

Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. J. WÄTJEN.)

Über die Häufigkeit und Bedeutung der Vermehrung der Hoden-Zwischenzellen bei Carcinomkranken.

Von

GERHARD WALTHER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. September 1947.)

Vor einiger Zeit hat SEHRT (1946) über ganz außerordentliche Wucherungen der LEYDIGSchen Zwischenzellen in den Hoden Krebskranker berichtet. Das Verhalten der Zwischenzellen war bei seinem Untersuchungsmaterial so charakteristisch und eindeutig, „daß man aus ihm allein schon die Vermutung, das Organ stamme von einem Krebskranken, auszusprechen in gewissem Grade berechtigt zu sein schien. Die Zwischenzellen sind ganz außerordentlich vermehrt und beherrschen sogar in dem einen oder anderen Fall in einzelnen großen Haufen oder Plaques das ganze mikroskopische Bild.“

Solche Befunde waren in derartiger Ausdehnung und Gesetzmäßigkeit beim Krebskranken bisher nicht bekannt. Wir nahmen deshalb größere Reihenuntersuchungen vor, um sie nachzuprüfen und vielleicht zur Klärung der Beziehungen zwischen Carcinom und Keimdrüsen beizutragen, soweit das durch die histologische Untersuchung von Sektionsmaterial überhaupt möglich erscheint.

Schon seit längerer Zeit werden Beziehungen zwischen der Carcinomentstehung, dem Altern und Störungen im System der Drüsen mit innerer Sekretion angenommen. Im besonderen wird trotz vieler Widersprüche immer wieder dem Nachlassen der Sexualfunktion die wichtigste Rolle beim biologischen Vorgang des Alterns zugeschrieben, während andererseits manche Beobachtungen beim Menschen und viele Tierversuche auf Zusammenhänge zwischen der Carcinomkrankheit und der Sexualfunktion hinzuweisen scheinen. Aber die Einzelbefunde über diesen ganzen Fragenkomplex stehen in vielfachem Widerspruch zueinander und lassen keine einheitliche Betrachtung zu. Das ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß die Versuchsergebnisse oft unter ganz verschiedenen Bedingungen zustande gekommen sind und nicht einfach zusammengefaßt werden dürfen. Jedenfalls wird in zunehmendem Maße der Versuch gemacht, bei der Behandlung maligner Tumoren hormonale Faktoren zu berücksichtigen und therapeutisch einzusetzen.

So wurde aus Amerika in den letzten Jahren wieder über die günstige Wirkung der bilateralen Kastration bei vorgeschrittenen Fällen von Prostata-Ca (HUGGINS 1941, ALGEA, HENDERSON 1944, NESBIT und CUNNINGS 1944¹) und Mamma-Ca (ADAIR, TREVERS, FARROW und SCHARNAGEL 1945) berichtet; ferner über die auffälligen unmittelbaren Erfolge bei der Behandlung des inoperablen Prostata-Ca mit weiblichem Sexualhormon, die auch bei uns jetzt in weiteren Kreisen bekannt und von WILDBOLZ 1945, HOWALD 1945 und KIELLEUTHNER 1946 bestätigt wurden. EICHLER machte 1946 mehrfach auf eine Verbesserung der Erfolge der Strahlentherapie inoperabler Carcinome und ihrer Metastasen durch Injektionen von Testoviron aufmerksam, und in diesem Zusammenhang wies nun SEHRT (1946) darauf hin, daß er in einer früheren Arbeit (1932) bei der histologischen Untersuchung der Hoden von 21 Carcinomkranken in 79,2% der Fälle eine außerordentliche Wucherung der Zwischenzellen beobachtet hatte. Theoretisch sind diese Beziehungen zwischen Krebs und Sexualfunktion noch recht unklar. Die Amerikaner haben für das Prostata- und Mamma-Ca angenommen, daß die Ausschaltung androgener Hormone durch die Kastration bzw. ihre Neutralisation durch östrogene Hormone eine Senkung des Aktivierungsindex des Tumors zur Folge haben soll. EICHLER glaubt an eine Steigerung der Krebsabwehrebereitschaft des Körpers durch männliches Sexualhormon, während SEHRT (1946) behauptet, „daß nicht das männliche Sexualhormon als Ausdruck des gesamten Hodengewebes krebsbeeinflussende Eigenschaft besitzt, sondern daß es offenbar die LEYDIGSchen Zwischenzellen des Hoden sind, deren isoliertes Hormon krebsbehindernd wirkt“.

Kleinere Reihenuntersuchungen der Hoden über den Einfluß des Alters, der akuten und chronischen Allgemeinerkrankungen, unter denen sich auch Fälle von Ca befanden, sind früher mehrfach vorgenommen worden: CORDES (1898), KASAI (1908), BRACK (1922), BERBERICH und JAFFÉ (1922). Neben jener auch von SEHRT zitierten Arbeit von CORDES, der bei 7 malignen Tumoren 2mal eine Vermehrung der Zwischenzellen feststellte, berichten BERBERICH und JAFFÉ über 11 Carcinomfälle bei Männern zwischen 17 und 56 Jahren, bei denen die Zwischenzellen 3mal sehr reichlich, 2mal reichlich und lipoidreich und 1mal mäßig vermehrt waren. In einer zweiten Gruppe von 20 Männern über 56 Jahren waren 14 Fälle von malignen Tumoren enthalten, die aber leider nicht gesondert aufgeführt wurden. Bei dieser Gruppe waren die Zwischenzellen meist spärlich und lipoidarm, nur 2mal deutlich vermehrt. YOSHISHIRO (1934) untersuchte die Hoden von 43 Ca-Fällen zwischen 35 und 78 Jahren und bemerkte im allgemeinen eine leichte Vermehrung der Zwischenzellen, die aber nur ausnahmsweise auffallend war. BECK (1936) konnte ebenfalls keine charakteristischen Hodenveränderungen bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten feststellen. Gegenüber 35 Patienten, die an den verschiedensten Krankheiten gestorben waren, beobachtete er bei 30 Ca-Kranken eine Untergewichtigkeit der Hoden und Zunahme der Kanälchenatrophie. Die Zwischenzellen waren bei den Ca-

¹ Literatur bei KIELLEUTHNER.

