

(Aus dem Histologischen Laboratorium des Medizinischen Instituts
in Smolensk [Vorstand: L. I. Falin].)

Zur Pathogenese der experimentellen teratoiden Geschwülste der Geschlechtsdrüsen.

I. Mitteilung.

Eine experimentelle Erzeugung teratoider Geschwülste der Hoden
beim Hahn durch Einführung von Zinksulfatlösung.

Von

L. I. Falin und K. E. Gromzewa.

Mit 16 Abbildungen im Text und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 3. Februar 1940.)

Die erste experimentell erzeugte teratoide Geschwulst im Hoden des Hahnes wurde 1925 von Prof. *I. O. Michalowsky* beschrieben. Er erhielt sie durch Einführung von 5%iger Lösung Zincum chloratum in geringen Dosen in die Hoden. Im Laufe der nächsten 5 Jahre teilte *Michalowsky* noch 9 Fälle von experimentellen Zn-Hodenteratomen mit. Die Angaben von *I. O. Michalowsky* wurden von vielen anderen (*Ljvraga* 1934; *Bagg* 1936), aber auch durch Untersuchungen unseres Laboratoriums bestätigt.

Es gelang *Bagg*, 4 Teratome in Geschlechtsdrüsen hervorzurufen, die sich als vollkommen ähnlich den von *Michalowsky* beschriebenen Geschwülsten erwiesen. Unbestimmtere, aber doch auch positive Resultate erhielt noch früher *Ljvraga*, der nach der Injektion von Zn. chloratum in den Hoden des Hahnes eine Neubildung aus „granulomatösen Massen“ (masse granulomateuse) beobachtet hatte, die von ihm als Teratome angesehen wurden. In den 3 letzten Jahren (1937—1939) wurden in unserem Laboratorium 14 neue experimentelle Zn-Teratome nach der Methode von *Michalowsky* auf verschiedenen Entwicklungsstadien erhalten (*Falin, Anissimowa*). Das übertrifft bedeutend die allgemeine Zahl der spontanen Teratome bei Vögeln, die in den letzten 30 Jahren in der Weltliteratur bekannt wurden (*Mashar* 1932).

Hiernach darf man die Tatsache der Bildung von teratoiden Geschwülsten unter der Einwirkung des Zincum chloratum als bewiesen halten. Es drängt sich natürlich die Frage nach der Spezifität des Zincum chloratum auf als eines Stoffes, der so komplizierte und eigenartige Geschwülste aus den pluripotenten Zellen der Geschlechtsdrüsen des Hahnes hervorrufen kann, nämlich die Teratome.

Ist es möglich, teratoide Hodengeschwülste zu erhalten, wenn man andere Zn-Salze anwendet, z. B. Zinksulfat, oder ist diese spezifische Wirkung nur dem Zincum chloratum eigen? Schließlich ist noch die

Frage zu lösen, ob das Zincum selbst als spezifisches Agens erscheint, oder ob die Bildung teratoider Hodengeschwülste auch durch Einführung anderer Stoffe hervorgerufen werden kann, durch solche Stoffe nämlich, die nach ihrer chemischen Einwirkung auf die Gewebe den Zn-Salzen ähnlich sind?

In der vorliegenden Arbeit teilen wir nur die Ergebnisse unserer Versuche mit der Injektion von 10%iger Lösung des $ZnSO_4$ in die Hoden des Hahnes mit.

Versuchsmaterial und Untersuchungsmethode.

Wir berücksichtigten die Rolle des Saisonfaktors in der Ausbildung der experimentellen Teratome und haben unsere Versuche im März und April 1938 und im Februar-März 1939 angestellt, da die Tiere während des Frühlings eine lebhafte Spermiose aufweisen. Im ganzen wurden 72 Hähne operiert, nämlich 29 im Frühling 1938 und 43 im Frühling 1939. Jeder Hahn erhielt je 0,15—0,2 ccm einer 10%igen Lösung von $ZnSO_4$ in beide Hoden. In einigen Fällen betrug die Dosis des $ZnSO_4$ —0,3 ccm. Ph der $ZnSO_4$ -Lösung schwankte von 6,2—6,4, d. h. seine Reaktion war schwach sauer. Bei 4 im März 1938 operierten Hähnen (d. h. in 13,8%) wurden Hodengeschwülste nachgewiesen (Hähne Nr. 5797, 1963, 492, 1823). Ein kurzer Bericht über 3 von uns 1938 erhaltene Geschwülste wurde im Bulletin der experimentellen Biologie und Medizin, Bd. 4. 1938 (russ.) und in Amer. J. of Cancer, Juni 1939 veröffentlicht.

Im Jahre 1939 haben wir trotz einer viel größeren Versuchsserie nur in 1 Fall eine Geschwulst erzeugen können (Hahn Nr. 10). So verfügen wir über 5 Geschwülste, hervorgerufen durch Injektion einer 10%igen Lösung von $ZnSO_4$ in beide Hoden der Hähne. Geschwulststückchen wurden in Zenkerformol und in 20% Formalinlösung fixiert. Celloidineinbettung. Hämatoxylin-Eosinfärbung, Eisenhämatoxylinfärbung nach *Heidenhain* und Azanfärbung. Schnittdicke —7,5 μ .

Der Allgemeinzustand der Hähne und die Charakteristik der erzeugten Geschwülste.

Die von uns erhaltenen Geschwülste waren in allen Fällen einsitzig und saßen bei 3 Hähnen im linken Hoden — bei 2 anderen im rechten. Auffallend ist die außerordentlich verschiedene Größe und die mannigfaltige Struktur dieser Neubildungen. In dieser Hinsicht kann man sie in zwei Gruppen teilen. Zu der 1. Gruppe gehören die bei den Hähnen Nr. 5797, 492, 1823 gefundenen Geschwülste, die sich durch relativ rasches Wachstum und nicht geringe Größe auszeichneten. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, wurde die größte Geschwulst dieser Serie beim Hahn 1823 59 Tage nach der Injektion nachgewiesen. Sie wog 238 g und füllte fast die Hälfte der Bauchhöhle aus, wodurch die Bauchorgane des Hahnes zusammengedrückt und zur Seite gedrängt wurden. Es

Ta-

Nr.	Nr. des Hahnes	Datum der Operation	Dosis 10 % ZnSO ₄ in ccm	pH der ZnSO ₄ -Lösung	Todestag	Tage nach der Operation
1	5797	17. 3. 38	0,15	—	29. 5. 38	84
2	492	28. 3. 38	0,2	6,4	7. 6. 38	71
3	1823	28. 3. 38	0,2	6,4	26. 5. 38	59
4	1963	28. 3. 38	0,2	6,4	1. 9. 38	156
5	10	19. 3. 39	0,2	6,2	2. 6. 39	75

war ein Gebilde von gleichmäßig dichter Konsistenz und rotbrauner Färbung, die stellenweise in hellrosa Farbe überging. Die rote Farbe der Geschwulst ist offenbar auf zahlreiche Blutungen und nekrotische



Abb. 1. Hahn Nr. 492. Geschwulst des rechten Hodens.

