

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. Rössle].)

Zwischenzelladenome des Hodens. Beobachtungen an Hunden und am Menschen.

Von

Dr. Herbert Braun,
Assistent am Institut.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Januar 1939.)

Zur Klärung von Einteilung und Histogenese der menschlichen Hodentumoren, die im ganzen ja verhältnismäßig selten sind, wurden, besonders in den letzten Jahren häufig Hodentumoren von Tieren, meist von Hunden zum Vergleich herangezogen. *Zuckerman* und *Mc.Keown* fanden bei 243 Hunden 35mal Hodentumoren, von denen sie 15 als Adenocarcinome, 17 als Seminome und 3 als Zwischenzelltumoren bezeichnen. *Innes*, *Harvey* und *Dawson* berichten über 25 Seminome bei Hunden. *Schlegel* über 8 Carcinome und 8 Sarkome an Hundehoden, *Ball* über 2 Zwischenzelltumoren bei Hunden. Nach diesen Angaben wären die Zwischenzelltumoren der Hoden bei Hunden fast ebenso selten als beim Menschen.

In den im Rahmen der Versuche über Behandlung von Hunden mit Sexualhormonen (*Rössle* und *Zahler*) untersuchten Hoden fanden sich sehr häufig Tumoren und zwar ausschließlich bei alten Hunden, d. h. bei solchen, deren Alter auf mindestens 12 Jahre geschätzt wurde. Das Material dieser Tumorhoden wurde uns von Herrn Prof. *Zahler* freundlichst überlassen. Von den 112 Hunden dieser ganzen Versuchsreihe waren 31 als alt zu bezeichnen. Von diesen hatten 12 = 38,7 % (makroskopisch erkennbare) Hodentumoren. 6 davon waren doppelseitig, 4 nur in dem vor der Behandlung operativ entfernten Hoden und 2 in dem nach Abschluß derselben gewonnenen Hoden. Es handelt sich dabei also um unabhängig von der Behandlung entstandene Tumoren, zumal sich bei den doppelseitigen keine Unterschiede des histologischen Aufbaues der vor- bzw. nach der Hormonbehandlung untersuchten Hodentumoren fanden. Für eine hormonale Wirksamkeit dieser Hodentumoren bestand dabei nie ein Anhaltspunkt. Da wir zu anderen Ergebnissen bezüglich der prozentualen Häufigkeit der Hodentumoren bei Hunden kamen, als die eingangs erwähnten Untersucher und wir auch Gelegenheit hatten, einen der sehr seltenen menschlichen Zwischenzelltumoren des Hodens zum Vergleich heranzuziehen, soll darüber im folgenden berichtet werden.

Makroskopisch waren die in den Hundehoden gefundenen tumorartigen Knoten hirsekorn- bis haselnußkern groß, gut abgegrenzt, öfter multipel, meist von gelblich-brauner Farbe (nach Formalinfixierung).

In 2 Fällen war der ganze Hoden von cystischen Hohlräumen mit Blutungen und von Knoten durchsetzt. Einmal fand sich neben einem kleinen Knoten eine glattwandige Cyste bei im übrigen unverändertem Hodenparenchym. Die Knoten saßen teils dicht unter Hodenkapsel, teils mitten im Hodengewebe, seltener in der Nähe des Rete testis. Fernmetastasen dieser Tumoren fanden sich bei der immer ausgeführten Herausnahme der Organe (allerdings meist ohne daß diese angeschnitten wurden), nie.

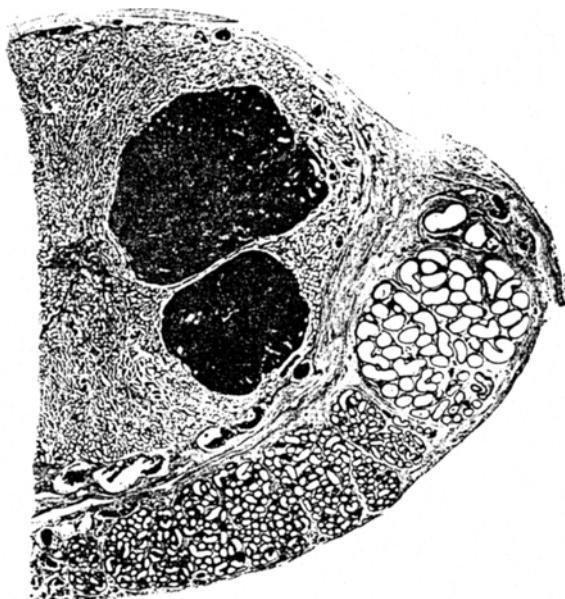


Abb. 1. Zwischenzelladenome im Hoden eines Hundes. (Lupenvergrößerung.)

