und Ciaccios Lipoidinterstitialzellen.“

Von

Dr. F. Battaglia,

Assistent.

(Eingegangen am 8. Februar 1925.)

Nachdem die Bedeutung des Hodens als inneres Sekretionsorgan bewiesen war, wurde besonders von *Ancel* und *Bouin* und neuerdings von *Steinach* die Ansicht vertreten, daß diese Funktion den Leydigschen Zellen zukäme. Diese Autoren haben sogar aus diesen Elementen in ihrer Gesamtheit eine Drüse gemacht und haben sie „Interstitialdrüse“ bzw. „Pubertätsdrüse“ genannt.

Wegen ihrer großen biologischen und sozialen Wichtigkeit hat diese Vorstellung das Interesse der Forscher erregt, und so ist eine zahlreiche Literatur darüber entstanden; aber die verschiedenen Forscher sind zu so wenig übereinstimmenden Schlüssen über die Anteilnahme der einzelnen Bestandteile des Hodens an der inneren Sekretion gekommen, daß sie in zwei Gruppen eingeteilt werden müssen, zwischen denen, wie dies immer bei bestrittenen Fragen der Fall ist, die Eklektiker stehen.

Die einen sind der Ansicht, daß alle körperlichen und physischen Charaktere des Mannes von den Leydigschen Zellen abhängen, und nur wenige von ihnen geben zu, daß die allgemein wirkenden Hormone von den tubulären Elementen hervorgebracht würden, d. h. die Hormone, die auf den Stoffwechsel der Fette und Kohlenhydrate wirken, aber nicht sexuell spezifisch sind; die anderen lassen die ganze innere Funktion von den tubulären Elementen abhängen und schreiben, wenigstens einige von ihnen, den Leydigschen Zellen die Aufgabe zu, den Zellen der Samenkanälchen Nährstoffe zuzuführen.

Wenn wir kurz die Punkte anführen wollen, die die Autoren zur Beweisführung heranziehen, so wird von denen, die für die innere Sekretion der Leydigschen Zellen eintreten, hervorgehoben:

1. Nach der Unterbindung des Ductus deferens und bei Hodentransplantation hat man eine mehr oder weniger starke Zerstörung der Elemente der Samenkanälchen und Hyperplasie der Leydigschen Zellen und als Endergebnis eine Erhöhung der sexuellen Eigenschaften,

die manchmal so stark werden, daß man bei jungen Individuen Hypermasculisierung und bei alten Verjüngung hat.

2. Die schädigenden Einwirkungen infektiöser, toxischer und physikalischer Natur — wie hohe Temperatur [Versuch *Steinachs* und *Kammerers*¹⁾] an Tieren, die dauernd im Brutofen gehalten wurden] und Einwirkung der Röntgenstrahlen — zerstören das Epithel der Samenkanälchen, während andererseits oft das interstitielle Gewebe zunimmt; in diesen Zuständen beobachtet man nicht das Verschwinden der sexuellen Eigenschaften, sondern manchmal eine Erhöhung derselben.

Diesen Beweisen setzen die Gegner der inneren Funktion der Leydig'schen Zellen andere gegenüber, die nicht minder wichtig sind:

1. Bei der Transplantation und der Unterbindung des Ductus deferens hat man anfangs Atrophie des Samengewebes und Hyperplasie der Leydig-Zellen, später aber erfolgt Wiederersatz der Tubuli.

2. Es ist wahr, daß bei Krankheiten und Intoxikationen Röntgenstrahleneinwirkung usw. das Epithel der Samenröhrchen beschädigt wird; man muß aber bemerken, daß Sertolis-Zellen sehr schwer verschwinden, und daß nicht das ganze Epithel zerstört wird; und wenn das schädliche Agens zu wirken aufhört, hat man Zeichen von anatomischer und funktioneller Wiederherstellung desselben; wenn aber die Schädigung weiter einwirkt, dann verschwinden nicht nur die Epithelzellen vollständig oder beinahe, sondern auch die Zwischenzellen, und das ganze Organ wird zu einer fibrösen Masse. — Und außerdem, wie kann man denken, daß gerade bei zehrenden Zuständen innersekretorische Zellen zunehmen sollten, in unserem Falle die Leydig'schen?

Dies sind kurz die Beweise für und gegen die innere Sekretion der Zwischenzellen des Hodens, von denen ich der Kürze wegen die embryologischen weglassen (die Zwischenzellen sollen sich eher als die Samenzellen bilden und das Geschlecht des Embryos bestimmen), weil sie mehr bestritten und weniger durch Tatsachen begründet sind.

Der Hauptpunkt, worauf sich die Verfechter der inneren Sekretion der Leydig-Zellen stützen, ist also ihre Vermehrung unter bestimmten Umständen.

Wenn wir nun die Tatsachen, die uns die Pathologie des menschlichen Hodens und der Tierversuch liefern, prüfen, so kommen wir zum Schluß, diese Vermehrung auf eine Art zu denken, die im Gegensatz zu der innersekretorischen Funktion der Leydig'schen Zellen steht, oder wenigstens auszuschließen, daß ihre Zunahme in diesen Umständen keine genügende Stütze für die Annahme einer inneren Sekretion dieser Zellen sei.

