

Mikroverkalkungen bei testikulären Keimzellgeschwülsten

Orientierende Studie zur Frage ihrer diagnostischen Verwertbarkeit

K. Wurster und V. Menges

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr) und Universitäts-Strahlenklinik
(Direktor: Prof. Dr. K. zum Winkel) der Universität Heidelberg

Microcalcifications in Testicular Germ Cell Tumors

Orientating Study Concerning Its Diagnostic Utilization

Summary. Connected to testicular germ cell tumors, microcalcifications have been identified by microscopic tissue evaluation, the significance of which has not yet been discussed. Microscopic and radiographic evaluation of histologic slides and paraffin embedded tissue specimens, respectively, of 129 germ cell tumors showed that 46.4% of testes with seminoma and 68.3% of testes with teratoma display microcalcifications as round or roundish psammomatous bodies or irregular-shaped dystrophic calcifications, in teratoma as particles of bone tissue or calcified cartilage. Whereas psammomatous bodies are located within tubules in compressed residual testicular tissue arranged in a shell-like zone around the tumor mass, dystrophic calcifications and bone and cartilage tissues are identified inside the tumor. Often more than 10 microcalcifications per cm^2 are present. The diagnostic importance of these findings for clinical use is discussed. Above all, it must be made dependent on a radiographic method which will not be dangerous for testicular tissue.

Zusammenfassung. In testikulären Keimzelltumoren können histologisch Mikroverkalkungen beobachtet werden, deren mögliche diagnostische Bedeutung bis jetzt noch nicht zur Diskussion gestellt worden ist. Die histologische und radiographische Untersuchung von Schnittpräparaten bzw. paraffineingegebettetem Gewebe von 129 Keimzellgeschwülsten zeigte, daß in 46,4% der Seminome und in 68,3% der Teratome kalkdichte Körperchen nachgewiesen werden können in Form von runden oder rundlichen Psammomkörperchen oder unregelmäßigen dystrophischen Verkalkungen bzw. bei Teratomen auch in Form von Knochenpartikeln oder verkalktem Knorpelgewebe. Während Psammomkörperchen intratubulär im komprimierten, residuellen Hodenpa-

Herrn Prof. Dr. med. Chr. Hedinger zum 60. Geburtstag gewidmet

For offprints contact: Privat-Dozent Dr. K. Wurster, Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 220/221, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

renchym lokalisiert und in einer schalenförmigen Zone um den Tumor herum angeordnet sind, finden sich dystrophische Verkalkungen, Knorpel- und Knochengewebe im Tumorgewebe selbst. Häufig sind mehr als 10 kalkdichte Körperchen pro cm² vorhanden. Die klinisch-diagnostische Bedeutung dieser Befunde wird diskutiert. Sie muß vor allem abhängig gemacht werden von einer für Keimdrüsengewebe wenig strahlenbelastenden radiographischen Untersuchungsmethode.

Einleitung

Verkalkungen in einem Karzinom beobachtete erstmals Salomon (1913) anlässlich röntgenologischer Untersuchungen von Ablationspräparaten der Mamma. Léborgne (1951), der ausgehend vom Röntgenbild mammographische und morphologische Befunde vergleichend analysierte, wies als erster auf die Bedeutung von Kalzifikationen für die Mammakarzinomdiagnostik hin. Er hatte festgestellt, daß es bestimmte, für ein Karzinom pathognomonische Verkalkungen gibt, und daß der Nachweis von kleinsten Kalkherden im Mammogramm eines der ersten radiologischen Zeichen eines Brustkrebses sein kann. Vor allem mit dem systematischen Einsatz der Präparatradiographie und der dadurch möglichen komparativen Studien und Dank der immer mehr verfeinerten radiologischen Aufnahmetechnik sowie der engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Pathologie konnte der diagnostischen Bedeutung der Mikroverkalkungen nachgegangen und ihre pathologisch-anatomische Grundlage erarbeitet werden. Heute wird in ganz bestimmten, radiologisch exakt definierten Verkaltungstypen und Verkaltungsmustern eines der wichtigsten frühdiagnostischen Kriterien für das kleine und kleinste Karzinom der Mamma gesehen. Mikroverkalkungen sind vielfach sogar das einzige Zeichen, das es uns erlaubt, kleinste, mitunter sogar präinvasive Stadien des Mammakarzinomes zu entdecken und der gezielten bioptischen und histologischen Kontrolle zuzuführen (Levitán et al., 1964; Witt und Bürger, 1968; Menges et al., 1974).

Auch in anderen Organen sind inzwischen bestimmte Verkalkungen zu Schlüsselphänomenen der Karzinomdiagnostik geworden. So haben sich beispielsweise in der Schilddrüsendiagnostik spezielle Verkalkungen als signifikantes und oft einziges Frühsymptom für ein Schilddrüsenkarzinom erwiesen. Akisada und Fujimoto (1973) konnten aufgrund ihrer radiologisch-morphologischen Korrelationsstudien an extirpierten Schilddrüsenpräparaten mit Karzinomen bestimmte Verkaltungsmuster herausfinden, die, ähnlich wie bei Karzinomen der Mamma, sehr früh nachweisbar sind und sich in einer ganz bestimmten Art und Weise im Röntgenbild präsentieren.

Verkalkungen bei Hodengeschwülsten sind vereinzelt histologisch beschrieben (Roth, 1950; Azzopardi et al., 1961) und am Beispiel eines teilweise differenzierten Teratoms einmal auch röntgenologisch dargestellt worden (Juillard und Kermarec, 1969). Untersuchungen an einem größeren Krankengut histologisch gesicherter Tumoren des Hodens, die der Frage nachgehen, ob auch der Hodentumor Verkalkungen evtl. in ganz bestimmter Anordnung aufweist, sind uns jedoch aus der uns zur Verfügung stehenden Weltliteratur nicht bekannt. Die vorliegende Studie scheint uns vor allem deshalb interessant und klinisch von

Bedeutung, da die präoperative Beurteilung einer Hodenvergrößerung immer wieder Schwierigkeiten bereitet und Hodentumoren therapeutisch meist verspätet angegangen werden (Seib et al., 1976). Die Überlegung ist deshalb gerechtfertigt, ob bestimmte radiologische, nach Möglichkeit wenig strahlenbelastende Untersuchungsverfahren auch in die Diagnostik neoplastischer Hodenerkrankungen Eingang finden könnten, zumal sich die Hoden infolge ihrer extrakorporalen Lage für apparative Untersuchungsverfahren in idealer Weise anbieten.

