

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur
(Leiter: Prof. Dr. CHR. HEDINGER)

Hypoplastische und keimepithelfreie Zonen in beidseits deszendierten Hoden als Zeichen einer partiellen Dysgenesie

Von

DIETER PLATTNER

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Januar 1962)

Einzelne oder in Gruppen dicht beieinanderliegende Samenkanälchen können auch nach der Pubertätsreifung der Keimdrüse im sonst intakten oder sekundär degenerierten Hodenparenchym auf einer präpuberalen Stufe stehen bleiben. Sie enthalten in der Regel keine Keimzellen, und ihre undifferenzierten Epithelien scheinen sich nicht zu differenzierten Sertolizellen zu entwickeln. Derartige unternentwickelte und mißbildete, *hypoplastische Samenkanälchen* werden heute, wie das schon 1893 ihr erster Beschreiber KOCHENBURGER annimmt, als *Zeichen einer kongenitalen Dysgenesie* (SOHVAL 1954), *eines kongenitalen Defektes* (HAND 1956) angesehen. Es handelt sich um einen herdförmigen Prozeß, also um eine partielle Dysgenesie. Als weitere Besonderheit werden in einigen partiell dysgenetischen Hoden *tubuläre Adenome* beschrieben. Sehr oft werden diese aber mit makroskopisch sichtbaren großen hypoplastischen Zonen verwechselt.

Morphologisches Bild der hypoplastischen Kanälchen

Hypoplastische Kanälchen kommen vor allem in kryptorchenen Hoden vor, wo sie von FINOTTI beim einfachen und von KOCHENBURGER bei dem mit männlichen Pseudohermaphroditismus komplizierten Kryptorchismus erstmals beschrieben worden sind. Liegen die hypoplastischen Kanälchen in Form einer hypoplastischen Zone dicht nebeneinander, so können sie auf der Schnittfläche bereits von bloßem Auge als gelbe, opake, bis einige Millimeter im Durchmesser haltende Knötchen sichtbar sein. Das mikroskopische Bild der Kanälchen ändert sich je nach dem Grade des Entwicklungsrückstandes (SOHVAL.).

So kann man kleinkalibrige vielkerne lumenlose Zellstränge sehen, wie sie für den normalen Hoden nach der Geburt typisch sind. In späteren Stadien finden sich etwas größere Zellschlüche mit angedeutetem zentralem Lumen. Das Cytoplasma ist syncytial, die Kerne sind oval, radiär gestellt und weisen keine Nucleolen auf. Ihr Chromatingerüst ist feingranuliert. Die meisten Kerne liegen im peripheren Drittel der Kanälchen, etliche aber auch mehr zentral, wobei ein zwei- bis dreireihiges Kernbild entsteht. Zwischen den größeren Kernen sind, vor allem in der Kanälchenperipherie, immer wieder längliche, schmale, sehr chromatin-dichte, radiär gestellte Kerne zu sehen, wie sie schon von LECÈNE und CHEVASSU 1905 gezeichnet und 1954 von SOHVAL beschrieben worden sind. Oft stehen diese Kerne palisadenartig ziemlich dicht nebeneinander. Sie gleichen dann Strahlen, welche aufs Kanälchenzentrum gerichtet sind. Spermatogonien fehlen im Gegensatz zu normalen präpuberalen Hodenkanälchen. Die Tunica propria der hypoplastischen Kanälchen ist zart und besteht außen aus einigen vereinzelten elastischen Fasern und Fibroblasten, gegen innen folgt die Basalmembran. Die Tunica propria der hypoplastischen Kanälchen ist somit analog gebaut wie diejenige von normalen Hodentubuli. In größeren hypoplastischen Zonen sind die hypoplastischen Tubuli dicht gedrängt, stark gewunden, U-artig gebogen und knäuelartig miteinander verflochten. Oft sieht man auch ringartige Formationen mit hyalinen homogenen Massen im Zentrum, im Tubulusepithel oder zwischen den Kanälchen. Nur die an der Peripherie der Zonen liegenden Kanälchen weisen elastische Fasern in der Wand auf.

Differentialdiagnose der hypoplastischen Herde

Hypoplastische Zonen sind von PACE und CABOT als *Adenocarcinom* gedeutet worden. Aus den in ihrer Arbeit veröffentlichten Bildern geht jedoch eindeutig hervor, daß es sich, wie das schon SNIFFEN (2) und SOHVAL (1) feststellen, um hypoplastische Zonen und nicht um ein Carcinom gehandelt haben muß.

Vor allem aber sind die hypoplastischen Zonen vom sog. *Pickschen tubulären Adenom* abzugrenzen, mit dem sie häufig verwechselt werden, ein Irrtum, der schon PICK selbst unterlaufen ist. So beschreibt PICK 1905 Tumoren von — wie er glaubt — analogem Bau in den Hoden eines männlichen Pseudohermaphroditen und im Ovar einer Frau, welche drei Geburten durchgemacht hatte. Nach seiner Schilderung handelt es sich bei der Hodenveränderung des Pseudohermaphroditen aber wahrscheinlich um hypoplastische Zonen, findet er doch drei verschiedene Kanälchenarten, nämlich atrophische Tubuli, dann einzeln, in Gruppen und in tumorartigen Formationen vorkommende Kanälchen, welche wie puerile gebaut seien ohne aber Spermatogonien zu enthalten, also hypoplastische Kanälchen und endlich Tubuli mit zarter Tunica propria, hohem einschichtigem Cylinderepithel und zentralem Lumen. Diese Tubuli seien immer in der Umgebung von Knötchen infantiler Tubuli anzutreffen und scheinen mit den keimepithefreien Tubuli meiner Fälle identisch zu sein.

Im Gegensatz zur hypoplastischen Zone besitzt das tubuläre Adenom, wie es PICK im Ovar gefunden hat, gleichmäßig gebaute Kanälchen, welche nicht stark gewunden sind und bei einigen Fällen deutliche Lumina aufweisen. Das tubuläre Adenom zeigt ferner eine regelmäßige Anordnung der gleich gebauten, immer mehr oder weniger runden Kerne, die in einreihiger Lage an der Tubulusperipherie liegen, keine der für hypoplastische Zonen nach SOHVAL typischen schmalen und lang ausgezogenen, radiär gestellten Kerne, welche einen palisadenartigen Effekt ergeben und keine Ringtubuli mit hyalinen Massen im Zentrum oder Kanälchen mit hyalinen Kugeln im Tubulusepithel.

Vorkommen hypoplastischer Herde

Hypoplastische Einzeltubuli und hypoplastische Zonen sind bei folgenden Zuständen beschrieben worden:

I. Bei ein- oder doppelseitig nicht normalen Hoden: 1. Beim unkomplizierten ein- oder doppelseitigen Kryptorchismus im kryptorchen Hoden; 2. beim mit männlichem Pseudohermaphroditismus komplizierten Kryptorchismus; 3. im deszendierten Hodenpartner bei einseitigem unkompliziertem Kryptorchismus; 4. im operativ ins Scrotum verlagerten Hoden noch Jahre nach der Orchidopexie; 5. im Keimdrüsenrest neben bösartigen Hodentumoren und 6. beim Klinefelter-syndrom.

II. In beidseits deszendierten Hoden sind derartige Herde bisher nicht bekannt.

SOHVAL (3) berichtet zwar 1956 über ein „kleines tubuläres Adenom“ bei einem 73jährigen Mann mit beidseits deszendierten Hoden. Der Patient wurde wegen eines Prostatacarcinoms orchidektomiert. Aus der in jener Arbeit abgebildeten Abb. 3 ist aber ersichtlich, daß es sich weder um ein echtes Picksches Adenom noch um eine hypoplastische Zone handelt, sondern am ehesten um eine Metastase des Prostatacarcinoms. Das gleiche gilt möglicherweise auch für das in Fig. 283 von WILLIS veröffentlichte Bild multipler tubulärer Adenome.

Bei einer Vergleichsuntersuchung hat SOHVAL (1) 1954 in 64 deszendierten Hoden von 59 Patienten keine dysgenetischen Zonen, COOPER (1929/30) in 36 Scrotalhoden ebenfalls keine hypoplastischen Tubuli nachweisen können. Auch CURTIS und STAGGERS (1960) finden in 650 deszendierten Hoden keine embryonalen Tubuli.

Lassen sich in beidseits deszendierten Hoden bei genauer systematischer Untersuchung aber nicht doch derartige hypoplastische Herde erkennen? Diese Frage soll durch die folgenden Untersuchungen beantwortet werden.

Eigene Untersuchungen

Material und Methodik

Bei einer fortlaufenden Serie von 53 unausgewählten, im Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur sezierten Jugendlichen und Männern mit beidseits deszendierten Hoden (2 Knaben von 10 und 13 Jahren und 51 Männer von 36—87 Jahren) wurden die Keimdrüsen systematisch auf hypoplastische Kanälchen untersucht. Es handelt sich insgesamt um 105 Hoden. Bei einem Patienten fehlte der eine Hoden aus unbekannten Gründen. Die ganzen Hoden wurden in 4%iger Formalinlösung fixiert, anschließend wurden aus jeder Keimdrüse je vier vollständige Querscheiben von 3—4 mm Dicke herausgeschnitten, eine auf Höhe des Nebenhodenkopfes, zwei aus dem Gebiet des Nebenhodenkörpers und die vierte auf Höhe des Nebenhodenschwanzes. Die Stücke wurden vom Nebenhodengewebe befreit und in Paraffin eingebettet. Von jedem Paraffinblock wurden mindestens zwei Präparate von 3—4 μ Dicke hergestellt und gefärbt.

Ergebnis

Nur bei einem der 53 Verstorbenen finden sich in beiden Hoden hypoplastische Tubuli und kleine hypoplastische Zonen neben sonst normalem Hodenparenchym.

1. Fall. 13 Jahre alter Jüngling, Sekt.-Nr. SW 324/59. Pat. außer einer früher durchgemachten Mittelohrentzündung immer gesund. Anamnestisch sind keine endokrinen Störungen und keine Röntgenbestrahlungen der Gonadengegend bekannt. Tod an Unfall.