Herde zurückzuführen, welche bei mikroskopischer Untersuchung nachgewiesen wurden. Eine besondere Neigung zu Nekrosebildung und Blutungen zeigte die Geschwulst Nr. 492 (Abb. 1). Fast überall war das Geschwulstgewebe sehr weich und schwammig, blutgepräkt und im Zerfallzustand. Nur an den Stellen, wo das Geschwulstgewebe dicht an dem Hoden lag, hatte es etwas hellere Färbung und bestand offenbar aus völlig lebensfähigen Elementen. Besonders starke Blutungen beobachtete man in der Gegend des unteren Pols der Neubildung. In der Bauchhöhle dieses Hahnes waren Blutgerinnsel und flüssiges Blut in großer Menge vorhanden.

Dagegen zeichnete sich die letzte Geschwulst dieser Serie (Nr. 5797) durch volle Abwesenheit von Nekroseherden und Blutungen aus. Sie besaß eine weiche Konsistenz und hatte eine unebene höckerige Oberfläche. Auf dem Schnitt fiel bunte Färbung der Geschwulst auf, abhängig von der Abwechslung hellgefärber Fettgewebsherde mit roten und rosafarbenen Anteilen, die, wie sich später erwies, aus sehr unreifem Hirngewebe bestanden.

Tabelle 1.

Gewicht des Hahnes in g	Geschwulstgewicht	Größe der Geschwulst	Sitz der Geschwulst	Gewicht des zweiten Hodens in g
1955	66,15	6 × 6,5 × 4,6	Rechter Hoden	7,8
1560	91,5	7 × 5,5 × 3,7	Rechter Hoden	5,25
1176	238,0	11,5 × 7 × 5,0	Linker Hoden	4,1
1800	6,25	—	Linker Hoden	9,85
—	0,4	—	Linker Hoden	0,5

Es ist interessant, zu verzeichnen, daß der Allgemeinzustand der Hähne trotz der nicht geringen Geschwulstgröße längere Zeit ganz befriedigend blieb. Dafür spricht die Tatsache, daß diese Gebilde bei 2 Hähnen (492 und 5797) erst während der Probelaparotomien nachgewiesen werden konnten, die am 71. und 84. Tag nach dem Eingriff ausgeführt wurden. Bis zu dieser Zeit rief das äußere Aussehen der Hähne keinen Verdacht auf das Vorhandensein einer Geschwulst hervor. Nur in 1 Fall (H. 1823), wo die Geschwulst ein stürmisches Wachstum aufwies und in kürzester Zeit eine bedeutende Größe erreichte, wurde eine schwere Störung im Allgemeinbefinden des Hahnes beobachtet. Er zeigte starke Abmagerung, wog nur 1176 g, also viel weniger als das Gewicht eines normalen Hahnes, sein Kamm war blaß. Die Frage nach dem Mechanismus dieser Kachexie, die von uns in einzelnen Fällen von experimentellen teratoiden Hodengeschwülsten beobachtet wurde, hat ein gewisses Interesse in bezug auf die Charakteristik der Teratome als Geschwülste insofern, als ob nämlich die Abmagerung des Tieres von rein mechanischen Ursachen abhängig ist — infolge des Drucks der wachsenden Neubildung auf die benachbarten Organe, oder ob es sich um eine Intoxikation durch die Produkte des Geschwulststoffwechsels handelt.

In dieser Hinsicht ist der Zustand des zweiten Hodens, der keine Geschwulst ergab, obwohl er ebenfalls mit einer Lösung von $ZnSO_4$ injiziert wurde, von Bedeutung. Die Untersuchungen von Prof. *Michałowsky* und seinen Schülern, aber auch die Angaben von *Stieve* u. a. haben gezeigt, daß der Hoden als ein recht empfänglicher Indicator des Allgemeinzustandes des Organismus erscheint, der augenblicklich auf die Wirkung der verschiedensten sowohl allgemeinen als auch lokalen Reizung reagiert, und dabei auf stereotype Weise — durch die Degeneration des spermigenen Epithels. Falls das Wachstum der experimentell erzeugten Hodenteratome wirklich mit dem Eintritt von toxischen Stoffen oder Zerfallsprodukten in das Blut einhergeht, so kann man erwarten, daß diese Produkte eine ungünstige Wirkung auch auf die andere Geschlechtsdrüse ausüben können. In der Tat zeigten die Hähne mit einem experimentell erzeugten $ZnSO_4$ -Hodenteratom ein niedrigeres, von der Norm abweichendes Gewicht des nicht befallenen

Hodens (Tabelle 1). Doch ergab die mikroskopische Untersuchung der Hoden, daß sie aus recht breiten Samenkanälchen bestehen, die mit mehreren Schichten von spermigenen Zellen ausgekleidet waren und Spermien enthielten¹.

Wir sehen also, daß selbst ein längeres Bestehen einer teratoiden Geschwulst in einem Hoden auf die Spermogenese in dem anderen Hoden nicht einwirkt; vielmehr kann man sogar in dem Hoden mit der darin wachsenden Geschwulst fast immer größere Anteile mit erhaltenem

Parenchym treffen, die aus ganz normalen Samenkanälchen bestehen, in denen sich eine lebhafte Spermogenese abspielt (Abb. 2). Besonders anschaulich zeigt das die Geschlechtsdrüse des Hahns Nr. 5797, die bedeutende Größe und normale Struktur fast auf der ganzen Ausdehnung behalten hat, obwohl aus ihr ein recht großes Teratom auswucherte (Abb. 3).

Breite Zonen von völlig entarteten Samenkanälchen, zusammengedrückt durch die wachsende Neubildung, kann man in den Hodenanteilen beobachten, die unmittelbar der Geschwulst anliegen. Derartige Bilder werden auch an den Stellen getroffen, wo

Abb. 2. Hahn Nr. 5797. Samenkanälchen des rechten nicht befallenen Hodens.

die Geschwulstelemente in die Hodenreste hineinwachsen und dessen Kanälchen zerstören. An den übrigen Anteilen, sogar im Fall einer starken Hodenverkleinerung, wurden der Struktur nach ganz normal aussehende Gruppen von Samenkanälchen beobachtet. Selbstverständlich entscheiden diese Beobachtungen nicht die Frage nach dem Charakter der Einwirkung, die dieses Teratom auf den ganzen Organismus ausübt und durch die das Tier früh oder spät zugrunde gehen muß.