Untersuchen wir nun kurz die histologischen Tatsachen. In physiologischen Zuständen unterliegen die Leydig'schen Zellen keinen bemerkenswerten zahlenmäßigen Veränderungen; eine leichte Vermehrung

gibt es in der Zeit, die der Pubertät vorangeht, eine stärkere Vermehrung im Alter, neben der jedoch die physiologische Atrophie der Samenelemente einhergeht. — Die behaupteten Schwankungen bei Tieren in der Brunstzeit scheinen, wenigstens nach *Stieves*²⁾ Arbeiten, nicht in Wirklichkeit, sondern nur scheinbar zu bestehen.

Bemerkenswert ist dagegen die Vermehrung der Zwischenzellen in Krankheitszuständen. Nur wenige Beobachtungen sprechen von einer solchen Vermehrung bei akuten Krankheiten; immerhin hätten einige Untersucher (*von Hansemann, Cordes, Thaler, Kasai*) beobachtet, daß bei akuten ansteckenden Krankheiten sehr schnell die Spermatogenese zum Stillstand kommt, daß die Epithelien der Samenröhren zurückgehen, bis nur eine Schicht von Spermatogonien übrig bleibt, und daß gleichzeitig die Leydig-Zellen sich vermehren. Unzählig sind dagegen die Beobachtungen der Vermehrung der Zwischenzellen bei chronischen Krankheiten und Intoxikationen und bei Kryptorchismus mit mehr oder weniger starker Schädigung der Samenkanälchen.

Was den Kryptorchismus anbetrifft, so haben wir die Untersuchungen von *Ancel* und *Bouin*³⁾, denen gemäß der ektopische Hoden des Pferdes an Umfang und an Gewicht vermindert ist, und zwischen seinen Kanälchen, die sehr verändert sind, befindet sich eine sehr gut entwickelte „Glande interstitielle“.

So haben auch *Whitehead*⁴⁾ beim Pferde, *Regaud* und *Policard*⁵⁾ beim kryptorchischen Schweine, *Nielsen*⁶⁾ bei zahlreichen Pferden und *Mazzetti*⁷⁾ beim Menschen starke Vermehrung der Leydig-Zellen gefunden; *Steinach* und *Lichtenstern*⁸⁾ sprechen in diesem Falle von einer „isolierten Pubertätsdrüse“.

Was die chronischen Krankheiten und Vergiftungen anbetrifft, führe ich, der Kürze wegen, die reiche Literatur nicht an; ich bemerke nur, daß diese Vermehrung besonders beim Carcinom und bei Tuberkulose beobachtet worden ist, d. h. bei zehrenden Krankheiten.

Was diese Beobachtungen im allgemeinen anbetrifft, so sind zwei Einwände gemacht worden:

1. Handelt es sich um tatsächliche oder um scheinbare Vermehrung?
2. Sind die als hyperplastische Leydigsche Zellen beschriebenen Zellen immer als solche anzusehen, oder sind es manchmal andere Gebilde, die mit jenen eine oberflächliche Ähnlichkeit haben?

Der erste Einwand wurde, soweit mir bekannt ist, von *Gamna*⁹⁾ gemacht und dann von *Stieve* wieder hervorgeholt, indem er ihn als einen der grundlegendsten Beweisgründe bei der Kritik der *Steinach*schen Lehre von der „Pubertätsdrüse“ benutzt.

Gamna macht darauf aufmerksam, daß bei altersschwachen Individuen, bei denen die Zwischenzellen vermehrt erscheinen, die Hoden beträchtlich verkleinert sind, und dieselbe Tatsache erläutert *Stieve*

bei pathologischen und normalen Hoden (Tiere mit periodischer Brunst); durch die Verkleinerung des Organs, und zwar der Samenröhren, erscheinen, diesen Autoren gemäß, die interstitiellen Zellen vermehrt. — Diese Beobachtung muß bestimmt berücksichtigt werden und hat eine große Bedeutung für das Urteil, das man über die vorgenannte Vermehrung fällen will.

Aber gegen die Beobachtungen dieser Untersucher sprechen diejenigen von zahlreichen anderen und unter ihnen einiger Autoritäten, die auf zahlreiches Material aufgebaut sind, so daß zweifelsohne bei bestimmten chronischen Krankheiten und Intoxikationen eine tatsächliche Zunahme der Zwischenzellen besteht oder wenigstens von Zellen, die für solche gehalten werden.

Was den zweiten Einwand anbetrifft, so habe ich mich damit schon in einer vorhergehenden experimentellen Arbeit¹⁰⁾ beschäftigt. Ich glaube, daß ich an menschlichem Material die damals von mir ausgesprochene Idee bekräftigen kann, d. h., daß man im pathologischen Hoden Zellen, die das Aussehen der Leydig'schen haben, und die, wenn sie auch verschiedener Herkunft sind, sich nicht von diesen unterscheiden lassen, von anderen unterscheiden muß, die oberflächlich den Zwischenzellen ähneln, von diesen aber durch einige Merkmale abweichen.