Aus dem *Sektionsbefund*. Körperbau normal, keine äußeren Mißbildungen, keine Gynäkomastie. Endokrine Organe sowohl makroskopisch wie mikroskopisch unauffällig.

Die *Hoden* sind fast walnußgroß. Im Innern keine Knoten erkennbar.

Histologisch zeigen die Keimdrüsen ein postpuberales Bild. Rechts haben ungefähr 60%, links 80% der Tubuli die Pubertätsveränderungen durchgemacht. Die Hodenkanälchen sind normal gebaut mit unauffälligem, vollentwickeltem Keimepithel, vielen Spermien, ausdifferenzierten Sertolizellen und zarter Tunica propria. Zwischen den Tubuli liegt ein zartes Bindegewebe mit regelmäßigen Leydigischen Zwischenzellen in normaler Zahl. Die abnormen Hodenkanälchen — ich nenne sie *keimepithelfreie Tubuli* (Abb. 1) — sind in Feldern und Zonen (vgl. Abb. 9) angeordnet, wobei die Einzeltubuli etwas weiter auseinanderstehen als in normalen Hodenabschnitten. Diese Kanälchen sind im Durchmesser kleiner als die Tubuli mit normaler Spermogenese. Das Keimepithel fehlt. Man findet einzig vollentwickelte Sertolizellen, hohe Cylinderzellen, welche die Tubuli in einschichtiger Lage auskleiden. Die Kerne sind rund bis oval, ziemlich groß und besitzen deutliche Nucleolen. Die Kerne liegen meist im basalen Drittel der Zellen, sind gelegentlich aber etwas gegen das Lumen zu verschoben, so daß das Epithel stellenweise zweireihig erscheint. Das Cytoplasma ist fein-reticulär und enthält hie und da kleine Vacuolen, die Zellgrenzen sind meist deutlich. Die Zellen springen ungleich weit in die zentrale, ziemlich weite Lichtung vor, welche dadurch unregelmäßig, manchmal sternförmig begrenzt wird. Die Lichtung der Kanälchen ist leer, abgesehen von einzelnen Tubuli, die an Kanälchen mit normaler Spermogenese grenzen. Dort enthält das Lumen hie und da einige Spermien. In einigen Tubuli sind die Sertolizellen aufgebläht und abgerundet, und zwar oft nicht alle Zellen eines Kanälchens. Das Cytoplasma dieser Zellen ist fein bis ziemlich grob gekörnt. Die Granula sind im Hämatoxylin-Eosin-Präparat orange und im PAS-gefärbten Schnitt leuchtend weinrot (Abb. 2). Der Kern liegt leicht exzentrisch gegen die Basis zu verschoben, ist rundlich, manchmal pyknotisch. Es handelt sich um onkocytentartige Zellen, die in Tubuli mit normaler Spermogenese fehlen. In einzelnen keimepithelfreien Kanälchen mit onkocytentartigen Sertolizellen finden sich Spermien im Lumen. Ganz vereinzelt sind auch onkocytentartige Sertolizellen mit phagozytierten Spermien zu sehen (Abb. 3). Die keimepithelfreien Tubuli besitzen eine zarte Tunica propria, welche, wie bei normalen Kanälchen, aus einer äußeren, Fibroblasten und elastische Fasern enthaltenden, und einer innern, zellarmen Schicht besteht. Zuinnerst liegt die zarte Basalmembran. Die Leydigzellen sind auch zwischen den keimepithelfreien Kanälchen unauffällig. Die keimepithelfreien Tubuli scheinen an einzelnen Stellen ohne scharfe Grenzen in normale Tubuli überzugehen, indem sich vereinzelte Spermatogonien und Spermatocyten

neben den Sertolizellen finden. Meist ist aber ein Kanälchen entweder keimepithefrei oder normal.

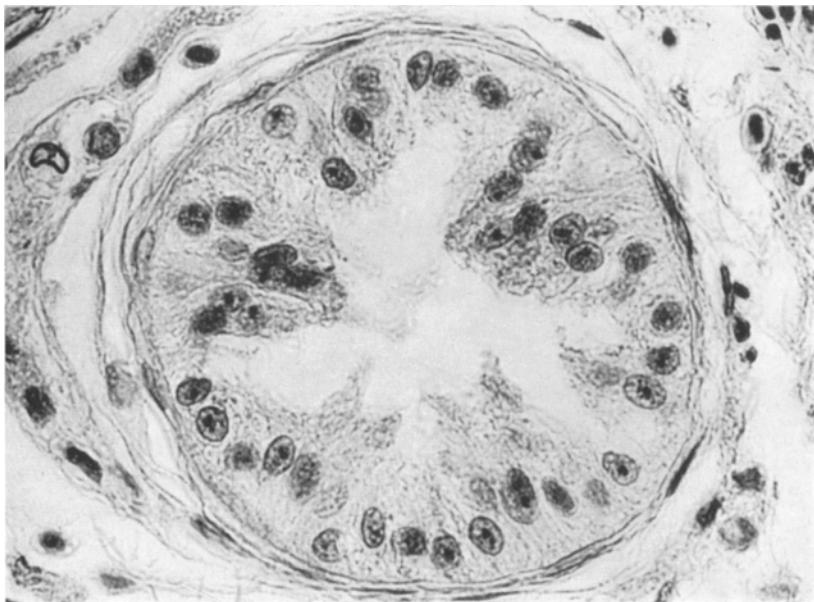


Abb. 1. Fall 1. Keimepithefreies Kanälchen mit Nucleolen in den Kernen der Sertolizellen.
SW 324/59, Paraffin, Hämatoxyl-Eosin, 600 ×

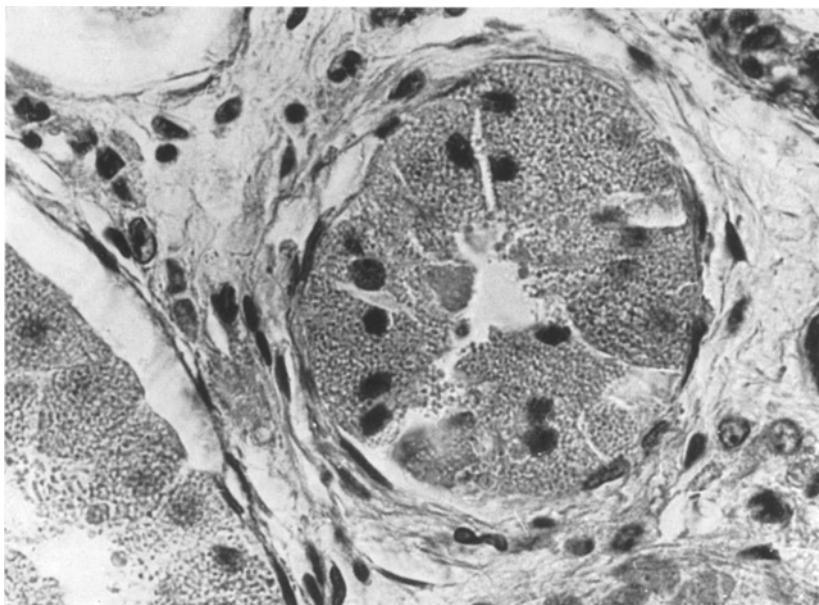


Abb. 2. Fall 1. Onkocytenartige Sertolizellen. SW 324/59. Paraffin, Hämatoxyl-Eosin, 600 ×

In Feldern keimepithefrei Tubuli liegen, manchmal in Nähe der Tunica albuginea, *hypoplastische Tubuli*, links als Einzelkanälchen, rechts als kleine hypoplastische Zonen (Abb. 4 und 5). Die hypoplastischen Kanälchen sind kleiner als die keimepithefrei. Sie

sind stark gewunden, manchmal sogar ringartig geformt, liegen knäuelartig dicht nebeneinander und weisen hier und da dichotome Verzweigungen auf. Die Tunica propria der einzeln

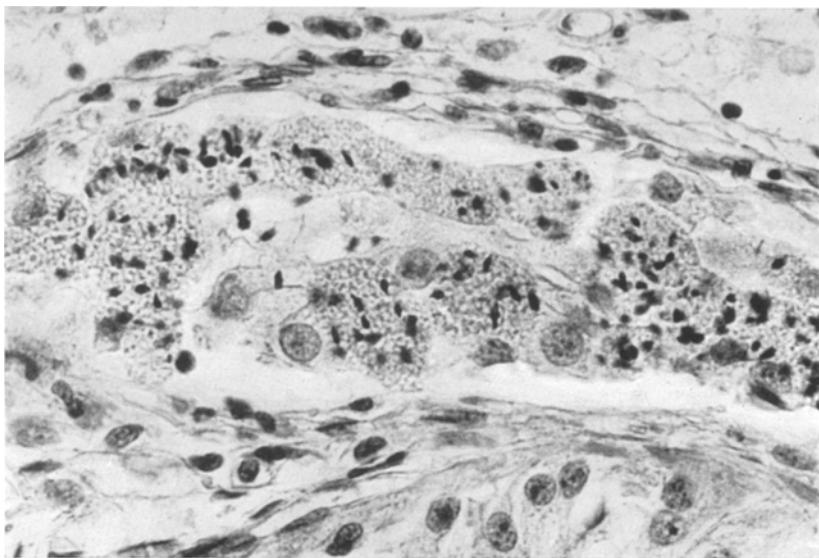


Abb. 3. Fall 1. Spermophagen, d. h. onkocytenartige Sertolizellen mit phagocytierten Spermien. Tubulus weitgehend keimepitihelfrei. SW 324/59, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, 600 ×

