

(Aus dem Histologischen Laboratorium [Vorstand: *L. I. Falin*]
des Medizinischen und Stomatologischen Instituts, Smolensk, USSR.)

Zur Pathogenese der experimentellen teratoiden Geschwülste der Geschlechtsdrüsen.

II. Mitteilung.

Teratoide Geschwülste der Geschlechtsdrüsen bei Hähnen,
erzeugt durch Injektionen von $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung.

Von

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

Mit 9 Abbildungen im Text und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 11. Juni 1940.)

In unseren früheren Arbeiten (*Falin* und *Gromzewa* 1938—1939) wurde festgestellt, daß experimentelle teratoide Hodengeschwülste durch Einführung von 10%iger ZnSO_4 -Lösung hervorgerufen werden können. Mit Hilfe dieser Methode erhielten wir 5 Hodenteratome, die eine große Ähnlichkeit mit den von Prof. *Michalowsky* 1926 beschriebenen Neubildungen aufwiesen. Das war ein Beweis dafür, daß nicht nur Zn-Chlorat, das in den Versuchen von *Michalowsky*, *Ljrraga* (1934) und *Bagg* (1936) angewandt wurde, die Fähigkeit besitzt, Teratome zu erzeugen, sondern daß diese Eigenschaft auch anderen Zn-Salzen eigen ist.

Dieser Umstand wird dadurch erklärt, daß beide Zn-Salze (ZnCl_2 und ZnSO_4) fast die gleiche anbrennende und nekrosebildende Wirkung auf die Gewebe ausüben, mit der der eigenartige Erfolg offenbar zusammenhängt (*Falin* 1939). Doch kann man annehmen, daß der Grad der nekrotisierenden Wirkung der verschiedenen Zn-Salze und die Menge der sich dabei befreienden Stoffe, die für die Bildung der Geschwulst aus pluripotenten Hodenzellen notwendig sind, variieren können, und zwar je nach dem Charakter dieser oder jener Salzart. Im Zusammenhang damit kann man einige Abweichungen in der Struktur der erhaltenen teratoiden Geschwülste erwarten.

Aus dem Grunde beschlossen wir noch eine Versuchsserie mit einer anderen Salzart vorzunehmen, nämlich mit $(\text{ZnNO}_3)_2$.

Ebenso wie in unseren früheren Arbeiten wurden die Versuche im März—April, zur Zeit der lebhaftesten Spermiogenese bei Hähnen, angestellt. Im ganzen wurden 45 Hähne operiert, darunter 30 im März (17. 3. 39) und 15 im April (3. 4. 39). Die 10%ige $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung wurde in Dosen von 0,1—0,2 ccm in jeden Hoden eingeführt. Ph der $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung betrug in beiden Fällen 5,4. 6 Hähne gingen am 5. Operationstag zugrunde und wurden aus dem Versuch ausgeschlossen.

Die am Leben gebliebenen 39 Hähne wurden zu verschiedener Zeit nach der Operation geschlachtet (von 6—100 Tagen nach dem Eingriff).

Zwei (Nr. 5 und Nr. 16) im März operierte Hähne ergaben Hodengeschwülste, wobei die Neubildung beiderseitig war (Hahn Nr. 16). Außerdem wurden Geschwülste bei zwei im April operierten Hähnen nachgewiesen (Hähne Nr. 23, 28).

Die betreffenden Angaben in bezug auf das Geschwulstgewicht, Operationszeit u. a. sind auf der Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1.

Nr.	Nr. des Hahnes	Datum der Operation	Dosis 10 % $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ in cem	Todestag	Tage nach der Operation	Hodengewicht samt der Geschwulst in g	Gewicht des zweiten Hodens in g	Sitz der Geschwulst
1	16	17. 3. 39	0,2	27. 4. 39	41	0,5	1,0	Beiderseitig
2	23	3. 4. 39	0,1	14. 4. 39	62	8,3	7,8	rechts
3	28	3. 4. 39	0,1	26. 6. 39	84	7,5	10,4	links
4	5	17. 3. 39	0,2	10. 6. 39	85	4,8	7,2	links

Die Behandlung des Materials wurde nach der üblichen Methode unseres Laboratoriums durchgeführt (s. vorherige Arbeiten).

