

Zur mikroskopischen Anatomie der sog. hypoplastischen Zonen des normal descendierten Hodens

R. HUBER*, E. WEBER und CHR. HEDINGER

Pathologisches Institut der Universität Lausanne (Direktor: Prof. Dr. CHR. HEDINGER)

Eingegangen am 18. Dezember 1967

Structure of so Called Hypoplastic or Dysgenetic Zones in Normal Human Testes

Summary. In 28 selected autopsy cases of male subjects 15 to 33 years old who died by accidents, suicide or severe systemic diseases, the so called hypoplastic zones present in one or both of the normally descended testes were examined. Four hypoplastic tubules in the testes of two different cases could be controlled in serial sections. The hypoplastic zones are parts of the normally developed seminiferous tubules. The diameter and the shape of the tubule formed by the tunica propria changes only little at the transition point into the hypoplastic zone. Within the hypoplastic tubule itself the seminiferous epithelium is replaced by a small solid cord with dense nuclei. This cord is coiled up within the tunica propria. Often the cord swells up and contains small concretions.

Zusammenfassung. In einer Gruppe von 28 ausgewählten Autopsien von Männern im Alter zwischen 15 und 33 Jahren, die an den Folgen eines Unfalls, an einem Suicid oder an einer schweren Systemkrankheit starben, wurden die hypoplastischen Zonen, die in einem oder beiden normal descendierten Hoden der Verstorbenen nachgewiesen werden konnten, auf ihre räumliche und mikroskopische Struktur untersucht. Vier hypoplastische Kanälchen aus je einem Hoden zweier verschiedener Patienten konnten auf Serienschnitten in ihrer ganzen Länge verfolgt werden. Es zeigt sich, daß die hypoplastischen Zonen im normal descendierten Hoden fehlentwickelte Teile sonst normaler Tubuli sind. Während sich weder Form noch Durchmesser des durch die Tunica propria gebildeten Schlauches beim Übergang vom normalen auf den hypoplastischen Bezirk wesentlich ändern, wechselt das Bild im Innern des Schlauches schlagartig. Das Keimepithel geht in einen dünnen, soliden, kernreichen Zellstrang über, der innerhalb der Tunica propria dicht liegende Windungen beschreibt und nicht selten Konkremeente enthält.

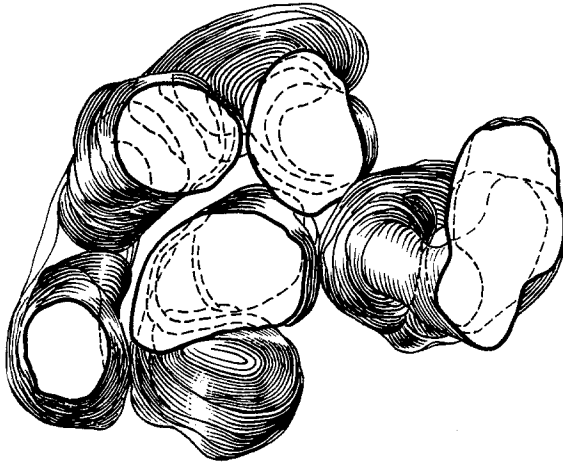
Die sog. hypoplastischen Zonen des Hodens werden mit sehr verschiedenen Namen belegt. In der neueren Literatur findet man vor allem Umschreibungen wie fokale Sertolizellhyperplasie (COLLINS und SYMINGTON, 1964), Sertolizelltumor (HALLEY, 1963) oder „immature seminiferous tubules“ (SOHVAL, 1954). Die verschiedenen Bezeichnungen sind Ausdruck der Unklarheit, die über die Bedeutung der hypoplastischen Zonen herrscht. Noch bis vor kurzem wurde angenommen, diese Zonen seien Zeichen einer wesentlichen Hodenmißbildung. Verschiedene Autoren haben jedoch gezeigt, daß diese Zonen auch in normalen, descendierten Hoden auftreten können (HEDINGER und PLATTNER, 1961; PLATTNER, 1962; HALLEY, 1963). Sie sind bei Jünglingen und jüngeren Männern sogar recht häufig, verschwinden aber in höherem Alter (HEDINGER et al., 1967). Ursprung und Entstehung dieser Herde sind unklar. PICK (1905) nimmt an, daß sie sich aus keimepithelfreien Kanälchenabschnitten entwickeln, PLATTNER

* Arbeit mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds, Kredit Nr. 3625.