Die allgemeine Intoxikation, wenn sie wirklich in einigen Fällen der experimentellen Teratome zustande kommt, kann kaum groß sein, und die Ursache des Untergangs der Tiere ist eher in der Druckeinwirkung zu suchen, die die wachsende Geschwulst auf die Nebenorgane und

¹ Die einzige Ausnahme bilden die Hoden des Hahns Nr. 1, die trotz der geringen Geschwulstgröße eine recht starke Atrophie der Samenkanälchen aufwiesen.



besonders auf die Lungen ausübt. Bei der Sektion sieht man oft Pneumonieherde und eine scharfe Lungenhyperämie an der Seite der Neubildung.

Eine besondere Gruppe bilden zwei Geschwülste, unerwartet von uns gefunden bei der mikroskopischen Untersuchung der Hoden der Hähne Nr. 10 und 1963, die am 75. und 156. Operationstag zugrunde gingen.

Trotz langdauernden Bestehens zeichneten sich die beiden Geschwülste durch einen sehr kleinen Umfang aus und wurden deshalb bei der Sektion nicht sicher festgestellt. Bei dem Hahn 1963 verhinderte das auch die eigenartige Lage der Geschwulst. Die Geschwulstelemente bildeten hier abgerundete Knötcchen, die recht tief in der Hodensubstanz lagen und gar nicht bis an die Oberfläche reichten.

Die Neubildung des Hahnes Nr. 10 hatte das Aussehen eines hirschkorn-großen Knötcchens von gelbweisser Farbe, im mittleren Teil der linken Testis neben einem kleinen Hämatom gelegen, das sich wahrscheinlich an der Injektionsstelle gebildet hat.

Der Umfang der Geschwulst geht auch daraus hervor, daß der Hoden selbst, in dem sie sich entwickelte, sehr klein war, nämlich $1,1 \times 0,4$ cm und 0,4 g wog.

So stoßen wir hier zum erstenmal auf die Tatsache einer Wachstums-hemmung in der Ausbildung der experimentellen Geschwülste, was auf das Fehlen einer direkten Abhängigkeit zwischen dem Geschwulst-wachstum und deren Alter hinweist.

Was die Ursache solcher großen Schwankungen im Wachstum der experimentellen Geschwülste ist — in einem Fall erreicht das Gewicht der Geschwulst in 59 Tagen 238 g (1823) und im anderen bleibt es mikroskopisch klein (10) — bleibt noch unklar.

Morphologie der experimentellen $ZnSO_4$ -Teratome.

Die von uns durch Einführung von $ZnSO_4$ erhaltenen Hodenneubildungen bestanden aus den verschiedensten Geweben und sind deshalb in die Teratomgruppe einzuröhnen. Die Struktur dieser Teratome war außerordentlich verschiedenartig, und zwar infolge der obengenannten Unterschiede im Tempo ihres Wachstums und ihrer Ausbildung. Es



Abb. 3. Hahn Nr. 5797. Teratoide Geschwulst des rechten Hodens.

ist zweckmäßig, bei der morphologischen Beschreibung dieser Geschwülste die oben angeführte Teilung beizubehalten, nämlich vom Tempo ihres Wachstums auszugehen.

Die 1. Gruppe bilden 3 Teratome, die in kurzer Zeit ein relativ rasches Wachstum aufwiesen und eine bedeutende Größe erreichten (5797, 492, 1823). Zur 2. Gruppe gehören zwei kleine Geschwülste, die trotz längerem Bestehen in ihrem Wachstum und ihrer Größe stark zurückgeblieben sind (Hähne 1963, 10). Bei den Neubildungen der 1. Gruppe besteht das

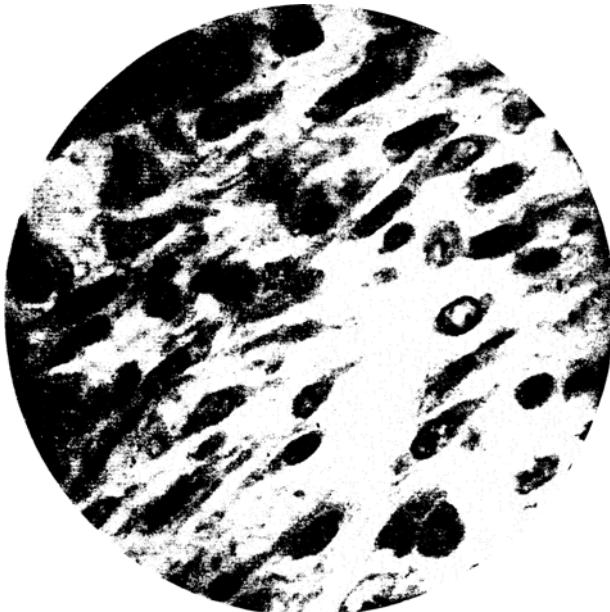


Abb. 4. Hahn Nr. 492. Bindegewebszellen (Mikrophoto, Obj. Immers. 1 : 12, Steindorff).

Stroma aus sehr lockerem Bindegewebe, das stellenweise den Charakter eines typischen Mesenchyms behalten hat. Es ist von zahlreichen Blutcapillaren und kleinen Gefäßen durchsetzt, die ein richtiges Netzwerk bilden.

Das Bindegewebe dieser Geschwülste ist sehr reich an mannigfaltigen Zellelementen (Abb. 4). Außer typischen Fibroblasten und Fibrocyten kommen hier viele Plasmazellen vor, aber auch Eosinophile mit segmentierten Kernen. In einzelnen Bindegewebsanteilen liegen typische Chromatophoren mit langen zweigartigen Fortsätzen und mit dunklen Körnchen im Protoplasma. Außerdem finden sich hier noch Anhäufungen von Fettzellen, die in großen Inseln liegen und von zahlreichen Blutcapillaren durchsetzt sind. Ihrem äußeren Aussehen nach sind diese Inseln denen ähnlich, die von *Wassermann* beschrieben wurden,

sog. „Fettorgane“. In der Zwischensubstanz sind bei der Azanfärbung feinste kollagene Fibrillen und Fasern sichtbar. Reife Kollagenfasern kommen in dem Geschwulststroma selten vor, und als Regel bilden sie kleine dichte Bündel. Letztere kann man nur in der Umgebung von Knorpelinseln, entlang der Blutgefäße sehen, aber auch in der Geschwulstkapsel. Aus denselben dicken Bindegewebefasern besteht die Wandung der zahlreichen mit mehrschichtigem verhornten Epithel ausgekleideten Hohlräume. In dem Bindegewebsstroma sind kleine Inseln von Hyalinknorpel und Osteogenese in großer Menge vorhanden. Knorpelzellen weisen nicht selten Degenerationserscheinungen auf, was offenbar verbunden ist mit dem in den Knorpel einwachsenden Mesenchym und dem Beginn der endochondralen Osteogenese. Unter anderen Mesenchymelementen ist noch glattes Muskelgewebe zu nennen, das breitschichtig entweder unmittelbar im Mesenchym oder in der Umgebung der mit Cylinderepithel ausgekleideten Drüsentröpfchen gelegen ist.