Hodentumoren sind relativ seltene Geschwülste. Die jährlich auftretenden Neuerkrankungen variieren in Europa mit geographischer Abhängigkeit ungefähr zwischen 1 und 4 pro 100 000 Männer (Teppo, 1973) und betreffen überwiegend jüngere Männer der Altersgruppen zwischen 20 und 40 Jahren, über 90% davon sind maligne (Wurster, 1976; Pugh, 1976). Da frische Operationspräparate somit nur in begrenztem Maße zugänglich sind, führten wir erste orientierende und grundlegende Untersuchungen über Häufigkeit, Art und Lokalisation von Mikroverkalkungen radiologisch an Paraffinblöcken und histologisch an Gewebeschnitten früher eingegangener Hodentumoren durch. Hierzu beschränkten wir uns auf die Gruppe der Keimzellgeschwülste (Seminome und Teratome), die mit rund 85 bis 95% der Fälle die überwiegende Mehrzahl der Hodentumoren ausmachen, in bis zu 99% der Fälle maligne sind und deshalb wohl zunächst am meisten interessieren dürften (Dixon und Moore, 1952, 1953; Patton et al., 1963; Kuttig und Sunaric, 1965; Wurster, 1976; Pugh, 1976).

Material und Methode

In den Jahren 1963 bis 1975 kamen am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg 75 Seminome und 69 Teratome zur Untersuchung. 6 Seminome und 9 Teratome schieden aus, da nur noch histologische Schnittpräparate, jedoch keine Paraffinblöcke mehr vorhanden waren, so daß effektiv nur 69 Seminome (66 klassische Seminome vom Typ Chevassu, 3 spermatozytäre Seminome) und 60 Teratome, über deren Klassifizierung Tabelle 1 orientiert, in die vorliegende Untersuchung eingingen.

Die Anzahl der vorhandenen Paraffinblöcke und HE-gefärben histologischen Schnittpräparate pro Fall wechselte zwischen 1 und 9 bei den Seminomen (Mittel: 2,16 pro Fall) und 1 bis 12 bei den Teratomen (Mittel: 3,77 pro Fall). Von sämtlichen Paraffinblöcken, deren durchschnittliche Größe $2 \times 2,5 \times 3,5$ cm betrug, wurden zusätzliche Schnitte angefertigt, nach v. Kossa versilbert und im Bedarfsfall nach PAS gefärbt. In HE-gefärben Schnittpräparaten färben sich Mikroverkalkungen blau-rot, in nach v. Kossa gefärbten Präparaten, infolge ihres Gehaltes an Calciumphosphat, schwarz und in der PAS-Färbung rotviolett.

Tabelle 1. Klassifizierung der 60 Teratome nach ihrem Differenzierungsgrad (Wurster, 1973). In Klammern ist die Klassifizierung nach Mostofi u. Price (1973) angegeben

	Anzahl der Fälle
Differenzierte Teratome (Teratome)	5
Teilweise differenzierte Teratome (Teratome mit embryonalem Karzinom)	29
Undifferenzierte Teratome (embryonale Karzinome)	17
Embryonale Teratome (embryonale Karzinome)	6
Trophoblastische Teratome (Choriocarcinome)	3

Sämtliche histologische Schnittpräparate wurden nach Mikroverkalkungen durchgemustert und deren mittlerer Durchmesser mit Hilfe eines Meßokulars durch Ausmessen von bis zu 100 Partikeln bestimmt.

Für die radiologische Untersuchung des paraffineingegebetteten Gewebes (Seminome: 149 Paraffinblöcke, Teratome: 214 Paraffinblöcke) bedienten wir uns des Präparatradiographiegerätes „Faxitron“ 43805 A (Hewlett und Packard). Die Aufnahmen wurden mit Materialprüffilmen (Kodak „Definix Medical“) bei einer mittleren Aufnahmespannung von 30 kV und einer durchschnittlichen Belichtungszeit von 15 s angefertigt, die Entwicklungszeit der Filme betrug 5 min. Die Paraffinblöcke wurden standardisiert immer in zwei zueinander senkrechten Ebenen geröntgt, die Projektion kontrastgebender, Kalk vortäuschender Paraffineinschlüsse in das Tumorgewebe hinein war somit ausgeschlossen.

Ergebnisse

Seminome

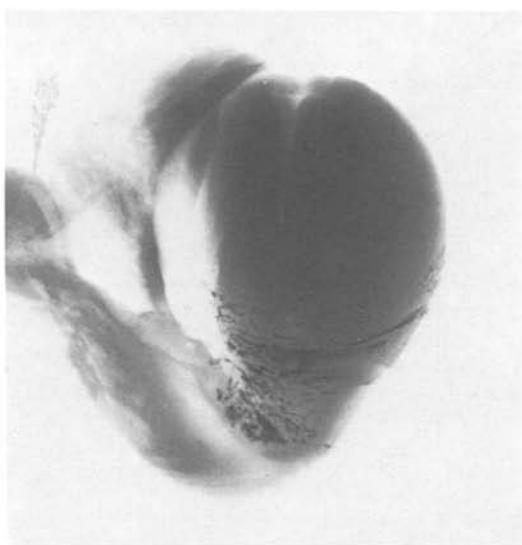
Histologische Untersuchung

In den histologischen Schnittpräparaten von 18 (26,1%) der 69 Seminome war unterschiedlich reichlich Mikrokalk nachweisbar, differenzierbar in zwei verschiedene Formen.

1. *Psammomkörperchen*; mit einem mittleren Durchmesser von 104 µ (min. 15 µ, max. 400 µ). Sie liegen als runde oder rundliche, konzentrisch geschichtete Körperchen in den Lichtungen von Tubuli seminiferi des tumorbenachbarten, meist komprimierten und regressiv veränderten Hodengewebes, radiologisch erkennbar als eine den Tumor schalenförmig umfassende Zone mit Mikroverkalkungen (Abb. 1 a und b). Nur vereinzelt dürften kapilläre Thromben als Matrix für die Bildung von Kalkkörperchen in Frage kommen. Ihr Durchmesser kann mit dem Abstand vom Tumorgewebe zunehmen, wahrscheinlich als Folge der abnehmenden Kompression der Samenkanälchen. Vereinzelte innerhalb des Tumorgewebes nachweisbare Psammomkörperchen sind offenbar sekundär während des infiltrativen Tumorwachstums inkorporiert worden, wo sie nach und nach abgebaut werden. Die Anzahl der pro Schnittpräparat erkennbaren Psammomkörperchen schwankt zwischen vereinzelt und zahlreich.

2. *Dystrophische Verkalkungen*; mit einem mittleren Durchmesser von 113 µ (min. 5 µ, max. 950 µ). Sie liegen einzeln oder multipel in nekrotischen Anteilen des Tumorgewebes und besitzen polymorphe Gestalt. Die einzelnen Partikelchen können so dicht beisammenliegen, daß der Eindruck einer einzigen grobscholligen Verkalkung entsteht. Möglicherweise sintern sie mit der Zeit zu größeren Konkrementen zusammen.

