

(Aus dem Veterinär-Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. K. Nieberle].)

Beitrag zur Frage der „Zwischenzellentumoren“ bei Tieren.

Von

Privatdozent Dr. G. Pallaske,
Assistent am Institut.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Mai 1931.)

Die Berücksichtigung der Hodenzwischenzellen bei der Unterscheidung von Hodengeschwülsten ist heute ein selbstverständliches Forderung. Es fehlt auch im Schrifttum nicht an Hinweisen, welche die Zwischenzellen zum Ausgangspunkt von geschwulstartigen Bildungen im Hoden machen. Bekanntlich erwähnt *Waldeyer* bereits im Jahre 1872, daß Geschwülste im menschlichen Hoden, die er „plexiforme Angiosarkome“ nannte, von den interstitiellen Hodenzellen, die er als Perithelien bezeichnete, ausgehen könnten. Später ist *Hansemann* mit größerem Nachdruck für das Vorkommen von bösartigen Zwischenzellengewächsen eingetreten, die wegen ihres charakteristischen histologischen Verhaltens mit anderen Geschwülsten nicht verwechselt werden könnten. *Dürk* fand in mehreren atrophischen menschlichen Hoden eine derartige Wucherung von Zwischenzellen, daß das eigentliche Hodengewebe fast völlig zugrunde gegangen war. Er spricht sich auf Grund dieser Beobachtung dahin aus, daß manche sarkomatöse Geschwülste des Hodens sich aus den Zwischenzellen entwickeln können. Die erste klare Deutung von gewissen Hodengeschwülsten beim Menschen als Zwischenzellengewächse verdanken wir *Kaufmann*, der in den Jahren 1907 und 1908 3 Fälle von Hodengeschwülsten beim Menschen untersuchte, deren Zellen er nach ihrem morphologischen Charakter einwandfrei von den Zwischenzellen ableitete. Bei unseren Tieren sind Hinweise über einwandfreie Geschwulstbildungen im Hoden aus Zwischenzellen noch spärlicher als beim Menschen. *Mayr* fand bei seinen histologischen Studien von retinierten Hoden beim Pferde (1901) in einigen Fällen eine starke Vermehrung der Zwischenzellen, die bei einem in der freien Bauchhöhle gelegenen Hoden so stark war, daß außer Zwischenzellen fast nichts anderes zu sehen war und legte sich daher die Frage vor, ob die Zwischenzellen nicht vielleicht bei den

Hodengewächsen irgendwelche Rolle spielen. Bei einem Hodengewächs eines Pferdes neigt *Künnemann* zur Bezeichnung Zwischenzellengeschwulst, entschließt sich aber nicht zu einer klaren Deutung. In einer gründlichen Studie über „Zwischenzellentumoren im Hoden beim Hunde“ in Virchows Archiv Bd. 240 unterwirft *A. Kunze* die bekanntlich bei älteren Hunden häufig im Hoden zu findenden knotigen Wucherungen von Zwischenzellen einer kritischen Würdigung und faßt sie als autochthone Geschwülste des Hodens, als Zwischenzellengewächse, entsprechend den beim Menschen bekannt gewordenen, auf.

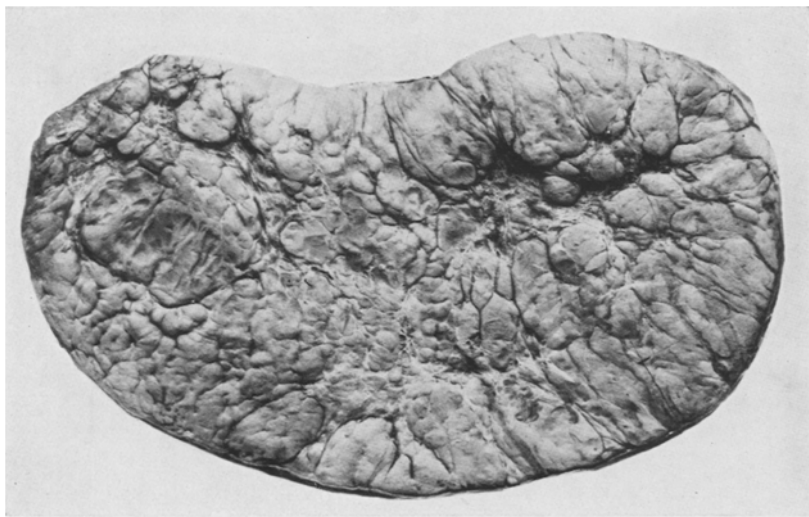


Abb. 1. Schnittfläche eines Hodens, die den durch die Zwischenzellenwucherung bedingten feldrigen Bau zeigt.

Ehe auf die Frage jener so häufig bei alten Hunden festzustellenden knotigen Zwischenzellenwucherungen eingegangen wird, sei ein kürzlich beobachteter Fall von Hodengeschwulst beim Pferd, den wir nach reichlicher Überlegung und vergleichenden Studien als (bösartiges) Zwischenzellengewächs ansprachen, als kurze Mitteilung vorausgeschickt.

Die beiden Hoden stammen von einem etwa 6 Jahre alten Hengst, der klinisch außer einer starken Vergrößerung der Hoden Lahmheit zeigte. Leider wurden zur Untersuchung nur die ausgeschälten Hoden ohne die benachbarten Lymphknoten zugesandt. Metastasen sollen nach der kurzen Sektionsmitteilung des Einsenders nicht vorhanden gewesen sein.

Makroskopische Betrachtung.

Linker Hoden am stärksten vergrößert, 31 cm lang, 17 cm breit, 8 kg schwer, der kleinere rechte Hoden nur 2 kg. Konsistenz beider Hoden eher mäßig derb als weich. Schnittfläche beider Hoden gleichartig (Abb. 1). Sie springt beim Durch-

schneiden deutlich hervor, indem sich die etwas verdickte Tunica albuginea zurückzieht. Schnittfläche durch unregelmäßig durch den Hoden durchziehende Scheidewände deutlich gefeldert. Die verschieden großen, dadurch abgegrenzten Felder leicht hervorspringend und zum Teil durch feine Septen noch weiter geteilt. Farbe der Felder im allgemeinen graugelblich, oft mit einem Stich ins Bräunliche. Beim genauen Absuchen der Schnittfläche hier und da außer den erhabenen Lappchen und den eingezogenen Septen kleine, mehr graue und mehr matte Bezirke sichtbar. Cystöse Bildungen und Erweichungsherde fehlen.

