

## Häufigkeit von sogenannten Ringtubuli mit intratubulären Körperchen in normal descendierten und fehlgelagerten Knabenhoden

P. SCHEIBLI

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

Eingegangen am 1. Februar 1968

### *The Frequency of socalled Ring-Like Tubules with Intratubular Bodies in Normally Descended and Cryptorchid Testes of Boys*

*Summary.* In the testes of boys from 0 to 18 years of age the presence of intratubular bodies (I.B.) in so-called "ring-like tubules" is determined and a count per square millimeter is carried out. The investigation comprises 716 autopsy cases of male subjects with normally descended testes and 18 cases with testes in some sort of malposition. In addition, 191 biopsies of cryptorchid testes of boys from 4 to 18 years of age are reviewed. The results show a higher rate of hollow spheres with central globular bodies in testes out of place than in normally descended ones. The I.B. are situated mostly near the capsule and therefore repeatedly found in testicular biopsies. The number per  $\text{mm}^2$  of these formations in a testicular cross-section does not diminish with increasing age as the organ reaches adult size. This fact permits the conclusion that I.B. are not only a congenital malformation, but they are also produced at the same rate after birth during normal development. The study shows no direct relation between frequency of I.B. and age, basic disease and/or other malformations.

*Zusammenfassung.* In Hoden von Knaben im Alter von 0—18 Jahren wurde die Häufigkeit von Ringtubuli mit intratubulären Körperchen und ihre Dichte im Hodengewebe bestimmt. Es standen autopsisch gewonnene Hoden von 716 Knaben mit normal gelagerten Testes und 18 Fällen mit fehlgelagerten Gonaden zur Verfügung. Die Untersuchungen wurden durch die Kontrolle von Biopsien aus den Testes von 191 Knaben mit Kryptorchismus im Alter von 4—18 Jahren ergänzt. Die Resultate lassen erkennen, daß tubuläre Auftreibungen mit zentralen Konkrementen in fehlgelagerten Hoden häufiger sind als in normal gelagerten. Sie liegen meist an der Hodenperipherie und werden deshalb bei Hodenbiopsien relativ häufig erfaßt. Die Tatsache, daß die Anzahl derartiger Gebilde pro Hodenquerschnitt trotz des Hodenwachstums nicht abnimmt, läßt darauf schließen, daß es sich nicht nur um angeborene Mißbildungen handelt, sondern auch um tubuläre Neubildungen anlässlich der Hodenentwicklung. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die Häufigkeit intratubulärer Körperchen keine direkten Beziehungen zu Alter, Grundkrankheit oder übrigen Mißbildungen hat.

Mehrfach wurde die Vermutung geäußert, daß intratubuläre Körperchen in sog. Ringtubuli in dysplastischen oder fehlgelagerten Hoden besonders häufig seien. BUNGE und BRADBURY (1961) haben „intratubular bodies“ ausschließlich in präpuberalen dysgenetischen Testes oder im Ovotestis gefunden. Von denselben Autoren (1957) wurde auf die Häufigkeit intratubulärer Körperchen bei Klinefelter-Syndrom hingewiesen, ein Befund, der auch von SIEBENMANN und PRADER (1958) erhoben worden ist. Es fällt schwer, sich aus den entsprechenden Mitteilungen der Literatur ein Bild über die Häufigkeit derartiger Konkremeante zu machen, da keine systematischen Untersuchungen vorliegen und da die verschiedenen Konkremeante häufig nicht klar voneinander unterschieden werden.