Die durch $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ erzeugten Geschwülste zeichneten sich durch sehr kleine Größe aus (von Hanfkorn bis Erbsenkorngroße).

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, erhielten wir Geschwülste von den Hähnen, die recht lange Zeit nach der Operation lebten (sie wurden erst am 41.—85. Operationstag geschlachtet). Folglich können die kleinen Ausmaße der Geschwülste nicht durch deren kurzes Bestehen erklärt werden. Man muß an starke Entwicklungshemmung und höchst langsames Wachstum denken. Die einen Monat vor der Tötung des Hahnes Nr. 5 ausgeführte Probelaparotomie gab uns die Möglichkeit uns davon zu überzeugen. Im Laufe dieser Zeit ließen sich keine Wachstumsveränderungen beobachten. Dem äußeren Aussehen nach können die von uns erzeugten Geschwülste in 2 Gruppen eingeteilt werden. Zur ersten Gruppe gehören Neubildungen, die das Aussehen von kleinen Bläschen hatten, welche mit zäher heller Flüssigkeit angefüllt waren (Hähne Nr. 5, 23, 28). Die zweite Gruppe bilden 2 Geschwülste, die eine dichtere Beschaffenheit aufwiesen und sich in Form von kleinen Knötchen in den Geschlechtsdrüsen eines und desselben Hahnes lokalisierten (Hahn Nr. 16).

Zunächst besprechen wir die erste Gruppe. Die histologische Untersuchung ergab, daß wir in diesen Fällen mit kleinen cystischen Bildungen zu tun hatten, die in der Regel in dem Gebiete der Bindegewebsnarbe lagen, welche immer an der Injektionsstelle in den Hoden entsteht (Abb. 1, 2, 3).

Manchmal sieht man an dieser Stelle ein kleines Hämatom, das von allen Seiten mit mehrkernigen Riesenzellen umgeben ist, die sich an der Resorption der Blutungsreste beteiligen. Zwischen den cystischen Hohlräumen und den Samenkanälchen war kein Zusammenhang feststellbar. Überall waren sie durch eine dünne Bindegewebsschicht voneinander getrennt. Die Innenoberfläche dieser Höhlen ist in meisten Fällen mit Zylinderepithel und Becherzellen ausgekleidet, die im Zustand der

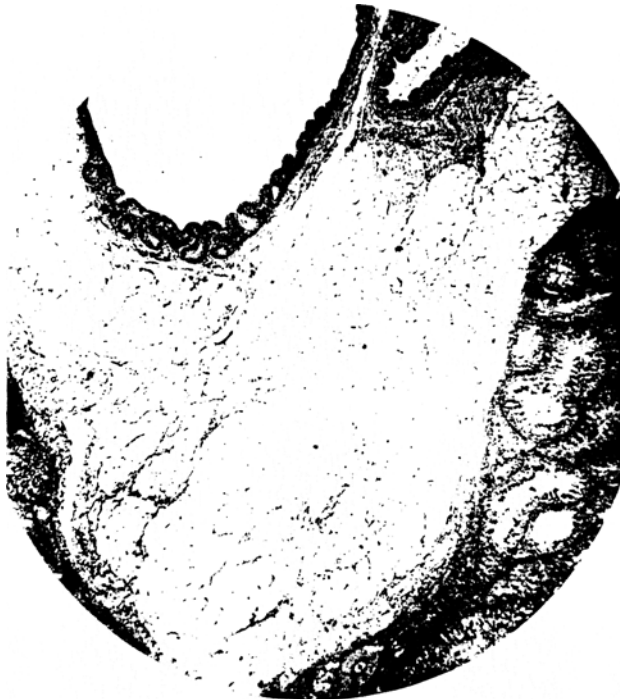


Abb. 1. Hahn Nr. 28, 84 Tage nach der Operation. Geschwulstknötchen — bestehen aus cystösen Hohlräumen, die mit Fettgewebsanhäufungen umgeben sind. Ob. 1, Steindorff, Mikrophoto.