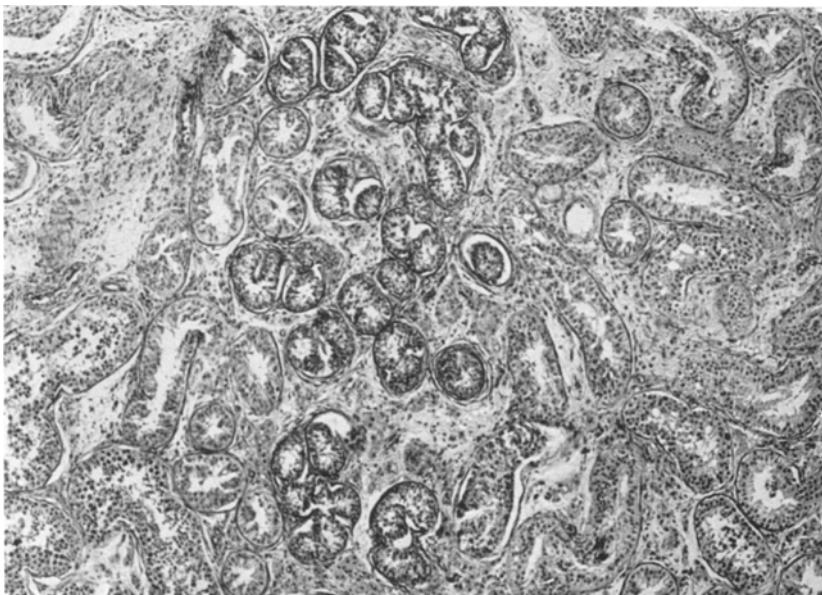


Abb. 4. Fall 1. 13jähriger Jüngling mit beidseits deszendierten Scrotalhoden. Hypoplastische Zone im Zentrum. Links unten postpuberale normale, rechts keimepitihelfreie Tubuli. SW 324/59, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, 60 ×

liegenden Kanälchen ist zart, ganz selten etwas verdickt. Die Basalmembran ist leicht verbreitert und im PAS-Präparat weinrot gefärbt. Bei Lupenvergrößerung vor allem von Hämatoxylin-Eosinpräparaten heben sich die hypoplastischen Zonen durch ihre dunklere basophile Färbung von den benachbarten keimepitihelfreien und normalen Hodenkanälchen ab. Diese

dunkle Farbe röhrt vom großen Kernreichtum der hypoplastischen Tubuli her. Die dicht nebeneinander im basalen Drittel der Zellen liegenden rundlich bis ovalären Kerne sind radiär gestellt und zeigen keine Nucleolen. Die Chromatinsubstanz ist feingranuliert. Wie in den keimepithefreien so liegen auch in den hypoplastischen Tubuli die Kerne nicht alle auf gleicher Höhe. Zwischen den dicht stehenden ovalären Kernen finden sich immer wieder, vor allem basal, schmale, stäbchenförmige, sehr chromatinreiche, ebenfalls radiär gestellte Kerne. Die Kerne liegen in einem Cytoplasmasyncytium. In den hypoplastischen Tubuli sind hie und da Lumina angedeutet, welche meist nur klein, rundlich, unscharf begrenzt und leer sind. Manchmal hat man den Eindruck, die Lichtung werde nur durch Vacuolen im Cytoplasmasyncytium vorgetäuscht (Abb. 5). Die hypoplastischen Tubuli enthalten keine Spermatogonien. Die

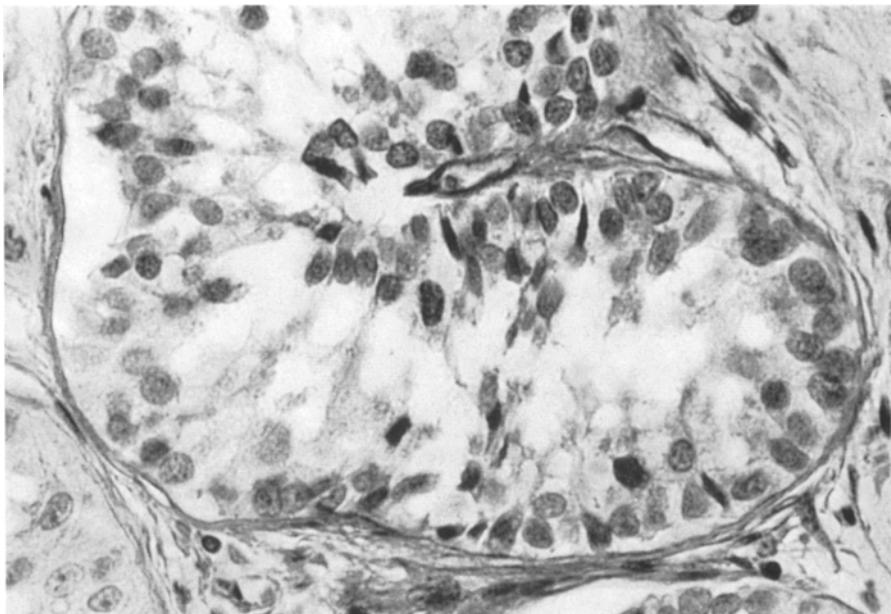


Abb. 5. Fall 1. Hypoplastisches Kanälchen. Lange radiär gestellte Kerne zwischen rundlichen Kernen. Cytoplasma zentral vacuolisiert. SW 324/59, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, 600 ×

im rechten Hoden liegenden hypoplastischen Zonen weisen mikroskopisch nur eine geringe Ausdehnung auf, was sich auf Serienschnitten zeigen läßt. Sie grenzen an Felder keimepithefreier Tubuli wie auch die einzeln stehenden hypoplastischen Tubuli. Dann finden sich immer wieder Übergangskanälchen zwischen hypoplastischen und keimepithefreien Tubuli (vgl. Abb. 10 links), welche eine dissozierte Entwicklungsphase der Kerne und des Cytoplasmas zeigen. Entweder sind die Kerne schon entwickelt, haben einen Nucleolus und das Cytoplasma ist noch syncytial oder letzteres zeigt Zellgrenzen und ist differenziert während die Kerne noch unreif sind.

Zur Bestimmung des Kerngeschlechtes wurden in beiden Hoden je 100 Leydig'sche Zwischenzellen untersucht. Davon weisen nur je zwei sex-positive Chromatinkörper in den Kernen auf. Ich habe ferner in 100 Zellkernen des Stratum spinosum des Pflasterepithelbelages der Tonsille nur zwei Chromatinkörper gefunden. Das Kerngeschlecht ist männlich.

Es ist also nicht daran zu zweifeln, daß hypoplastische Tubuli in beidseits deszendierten und makroskopisch scheinbar normalen Hoden vorkommen. Auffällig ist, daß derartige hypoplastische Kanälchen in dieser Untersuchungsserie nur bei einem Jugendlichen gefunden werden konnten. In der Folgezeit wurden deshalb bei allen Jugendlichen und Männern unter 40 Jahren die Hoden histologisch kontrolliert. Eine besonders ausgedehnte histologische Untersuchung

wurde dann vorgenommen, wenn ein Größenunterschied zwischen beiden Hoden bestand oder wenn sich im Routineschnitt Gruppen keimepithelefreier Tubuli, keimepithelefreie Zonen zeigten. Auf diese Weise konnten vier weitere Fälle mit hypoplastischen Kanälchen geschen werden.

2. Fall. 24 Jahre alter Mann, Sekt.-Nr. SW 314/60. Als Kind Mumps, mit 8 Jahren eine Nierenbeckenentzündung und anschließend eine Hepatitis epidemica sowie eine schwere Sepsis mit Osteomyelitis beider Femurköpfe und Versteifung der linken Hüfte. In den folgenden Jahren im Gebiet des linken Oberschenkels rezidivierende Abscesse, welche zum Teil incidiert werden mußten, und schließlich im Alter von 24 Jahren zum Tod an Pyämie

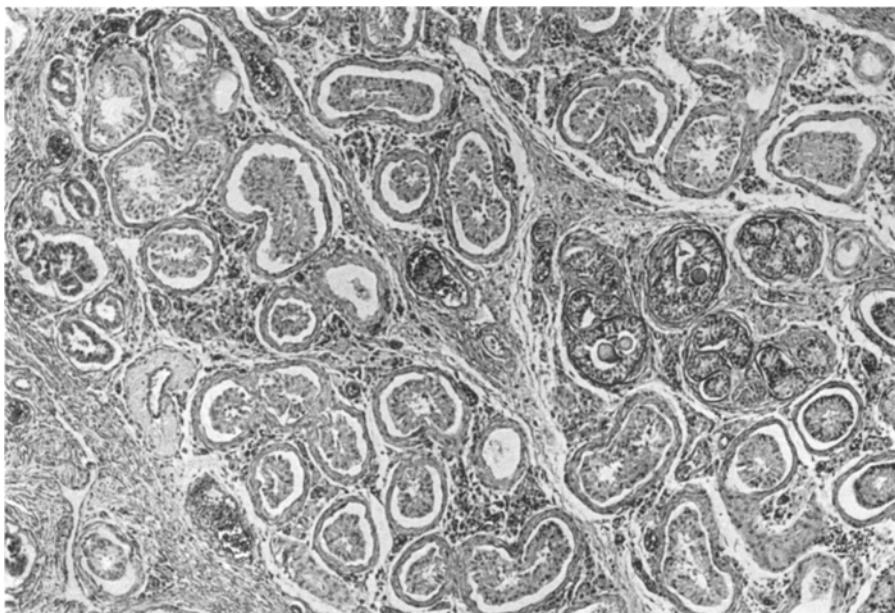


Abb. 6. Fall 2. 24jähriger Mann mit beidseits deszendierten Scrotalhoden. Hypoplastische Zone (rechts) in Nähe des regeneratorisch gewucherten Rete testis (links außen oben). Dazwischen keimepithelefreie Tubuli mit verdickter Wand. Leydigzellen atrophisch. SW 314/60, Paraffin, PAS, 60 ×

führten. Über endokrine Störungen oder Bestrahlungen der Oberschenkel- oder Hodengegend ist nichts bekannt.

Bei der Sektion zeigt der Verstorbene einen normalen männlichen Habitus und männliche Sexualbehaarung, keine Gynäkomastie. Die linke Niere ist hypoplastisch und narbig verändert, die rechte hyperplastisch.