Quergestreifte Muskelfasern mit deutlich ausgesprochener Streifung kommen auch als Bestandteile unserer Teratome vor und bilden stellenweise recht große Bündel. Dem Differenzierungsgrad nach stehen diese Muskelfasern gewöhnlich auf hoher Entwicklungsstufe.

Die Neubildungen sind sehr reich an verschieden gestalteten und der Struktur nach mannigfachen Cysten und Drüsentröpfchen, die einzeln oder in Gruppen liegen. Ihre Epithelauskleidung besteht meistens aus Cylinder- oder Becherzellen. Manchmal bildet die Schleimhaut der größeren Cysten Einstülpungen, ähnlich den mit denselben Becherzellen überzogenen Darmkrypten. In der Tunica propria finden sich lymphoide Anhäufungen. Viele von diesen Hohlräumen sind mit zwei Schichten von glatten Muskelfasern umgeben und erinnern an die Anlage der Darmischläuche.

Viel seltener werden Anlagen von größeren Drüsen des Verdauungstractus gefunden; wir trafen solche nur in einer Geschwulst. Es handelt sich hier um kleine Gruppen von Drüsenalveolen, die, mit pyramidenförmigen Zellen ausgekleidet, im Bindegewebe liegen. Das Protoplasma dieser Zellen ist durchweg mit großen Sekretionsgranula ausgefüllt, die sich mit Eosin hellrot färben lassen. Die Kerne liegen dicht an der Zellbasis. Eine von diesen Gruppen von Drüsenalveolen steht in engem Zusammenhang mit einer Höhle, die mit Zylinderepithel ausgekleidet ist und einem Ausführungsgang sehr ähnlich sieht. In der Wandung des Ausführungsganges finden sich auch Zellen, die mit Sekretkörnchen ausgefüllt sind. Der Struktur nach weist der ganze Komplex von Drüsenalveolen und Ausführungsgängen eine große Ähnlichkeit mit einem Pankreasläppchen auf (Abb. 5). Neben Drüsenschläuchen und anderen aus Entodermepithel bestehenden Gebilden findet man in den Geschwülsten massenhaft Höhlen und Röhrchen, die mit mehrschichtigem verhorntem Epithel ausgekleidet sind. Sie fehlen nur in der Neubildung

Nr. 5797. In einem Fall handelt es sich um enge Röhrchen, die mit 2 bis 3 Schichten von verhornten Epithelzellen ausgekleidet sind. Auf Querschnitten machen solche Röhrchen den Eindruck einer „Hornperle“. In anderen Fällen bedeckt das Hornepithel nur eine Wand der breiten Spalte oder Höhle, und die andere Wand wird durch Bindegewebe gebildet, das seine Epitheldecke verloren hat.

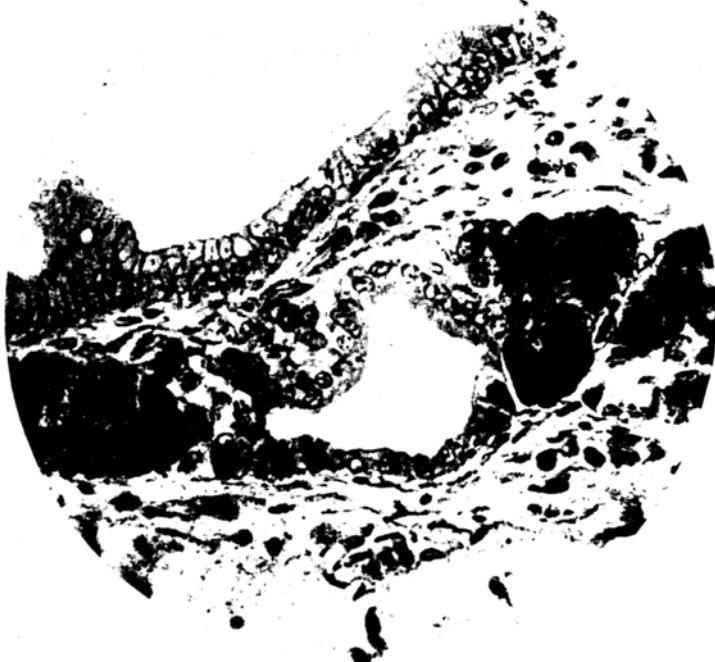


Abb. 5. Hahn Nr. 5797. Pankreasläppchen (Mikrophoto, Obj. Immers. 1 : 7, Zeiß).

Manchmal bildet das mehrschichtige Epithel, das diesen oder jenen Hohlraum auskleidet, lange, sich verzweigende und miteinander anastomosierende Epithelauswüchse, die tief in das Bindegewebe der Geschwulst eindringen. Im Innern dieser Epithelstränge vollzieht sich auch ein Verhornteungsprozeß, der zur Bildung runder Knospen führt, die aus konzentrisch gelagerten Epithelzellen bestehen. Das in das Bindegewebe hineinwachsende Epithel zerfällt manchmal in einzelne Zellen, die durch Protoplasmaauswüchse miteinander verbunden sind. Diese Auswüchse können sich einziehen, wodurch die Zellen eine abgerundete Form gewinnen und ganz frei werden.

Solch ein Wucherungsprozeß von mehrschichtigem Epithel mit nachfolgender „Diskomplexation“ erinnert etwa an das von *Schabad*

und *Garschin* beschriebene Bild der sog. entzündlichen Epithelauswucherung. Charakteristisch ist es, daß diese Wucherungen von mehrschichtigem Epithel in der Gegend beobachtet werden, die dem Nekroseherd dicht anliegen. Es ist interessant, in unseren Geschwülsten das Vorhandensein von cystischen Höhlen und Röhren zu verzeichnen, die mit verschiedenartigem Epithel überzogen sind, da es nämlich auch für