Hoden 16mal vermindert, 13mal normal und 1mal vermehrt. Eine geschwulstmäßige Wucherung der Zwischenzellen bestand überhaupt in keinem Fall. ENFEDJIEFF berichtete 1942 über die Hoden von 15 Ca-Kranken (32—77 Jahre) und eine Kontrollreihe von 22 Fällen, bei denen kein Carcinom vorlag. Als wesentlichstes erschien ihm die deutliche Atrophie in 85,2% der Ca-Fälle, während 45% der Kontrollreihe in dieser Hinsicht völlig normale Befunde aufwiesen. Diese Atrophie wird von ihm nicht sekundär als Folge der Krebskachexie aufgefaßt, sondern als primäre Altersatrophie der Hoden, die die Grundlage für die Entstehung der Krebsbereitschaft bilden soll. Die Durchschnittsgewichte der Ca-Hoden betrugen 25,292 g gegenüber 34,447 g in der Kontrollreihe. Eine mäßige Zwischenzellenvermehrung wurde bei Carcinom in 66% beobachtet gegen 40% bei Nichtcarcinomatösen. Geschwulstmäßige Wucherung der Zwischenzellen bei Ca 2mal, und 1mal bei den übrigen Fällen. Aber die Vermehrung der Zwischenzellen stellt seiner Ansicht nach nicht einen für Krebsträger kennzeichnenden Befund dar. Wie ENFEDJIEFF erwähnt, hat auch COLLINS (1936) eine große Zahl von Hoden Carcinomkranker untersucht, aber was die Zwischenzellen anbelangt weder ein charakteristisches Verhalten noch speziell eine Hyperplasie feststellen können.

Nach den Mitteilungen im Schrifttum wird das Verhalten der Zwischenzellen bei Carcinomkranken nicht einheitlich beurteilt. Von einigen Autoren wurde eine mäßige Vermehrung der Zwischenzellen festgestellt. Aber Befunde, wie sie SEHRT als charakteristisch schildert, wurden nur in wenigen Ausnahmefällen mitgeteilt.

Es wurden nun von uns insgesamt die Hoden von 124 geschlechtsreifen Männern aller Altersklassen histologisch untersucht. 50 im Alter von 38—77 Jahren hatten einen malignen Tumor, und zwar 46 ein Carcinom und 4 ein Sarkom. Eine Kontrollreihe von 64 Fällen entstammte dem laufenden Sektionsmaterial. Von diesen waren 22 nach akuten und 42 nach chronischen Erkrankungen verstorben. Eine zweite kleine Kontrollreihe von 10 Fällen wurde aus dem Sektionsmaterial des Gerichtlichen Institutes der Universität Halle zusammengestellt. In dieser Gruppe wurden nur plötzliche Todesfälle ohne vorherige Erkrankung aufgenommen (Mord, Unfälle, Selbstmord durch Erhängen oder Ertrinken).

Es wurden im allgemeinen von jedem Fall 4 Gefrierschnitte angefertigt und von jeder Seite je ein Schnitt mit Hämalaun-Eosin und ein Schnitt mit Sudan III gefärbt. Die Hoden wurden vor dem Fixieren nach Abpräparieren der Nebenhoden gewogen.

Zur Beurteilung des Keimepithels haben wir die von SLOPOLSKY und SCHNIZ (1925) aufgestellten 5 Grade der Hodenatrophie herangezogen: 1. Grad = vollständiges Fehlen von Spermien. 2. Grad = vollständiges Fehlen von Spermien und Spermiden. 3. Grad = Verdickung der Membrana propria. Wandbelag nur aus Sertolizellen und Spermio gonien. 4. Grad = Verdickung der Membrana propria. Wandbelag nur aus Sertolizellen. 5. Grad = starke Verdickung und hyaline Entartung der Membrana propria. Kein Keimepithel, kein Lumen der Hodenkanälchen = Fibrosis testis.

Mit dieser Einteilung wird nur grob ein augenblicklicher Zustand erfaßt, während nicht zum Ausdruck gebracht werden kann, ob eine Hodenatrophie

fortschreitet oder das generative Gewebe sich bereits in Regeneration befindet. Aber sie wurde trotzdem von uns benutzt, weil sie uns erlaubt, für die Übersicht des ganzen Materials den Zustand des samenbildenden Epithels zahlenmäßig auszudrücken und dann für die einzelnen Untersuchungsreihen vergleichbare Mittelwerte zu errechnen.

Bei den 50 Patienten mit einem malignen Tumor fand sich eine starke Hyperplasie und Hypertrophie der Zwischenzellen in 3 Fällen und in weiteren 7 Fällen eine mäßige Vermehrung der Zwischenzellen.



Abb. 1 (S. Nr. 167/47). 49 Jahre. Tonsillensarkom (Retothelsarkom), Metastasierung in Lymphknoten, Lungen, Nieren, Darm. Perforation einer ulcerierten Dünndarmmetastase, Peritonitis. Herdförmige Zwischenzellenwucherung in einem kleinen Bezirk stark atrophischer Hodenkanälchen. Vergr. 135fach.