Abb. 1. a Präparatradiogramm eines Semikastrationspräparates mit Seminom. Im Bereich des caudalen Hodenpols zahllose unterschiedlich kleine Mikroverkalkungen. G.K., 30j., Originalgröße. b Holoptisches Schnittpräparat desselben Falles. Die radiologisch festgestellten Mikroverkalkungen entsprechen den zahllosen dunkelgefärbten, punktförmigen Einlagerungen des caudalen Hodenpols. G.K., 30j., HE, 2,5fach



a



b

Tabelle 2. Verteilung der verschiedenen Verkalkungsformen auf 18 Seminome

Verkalkungsformen	Fälle	Prozentualer Anteil
Psammomkörperchen	11	61%
Dystrophische Verkalkungen	3	17%
Psammomkörperchen und dystrophische Verkalkungen	4	22%

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, werden am häufigsten Psammomkörperchen beobachtet. Natürlich kommen auch Kombinationen zwischen beiden Verkalkungsformen vor.

Radiographische Untersuchungen

Mit Hilfe der Gewebeblöckchenradiographie erhöht sich der Anteil positiver Fälle um nahezu das Doppelte, nämlich auf 32 (46,4%). Die zur Darstellung kommenden Kalzifikationen wurden nach ihrer Form, Größe, Anordnung und Anzahl pro Flächeneinheit geordnet (Tabelle 3) und mit dem jeweiligen histologischen Befund korreliert.

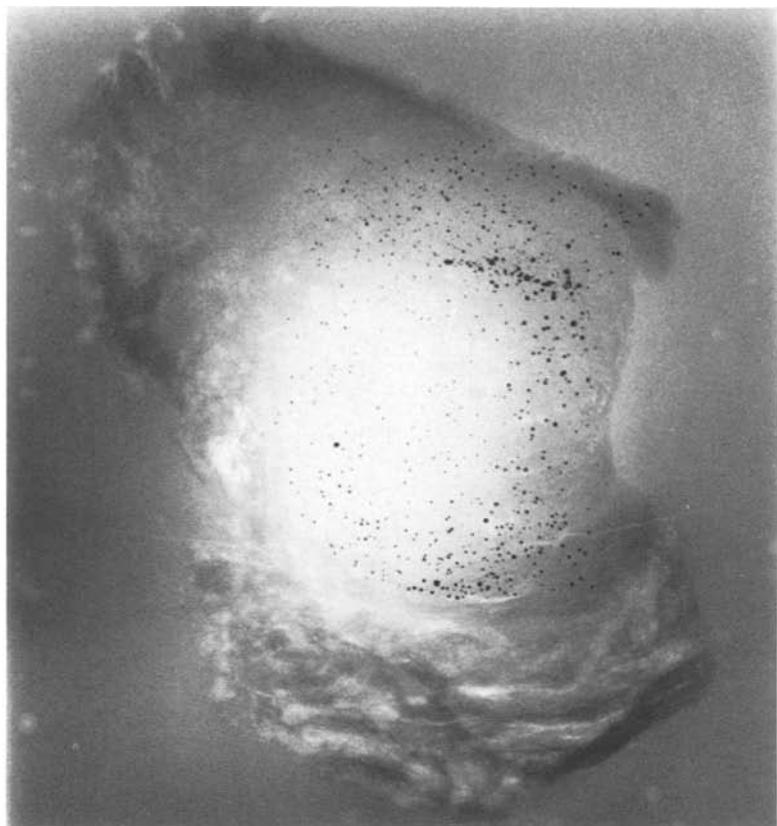
Teratome

Histologische Untersuchung

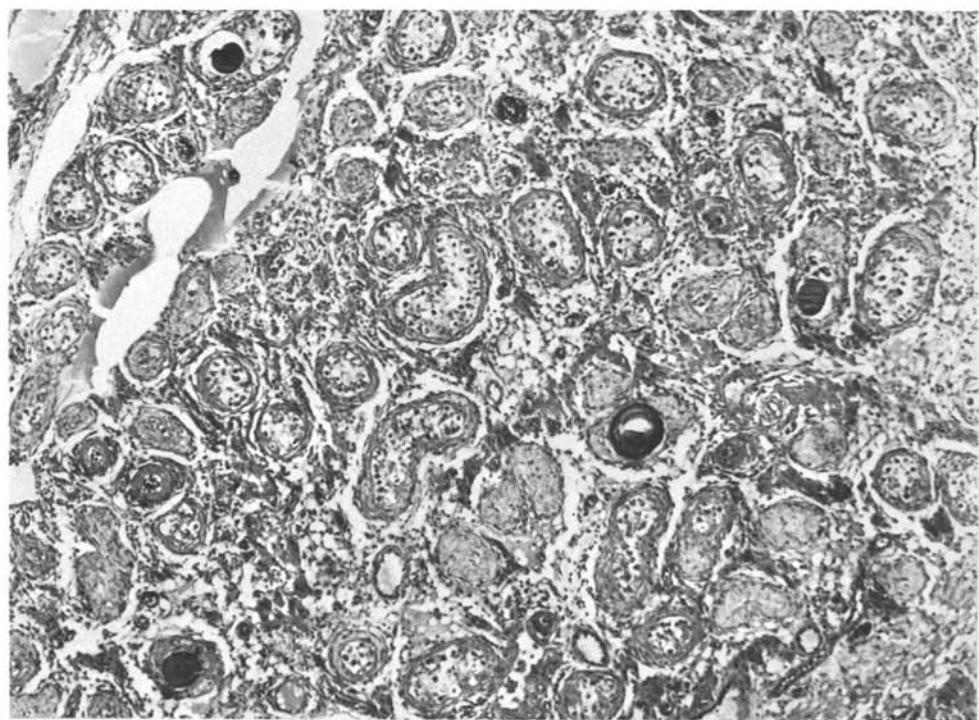
In den histologischen Schnittpräparaten von 19 der 60 Teratome (32%) waren Mikroverkalkungen vorhanden, wiederum differenzierbar in verschiedene Formen:

1. *Psammomkörperchen*, deren mittlerer Durchmesser 107 µ (min. 20 µ, max. 443 µ) beträgt. Sie unterscheiden sich nicht von den Psammomkörperchen beim Seminom, auch sie finden sich in den Lichtungen von Tubuli seminiferi vor allem in der Umgebung des Tumors. Sie sind im Summationsbild des Radiogramms ebenso mehr oder weniger halbkreisförmig um den Tumor herum angeordnet (Abb. 2a und b). Auch bei den Teratomen schwankt die Anzahl der pro Schnittpräparat erkennbaren Psammomkörperchen.
2. *Dystrophische Verkalkungen* finden sich in nekrotischen Gewebeanteilen. Ihre Größe variiert erheblich zwischen 30 µ und 3.450 µ (Mittel: 995 µ). Größere

Abb. 2. a Radiogramm eines Paraffinblockes mit dem Gewebe eines teilweise differenzierten Teratoms. Zahllose sternenhimmelartige, runde und rundliche, unterschiedlich kleine Verkalkungen in angedeutet schalenförmiger Formation. Die zentrale Aufhellung ist durch die typische muldenförmige Einsenkung des Paraffinblockes bedingt. H.St., 25j., 5fach. **b** Mehrere intratubuläre psammomatöse Verkalkungen am Rande desselben teilweise differenzierten Teratoms. H.St., 25j., 18329/75, HE, 100fach



a



b

Tabelle 3. Einteilung der radiographisch nachgewiesenen Mikroverkalkungen nach ihrer Form, Größe, Anordnung und Zahl bei 32 Seminomen