Beide *Hoden* liegen an normaler Stelle am Grund des Scrotalsackes. Sie sind walnußgroß, wobei der linke etwas kleiner ist als der rechte und zeigen eine gelbbraune Schnittfläche.

Mikroskopisch ist der *rechte Hoden* annähernd normal gebaut. 90% der Tubuli weisen Spermiose auf, etwa 10% der Kanälchen sind keimepithelefrei. An einer Stelle liegen in einem Feld keimepithelefreier Kanälchen vier hypoplastische Tubuli mit leicht verdickter Basalmembran.

Die Tubuli seminiferi des *linken Hodens* sind keimepithelefrei und enthalten nur Sertoli-Zellen. Sehr oft sind diese in einzelnen Kanälchen noch nicht ganz reif, noch etwas undifferenziert. Es finden sich viele Übergangsformen zwischen hypoplastischen und reifen, aber keimepithelefreien Tubuli. Bei all diesen Übergangstubuli ist die Tunica propria leicht verdickt und hyalinisiert, die elastischen Fasern der Außenschicht sind etwas aufgesplittet. Das interstitielle Bindegewebe ist sehr locker und enthält viele auffällig cytoplasmaarme Leydig-Zellen, deren Zellkerne oft pyknotisch sind. An einer Stelle erkennt man eine hypoplastische Zone (Abb. 6) von — wie Serienschnitte zeigen — nur geringer Ausdehnung. An zwei Orten

umschließen die Tubuli homogene, eosinophile, in der PAS-Färbung weinrot leuchtende kugelige Massen. Ähnliche PAS-positive Einschlüsse sind an einer Stelle auch in keimepithelefreien Kanälchen (Abb. 10 rechts) zu sehen, wo sie an Capillarschlingen, welche zum Teil anscheinend im Zentrum von keimepithelefreien Tubuli liegen, angelagert sind.

Die hypoplastische Zone findet sich ganz in der Nähe des gewucherten Rete testis (Abb. 6 und 7). Die bizarren, verzweigten Retekanälchen liegen in kollagenisiertem Bindegewebe,

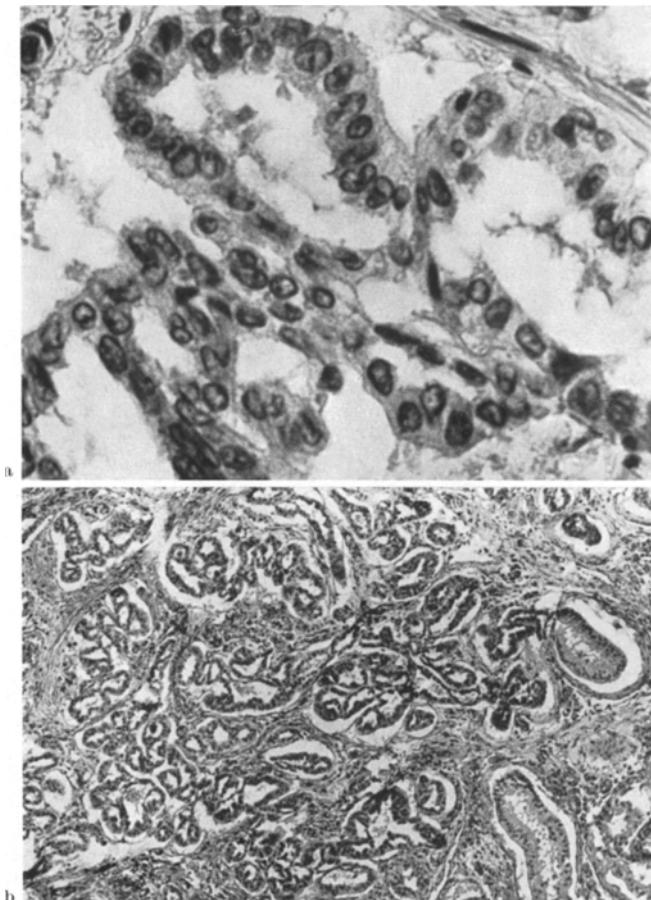


Abb. 7 a u. b. Fall 2. Regeneratorische Rete testis-Wucherung. b 60 ×. Rechts keimepithelefreie Tubuli und atrophische Leydigzellen. a 600 ×. SW 314/60, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin

manchmal Schlauch an Schlauch zu bandartigen Formationen gereiht, in ähnlicher Art wie bei einem kribrosen Carcinom. Alle diese Kanälchen besitzen ein weites rundes, gut begrenztes und optisch leeres Lumen und ein einschichtiges, kubisches bis cylindrisches Epithel mit großen radiär gestellten Kernen. Das Kerngeslecht ist männlich.

3. Fall. 17 Jahre alter Jüngling, Sekt.-Nr. SW 326/60. Der Jüngling fuhr mit dem Fahrrad an einen Baum und verunglückte tödlich.

Sektionsbefund. Normal proportionierter, junger Mann von leptosomalem Körperbau. Keine äußeren Mißbildungen. Männliche Sexualbehaarung.

Die beiden walnußgroßen *Hoden* finden sich am Grund des Scrotums, zeigen eine gelbbraune, gekörnte Schnittfläche. Histologisch ist der eine Hoden bis auf ganz vereinzelte kleinere keimepithelefreie Zonen normal gebaut. Im andern Hoden zeigen nur etwa 10% aller Tubuli eine Spermiogenese. Die übrigen Kanälchen sind keimepithelefrei. Im reichlichen

interstitiellen Bindegewebe liegen rudimentäre Leydigzellen mit stark verschmälerten Cytoplasmasäumen. Auch in diesem Hoden sind Übergangskanälchen zwischen hypoplastischen und keimepitihelfreien Tubuli sowie einzelne onkocytenartige Sertolizellen in keimepitihelfreien Tubuli zu sehen.

Bei systematischer Prüfung lassen sich auf der Seite mit nur 10 % keimepitihelfreien Tubuli keine hypoplastischen Kanälchen nachweisen. Dagegen findet sich im andern Hoden eine einzige, aber eindeutige hypoplastische Zone. Das Kerngeschlecht ist männlich.

4. Fall. 26 Jahre alter Mann, Biopsie Nr. BW 438/61. Hoden eines 26jährigen Mannes, der wegen Exhibitionismus kastriert wurde. Beide *Hoden* sind makroskopisch unauffällig. Der eine ist auch histologisch völlig normal. Im andern Hoden sind die meisten Tubuli ebenfalls normal entwickelt. Keimepitihelfreie Kanälchen fehlen. An einer Stelle, unmittelbar unter der Tunica albuginea und in Nähe des Rete testis ist eine typische hypoplastische Zone zu sehen. Diese

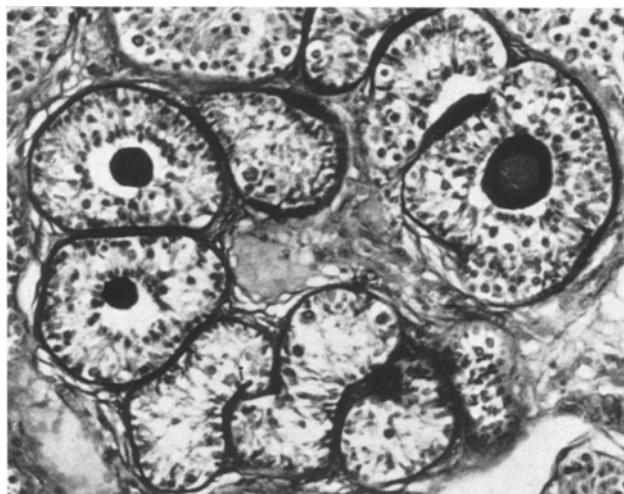


Abb. 8. Fall 4. Hypoplastische Zone im intakten Hodenparenchym. Homogene Kugeln in sog. Ringtubuli. Keine keimepitihelfreien Kanälchen. BW 438/61, Paraffin, PAS, 150 ×

liegt wie ein Fremdkörper mitten zwischen den normal gebauten Hodenkanälchen. Bei systematischer histologischer Untersuchung des Restmaterials kann auf einer Seite nochmals eine kleine hypoplastische Zone gefunden werden (Abb. 8). Diese liegt wiederum mitten im normalen Hodenparenchym und besteht nur aus wenigen, kleinen, hypoplastischen Tubuli. Einige zeigen im Zentrum große hyaline, im PAS-Präparat weinrot leuchtende Massen. Die Basalmembran der Kanälchen ist ziemlich stark verdickt, ebenfalls PAS-positiv. Nirgends sind keimepitihelfreie Tubuli oder keimepitihelfreie Zonen zu sehen. Das Kerngeschlecht ist männlich.

5. Fall. 20jähriger Mann, Sekt.-Nr. SW 327/61. Kollision als Motorradfahrer mit Auto. Offene Oberschenkelfraktur rechts. Tod 10 Tage später in schwerstem Operationsschock anlässlich einer Käntschnagelung.

Sektionsbefund. Normal proportionierter junger Mann mit männlicher Behaarung und etwas wenig ausgeprägtem Bartwuchs. Keine Gynäkomastie.

Beide *Hoden* normal deszendiert, walnußgroß, Samenfäden ausziehbar. Auf allen Präparaten beider Hoden finden sich immer wieder kleinere keimepitihelfreie Zonen (Abb. 9), welche mitten in völlig normalem Hodengewebe liegen und beidseits etwa 20 % des Hodenparenchyms einnehmen. Daneben kommen in beiden Hoden vereinzelt kleine hypoplastische Zonen vor, welche zum Teil von keimepitihelfreien Tubuli umgeben werden, zum Teil isoliert sind. In keimepitihelfreien Zonen sind auch Übergangskanälchen zwischen hypoplastischen und keimepitihelfreien Tubuli vorhanden, wie bei Fall 2.