Diese Zwischenzellenvermehrung war nicht immer diffus im ganzen Hoden vorhanden, sondern zeigte oft einen ausgesprochen herdförmigen Charakter, wobei diese größeren Zwischenzellenherde vorzugsweise unter der Albuginea, am Rande oder in kleineren Bezirken mit atrophischen Hodenkanälchen, aber auch zwischen weiten und intakten Hodenkanälchen mit hohem Keimepithel angetroffen wurden (Abb. 1 und 2).

In größeren Fibroseherden wurden dagegen im allgemeinen keine Zwischenzellenwucherungen gefunden. Überhaupt fanden sich bei diesen 10 Fällen von Zwischenzellenvermehrung bei Carcinom — mit einer Ausnahme, die später noch näher zu besprechen ist, — neben mehr oder weniger atrophischen Hodenkanälchen stets auch solche mit einer nur leichteren Schädigung der Spermiogenese bzw. Hodenkanälchen in voller Regeneration. Dagegen waren in den Hoden mit starker Atrophie der Hodenkanälchen auch die Zwischenzellen atro-

phisch, oft an Zahl vermindert, manchmal ursprünglich vermehrt, jetzt aber in bindegewebiger Umwandlung begriffen.

STIEVE hat besonders davor gewarnt, allein aus histologischen Schnittbildern die Mengenverhältnisse der einzelnen Gewebskomponenten im Hoden beurteilen zu wollen. Denn bei Atrophie der Hodenkanälchen können die Zwischenzellen scheinbar vermehrt sein, während ihre absolute Zahl sogar vermindert ist. Unter Zugrundelegung der Gesamtgröße des zu untersuchenden Hodens hat er ein Verfahren angegeben (ausführlich dargestellt von SCHINZ und SŁOTOPOLSKY 1927), mit dem man durch Konturenzeichnung auf Papier, Ausschneiden

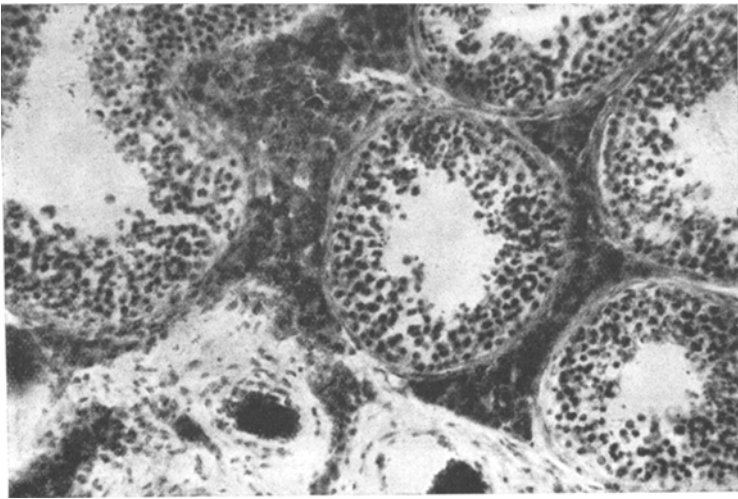


Abb. 2 (S. Nr. 1128/46) 59 Jahre. Carcinom des Colon transversum (Nebenbefund). Zustand nach Prostatektomie wegen Hypertrophie vor 2 Tagen. Perivesicale Phlegmone. Entzündliche Lungenanschoppung. Diffuse Zwischenzellenwucherung zwischen Hodenkanälchen mit nur geringer Schädigung der Spermiogenese. Vergr. 135fach.

und Wiegen die absoluten Mengenverhältnisse der einzelnen Gewebskomponenten im Hoden quantitativ bestimmen kann. Aus technischen Gründen konnten wir STIEVES Verfahren nicht durchführen, haben aber zur Beurteilung der Zwischenzellen nicht nur ihre Zahl, sondern ihr ganzes morphologisches Verhalten, ihre Anordnung, Größe, den Lipoidgehalt und die Kernstruktur herangezogen.

Von den 50 Ca-Trägern war insgesamt bei 10 Fällen die Spermiogenese völlig intakt, unter denen sich auch mehrere mit starker allgemeiner Kachexie befanden. Bei 18 Fällen wurde eine leichte Schädigung der Spermiogenese festgestellt, während sie in 22 Fällen restlos erloschen war.

Bei den 42 Fällen ohne Carcinom, die nach chronischen Erkrankungen verstorben waren, war die Schädigung des Hodenparenchyms meist ganz erheblich. Bei 30 Fällen war nirgends mehr Spermiogenese und eine fortschreitende Atrophie des Samenepithels festzustellen.

Stärkere herdförmige Hypertrophie und Hyperplasie der Zwischenzellen wurde bei einem Fall von Nebennierenatrophie gefunden, der klinisch unter dem Bild eines Morbus Addison verlief (Abb. 3).

Eine mäßige Vermehrung der Zwischenzellen wurde bei weiteren 4 Fällen beobachtet, doch waren bei diesen die Hodenkanälchen meist stärker atrophisch als bei den entsprechenden Befunden von Zwischenzellenvermehrung bei Carcinomkranken.

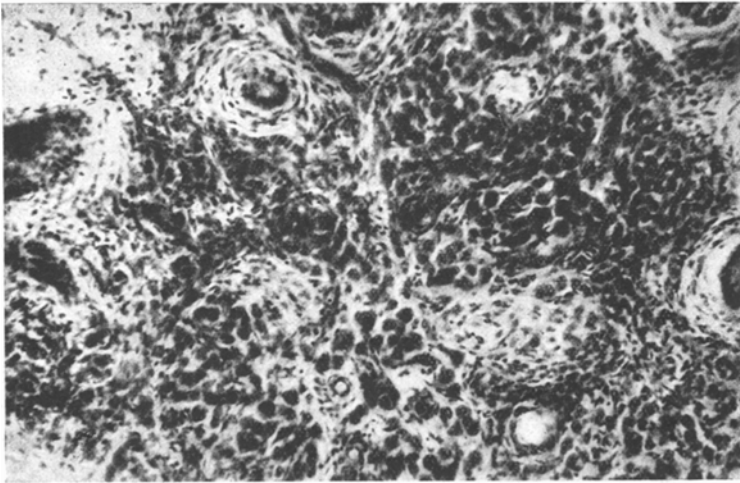


Abb. 3 (S. Nr. 435/47). 25 Jahre. Hodenzwischenzellenwucherung bei Nebennierenatrophie, klinisch Morbus Addison. Ein größerer Zwischenzellenherd unter der Albuginea. Vergr. 135fach.