(1962) glaubt, daß sie Überreste mißbildeter Tubuli darstellen, HALLEY (1963) schließlich vermutet, daß sie Hodenkanälchen entsprechen, die wegen mangelnder Stimulation durch die Leydigzellen nicht ausreifen konnten. An einer größeren Anzahl normal descendierter Hoden haben wir die histologische Struktur dieser hypoplastischen Zonen näher untersucht und in einzelnen Fällen mit Serienschnitten auch die räumliche Gestalt dieser Zonen und ihre Beziehung zu Nachbarkanälchen geprüft.

Material und Methode

Das Untersuchungsmaterial umfaßt insgesamt 7 Hodenpaare und 21 Einzelhoden, mit ein oder mehreren hypoplastischen Zonen, von 28 Jünglingen und Männern im Alter von 15—33 Jahren. Es handelt sich um ein aus 125 Autopsiefällen ausgewähltes Untersuchungsgut. Wir fanden diese hypoplastischen Zonen anlässlich der systematischen Untersuchung



Schnitte : 3 / 20 - 4 / 14

Abb. 1. Ausschnitt aus einer hypoplastischen Zone: Diese Zeichnung stellt eine Rekonstruktion von 15 aufeinanderfolgenden Schnitten durch eine hypoplastische Zone dar. Das mißbildete Kanälchen setzt sich nach oben und unten fort. Insgesamt mußten 135 Schnitte gezeichnet und im zweidimensionalen Kurvenverfahren dargestellt werden

dieser 125 Hodenpaare. Die Patienten starben an den Folgen eines Unfalls, an einem Suicid oder an schweren Systemkrankheiten. Unsere Fälle wiesen weder klinisch noch autopsisch irgendwelche pathologische Veränderungen des endokrinen Systems auf.

Die Hoden wurden in 5—10 mm dicke Querscheiben zerlegt, in einer 4%igen Formolösung fixiert und in Paraplast oder Paraffin eingebettet. Von jeder Scheibe wurden mindestens 4 Schnitte von 6 μ Dicke hergestellt und mit Hämalaun-Eosin, Elastin-Weigert, PAS und nach VAN GIESON gefärbt.

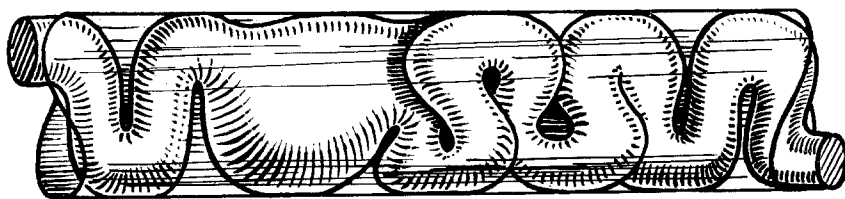
Zwei der Blöcke von zwei verschiedenen Verstorbenen zeigten mehrere größere hypoplastische Zonen. Wir schnitten sie deshalb in Serie. Die Schnittdicke betrug 10 und 25 μ . Diese Schnitte wurden der Reihe nach auf Glasplatten (9 \times 12 cm) aufgeklebt, mit Hämalaun-Eosin gefärbt und mit Cyclonlack gedeckt. Mit einem lichtstarken Mikroskop projizierten wir die Schnitte auf nummerierte Papierbogen und zeichneten die Konturen der Tunica propria der hypoplastischen Zonen und der umliegenden Tubuli nach. Serien von jeweils 10—20 Einzelzeichnungen wurden auf durchsichtiges Lichtpauspapier kopiert. Da die Schnittdicke weit unter dem Kanälchen-Durchmesser lag, änderte sich die Form des Querschnittes der Tubuli von Schnitt zu Schnitt nur wenig. Verwechslungen zwischen den einzelnen Kanälchen waren somit ausgeschlossen. Mit dem zweidimensionalen Kurvenverfahren konnten

wir schließlich die Gestalt der hypoplastischen Zonen plastisch rekonstruieren (Abb. 1). Wegen des komplizierten Verlaufs mußten wir von einer hypoplastischen Zone ein Modell anfertigen. Die Kanälchenquerschnitte wurden auf Karton gezeichnet, ausgeschnitten und entsprechend dem Verlauf zusammengeklebt.