Histologische Beschreibung (Paraffineinbettung, Hämalaun-Eosin-, Eisenhämatoxylin-, Weigerts Elastica- und Massonfärbung sowie meist, soweit Material vorhanden, auch Fettfärbung). Das Hodenparenchym war in allen Fällen deutlich atrophisch: von leichter Atrophie mit noch spärlicher Spermiogenese alle Übergänge bis zur stärksten Atrophie; Vermehrung der Zwischenzellen findet sich bei den meisten Fällen nicht, bei mehreren Fällen jedoch in stärkerem Grade. Die soliden Knoten sind mit Ausnahme von einem Fall scharf begrenzt (Abb. 1), manchmal mit einer Andeutung von bindegewebiger Kapsel. Das die Wucherungen umgebende Hodengewebe ist meist deutlich komprimiert, die Hodenkanälchen zusammengedrückt. Oft finden sich auch in den Knoten selbst Hodenkanälchen, deren Epithel meist noch gut erhalten ist. Die Elasticafärbung zeigt außerdem vielfach Reste von ganz atrophischen Hodenkanälchen mitten im Tumorknoten. Diese selbst sind aufgebaut

aus polygonalen, an gut erhaltenen Stellen dicht aneinander stoßenden Zellen, die oft säulenartig um Capillaren geordnet liegen (Abb. 2). Häufig ist auch eine radiäre rosettenartige Stellung der Zellen um Capillaren. Diese Anordnung wiederholt sich mehr oder weniger deutlich bei den einzelnen Fällen immer wieder. Die Zellen sind meist ziemlich groß, die Zellgrenzen scharf, die Kerne rundlich bis oval, das Chromatin oft aufgelockert. Sehr häufig sind Kernkörperchen deutlich erkennbar, Mitosen selten. Das Protoplasma ist meist sehr reichlich, zeigt eine feine Granulierung (Abb. 2) und ist meist stark acidophil. So entsteht manchmal ein Bild, das einem eosinophilen Adenom der Hypophyse ähnelt.

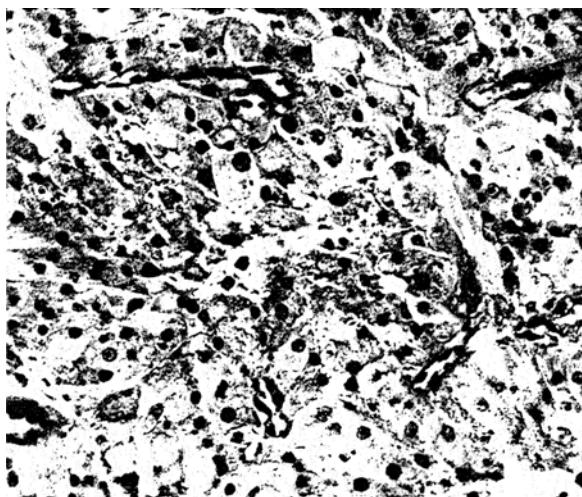


Abb. 2. Zwischenzelladenom im Hoden eines Hundes. Epithelartig liegende Zellen, oft um Gefäße angeordnet. Protoplasma fein granuliert. H.-E.-Färbung. Vergr. 200mal.

Erhebliche Abweichungen von dem beschriebenen Bild sind jedoch häufig. Die Zellen können sehr viel kleiner sein, die Zellgrenzen undeutlich und die Zellanordnung uncharakteristisch werden. Solche Stellen erinnern zuweilen an Seminom. Anderwärts ordnen sich die Zellen zu parallelen Zügen, werden sehr lang, das Protoplasma erscheint auseinandergesogen, unscharf begrenzt. Es entsteht ein Bild, das einer Wucherung von Sertoli-Zellen entsprechen könnte. Immer wieder lassen sich jedoch Übergänge zu dem beschriebenen charakteristischen Aufbau finden.