Mikroskopische Betrachtung.

In beiden Hoden das Hodenparenchym bis auf geringe, jenen makroskopisch mehr grau und markig erscheinenden Bezirken entsprechende Reste durch ein zellreiches von fibrösen Fasern in unregelmäßige Inseln abgeteiltes Geschwulstgewebe

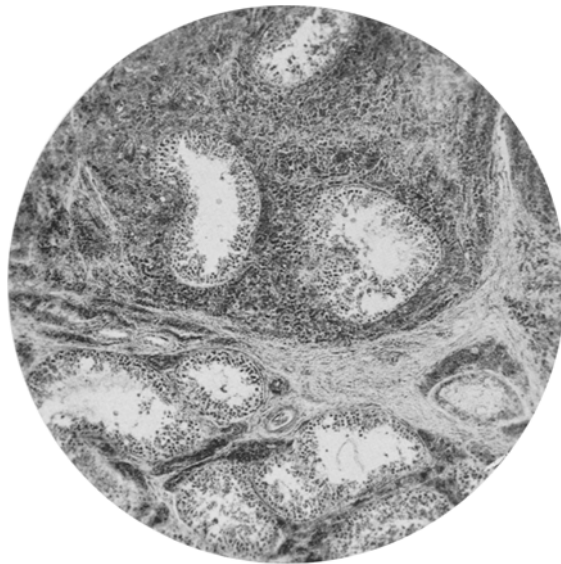


Abb. 2. Oben Beginn der Zwischenzellengeschwulst in Gestalt breiter, ausschließlich intertubulär wuchernder Zwischenzellenzüge. Unten Hodenkanälchenbezirke ohne auffällige Vermehrung der Zwischenzellen. Obj. AA, Proj. Ok. 2.

ersetzt. Bei Musterung von Schnitten aus verschiedenen Bezirken finden sich Querschnitte von gut erhaltenen Hodenkanälchen mit deutlichen mehrzeiligen Epithelien. Samenbildung fehlt jedoch. Membrana propria mäßig verdickt. Zwischengewebe leicht vermehrt, die Zwischenzellen zu Haufen an den Winkeln der Kanälchen umgeben aber auch als mehr oder weniger enge, an die Membrana propria sich anschmiegende schmale Kappen mit spitzen Ausläufern die meisten Tubuli. Sie besitzen meist vieleckige Gestalt und sind protoplasmareich; die verhältnismäßig chromatinarmen Kerne liegen oft exzentrisch. Das Protoplasma färbt sich etwas kräftiger mit Eosin als das der übrigen Zellen und enthält in einem großen Teil der Zellen ein feinkörniges, gelbbraunliches, eisen negatives, bei Scharlachrotfärbung gelbbraun bleibendes Pigment.

An anderen Stellen findet man atrophische Kanälchen mit gut erhaltener Membrana propria, aber nur 1–2 Samenzellenreihen, die noch einigermaßen erhalten oder vakuolär degeneriert oder nekrotisch sein können, eingebettet in

breite, die atrophischen Kanälchen allseitig umschließende Zellzüge (Abb. 2). Diese interstitiell gewucherten Zellzüge bestehen in überwiegender Mehrzahl aus protoplasmareichen, vieleckigen, oft ein bräunliches Pigment enthaltenden Zellen, deren Kern oft am Rand gelagert ist und vereinzelt aus Zellen mit größeren und chromatinärmeren Kernen, die hier und da Mitosen zeigen können. Vergleicht man die Zellen dieser schon mächtig gewucherten Zellager mit den Zwischenzellen der erstgenannten Präparate, in denen die Hodenkanälchen fast noch unverändert erscheinen, so ist ihre morphologische Übereinstimmung mit diesen unverkennbar. Zellwucherung nur zwischen den Kanälchen vorhanden, nirgends eine Beteiligung der Samenzellen an der Zellwucherung erkennbar. Ebenfalls von einem Einbruch der interstitiell wuchernden Zellen in Tubuli nichts zu sehen. Die Tubuli verschwinden anscheinend allmählich druckatrophisch unter einem Erhaltenbleiben der Membrana propria bis zuletzt.

Von diesen Bildern führen verschiedengradige Übergänge von mächtigen Zellagern mit eingeschlossenen kleinen rundlichen, von undeutlicher hyaliner Membran umgebenen Aussparungen (hochgradig atrophische Tubuli) zu Bildern, denen wir bei histologischen Stichproben aus dem Geschwulstgewebe am meisten begegnen, in denen nur ein zahlreiches, in vieleckige Inseln abgeteiltes Geschwulstgewebe ohne jedes Hodenparenchym vorliegt. Die Geschwulstzellen liegen hier dicht an dicht, sind zum Teil polyedrisch, protoplasmareich, pigmenthaltig, besitzen oft exzentrisch gelegene, runde oder spindelige Kerne oder zum anderen Teil große, meist runde, chromatinarme, unreife Kerne mit reichlichen Mitosen. Die genannten Zellformen sind bunt miteinander gemischt und stellen ein oft deutlich sich kennzeichnendes Zellsynectium dar. Das ganze Geschwulstgewebe hat große Ähnlichkeit mit einem vielgestaltigzelligen Sarkom. Da Hodenkanälchen hier nirgends mehr sichtbar sind, so läßt sich über die Frage, ob die interstitiellen Zellwucherungen auch schließlich in die Kanälchen eingebrochen sind, nichts Sicheres aussagen.

Zusammenfassung.