In einigen keimepitihelfreien Tubuli besonders am Rand von keimepitihelfreien Zonen sind Spermien im Lumen zu sehen. Hier und da sind in keimepitihelfreien Kanälchen onkocytenartige Sertolizellen (vgl. Abb. 2) anzutreffen. Homogene hyaline PAS-positive Massen

und Kugeln sind nicht nur in hypoplastischen Tubuli nachweisbar, sondern auch in Übergangskanälchen von hypoplastischen zu keimepitheelfreien Tubuli, in keimepitheelfreien Kanälchen (Abb. 10 links) und als Besonderheit auch in Übergängen von keimepitheelfreien Tubuli in normale Hodenkanälchen. Letzteres ist in einer Übergangszone zu sehen, welche in normal entwickeltes Hodenparenchym eingebettet ist (Abb. 11). Neben einem hypoplastischen Kanälchen mit zentraler homogener Masse (links), neben einigen keimepitheelfreien Tubuli sind zwei solche Übergangskanälchen mit typischen kugeligen Massen anzutreffen. Das Kanälchenepithel enthält Zellen der Spermiogenese, nämlich Spermatogonien, viele Spermatozyten und einige Präsperramatiden neben differenzierten Sertolizellen (Abb. 12).

In 50 aufeinanderfolgenden Serienschnitten lässt sich diese Übergangszone über 150μ verfolgen. Der hypoplastische Tubulus wandelt sich schon nach einigen Mikrons Tiefe via Übergangsstück in ein keimepitheelfreies Kanälchen um. In den unreiferen syncytialen



Abb. 9. Fall 5. 20jähriger Mann mit beidseits deszendierten Scrotalhoden. Keimepitheelfreie Zone in oberer Bildhälfte. Unten und in linker oberer Ecke normale Tubuli. SW 327/61. Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, $60\times$

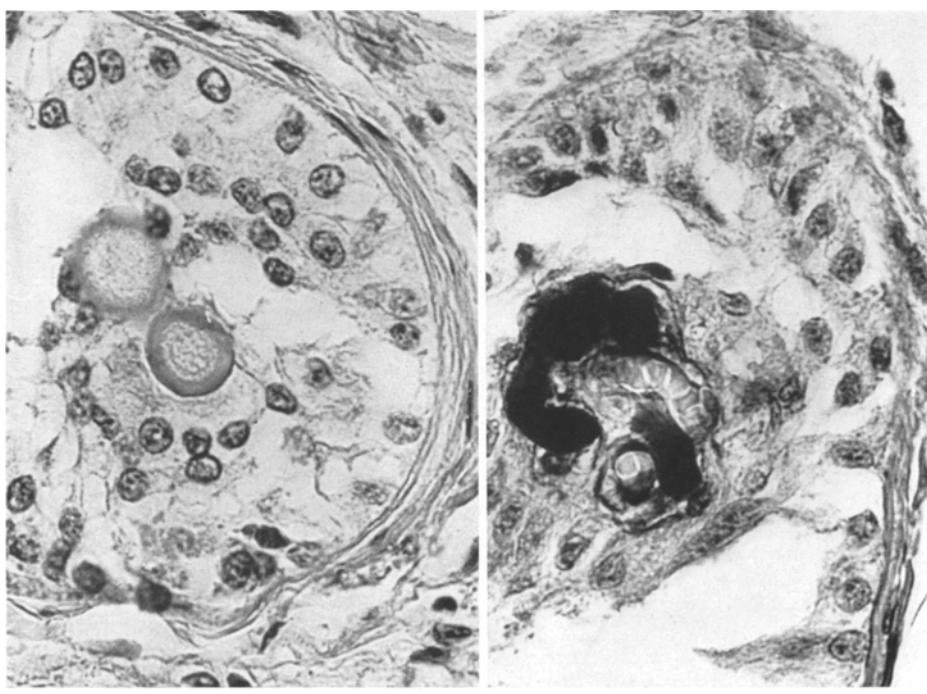


Abb. 10. Homogene Massen in keimepitheelfreien Kanälchen. a Fall 5. Epithel noch etwas syncytial. SW 327/61, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, $600\times$. b Fall 2. PAS-positive Massen um Capillarschlingen. SW 314/60, Paraffin, PAS, $600\times$

Epithelsprossen sind zum Teil hyaline Massen vorhanden, die manchmal bis sehr nahe an die Basalmembran herantreten. Das Kerngeschlecht ist männlich.



Abb. 11. Fall 5. Übergangszone, umgeben von normalen Hodenkanälchen. SW 327/61, Paraffin, PAS, 60 ×

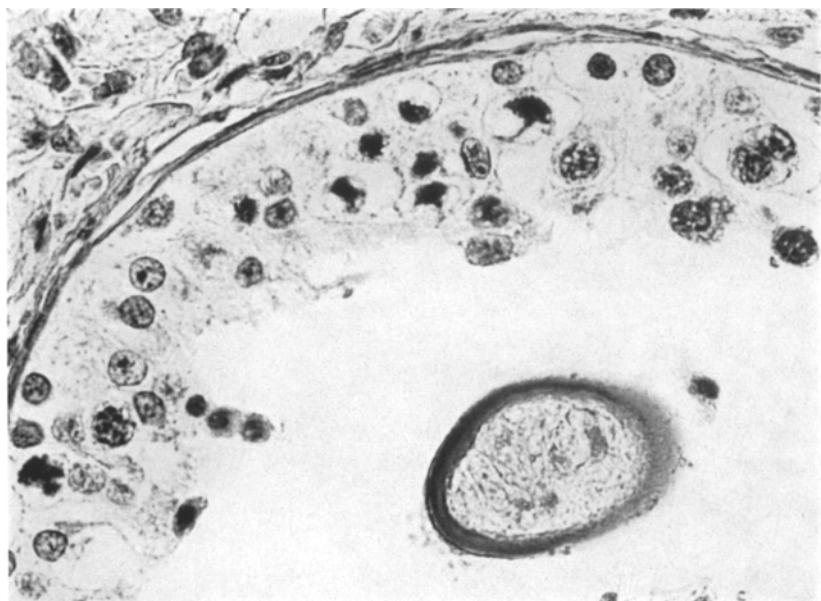


Abb. 12. Fall 5. Übergangskanälchen zwischen keimepithefrem und normalem Tubulus mit homogener Masse im Zentrum. SW 327/61, Paraffin, PAS, 600 ×

Diskussion

Am Vorkommen einer kongenitalen partiellen Dysgenesie in beidseits deszendierten Hoden ist nicht zu zweifeln, findet sie sich doch in der kurzen Zeitspanne

von 1½ Jahren am Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur bei 5 Fällen. Diese herdförmige Dysgenesie entspricht weitgehend derjenigen bei Hodenanomalien wie Kryptorchismus und anderen krankhaften Hodenveränderungen, zeigt aber auch gewisse Besonderheiten: Die kleineren und größeren *hypoplastischen Zonen* in beidseits deszendierten und scheinbar normalen Hoden sind histologisch analog gebaut wie die hypoplastischen Zonen in kryptorchen Hoden. Es handelt sich dort nach SOHVAL um eine kongenitale Dysgenesie, welche herdförmige Kanälchengruppen an einer Reifung verhindert. Es ist jedoch nicht gelungen, im postpuberalen Hoden durch Verlagerung der Keimdrüsen in die Bauchhöhle Zonen embryonal aussehender Hodenkanälchen auszulösen (NELSON). MOORE konnte auch bei infantilen Meerschweinchen durch dieses Vorgehen nur eine Hemmung der Reifung und des Spermiogenesebeginnes, aber keine hypoplastischen Zonen erzeugen. Die hypoplastischen Zonen scheinen also nicht sekundär zu entstehen, sondern stellen Überreste embryonal mißbildeter Tubuli dar. Bei dieser partiellen Dysgenesie fehlen in den mißgebildeten Abschnitten wie bei der Germinalaplasie die Spermatogonien. Während aber bei der primären Germinalaplasie keine Keimzellen in die Keimanlage einzuwandern scheinen, findet eine Keimzelleinwanderung bei der partiellen kongenitalen Dysgenesie wahrscheinlich statt, es kommt jedoch zu einer unregelmäßigen Verteilung der Keimzellen in der Gonade, so daß später herdförmig Tubulusfelder ohne Spermatogonien bleiben. So erklärt sich auch das Vorkommen einzelner Tubuli mit normaler Spermiogenese bei ausgedehnter Germinalaplasie, wie es von SNIFFEN u. Mitarb. bei zwei Fällen beschrieben wird. Dabei sind wahrscheinlich nur vereinzelte Keimzellen in die primäre Keimanlage eingewandert. Die partielle Dysgenesie äußert sich eindeutig erst mit der Pubertät. So sind eigentliche hypoplastische Zonen in kryptorchen wie in deszendierten Keimdrüsen erst dann zu sehen. Vorher wird die Mißbildung nur durch besonders reichliche und große hyaline Kugeln angezeigt.

Wie PICK schon feststellte, findet sich in kryptorchen Hoden neben sekundär degenerierten Tubuli und neben hypoplastischen Kanälchen eine weitere pathologische Kanälchenart, die ich auch bei meinen Fällen deszenderter Hoden wiedersah und die ich *keimepithefreie Tubuli* nenne. PICK meint, daß sich aus diesen keimepithefreien Tubuli die hypoplastischen Kanälchen entwickeln, diese also nur auf den ersten Blick wie präpuberale Tubuli aussehen, in Wirklichkeit aber erst später aus keimepithefreien Tubuli entstanden sind. Er findet in der Tunica propria von hypoplastischen Kanälchen am Rande hypoplastischer Zonen nämlich elastische Fasern. Damit scheint es PICK ausgeschlossen, daß die pueril ausschauenden hypoplastischen Tubuli präpuberale Kanälchen darstellen könnten. Ich vermute dagegen, daß die hypoplastischen Zonen dennoch präpuberale Tubulusnester sind. Diese haben die Pubertätsentwicklung nicht durchgemacht, weil in den Kanälchen die Spermatogonien fehlen, sie also fehlgebildet sind. So spricht die Tatsache, daß hypoplastische Zonen mitten im normal entwickelten Hodenparenchym ohne umliegende keimepithefreie Kanälchen vorkommen, gegen PICKS Meinung, da man dann immer keimepithefreie Kanälchen in der Umgebung hypoplastischer Zonen sehen sollte. Bei Fall 4 habe ich aber auf vielen Stufenschnitten nirgends keimepithefreie Tubuli gefunden, weder in der Umgebung der zwei hypoplastischen Zonen noch frei im Hodenparenchym.