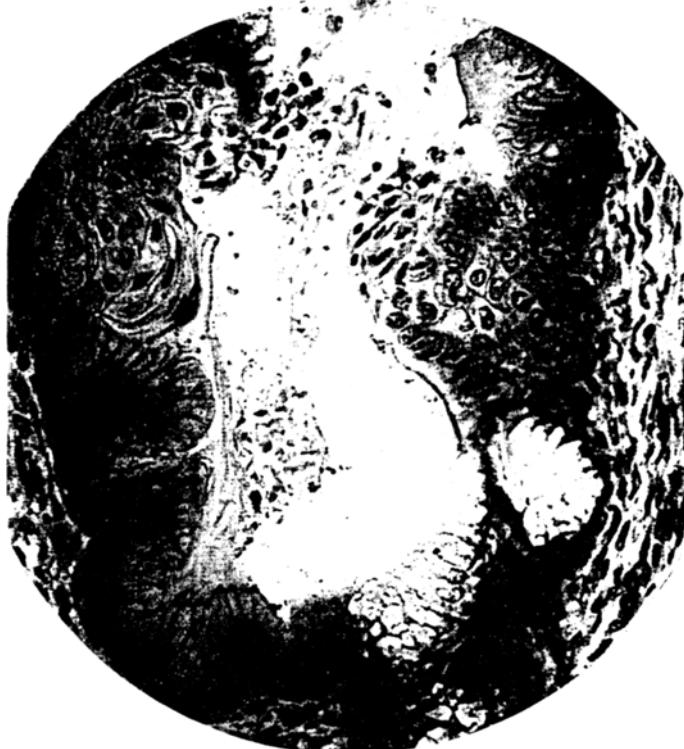


Abb. 6. Hahn Nr. 5797. Die mit verschiedenartigem Epithel ausgekleidete Höhle
(Mikrophoto, Obj. Immers. 1 : 7, Zeiß).

spontane Teratome charakteristisch ist (*Oberndorfer*). In einer und der selben Höhle kommen die eigenartigsten Verflechtungen von verschiedenen Epithelarten vor.

So kann man z. B. sehen, wie eine Zelldecke von mehrschichtigem verhornten Epithel plötzlich unterbrochen wird und durch hohes oder kubisches Epithel, manchmal auch durch Becherepithelzellen ersetzt wird. Einige Hohlräume sind durchweg mit 4 Epithelarten ausgekleidet: mit Zylinder- und Flimmerepithel, mit becherartigem und mehrschichtigem niedrigem Epithel (Abb. 6), welche zwar miteinander verbunden sind, zu gleicher Zeit aber ganz unabhängig voneinander erscheinen.

Diese Epithelflächen stehen zueinander in denselben Beziehungen, wie sie stellenweise auch im normalen Organismus beobachtet werden, z. B. an der Grenze des mehrschichtigen Epithels in der Speiseröhre und des Zylinderepithels im Magen usw.

In einer der Geschwülste sahen wir im Bindegewebe einen ganzen Komplex von eigenartig gewundenen Epithelsträngen, die mit gelb-braunen Pigmentkörnchen ausgefüllt waren und dem Aussehen nach



Abb. 7. Hahn Nr. 5797. Pigmentepithel (Mikrophoto, Obj. 3, Steindorff).

eine große Ähnlichkeit mit dem Pigmentepithel der Netzhaut des Auges haben (Abb. 7).

Um die Beschreibung der Epithelialbildungen abzuschließen, sind noch die eigenartigen Röhrchen zu erwähnen, die mit kubischen, stellenweise sehr hellen, hohen, scharf abgegrenzten Epithelzellen ausgekleidet sind. Diese Gebilde erinnern an die Sammelröhren und Harnkanälchen der Niere.

Ein großes Interesse bieten die Anlagen des Zentralnervensystems, die fast in allen Teratomen dieser Serie nachgewiesen wurden. In einigen Fällen erreichten die Gehirngewebsherde solch eine Größe, daß sie

makroskopisch ganz deutlich in Form großer hellroter Knoten in Erscheinung traten.

Viele von ihnen bestehen aus Nervengewebe, das den Charakter der grauen Rückenmarkssubstanz trägt und zahlreiche Nervenzellen enthält (Abb. 8). Andere sind hauptsächlich aus Neurogliaelementen gebildet, zwischen denen Nervenzellen nur selten vorkommen. Die Neurogliazellen haben eine ausgedehnte spindelförmige Gestalt und liegen in

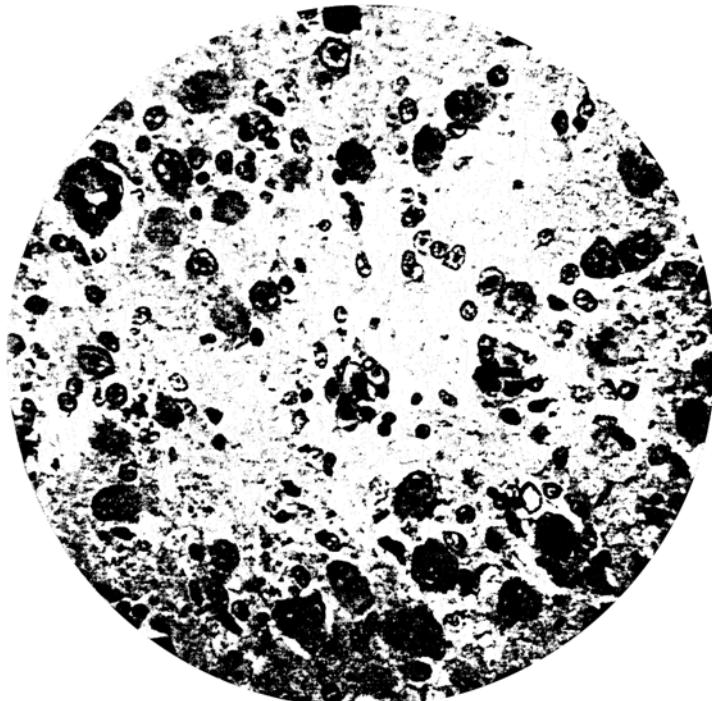


Abb. 8. Hahn Nr. 5797. Anteil von Hirngewebe, reich an Nervenzellen (Mikrophoto, Obj. 3, Steindorff).

Bündeln, die nach den verschiedensten Richtungen ziehen (Abb. 9). Doch treffen wir meistens noch unreifes Nervengewebe, das durch zahlreiche Medullarröhrchen charakterisiert wird, die ihrer Form und Struktur nach sehr verschieden sind. Bald sind sie besonders groß und besitzen eine dicke Wandung, die aus mehreren Schichten von Neuroepithelzellen besteht, welche ein recht breites Lumen umgeben (Abb. 10). In den Kernen dieser Zellen werden Mitosen beobachtet. Dort, wo diese Röhrchen auf dem Längsschnitt getroffen sind, haben sie eine große Ähnlichkeit mit Rückenmarksanlagen von normalen Hühnerembryonen. Es muß berücksichtigt werden, daß es sich in unseren Fällen um multiple Bildungen dieser Anlagen im Rahmen eines und desselben Nerven-

gewebsherdes handelt. In einigen Herden des Nervengewebes finden wir Medullarröhrchen, die bedeutend kleiner sind und eine dünnerne Wandung aufweisen. Viele von ihnen haben dabei verschiedene Defekte in ihrer Struktur (Abb. 11). Es ist interessant, daß Neuroepithelzellen manchmal in Form breiter Bänder und Stränge liegen, die sich nach verschiedenen Richtungen wenden und keine Neigung zur Bildung geschlossener Röhrchen zeigen. Diese Anteile von unreifem Gehirngewebe