In den menschlichen Hodentubuli, besonders bei Neugeborenen, Kleinkindern und Knaben vor der Pubertät, kommen im wesentlichen zwei Arten von Konkrementen vor, homogene, kleine Körperchen ohne Tubulusdeformation und konzentrisch geschichtete Schalenkörper in kugelförmig aufgetriebenen Tubulusabschnitten (s. bei HUBER et al., 1968; v. HORNSTEIN et al., 1965). Die homogenen Körperchen sind besonders beim Neugeborenen sehr häufig und wahrscheinlich bedeutungslos; v. HORNSTEIN u. Mitarb. (1965) fanden sie in 39% kindlicher Hoden. Schalenkörper in sog. Ringtubuli scheinen dagegen wesentlich seltener zu sein. OIYE (1928) stellt derartige Konkremeante in 3% seiner 192 Fälle fest, v. HORNSTEIN u. Mitarb. (1965) in 8% ihrer 105 Fälle und BLUMENSAAT (1929) in 12% seiner allerdings nur 51 Beobachtungen. Über die Häufigkeit in fehlgelagerten Hoden bestehen noch keine oder nur recht ungenaue Angaben. KREIBIG (1929) fand in 25 Leistenhoden einmal derartige intratubuläre Körperchen. AZZOPARDI et al. (1961) geben keine exakten Zahlen an, sie schreiben einzig, daß psammomartige Körperchen in kryptorchischen Hoden oft gesehen werden. Auch in unmittelbarer Umgebung von Hodentumoren wurden intratubuläre Körperchen festgestellt (AZZOPARDI et al., 1961; SOHVAL, 1954), es fehlen jedoch Angaben über deren Häufigkeit.

Die Frage der Häufigkeit intratubulärer Körperchen in sog. Ringtubuli hat für die Beurteilung von kindlichen Hodenbiopsien eine gewisse Bedeutung, da derartige Konkremeante in fehlgelagerten Hoden besonders häufig zu sein scheinen und damit vielleicht Zeichen einer wesentlicheren Mißbildung sind. Wir haben deshalb versucht, an Hand unserer Sektions- und Biopsiefälle die Häufigkeit dieser Konkremeante in normal descendierten oder fehlgelagerten Hoden zu bestimmen.

### Material und Methode

In einer *ersten Serie* von 734 im Pathologischen Institut der Universität Lausanne sezierten Knaben wurden die Keimdrüsen auf das Vorhandensein von intratubulären Körperchen untersucht. Bei der Mehrzahl der Fälle stand uns jeweils ein mit Hämatoxylin-Eosin-Saffran oder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbter Paraffinschnitt eines Hodens zur Verfügung; selten konnten beide Seiten kontrolliert werden.

Eine Fehllagerung des Hodens (inguinaler und abdominaler Kryptorchismus oder Hodenektropie) wurde nur dann angenommen, wenn die Lageanomalie eindeutig aus dem Sektionsprotokoll hervorging und die Kinder wenigstens 3 Monate alt waren, da der Descensus gelegentlich noch in den ersten Lebensmonaten spontan stattfindet. Unter den 734 Kindern befanden sich 18 mit eindeutiger Fehllagerung der Keimdrüsen. In allen Fällen wurde außerdem die Zahl der Konkremeante pro  $\text{mm}^2$  bestimmt. In der ganzen vorliegenden Serie sind, soweit aus den klinischen Angaben oder aus dem Sektionsprotokoll ersichtlich, keine Fälle von Klinefelter-Syndrom oder Genitalmißbildungen, insbesondere kein Pseudohermaphroditismus, vorhanden.

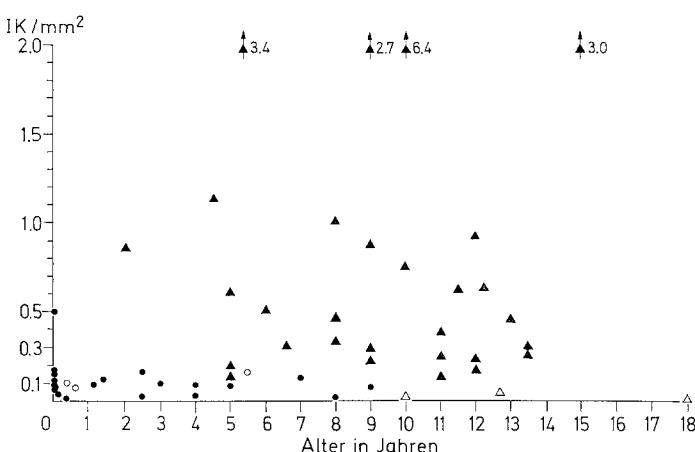
Wegen der relativ geringen Zahl von kryptorchischen Hoden wurde außerdem eine *zweite Serie* von 191 Hodenbiopsien von Knaben im Alter von 4—18 Jahren kontrolliert, die in den Pathologischen Instituten des Kantonsspitals Winterthur und der Universität Lausanne zur Untersuchung kamen. Es wurden dabei nur solche Biopsien einbezogen, bei denen entweder mindestens  $3 \text{ mm}^2$  zusammenhängende oder  $5 \text{ mm}^2$  durch Serienschnitte gewonnene Gewebeabschnitte untersucht werden konnten. Es standen wiederum in Paraffin eingebettete und Hämatoxylin-Eosin, sowie meist auch PAS gefärbte Schnitte zur Verfügung. Nach Möglichkeit wurde auch in dieser Serie die Zahl der Konkremeante pro  $\text{mm}^2$  bestimmt.