Deshalb und anderer Einzelheiten wegen, denen ich eine gewisse Wichtigkeit zuschreibe, halte ich es für angezeigt, kurz die Befunde an einigen menschlichen Hoden, von denen, die ich untersucht habe, zu beschreiben.

Fall 1. Duodenalkrebs.

Die Samenröhrchen sind ziemlich an Umfang verkleinert; ihre Membran ist viel dicker als normal und hyalinisiert, das Epithel ist größtenteils in regressivem Zustande; keine Spermatogenese. Das Zwischengewebe ist breiter als normalerweise und besteht in einigen Stellen aus fibrösem Bindegewebe, in denen die Blutgefäße mit verdickten Wänden und einigen Zwischenzellen liegen. An anderen Stellen sind die Zwischenzellen zahlreich. Ihr Aussehen ist sehr verschieden: einige sind voluminös und rundlich oder unregelmäßig vieleckig mit großem rundem Kerne, der sich wenig mit Hämalaun färbt; sie enthalten viele Lipoidstoffe; andere sind länglich mit spindelförmigem Kerne und mit sehr veränderlichem Lipoidgehalte, andere endlich sind klein, rundlich mit stärker als bei den anderen gefärbtem Kerne und an Lipoiden arm. — Im Corpus Higmori in der Nähe der Nervenfasern sieht man zahlreiche lipoidhaltige Elemente; einige von ihnen sind spindelförmig und lassen ihre Herkunft von fixen Bindegewebelementen erkennen, von denen sie sich dadurch unterscheiden, daß sie etwas größer und fetthaltig sind, andere dagegen ähneln sehr den typischen Leydig'schen Zellen; es sind in der Tat Gebilde von epithelischem Aussehen, sind rundlich oder oval mit exzentrischem Kern und mit reichlichen Fetttröpfchen.

Fall 2. Lungentuberkulose.

Die Samenröhren sind ein wenig an Umfang verkleinert. Das Epithel enthält viel Fett — die Spermatogenese steht still. Die Membran ist verdickt, hyalin. Die Zwischenzellen sind nicht zahlreich, obwohl das Interstitium breiter als normalerweise ist; es fällt jedoch ihre Polymorphie auf. — Nur wenige von ihnen

haben das typische Aussehen von mehr oder weniger rundlichen Zellen und sind reich an Protoplasma und scheinen sich in den kollagenen Fasern fortzusetzen. Die Verteilung der Lipide ist auch sehr verschieden: gewöhnlich enthalten die Zellen, die sich in der Form den Leydig'schen des normalen Hodens am meisten nähern, weniger Fett als die anderen.

Fall 3. Lungentuberkulose.

In diesem Falle sind die Schädigungen der Samenröhrchen schwerer als im vorhergehenden Falle; die Membran ist stark verdickt und die Lichtung verhältnismäßig verkleinert und bei einigen vollkommen verschwunden. Die Zwischenzellen sind ungleich verteilt; sie sind nämlich an einigen Stellen spärlich, in anderen zahlreicher vorhanden. Sie haben dieselben Eigenschaften wie in den vorhergehenden Fällen, und diese sind sogar noch ausgeprägter als dort, haben verschiedenes Aussehen und Umfang und einen Lipidgehalt, der auch von Zelle zu Zelle wechselt. In den am meisten geschädigten Stellen, in denen die Samenröhrchen zu einer fibrösen und hyalinen Masse geworden sind, ist es schwer, typische Zwischenzellen zu sehen, man sieht dagegen, daß die Samenkanälchen, stark verändert, von spindelförmigen Elementen umgeben sind, die wenig Fett enthalten.

Fall 4. Lungentuberkulose.

Man beobachtet Stillstand der Spermatogenese, die Schädigungen der Samenkanälchen sind jedoch nicht bedeutend; die Membran ist nur leicht verdickt und das Epithel ist gut erhalten. Zwischen den Kanälchen sieht man zahlreiche Zwischenzellen, die um die Gefäße herum in Haufen angeordnet sind, so daß in Längsschnitten der Gefäße mehrere Schichten von ihnen um diese herum zu sehen sind. Fast alle diese Zellen sind rundlich oder oval mit großem fettreichem Protoplasma, mit großem, meistens exzentrischem Kerne.

Man beobachtet weder die deutliche Polymorphie der vorhergehenden Fälle, noch die ungleiche Verteilung des Fettes in den verschiedenen Elementen.

Fall 5. Lebercirrhose (Laennec).

Die Alterationen der Kanälchen sind sehr stark; es sind nämlich diese dargestellt von engen Spalten mit wenigen von Fetttropfen überladenen Epithelzellen, die sich zum großen Teil in regressiver Phase befinden. In manchen Stellen ist von den Kanälchen nur noch eine hyaline Masse zu sehen. Die Wandung der Kanälchen ist sehr verdickt und schwer vom Zwischengewebe zu unterscheiden (da sie in dieses allmählich übergeht) — das auch an vielen Stellen von kollagenen Fasern gebildet ist, die dicht aneinander geschmiegt sind.