Schleimsekretion begriffen waren. Große Schleimmassen befinden sich auch in dem Lumen dieser Cysten. Stellenweise bildet die Schleimhaut kleine Vertiefungen, die gleich Darmkrypten in eine Tunica propria hineinragen (Abb. 1). In der Tunica propria trifft man oft lymphoide Zellanhäufungen.

In einigen Fällen bildet die Epitheldecke der Cyste tiefere Falten, die in das umgebende Bindegewebe hineindringen und dadurch eine Reihe von Drüsengängen und Röhren bilden, die in ihrer Gesamtheit etwa ein kleines Adenom darstellen, das dicht an der Cystenwandung liegt (Abb. 3).

In der Umgebung der Epitheleysten konnte man nicht selten eine glatte Muskelgewebsschicht sehen, in einem Fall wurden außerdem kleine Inseln von Hyalinknorpel nachgewiesen, die in Fettgewebshäufungen lagen.

Aus diesem Grunde betrachten wir all diese Cysten als kleine teratoide Bildungen, die eine recht primitive Struktur und ein außerordentlich langsames Wachstum aufweisen.



Abb. 2. Hohn Nr. 23, 62 Tage nach der Operation. Mehrere Cystenhöhlen, gelegen in der Gegend der Bindegewebsnarbe. Ob. 1, Steindorff, Mikrophoto.

Einen ganz anderen Charakter tragen zwei kleine Geschwülste, die in den Hoden des Hahnes Nr. 16 gefunden wurden. Beide Hoden dieses Hahnes waren stark atrophiert und das Gewicht jeder Geschlechtsdrüse (samt der Geschwulst) betrug 0,5—0,1 g (Tabelle 1). Der mittlere Teil des linken Hodens war mit einer breiten Nekrosezone ausgefüllt, wodurch die Reste der Samenkanälchen zusammengedrückt und dicht an die Pole des Organs gedrängt waren. Die Samenkanälchen ergaben ein Bild von scharfer Atrophie und einen vollen Stillstand der Spermiogenese. Ihre Zellauskleidung bestand nur aus 2—3 Schichten von *Sertoli*-Zellen und Spermiogonien.

In dem Gebiete des unteren Pols des Hodcus, zwischen dem dünnen Streifen der atrophierten Samenkanälchen und der Nekrosezone, wurde ein kleines rosafarbiges Knötchen nachgewiesen, das sich bei histologischer Untersuchung als Geschwulst erwies (Abb. 4). Diese Geschwulst unterschied sich von den obenerwähnten Epitheleysten durch ihre komplizierte Struktur. Sie besteht aus zahlreichen Hyalinknorpelinseln, glatter