### Resultate

Bei Kontrolle der Hoden von 716 Sektionsfällen, Totgeburten, Frühgeburten, Säuglingen und Knaben bis zum 18. Altersjahr mit normal gelagerten Hoden und 18 Sektionsfällen von Kindern mit abnormer Lage der Gonaden, wurden die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse erhoben. Die Resultate, die bei der Untersuchung von 191 Biopsiefällen gefunden wurden, sind in derselben Tabelle zusam-

Tabelle 1. Anzahl der Fälle mit intratubulären Körperchen in sogenannten Ringtubuli

	Autopsien		Biopsien	
	bei normal gelagerten Hoden	bei lage- anomalen Hoden	bei lage- anomalen Hoden	bei lage- anomalen Hoden
Fälle mit intratubulären Körperchen	22	3,1 %	3	17 %
Fälle ohne intratubuläre Körperchen	694	96,9 %	15	83 %
Total	716	100 %	18	100 %
			191	100 %

Abb. 1. Zahl intratubulärer Körperchen (IK) in sog. Ringtubuli pro  $\text{mm}^2$ . • Normal gelagerte Sektionshoden; ○ fehlgelagerte Sektionshoden; ▲ Hodenbiopsien; △ Ablatio testis

menge stellt. Bei einem Knaben mit doppelseitigem Kryptorchismus, bei welchem anlässlich der Autopsie Präparate aus beiden Hoden angefertigt wurden, sind beide Seiten befallen, während beim einzigen Biopsiefall mit doppelseitig abnorm gelagerten Testes nur auf der einen Seite Konkremente in sog. hypoplastischen Zonen bei zwei Knaben wurden nicht berücksichtigt, da es sich um eine ganz andersartige Läsion handelt, bei der aufgefaltete, hyalinisierte Teile der Basalmembran intratubuläre Körperchen vortäuschen können (s. bei HUBER et al., 1968).

Was die Zahl der konzentrisch geschichteten Konkremente in sog. Ringtubuli pro Hodenquerschnitt anbelangt, so findet man bei den Autopsien in über 70 % aller positiven Fälle Werte zwischen 0,02 und 0,12 intratubuläre Körperchen pro  $\text{mm}^2$ . Bei den Biopsien liegen die Werte durchwegs höher, allerdings mit einer großen Streuung, was zum Teil dem kleinen Ausmaß der Gewebsentnahme zuzuschreiben ist. In drei Fällen von Ablatio testis, bei denen ein ganzer Hodenquerschnitt betrachtet werden konnte, ergaben sich jedoch wieder kleinere, den Autopsiefällen vergleichbare Werte (Abb. 1). Da die Hodenbiopsien praktisch immer kleinen Gewebeanteilen aus der Hodenperipherie entsprechen, muß man annehmen, daß intratubuläre Körperchen vor allem an der Hodenperipherie liegen,

eine Vermutung, die sich bei der Kontrolle der Autopsien, bei denen der ganze Hodenquerschnitt zur Verfügung steht, in über 70 % der Beobachtungen bestätigt.