	Fälle	%
<i>Form</i>		
rund	19	60
rundlich	10	31
polymorph	1	3
rund und polymorph	1	3
rundlich und polymorph	1	3
<i>Größe</i>		
kleiner als 0,5 mm	28	87
größer und kleiner als 0,5 mm	4	13
<i>Anordnung</i>		
gruppenförmig	7	22
diffus-einzelstehend	10	31
solitär	11	35
gruppenförmig und diffus-einzelstehend	2	6
gruppenförmig und solitär	1	3
gruppenförmig, diffus-einzelstehend und solitär	1	3
<i>Zahl</i>		
weniger als $10/\text{cm}^2$	10	31
mehr als $10/\text{cm}^2$	8	25
solitär	11	35
mehr und weniger als $10/\text{cm}^2$	1	3
mehr als $10/\text{cm}^2$ und solitär	1	3
mehr und weniger als $10/\text{cm}^2$ und solitär	1	3

Verkalkungskomplexe entstehen auch hier offenbar durch die Zusammenlagerung kleinerer Kalkkonkremente (Abb. 3a und b).

3. *Knorpelfragmente*, die in differenzierten und teilweise differenzierten Teratomen gelegentlich vorkommen, ganz oder teilweise verkalkt sind und mehr oder weniger polymorphe Gestalt besitzen (Abb. 4a und b). Die Größe von 12 vorhandenen Knorpelpartikeln variiert zwischen $98\ \mu$ und $1.970\ \mu$ (Mittel: $517\ \mu$).

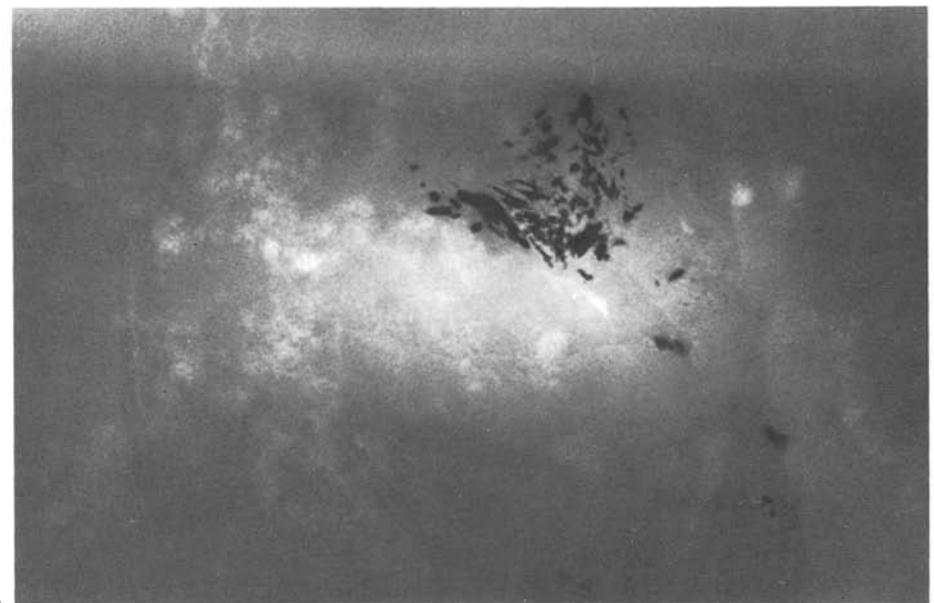
4. *Knochenpartikel* treten vereinzelt ebenfalls in differenzierten und teilweise differenzierten Teratomen auf und besitzen polymorphe Gestalt (Abb. 4a und b). Wir fanden 5 solcher Fragmente mit Durchmessern zwischen $246\ \mu$ und $1.871\ \mu$ (Mittel: $896\ \mu$).

Aus Tabelle 4 geht hervor, daß Psammomkörperchen allein oder in Kombination mit anderen Mikroverkalkungen am häufigsten beobachtet werden.

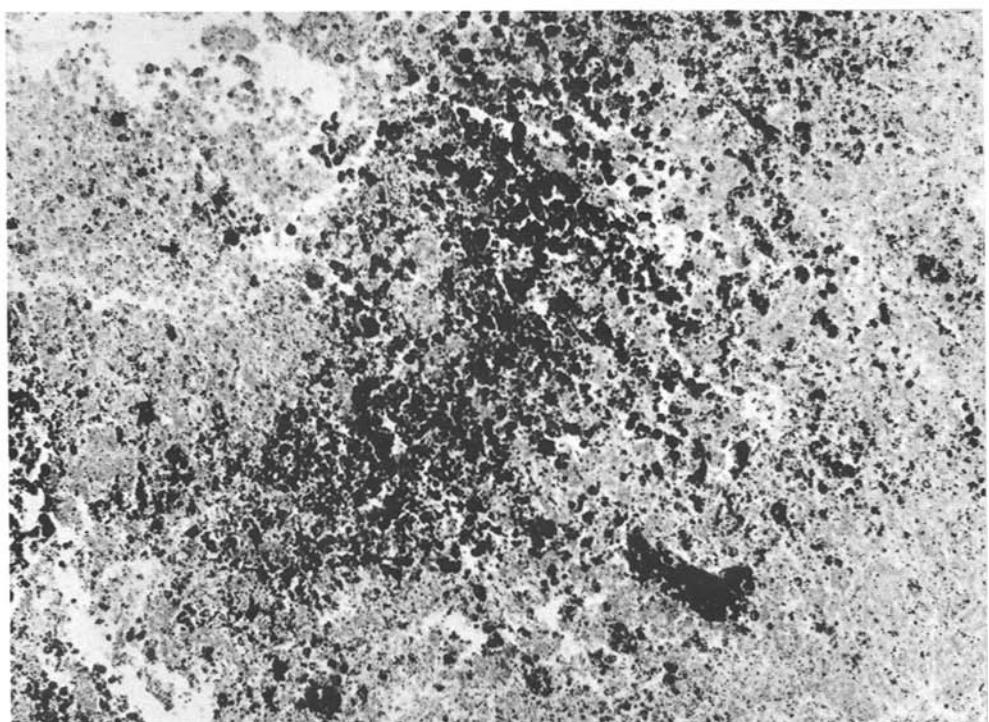
Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit von Mikroverkalkungen in den einzelnen Teratomgruppen.