Auf diese Weise konnten wir vier hypoplastische Zonen ihrer ganzen Länge nach verfolgen. Ein weiteres hypoplastisches Kanälchen ließ sich wenigstens teilweise rekonstruieren, allerdings ohne Anfang und Ende.

Resultate

Die vier hypoplastischen Zonen, die wir der ganzen Länge nach verfolgen konnten, entspringen alle einem normalen Tubulus und zwar immer im Bereich



a



b

Abb. 2. a Schematische Darstellung des gewundenen Epithelstrangs innerhalb des durch die Tunica propria gebildeten Bindegewebsschlauches einer hypoplastischen Zone. b Ausschnitt aus einer hypoplastischen Zone. Die Windungen des Epithelstrangs sind deutlich sichtbar (SL 499/63, H.-E., 320 \times)

des Scheitels einer Kanälchenwindung. Der durch die Tunica propria gebildete bindegewebige Schlauch setzt sich ohne Unterbruch in die Tunica propria der hypoplastischen Zone fort, wobei sich Durchmesser und Form dieses Schlauches kaum ändern.

Dagegen wechselt das Bild schlagartig im Innern dieses Bindegewebsschlauches. Im hypoplastischen Bereich findet man anstelle des normalen Keimepithels einen kernreichen Zellstrang. Dieser ist meist dünner als der Bindegewebsschlauch

der Tunica propria, füllt den Schlauch aber vollständig aus, indem er dicht liegende Windungen beschreibt. Zwischen die Windungen schieben sich feine, aus der Basalmembran und der Tunica propria bestehende Septen (Abb. 2). Der Zellstrang wird wahrscheinlich durch ein Syncytium gebildet, Zellgrenzen sind jedenfalls nicht sicher erkennbar. Das Zytoplasma ist fein granuliert und enthält viele Vacuolen, die manchmal eine Lichtung vortäuschen, eine eigentliche Kanälchenlichtung läßt sich hingegen nicht nachweisen. Die Kerne sind rundlich bis ovalär, radial gestellt und liegen meist basal. Ihre Chromatinsubstanz ist fein

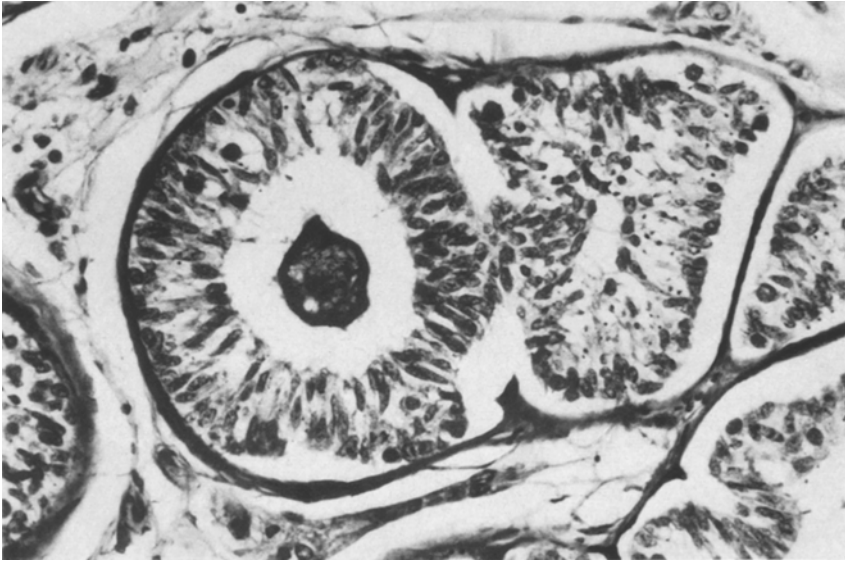


Abb. 3. Sphärisches Körperchen innerhalb des Epithelstrangs einer hypoplastischen Zone (SW 494/63, PAS, 280 \times)

granuliert. Zwischen diesen dicht liegenden Kernen finden sich einzelne bananenförmige, ebenfalls radiär gestellte, eher chromatinreiche Kerne.