1. S. Nr. 103/47, 48 Jahre. Osteomyelitis der Wirbelsäule, retroperitoneale Abszedierung. 2. S. Nr. 142/47, 56 Jahre. Chronische aleukämische Myelose, Pneumonie. 3. S. Nr. 172/47, 46 Jahre. Chronische abszedierende Pneumonie. 4. S. Nr. 229/47, 54 Jahre. Metapneumonisches Empyem, subakute Glomerulonephritis.

Meist waren die Zwischenzellen aber in dieser Untersuchungsreihe in Rückbildung begriffen. Manchmal erschienen sie zwar relativ zahlreich und umgaben ziemlich dicht in dem oft verbreiterten Zwischenbindegewebe liegend die atrophischen Hodenkanälchen, waren selbst aber protoplasmaarm, besaßen oft einen pyknotischen Kern und waren von Fibrocyten nur noch schwer zu unterscheiden.

Wesentlich geringer als bei den an Carcinom oder anderweitig chronisch Erkrankten waren die Zeichen der Hodenschädigung in der Gruppe der 22 Patienten, die nach kurzer Krankheit gestorben waren. Eine mäßige Zwischenzellenvermehrung konnte aber auch bei diesen in einem Fall beobachtet werden (S. Nr. 196/47, 39 Jahre, Septicopyämie nach Nackenkarbunkel).

Unter den 10 Fällen von plötzlichem, gewaltsamen Tod ohne vorherige Erkrankung fand sich weder eine Zwischenzellenvermehrung noch eine Zwischenzellenverminderung. Eine leichte Schädigung der Spermiogenese wurde in einem Fall beobachtet (Selbstmord durch Erhängen, 47 Jahre), und bei einem weiteren waren die Hodenkanälchen leicht atrophisch und die Spermiogenese hatte ganz aufgehört (75 Jahre, Tod durch Ertrinken infolge Angina-pectoris-Anfall in der Badewanne, allgemeine Arteriosklerose). Das Zwischenbindegewebe war in dieser Gruppe wesentlich zarter und geringer entwickelt als in den Untersuchungsreihen der Carcinomträger und der chronisch Erkrankten. Das Durchschnittsgewicht der Hodenpaare lag mit 45 g innerhalb der von RÖSSLE und ROULET mit 39—47 g angegebenen Normwerte für 60 kg schwere geschlechtsreife Männer. Eine grobe morphologische Schädigung der Hoden durch die heutigen Ernährungs- und Lebensbedingungen konnte nicht festgestellt werden.

Die Pigmentierung der Zwischenzellen war in allen Gruppen stark wechselnd und regellos. Auch hinsichtlich des Fettgehaltes ließen sich keine sicheren Beziehungen zum sonstigen Befund nachweisen. Wir hatten allerdings oft den Eindruck, daß bei einer leichten Vermehrung der Zwischenzellen in dem großen Protoplasmakörper dieser Zellen die Größe und Zahl der vorhandenen Fetttröpfchen vermehrt war, so daß man unwillkürlich an eine vermehrte Hormonproduktion durch diese Zellen dachte. Wir fanden andererseits aber auch mehrfach in verödeten Hodenbezirken mit kleinen atrophischen Zwischenzellen solche mit einem starken Fettgehalt. SEHRT hatte die Zwischenzellen bei der Sudanfärbung in den wenigen Fällen, in denen sie bei Carcinomkranken nicht vermehrt schienen, mit Lipoiden so stark überladen gefunden, daß er an das Bild der Fettembolie erinnert wurde. Diese Befunde können wir nicht bestätigen.

Vereinzelte Zwischenzellen wurden fast stets auch in der Albuginea der Hoden, besonders in dem lockeren perineuralen und perivascularären Bindegewebe angetroffen. Bei Vermehrung der Hodenzwischenzellen nahmen dann auch diese Zwischenzellen in der Albuginea manchmal an der Vermehrung teil, so daß größere Haufen und Bänder von Zwischenzellen in der Albuginea gefunden wurden. Solche Befunde sind aber nicht — wie SEHRT meint — für die Hoden Carcinomkranken charakteristisch, sondern wurden von uns ebenso in Fällen von Zwischenzellenvermehrung bei Patienten mit anderen Allgemeinerkrankungen erhoben.

Wichtig erscheint uns noch die Feststellung, daß es sich bei den beobachteten Zwischenzellenvermehrungen in allen Untersuchungsgruppen meist um Patienten im mittleren Alter handelte, während

bei Kranken über 60 Jahre — mit oft schon stärker altersatrophischen Hoden — sie nur selten auftraten.

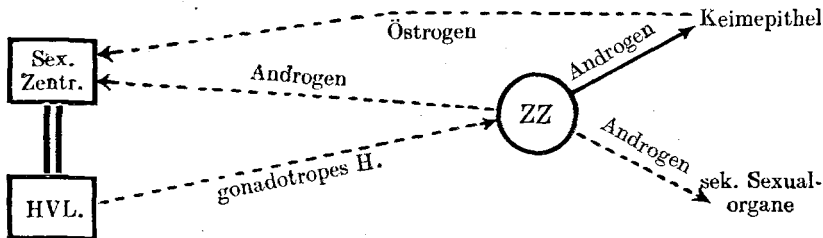
Vor der weiteren Besprechung der Untersuchungsergebnisse und einzelner Befunde erscheint es erforderlich, einige grundsätzliche Erörterungen zur Funktion der männlichen Keimdrüsen und ihrer Stellung im gesamten hormonalen System aus dem Schrifttum vor auszuschicken.