Wie lassen sich die elastischen Fasern, welche auch ich in der Tunica propria hypoplastischer Kanälchen nachweisen konnte, erklären? Es stellt sich dabei die Frage, ob Hodenkanälchen, welche primär keine Keimzellen enthalten, zeitlebens im präpuberalen Zustand verharren. Daß dem nicht so ist, beweist die *Germinalaplasie*. Bei dieser Mißbildung enthalten die Hodentubuli reifer Männer (s. TRABUCCO, ENGLE, DEL CASTILLO u. Mitarb., HOWARD u. Mitarb. sowie SNIFFEN u. Mitarb.) kein Keimepithel. Die Tubuli werden nur von reifen Sertolizellen ausgekleidet, welche in einschichtiger Lage um ein zentrales Lumen angeordnet sind. Dabei liegen die Kerne, welche als Zeichen der Reife Nucleolen enthalten, ziemlich weit auseinander. Die Tunica propria wird von diesen Autoren als normal bis etwas verdickt beschrieben. Die Tubuli gleichen also durchaus den keimepithelfreien Kanälchen meiner Fälle (Abb. 1): es finden sich differenzierte, reife, postpuberale Sertolizellen und keine vorpuberalen Kerne in den Tubuli, das Cytoplasma ist ebenfalls differenziert, mit deutlichen Zellgrenzen versehen und nicht mehr syncytial wie vor der Pubertät. Wie bei der Germinalaplasie ist ferner die Tunica propria der keimepithelfreien Tubuli meistens zart, nur hier und da leicht verdickt, und enthält elastische Fasern.

Es steht somit fest, daß sich die Sertolizellen und Wandelemente der mißbildeten Hodentubuli während der Pubertät auch normal entwickeln können, obschon die Spermatogonien und demnach im entwickelten Zustand das Keimepithel fehlen. Meiner Meinung nach sind die elastischen Fasern in der Tunica propria von hypoplastischen Tubuli das Zeichen einer beginnenden Differenzierung des Kanälchens. Diese Entwicklung ist aber dissoziiert: die Tunica propria hypoplastischer Tubuli hat die verspätete Pubertätsentwicklung begonnen, während Zellkerne und Cytoplasma noch präpuberal gebaut sind.

In *Übergangskanälchen zwischen hypoplastischen und keimepithelfreien Tubuli* ist eine weitere Entwicklungsstufe zu sehen. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß sie auf den ersten Blick durch dichte Lage und starke Färbbarkeit der Kerne hypoplastischen Tubuli gleichen, wobei die Tubulusbestandteile aber schon in Richtung keimepithelfreier Kanälchen entwickelt sind. Entweder sind schon reife Kerne mit Nucleolen und unreifem syncytialem Cytoplasma oder unreife Kerne mit fortgeschritten Cytoplasmareife und bereits sichtbaren Zellgrenzen ausgebildet. Solche Übergangskanälchen habe ich bei allen meiner Fälle außer beim 4. Fall gesehen.

Das Vorkommen homogener hyaliner PAS-positiver Massen und Kugeln (s. unten) beweist, daß hypoplastische Zonen sich in keimepithelfreie Zonen weiterentwickeln können und so eine verspätete Pubertätsentwicklung der undifferenzierten Zellen hypoplastischer Tubuli in Sertolizellen keimepithelfreier Kanälchen stattfindet. Solche typischen Kugeln, wie sie nach der Pubertät bisher nur in hypoplastischen Kanälchen kryptorcher und krankhaft veränderter Hoden nachgewiesen worden sind, finden sich bei meinen Fällen (speziell bei der 5. Beobachtung) nicht nur in hypoplastischen Kanälchen, sondern auch in Übergangstubuli zwischen hypoplastischen und keimepithelfreien Kanälchen, in keimepithelfreien Tubuli und in Übergangskanälchen zwischen keimepithelfreien und normalen Hodentubuli. Die hypoplastischen Kanälchen haben sich also weiterentwickelt während die für partielle Dysgenesie typischen Kugeln liegengeblieben sind. — Dieser 5. Fall zeigt ferner, daß nicht nur einzelne hypoplastische Zonen sich zu einem gegebenen Zeitpunkt in keimepithelfreie Zonen weiterentwickeln, sondern

daß das gleiche Hodenkanälchen auf einer Höhe hypoplastisch, auf einer andern schon differenziert, keimepithefrei sein kann und daß auch *Übergänge von keimepithefreien Tubuli in normale Samenkanälchen* vorkommen.

Für eine normale Hodenentwicklung ist die scrotale Lage Voraussetzung. Die Reifungstendenz ist bei kryptorcher Lage klein. Das äußert sich auch im weitgehenden Ausbleiben der Weiterentwicklung hypoplastischer Tubuli und Zonen in keimepithefreie Kanälchen und Zonen. Beim Kryptorchismus sind noch bei Patienten in höherem Alter hypoplastische Zonen beschrieben worden, so von PACE und CABOT (1936) bei einem 67jährigen Mann und von SOHVAL (1954) bei 48- und 52jährigen Männern, während der älteste meiner Fälle nur 26 Jahre alt ist.

Wie bereits betont finden sich auch in den vorliegenden Fällen mit deszendenten Hoden in ringartig angeordneten Kanälchen, aber auch im Kanälchenepithel und zwischen den Tubuli, *homogene hyaline PAS-positive Massen und Kugeln*.

Vor der Pubertät ist ein gelegentliches Vorkommen solcher homogener Kugeln nach BLUMENSAAT, nach SNIFFEN und nach SOHVAL normal (s. auch OBERNDORFER). Treten diese Konkremente aber gehäuft auf, so weist das nach KREIBIG auf eine kongenitale Unterentwicklung hin. Nach der Pubertät wurden diese hyalinen Kugeln bisher nur in hypoplastischen Kanälchen beschrieben. Ich fand sie dagegen auch in Übergangsstufen zwischen hypoplastischen und keimepithefreien Kanälchen, in keimepithefreien Tubuli und in Übergangskanälchen zwischen keimepithefreien und normalen Hodentubuli. BLUMENSAAT nennt diese Kugeln Corpora amylacea-ähnliche Körperchen oder Spermatogonienkörperchen, OIYE Hodensteinchen, LECÈNE und CHEVASSU „formations analogues aux sympexions des acini prostatiques“, PRIESEL und KREIBIG Konkremente in den Hodenkanälchen, SOHVAL eosinophile kolloidartige Körperchen, KREIBIG Körperchen in Ringtubuli, BUNGE und BRADBURY sowie KREDIET Eizellen oder Primärfollikel in Samenkanälchen und WIDMAIER heterosexuelle Bildungen der Tubuli contorti. Aus den vielen Namen geht hervor, daß sich die Autoren über das Wesen dieser Kugeln nicht im klaren sind. Wahrscheinlich sind sie nicht einheitlicher Natur. Am interessantesten ist die Ansicht, daß es sich um heterosexuelle Mißbildungen, um Eier in Samenkanälchen handle. Diese Auffassung wird auf Grund von Untersuchungen an intersexuellen Tieren, bei Ziegen und Schweinen (KREDIET 1927 und 1933) und bei Ziegenlämmern (WIDMAIER 1959) vertreten. BUNGE und BRADBURY (1957), SIEBENMANN und PRAEDER (1958) sowie FERGUSON-SMITH (1959) beschreiben solche Kugeln in ringartigen hypoplastischen Tubuli beim Klinefeltersyndrom vor der Pubertät, wobei die Kugeln von BUNGE und BRADBURY als Oocyten in Samenkanälchen gedeutet werden. Sie finden die gleiche Erscheinung auch bei menschlichen Zwittern und bei einseitig kryptorchen Knaben.

Ich habe bei meinen Fällen keine Oocyten gesehen. Die hyalinen Kugeln stellen hier etwas anderes dar.

In kryptorchen Hoden haben HEDINGER und PLATTNER gezeigt, daß solche *Ringtubuli* mit anscheinend zentral liegenden Konkrementen durch Querschnitte der bei diesen Kanälchen typischen Auffaltung hyalinisierter Teile der Basalmembran und der Tunica propria mit ringförmiger Anordnung der Tubuli zu stande kommen können (vgl. Abb. 2 jener Arbeit). Man darf annehmen, daß diese zweidimensional als Ringtubuli imponierenden Kanälchen sphärisch gesehen kugelige Gebilde mit zapfenartiger Einstülpung von Teilen der Kanälchenwand sind, wobei das manchmal einbezogene interstitielle Bindegewebe hyalinisiert umgewandelt ist. Die sog. Ringtubuli stellen also etwas Besonderes dar.

Wieder anders geartet sind die homogenen *PAS-positiven Massen* meines 5. Falles, wie sich aus der Serienschnittuntersuchung ergibt. Es scheint sich hier um eine lokalisierte Auffaltung der verdickten Tunica propria zu handeln, wobei das aufgefaltete Stück mitten ins syncytiale Epithel zu liegen kommt und darauf

den Zusammenhang mit der Kanälchenwand verliert, aber immer noch gleichartig aussieht wie die Tunica propria: zwei nahe beieinanderliegende, homogene, membranartige Streifen mitten zwischen den Epithelkernen. Bei Verlagerung in die Tiefe des syncytialen Epithels werden die membranartigen Streifen auseinandergedrängt und der dazwischenliegende runde Raum ist durch homogene Massen ausgefüllt. Eine dichtere Außenzone um homogene Kugeln wie bei Abb. 12 wurde von BUNGE und BRADBURY schon beschrieben und als Zona pellucida um Oocyten gedeutet. Aus den zwei erwähnten Entstehungsarten von homogenen Kugeln und aus dem Fehlen von Kernresten in den hyalinen Massen schließe ich, daß es sich bei meinen Fällen aber nicht um Eier handeln kann.