Vielfach treten im Protoplasma Fettlöcher auf, die zuweilen so groß sind, daß vom Protoplasma nur mehr ein schmaler Saum übrig bleibt. Die Unterschiede sowohl zwischen den einzelnen Zellen des gleichen Tumors als auch zwischen den einzelnen Zellen sind dabei jedoch recht erheblich. Im gleichen Tumor finden sich neben Zellen mit gleichmäßig dichtem, nur gering granuliertem stark eosinrotem Protoplasma solche mit kleinen Fettlöchern und andere, deren Protoplasma ganz in eine

Fettvacuole umgewandelt ist. In einigen Tumoren fehlt das Fett vollkommen. Bei Sudanfärbung wird dieser Unterschied im Lipoidgehalt der Zellen besonders deutlich. Außerdem erkennt man hierbei, daß das Fett ganz feintropfig verteilt ist. Es zeigt keine Doppelbrechung. Durch diese unterschiedliche Verfettung der Zellen entsteht ein auf den ersten Blick recht verschiedenes Aussehen der einzelnen Tumoren. Im Protoplasma vieler Zellen liegt ein feinkörniges braunes Pigment, das dem in den normalen Zwischenzellen vorkommenden Pigment sehr ähnlich ist. Auch der Pigmentgehalt der einzelnen Zellen ist sehr verschieden. *Reinke*-sche Krystalle fanden sich nie, Glykogenfärbung (Bestcarmin, allerdings nach Formalinfixierung) war stets negativ. Elastische Fasern finden sich nur da, wo Hodenkanälchen eingeschlossen wurden, nie aber als Bestandteil der Tumoren. In den Fällen, bei denen im Hodenparenchym gleichzeitig eine Zwischenzellwucherung besteht, ist die morphologische Ähnlichkeit dieser mit den Tumoren sowohl hinsichtlich der Zellen als auch der Zellanordnung auffällig. Die vermehrten Zwischenzellen liegen in dem ebenfalls gewucherten interstitiellen Bindegewebe, selten einzeln, häufiger in kleinen Gruppen epithelartig zusammen. Der Zelltyp ist der gleiche, wie er für die knotigen Wucherungen oben beschrieben wurde: Große polygonale Zellen mit reichlich acidophilem Protoplasma, deutlichen Zellgrenzen und verschieden dichtem, feinkörnigem, braunem Pigment. Auch hier ist der Lipoidgehalt ganz verschieden, was schon bei der H.E.-Färbung an der Vakuolisierung des Protoplasmas zu erkennen ist und bei der Fettfärbung besonders deutlich wird. Auch hier feintropfige Verteilung des Fettes. Wo die Zwischenzellen in größeren Verbänden zusammenliegen, ist auch die bei den Tumoren beschriebene Anordnung um Capillaren zu erkennen.

In den Fällen mit Cystenbildung ist die Zellart und die Zellanordnung ganz die gleiche. Die Cystenbildung ist dabei in einem Fall unabhängig von dem Tumor nahe dem Nebenhoden aufgetreten und wohl als Spermatocoele aufzufassen. Zweimal handelt es sich um große und einmal um eine kleine, nur mikroskopisch erkennbare Hohlraumbildung. Das Hodenparenchym ist in den Fällen mit den großen Cysten ausgedehnt verödet, nur wenige Kanälchen zeigen noch eine Lichtung. Dazwischen überall größere und kleinere Gruppen von gewucherten Zwischenzellen. Die Hohlraumbildungen finden sich mitten in Zellwucherungen der oben beschriebenen Art. Die Zellen enthalten hier meist ziemlich reichlich Fett, grenzen unmittelbar an den Hohlraum und durchziehen ihn mit schmalen und breiteren Balken, oft mit stark erweiterten Blutgefäßen. So kommt eine vielfache Kammerung zustande. In den Hohlräumen ist Blut und eine homogene, schwach eosinrote, geronnene Flüssigkeit. Neben den großen Cysten finden sich immer auch solide Knoten und solche mit kleinsten beginnenden Hohlraumbildungen. An manchen Stellen der Cystenwand sind die Zellen schlecht erhalten, die Zellgrenzen verwischt, die Kerne undeutlicher.