Über die Bedeutung der 1850 von LEYDIG im Interstitium des Hodens erstmalig beschriebenen Zwischenzellen war lange Zeit nichts Sicheres bekannt. Als Bildungsort der Sexualhormone wurde früher fast überall das Keimepithel angesprochen. KOCH (1910) hatte in den Zwischenzellen nur eine Füll- oder Stützsubstanz gesehen, die bei der Abnahme des Gewebsdruckes durch Atrophie des Keimgewebes vermehrt wird. Andere faßten sie als trophisches Hilfsorgan, d. h. als Speicherungs- und Resorptionsstätten, für das generative Gewebe auf (KYRLE 1911, STEVE 1930, TIEDJE 1921 u. a.), und glauben zum Teil auch heute noch alle Befunde mit dieser Hypothese erklären zu können. KITAHARA (1923) betrachtete die Zwischenzellen als entgiftendes Schutzorgan, während sie nach SCHWEIZER (1925) für die Regelung des Blutstromes im Hoden verantwortlich sein sollen. BOUIN (1903/04) hatte mit seinen Mitarbeitern die einseitige Kastration und Ligatur des Ductus deferens der anderen Seite vorgenommen und gezeigt, daß in dem verbliebenen Hoden unter Atrophie der Hodenkanälchen die Zwischenzellen außerordentlich zu wuchern begannen, wobei die sekundären Geschlechtsmerkmale voll erhalten blieben. Danach schrieb BOUIN den Zwischenzellen alle Funktionen zu, welche man bis dahin der inneren Sekretion des ganzen Hodens zuerkannt hatte und bezeichnete die Zwischenzellen als „glande interstitielle du testicule“. STEINACH (1920) schloß sich an die BOUINSche Theorie an. Durch einseitige Unterbindung und Durchschneiden der Samenwege zwischen Hoden und Nebenhoden erzielte er ebenfalls eine Wucherung der Zwischenzellen, in deren Folge eine „Verjüngung“ auftrat. Er bezog diese Wirkung auf die hormonale Funktion der gewucherten Zwischenzellen und schlug für diese die Bezeichnung „Pubertätsdrüse“ vor. BERBLINGER hatte 1920 bereits eine Hodenatrophie als Folge der Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens beschrieben, die sich von Hodenatrophie anderer Genese durch die verminderte Zahl der Zwischenzellen unterschied. STEINACH und KUN (1928) erzielten bei infantilen und senilen Ratten durch Injektion von wäßrigen Hypophysenvorderlappenextrakten eine Aktivierung bzw. Reaktivierung der Keimdrüsen und sekundären Geschlechtsmerkmale und bewiesen so den zentrifugalen (gonadotropen) Lauf der Hypophysenvorderlappenimpulse für das männliche Genitale, während HOHLWEG und DORN (1932) feststellten, daß die Sekretion des gonadotropen Hormons durch die Rückwirkung der Keimdrüsenhormone gehemmt und in physiologischen Grenzen gehalten wird. Auf Grund von Tierversuchen mit entnervten Hypophysen nahmen HOHLWEG und JUNKMANN (1932) ein hypothetisches nervöses Sexualzentrum an. Dieses soll auf einen bestimmten Sexualhormonspiegel des Blutes eingestellt sein und die Sekretion des gonadotropen Hormons steuern. Von der jeweiligen Einstellung und Ansprechbarkeit des Zentrums soll der Grad der sexuellen Aktivität bestimmt werden. Später gelang auch der direkte Nachweis dieses Sexualzentrums im Tuber cinereum (SPATZ 1942 und WEISSCHEDEL). Amerikanischen Forschern war aufgefallen, daß der isolierte Ausfall des Keimepithels bei erhaltenen und funktionstüchtigen Zwischenzellen zur vermehrten Ausschüttung von gonadotropem Hormon führt. Es wurde gefolgert, daß neben dem Androsteron der Zwischenzellen auch vom

Keimepithel ein Wirkstoff abgesondert wird („Inhibin“, McCULLAGH 1932), der auf die Hypophyse im Sinne einer Hemmung einwirkt. Dieser zweite Wirkstoff wurde von NELSON (1934—1937) als Follikelhormon erkannt.

Inzwischen hatte die Erforschung der Keimdrüsenfunktion von seiten der physiologischen Chemie neuen Antrieb bekommen durch die Darstellung des „Androsteron“ aus Männerharn (BUTENANDT 1931), des wesentlich wirksameren „Testosterons“ aus Testisextrakt (LAQUEUR 1935) und die Synthese dieser beiden Wirkstoffe im Laboratorium (RUZIEKA 1934 und 1935). Ihre Wirkung auf Zwischenzellen, Keimepithel, sekundäre Geschlechtsmerkmale, Hypophyse und die anderen hormonalen Drüsen wurde nun in zahllosen Tierversuchen unter den verschiedensten Bedingungen erprobt; sie trugen entscheidend dazu bei, den komplizierten Mechanismus und das feine Zusammenspiel verschiedener Faktoren beim sexuellen Geschehen weiter aufzuklären. Nach neueren Untersuchungen von HOHLWEG und ZÄHLER 1946 scheint Androgen von den Zwischenzellen dem Keimepithel unmittelbar zur Verfügung gestellt zu werden und auf dieses in direktem Kontakt als Gewebshormon zu wirken.