In der Frage der Deutung der Herkunft der die Hodengeschwulst bildenden Zellen sind 2 Feststellungen von ausschlaggebendem Wert. Einmal der morphologisch erfaßbare Charakter der geschwulstmäßig wuchernden Zellen und zum anderen ihre Lagebeziehung zu dem eigentlichen Hodenparenchym, den Hodenkanälchen, die in diesem Falle glücklicherweise sich an einzelnen Stellen noch klar darbieten. Was den morphologischen Charakter der Geschwulstzellen anlangt, so hat das histologische Studium zahlreicher Präparate aus den verschiedensten Stellen des Gewächses in ihnen immer wieder den Typ der Zwischenzellen ergeben. Es ist hier nicht nötig alle die oben beschriebenen Eigenschaften der Zellen zu wiederholen: es genügt darauf hinzuweisen, daß sie auch durchaus übereinstimmen mit den Zwischenzellen, die wir in 2 Fällen stark gewuchert in kryptorchischen Pferdehoden fanden. Besonders kennzeichnend ist ja auch das Pigment, wenn es auch mit Scharlachrot und Sudan nur braunrot und nicht leuchtendrot gefärbt wird.

Trotz der weitgehenden Wahrung des Types von Zwischenzellen der offensichtlich geschwulstmäßig wuchernden Zellen würde eine Unsicherheit in der Deutung ihrer Herkunft bestehen bleiben, wenn nicht, wie hier, an einzelnen Stellen des Hodengewächses Anfangs- und Übergangsstadien vorhanden wären. Hier lösen Bezirke mit Querschnitten gut

erhaltener Hodenkanälchen und sie typisch sichelförmig umgebenden Zellreihen von charakteristischen Zwischenzellen Teile ab, in denen atrophische Hodenkanälchen, aber mit langer Zeit sich haltender Membrana propria, eingebettet in breite, allseitig die atrophierenden Tubuli umschließende Zellzüge vom Charakter der Zwischenzellen liegen. In einem Stadium weiter finden sich hier und da nur noch eben erkennbare Reste einer Membrana propria mitten in einer nur noch als Geschwulst erscheinenden Zellmasse. Die ersteren Stellen lassen unschwer erkennen, daß die Zellwucherung vom Zwischengewebe ausgeht und daß an ihr nur dieses und nicht die Kanälchenepithelien beteiligt sind. Diese werden nur passiv, und wie es scheint in Form einer einfachen Druckatrophie in den Prozeß hineinbezogen. Ein Einbruch in die Tubuli konnte jedenfalls nicht einwandfrei beobachtet werden.

Wenn man sich kurz diese Tatsache vergegenwärtigt, so können kaum Zweifel bestehen, daß die gewucherten Zellen Zwischenhodenzellen sind, bzw. daß sie von ihnen ihren Ausgang nehmen und weiterhin auch darüber nicht, daß die Zellwucherung, hier mit starker Vergrößerung des Hodens und Vernichtung des Hodenparenchyms einhergehend, echten Geschwulstcharakter besitzt. Der Fall, der hier beim Pferd beobachtet wurde, entspricht weitgehend besonders den von *Kaufmann* beim Menschen veröffentlichten Fällen, für die er die treffende Bezeichnung „Zwischenzellentumor“ erstmalig verwendet.

Die Frage, ob diese Gewächse bösartig sind, läßt *Kaufmann* zunächst offen, da er aus seinen Fällen nicht ersehen konnte, ob Tubuli auch wirklich zerstört wurden. Denn wo Inseln von Hodengewebe noch bestanden, lag in seinen Fällen gerade keine Zwischenzellenwucherung vor. Anders liegen die Verhältnisse hier bei dem Zwischenzellengewächs des Pferdes. Die hier noch vorhandenen Inseln vom Hodengewebe zeigen, wie schon betont, eindeutig den Untergang von Hodenkanälchen durch die interstitielle Zellwucherung. Damit besitzt die Zwischenhodenzellwucherung jedoch einen gewissen bösartigen Charakter, von dessen Vorhandensein wir durch die weitere Beobachtung bestärkt wurden, daß an den Stellen, wo der Untergang der Kanälchen vollständig war und sich nur eine Zellwucherung fand, die Zellen eine auffällige Vielgestaltigkeit und auch auffällig viele Kernteilungsfiguren zeigten. Die Zellen verloren hier vielfach den Charakter der Zwischenzellen, machten einen unreifen Eindruck und ähnelten durchaus Sarkomzellen. Die Bösartigkeit ist aber nicht so weit gegangen, daß die Tunica albuginea durchbrochen worden wäre oder daß, so weit die Mitteilung des Einsenders als vollständig angesehen werden kann, eine Metastasierung stattgehabt hätte. Die benachbarten Lymphknoten lagen leider nicht zur Untersuchung vor.

Zur Frage der Entstehungsweise läßt sich nichts Entscheidendes sagen. Sicher ist nach dem Vorbericht so viel, daß sich die Geschwulst auf dem Boden früher funktionierender Hoden entwickelt hat, denn der

Hengst ist früher mit Erfolg zur Zucht verwandt worden und die dem Besitzer auffallende starke Entwicklung der Hoden hat sich erst in letzter Zeit eingestellt. Eine Störung der Entfaltung der Kanälchen in der Entwicklungszeit, wodurch die Zwischenzellen vielleicht ein Übergewicht erlangt hätten und vielleicht durch irgendeinen Wachstumsreiz, z. B. in der Reifezeit, zu geschwulstartiger Wucherung angeregt worden wären, wie es *Kaufmann* für die von ihm beobachteten Zwischenzellentumoren beim Menschen annimmt, scheint deshalb als Ursache für die geschwulstmäßige Wucherung in diesem Falle beim Pferde kaum in Frage zu kommen.

Die sog. Zwischenzellengeschwülste des Hundes.