Neben den erwähnten homogenen Substanzen, welche eine partielle Dysgenesie anzeigen, kommen bei Fall 2 ähnliche PAS-positiv färbbare, aber unregelmäßig gestaltete, meistens um kleinste Gefäßschlingen angeordnete, homogene Massen in einigen beieinanderstehenden keimepithefreien Tubuli im linken Hoden vor. Diese Massen liegen zum Teil anscheinend im Kanälchenzentrum (Abb. 10 rechts) und sind möglicherweise der Ausdruck eines streng lokalisierten Capillarprozesses. Die größeren Gefäße in der Umgebung jener Kanälchen sind histologisch intakt.

Als interessante Besonderheit finden sich bei einigen meiner Fälle relativ oft *onkocytartige Sertolizellen* in *keimepithefreien Tubuli*, wie sie zuerst von HAMPERL (1936/37) und dann von ZIPPEL (1941/42) in nach Beschreibung und Abbildung keimepithefreien Kanälchen kryptorchischer Hoden festgestellt worden sind. Von PRIESEL (1924) sind ähnlich gebaute Zellen im Nebenhoden und in der Samenblase beschrieben, welche Spermien resorbieren und von WEGELIN deshalb schon 1921 Spermiothagen genannt werden. Es ist sicher, daß die onkocytartigen Zellen meiner Fälle ebenfalls spermien-phagocytierende Elemente darstellen, habe ich doch Spermien in einigen dieser onkocytartigen Zellen gesehen (Abb. 3). Tubuli mit onkocytartigen Sertolizellen finden sich übrigens meist am Rand von keimepithefreien Zonen. Ein Reflux von Spermien von der Peripherie her ist ohne weiteres denkbar, ja gewiß, kann man doch immer wieder Spermien in keimepithefreien Randtubuli finden.

Im Fall 2 ist eine *Rete testis-Wucherung* zu sehen. WILLIS (1953) glaubt, man könne Sertolizelltumoren von Tumoren der Ausführungsgänge nicht unterscheiden. Es ist aber sehr gut möglich, hypoplastische Zonen, welche ja aus undifferenzierten Zellen, aus Sertolizellvorläufern bestehen, und Rete testis-Hyperplasien zu differenzieren. So können hypoplastische Zonen auch in Rete testis-Nähe leicht diagnostiziert werden. Nach KYRLE (1920) stellt die Rete testis-Wucherung einen Regenerationsversuch bei Hodenatrophie dar, analog der Wucherung von Gallengängen in der Regenerationsphase nach Untergang von Leberparenchym. In unserem Fall handelt es sich wahrscheinlich um etwas Ähnliches, da das Samenepithel in diesem Hoden fast völlig fehlt.

Die *Leydigzellen* zeigen bei drei meiner Fälle keine morphologischen Besonderheiten. Sie sind zwischen den Tubuli der kleineren hypoplastischen Zonen und zwischen den Kanälchen keimepithefreier Felder eingestreut und sehen ungefähr gleich aus wie im benachbarten normalen Hodenparenchym. Bei Fall 2 und 3 mit stark veränderten Hoden sind sie dagegen degeneriert. Die Leydigzellen sind in reichlicher Zahl vorhanden, der Cytoplasmasaum ist aber sehr klein. Die Kerne sind zum Teil pyknotisch. Der Hoden von Fall 2 gleicht nicht nur damit,

sondern auch in den Tubuli mit ziemlich stark verdickter Tunica propria einem kryptorchen Hoden. Eine Orchidopexie wurde nicht vorgenommen. Ob dieser Hoden eventuell erst verspätet deszendiert ist, ist unbekannt. Jedenfalls ist der Descensus trotz der kongenitalen Unterentwicklung spontan erfolgt. Ob die übrigen Hoden meiner Fälle als Folge der Unterentwicklung verlangsamt deszendent, läßt sich wegen fehlenden genauen Untersuchungen und Beobachtungen im Säuglings- und Kleinkindesalter nicht sagen.

Ausdehnung und Häufigkeit der herdförmigen Hodendysgenesie

Die dysgenetischen Herde sind sehr verschieden groß. *Beim mit männlichem Pseudohermaphroditismus verbundenen kryptorchen Hoden* sind sie nach WACHSTEIN und SCORZA in bis zu 30% der Fälle mit bloßem Auge als große hypoplastische Zonen sichtbar und werden immer wieder mit den Pickschen Adenomen verwechselt. Nach meiner Ansicht stellen die makroskopisch sichtbaren Ansammlungen von hypoplastischen Kanälchen ein Feld persistierender präpuberaler Tubuli und keine von kleinen hypoplastischen Zonen oder einzelnen Tubuli ausgehende adenomatöse Wucherung dar, immerhin läßt sich auch diese Möglichkeit diskutieren. *Beim unkomplizierten Kryptorchismus* werden die hypoplastischen Herde selten so groß, daß man sie mit bloßem Auge sieht. Hingegen sind nach SOHVAL und nach HEDINGER und PLATTNER in etwa 50% der Fälle histologisch größere hypoplastische Zonen und keimepithefreie sowie hypoplastische Kanälchen zwischen den sekundär degenerierten Hodentubuli vorhanden. *In beidseits deszendierten Hoden* finden sich in etwa 2% dysgenetische Herde vor allem in Form von größeren keimepithefreien Zonen und Feldern sowie von vereinzelten hypoplastischen Zonen, welche meist in Feldern keimepithefreier Tubuli liegen, klein sind und eine geringe Ausdehnung aufweisen. Diese Prozentzahl ergibt sich aus meiner Serienuntersuchung, und die vier später entdeckten Fälle bestätigen ungefähr diese Häufigkeit. Ich glaube, daß der Prozentsatz noch etwas höher sein wird, wenn man eine Reihe von Keimdrüsen ausschließlich jugendlicher Männer unter 40 Jahren untersuchen wird, da sich die hypoplastischen Zonen bald nach der Pubertät in keimepithefreie Zonen umwandeln. So ist der älteste meiner Fälle mit hypoplastischen Zonen nur 26 Jahre alt. Diese Umwandlung scheint einerseits auf die bei scrotaler Lage große Entwicklungstendenz der Keimdrüsen, andererseits auf einer schwächeren Hodenmißbildung, welche ja den Spontandescensus noch erlaubt zu beruhen. Die Zahl von etwa 2% partieller Dysgenesie bei deszendierten Hoden ist gegenüber derjenigen kryptorcher Hoden klein, sind doch letztere in über 50% der Fälle kongenital dysgenetisch und dennoch ist es erstaunlich, daß etwa jeder fünfzigste Mann Hoden mit unterentwickelten Herden aufweisen soll. Wie meine Fälle zeigen, ist dabei meistens mit einer doppelseitigen Unterentwicklung zu rechnen, wobei sich die stärker betroffene Seite dadurch auszeichnen kann, daß der entsprechende Hoden makroskopisch etwas kleiner ist als der andere (Fall 2).

Diagnose der partiellen Dysgenesie in deszendierten Hoden

In erster Linie handelt es sich um eine mikroskopische Diagnose. Ist es möglich, aus Hodenpunktaten und -biopsien die Diagnose der kongenitalen Unterentwicklung zu stellen? Da bei allen meinen 5 Fällen hypoplastische Zonen sehr selten und von kleiner Ausdehnung sind, ist es außerordentlich unwahrscheinlich,

daß man in kleinen Exzisaten und Punktaten hypoplastische Kanälchen gesehen hätte. Nur einem glücklichen Zufall ist es zu verdanken, daß im für die histologische Routineuntersuchung angefertigten Präparat von Beobachtung 4 eine hypoplastische Zone getroffen wurde. Die keimepithelefreien Zonen sind dagegen viel ausgedehnter außer bei Fall 4, wo sie völlig fehlen. Meist werden 20—90% der ganzen Hoden von keimepithelefreien Tubuli eingenommen. Die Wahrscheinlichkeit ist also viel größer, daß man bei einigermaßen ausgedehntem Befall auch in kleinen Hodenexzisaten *keimepithelefreie Tubuli* findet. Diese können vor allem dann als Zeichen einer partiellen kongenitalen Unterentwicklung gelten, wenn die Tubuli in Form von keimepithelefreien Zonen mitten zwischen völlig normalen Hodentubuli mit normaler Spermogenese liegen. *Ich glaube, daß diese keimepithelefreien Zonen ebenso pathognomonisch für partielle kongenitale Dysgenesie sind wie die hypoplastischen Zonen* und daß man also bei ihrem Vorhandensein mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf eine partielle kongenitale Unterentwicklung stellen kann.

Die Diagnose der partiellen Dysgenesie kann in einzelnen Fällen bei ungleicher Größe beider Hoden schon makroskopisch vermutet werden. Dabei ist der von der Mißbildung stärker befallene Hoden deutlich kleiner als der andere, wie Fall 2 zeigt. Bei den übrigen 4 Fällen waren die an normaler Stelle im Scrotum gelegenen Hoden jeweils beidseits normal groß und auf Schnitt unauffällig. An die Diagnose kann ferner makroskopisch schon gedacht werden, wenn andere Mißbildungen des Urogenitaltraktes vorliegen, da solche im gleichen System häufig miteinander kombiniert vorkommen. So findet sich beim 2. Fall neben der partiellen Keimdrüsendysgenesie eine Hypoplasie der linken Niere.

Bedeutung der partiellen Dysgenesie deszendierter und scheinbar normaler Hoden

Die klinische Bedeutung dieser Hodenmißbildung ist vorläufig noch unklar. Sie schließt jedoch die Möglichkeit der Sterilität in sich. Sterilität tritt in der Regel erst dann auf, wenn über 50% des Hodenparenchyms ausfällt, eine Grenze, die bei meinem 2. Fall erreicht wird. Bei den übrigen 4 Fällen wäre die Mißbildung klinisch wahrscheinlich nicht in Erscheinung getreten. Nach SOHVAL stellt die partielle kongenitale Dysgenesie aber einen ätiologischen Faktor in der Entstehung maligner dysontogenetischer Geschwülste dar. Inwieweit das zutrifft, ist noch ungewiß.