Auf Grund dieser Angaben im Schrifttum und besonders in Anlehnung an die zahlreichen exakten experimentellen Arbeiten HOHLWEGS und ZÄHLERS möchten wir die Keimdrüsenfunktion zum besseren Verständnis grob etwa durch folgendes Schema darstellen:



Weiterhin kompliziert werden diese Korrelationen durch Beziehungen zwischen Keimdrüsen, Nebennieren und Schilddrüse und das Auftreten des sog. „antigonadotropen Hormons“ (COLLIP 1937).

Eine Keimdrüsenbeschädigung kann nach ZÄHLER (1947) bei Ratten auf grundsätzlich zwei verschiedene Weisen erfolgen:

a) *Primäre Schädigung des Keimepithels.* Ausfall der Östrogenproduktion, Vermehrung der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens und Mehrabsonderung von gonadotropem Hormon, dadurch Wucherung der Zwischenzellen. Die sekundären Sexualorgane bleiben dabei erhalten.

b) *Sekundäre Atrophie.* Durch zunehmende Leistungsminderung der gonadotropen Hypophysenfunktion kommt es zu einer Atrophie der Zwischenzellen, Verminderung der Androgenabsonderung, langsam fortschreitender Hypobiose des Keimepithels. Frühzeitige Atrophie der Anhangsorgane.

Bei der zusammenfassenden Betrachtung unseres gesamten Untersuchungsmaterials wird die zunehmende Schädigung des Hodenparenchyms von den akut Erkrankten, über die Ca-Träger zu den Fällen mit chronischen Krankheiten deutlich, wie sie in den Durchschnittswerten für das Hodengewicht, dem Atrophiegrad der Hodenkanälchen und den Prozentzahlen für die Spermienogenese zum Ausdruck kommt:

	Plötzlicher Tod (10)	Akute Erkrankung (22)	Chronische Erkrankung (42)	Maligne Tumoren (50)
Durchschnittsgewicht für das Hodenpaar	45 g	30 g	23 g	25 g
Durchschnittsatrophiegrad der Hodenkanälchen	0,5	1,9	2,8	2,2
Spermio- genese {	intakt	80 %	45 %	5 %
	leicht geschädigt	10 %	32 %	23 %
	erloschen	10 %	23 %	72 %
Zwi- schen- zellen {	stark hyperplastisch und hypertrophisch	—	—	2,4 %
	mäßig hyperplastisch und hypertrophisch	—	4,5 %	9,5 %
	im Bereich der Norm . . .	100 %	77,3 %	59,5 %
	atrophisch oder ver- mindert	—	18,2 %	28,6 %

Verwunderlich ist dabei zunächst, daß die Hodenatrophie bei Carcinomkranken durchschnittlich nicht ganz so stark ist, wie in der Gruppe der Patienten, die nach anderen chronischen Krankheiten (mit einem hohen Prozentsatz von Tuberkulose) verstorben waren. Dabei ist noch zu bemerken, daß das Durchschnittsalter bei den Carcinomkranken höher ist als bei den anderen Untersuchungsreihen. Diese Tatsache spricht gegen die Annahme einer primären Altersatrophie der Hoden bei Carcinomkranken, die nach SAUERBRUCH und KNACKE (1936), TRITWIN (1942), ENFEDJIEFF (1942) erst die Grundlage für die Krebsbereitschaft bilden soll. RÖSSLE (1917) glaubt auch nicht, daß das Krebsleiden mit einer allgemeinen Senilität verknüpft ist. Er hatte keine wesentlichen Unterschiede der Spermio-genese zwischen Ca-Hoden und solchen anderer gleichaltriger Männer gefunden.

Die Angaben SEHRTS über charakteristische Zwischenzellenwucherungen haben wir nicht bestätigt gefunden. Nur in 3 Fällen (= 6%) waren sie in dem von SEHRT geschilderten Ausmaß bei unserem Material vorhanden. Bei den 7 (= 14%) als mäßig bezeichneten Zwischenzellenvermehrungen blieben diese weit hinter den SEHRTschen Angaben zurück. Starke und mäßige Zwischenzellenhyperplasien und -hypertrophien wurden gelegentlich aber auch bei anderen Erkrankungen beobachtet. Wenn wir ein weit größeres Material als SEHRT überblicken können, so sind doch auch unsere Untersuchungsreihen noch mit einem beachtlichen Unsicherheitsfaktor durch den Fehler der kleinen Zahl belastet.

Es wurde von uns ferner versucht, die Tumorlokalisation, das histologische Verhalten und die Ausdehnung bzw. das Entwicklungsstadium der Tumoren mit zu berücksichtigen. Hinsichtlich der Lokalisation und dem histologischen Verhalten konnten wir keine Zusammenhänge mit

dem Ausmaß oder der Art der Hodenveränderungen nachweisen. Aber eine Zwischenzellenvermehrung wurde besonders bei Fällen mit noch nicht allzuweit fortgeschrittenen Tumoren festgestellt, wo der Patient nicht unmittelbar an dem malignen Tumor als vielmehr an einer akut aufgetretenen Begleit- oder Folgekrankheit gestorben war. Dagegen waren bei 2 Fällen mit Doppelcarcinomen die Zwischenzellen ausgesprochen vermindert.