Im Interstitium, das viel breiter ist als normalerweise, sieht man erweiterte volle Blutgefäße und hier und da kleine Haufen von Lymphoidzellen. Die fetthaltigen Zellen unterscheiden sich in 2 Arten: einige sehr seltene und fast immer alleinstehende haben das Aussehen der Leydig'schen Zellen, die man in normalen Zuständen sieht; sie enthalten kleine im Protoplasma verstreute Lipoidkörner, der Kern ist wenig färbbar mit Hämalaun und ist meist exzentrisch; in manchen von diesen Zellen gelingt es nicht, den Kern zu sehen, oder er ist zerstückelt. Die anderen haben verschiedene Größe und Form: einige perivasal gelegene sind rundlich oder spindelförmig und im Sinne der Wandung des Blutgefäßes gelegen, andere hier und da im Bindegewebe zerstreut, sind meist größer und oval, noch andere ähneln großen Lymphocyten, ihr Kern ist jedoch an die Peripherie gedrängt, sie befinden sich meist unter den entzündlichen Elementen; andere endlich sind spindelförmig, zwischen den Bindegewebszellen des Interstitiums zerstreut, oder sie begrenzen die Samenkanälchen. Ihr Kern ist rund, viel kleiner als der bis jetzt beschriebenen, sehr stark gefärbt, in den spindelförmigen Zellen ist er länglich und gut gefärbt. Diese Gebilde enthalten viel mehr Lipide als die anderen, so daß sie oft ganz davon ausgefüllt sind.

Wir sehen also in diesen Fällen eine starke Vielgestaltigkeit und eine ungleiche Verteilung der Fette in verschiedenen Elementen des Interstitiums, die allgemein als Leydigsche Zellen angesehen werden.

Ohne auf eine ausführliche Erörterung eingehen zu wollen, da ich mich hiermit anderswo beschäftigt habe, will ich hier nur bemerken: Wenn man Elementen gegenübersteht, die so verschieden voneinander sind, und unter denen in der Mehrzahl der Fälle Zellen hervorrage, die von der Form der typischen Leydigschen Zellen abweichen, so muß man unbedingt denken, daß es sich nicht bei allen um Leydigsche Zellen handelt — größtenteils aber um Lipoidzellen, die von verschiedenen Bindegewebszellen herkommen, die sich durch dieselben Reize, die die Epithelveränderungen hervorrufen, umwandeln. So kann man solche Zellen unterscheiden, die sichtlich von den Fibroblasten stammen, die deren Form beibehalten und sich in kollagenen Fasern fortsetzen, und andere, die sichtlich histiocytäre Eigenschaften haben. Die einen und die anderen bilden fast ausschließlich in einem Fall (5) die lipoiden Gebilde des Interstitiums, während die echten Leydigschen Zellen selten sind und einige von diesen sich in regressiver Phase befinden.

Für diese Ansicht spricht auch die Tatsache, daß ähnliche Gebilde, die sich mehr oder weniger von den Leydigschen Zellen unterscheiden, sich auch außerhalb des Hodens bilden, im Corpus Higmori (Fall 1).

Auch *Kyrle*¹¹⁾ findet im Nebenhoden von Tieren und speziell von Hunden, die auf verschiedene Art am Ductus deferens operiert wurden, Zellen von verschiedener Menge, zusammengestellt oder vereinzelt, die den Leydigschen Zellen morphologisch gleich wären. Denselben Befund hat er in 2 Fällen von Fibrosis testis beim Menschen. Er erwähnt *Reichel*, der ähnliche Zellen im Nebenhoden des Maulwurfs gesehen haben soll, und *Tiedje*, der auch solche dort gefunden haben soll in Experimenten mit Unterbindung des Ductus deferens. „Ob es sich“, sagt *Kyrle*, „in der Tat um dieselben Zellen handelt wie im Hoden, was *Reichel* annimmt, womit sich die Vorstellung von gleichartiger Funktion verbinden würde, möchte ich, was mein Material betrifft, dermalen in suspenso lassen . . .“ Er nimmt jedoch die Ähnlichkeit an, ja sogar der morphologische Gleichheit der Zwischenzellen des Hodens mit diesen Zellen des Nebenhodens.

Sehen wir jetzt die Befunde der Tierversuche. Folgende Versuche sind an Hoden gemacht worden: Transplantation, Unterbindung des Vas deferens, Trauma, Einwirkung von Röntgenstrahlen, Infektion. — Ich führe kurz die histologischen Befunde an:

1. Was die Transplantation des Hodens anbetrifft, muß man die Schwierigkeiten bemerken, auf die die verschiedenen Autoren bezüglich des Anhaftens der Gewebstücke gestoßen sind. So ist es *C. Fodà*, *Ceroletto*, *Herlitzka*, *Lodi* und anderen nicht gelungen, positive Ergebnisse zu haben. Unter den Autoren, die jedoch solche gehabt haben, und die eine histologische Beschreibung des transplantierten Gewebes wiedergeben, sind *Ciaccio*¹²⁾, *Sechi*¹³⁾ und *Steinach*¹⁴⁾. Der erste fand neben den regressiven Erscheinungen an den Samenkanälchen eine Vermehrung