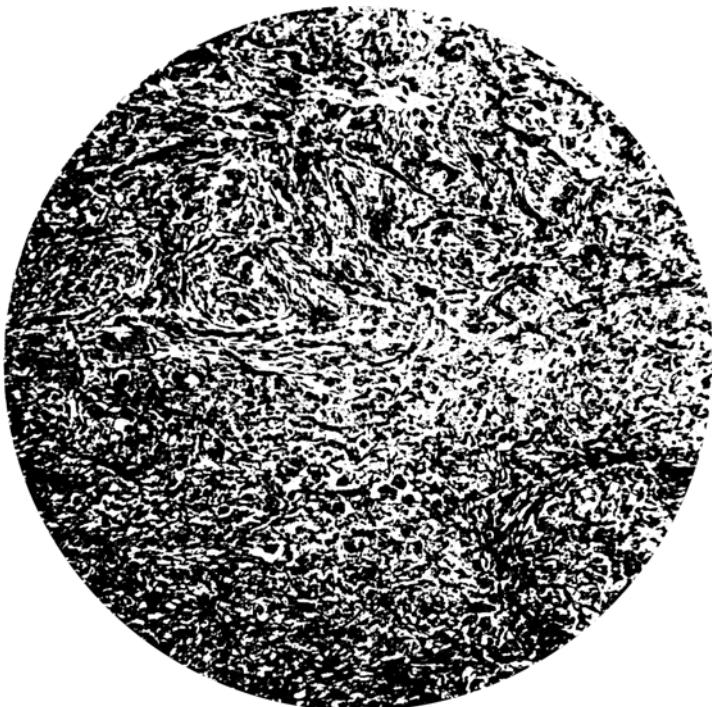


Abb. 9. Hahn Nr. 5797. Neurogliaelemente (Mikrophoto, Obj. 3, Steindorff).

mit verschiedenartigen Medullarröhrchen haben die eigenartige Struktur der sog. Medulloepitheliome, die von *Bailey* beschrieben wurden.

In engem Zusammenhang mit einigen Nervengewebsherdern stehen Komplexe von eigenartigen Hohlräumen, deren Wandungen mit einer Reihe von Vorsprüngen und Zotten ausgekleidet sind, wodurch sie nicht glatt umschrieben erscheinen. Die Innenfläche dieser Hohlräume ist auf der ganzen Ausdehnung mit einschichtigem kubischem Epithel bedeckt. Stellenweise ist ihre Wandung nicht geschlossen und hier dringt die graue Substanz des Gehirngewebes in ihre Lichtungen ein. Alle diese Bildungen erinnern an das Epithel und die Zotten der Tela chorioidea des Gehirns (Abb. 12).

Eine ganz besondere Stellung unter anderen Geschwulstelementen nehmen die sog. „dunklen“ Zellen ein, die zum erstenmal als Bestandteile der experimentell erzeugten Zn-Teratome von *Michalowsky* beschrieben wurden, der ihnen eine wichtige Rolle in der Genese der Hodenteratome zugeschrieben hat. Diese Zellen bilden auch in unseren Teratomen,



Abb. 10. Hahn Nr. 5797. Multiple Anlage der großen Medullarröhren (Mikrophoto. Obj. 3, Steindorff).

die durch die Einführung von $ZnSO_4$ -Lösung erzeugt wurden, eine besondere Erscheinung. Es sind recht große, runde oder polygonale Zellen mit großem dunklem Protoplasma und großen hellen Kernen, in denen zwei oder mehrere Nukleolen sichtbar sind. Bei einigen Fixationen (z. B. der Flüssigkeit *Nawaschins*) läßt sich im Protoplasma dieser Zellen eine feine Körnung nach üblicher Färbung nachweisen, in deren Kernen Mitosen oft beobachtet werden. Die dunklen Zellen liegen meistens gruppenweise und dicht aneinander (Abb. 13). Ihre Zellgrenzen sind aber immer deutlich sichtbar. Manchmal gewinnen sie eine besondere Orientierung, indem sie sich in einer Reihe um eine kleine Lichtung legen und etwa Röhrchen und Bläschen bilden. In vielen Fällen kann man sie

zwischen jungen Muskelfasern sehen, aber auch in den Hohlräumen verschiedener Drüsenschläuche, wohin sie offenbar aus dem Bindegewebe



Abb. 11. Hahn Nr. 5797. Anteil von unreifem Gehirngewebe mit kleinen Medullarröhren (Mikrophoto, Obj. 3, Steindorff).



Abb. 12. Hahn Nr. 5797. Komplex von Epithelgebilden, die an Tela chorioidea erinnern (Mikrophoto, Obj. 3, Steindorff).

gelangen. Auffallend ist die häufige Lokalisierung dieser Zellen im Innern der Nervengewebsherde, wo sie manchmal in größeren Gruppen liegen und gleichsam „Reinkulturen“ der dunklen Zellen bilden. Manchmal

gelingt es, typische dunkle Zellen als Bestandteile der Wandauskleidung zu sehen, wo sie in einer oder mehreren Reihen neben den Inseln des mehrschichtigen niedrigen Epithels liegen. Die dunklen Zellen werden leicht abgestoßen und geraten in die Lichtung dieser Höhlen.

Von großem Interesse sind eigenartige Zellelemente, die von uns zwischen typischen dunklen Zellen nachgewiesen wurden. Es handelt



Abb. 13. Hahn Nr. 1823. Gruppen von dunklen Zellen (Mikrophoto, Obj. Immers. 1 : 7. Zeiß).

sich hier um große Zellen mit hellem, fast durchsichtigem Protoplasma, in dem gewöhnlich verschieden große Körnchen sichtbar sind, die sich mit Eosin hellrot färben lassen. Manchmal liegen diese hellen Zellen konzentrisch um das gemeinsame Zentrum, indem sie Epithelknospen bilden, die von allen Seiten von dunklen Zellen umgeben sind. Die Morphologie dieser Zellen und die Färbungsreaktion, die ihre grobe Körnung ergibt, führen zu der Annahme, daß wir es hier mit eigenartigen Verhornungsprozessen zu tun haben. Infolge dieser Verhornung kommen die Kerne der hellen Zellen zur Schrumpfung, und das Protoplasma wird mit großen Massen von Hornsubstanz überfüllt.