Das erwähnte Zwischenzellengewächs des Pferdes regte zu weiteren Untersuchungen der, wie eingangs erwähnt, nicht selten zu findenden gewächsartigen Zwischenzellenwucherungen in den Hoden älterer Hunde an. Sie erfuhren eine erste gründliche Bearbeitung durch *A. Kunze*¹. Sie kommen nach ihm nur bei älteren Hunden vor, eine Feststellung, die unsere Beobachtungen (s. Tab.) nur bestätigen können. Als unterste Grenze ergab sich nach unseren Untersuchungen etwa das 6. Lebensjahr. Bei 107 innerhalb etwa eines halben Jahres seziierten Hunden verschiedenen Alters, von denen sämtlich auf Wunsch des Besitzers ohne besondere

Alter der Tiere in Jahren	Zahl der Tiere	Zahl der Fälle mit Hodengewächse und zwar		Knotige Hyperplasien und zwar	
		sog. Zwischenzellen-geschwülste	andere Gewächse	Anzahl der Fälle überhaupt	knotige Hyperplasien u. sog. Zwischenzellengewächse
$\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$	5	—	—	—	—
2	2	—	—	—	—
3	3	—	—	—	—
4	2	—	—	—	—
7	5	—	—	—	—
6	3	1	—	2	1
5	5	1	—	5	1
8	18	5	2	12	4
9	11	2	—	7	2
10	16	7	—	10	5
11	9	5	—	8	5
12	8	—	2	7	—
13	7	5	1	7	5
14	3	2	—	3	2
15	4	1	—	4	1
16	3	2	—	3	2
17	1	—	1	1	—
20	2	—	1	2	—
	107	31	7	71	28

¹ *Kunze, A.: Virchows Arch. 240 (1923).*

Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben, getötet worden waren, fanden sich in 31 Fällen diese sog. Zwischenzellengewächse und in 7 Fällen solche anderer Art.

Diese Zahlen beleuchten einmal die Häufigkeit des Vorhandenseins dieser Bildungen bei älteren Hunden überhaupt und zum anderen auch die Häufigkeit von gewächsartigen Bildungen der fraglichen Art in den Hoden älterer Hunde gegenüber anderen Hodengeschwülsten (Carcinom, Sarkom, sog. großzellige Tumoren).

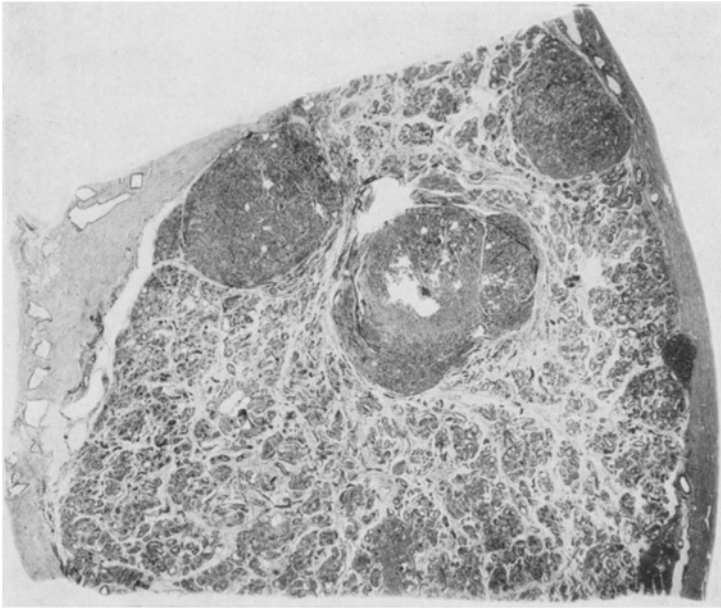


Abb. 3. Übersichtsbild eines histologischen Schnittes eines größeren Teiles einer Hodenschnittfläche, vor allem das multiple Auftreten zeigend. Planar (Lupe) 70 mm.

Was das anatomische Bild, makro- wie mikroskopisch anlangt, so stimmen meine Befunde mit den von *A. Kunze* in 13 Fällen erhobenen, die einzeln und ausführlich in der genannten Arbeit behandelt wurden, mehr oder weniger völlig überein. Es genügt daher eine zusammenfassende Darstellung meiner Befunde.

Es handelt sich nach unseren Beobachtungen *makroskopisch* um meist runde, verschieden große — hanfkorn-, linsen-, erbsen- bis kirschgroße, aber auch submiliare —, auf der Schnittfläche meist etwas gelblich erscheinende, markige, mitunter auch mehr speckige Herde, die einzeln oder zu mehreren in einem, auch in beiden Hoden liegen und die subalbuginealen Schichten bevorzugen (Abb. 3). Hier besitzen sie vielfach statt einer rundlichen eine platte Gestalt, wölben mitunter die Albuginea etwas buckelig hervor und schimmern auch durch sie hindurch. Doch entdeckt man sie andererseits erst vielfach auf dem Querschnitt. Die größeren Knoten springen auf der Schnittfläche deutlich über diese hervor; die größten

nehmen bisweilen die Hälfte des ganzen Hodens ein und zeigen vielfach Zerfallserscheinungen. Auf der Schnittfläche erscheinen die Gebilde auch meist deutlich abgesetzt von dem übrigen Hodengewebe, das statt einer grauweißen nicht selten eine mehr graubraune Farbe besitzt. An den Hoden als Ganzes fällt nur in seltenen Fällen eine deutliche Verkleinerung auf.

Der *histologische* Befund rechtfertigt voll und ganz die Ansicht von A. Kunze, daß diese gewächsähnlichen Gebilde aus gewucherten Zwischenzellen bestehen. Dafür spricht nicht nur der Zellcharakter mit seinem steten, mit den gebräuchlichen Fettfarbstoffen leicht darstellbaren fein und großtropfigen Lipoidgehalt — bei Hämatoxylin-Eosinfärbung erscheinen diese knotigen Wucherungen infolgedessen oft wie Schaumzellenansammlungen —, beweisende Zeugen sind vor allem die bei einem größeren Material mühelos zu findenden Anfänge in Gestalt submiliärer Herdchen und auch vielfach die peripheren Teile schon umfangreicherer Wucherungen. Bedarf es nach unseren Beobachtungen keiner weiteren überzeugenden Ausführungen, daß die die knotigen Wucherungen zusammensetzende Zellen Zwischenhodenzellen sind, so muß rücksichtlich späterer Aussagen über den Charakter dieser Bildungen, auf deren Entwicklung, wie sie ein reiches Schnittmaterial wenigstens morphologisch erscheinen läßt, sowie auf die morphologisch erfaßbaren Beziehungen zur Umgebung, sowie auf das Bild des übrigen Hodengewebes überhaupt noch kurz eingegangen werden.