der Zwischenzellen, die fast ausschließlich auf Veränderungen von verschiedenen Bindegewebelementen des Hodens und nur in sehr kleinem Teil auf die vorher bestehenden Leydig'schen Zellen zurückzuführen war; es findet in der Tat sehr selten Karyokinesis in diesen Zellen. *Sechi* hatte bei 11 Kaninchen 2 mal das Anhaften der Samenkanälchen, in denen jedoch nur die Sertolischen Zellen erhalten blieben, und 5 mal beobachtete er Elemente, die er als Zwischenzellen erkannte, ihre Zahl war manchmal erhöht, und sie lagen dicht beieinander, so daß sie an die Disposition der Zellen des Corpus luteum des Ovariums erinnerten. *Steinach* findet, daß die Samenkanälchen kleiner werden, d. h. das Epithel geht zurück, bis nur die Sertolischen Zellen übrig bleiben. Der Reduktion der Tubuli steht eine Vermehrung des Interstitiums gegenüber, das von den Leydig'schen Zellen gebildet ist; hieraus zieht *Steinach* den Schluß, daß die Transplantation, die sich so verändert hat, eine „isolierte, gewucherte Pubertätsdrüse“ darstellt.

2. Um eine isolierte, gewucherte und neubelebte Pubertätsdrüse zu erhalten, schlug *Steinach* die Unterbindung des Vas deferens vor und stützte sich übrigens auf experimentelle Befunde vorgehender Forscher. *Ancel*, *Bouin*, *Sand* u. a. hatten gesehen, daß der Unterbindung des Vas deferens die Atrophie des Samenepithels folgt, von dem nur eine Schicht Sertolischer Zellen übrig bleibt, während die Zwischenzellen zunehmen. Diese Befunde sind vom histologischen Standpunkt aus vollständig bestätigt worden, während vom Standpunkt der physiologischen Deutung die Kritiken zahlreich sind.

3. Was das Trauma anbetrifft, so haben wir die klassischen Untersuchungen *Maximows*¹⁵⁾, die die bedeutende Labilität des Epithels der Tubuli und die Neubildung aus gewöhnlichen Bindegewebelementen von Zellen beweisen, die den Leydig'schen durch ihre morphologischen Eigenschaften, Größe, Form und Fettgehalt des Protoplasmas ähnlich sind.

4. Ähnliche Tatsachen hat man, wenn ein sich langsam entwickelnder infektiöser Prozeß auf den Hoden wirkt, wie ich in einer vorhergehenden Arbeit bewiesen zu haben glaube.

5. Durch die Wirkung der Röntgenstrahlen endlich werden die Samenzellen, die außerordentlich labil sind, die labilsten des Organismus nach *Stieve*, leicht zerstört, und ihrer Zerstörung folgt Hyperplasie der Leydig'schen Zellen, wie *Villemin*, *Simmond*, *Tandler* und *Gross* u. a. beobachtet haben.

Wenn man nun die Tatsachen, die uns die Pathologie und das Experiment liefern, untersucht, so schließt man auf das folgende allgemeine Gesetz: *Jede schädliche Ursache, die auf den Hoden mit einer solchen Stärke wirkt, daß sie regressive Erscheinungen in den Samenelementen verursacht, ruft eine Vermehrung der lipoidhaltigen Zellen des Interstitiums*

hervor, während eine fühlbare Vermehrung derselben bei unverändertem Samengewebe nicht besteht.

Wie muß diese Vermehrung gedeutet werden? — Die erste Idee, die uns unwillkürlich aufkommt, ist, daß es sich um ein reparatives Phänomen handelt; in diesem Sinne drückt sich in der Tat *Simmonds*¹⁶⁾ aus, wenn er sagt, daß die Wucherung der Zwischenzellen bei Fibrosis testis „lediglich als die kompensatorische Bildung, als Ersatz für die vernichteten Samenzellen“ anzusehen ist.

Also, wie in jedem parenchymatösen Organ, folgt der Atrophie des Parenchyms die Wucherung des Zwischengewebes.

Man muß jedoch bemerken, daß es sich beim Hoden nicht um einen rein interstitiellen Entzündungsprozeß, der als Endergebnis zur Sklerose führt, handelt, man sieht dagegen die spezielle, oben angeführte Erscheinung, d. h. meist sehr deutliche Bildung von Elementen mit lipoidem Metabolismus.

Gerade diese spezielle Erscheinung soll im folgenden bewiesen werden.

Die Reaktion eines Gewebes einem Reize gegenüber hängt von dem Stoffwechsel des Gewebes ab und ist deshalb verschieden. — In dieses allgemeine Gesetz gehört auch die sogenannte lipoide Reaktion hinein, die durch die Bildung von *Ciaccios* Lipoidinterstitialzellen charakterisiert ist. — Lipoidzellen wurden schon von *Ciaccio* in normalen Zuständen im Fettgewebe von Amphibien, in den hämopoetischen Organen gefunden und später, außer im Hoden und im Ovarium, in anderen Organen, und besonders in der Mamma (*Brugnatelli*), Prostata (*Randisi*).

Über die Bedeutung dieser Zellen gehen die Ansichten auseinander, d. h. ob sie metabolische Elemente oder wirkliche innensekretorische Zellen darstellen.