In welcher Beziehung diese hellen verhornten Elemente zu den typischen dunklen Zellen stehen — ob sie deren Verwandlungsprodukte sind oder eine ganz selbständige Zellart darstellen, die mit den dunklen Zellen nur territorial verbunden sind — ist schwer zu sagen. Die Lösung dieser Frage wird von großer Bedeutung für die Beurteilung der Herkunft dieser dunklen Zellen sein, die bis jetzt völlig rätselhafte Teratomelemente bleiben. Jedenfalls scheint es uns höchst zweifelhaft, daß sie als Ausgangs- oder Zwischenzellelemente an der Genese der Teratome teilnehmen und zu weiteren Umwandlungen fähig sind. Wir haben nämlich keine anderen Differenzierungszeichen an dunklen Zellen gesehen als die ständige Anwesenheit der Verhornungsherde zwischen ihnen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach stellen sie eine ganz selbständige Zellkategorie dar, die zu irgendwelchen Umwandlungen unfähig ist. Es wäre interessant, aufzuklären, ob analoge Zellen als Bestandteile der spontanen teratoiden Geschwülste, besonders beim Menschen, vorkommen, oder ob sie nur den experimentell erzeugten Teratomen eigen sind.



Abb. 14. Hahn Nr. 10. Längsschnitt des linken Hodens. Im Zentrum der Geschwulst Hämatomreste. Vergr. 5mal.

In der uns zugänglichen Literatur haben wir in dieser Hinsicht keine Hinweise gefunden.

Wir gehen jetzt zur morphologischen Beschreibung der zwei kleinen Geschwülste über, die eine starke Entwicklungshemmung aufwiesen.

Eine von ihnen sieht wie ein kleines gelbweißliches Knötchen aus, das in der Mitte des linken Hodens beim Hahn Nr. 10 liegt, der am 75. Operationstag zugrunde ging.

Beide Hoden sind stark atrophisch und wiegen nur 0,4 und 0,5 g. Bei der histologischen Untersuchung erwies sich, daß die Geschwulst die Form einer kleinen Cyste hat, deren Wandung aus feinem, lockeren Bindegewebe besteht und deren Innenfläche mit niedrigem Epithel bedeckt ist. Letzteres geht stellenweise in kubisches oder recht hohes Flimmerepithel über. Nicht selten kommen auch Becherzellen vor, die mit Schleim ausgefüllt sind. In dem lockeren Bindegewebe, das die Wandung dieser Cyste bildet, wurden recht große Inseln von Hyalinknorpel gefunden; einige von diesen Inseln sitzen tief in der Wandung der Cyste. Die Oberfläche dieser Neubildung ist mit Bauchfell bedeckt, das aus sehr lockarem Bindegewebe von embryonalem Typus besteht, welches von außen mit flachen, stellenweise aber mit zylindrischen Mesothelzellen bedeckt ist. Das Bauchfellblatt geht nach der Umbiegung der Geschwulstoberfläche auf die Tunica albuginea des Hodens über (Abb. 14). Unterhalb des Geschwulstbläschens sind Reste eines kleinen

Hämatoms sichtbar, das in der Gegend der Bindegewebsnarbe liegt, welche offenbar an der Injektionsstelle der $ZnSO_4$ -Lösung hinterblieb. Davon zeugen auch kleine Gruppen von atrophischen Samenkanälchen, die in der dünnen, die Neubildung vom Hämatom trennenden Bindegewebsschicht erhalten geblieben sind. Zwischen den atrophierten, zu beiden Seiten des Hämatoms liegenden Samenkanälchen finden sich



Abb. 15. Hahn Nr. 1963. Geschwulstknöten, die in der Hodensubstanz liegen (Mikrophoto, Obj. 3, Steindorff).

mehrere kleine Hohlräume, die mit flachen Epithelzellen ausgekleidet sind und geschichtete Massen von rosa gefärbter Hornsubstanz erhalten. Einige von diesen „Hornperlen“ erreichen eine bedeutende Größe und sind von einer recht dicken faserigen Bindegewebsschicht umgeben.

Die letzte Geschwulst dieser Serie wurde bei der mikroskopischen Untersuchung des linken Hodens bei Hahn Nr. 1963 nachgewiesen, der am 156. Operationstag getötet wurde. Sie unterscheidet sich stark von den früheren, und zwar durch ihren tiefen Sitz im Innern der Hodensubstanz; sie reicht gar nicht an die Oberfläche des Organs. Die Geschwulstknötzchen sind von allen Seiten von Samenkanälchen umgeben, deren Mehrheit eine völlig normale Struktur besitzt (Abb. 15). Mit

Zylinderepithel und Becherzellen ausgekleidete Drüsenschläuche und eine Reihe von Hohlräumen, die mit mehrschichtigem verhorntem Epithel ausgefüllt sind, bilden die Hauptbestandteile dieser Geschwulstknötchen. Zwischen diesen Elementen liegen Herde vom Nervengewebe, die aus Gliazellen mit hellem Protoplasma und kleinen ovalen Kernen bestehen und zahlreiche gut gestaltete Nervenzellen enthalten. Stellenweise



Abb. 16. Hahn Nr. 1963. Hodenkanälchen, die durch zahlreiche Spermien ausgedehnt sind.
Mikrofoto, Obj. 3, Steindorff).

wächst dieses Gewebe über den Rand des Geschwulstknötchens hinaus und greift benachbarte Samenkanälchen an. Manchmal liegen spermio-genetische Zellen der Samenkanälchen und Hirngewebe so dicht zusammen, daß große Nervenzellen nicht selten dicht an die Membrana basilaris zwischen Spermiogonien und Spermiozyten zu liegen kommen. Die eigenartige Form der meisten Geschwulstknötchen und die oben beschriebene Lokalisation des Gehirngewebes in den Samenkanälchen selbst führen zu der Annahme, daß die Geschwulstelemente von Anfang an im Inneren der Samenkanälchen entstanden sind und,

allmählich wuchernd, die Lichtungen einiger Kanälchen ganz ausgefüllt haben.

Als Folge dieser Verstopfung der Samenkanälchen mit Geschwulstelementen entstanden offenbar die Spermastauung und der Untergang des spermiozentrischen Epithels in vielen, sogar von den Geschwulstknoten fernliegenden Samenkanälchen. Auf der Abb. 16 wird eine Reihe von solchen Kanälchen wiedergegeben, die von lymphoiden Zellanhäufungen umgeben und durchweg von zahlreichen Spermien verstopft sind. Es ist notwendig, noch eigenartige Veränderungen seitens der *Sertolischen* Zellen in einigen entarteten Samenkanälchen zu erwähnen. Es sind Bildungen von großen Zellanhäufungen, die in engem Zusammenhang mit dem *Sertolischen Syncytium* stehen und tief in die Lumen der Samenkanälchen hineinragen. Diese Zellvorsprünge bestehen aus rundlichen Zellen mit zartem Zellprotoplasma und hellen Kernen, die an die Kerne der *Sertoli-Zellen* erinnern. Manchmal werden diese Zellen abgestoßen und kommen in dem Kanälchenlumen als völlig isolierte Elemente vor. Die Morphologie dieser Zellen und deren enge Beziehung zu dem *Sertolischen Syncytium* läßt daran denken, daß es sich hier um eine Hyperplasie von *Sertoli-Elementen* handelt.