Was zunächst das letztere anlangt, so zeigen Schnitte von verschiedenen Stellen des Hodengewebes von Hoden mit diesen Wucherungen nur in seltenen Fällen Kanälchen mit einwandfreier Spermio cytose, am ehesten noch solche Hoden, die nur eine einzige und kleinere Zwischenzellenwucherung enthalten. Sonst findet sich mitunter das Bild eines „ruhenden“ Hodens ohne Spermien, aber mit gut erhaltenen Kanälchen und mehreren Zellreihen bis zu den Prä spermatiden. Am häufigsten jedoch zeigen die Kanälchen solcher Hoden einen deutlich atrophischen Charakter. Dann besitzen sie außer einer etwas verdickten und vielleicht auch hyalinen Propria meist nur 1–2 Zellreihen. Es fanden sich in meinem Material auch sehr viele Hoden darunter, bei denen von den samenbildenden Epithelien nur noch die Sertolizellen eben zu erkennen waren und lumenwärts liegende Zellen nur noch eine nekrotische Masse darstellten. Jedoch sind die Veränderungen in den Kanälchen eines Hodens nicht gleichmäßig stark ausgebildet. Es ist keine Seltenheit, daß bei sonst deutliche Atrophie aufweisenden Tubulis in einzelnen noch Reste von Spermien und auch Versuche von Spermienbildung zu sehen sind. Vergleichende Untersuchungen von Hoden älterer Hunde ohne diese hier in Frage stehenden knotigen Wucherungen liefern ganz ähnliche Bilder. Häufig zeigen sie das Bild eines ruhenden Hodens oder Kanälchen mit 2–3 Zellreihen. Seltener fand sich in Hoden älterer Hunde ohne diese Zwischenzellenwucherungen eine ausgesprochene Atrophie der Kanälchen mit weitgehendem Untergang der Samene pithelien. Lipoidreiche Zwischenzellen sind in den Hoden mit und ohne knotige Zwischenzellenwucherungen immer deutlich in 1–2–3 Zellreihen, besonders an den Winkelstellen der Kanälchen vorhanden. Gegenüber Vergleichsmaterial jüngerer Hunde scheinen sie, wenn auch nur in geringem Maße, nicht „relativ“, sondern absolut vermehrt zu sein. Eine gewisse Zunahme gegenüber Hoden jüngerer Hunde läßt auch vielfach das Zwischengewebe erkennen.

Wie bieten sich nun die eigentlichen Veränderungen in ihrer unmittelbaren Umgebung dar? Größte Aufmerksamkeit beanspruchen hier die submiliären und noch kleineren, erst histologisch auffallenden Herde. Während die Zwischenzellen im übrigen Hoden wohl deutlich erkennbare, aber schmale, kappenartig sich anschmiegende Züge um die Tubuli bilden, ist in jenen ersten Anfängen zunächst in den sog. Winkelstellen eine Zunahme der Zwischenzellen zu mehreren Zellreihen zu sehen, die einen Schritt weiter, sich bald strangartig zwischen die Kanälchen schieben

und sich mit benachbarten ähnlichen Zwischenzellenvermehrungen verbinden. Auf diese Weise werden 4–5 Kanälchen von breiten Straßen von Zwischenzellen umschlossen und heben sich dieser Ungewöhnlichkeit wegen deutlich vom übrigen Hodengewebe ab. Vom morphologischen Standpunkte aus zeigen die Kanälchen in diesen ersten Anfängen gegenüber den übrigen Kanälchen des Hodens meist keine besondere Abweichungen, diese treten aber bald mit der Breitenzunahme der Zwischenzellenstraßen im Vergleich zu außerhalb der Veränderungen gelegenen deutlich in Gestalt stark atrophischer Erscheinungen unter Verminderung zunächst der ursprünglich vorhandenen Kanälchenepithelien, Schrumpfung der



Abb. 4. Links unten Übergang zu solider Beschaffenheit der Zwischenzellenwucherung unter Einschuß stark atrophischer Kanälchen. Links oben fingerartiges Fortschreiten an der Peripherie. Obj. AA, Proj. Ok. 2.

Kanälchen mit einer lange Zeit sich erhaltenen Propria und schließlich gänzlichem Verschwinden der Kanälchenreste zutage. Indem mit dem Untergang der Kanälchen die Zwischenzellenstränge eine solide Zellbildung darbieten, ist schon an der Peripherie eine fingerartig zwischen den Kanälchen sich breitmachende Zwischenzellenwucherung zu beobachten, ohne daß man auch hier den Eindruck hätte, daß die Kanälchen gegenüber denen des übrigen Hodens morphologische Unterschiede zeigten (Abb. 4). Diese werden auch hier erst wieder mit weiterer Verbreiterung der Zwischenzellenzüge deutlich sichtbar. In dieser Art wandelt sich schließlich ein Hodengewebsbezirk in eine solide geschwulstartige Zwischenzellenanhäufung um, deren Wachstum mit Erreichung einer gewissen Größe — nach unseren Beobachtungen von Erbsengröße an — zur Ruhe kommt, wobei die Zwischenzellen peripherisch keine fingerartigen Fortsätze mehr bilden und sich fibröse Kapselbildungen bemerkbar machen. Oft findet man Übergangsbilder mit Abschluß des Wachstums an dem einen, und noch fingerartigen Fortschreiten an dem anderen Pol. Kurz vermerkt sei nur noch von weiteren Einzelheiten der Lipoidreichtum, ferner der Reichtum an Capillaren, das Auftreten von Konglomerattumoren

— makroskopisch große Knoten —, das Entstehen von Pseudocysten durch hydro-pische und degenerative Veränderungen in größeren Knoten, das Fehlen von Einbrüchen in Kanälchen und das Respektieren der Tunica albuginea trotz des so häufigen Vorkommens subalbuginealer Knoten.