In pathologischen oder in bestimmten physiologischen Zuständen (Schwangerschaft: Uterus, Thymus) können sie besonders zahlreich sein und in allen Geweben gefunden werden. — Über ihre Herkunft muß man beobachten, daß sie sich aus den Histiocyten, Mastzellen, Fibroblasten und teilweise aus den Fettzellen bilden können. Dieser verschiedene Ursprung unterscheidet sie von den Histiocyten, und es ist daher nicht exakt, was *Tschaschin* behauptet und *Ferrata*¹⁷⁾ annimmt, daß die „Wanderzellen“ verschiedenen Zellarten entsprechen, die mit verschiedenen Namen von den Autoren beschrieben worden sind (ragio-krine Zellen von *Renaut*, adventitielle von *Marchand*, Makrophagen von *Metschnikoff* und *Dominici* usw.) und unter ihnen die Lipoidinterstitialzellen *Ciaccios*.

Außerdem sind dies Gebilde, die eine spezielle funktionelle Anpassung durchgemacht haben, Anpassung, die durch einen aktiven lipoiden Stoffwechsel dargestellt ist.

Es ist klar, daß die Bedeutung der Lipoidzellen von Gewebe zu Gewebe und in den verschiedenen Umständen wechselt, und, um sie zu erkennen, müssen wir uns auf verschiedene Tatsachen stützen, da wir keine geeigneten mikrochemischen Mittel haben, um eventuelle chemische Unterschiede festzustellen.

In den heutigen Untersuchungsbedingungen ist eine Leydigsche Zelle mikrochemisch nur wenig oder gar nicht von einer Lipoidzelle eines Entzündungsgewebes zu unterscheiden.

Dies vorausgesetzt, beobachten wir, was in den einzelnen Geweben geschieht, wenn auf sie abnorme Reize wirken. Von der Tatsache ausgehend, daß der Hoden ein Organ mit aktivem lipo-lipoidem Stoffwechsel ist, habe ich mir vorgenommen, seine Reaktion den Reizen gegenüber mit deren Gewebe zu vergleichen, die auch einen solchen sehr aktiven Stoffwechsel haben.

Für eins dieser Gewebe, das Fettgewebe, sind die Tatsachen, die uns die Literatur liefert, genügend und klar genug. Die ersten Untersuchungen hat *Ciaccio*¹⁸⁾ gemacht; er stellte fest, daß sich im Mesenterium des Kaninchens und des Hundes 12—48 Stunden nach Einspritzung einer Kultur von *Bacterium coli* Lipoidzellen bilden. Später wurde dieser Befund von anderen bestätigt, von *Marchand*¹⁹⁾ und *Brugnatelli*²⁰⁾, was das Epiploon anbetrifft, und von *Pennisi*²¹⁾ für das Fettgewebe im allgemeinen.

Aus diesen Untersuchungen hat man gesehen, daß sich im Fettgewebe durch abnorme Reize eine starke lipoid Reaktion bildet. — Der Befund *Brugnatellis* von zahlreichen Lipoidzellen im Epiploon, das sich in einem Nabelbruchsack befand, ist ein Beispiel dafür.

Diese Elemente stammen hauptsächlich, nach *Ciaccio* u. a., von den Histiocysten und nur ein kleiner Teil von veränderten Fettzellen ab.

Einen entsprechenden Befund hat man in peripherischen Nerven, und zwar im Epineurium.

Im Epineurium des Kaninchens befinden sich, nach *Doinikow*²²⁾, in normalen Zuständen fixe Bindegewebszellen, den Lymphocyten ähnliche Wanderzellen, Clasmatoocyten und Mastzellen.

In der Wallerschen Entartung wurden von verschiedenen Untersuchern, und zwar von *Biondi*²³⁾, Veränderungen dieser Elemente beobachtet. Einige von ihnen enthalten, eine Woche nach der Resektion des Nerven, neutrales Fett, das nach *Biondi* vom Abbau des Myelins stammt, d. h. das Myelin trennt sich in Fettsäuren, die von diesen Zellen zu neutralen Fetten umgearbeitet werden. Andere Zellen des Epineuriums dagegen verwandeln sich in Lipoidzellen, die (nach *Biondi*) keine direkte Beziehung zu dem Abbau der Nervenfasern hätten.

Ich habe folgende Untersuchungen angestellt: Resektion des Ischiadicus des Kaninchens oder einfache Isolierung desselben, die mit der größt-

möglichen Vorsicht ausgeführt wurde, Untersuchung der chromierten Stücke nach der *Ciaccioschen* Methode für die Lipoide oder Chromierung und darauffolgende Behandlung mit Osmiumsäure. — Der Befund der durchschnittenen und sich in Wallerscher Entartung befindlichen Nerven ist substantiell nicht verschieden von dem, den *Biondi* beschrieben hat; ich muß nur bemerken, daß die Lipoidzellen zahlreich und zwischen den neutralen Fett enthaltenden Zellen, deren Tropfen von einem lipoiden Ring umgeben sind, zerstreut sind.

Wichtiger scheint mir der Befund an den isolierten Nerven, die in situ gelassen wurden, für eine Dauer von 4 Tagen bis zu 1 Monat.