Radiographische Untersuchungen

Mit Hilfe der Gewebeblöckchenradiographie erhöhte sich der Anteil positiver Fälle auf 41 (68,3%). Der Anteil positiver Fälle in den einzelnen Teratomuntergruppen ist in Tabelle 6 wiedergegeben.



a



b

Abb. 3. **a** Zahllose polymorphe Verkalkungen im eingebetteten Gewebe eines teilweise differenzierten Teratoms. H. Sch., 44j., 5fach. **b** Zahllose unterschiedlich kleine, durch die höhere Auflösung einzeln erscheinende Kalzifikationen im nekrotischen Gewebe desselben teilweise differenzierten Teratoms. H.Sch., 44j., 12116/71, v. Kossa, 100fach

Tabelle 4. Verteilung der verschiedenen kalkhaltigen Körperchen einschließlich der Knorpel- und Knochenpartikel auf 19 Teratome

	Anzahl der Fälle	Prozentualer Anteil
Psammomkörperchen	7	37
Dystrophische Verkalkungen	2	11
Knorpel und Knochen	3	16
Psammomkörperchen und dystrophische Verkalkungen	5	26
Dystrophische Verkalkungen und Knorpel/Knochen	1	5
Psammomkörperchen, dystrophische Verkalkungen und Knorpel/Knochen	1	5

Relativ am häufigsten kann Mikrokalk in der Gruppe der teilweise differenzierten Teratome nachgewiesen werden (Tab. 6), der gleichzeitig größten teratoïden Geschwulstgruppe überhaupt. In Tabelle 7 sind die in Teratomen vorhandenen Mikroverkalkungen nach ihrer Form, Größe, Anordnung und Anzahl pro Flächeneinheit geordnet.

Die individuellen Verkalkungsmuster der einzelnen Seminome und Teratome sind nach unseren bisherigen Erfahrungen ziemlich heterogen. Runde und runde Konkremente mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 mm kommen am häufigsten vor. Ihre Anordnung ist in ca. $\frac{2}{3}$ der Seminome und in über 90% der Teratome gruppenförmig oder diffus-einzelstehend sowie untereinander kombiniert mit solitär stehenden Mikroverkalkungen. In $\frac{1}{3}$ der Seminome und 7% der Teratome mit Mikrokalk war nur ein solitäres Konkrement nachzuweisen.

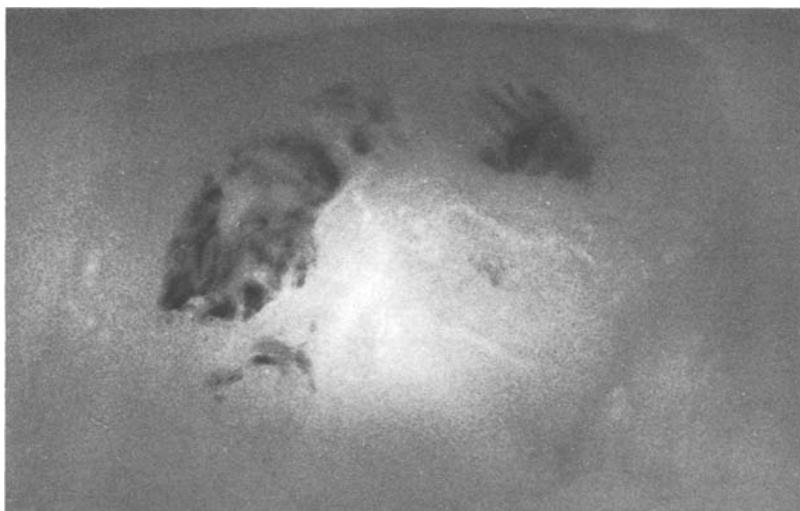


Abb. 4. a Inhomogene, größer erscheinende, polymorphe, kalkdichte Strukturen im Gewebe eines teilweise differenzierten Teratoms. W.H., 40j., 5fach. **b** Verkalktes Knorpelgewebe sowie Knochenge- webe desselben teilweise differenzierten Teratoms. W.H., 40j., 10189/66, v. Kossa, HE, 100fach

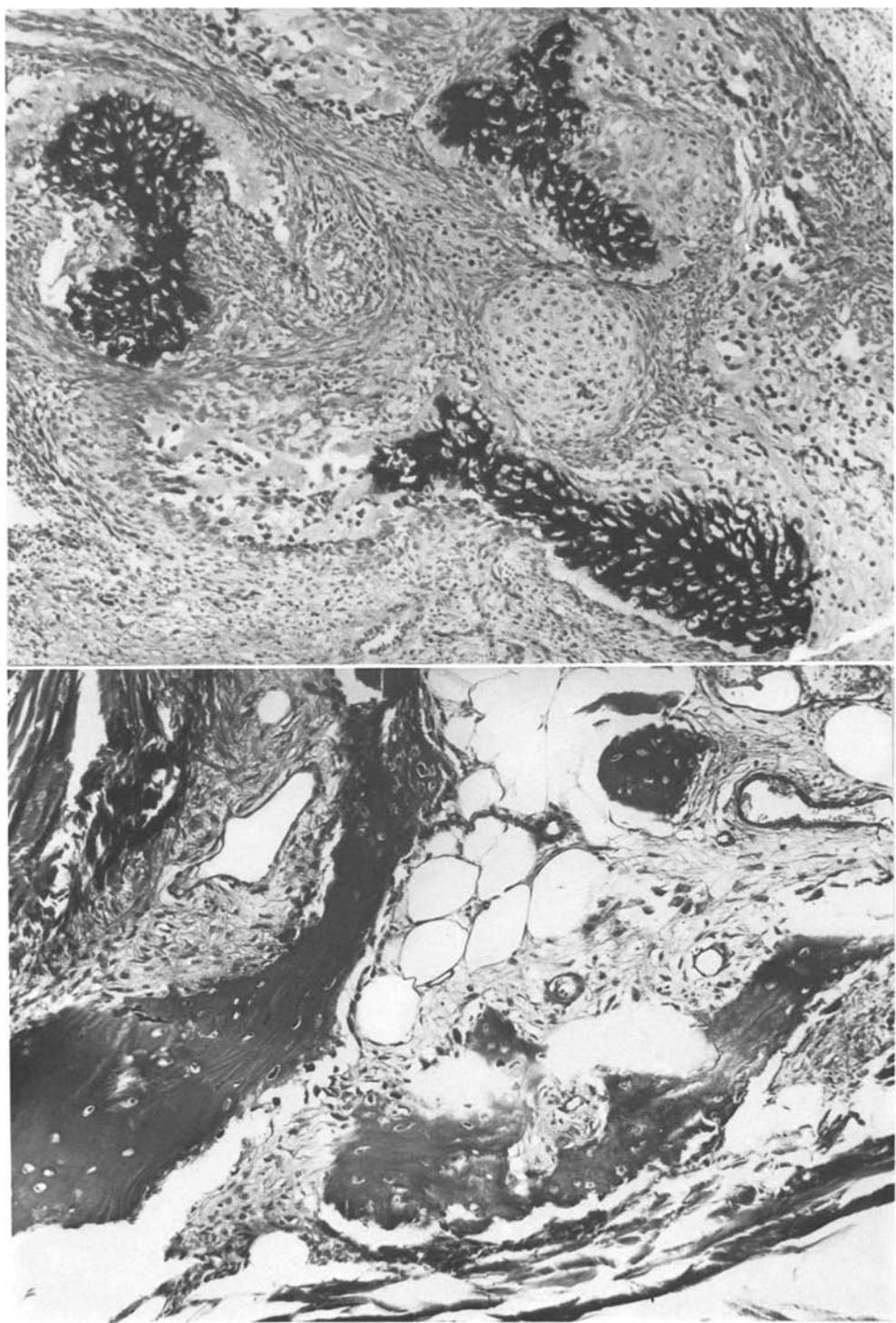


Abb. 4b

Tabelle 5. Häufigkeit von Mikroverkalkungen in den einzelnen Teratomgruppen (19 Fälle)