Zusammenfassung.

Führen die histologischen Befunde zu dem zweifelsfreien Ergebnis, daß die genannten Bildungen aus Zwischenzellen bestehen, so bieten sich Schwierigkeiten, wenn es gilt, die Frage nach ihrem Zustandekommen, also ihrer letzten Entstehungsursache klar zu beantworten. Was die formale Genese anlangt, so lassen die histologischen Bilder erkennen, daß aus kleinen strangartigen Zwischenzellenwucherungen schließlich größere und infolge offensichtlich sekundärer durch die Wucherung bedingter Atrophie der Kanälchen solide Bildungen entstehen. Die gewisse Selbständigkeit dieser Bildungen, die in einem gewissen expansiven Wachstum mit Parenchymuntergang zum Ausdruck kommt, läßt berechtigterweise zunächst den Gedanken an eine echte Geschwulstbildung aufkommen und hat auch zur Bezeichnung „Zwischenzellengewächsen“ durch *A. Kunze* geführt. Es kann aber sofort gegen den echten Geschwulstcharakter angeführt werden, daß das Wachstum dieser Bildungen doch sehr beschränkt ist, daß es in vielen Fällen mit Erbsengröße zur Ruhe kommt und daß Knoten über Kirschgröße nicht beobachtet werden. Weiterhin wirkt in der Deutung als echte Geschwulst die Tatsache des so häufigen gleichzeitigen Vorkommens dieser Bildungen in beiden Hoden und dann auch das multiple Auftreten befremdend, wenn man nicht als Erklärung primäre Multiplizität annehmen will. Diese Überlegungen wollen eingedenk des zweifellosen Geschwulstcharakters von Zwischenzellenwucherungen beim Menschen, die besonders *Kaufmann* mitteilt, und meines eingangs erwähnten Falles vom Pferd in der Frage des Geschwulstcharakters der hier zur Erörterung stehenden Bildungen beim Hund nicht recht befriedigen, und es wäre zu erwägen, ob nicht Überlegungen besonders in kausalgenetischer Richtung noch zu einer anderen Deutung führen könnten. Freilich wird bei der Beschäftigung mit der Entstehungsursache die große Streitfrage der Bedeutung der Zwischenzellen überhaupt berührt. Wenn sich auch die Mehrzahl der Autoren in der Ablehnung der Bedeutung der Zwischenzellen als „Pubertätsdrüse“ (*Steinach*) einig ist, und diese sie als trophisches Hilfsorgan charakterisiert, so gehen jedoch die Ansichten über die Ursachen von Zwischenzellenvermehrungen bzw. Zwischenzellenwucherungen, wie sie z. B. häufig bei Hodenatrophie, Kryptorchismus, Pseudohermaphroditismus, ektopischen Hoden, Eunuchoidismus beobachtet werden und auch solcher experimentell erzielter, vielfach auseinander. *Plato* sah regste Vermehrung der Zwischenzellen bei reger Samenbildung und prägte daher in erster Linie für die Zwischenzellen den Ausdruck „trophisches“

Organ, das besonders einen Fettbehälter darstellt und auf direktem Wege Stoffe an das Hodenparenchym für die Samenbildung abgibt. Nach *Koch*, der bei chronischen Allgemeinerkrankungen beim Menschen (Syphilis, Tuberkulose, Gonorrhöe, Podatoren, Lebercirrhosen) wegen der durch diese Krankheiten veranlaßten Allgemeinkachexie oft atrophische Vorgänge der Hoden mit nachfolgender Zwischenzellenvermehrung, und zwar besonders dort, wo Atrophie und Schrumpfung von Kanälchen am stärksten ist, beobachtete, soll der sinkende Gewebsdruck als Reiz für die Wucherung dienen. *Kyrle*, der Wucherungen der Zwischenzellen bei schweren Schädigungen des samenbildenden Epithels (Röntgenbestrahlung) sah, betrachtet den Vorgang als ausgleichende Zellvermehrung, die sich statt der Regeneration der geschädigten Hodenkanälchen einstellt. *Weichselbaum* vertritt die Ansicht, daß bei krankhaften Rückbildungsvorgängen an Hoden die Atrophie der Tubuli anfangs, ebenso wie bei der Altersatrophie, von Zwischenzellenvermehrung begleitet wird, durch die eine etwaige spätere Regeneration des Keimgewebes vorbereitet werden soll. Erst nach völligem Zugrundegehen aller Samenzellen bilden sich auch die Zwischenzellen m. o. w. zurück. *E. J. Kraus* spricht nach seinen experimentellen Untersuchungen bei Hoden von Katern, bei denen die Gesamtmenge des Hodenparenchyms durch Ausschneiden oder einseitige Kastration vermindert wurde, von einer kompensatorischen Hypertrophie oder Hyperplasie der zurückgebliebenen Zwischenzellen, die dazu dient, die Samenbildung anscheinend wieder in Gang zu bringen. *Simmonds* gewinnt aus seinen Versuchen an Ratten mit Bestrahlung den Eindruck, daß bei Untergang des Kanälchenepithels, dem für gewöhnlich die innere Sekretion zukommt, eine stellvertretende Vergrößerung der Zwischenzellen einsetzt. Regeneriert sich das Epithel und übernimmt es wieder die ursprüngliche Funktion, so atrophieren die Zwischenzellen gewissermaßen als überflüssige Gebilde. *Stieve* betrachtet Zwischenzellenwucherungen immer als „Ausdruck einer reparatorischen Organbestrebung“, die sich geltend macht, wenn Hoden in irgendeiner Weise geschädigt werden, da sie eben die für die Regeneration nötigen Nährstoffe zu liefern haben. *Berblinger* erkennt in der Zunahme der Zwischenzellen bei Halbkastraten und Resektion des Vas deferens eine Reaktion der eine funktionelle Einheit mit den Samenzellen bildenden Zwischenzellen auf die Rückbildung des samenbildenden Epithels, da das atrophische Hilfsorgan in erhöhtem Maße beansprucht wird. Auch *Simnitzky* sieht als Ursache der Zunahme der Zwischenzellen bei seinen Taubenversuchen, denen er das Vitamin-D entzog, was zu einem raschen Untergang von Hodenkanälchenepithelien führte, eine erhöhte resorptive Beanspruchung der Zwischenzellen an. *Berberich* und *Jaffé* lehnen die Ansicht *Kyrles* und somit auch anderer, in der Vermehrung der Zwischenzellen eine reparatorische Organbestrebung gegenüber der Atrophie von Kanälchen zu sehen, ab, da Vermehrung der