Nahe den knotigen Wucherungen finden sich in mehreren Fällen erweiterte und vollkommen mit Zellen vom Typ des Kanälchenepithels ausgefüllte Hodenkanälchen. Fast immer sind in deren unmittelbaren Nachbarschaft völlig verödete, nur noch bei Elasticafärbung als solche erkennbare Hodenkanälchen zu finden.

Bei einem Fall fand sich unter der Hodenkapsel ein gut linsengroßer, aus gewucherten Hodenkanälchen aufgebauter Knoten mit scharfer, teilweise bindegewebiger Abgrenzung. Die Hodenkanälchen sind dabei

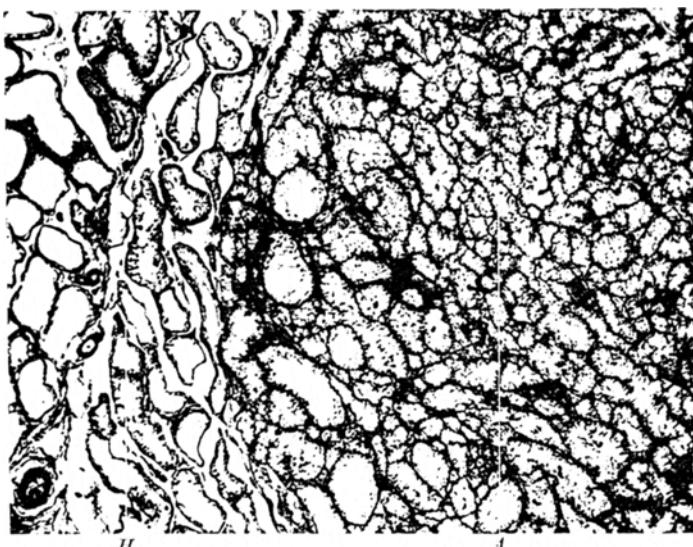


Abb. 3. Hodenkanälchenadenom beim Hund. *H* = atrophisches Hodengewebe, *A* = Adenom. Ganz dicht stehende kleine Knäuelchen mit undifferenziertem Epithel. Am Rande einige normale Hodenkanälchen eingeschlossen. Bindegewebsfärbung nach *Masson*. Vergr. 80mal.

nur etwa halb so groß als die normalen und zeigen eine deutliche elastische Hülle; sie grenzen fast ohne interstitielles Gewebe dicht aneinander (Abb. 3). Das Epithel besteht aus ziemlich dichtliegenden Sertoli-ähnlichen Zellen, meist wird eine kleine Lichtung gebildet, in der hier und da auch einige freie Zellen liegen, ohne daß Spermiogenese nachweisbar wäre. Bei der Fettfärbung erkennt man zwischen diesen gewucherten Hodenkanälchen ganz spärliche Zwischenzellen, die sich in den Randgebieten stellenweise auch zu kleineren Haufen anordnen.

Die Ähnlichkeit der die Knoten aufbauenden Zellen mit den Zwischenzellen, der häufige Lipoidreichtum, der Gehalt an Pigment und besonders die sonst für innersekretorische Organe charakteristische Zellanordnung in einem Capillarnetz sind Gründe genug dafür, diese Tumoren von den Zwischenzellen abzuleiten. Es sind dies die wesentlichen Merkmale der bisher als Zwischenzelltumoren beschriebenen Wucherungen im Hoden bei Mensch und Tier (Ball, Kaufmann, Masson u. a.). Reinkesche

Krystalle wurden auch in den bisher beschriebenen Zwischenzelltumoren nie gefunden. Es handelt sich also bei unseren Fällen zweifellos um umschriebene Wucherung der Zwischenzellen und zwar meist ohne gleichzeitige Vermehrung der Zwischenzellen des Hodenparenchyms. Berücksichtigt man dazu die bei 3 Fällen beobachtete Cystenbildung und die meist scharfe Absetzung bzw. angedeutete Abkapselung gegen das Hodengewebe, sowie die Verdrängung des umgebenden Hodenparenchyms, so kann man nicht mehr von einer umschriebenen Zwischenzellhyperplasie sprechen, sondern muß diesen Wucherungen ein selbständiges Wachstum zuerkennen. Die Bezeichnung Zwischenzelladenome ist wohl die zutreffendste. Die Abgrenzung dieser Zwischenzelladenome gegen eine hyperplastische Wucherung ist dabei ebenso wenig eine scharfe wie etwa bei den Adenomen der Schilddrüse und der Nebennierenrinde. Besonders der Beginn einer Adenombildung ist kaum von einer umschriebenen Hyperplasie zu unterscheiden. Die in der nächsten Nachbarschaft der Adenome häufig zu findenden zellig ausgefüllten Hodenkanälchen sind wahrscheinlich durch Kompression und Verödung der zentral gelegenen Kanälchenteile und Aufreibung der distalen zu erklären und haben wohl mit den Adenomen unmittelbar nichts zu tun.