So haben wir es in den 2 letzten Fällen mit echten teratoiden Geschwülsten zu tun, die aus recht verschiedenartigen Elementen bestehen. Die primitivste Struktur besitzt die Geschwulst des Hahnes Nr. 10, die im wesentlichen eine Cyste darstellt, in deren Wandung aber Hyalinknorpelinseln eingelagert sind.

Zusammenfassung.

Auf Grund unserer Versuche sind wir zu dem Schluß gekommen, daß die Einführung einer 10%igen Lösung von $ZnSO_4$ in den Hoden des Hahnes die Bildung einer Geschwulst in diesem Organe hervorrufen kann. Es gelang uns, durchschnittlich in 8% aller operierten Hähne Geschwülste zu erzeugen.

Nach den verschiedenen Gewebsarten, die das Stroma dieser Geschwülste aufweist (Epithel- und Drüsenelemente, Knorpel, sich ausbildender Knochen, glattes und quergestreiftes Muskelgewebe, Nervensystemanlage u. a.) sind diese Neubildungen in die Teratome einzureihen. In dieser Hinsicht sind sie vollkommen mit den Teratomen identisch, die von Michalowsky und anderen durch Einführung von Zincum chloratum erhalten wurden. Von neuen Elementen, die bisher noch nicht als Bestandteile der experimentell erzeugten Zn-Teratome beschrieben wurden, sind zu nennen: Anlagen des Pankreas, Nierenkanälchen, Pigmentepithel der Netzhaut des Auges, Chromatophoren des Bindegewebes, Tela chorioidea des Gehirns und mächtige Anlagen des Zentralnervensystems, die sich durch multiple Bildung von Medullarröhrenchen

auszeichnen, deren Größe und Differenzierung sehr verschieden ist. Nach dem Reichtum und der Mannigfaltigkeit der Medullarröhrenchen nehmen die $ZnSO_4$ -Teratome vorläufig die erste Stelle unter den von uns untersuchten experimentellen Zn-Teratomen ein.

Das Nervengewebe fehlt nur in einer Geschwulst (Nr. 10), die sich durch ihre primitive Struktur und allgemeine Entwicklungshemmung stark von den anderen Geschwülsten unterscheidet. Innerhalb von 75 Tagen seit dem Operationstag wurde diese Geschwulst nur hirsekorngroß und konnte nicht mit Sicherheit bei der Sektion nachgewiesen werden. Ein derartiges Zurückbleiben von Wachstum und Entwicklung bei einigen unserer Geschwülste ist schwerlich auf die eigenartige Einwirkung des $ZnSO_4$ zurückzuführen, da es uns gelang, ganz analoge Fälle auch an Versuchen mit Zincum chloratum zu beobachten [Falin: Fortschritte der modernen Biologie, im Druck (russ.)].

Ebenfalls läßt sich kein zu großer Unterschied in der Wirksamkeit dieser beiden Zn-Salze feststellen. Wie schon gesagt wurde, wurden durch Einführung von $ZnSO_4$ in 8% von allen operierten Hähnen teratoide Geschwülste hervorgerufen; dieser Prozentsatz ist nur um ein geringes niedriger als die Zahl der mit Hilfe von $ZnCl_2$ erzeugten Teratome. Nach unseren Angaben schwankt diese Zahl für $ZnCl_2$ zwischen 8,3% und 10,5% — das macht im Durchschnitt 8,7%.

Daneben zeigt der Prozentsatz der erfolgreichen Resultate, die mittels $ZnSO_4$ erhalten werden, weit größere Schwankungen in den einzelnen Jahren, als dies bei den Versuchen mit $ZnCl_2$ beobachtet wird. So wurden 1938 durch Injektionen von $ZnSO_4$ in 13,7% Fällen Neubildungen erzeugt, während im Frühling 1939 diese Ziffer auf 2,3% fiel, und dies trotz der großen Zahl der operierten Hähne. In beiden Fällen erhielten wir Geschwülste bei den im März operierten Hähnen, wonach dieser Monat offenbar als die günstigste Periode für die Erzeugung von experimentellen Teratomen erscheint. Aber im Jahre 1939 kam der Frühling etwas später, und der Märzmonat war kälter als 1938. So haben wir Grund anzunehmen, daß die ungünstigen klimatischen Bedingungen des Frühlings 1939 eine gewisse Spermiogenesehemmung bedingt haben und damit eine negative Rolle in der Teratombildung spielten. Nichtsdestoweniger ist dieser Faktor nicht als die einzige Ursache anzusehen, die allein den kleinen Prozentsatz der positiven Resultate unserer Versuche im Frühling 1939 erklären kann: Analoge Versuche, die mit $ZnCl_2$ dieser Periode angestellt wurden, ergaben auch positive Resultate in 8,3% aller Fälle.

Obwohl also der Durchschnittsprozentsatz der positiven Fälle bei beiden Zn-Salzen etwa gleich ist, ergibt doch das $ZnCl_2$ scheinbar konstantere Resultate. Immerhin beweisen unsere Versuche zweifellos, daß das Zincum chloratum nicht als spezifisches Agens für die Erzeugung

der Hodenteratome anzusehen ist. Dieser Effekt ist im gleichen Grad auch dem $ZnSO_4$ eigen. Eine Erklärung dafür ist offenbar darin zu suchen, daß beide Salze eine gleiche nekrotisierende Wirkung auf die Gewebe ausüben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch andere Stoffe, die eine ähnliche Wirkung auf die Gewebe haben, eine Ursache der Teratombildung sein können. Diese Frage erfordert ein weiteres Studium, und die betreffenden Versuche sind von uns schon unternommen.

Literatur.

- Bagg, H. J.:* Amer. J. Cane. **26**, Nr 1 (1936). — *Bailey, P.:* Cellular Types in primary tumors of the Brain. In *Penfields Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. Vol. III. New York: P. Hoeber 1932. — *Falin, L. u. K. Gromzewska:* Bull. exper. Biol. and Med. **6**, Nr 4. 1938. — *Ljvroya, P.:* Pathologica (Genova) **26**, Nr 517 (1934). — *Mashar, U.:* Virchows Arch. **285**, H. 1 (1932). — *Michalowsky, I.:* Virchows Arch. **274**, H. 2 (1929). — *Michalowsky, I. O.:* Virchows Arch. **267**, 27 (1928). — *Zbl. Path.* **38**, 585 (1926). — *Obernolzer:* Die inneren männlichen Geschlechtsorgane. *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 6, Teil 3. 1931. — *Stiere:* Männliche Genitalorgane. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*, Bd. 7, Teil 2. 1930. — *Wassermann:* Zit. nach *Hausberger, F.:* Klin. Wschr. **1935 I**, 14.
-