Tabelle 2 demonstriert die altersmäßige Verteilung unseres Untersuchungsgutes. Der prozentuale Anteil an Beobachtungen mit Ringtubuli bei den Sektionsfällen nimmt bis zu Beginn der Pubertät eher zu, wogegen bei den Biopsien, die ja ausschließlich aus kryptorchen Hoden entnommen wurden, fast konstante Werte zu finden sind, wenn man von der Altersstufe von 2—6 Jahren absieht,

Tabelle 2. Häufigkeit von Knabenhoden mit intratubulären Körperchen aufgeteilt nach Altersstufen

	Fälle mit intratubulären Körperchen		Fälle ohne intratubulären Körperchen		Total	
	Autopsien	Biopsien	Autopsien	Biopsien	Autopsien	Biopsien
Totgeburen	6	0,2 %	—	339	99,8 %	—
Frühgeburen unter 2500 g					345	—
Neugeborene über 2500 g und Säuglinge bis 3 Monate	3	1,4 %	—	219	98,6 %	—
Säuglinge über 3 Monate bis 2 Jahre	5	5,9 %	—	80	94,1 %	—
Knaben über 2 Jahre bis 6 Jahre	4	12,5 %	7 58 %	28	87,5 %	5 42 %
Knaben über 6 Jahre bis 11 Jahre	4	19 %	13 12,9 %	17	81 %	88 87,1 %
Knaben über 11 Jahre bis 18 Jahre	0	0 %	12 15,4 %	11	100 %	66 84,6 %
					11	78

wo nur wenige Fälle untersucht werden konnten. Abgesehen von dieser leichten Zunahme der Häufigkeit der Konkremepte mit zunehmendem Alter, lassen sich in den verschiedenen Altersstufen, sowohl bei normal- wie bei fehlgelagerten Hoden, keine wesentlichen morphologischen Unterschiede an den Ringtubuli erkennen, wie eine Gegenüberstellung der Befunde des jüngsten und des ältesten Patienten mit normal gelagerten Hoden der Sektionsserie demonstriert:

*Fall 1 (A 569/66).* 960 g schwere, 36,5 cm große Totgeburt mit den Zeichen einer intrauterinen Asphyxie (subseröse Erstickungsblutungen, fetale Lungenelektasen). Die klinische Anamnese erwähnt eine vorzeitige Placentarlösung und eine Präekklampsie der Mutter. Die beiden Hoden sind reiskorngroß und liegen am Ausgang des Leistenkanals, ein Befund, der für eine Frühgeburt absolut altersentsprechend ist. Bei der mikroskopischen Betrachtung erkennt man unreife Tubulusstränge ohne Lichtung mit einem mittleren Durchmesser von  $45 \mu$ . Die Zahl der Spermatogonien pro 50 quergeschnittener Hodentubuli beträgt 103, ein Wert, der im Bereich der Norm liegen dürfte. Nahe der Tunica albuginea ist ein intratubuläres

Körperchen in einem Ringtubulus von 100  $\mu$  Durchmesser zu sehen (Abb. 2a). Leydigsche Zwischenzellen sind häufig, ein Zeichen der Stimulation durch die mütterlichen Hormone.

*Fall 2 (A 95/66).* Beim ältesten Patienten unserer Serie mit Ringtubuli in normal gelagerten Hoden, einem 9jährigen Knaben, ergab die Autopsie Zeichen einer akuten myeloischen Leukämie mit Gehirninfiltren und Hirnödem. Der Knabe wurde während ungefähr einem Jahr mit Cortison und Methotrexate behandelt. Der entnommene Hoden ist gut bohnengroß und liegt im Scrotum. Mikroskopisch handelt es sich um ein unreifes Hodengewebe mit Tubuli von 60  $\mu$  Durchmesser, die praktisch alle ein mehr oder weniger großes intratubuläres Lumen aufweisen. Die Spermatogonienzahl beträgt 72 pro 50 quergeschnittener Tubuli, liegt also an der unteren Grenze der Norm. An einer Stelle, diesmal nicht an der Hodenperipherie,