Häufig beobachtet man kugelige oder längliche Auftreibungen des Epithelstrangs, die so dick sind, daß der geblähte Strang den Bindegewebsschlauch auch ohne Windungen ganz ausfüllt. An derartigen Stellen findet man im Innern des Epithelstrangs kugelige, seltener ovoide, homogene oder konzentrisch geschichtete Konkreme, die allseits von Epithel umschlossen werden (Abb. 3).

In der PAS-Färbung treten die Konkreme leuchtend rot hervor. Sie werden von zwei Reihen von Kernen umgeben. Die äußere Reihe liegt, wie beschrieben, der Basalmembran an, die innere ist palisadenartig um das Konkrement angeordnet. Die „Steinchen“ treten meist einzeln, manchmal auch in Gruppen bis zu 10 auf. Gruppenweise angeordnete Konkreme haben einen deutlich kleineren Durchmesser als Einzelkonkremente. Auch das histologische Bild ist verschieden. So ist vor allem die palisadenförmige Kernreihe nicht mehr deutlich sichtbar (Abb. 4). Diese Konkreme dürfen nicht mit Auffaltungen hyalinisierter Teile der Basalmembran (Abb. 5) verwechselt werden, die im Querschnitt echten intratubulären Körperchen gleichen können (HEDINGER und PLATTNER, 1961). Sie haben aber meistens eine länglich-ovale Form. Manch-

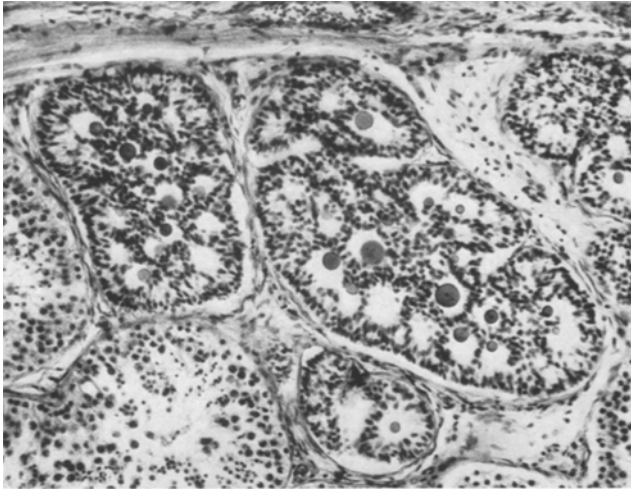


Abb. 4. Multiple Konkreme im Epithelstrang einer hypoplastischen Zone unter der Tunica albuginea (SW 494/63, H.-E., 120 \times)

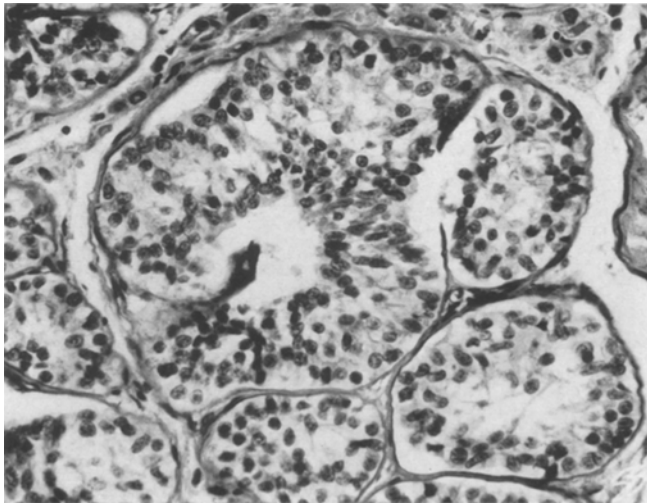


Abb. 5. Auffaltung der Basalmembran in einer hypoplastischen Zone, die zu Verwechslungen mit intratubulären Körperchen Anlaß geben kann. (SW 326/60, PAS, 280 \times)

mal erkennt man allerdings erst in Serienschnitten, daß es sich nicht um Konkreme, sondern um die oben beschriebenen Septen handelt.