	Anzahl der Fälle	Prozentualer Anteil
Differenzierte Teratome	2	10,5
Teilweise differenzierte Teratome	12	63,2
Undifferenzierte Teratome	3	15,8
Trophoblastische Teratome	2	10,5

Tabelle 6. Anteil der positiven Fälle in den einzelnen Teratomuntergruppen

	Gesamtzahl der Fälle	Teratome mit Mikrokalk	%
Differenzierte Teratome	5	4	(80)
Teilweise differenzierte Teratome	29	24	83
Undifferenzierte Teratome	17	10	59
Embryonale Teratome	6	1	(16,7)
Trophoblastische Teratome	3	2	(66,7)

Tabelle 7. Einteilung der radiographisch nachgewiesenen Mikroverkalkungen nach Form, Größe, Anordnung und Zahl bei 41 Teratomen

	Anzahl der Fälle	% der Fälle mit Mikrokalk
<i>Form</i>		
rund	14	34
rundlich	12	30
polymorph	3	7
rund, rundlich und polymorph	2	5
rund, rundlich	3	7
rund, polymorph	5	12
rundlich, polymorph	2	5
<i>Größe</i>		
kleiner als 0,5 mm	19	46
größer als 0,5 mm	4	10
kleiner und größer als 0,5 mm	18	44
<i>Anordnung</i>		
gruppenförmig	9	22
diffus-einzelstehend	13	32
solitär	3	7
gruppenförmig, diffus-einzelstehend und solitär	4	10
gruppenförmig, diffus-einzelstehend	7	17
gruppenförmig und solitär	2	5
diffus-einzelstehend und solitär	3	7
<i>Zahl</i>		
weniger als 10/cm ²	20	49
mehr als 10/cm ²	18	44
solitär	3	7

sen. In $\frac{2}{3}$ der Seminome und fast der Hälfte aller Teratome mit Mikrokalk konnten pro cm^2 in manchen Abschnitten mehrere Mikroverkalkungen festgestellt werden, in $\frac{1}{3}$ der Seminome und in über 40% der Teratome sogar mehr als $10/\text{cm}^2$. Werden Gewebeblöcke ein und desselben Falles miteinander verglichen, so zeigt sich deutlich, wie wechselhaft die Verkalkungsmuster sein können, offenbar abhängig von der unterschiedlichen topographischen Zuordnung zum Tumorgewebe.

Runde, kalkdichte Schatten mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 mm entsprechen intratubulären Psammomkörperchen und vereinzelt wahrscheinlich auch verkalkten kapillären Thromben. Auch runde Kalkschatten sind in der Mehrzahl kleiner als 0,5 mm. Sie entsprechen ebenso intratubulären Verkalkungen und nur vereinzelt feinkörnigen dystrophischen Verkalkungen. Dystrophische Verkalkungen kommen gewöhnlich als polymorphe Verschattungen zur Abbildung. Sie sind teils kleiner, teils größer als 0,5 mm und finden sich offenbar ausgedehnter in teratoiden Geschwülsten als in Seminomen. Verkalkte Knorpelinseln präsentieren sich als runde oder polymorphe inhomogene Gebilde, gelegentlich in gruppenförmiger Anordnung, während Knochenpartikel polymorphe Gestalt besitzen und in unseren Fällen vorwiegend solitär gelegen waren.

Diskussion

Jede Vergrößerung eines Hodens hat so lange als tumorverdächtig zu gelten, bis das Gegenteil bewiesen ist. Kleine Hodengeschwülste allerdings, die noch nicht zu einer Vergrößerung des Organs geführt haben, können sich, ebenso wie Narben sogenannter „ausgebrannter“ Hodentumoren der klinisch-palpatorischen Diagnostik entziehen und unbemerkt bleiben. Ferner mag die Diagnostik von Hodentumoren erschwert sein durch chronische entzündliche Veränderungen des testikulären Gewebes selbst, sowie des epididymalen und paratestikulären Gewebes und durch Begleithydrozelen, die in bis zu 25% der Fälle vorkommen (Ormond und Prince, 1941; Sigel und Held, 1965). Für solche Fälle, die sich zunächst nur auf Vermutungen stützen, sind weitere unblutig zu gewinnende diagnostische Parameter wünschenswert, um das anschließende biotische, für den Hoden doch sehr traumatisierende Vorgehen zu rechtfertigen und gegebenenfalls zu dirigieren.

Die vorliegende Studie an archivierten Gewebeproben und histologischen Schnittpräparaten zeigt, daß Mikroverkalkungen bei Seminomen und Teratomen unerwartet häufig nachgewiesen werden können. Am häufigsten finden sich Psammomkörperchen, die intratubulär im residuellen Hodenparenchym entlang des Tumorrandes gelegen sind, wobei offenbar die Bereitschaft zur Bildung von Mikroverkalkungen entlang der Tumorperipherie unterschiedlich ist. Bezüglich der topographischen Beziehung dieser Mikroverkalkungen zur Tumorperipherie ist hier die analoge Lokalisation der Mikroverkalkungen beim Mammakarzinom bemerkenswert. Dystrophische Verkalkungen kommen innerhalb des Tumorgewebes in nekrotisch zerfallenden Anteilen vor. Verkalkte Knorpelpartikel und kleine Knochenfragmente sind Differenzierungsprodukte teratoider Geschwülste und werden definitionsgemäß nur in teilweise differenzierten und differenzierten Teratomen beobachtet. Ihre differentialdiagnostische Abgrenzung ge-

genüber dystrophischen Verkalkungen, die ebenso unregelmäßige Formen aufweisen, ist röntgenologisch nur selten möglich. Verschiedene Autoren haben ferner auf das Vorhandensein von Kalkeinlagerungen in sogenannten „ausgebrannten“ Hodentumoren aufmerksam gemacht (Roth, 1950; Maluf et al., 1956; Azzopardi et al., 1961; Azzopardi und Hoffbrand, 1965), die nach Azzopardi Hämatoxylinkörperchen genannt werden.