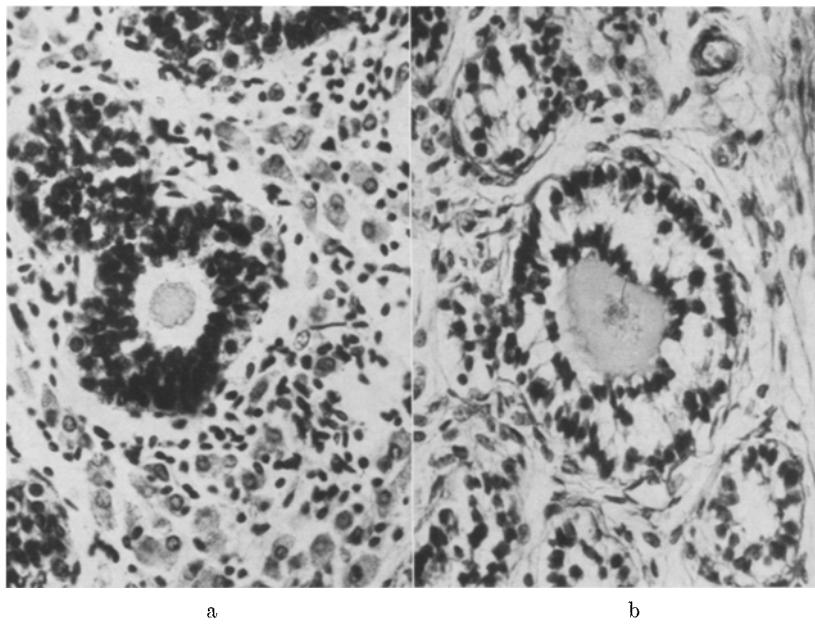


Abb. 2a u. b. Intratubuläre Körperchen in sog. Ringtubuli in normal gelagerten Hoden bei verschiedenem Alter. a Bei Totgeburt von 960 g, 36,5 cm (A 569/66); b Bei 9jährigem Knaben mit akuter myeloischer Leukämie (A 95/66). Trotz unterschiedlichen Alters ähnlich gebaute und annähernd gleichgroße Tubulusaufreibungen (H.E., 360  $\times$ )

findet man zwei relativ nahe beieinanderliegende intratubuläre Körperchen in deutlich zweireihig geschichteten sog. Ringtubuli von je 100—110  $\mu$  Außendurchmesser. Das Zwischen-gewebe ist relativ breit, die Zwischenzellen sind noch unreif (Abb. 2b).

In Tabelle 3 sind die pathologisch-anatomischen Diagnosen der Fälle mit intratubulären Körperchen zusammengestellt; ein Zusammenhang mit der Grundkrankheit lässt sich ebenfalls nicht erkennen, wie an zwei Extremfällen demonstriert werden soll.

*Fall 3 (A 379/55).* 5jähriger Knabe, der an den Folgen eines Verkehrsunfalles mit Hirnkontusionen und beidseitigem Subduralhämatom verstorben ist. Testes beidseits im Scrotum, knapp olivengroß. Histologisch entfaltete Tubuli mit deutlicher Lichtung und einem mittleren Durchmesser von 80  $\mu$ . Spermatogonienzahl mit 78 pro 50 quergeschnittener Tubuli an der unteren Grenze der Norm. Zwei der sechs gefundenen intratubulären Körperchen liegen dicht unter der Tunica albuginea, die anderen sind im Hodeninnern verteilt. Der äußere Durchmesser der kugeligen Aufreibungen schwankt zwischen 120 und 150  $\mu$ . Das Inter-

Tabelle 3. *Sektionsdiagnosen der Fälle mit intratubulären Körperchen*

Diagnose	Anzahl der Fälle
Infekte	10
Perinatale Erkrankungen (hyaline Membranen, Asphyxie sub partum usw.)	8
Tumoren (Ependymom 1, Leukämien 2)	3
Progressive Muskeldystrophie	1
Mucoviszidose	1
Trisomie 13—15	1
Unfall	1
Total	25