Zusammenfassung

Hypoplastische Zonen als Ausdruck einer partiellen Dysgenesie männlicher Keimdrüsen sind bisher erst in kryptorchenen und pathologisch veränderten Hoden in ungefähr 50% der Fälle beschrieben worden. In einer Serie von 53 unausgewählten Sektionsfällen mit 105 makroskopisch normalen Scrotalhoden konnten hypoplastische Zonen ein einziges Mal = in 2%, nämlich in beiden im übrigen postpuberal entwickelten Hoden eines 13jährigen Knaben histologisch nachgewiesen werden. Hypoplastische Zonen wurden später bei vier weiteren Fällen mit deszendierten Scrotalhoden gefunden. Es handelt sich um jüngere Leute im Alter von 17—26 Jahren. Die mikroskopische Untersuchung ergab zudem, daß sich die hypoplastischen Zonen in Scrotalhoden unter dem Einfluß der Entwicklungstendenz des scrotalen Milieus offenbar in keimepithelefreie Zonen weiterentwickeln können, wobei Übergangskanälchen als Zwischenstufen auftreten. Es kommen auch Übergänge von keimepithelefreien in normale Samen-

kanälchen vor. Derartige keimepithelfreie Zonen sprechen deshalb, wie die hypoplastischen Zonen, für eine partielle Dysgenesie. In einzelnen Fällen treten in keimepithelfreien Tubuli onkocytartenartige Sertolizellen auf, die als Spermio-phagen interpretiert werden. Die klinische Bedeutung der partiellen Dysgenesie beidseits deszenderter Hoden ist noch ungeklärt.

Summary

Hypoplastic zones representative of partial dysgenesis have been described only in cryptorchid and pathologically altered testes in about 50% of the cases. In a series of 53 unselected autopsies with 105 macroscopically normal scrotal testes, hypoplastic zones could be demonstrated histologically in one instance (2%), namely, in both of the postpubertal testes of a 13 year old boy. In addition, in the descended scrotal testes of 4 young men between 17 and 26 years of age, hypoplastic zones could be found. The microscopic studies disclosed, that the hypoplastic zones in the scrotal testes could, under the influence of the developmental potentialities of the scrotal milieu, develop further into zones free of germinal cells, whereby the transitional seminiferous tubules appeared as intermediary stages. Transitions were found, from tubules free of germinal epithelium to normal tubules. The zones lacking germinal epithelium suggested, as did the hypoplastic zones, a partial dysgenesis. In a few cases oncocytic Sertoli cells appeared in the tubules free of germinal epithelium and these cells were interpreted as spermophages. The clinical importance of partial dysgenesis in bilaterally descended testes remains unexplained.

Literatur

- BLUMENSAAT, C.: Über einen neuen Befund in Knabenhoden. *Virchows Arch. path. Anat.* **273**, 51—61 (1929).
- BRADBURY, J. T., and R. G. BUNGE: Oocytes in seminiferous tubules. *J. Fertil. and Steril.* **9**, 18 (1958).
- BUNGE, R. G., and J. T. BRADBURY: (1) Oocytes in seminiferous tubules: II. A case report of bilateral ovotestis. *J. clin. Endocr.* **19**, 1661—1666 (1959).
— (2) Intratubular bodies of the human testis. *J. Urol. (Baltimore)* **85**, 306—310 (1961).
- CASTILLO, E. B. DEL, A. TRABUCCO and F. A. DE LA BALZE: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J. clin. Endocr.* **7**, 493—502 (1947).
- COOPER, E. R. A.: The histology of the retained testis in the human subject at different ages, and its comparison with the scrotal testis. *J. Anat. (Lond.)* **64**, 5—27 (1929/30).
- CURTIS, M. S., and F. E. STAGGERS: Treatment of the undescended testis with special reference to pathological anatomy. *J. Urol. (Baltimore)* **83**, 693—696 (1960).
- ENGLE, E. T.: The testis biopsy in infertility. *J. Urol. (Baltimore)* **57**, 789—798 (1947).
- FERGUSON-SMITH, M. H.: The prepuberal testicular lesion in chromatin-positive KLINE-FELTER's syndrome (primary microorchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet* **1959 I**, 219—222.
- FINOTTI, E.: Zur Pathologie und Therapie des Leistenhodens, nebst einigen Bemerkungen über die großen Zwischenzellen des Hodens. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **55**, 120—163 (1897).
- HAMPERL, H.: Über das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 327—375 (1936/37).
- HAND, J. R.: Report of 153 cases with evaluation of clinical findings, treatment, and results on followup to thirty-three years. *J. Urol. (Baltimore)* **75**, 963—989 (1956).
- HEDINGER, CHR., u. D. PLATTNER: Dysgenetische sogenannte hypoplastische Zonen in retinierten und beidseits normal deszendierten Hoden. *Path. Microbiol.* **24**, 227—233 (1961).
- Virchows Arch. path. Anat.*, Bd. 335

- HOWARD, R. P., R. C. SNIFFEN, F. A. SIMMONS and F. ALBRIGHT: Testicular deficiency: a clinical and pathologic study. *J. clin. Endocr.* **10**, 121—186 (1950).
- KOCHENBURGER: Die Mißbildungen der weiblichen Genitalien. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **26**, 60—77 (1893).
- KREDIET, G.: (1) Über die Genese der Ovariotestes. *Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **109**, 390—410 (1927).
— (2) Übergangsformen zwischen Follikeln und Samenkanälchen in einem Ovariotestis. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **101**, 228—233 (1933).
- KREIBIG, W.: Über Konkremente in unterentwickelten Hoden. *Wien. klin. Wschr.* **42**, 436—437 (1929).
- KYRLE, J.: Über die Hypoplasie der Hoden im Jugendalter und ihre Bedeutung für das weitere Schicksal der Keimdrüsen. *Wien. klin. Wschr.* **33** (1), 185—188 (1920).
- LECÈNE, P., et M. CHEVASSU: L'adénome vrai dans le testicule ectopique. *Rev. Chir. (Paris)* **35**, 234—244 (1907).
- MOORE, C. R.: Testicular reactions in experimental cryptorchidism. *Amer. J. Anat.* **34**, 269—316 (1924).
- NELSON, W. O.: Mammalian spermatogenesis: effect of experimental cryptorchidism in the rat and non-descent of the testis in man. *Recent Progr. Hormone Res.* **6**, 29 (1951).
- ÖBERNDORFER, S.: Konkremente in den Hodenkanälchen. Aus *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. VI/3. Berlin: Springer 1931.
- OIYE, T.: Über anscheinend noch nicht beschriebene Steinchen in den menschlichen Hoden. *Beitr. path. Anat.* **80**, 479—495 (1928).
- PACE, J. M., and H. CABOT: A histological study in 24 cases of retained testes in the adult. *Surg. Gynec. Obstet.* **63**, 16—22 (1936).
- PICK, L.: Über Neubildungen am Genitale bei Zwittern nebst Beiträgen zur Lehre von den Adenomen des Hodens und Eierstockes. *Arch. Gynäk.* **76**, 191—281 (1905).
- PRIESEL, A.: Über das Verhalten von Hoden und Nebenhoden bei angeborenem Fehlen des Ductus deferens, zugleich ein Beitrag zur Frage des Vorkommens von Zwischenzellen im menschlichen Nebenhoden. *Virchows Arch. path. Anat.* **249**, 246—304 (1924).
- SIEBENMANN, R., u. A. PRADER: Das echte Klinefelter-Syndrom vor der Pubertät. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 607—610 (1958).
- SNIFFEN, R. C.: (1) The testis: I. The normal testis. *Arch. Path. (Chicago)* **50**, 259—284 (1950).
— (2) Histology of the normal and abnormal testis at puberty. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **55**, 609—618 (1952).
— R. P. HOWARD and F. A. SIMMONS: The testis: III. Absence of germ cells; sclerosing tubular degeneration; "male climacteric". *Arch. Path. (Chicago)* **51**, 293—311 (1951).
SOHVAL, A. R.: (1) Testicular dysgenesis as an etiologic factor in cryptorchidism. *J. Urol. (Baltimore)* **72**, 693—702 (1954).
— (2) Histopathology of cryptorchidism. A study based upon the comparative histology of retained and scrotal testes from birth to maturity. *Amer. J. Med.* **16**, 346—362 (1954).
— (3) Testicular dysgenesis in relation to neoplasm of the testicle. *J. Urol. (Baltimore)* **75**, 285—291 (1956).
- TRABUCCO, A.: Estilidad congenita en el hombre. *Medicina (B. Aires)* **5**, 369—387 (1945).
Zit. nach DEL CASTILLO u. Mitarb.
- WACHSTEIN, M., and A. SCORZA: Male pseudohermaphroditism. A type showing female habitus, absence of uterus, and male gonade often associated with testicular tubular adenoma. Report of case and review of literature. *Amer. J. clin. Path.* **21**, 10—23 (1951).
- WEGELIN, C.: Über Spermophagie im menschlichen Nebenhoden. *Beitr. path. Anat.* **69**, 281—294 (1921).
- WIDMAIER, R.: Untersuchungen an intersexuellen Ziegenlämmern im Hinblick auf die Unfruchtbarkeit der Böcke. *Wiss. Z. Univ. Halle, math.-nat. Reihe* **6/1**, 67—96 (1957).
— Über die Beziehung zwischen den sogenannten Konkrementen in den Hodenkanälchen und hetero-sexuelle Mißbildungen der Hodenkanälchen. *Biol. Zbl.* **78**, 799—812 (1959).
- WILLIS, R. A.: *Pathology of tumours*, 2nd edit., pp. 577—579. London: Butterworth 1953.
- ZIPPEL, L.: Zur Kenntnis der Onkocyten. *Virchows Arch. path. Anat.* **308**, 360—382 (1941/42).