Zwischenzellen auch bei völlig normalen Kanälchen gefunden wird. Sie betonen trophische und resorptive Funktion und Wechselbeziehung zu anderen Drüsen des innersekretorischen Systems. *Sternberg* betont, daß bei atrophischen und ektopischen Hoden, wie auch bei Pseudohermaphroditen Zwischenzellenwucherungen zwar sehr häufig, jedoch nicht regelmäßig angetroffen werden. Ihre Vermehrung geschieht im Sinne ihrer Funktion als trophisches Organ für die Samenbildung und für die Regeneration geschädigter Kanälchen.

Fügen wir hier im Zusammenhang mit Funden von Zwischenzellenwucherungen beim Menschen und solchen experimenteller Ergebnisse Beobachtungen über das Verhalten der Zwischenzellen bei unseren Haustieren ein, so ist die m. o. w. bekannte Tatsache beachtlich, daß unter den Tieren die Eber an sich schon reichliche Zwischenzellenlager besitzen, und zwar am stärksten ausgeprägt bei älteren Ebern und jüngeren Ferkeln, wie wir uns öfter überzeugen konnten. Dann folgen in der Mächtigkeit der Ausbildung der Zwischenzellen Pferd und Katze. Weiterhin verdient hier die auffällige Entwicklung von Zwischenzellen, die wir fast regelmäßig, ähnlich den Verhältnissen beim Menschen, bei unseren Tieren bei retinierten Hoden finden, also z. B. beim Kryptorchismus beim Pferde (s. Mitteilung von *Mayr*), was wir in 2 kürzlich untersuchten kryptorechen Hoden von Pferden durchaus bestätigen konnten, ferner beim Hermaphroditismus und Pseudohermaphroditismus, so besonders beim Schwein, und bei ektopischen Hoden, z. B. bei der heterotopen Hodenentwicklung, wie sie *Nieberle* und *Sedlmeyer* beim Schwein sahen, hervorgehoben zu werden.

Aus diesen Angaben hebt sich das eine praktische Ergebnis zunächst heraus, daß die Zwischenzellen vermehrt zu finden sind, abgesehen von rasseneigentümlichen und auch physiologisch bedingten Schwankungen des Zwischenzellenreichtums bei unseren Tieren, wenn das samenbildende Parenchym des Hodens mangelhaft entwickelt oder zurückgebildet ist, bzw. verminderte Tätigkeit zeigt. Dieses offenbare Abhängigkeitsverhältnis der Zwischenzellenvermehrung von der Funktion des samenbildenden Epithels, spricht durchaus für enge funktionelle Beziehungen der Zwischenzellen zu letzterem, wenn wir sie auch zunächst noch nicht klar umschreiben können und führt einen immer und immer wieder zu der heute fast allseitig anerkannten Annahme von der trophischen Bedeutung der Zwischenzellen für das samenproduzierende Hodenparenchym. Ob die Ausdehnung dieses trophischen Organes aus Gründen vermehrter resorptiver Beanspruchung (*Berblinger*, *Simmnitzky*, *Berberich* und *Jaffé*) geschieht oder eine Ausgleicherscheinung, eine reparatorische Organbestrebung, den Versuch eine Reparation vorzubereiten oder einzuleiten, darstellt, läßt sich morphologisch nicht sicher entscheiden, wenn auch die Untersuchungsergebnisse von *Stieve*, *Kraus*, *Sternberg*, *Weichselbaum* für das Letztere sprechen.

Diese vorausgeschickten allgemeinen Erörterungen über Beobachtungen von Zwischenzellenvermehrungen führen uns zurück zu den sog. Zwischenzellengewächse des Hundes. Den Ausgangspunkt der Betrachtung über das Wesen dieser Bildungen bietet uns die Tatsache, daß diese Gebilde immer nur bei älteren Hunden gefunden werden, also in einem Lebensalter, indem, wie die histologischen Untersuchungen deutlich zeigten, die verschiedengradigsten atrophischen Veränderungen an dem spezifischen Hodenparenchym zu erkennen sind. Dabei brauchen die Rückbildungsvorgänge an den Hodenkanälchen, wie zahlreiche Schnitte zeigen, sich nicht immer mit schwersten Degenerationsbildern an den Kanälchen sichtbar zu machen. Eines ist aber zumindest immer zu beobachten, nämlich eine völlige Stockung der Samenbildung. Es scheint also wie in jenen vorhin kurz angeführten Beobachtungen von Zwischenzellenvermehrungen bei chronischen, zu allgemeiner Kachexie führenden Erkrankungen, ferner bei Krytorchismus, Hermaphroditismus, Pseudohermaphroditismus, Hodenektomie, Eunuchoidismus auch für diese eigentümlichen Zwischenzellenvermehrungen der Hoden älterer Hunde, die Minderwertigkeit des Hodenparenchyms den auslösenden Faktor darzustellen. Bei der heute geltenden Anschauung, wenn auch die letzte funktionelle Bedeutung der Zwischenzellen noch nicht klarsteht, daß die Zwischenzellen als trophisches Organ mit dem samenbildenden Hodenparenchym ein funktionell einheitliches Organ bilden, liegt nichts näher als der Gedanke, daß wir in diesen Wucherungen eine Ausgleicherscheinung, einen kompensatorischen Vorgang mit Neigung zum Wiederansatz, der für das alternde, nicht mehr funktionell vollwertige Hodenparenchym einspringt, vor uns haben. In der Auffassung dieser Bildungen als hyperplastischen Vorgang, als eine Art reparatorischer Organbestrebung wird uns ihr Wesen zumindest verständlicher als in der, daß es sich hier um echte Geschwulstbildung im Sinne *A. Kunzes* handele. Wie schon betont, spricht auch gegen den echten Geschwulstcharakter das häufig in beiden Hoden gleichzeitige Auftreten und die nicht seltene Multiplizität. Die zu gewisser Zeit der Entwicklung dieser Bildungen erscheinende Selbständigkeit in Form eines beschränkten expansiven Wachstums mit Untergang von Hodengewebe, kann allein diese Bildungen nicht zu echten Gewächsen erheben, da die vergleichende pathologische Anatomie bei kompensatorischen Überschußbildungen in anderen Organen mitunter ganz ähnliches vorweist. Es sei in diesem Zusammenhang an die in der pathologischen Anatomie jetzt als knotige Hyperplasien aufgefaßten, oft geschwulstartigen Wucherungen von Zellen mit weitgehendster Übereinstimmung mit dem Muttergewebe in verschiedenen alternden Organen von Mensch und Tier, in denen man eine regeneratorsche Reaktion auf alterndes, funktionell nicht mehr vollwertiges Gewebe sieht, erinnert. Die Tatsache, daß gerade alternde Hunde zur Bildung knotiger Hyper-