Die Frage nach der diagnostischen Auswertbarkeit dieser Verkalkungen ist nach unseren Ergebnissen vor allem deshalb gerechtfertigt, da sich unsere Untersuchungen nur auf Teilpräparate beschränken und erwartet werden kann, daß mit steigender Anzahl und Größe der untersuchten Gewebeproben bzw. mit der Untersuchung von Ganzpräparaten der Anteil positiver Fälle mit Mikroverkalkungen zunimmt. Nur mit Hilfe des Präparatradiogramms kann dabei eine endgültige Aussage über die diagnostische Bedeutung von Mikroverkalkungen bei Hodentumoren gemacht werden. Der Radiologe verfügt im Radiogramm über ein Summationsbild, das die Verkalkungen verschiedener Tiefen in ein Röntgenbild projiziert und addiert. Der Radiologe überblickt somit, indem er gleichsam durch das Gewebe „hindurchschaut“, ein größeres Gewebeareal auf einmal, sieht also die Verkalkungen räumlich verteilt „*in toto*“ und „*in situ*“. Der Pathologe kann jedoch nur jene Verkalkungen sehen, die zufällig in der Schnittebene getroffen sind. Die histologische Untersuchung ermöglicht aber die morphologische Bestätigung der Verkalkungen und ihre topographische Zuordnung zum pathologisch-anatomischen Substrat.

Bisweilen wird die Frage aufgeworfen, warum radiologisch mehr Verkalkungen gesehen werden, als im histologischen Schnitt. Selbstverständlich sind alle röntgenologisch erkennbaren Verkalkungen in der Tat auch pathologisch-anatomisch vorhanden. Für den Pathologen können sich jedoch Schwierigkeiten im Nachweis von Mikrokalk daraus ergeben, daß alle Fixierungsflüssigkeiten mit Ausnahme des Alkohols infolge der sich im Gewebe bildenden Säuren (Eiweißkörper mit Karboxylgruppen, Phosphorsäure), bei Formalin auch infolge der unter Lichteinwirkung zunehmenden Konzentration an Ameisensäure, entkalkend wirken (Romeis, 1968) und somit die Dauer der Gewebefixierung neben der Anwendung geeigneter Färbemethoden für den erfolgreichen histologischen Nachweis von Mikrokalk eine Rolle spielen kann. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß beim Schneiden des Gewebeblockes mit dem Mikrotommesser Mikroverkalkungen zertrümmert und aus dem Gewebeverband herausgebrochen werden können.

Runde bis rundliche, konzentrisch geschichtete Psammomkörperchen in atrophischen Tubuli seminiferi der Hoden wurden im Zusammenhang mit Keimzellgeschwülsten vereinzelt auch von anderen Autoren beobachtet (Willis, 1953; Azzopardi et al., 1961). Azzopardi et al. (1961) bezeichnen diese Körperchen als „Mucospherules“ und wiesen sie u.a. auch in kryptorchenen Hoden nach. Psammomkörperchen verhalten sich PAS-positiv und zeigen ferner eine schwache Anfärbarkeit mit Muzikarmin, verfügen also über eine organische Matrix, die offenbar sekundär verkalkt. Wahrscheinlich spielen Sekretstauungen in komprimierten oder durch Tumorzapfen verstopften Samenkanälchen für die Realisation der Kalkablagerungen eine Rolle, analog der vermuteten Pathogenese entsprechender sphärischer Verkalkungen in den Milchgängen der weiblichen

Brusdrüse (Hamperl, 1968; Brand und Bässler, 1969; Hutter et al., 1969; Stegner et al., 1972). Welche Bedeutung dabei den Sertolizellen zukommt, muß vorerst offenbleiben.

Dystrophische Verkalkungen, u.a. auch von Nekrosen, sind nach Seifert (1965) das Resultat aktiver Stoffwechselvorgänge, welche lokal zu einer Verschiebung der Phosphat- und Carbonatkonzentration führen, gemessen an ihrer Konzentration im Blut.

Mikroverkalkungen im Tumorgewebe von Mammakarzinomen stellen nach Stegner et al. (1972) zumindest teilweise eine aktive Stoffwechselleistung der Tumorzellen dar. Elektronenoptisch werden im Zytoplasma der Tumorzellen feine Kalkgranula sichtbar, die offenbar in größere granuläre Aggregate und bizarre Kristallite übergehen, bei entsprechender Größe schließlich die Zellmembran sprengen und freigesetzt werden. Es bleibt zu prüfen, ob die Zellen der Keimzellgeschwülste zu ähnlichen Stoffwechselleistungen fähig sind.

Die chemische Analyse von Mikroverkalkungen beim Mammakarzinom hat etwa folgende Zusammensetzung gezeigt:

55,0%	Kalziumphosphat
9,7%	Kalziumkarbonat
13,3%	Magnesiumphosphat
22,0%	Eiweißmatrix (Hoeffken, 1973).

Auch in Psammomkörperchen und dystrophischen Verkalkungen der Keimzellgeschwülste dürfte Kalziumphosphat einen großen Anteil der anorganischen Substanzen ausmachen, wie ihre intensive Anfärbarkeit in der Versilberung nach v. Kossa vermuten lässt.

Keimzellgeschwülste können gelegentlich spontane regressive Veränderungen durchmachen trotz bereits weitgestreuter Metastasierung. Da die Gonaden äußerlich weitgehend unauffällig erscheinen, wird der Primärtumor gewöhnlich extratestikulär vermutet. Erst pathologisch-anatomische Untersuchungen zeigen innerhalb des Hodenparenchyms eine u.U. nur wenige mm große Narbe, evtl. mit einzelnen kleinen vitalen oder nekrotischen Tumorherden. Derartige Veränderungen werden als „spontan geheilte“ oder „ausgebrannte“ Hodenge schwülste bezeichnet (Prym, 1927; Azzopardi et al., 1961; Azzopardi und Hoffbrand, 1965; Bär und Hedinger, 1975). In solchen ausgebrannten Hodentumoren sowie gelegentlich auch in größeren teratoiden Geschwülsten, beschreiben Roth (1950) sowie Azzopardi et al. (1961) amorphe oder körnige kalkhaltige Substanzen, die in Überresten von Samenkanälchen liegen und sich deutlich von Psammomkörperchen unterscheiden. Diese von Azzopardi als Hämatoxylinkörperchen bezeichnete Substanzen bestehen aus einer Mischung von Phospholipiden, Eiweiß, DNS, primären Alkoholen und Kalziumphosphat und entsprechen wahrscheinlich nekrotischen Tumorzellverbänden. Ihr Gehalt an Kaliumphosphat kann erheblich variieren.

Während Knorpel- und Knochengewebe ein Spezifikum teratoider Hodenge schwülste darstellen, kommen Psammomkörperchen neben Seminomen und Teratomen, wie unsere weiteren Untersuchungen an Ganzpräparaten zeigten, auch in normalen, entzündlich veränderten und atrophischen Hoden vor, nach unseren bisherigen Feststellungen allerdings viel seltener, in geringerer Dichte und vor

allem in anderer Anordnung, nämlich solitär bzw. einzelstehend. Mit dystrophischen Verkalkungen ist ferner in zirkulationsgestörten Hoden sowie bei abszedierenden Entzündungen und tuberkulösen Erkrankungen zu rechnen. Es wäre deshalb falsch, aus dem radiologischen Nachweis von Mikroverkalkungen per se unbedingt auf eine neoplastische Hodenerkrankung schließen zu wollen, sondern es muß der Frage nachgegangen werden, ob, ähnlich wie beim Mamma- oder Schilddrüsenkarzinom, Verkalkungen vorkommen, die, wenn sie bestimmte Voraussetzungen erfüllen, für einen Hodentumor allgemein oder ein Hodenmalignom im besonderen richtungsweisend oder sogar spezifisch sind. Diese Frage kann jedoch nur mit Hilfe der Präparatradiographie, wie wir sie seit geraumer Zeit auch an Semikastrationspräparaten durchführen und der damit möglichen radiologisch-morphologischen Korrelationsstudien beantwortet werden (Menges et al., 1973, 1974, 1976). Schon heute läßt sich jedoch nach unseren Erfahrungen sagen, daß einzelstehenden sphaerischen Verkalkungen nur geringe oder keine diagnostische Relevanz zukommen wird.