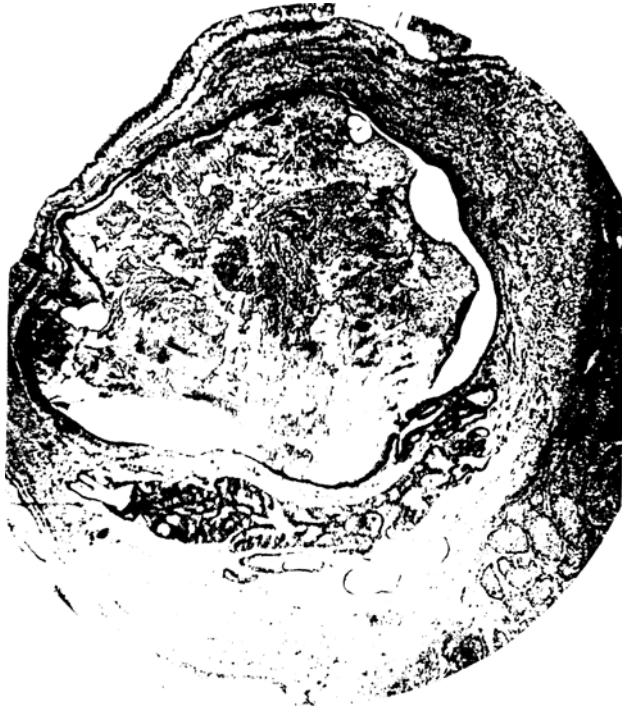


Abb. 3. Huhn Nr. 5, 85 Tage nach der Operation. Epitheleyste mit Schleim angefüllt. Unten ist ein kleines „Adenom“ sichtbar, das mit der Cystenwandung verbunden ist. Ob. I. Steindorff, Mikrophoto.

Muskulatur, aus Hohlräumen, die mit verhorntem Flachepithel ausgekleidet sind (Abb. 5); sie enthält außerdem kleine Drüsenröhrchen, die von Zylinderepithel und Becherzellen gebildet sind. Das Stroma der Geschwulst besteht aus sehr lockerem, an das Mesenchym erinnernden Bindegewebe, das alle Zwischenräume unter den obengenannten Neubildungen ausfüllt. In der Zwischensubstanz der Geschwulst sind noch keine Kollagenfasern vorhanden. Letztere finden sich in großer Menge nur in der Umgebung der mit verhorntem Epithel ausgekleideten Hohlräume.

Es ist interessant zu verzeichnen, daß die Kerne vieler Bindegewebszellen und des Drüsenepithels Degenerations- und Zerfallserscheinungen aufweisen. Daneben fällt eine Blutstauung in Blutgefäßen der Geschwulst

auf, die offenbar ungünstige Bedingungen für die Ernährung, folglich auch für das Wachstum der Geschwulst schaffen. Es ist notwendig, noch



Abb. 4. Hahn Nr. 16, 41 Tage nach der Operation. Längsschnitt durch den linken Hoden 5mal vergrößert. *a* Geschwulst, *b* Nekrosegegend, *c* Samenkanälchen.



Abb. 5. Hahn Nr. 16, linker Hoden. Unregelmäßig geformte Höhlen ausgekleidet mit verhorntem Epithel. Ob. 3, Steindorff. Mikrophoto.

eigenartige Prozesse zu erwähnen, die sich an der Peripherie des Geschwulstknötchens abspielen, und zwar im Gebiete der atrophierten

Samenkanälchen, die von der Geschwulst selbst durch eine dünne Binde-
gewebsschicht getrennt sind. In den schmalen Samenkanälchen dieses
Gebietes vollzieht sich, wie es uns scheint, der Absonderungsprozeß der



Abb. 6. Hahn Nr. 16, rechter Hoden. Längsschnitt des Hodens.
In dem Narbungsgebiet ist ein
Geschwulstknötchen sichtbar.
5mal vergrößert.

neuen Geschwulstelemente. Es handelt
sich hier um die Erscheinung der typischen
„dunklen Zellen“, die bekanntlich für
viele experimentelle Teratome charakte-
ristisch sind (*Michalowsky, Falin und
Gromzewa, Anissimowa*). In den Kernen
der dunklen Zellen sind oft Mitosen sicht-
bar. Überall zwischen den dunklen Zellen
werden zahlreiche, besonders große Zellen
mit blassem leichtkörnigem Protoplasma
und hellen Kernen angetroffen. Hier unter

den von uns beschriebenen Anhäufungen der Zellelemente beginnt die
Gestaltung der kleinen Epithelknospen, die aus konzentrisch liegenden