In diesen kann man sagen, daß ungefähr nach 1 Woche alle Bestandteile des Epineuriums sich in lipoide Zellen umgewandelt haben. Einige von diesen behalten noch die längliche Form bei, andere sind rundlich und voluminöser geworden. Ihr Inhalt besteht fast ausschließlich aus Lipoiden im engeren Sinne, und in anderen sind die Lipoide dem von der Osmiumsäure gefärbten Fett beigemischt. — Diese Elemente sind nach 1 Monat fast noch gerade so vorhanden. — Die Schädigungen der markhaltigen Fasern sind ganz unbedeutend; nur einige Fasern reagieren positiv auf die *Marchische* Methode. — Auch *Rachmanow*²⁴⁾ findet, daß in Fällen von Neuritis, auch wenn die Fasern relativ intakt bleiben, in den Schwannschen, den mesodermalen Zellen des Endo- und Perineuriums und den Mastzellen (zwischen deren Granula) sich Lipoide befinden.

Also, trotzdem die Veränderungen des Nerven ganz unbedeutend sind, ist die Lipoidreaktion stark, und in seinem Bindegewebe bilden sich zahlreiche Lipoidzellen, genau wie es im Fettgewebe geschieht.

Dieselbe Tatsache habe ich an der Haut des Kaninchens beobachtet, nachdem sie, aseptisch verwundet, genäht und nach verschiedener Zeit herausgeschnitten war. — In der Narbe und in der Nähe derselben finden sich hier und da zerstreut Lipoidzellen, sie sind jedoch zahlreich um die Fettinseln und um die Nervenfasern herum.

Wenn man dies mit dem vergleicht, was man im Muskel beobachtet (man muß natürlich das Fettgewebe vermeiden, und ich wähle deshalb den Muskel, der in normalen Zuständen keins enthält), so sieht man, daß ein großer Unterschied zwischen der Lipoidreaktion dieses und der genannten Gewebe besteht, auch wenn man stärkere Reize auf ihn ausübt, wie Resektion, Mißhandlung. Diese Tatsachen beweisen, daß in Geweben und Organen mit betontem lipo-lipoidem Stoffwechsel, auf auch sehr schwache Reize eine oft zahlreiche Bildung von *Ciaccios* Lipoidzellen folgt. Wahrscheinlich hängt dies von einem dauernden intermediären Stoffwechsel des Fettes in den Bindegewebselementen ab, der in Beziehung steht mit dem Stoffwechsel des Gewebes, ähnlich wie *Ciaccio*²⁵⁾ für die Elemente des Reticulums der hämopoetischen

Organe annimmt, ein Stoffwechsel, der besonders deutlich wird, wenn aus irgendwelcher Ursache das Fett aufgehalten und aufgespeichert wird, das in normalen Zuständen den spezifischen Zellen des Organs abgeliefert wird.

Wenn wir uns aber an die Tatsachen festhalten, glaube ich, eine enge Analogie feststellen zu können, zwischen dem, was ich eben gesagt, und dem, was im Hoden vorgeht.

Die behauptete Hyperplasie der Leydig-Zellen, wie von verschiedenen Seiten bemerkt wird, und worauf ich in einer vorhergehenden Arbeit (l. c.) näher eingegangen bin, besteht nicht oder ist wenigstens sehr gering und vollständig vorübergehend. Es wuchern dagegen die verschiedensten Elemente des Bindegewebes des Hodens und verwandeln sich in den Leydig-Zellen ähnliche Elemente. Dasselbe kann auch im Nebenhoden vorkommen.

Es handelt sich also um eine starke Lipoidreaktion des Bindegewebes, die die Konnectivalreaktion verdeckt, und diese deshalb verschieden erscheinen läßt von der, die man in einem anderen parenchymatösen Organ hat.

Dies wird bestätigt durch die Tatsache, daß nach völliger Vernichtung der Tubuli das Ganze zu einer fibrösen Masse wird, da das Organ oder ein Teil von ihm aufhört zu bestehen und mit ihm seine speziellen metabolischen Eigenschaften, und es fehlt so die wichtigste Bedingung für die Bildung und Existenz der Lipoidzellen.

Nach alledem glaube ich, daß man im pathologischen Hoden im allgemeinen zwei Arten von Elementen mit Lipoidmetabolismus unterscheiden muß:

1. Die Leydigschen Zellen.
2. Die Ciaccioschen Lipoidinterstitialzellen, unter denen man Elemente von verschiedenem Ursprung versteht und mit vorübergehendem lipoploidem Metabolismus, der mit abnormen Reizen in Beziehung steht. Unter diesen kann man einige durch ihre morphologischen und histiochemischen Eigenschaften von den Leydigschen Zellen unterscheiden, während bei anderen dies nicht möglich ist; und so sieht Ciaccio die Leydigschen Zellen als einen speziellen Fall von Lipoidinterstitialzellen an, auf die auch andere ähnliche Elemente zurückzuführen sind, denen man, wie ich schon gesagt habe, in verschiedenen Organen begegnen kann (Prostata, Mamma, Uterus gravidus und hämopoetische Organe).

Dieses Fehlen von scharfen Unterscheidungsmerkmalen erklärt auch die Unentschlossenheit Kyrles in der Deutung der Lipoidzellen, die er im Nebenhoden gefunden hat, als Leydig-Zellen oder nicht.