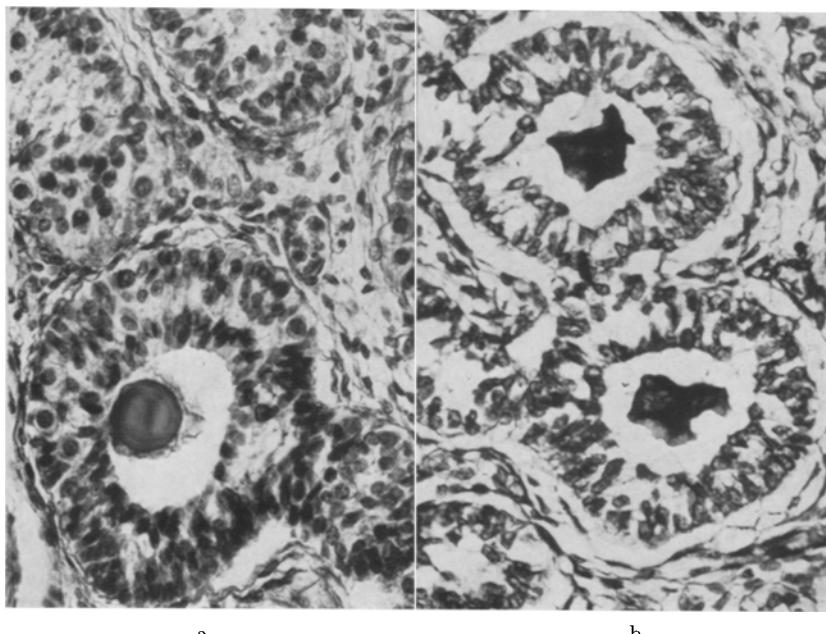


Abb. 3 a u. b. Intratubuläre Körperchen in sog. Ringtubuli bei Knaben ohne oder mit anderen Mißbildungen. a 5jähriger Knabe. Tod an den Folgen eines Verkehrsunfalles (A 379/55); b 5 Monate alter Knabe mit Trisomie 13—15 (A 538/67). Bei beiden Knaben Tubulusaufreibungen von gleichem Bau und annähernd gleicher Größe (H. E., 360  $\times$ )

stitium enthält keine ausgereiften Leydig'schen Zwischenzellen und ist recht kollagenfaserreich (Abb. 3 a).

*Fall 4 (A 538/67).* 5 Monate alter Knabe mit Trisomie 13—15. Pathologisch-anatomisch neben der Mißbildungen beider Augen, des Herzens und des Magen-Darm-Traktes, multiple kleine Nierencysten und ein beidseitiger Kryptorchismus. Der eine der beiden gut erbsgroßen Hoden lag im Abdomen, der andere im Leistenkanal. Mikroskopisch fällt die geringe Zahl an Spermatogonien auf, die mit 19 pro 50 quergeschnittener Tubuli deutlich unter der Normalzahl liegt. Der Tubulusdurchmesser beträgt im Mittel 60  $\mu$ . An der Hodenperipherie, allerdings nicht direkt unter der Tunica albuginea, drei intratubuläre Körperchen in sog. Ringtubuli (Abb. 3 b). Das Zwischengewebe ist wenig dicht und zeigt vereinzelte noch nicht entwickelte Leydig'sche Zwischenzellen.

### Diskussion

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß intratubuläre Körperchen in sog. Ringtubuli sowohl in normal- wie in fehlgelagerten Hoden vorkommen, in kryptorchen Hoden aber fünfmal häufiger als in normal descendierten. Die Zahlen entsprechen Minimalwerten, wenn man in Betracht zieht, daß uns bei den Sektionsfällen jeweils nur ein, selten 2—3 Hodenquerschnitte von einigen  $\mu$  Schnittdicke aus dem ganzen Hoden zur Verfügung standen. Bei den Biopsiefällen waren die Gewebeanteile jeweils noch kleiner.

Die von verschiedenen Autoren aufgestellte Behauptung, daß intratubuläre Körperchen nur in abnorm gelagerten Hoden vorkommen (BUNGE und BRADBURY, 1961; AZZOPARDI, MOSTOFI und THEISS, 1961), läßt sich an Hand unseres Materials also eindeutig widerlegen. Unsere Befunde entsprechen denjenigen von SNIFFEN (1950) und SOHVAL (1954), die derartige Konkremente ebenfalls in normalen Hoden gesehen haben. Die intratubulären Körperchen sind in der Mehrzahl der Fälle an der Hodenperipherie anzutreffen. Sie sind deshalb in Hodenbiopsien, die an der Peripherie entnommen werden, relativ zahlreich.