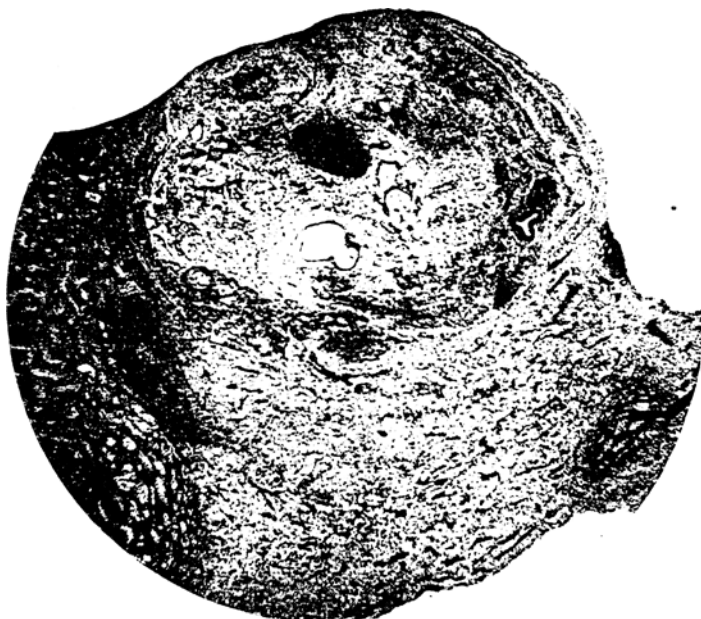


Abb. 7. Hahn Nr. 16, rechter Hoden. Narbungsgebiet und Geschwulstknötchen. Ob. 1,
Steindorff, Mikrophoto.

hellen Zellen bestehen, deren Protoplasma große rosafarbige Körnchen
enthält. Diese Zellen verwandeln sich allmählich in Hornschüppchen.
Beim Studium der experimentellen Teratome, die mit Hilfe der $ZnSO_4$ -
Lösung erhalten wurden, sprachen wir schon über das Vorhandensein
der Herde des Verhornungsepithels zwischen den Anhäufungen der

dunklen Zellen (*Falin* und *Gromzowa* 1939). In diesem Fall bietet ein großes Interesse der Umstand, daß die Bildungsprozesse der dunklen Zellen und der Herde des Verhornungsepithels sich nicht in der Geschwulst selbst, sondern in dem Gebiete der atrophischen Samenkanälchen vollziehen. Dadurch ist es uns möglich, über die Bildung der neuen



Abb. 8. Hahn Nr. 16, rechter Hoden. Allgemeines Aussehen der Geschwulst. Man sieht Gruppen von „dunklen Zellen“ und Höhlen die mit verhorntem Epithel ausgekleidet sind.
Ob. 3, *Steindorff*, Mikrophoto.

Geschwulstanlagen zu sprechen, deren Zellelemente sich dann der früher entstandenen Grundgeschwulst anschließen.

Es bleibt noch übrig einige Worte über die Geschwulst zu sagen, die in dem rechten Hoden desselben Hahnes nachgewiesen wurde (Hahn Nr. 16). Das Geschwulstknötchen saß in dem Gebiete der Bindegewebsnarbe, die den Hoden in zwei voneinander völlig unabhängige Teile trennte (Abb. 6 und 7). Das Stroma dieses Geschwulstknötchens besteht aus sehr feinem Bindegewebe, das zahlreiche stern- und spindelförmige Zellen enthält. Darin liegen Komplexe von typischen „dunklen“ Zellen mit basophilem Protoplasma und hellen Kernen, in denen große Nucleoli sichtbar sind (Abb. 8). Viele von diesen Zellen sind im Teilungszustande. Ebenso wie im ersten Fall sieht man hier unter dunklen Zellen auch Zellen mit hellem körnigem Protoplasma, in deren Gebiet die ersten Verhornungsherde erscheinen. Unabhängig davon befinden sich in dem

Geschwulststroma kleine, mit mehrschichtigem verhornten Epithel ausgekleidete Hohlräume. Schließlich wurden auf einigen Präparaten cystische Höhlen nachgewiesen, die mit Zylinderepithel und Becherzellen überzogen sind. Gewöhnlich werden sie mit einer glatten Muskelschicht umgeben und erinnern sehr an jene Epitheleysten, welche wir in den drei ersten Fällen gesehen haben (Abb. 9).