plasien in zahlreichen Organen (Leber, Milz, Nebennieren, Pankreas, Schilddrüse) ganz besonders neigen, ist bekannt und für denjenigen, der Gelegenheit zur Sektion eines großen Materials von Hunden besitzt, eine fast alltägliche Erfahrung. Sie beleuchtet diese Frage nach dem Wesen der hier in Rede stehenden knotigen Zwischenzellenvermehrungen noch ganz besonders in der Richtung, daß diese ihrem Wesen nach den knotigen Hyperplasien anderer Organe entsprechen. Unsere den ganzen Sektionsbefund berücksichtigenden Untersuchungen, deren Ergebnisse zusammengefaßt hinsichtlich des Vorhandenseins knotiger Hyperplasien in anderen Organen aus der beigegeführten Tabelle ersichtlich sind, wobei betont sei, daß nur als gesund getötete Hunde hierzu verwendet wurden, lassen deutlich das häufige Zusammentreffen — in 71 Fällen von knotigen Hyperplasien in ein oder mehreren Organen waren gleichzeitig 28mal knotige Zwischenzellenwucherungen vorhanden — dieser knotigen Zwischenzellenwucherungen mit knotigen Hyperplasien in anderen Organen erkennen.

Aus den Untersuchungen geht also hervor, daß die Zwischenhodenzellen auch bei unseren Tieren aus bestimmten Gründen wohl häufig Vermehrung und Wucherung zeigen, daß sie aber selten, entsprechend den Angaben vom Menschen, den Mutterboden für echte Geschwülste, sog. Zwischenzellenhodontumoren abgeben. Für die kürzlich bei einem Pferd gemachte Beobachtung von Zwischenzellenwucherung in Hoden, steht echter Geschwulstcharakter außer Zweifel und rechtfertigt diese Bezeichnung als „Zwischenhodenzellentumor“.

Das Wesen der so häufig bei alternden Hunden zu findenden knotigen Wucherungen von Zwischenzellen wird uns dagegen sehr dem Verständnis nähergebracht, wenn sie aus den angeführten Gründen nicht als Zwischenzellentumor im Sinne besonders von *A. Kunze*, sondern als knotige Hyperplasien, entsprechend der gleichzeitig in anderen Organen auftretenden Bildungen, aufgefaßt werden.

Für die sich nebenher aufdrängende bedeutsame Frage, ob sich bei dem vorliegend geübten Untersuchungsgang irgendwelche besonderen Beziehungen zu anderen Organen des endokrinen Systems herausfinden ließen, gaben die Untersuchungen vom anatomischen Standpunkt aus, obwohl sie die Mehrzahl der bekannten inkretorischen Drüsen berücksichtigten, keinen sicheren Hinweis. Am häufigsten wurden gleichzeitig knotige Hyperplasien in den Nebennieren beobachtet.

Über geschwulstartige Wucherungen von Zwischenzellen bei anderen Tieren haben wir zur Zeit keine Erfahrungen sammeln können.

Schrifttum.

Berberich, J. u. *R. Jaffé*: Frankf. Z. Path. **27**, 395 (1922). — *Berblinger*: Verh. dtsch. path. Ges. 18. Tagg, **1921**, 186. — *Dürk*: Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 130. — *Hansemann*: Virchows Arch. **142**, 538. — *Kaufmann*: Verh. dtsch. path. Ges. 11. Tagg, **1907**, 237 u. dtsch. med. Wschr. **1908**, 803. — *Koch*: Virchows Arch. **202**, 376. — *Kraus, E. J.*: Beitr. path. Anat. **81**, 323 (1928). — *Kunze, A.*: Virchows Arch. **240**, 144. — *Kyrle, J.*: Verh. dtsch. Path. Ges. 14. Tgg, **1910**, 240. — *Mayr*: 73. Versl. dtsch. Naturforsch. Hamburg 1901, Dtsch. tierärztl. Wschr. **101**, Nr 41, 414. — *Nieberle, K.*: Virchows Arch. **247**, 599. — *Plato*: Arch. mikrosk. Anat. **248** (1896). — *Sedlmeier, H.*: Münch. tierärztl. Wschr. **1928**, Nr 41. — *Simmonds, W. S.*: Verh. dtsch. path. Ges. 18. Tagg, **1921**, 201. — *Simnitzky*: Virchows Arch. **261**, 265. — *Sternberg*: Verh. dtsch. Path. Ges. 18. Tagg, **1921**, 197 u. Beitr. path. Anat. **69**, 262 (1921). — *Stieve*: Erg. Anat. **23** (1921). — *Waldeyer*: Virchows Arch. **55**, 67 (1872). — *Weichselbaum*: Verh. dtsch. path. Ges. 14. Tagg, **1910**, 234.