Zwischenzelladenome sind somit bei alten Hunden sehr häufig (38,7 %), was wie erwähnt nicht im Einklang mit den Angaben der Literatur, insbesondere denen *Zuckermans* und *Mc. Keowns*, steht. Histologische Bilder aus dieser Arbeit stehen nicht zur Verfügung, doch liegt bei der Häufigkeit der Zwischenzelladenome bei Hunden der Gedanke nahe, daß nicht alle Tumoren richtig eingereiht wurden und manche der als Seminome oder Carcinome bezeichneten Tumoren tatsächlich Zwischenzellgeschwülste waren. Besonders den Seminomen können die Zwischenzelladenome recht ähnlich sehen. Wenn man, wie es meist geschieht, die Einteilung der Hodentumoren der Hunde nach der menschlichen Pathologie vornimmt, so spricht auch der Umstand, daß fast nie Metastasen gefunden wurden, gegen die Einreichung dieser Geschwülste zur Gruppe der Seminome.

Die zuletzt beschriebene Wucherung von Hodenkanälchen ist als Adenom des Hodens zu bezeichnen. Es handelt sich um ziemlich weitgehend differenzierte, mit einer Tunica elastica ausgestattete Hodenkanälchen, die eine umschriebene Wucherung gebildet haben (Abb. 3). Morphologisch ähnelt diese dem beim Menschen beschriebenen sog. tubulären Hodenadenom, das jedoch wohl ein differenzierteres Epithel aufweist und nur bei Hermaphroditen und ektopischen Hoden vorkommt. Es soll darauf nicht näher eingegangen werden. — Bei nachträglicher Untersuchung einer größeren Zahl von Hoden alter Hunde bestätigte sich die große Häufigkeit der Zwischenzelladenome. In 30 Fällen fand sich das typische makroskopische und mikroskopische Bild dieser Tumoren. In 4 Fällen handelte es sich um Hodenkanälchenadenome, nach Art des eben beschriebenen, die somit bei Hunden auch nicht ganz selten zu sein scheinen.

Wir hatten Gelegenheit, beim Menschen einen den beschriebenen Zwischenzelladenomen der Hundehoden ganz ähnlichen Hodentumor zu beobachten.

S. Nr. 1114/37¹, 45jähr. Mann. Als Nebenbefund bei einem nach Operation eines Kardiocarcinoms gestorbenen Mannes mit normalen Geschlechtsmerkmalen und ohne sonstige erkennbare Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion fand sich eine völlige Umwandlung des rechten Hodens (bei makroskopisch normalem linken) in ein auffallend braunes, gefeldertes Tunorgewebe von derber Konsistenz unter Erhaltung der Tunica albuginea (Abb. 4). *Histologisch* finden sich große

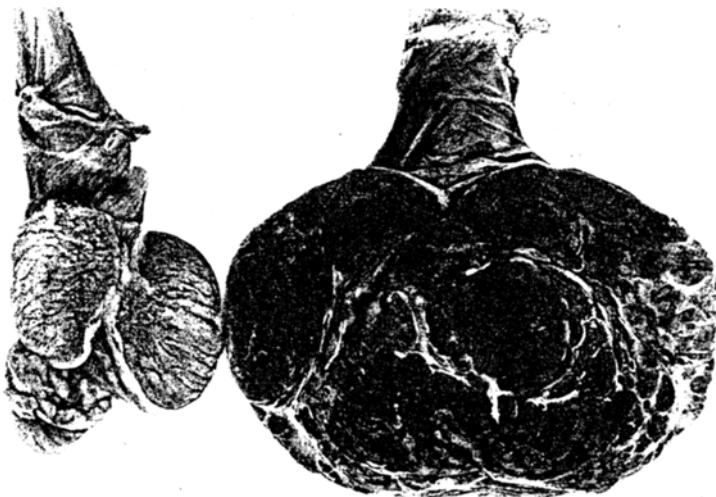


Abb. 4. S. Nr. 1114/37, 45jähr. Mann. Zwischenzelladenom des rechten Hodens, linker normaler Hoden zum Vergleich. Starke Pigmentierung, Felderung durch bindegewebige Septen.