Der prozentuale Anteil der Fälle mit derartigen Hodensteinchen in sog. Ringtubuli nimmt in allen von uns untersuchten Altersgruppen von 0—11 Jahren nicht ab, sondern eher zu. Auch die Anzahl derartiger Gebilde pro Hodenquerschnitt nimmt trotz des Hodenwachstums nicht ab. Man muß daraus schließen, daß es sich nicht nur um angeborene Mißbildungen handelt, sondern auch um tubuläre Neubildungen anläßlich der Hodenentwicklung.

Abgesehen von der Hodenfehlagerung scheint kein Zusammenhang zwischen Häufigkeit derartiger Konkremente und anderen Hodenmißbildungen oder allgemeinen Krankheiten zu bestehen. Wie SALLE u. Mitarb. (1968) bereits gezeigt haben, sind zum Beispiel in kryptorchen Hoden keine regelmäßigen Beziehungen zwischen Zahl der Ringtubuli und reduzierter Spermatogonienzahl zu erkennen. Auch bei der Gegenüberstellung der Grundkrankheiten und der Häufigkeit des Befalls mit intratubulären Körperchen lassen sich keine Parallelen ziehen.

Was die für die Beurteilung von Biopsien wichtige Frage nach der pathologischen Bedeutung von intratubulären Körperchen anbelangt, kann man deshalb vorläufig nur sagen, daß derartige Konkremente in kugeligen Aufreibungen zwar in normal gelagerten Hoden vorkommen, aber bedeutend seltener als in fehlgelagerten Testes, daß ihre Anzahl pro Schnittflächeneinheit ungeachtet der Größe des Hodens wenigstens bis zur Pubertät immer ungefähr konstant bleibt und daß man derartigen Gebilden wegen ihrer meist peripheren Lage in Hodenbiopsien relativ häufig begegnet.

### Literatur

- AZZOPARDI, J. G., F. K. MOSTOFI, and E. A. THEISS: Lesions of the testis in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. Amer. J. Path. **88**, 207—225 (1961).  
 BLUMENSAAT, C.: Über einen neuen Befund in Knabenhoden. Virchows Arch. path. Anat. **273**, 51—61 (1929).  
 BUNGE, R. G., and J. T. BRADBURY: Intratubular bodies of the human testis. J. Urol. (Baltimore) **85**, 306—310 (1961).  
 HORNSTEIN, B. v., u. CHR. HEDINGER: Sphärische intratubuläre Körperchen im präpuberalen Hoden und Nebenhoden. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 452—483 (1962).  
 HUBER, R., E. WEBER u. CHR. HEDINGER: Struktur intratubulärer Körperchen (sog. Ringtubuli) des kindlichen Hodens. Virchows Arch. path. Anat. **344**, 40—46 (1968).

- KREIBIG, W.: Über Konkremente im unterentwickelten Hoden. Wien. klin. Wschr. **14**, 436—437 (1929).
- OIYE, T.: Über anscheinend noch nicht beschriebene Steinchen in den menschlichen Hoden. Beitr. path. Anat. **80**, 479—495 (1928).
- SALLE, B., CHR. HEDINGER, and R. NICOLE: Significance of testicular biopsies in cryptorchidism in children. Acta endocr. (Kbh.) **58**, 67—76 (1968).
- SIEBENMANN, R., u. A. PRADER: Das echte Klinefelter-Syndrom vor der Pubertät. Schweiz. med. Wschr. **88**, 607—610 (1958).
- SNIFFEN, R. C.: The testis: I. The normal testis. Arch. Path. **50**, 259—284 (1950).
- SOHVAL, A. R.: 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).

Dr. P. SCHEIBLI  
Institut d'Anatomie pathologique de l'Université  
Rue du Bugnon 17  
CH-1011 Lausanne/Suisse