In 4 Fällen (Fall 1—4) von Zwischenzellenvermehrungen bei malignen Tumoren handelte es sich um solche des Magen-Darm-Kanals, die vor wenigen Tagen operiert und dann an Peritonitis zugrunde gegangen waren. Bei einem weiteren Patienten mit Magen-Ca war eine Durchwanderungsperitonitis aufgetreten. — *Fall 6.* Ein kinderhandtellergröÙes Colon-Ca war klinisch unbemerkt verlaufen bei einem Patienten, der an einer Wundinfektion nach Prostatektomie wegen Hypertrophie gestorben war. Der *7. Fall* war ein Tonsillensarkom mit allerdings ziemlich ausgedehnter Metastasierung und Perforation einer ulcerierten Darmmetastase. Peritonitis. *Fall 8.* Kleinzelliges Bronchial-Ca. Lymphknoten-, Leber-, Knochenmetastasen. Tumoreinbruch in den Herzbeutel. Perikarditis. — *Fall 9.* Struma maligna mit Lymphknoten- und Mediastinalmetastasen. Herzversagen bei Hydroperikard (1000 ccm) und Stauungsorgane. Bei dem *10. Fall* waren Zwischenzellvermehrung und Atrophie besonders hochgradig (S. Nr. 1/47). Der 47 Jahre alte Patient in gutem Ernährungszustand hatte einen kastaniengroÙen kleinzelligen Bronchialkrebs, ausgehend von einem Bronchus III. Ordnung im Unterlappen der rechten Lunge. Metastatische Durchsetzung der Hilus- und Bifurkationslymphknoten zusammenhängend mit einer faustgroÙen Mediastinalmetastase. Ummauerung der Vena cava sup. Einbruch des Tumors mit Krebszapfenbildung zum Herzen. Starke Einflußstauung im Bereich der oberen Körperhälfte. Hoden auffallend klein, 3/2,5 g. Schnittfläche dunkelgraurot mit kleinen mehr braunroten Bezirken. Keine Hodenkanälchen ausziehbar. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß beide Hoden in ihrer Masse fast nur aus Zwischenzellen bestanden. Die gering pigmentierten mittelgroÙen bis kleinen Zwischenzellen mit schwacher lipoider Reaktion waren adenomartig angeordnet und durchsetzen auch in einzelnen Haufen und Strängen die Albuginea. Es fanden sich nur noch vereinzelt stark atrophische Hodenkanälchen mit verdickter Membrana propria und einem niedrigen Epithel indifferenten Zellen (Abb. 4).

STÄMMLER (1930) hatte einen ganz ähnlichen Fall hochgradiger Zwischenzellenvermehrung bei einem 63jährigen Mann mit Arteriosklerose, Hochdruck, Herzhypertrophie und disseminierter Encephalomalacie beschrieben.

Wie bereits erwähnt fanden sich in den Hoden mit Zwischenzellenvermehrungen — mit Ausnahme des letzten Falles — neben mehr oder weniger atrophischen Hodenkanälchen stets solche mit einer nur leichteren Schädigung der Spermiogenese bzw. Hodenkanälchen in Regeneration. Dagegen waren bei starker Atrophie der Hodenkanälchen im ganzen Hoden im allgemeinen auch die Zwischenzellen atrophisch. Daneben gab es auch Übergangsbilder: die Membrana propria war in diesen Fällen leicht verdickt; das generative Gewebe bestand nur aus Sertolizellen, Spermiogonien und Spermiocyten; die Zwischenzellen waren zwar nicht als vermehrt zu bezeichnen, doch reichlich

vorhanden und wiesen Zeichen beginnender Atrophie auf. Solche Übergangsbilder wurden relativ häufig in der Gruppe der chronisch Erkrankten angetroffen.

Die Mannigfaltigkeit der Korrelationen erschwert die Deutung von Veränderungen der Hodenstruktur. Doch lassen sich unsere Befunde mit der Auffassung der Zwischenzellen als ein dem Hypophysenzwischenhirnsystem untergeordnetes und dem Keimgewebe vorgeschaltetes Organ zum großen Teil zwanglos erklären.



Abb. 4 (S. Nr. 1/47.) 47 Jahre. Bronchialkrebs. Mediastinalmetastasierung. Einbruch in die Vena cava sup. Einflußstauung. Adenomartige Zwischenzellenwucherung. Nur vereinzelt stark atrophische Hodenkanälchen mit indifferentem Epithel. Vergr. 47fach.

Das Hodenparenchym ist sehr empfindlich. Auf die verschiedensten Schädigungen erkrankt es in der gleichen Weise. Bei Einwirken einer Schädlichkeit auf den Hoden selbst wird zunächst das Keimepithel betroffen, während die Zwischenzellen widerstandsfähiger zu sein scheinen. Als Folge des Ausfalles der Östrogenproduktion durch das Keimepithel kommt es zu einer vermehrten Sekretion von gonadotropem Hormon durch den Hypophysenvorderlappen und damit zu einer Wucherung der Zwischenzellen, einer Mehrabsonderung von Androgen mit dem Ziel der Regeneration des geschädigten Keimepithels (ZÄHLER 1947). Bei einer Schädigung des Hypophysenvorderlappens kann es indirekt durch zunehmende Leistungsminderung seiner gonadotropen Funktion zur Atrophie der Zwischenzellen und Verminderung ihrer Androgenabsonderung und damit zur fortschreitenden Atrophie des Keimepithels kommen (ZÄHLER 1947). Außerdem kann sicher die lange Zeit dauernde Einwirkung einer starken Schädigung auf die

Hoden direkt neben der Keimepithelläsion auch eine Atrophie der Zwischenzellen verursachen.

Bei Patienten, die nach akuten Erkrankungen verstorben sind, ist die Schädigung ihres Keimepithels zu gering oder die Dauer ihrer Einwirkung zu kurz, um über den Hypophysenvorderlappen eine wesentliche Reaktion von seiten der Zwischenzellen zu führen.