Vielleicht könnte man mit systematischen Untersuchungen Unterschiede feststellen, die heute nur voneinigen Untersuchern und nur vorüber-

gehend erwähnt werden, ohne daß diese eine Unterscheidung zwischen echten Leydigschen Zellen und ihnen ähnlichen Zellen versuchten.

So hat *Uffreduzzi*²⁶⁾ im kryptorchischen Hoden nicht die charakteristischen, von der Osmiumsäure und nach *Ciaccio* gefärbten Granula gefunden. *Jaffè*²⁷⁾ bemerkt den Unterschied zwischen Interstitialzellen des normalen und denen des an Pädatrophie erkrankten Kindes. — Die ersteren sind spärlich vorhanden und enthalten wenig Fett, die letzteren sind zahlreich und enthalten so viel Fett, daß sie vollkommen davon ausgestopft sind.

*Lubarsch*²⁸⁾ erörtert diese Befunde und, auf die Tatsache gestützt, daß die von *Jaffè* bei den pädatrophischen Kindern beschriebenen Zellen regelmäßig auch Hämosiderin enthalten, hält er sie nicht für Zwischenzellen, sondern für gewöhnliche Bindegewebszellen, die dem Makrophagensystem zuzuschreiben sind.

Zusammenfassend können die Lipoidinterstitialzellen einen einzigen Stoffwechselltypus bilden, wenn wir ihre Morphologie und ihren Stoffwechsel berücksichtigen, und nur der Dauer des letzteren wegen können wir sie in permanente und akzidentelle trennen. Unter die erste Art gehören die Leydigschen Zellen, die sich spezialisiert haben, was ihren Lipoidstoffwechsel schon von der Embryonalzeit her anbetrifft; zu der zweiten Kategorie gehören die Ciaccioschen Zellen, die meist von histiocytären Elementen stammen, die in pathologischen oder speziellen physiologischen Zuständen einen lipo-lipoiden Stoffwechsel annehmen. Nachdem dieser Punkt festgestellt ist, versteht man leicht, welche Deutung man den Ansichten der Forscher, die mir vorausgegangen sind, geben muß, was die Zwischenzellen des Hodens und was besonders die „Isolierung und Proliferation der Pubertätsdrüse“ (*Steinach-Lipschütz*) anbetrifft: In diesem Falle muß die große Produktion von Zwischenzellen mit lipo-lipoidem Stoffwechsel als die Folge der Umwandlung der mesenchymalen Elemente angesehen werden, die nicht als Leydigsche Zellen betrachtet werden können.

Andererseits müssen wir der Konstanz, mit der diese bei allen Tieren vorhanden sind, und ihres strengspeziellen Stoffwechsels wegen, an eine spezielle Funktion von ihnen denken, die jedoch noch definiert werden muß, und die nicht durch den genannten Isolierungsversuch erklärt werden kann.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Steinach* und *Kammerer*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **46**. — ²⁾ *Stieve*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **45**; Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **23**. — ³⁾ *Ancl* und *Bouin*, Arch. de zool. exp. et gén. 1904. — ⁴⁾ *Whitehead*, Anat. record **2** u. **3**. — ⁵⁾ *Regaud* und *Policard*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **53**. — ⁶⁾ *Nielsen*, Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. **17**. — ⁷⁾ *Mazzetti*, Anat. Anz. **38**. — ⁸⁾ *Steinach* und *Lichtenstern*, Münch. med. Wochenschr. 1918. — ⁹⁾ *Gamna*, Arch. per le scienze med. **37**, Nr. 18. —

- ¹⁰⁾ *Battaglia*, Le cellule interstiziali del testicolo in condizioni sperimentali. Im Druck befindlich bei *Haematologica*. — ¹¹⁾ *Kyrle*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. — ¹²⁾ *Ciaccio*, Arch. f. Zellforsch. **5**. — ¹³⁾ *Sechi*, Riv. di biol. **5**. 1923. — ¹⁴⁾ *Steinach*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **46**. — ¹⁵⁾ *Maximow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **26**. — ¹⁶⁾ *Simmonds*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **201**. — ¹⁷⁾ *Ferrata*, Le Emopatie. Vol. I. Soc. Edit. Libr. Milano 1918. — ¹⁸⁾ *Ciaccio*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **20**. — ¹⁹⁾ *Marchand*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**. — ²⁰⁾ *Brugnatelli*, Folia gynaecol. **15**. — ²¹⁾ *Pennisi*, Trapianti di tessuto adiposo a scopo chirurgico. Roma 1920. — ²²⁾ *Doinikow*, Hystologie und histologische Arbeiten. Bd. 4. — ²³⁾ *Biondi*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **19**; und Folia neuro-biol., Sommer-Ergänzungsheft 1913. — ²⁴⁾ *Rachmanow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**. — ²⁵⁾ *Ciaccio*, Mitteilung an die Società per il progresso delle Scienze Napoli 1924. — ²⁶⁾ *Uffreduzzi*, R. Accademia di Medicina di Torino 1910. — ²⁷⁾ *Jaffè*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1921. — ²⁸⁾ *Lubarsch*, Ibidem.
-