Die Basalmembran der hypoplastischen Zone ist häufig geringgradig verdickt. Auf den nach VAN GIESON gefärbten Schnitten und vor allem auf den PAS-Präparaten fallen die hypoplastischen Zonen deshalb sofort auf. Die Tunica propria hingegen bleibt zart, selbst bei Sklerose der umliegenden Tubuli contorti. In der Elastin-Färbung erkennt man auch im Bereich der hypoplastischen Zonen deutlich elastische Fasern.

Bei der Rekonstruktion der räumlichen Gestalt der hypoplastischen Zonen konnten wir drei verschiedene Typen unterscheiden, die in Abb. 6 schematisch dargestellt werden:

Ein hypoplastisches Kanälchen endet nach mehreren Windungen, ohne sich zu verzweigen blind (Typ A).

Zwei der rekonstruierten hypoplastischen Zonen münden, nach stark gewundenem Verlauf, unverzweigt wieder in einen normalen Tubulus (Typ B).

Schließlich fanden wir zwei hypoplastische Tubuli, deren Bindegeweßsschlauch zwischen den Windungen Anastomosen aufweist. Der Bindegeweßsschlauch der einen dieser hypoplastischen Zonen bildet sogar einen regelrechten in sich geschlossenen Ring. Dieses Kanälchen konnten wir ganz verfolgen, es mündet wiederum in einen normalen Tubulus (Typ C).

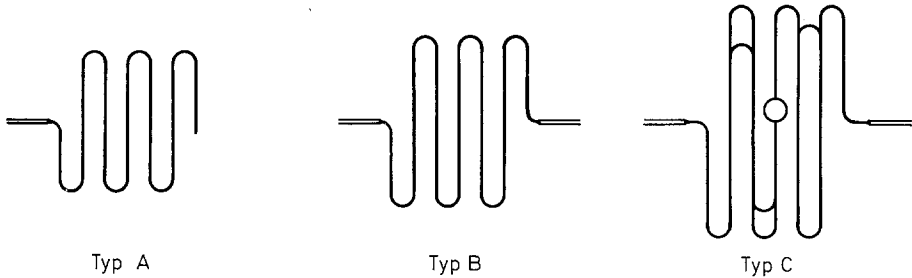


Abb. 6A—C. Schematische Darstellung der drei verschiedenen Typen von hypoplastischen Kanälchen: A Blind endendes hypoplastisches Kanälchen; B fortlaufendes, unverzweigtes hypoplastisches Kanälchen; C fortlaufendes, verzweigtes hypoplastisches Kanälchen

Das blind endende hypoplastische Kanälchen erreicht nur das mittlere Drittel des Hodenquerschnitts. Die zwei unverzweigt durchlaufenden hypoplastischen Zonen und die beiden hypoplastischen Zonen mit Anastomosen befinden sich in der Nähe der Tunica albuginea.

Das die hypoplastischen Zonen umgebende Gewebe unterscheidet sich in keiner Weise von der Umgebung normal ausdifferenzierter Tubuli contorti. Leydig-Zellen finden sich ebenso häufig in der Nähe der hypoplastischen Zonen wie in der Nähe von reifen Kanälchen. Das Gefäßnetz um die hypoplastischen Tubuli zeigt keine Lücken oder Defekte. Wir konnten allerdings nicht feststellen, ob zwischen den Leydig-Zellnestern und den hypoplastischen Zonen eine arterielle Gefäßverbindung besteht.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben, daß die hypoplastischen Zonen, wenigstens im descendierten Hoden, fehlentwickelten Teilen sonst normaler Tubuli entsprechen. HALLEY (1963) beschreibt neben herdförmig unreifen Kanälchen auch anscheinend total hypoplastische Tubuli, die vom Rete testis bis in die Peripherie reichen. Wir konnten in unserem Material wohl hypoplastische Zonen in der Nähe des Rete testis beobachten, waren aber nicht in der Lage, diese bis in die Peripherie zu verfolgen.