polyedrische Zellen mit reichlich acidophilem Protoplasma epithelartig zusammenliegend (Abb. 5). Kerne rund bis oval, viele Zellen mit feinkörnigem, braunem Pigment. Die Zellen ordnen sich häufig um die zahlreichen Capillaren an, so daß im ganzen ein Bild entsteht, das sehr ähnlich den beschriebenen Zwischenzelladenomen ist. Glykogenfärbung (in formalinfixiertem Material) negativ, keine elastischen Fasern (*Weigert-Färbung*), bei Sudanfärbung kein Fett in den Tumorzellen nachweisbar. Reste von Hodenparenchym finden sich weder makroskopisch noch mikroskopisch, auch nicht bei *Elasticafärbung*. Der linke Hoden zeigt eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes mit mäßiger Vermehrung der Zwischenzellen. Spermiogenese in den meisten Hodenkanälchen vorhanden.

¹ Kurz erwähnt von *Hamperl* in einer Diskussionsbemerkung auf dem 7. Skandinav. Pathol.-Kongreß 1938 [Acta path. scand. (Kopenhagen) 38 (1938)].

Nach diesem histologischen Bild handelt es sich zweifellos um einen der beim Menschen äußerst seltenen echten Zwischenzelltumoren des Hodens. In der Literatur finden sich nur ganz wenige wirklich als Zwischenzelltumoren zu bezeichnende Geschwülste. Gutartige Zwischenzelltumoren bei Erwachsenen beschreiben *Kaufmann* und *Dürck*, einen bösartigen *Masson*. Zelltyp und Zellanordnung sind nach der Beschreibung dieser Fälle immer ganz ähnlich dem unseren. Insbesondere der Aufbau ähnelt hinsichtlich der Capillarbeziehung dem der innersekretorischen Organe, worauf besonders *Masson* hinweist. Als echte Zwischenzellgeschwülste erkennt *Oberndorfer* nur die von *Kaufmann* bei 2 Brüdern

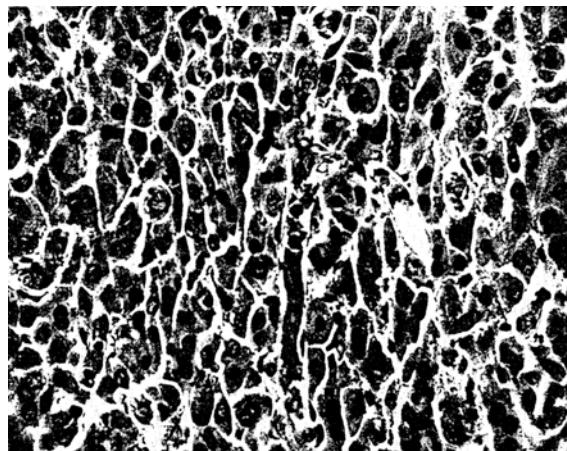


Abb. 5. S. Nr. 1114/37, 45jähr. Mann. Zwischenzelladenom des Hodens. Polyedrische, epithelartig liegende Zellen mit acidophilem Protoplasma. H.-E.-Färbung. Vergr. 200mal.

beobachteten gutartigen Tumoren und den *Massonschen* bösartigen an. Den beiden *Kaufmannschen* Fällen gutartiger Zwischenzelltumoren wäre der von uns beobachtete anzuschließen. Von einer innersekretorischen Wirkung auf den Träger dieser Geschwulst ist in unserem Falle nichts erweisbar. Ebensowenig in *Massons* und in *Kaufmanns* 2. Fall, während es sich bei *Kaufmanns* erstem Fall um einen körperlich und geistig zurückgebliebenen Mann handelte.