Bei Krebskranken scheint häufiger in den Anfangsstadien der Tumorentwicklung eine primäre Schädigung des Keimepithels und in deren Folge eine Wucherung der Zwischenzellen aufzutreten. Bei fortgeschrittenem Carcinom ebenso wie bei anderen chronischen Erkrankungen wird dagegen oft eine Atrophie der Zwischenzellen beobachtet — primär durch Verstärkung der örtlichen Schädigung oder sekundär durch Schädigung des Hypophysenvorderlappens. Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen besteht kein Anlaß, die gelegentlich zu beobachtende Vermehrung der Zwischenzellen bei Patienten mit malignen Tumoren als für Krebskranke charakteristisch anzusehen. Vielmehr betrachten wir diese Zwischenzellenvermehrungen als unspezifische Reaktion auf eine Schädigung des Keimepithels, wie sie auch durch andere Krankheiten ausgelöst werden kann. Die Beurteilung von Hodengewicht, Spermiogenese und Atrophiegrad gibt ferner keine Hinweise, daß bei den Hoden Krebskranker primär eine Altersatrophie vorläge, die ihrerseits erst die Grundlage für die Krebsentstehung bildete.

Zusammenfassung.

1. Es wird über die Untersuchung der Hoden und speziell das Verhalten der LEYDIGSchen Zwischenzellen bei 50 Patienten mit einem malignen Tumor berichtet. Zur Kontrolle wurden die Hoden bei 10 plötzlichen Todesfällen ohne vorherige Erkrankung, ferner bei 22 Patienten, die nach akuten, und 42 Patienten, die nach chronischen Erkrankungen verstorben waren, untersucht.

2. Starke Zwischenzellenhyperplasien und -hypertrophien wurden bei den 50 Patienten mit einem malignen Tumor nur 3mal = 6% festgestellt, gegenüber 79,2% von 21 Carcinomkranken bei SEHRTS Untersuchungen.

3. Eine mäßige Vermehrung der Zwischenzellen wurde bei 14% der Carcinomträger beobachtet. Starke und mäßige Zwischenzellenvermehrungen kamen aber auch bei anderen Allgemeinerkrankungen vor.

4. Die Angaben SEHRTS über starke Zwischenzellenwucherungen, die für Krebskranke charakteristisch sein sollen, können nicht bestätigt werden.

5. Das Auftreten einer Zwischenzellenvermehrung wird als eine unspezifische Reaktion auf eine Schädigung des Keimepithels betrachtet.

6. Es ist unwahrscheinlich, daß der Krebskrankheit primär eine Altersatrophie der Hoden vorausgeht.

Literatur.

- ADAIR, TREVERS, FARROW and SCHARNAGEL: J. amer. med. Assoc. **128**, 161 (1945). Ref. Dtsch. Gesdh.wes. **2**, 198 (1947). — BECK, W.: Zbl. Path. **65**, 65 (1936). — BERBERICH, J. u. R. JAFFÉ: Frankf. Z. Path. **27**, 395 (1922). — BERBLINGER, W.: Virch. Arch. **228** 151 (1920). — BOUIN: Zit. nach STEINACH 1936. — BRACK, E.: Virchows Arch. **240**, 127 (1922). — CORDES, H.: Virchows Arch. **151**, 402 (1898). — CULLAGH, MC.: Zit. nach ZÄHLER 1944. — EICHLER, P.: Med. Klin. **41**, 111 (1946). — Dtsch. Gesdh.wes. **1**, 771 (1946). — ENFEDJIEFF, M. N.: Zbl. Path. **79**, 9 (1942). — HOHLWEG, W. u. M. DORN: Klin. Wschr. **1932**, 233. — HOHLWEG, W. u. K. JUNKMANN: Klin. Wschr. **1932**, 321. — HOHLWEG, W. u. H. ZÄHLER: Z. inn. Med. **1**, 42 (1946). — HOWALD, R.: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 1135. Ref. Med. Klin. **41**, 364 (1946). — KASAI, K.: Virchows Arch. **194**, 1 (1908). — KIELLEUTHNER, L.: Med. Klin. **41**, 22 (1946). — KITAHARA, J.: Arch. Entw.mechan. **52**, 550 (1923). — KOCH, K.: Virchows Arch. **202**, 276 (1910). — LEYDIG: Z. Zool. **1** (1850). — NELSON: Zit. nach ZÄHLER 1944. — RÖSSLE, R.: Erg. Path. **18**, 677 (1917). — SAUERBRUCH, F. u. F. KNACKE: Z. Krebsforsch. **44**, 223 (1936). — SCHINZ, H. R. u. B. SLOPOOLSKY: Handbuch biologischer Arbeitsmethoden von E. ABDERHALDEN. Abt. V, Teil 3b, S. 529. 1927. — SCHWEIZER, R.: Schweiz. med. Wschr. **1925**, 29. — SEHRT, E.: Zbl. Path. **54**, 353 (1932). — Med. Klin. **41**, 373 (1946). — SLOPOOLSKY, B. u. R. H. SCHINZ: Virchows Arch. **257**, 294 (1925). — STAEMMLER, M.: Klin. Wschr. **1930**, 593. — STEINACH, E.: Arch. Entw.mechan. **46**, 557 (1920). — Wien. Klin. Wschr. **1936 I**, 161, 196. — STEINACH, E. u. H. KUN: Med. Klin. **24**, 524 (1928). — STIEVE, H.: Handbuch mikroskopischer Anatomie von v. MÖLLENDORF, Bd. VII/2. 1930. TIEDJE, H.: Verb. dtsch. path. Ges. **18**, 200 (1921). — TRITWIN, H.: Dtsch. med. Wschr. **68**, 1093 (1942). — WILDBOLZ: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 454. Ref. Med. Klin. **41**, 363 (1946). — YOSHISHIRO, I.: Trans. Soc. path. Japon. **50**, 24 (1934), Zit. nach BECK. — ZÄHLER, H.: Virch. Arch. **312**, 138 (1944); **314**, 45 (1947).