Abb. 9. Hahn Nr. 16, rechter Hoden. Cystenöhle, ausgekleidet mit Zylinderepithel und Becherzellen, und umgeben mit glatter Muskulatur. Ob. 3, Steindorff, Mikrophoto.

Schlußfolgerung.

Wie unsere Versuche gezeigt haben, bewirkt die in kleinen Dosen in die Geschlechtsdrüsen der Hähne eingeführte 10%ige Zink-Nitratlösung die Bildung von recht eigenartigen Hodengeschwülsten, die sich vor allem durch kleine Größe und stark verlangsamtes Wachstumstempo auszeichnen.

In den meisten Fällen sahen diese Neubildungen der Struktur nach sehr primitiv aus und stellten kleine, cystische Gebilde dar, die mit dem schleimbildenden Drüsenepithel ausgekleidet waren. Nur in einem Fall hatten wir mit dickeren Knötchen zu tun, welche sich in beiden Hoden eines und desselben Hahnes entwickelten und einen recht komplizierten Bau aufwiesen (Hyalinknorpelinseln, glatte Muskulatur, mit flachem

Verhornungs- oder Sekretionsepithel ausgekleidete Hohlräume und Schläuche, Gruppen von „dunklen Zellen“). Wir haben in diesem Fall zweifellos echte teratoide Geschwülste vor uns, die allerdings in ihrem Wachstum und Entwicklung stark zurückgeblieben sind.

Viel unklarer ist die Natur derjenigen cystischen Gebilde, die in anderen Fällen beobachtet werden. Trotz der primitiven Struktur und kleiner Größe sind wir geneigt, diese Cysten als einseitig gebildete Tera-toide zu betrachten, um so mehr, daß wir in einigen Fällen neben den Epithelcysten Hyalinknorpelinseln und glatte Muskelfaserbündel nachgewiesen haben.

Ein besonderes Interesse bietet die Frage nach dem Charakter dieser Gebilde im Anschluß an die Arbeit von *Kahlau* (1937), der die Versuche von *Michalowsky* mit der Einführung von Zn-Chloratlösung in die Hoden der Hähne wiederholt hat und in 3 Fällen (unter 25) die Bildung von Kleincysten beobachten konnte, die mit flachem Verhornungsepithel oder schleimbildenden Epithel ausgekleidet waren.

Ihrer Struktur und Lage an der Narbungsstelle nach erinnern sie sehr an jene cystischen Gebilde, welche wir in den Hoden einiger Hähne nach der Injektion von Zink-Nitratlösung nachgewiesen haben. Es gelang *Kahlau* nicht, echte teratoide Geschwülste mit der ZnCl_2 -Einführung zu erhalten. Was die von ihm beschriebenen Epithelcysten anbetrifft, so lehnt er deren teratoiden Charakter ab und erklärt ihre Entstehung durch die Verschiebung des Nebenhodenepithels in den Hoden, was rein mechanisch durch eine Injektionsnadel verursacht wird. Das Epithel des Nebenhodens, verschleppt in den Hoden, erfährt, nach *Kahlau*s Meinung, eine Metaplasie und verwandelt sich in Flach- oder Schleimepithel. Auf diese Weise erklärt er auch die Anwesenheit von Fettgewebsinseln in dem Narbungsgebiet.

Vorläufig verfügen wir nicht über die Angaben, auf deren Grund wir mit voller Bestimmtheit über die Genese der Epithelcysten sprechen könnten, die von *Kahlau* und auch von uns in den Versuchen mit Zink-Nitrat erhalten wurden. Die Annahme von *Kahlau* über deren Entstehung auf Kosten des verschobenen und metaplasiierten Nebenhodenepithels scheint uns doch wenig wahrscheinlich. Es ist kaum möglich, daß, wenigstens bei unseren Versuchsbedingungen, eine Nebenhodenverletzung stattfinden konnte. Es liegt daran, daß der Nebenhoden bei Hähnen an der Medialseite des Organs liegt, wo letzteres an die Wand der Bauchhöhle befestigt wird. In der Regel aber machen wir den Nadelstich auf der entgegengesetzten lateralen Seite des Organs. Bei der Operation wurde der Hoden dazu mittels eines Spatels mit seiner freien Oberfläche (lateralen) nach oben gehoben und der Stich wurde eben an dieser Stelle, d. h. an der dem Nebenhoden entgegengesetzten Stelle ausgeführt. In Rücksicht auf die bedeutenden Ausmaße der Hoden zur Zeit der Frühlingsspermiogenese und auf die relativ kleine Stichtiefe