Weniger bekannt scheinen die bei Knaben beschriebenen Fälle von Zwischenzelltumoren des Hodens zu sein, die jedesmal mit Pubertas praecox einhergingen (*Stewart, Bell* und *Roehlke* sowie *Sacchi* und *Rowlands* and *Nicholson*). In *Sacchis* (allerdings histologisch nicht genügend beschriebenem) und in *Stewarts* Fall war die hormonale Aktivität des Zwischenzelltumors auch dadurch sichergestellt, daß nach der operativen Entfernung des Tumorhodens die Zeichen der vorzeitigen Geschlechtsentwicklung zurückgingen. Bei der noch bestehenden Unklarheit über

die hormonale Wirksamkeit der Zwischenzellen haben diese Fälle die Bedeutung, daß bei der durch sie erwiesenen innersekretorischen Wirksamkeit der Zwischenzelltumoren auf eine ebensolche, vielleicht nur quantitativ verschiedene der normalen Zwischenzellen geschlossen werden kann. Man müßte dann annehmen, daß die Zwischenzellen bei jungen Individuen Hormone bilden, welche die Pubertät hervorrufen. Dies stünde mit dem regelmäßigen morphologischen Befund in Einklang, daß die Zwischenzellen mit Eintritt der Pubertät sich deutlich ausdifferenzieren, während sie vorher (im postfetalen Leben) nicht von Bindegewebszellen zu unterscheiden sind (*Stiere, Oberndorfer*). Dagegen geben die bei Erwachsenen beobachteten Fälle sowie unsere Beobachtungen an den alten Hunden mit Zwischenzelladenomen keinen Anhaltspunkt für eine innersekretorische Funktion dieser Geschwülste¹. Man kann also wohl sagen, daß die Zwischenzelladenome und vielleicht auch die Zwischenzellen bei jungen Individuen die Entfaltung der Geschlechtsmerkmale hervorrufen, bei erwachsenen dagegen innersekretorisch stumm sind, sei es, daß sie keine Hormone bilden oder daß der entwickelte Organismus auf durch sie gebildete Hormone nicht mehr anspricht. Über die Bedeutung der Zwischenzellen für die Aufrechterhaltung der Sexualfunktion des erwachsenen Organismus kann aus diesen Fällen nichts ausgesagt werden.

Zusammenfassung.

Bei alten (mindestens 12jährigen) Hunden fanden sich in 38,7% Geschwülste der Hoden, die in Analogie zu den Adenomen innersekretorischer Organe als Zwischenzelladenome bezeichnet werden. Morphologisch stimmen diese weitgehend überein mit einem selbst beobachteten menschlichen Zwischenzelltumor. Im Gegensatz zu den anscheinend immer im Sinne der Hervorrufung einer vorzeitigen Pubertät wirkenden Zwischenzelltumoren bei jugendlichen Individuen besteht bei den Zwischenzelltumoren alter bzw. erwachsener Individuen für eine innersekretorische Wirksamkeit kein Anhalt.

Schrifttum.

Ball: Bull. Assoc. franç. Etude Canc., Jan. 1922. — *Dürck*: Verh. dtsch. path. Ges. 1907. — *Innes, Harvey and Dawson*: Edinburgh med. J. N. s. 45 (1938). — *Kaufmann*: Dtsch. med. Wschr. 1908 I, 803. — *Masson et Sencert*: Bull. du Canc. 12, No 7 (1933). — *Oberndorfer*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin: Julius Springer 1934. — *Rössle u. Zahler*: Virchows Arch. 302 (1938). — *Rowlands and Nicholson*: Guys Hosp. Rep. 79 (1929). — *Schlegel*: Joests Spez. pathologische Anatomie der Haustiere. Berlin: Richard Schoetz 1924. — *Stewart, Bell and Roehlke*: Amer. J. Canc. 26 (1936). — *Stiere*: Handbuch der normalen mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1930. — *Zuckerman and Mc. Keown*: J. of Path. 46 (1938).

¹ In Versuchen, die freundlicherweise das Laboratorium der Schering-AG. Berlin ausführte, wurden Extrakte von diesem Tumorgewebe am Hahnenkamm nach *Fussgänger* auf den Gehalt an Keimdrüsenhormon ausgewertet. Es war dabei nicht sicher nachzuweisen, daß dieses Tumorgewebe hormonreicher ist als normales Hodengewebe.