Wahrscheinlich ist bei unseren Fällen jeweils nur der periphere Teil des Tubulus contortus betroffen. Diese Vermutung stützt sich auf die bis heute bekannten Einzelheiten über den Verlauf der Hodenkanälchen beim Erwachsenen. JOHNSON (1934) konnte nach Maceration des Hodengewebes im wesentlichen vier Typen von Tubuli isolieren, nämlich einerseits schlingenförmig unverzweigte sowie schlingenförmig verzweigte, d.h. anastomosierende Kanälchen,

andererseits blind endende unverzweigte sowie blind endende verzweigte Tubuli. Nach JOHNSON (1934) erreichen in der Regel nur die schlingenförmigen Kanälchen die Hodenperipherie, während die blind endenden Tubuli nicht über die Hodenmitte hinausgehen. Entsprechend diesen Befunden erreichen die hypoplastischen Zonen unserer Fälle vom Typ A nur das mittlere Drittel des Hodenquerschnittes, hypoplastische Kanälchen vom Typ B und C dagegen fast die Tunica albuginea.

Es liegt nahe anzunehmen, daß die hypoplastischen Zonen die normale Entwicklung bei der Pubertät nicht durchmachen. Ob eine mangelhafte Stimulation durch die Leydig-Zellen daran schuld ist, wie das HALLEY (1963) annimmt, können wir nicht sagen. In unserem Untersuchungsgut sind Leydig-Zellnester in der Umgebung hypoplastischer Zonen ebenso häufig, wie in derjenigen normaler Samenkanälchen, ein Befund der mit den Beobachtungen von HALLEY (1963) übereinstimmt. Nach HALLEY (1963) darf aber aus der gleichmäßigen Verteilung der Leydig-Zellen nicht auf eine entsprechend gleichmäßige Beeinflussung der Samenkanälchen geschlossen werden. Er glaubt, daß zwischen den Leydig-Zellen und den Tubuli contorti eine Art von Portalkreislauf bestehe, der bei den hypoplastischen Zonen gestört sein soll. Dieses Problem kann erst gelöst werden, wenn die Frage des Verlaufs der kleinen Gefäße im normalen Hoden beantwortet sein wird.

Abschließend noch einige Bemerkungen zur Nomenklatur dieser Mißbildungen: Namen wie Sertolizelltumor oder gar tubuläre Adenome sollten endgültig fallen gelassen werden. *Es handelt sich mit Sicherheit nicht um eine Geschwulstbildung.* Aber auch Bezeichnungen wie Sertolizellhyperplasie sind wenig glücklich, liegen doch keine Proliferationsherde normaler Sertolizellen, sondern mißgestaltete Tubuli mit atypischer Epithelauskleidung vor. Obwohl nicht bewiesen ist, daß es sich bei diesen Gebilden um unreife Tubuli handelt, möchten wir die Bezeichnung *hypoplastische Zonen* beibehalten, da die Zellen dieses Epithelstranges am ehesten präpuberalen Sertolizellen entsprechen dürften.

Literatur

- COLLINS, D. H., and T. SYMINGTON: Sertoli-cell-tumor. Brit. J. Urol. **36**, Suppl. 52—61 (1964).
HALLEY, J. B. W.: The growth of sertoli-cell-tumors: A possible index of differential gonadotrophin activity in the male. J. Urol. (Baltimore) **90**, 220—229 (1963).
HEDINGER, CHR., u. D. PLATTNER: Dysgenetische, sogenannte hypoplastische Zonen in retinierten und beidseits normal deszendierten Hoden. Path. et Microbiol. (Basel) **24**, 227—233 (1961).
— R. HUBER, and ERIKA WEBER: Frequency of so called hypoplastic or dysgenetic zones in scrotal and otherwise normal human testes. Virchows Arch. path. Anat. **342**, 165—168 (1967).
JOHNSON, F. P.: Dissections of human seminiferous tubules. Anat. Rec. **59**, 187—199 (1934).
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).
PLATTNER, D.: Hypoplastische und keimepithelfreie Zonen in beidseits deszendierten Hoden als Zeichen einer partiellen Dysgenesie. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 598—616 (1962).
SOHVAL, A. R.: Testicular dysgenesis as an etiologic factor in cryptorchidism. J. Urol. (Baltimore) **72**, 693—702 (1954).

Prof. Dr. CHR. HEDINGER
Institut universitaire d'anatomie pathologique
Rue du Bugnion 17
CH 1000 Lausanne