ist es kaum möglich, den Nebenhoden zu beschädigen und seine Epithel-elemente in den Hoden zu verschieben. Außerdem zeigt das reiche Material über die experimentellen Zn-Teratome (über 20 experimentelle Zn-Teratome), das uns zur Verfügung steht, daß sogar in Fällen der großen teratoiden Geschwülste, die weit über die Grenzen des Organs auswachsen, keine Veränderungen in der Struktur des Nebenhodens aufgewiesen werden. Diesem Umstand haben wir eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und besitzen doch keine Angaben, die für die Beteiligung des Nebenhodens an der Teratomgenese sprachen.

Selbst wenn wir den Standpunkt *Kahlaus* in bezug auf die Entstehung der Epithelcysten aus dem verschobenen Epithel des Nebenhodens annehmen, so spricht das noch nicht gegen ihre teratoide Natur. Gegenwärtig wissen wir noch nichts Bestimmtes über die Histogenese sowohl spontaner als auch experimenteller Teratome. In dieser Hinsicht lassen sich verschiedene Hypothesen aussprechen (s. *Falin*, 1939), aber über genaue Angaben verfügen wir noch nicht. Deshalb kann bei der Anerkennung dieser oder jener Neubildung für ein Teratom nur die Morphologie dieser Geschwülste ausschlaggebend sein, aber nicht die Genese, von der wir nichts Bestimmtes wissen. Von diesem Standpunkt aus erlaubt uns die Anwesenheit der verschiedenen Epithelarten (mehrschichtiges Verhornungsepithel, Zylinder und Becherepithel) aber auch der glatten Muskulatur und einzelner Hyalinknorpelinseln in den von uns und *Kahlau* beschriebenen Epithelcysten, diese Gebilde als rudimentäre teratoide Geschwülste mit recht primitiver Struktur zu betrachten.

Die oben betonte Tatsache, daß die von uns mit Hilfe der Zink-Nitratlösung erhaltenen teratoiden Gebilde sich durch eine recht kleine Größe und ein langsames Wachstum auszeichneten, stellt, wie es uns scheint, keine spezifische Besonderheit der Zink-Nitratwirkung dar. Derartige Anomalien in dem Wachstum der experimentellen Teratome wurden von uns in den Versuchen mit der Einführung des Zn-Chlorat und Zn-Sulfat beobachtet (*Falin* und *Gromzewa*, 1939). Man kann nur verzeichnen, daß Zink-Nitrat *ceteris paribus* eine ähnliche Wirkung öfter wie eine andere Zn-Salzart hervorrufen kann.

Literatur.

- Anissimova*, W.: Bull. exper. Biol. u. Med. **6** (1938) (russ.). — Amer. J. Canc. **36** (1939). — *Bagg*, H.: Amer. J. Cancer **26** (1936). — *Falin*, L.: Erfolge der modernen Biologie, Bd. 11, Nr 2. 1939 (russ.). — *Falin*, L. u. K. *Gromzewa*: Virchows Arch. **302**, 2. — Bull. exper. Biol. u. Med. **6** (1938) (russ.). — Amer. J. Canc. **36** (1939). — *Kahlau*, G.: Frankf. Z. Path. **50**, 3 (1937). — *Ljvruga*, P.: Pathologica (Genova) **26** (1934). — *Michalowsky*, I. O.: Zbl. Path. **38** (1926). — Virchows Arch. **267** (1928); **274** (1930).
-