Wie eingangs erwähnt, gelten nur ganz bestimmte Mikroverkalkungen als Initialsymptom für das Frühkarzinom von Mamma und Schilddrüse. Sie ermöglichen bisweilen deren Erkennung schon zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Tumor sogar noch in statu nascendi befindet (Hutter et al., 1969; Koehl et al., 1970; Hamperl, 1972; Menges et al., 1973; Rosemary et al., 1976). Auch für die Hodentumoren wäre es deshalb wichtig zu wissen, ab welcher Tumogröße Mikroverkalkungen sichtbar werden. Der kleinste Hodentumor unseres Untersuchungsgutes, der Mikrokalk zeigte, besaß einen Durchmesser von 1 cm. Es handelte sich dabei um ein undifferenziertes Teratom. Vielleicht ließe sich mit Hilfe radiographischer Untersuchungstechniken die Grundlage schaffen für eine brauchbare unblutige Methode der Früherkennung von Hodentumoren.

Die klinische Anwendbarkeit radiographischer Untersuchungsmethoden der männlichen Keimdrüse erscheint naturgemäß wegen der Gefahr einer Schädigung des Keimepithels und der genetischen Substanz problematisch. Die Diskussion kann jedoch zunächst noch nicht darum gehen, ob durch ein bestimmtes methodisches Vorgehen (z.B. lo-dose System) die Strahlendosis so weit reduziert werden kann, daß das Risiko einer Strahlenschädigung bzw. die Strahlenbelastung auf ein Minimum herabgesetzt wird. Vielmehr muß vorerst der Frage nachgegangen werden – und darin sind Sinn und Aufgabe der vorliegenden Studie zu sehen – ob für die radiologische Diagnostik von Hodentumoren überhaupt ein relevantes Kriterium gefunden werden kann, das sich mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden bewährt und zumindest im Einzelfalle bei klinisch nicht auszuschließendem Verdacht auf das Vorliegen einer malignen Erkrankung des Hodens die Anwendung einer praeeoperativen radiologischen Diagnostik erlaubt.

Literatur

- Akisada, M., Fujimoto, Y.: Soft tissue roentgenography in diagnosis of thyroid cancer. Tokyo: Igaku Shoni LTD 1973
Azzopardi, J.G., Hoffbrand, A.V.: Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. J. clin. Path. 18, 135–141 (1965)

- Azzopardi, J.G., Mostofi, F.K., Theiss, E.A.: Lesion of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testes. Amer. J. Path. **38**, 207–225 (1961)
- Bär, W., Hedinger, Ch.: Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. **370**, 41–54 (1976)
- Brand, G., Bässler, R.: Pathomorphogenese experimenteller Verkalkungen in der weiblichen Brustdrüse. Ein Beitrag zur Kenntnis der Calciphylaxie. Virchows Arch. Abt. A **348**, 139–154 (1969)
- Dixon, F.J., Moore, R.A.: Tumors of the male sex organs. Atlas of tumor pathology. Sect. VIII. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1952
- Dixon, F.J., Moore, R.A.: Testicular tumors. A clinicopathological study. Cancer (Philad.) **6**, 427–454 (1953)
- Egan, R.L.: Technologist guide to mammography. London-Baltimore: Williams and Wilkins 1968
- Hamperl, H.: Zur Frage der pathologisch-anatomischen Grundlagen der Mammographie. Geburtsh. u. Frauenheilk. **28**, 901–917 (1968)
- Hamperl, H.: Beiträge zur pathologischen Histologie der Mamma. Geburtsh. u. Frauenheilk. **32**, 25–27 (1972)
- Hoefken, W.: Mammographie und Thermographie der weiblichen Brust als Vorsorgeuntersuchung. Z. Allgemeinmed. **49**, 206–209 (1973)
- Hutter, R.V., Snyder, R.E., Lucas, J.C., Foote, F.W., Farrow, J.H.: Clinical and pathologic correlation with mammographic findings in lobular carcinoma in situ. Cancer (Philad.) **23**, 826–839 (1969)
- Juillard, G., Kermarec, J.: Radiographie d'une tumeur testiculaire microcalcifications et lésion maligne. Bull. Cancer **56**, 489–492 (1969)
- Koehl, R.H., Snyder, R.E., Hutter, R.V., Foote, F.W.: The incidence and significance of calcifications within operative breast specimens. Amer. J. clin. Path. **53**, 3–14 (1970)
- Kuttig, H., Sunaric, D.: Klinische Erfahrungen und Ergebnisse nach Telekobalttherapie maligner Hodentumoren. Strahlentherapie **127**, 323–335 (1965)
- Léborgne, R.: Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography. Calcifications in carcinomas. Amer. J. Roentgenol. **65**, 1–11 (1951)
- Levitin, L.H., Witten, D.M., Harrison, E.C.: Calcification in breast disease. Mammographic-pathologic correlation. Amer. J. Roentgenol. **92**, 29–39 (1964)
- Maluf, N.S.R., Loeffler, R.K., Erickson, E.E.: Effekt of bilateral adrenalectomy on metastatic choriocarcinoma from teratoma of the testis. J. clin. Endocr. **16**, 1217–1226 (1956)
- Menges, V., Engeler, V., Stadelmann, R.: Die mammographische Indikation zur Excisionsbiopsie bei klinisch unauffälligem Befund. Röntgen. Fortschr., Sonderheft. Stuttgart: Georg Thieme 1974
- Menges, V., Engeler, V., Stadelmann, R.: Die Bedeutung der Präparatradiographie zur gezielten Erfassung mammographisch suspekter Befunde. Dtsch. med. Wschr. **99**, 1058–1060 (1974)
- Menges, V., Frank, P.: Zahlenmäßige Zunahme von Mikroverkalkungen, ein wichtiges röntgendifagnostisches Kriterium für das okkulte Mammakarzinom. Fortschr. Röntgenstr. **124**, 372–378 (1976)
- Menges, V., Wellauer, J., Engeler, V., Stadelmann, R.: Korrelation zahlenmäßig erfaßter Mikroverkalkungen auf dem Mammogramm und dadurch diagnostizierter Karzinome und Mastopathien. Radiologe **13**, 468–476 (1973)
- Mostofi, F.K., Price, E.B.: Tumors of the male genital system. Atlas of tumor pathology. Fasc. 8, ed. 2. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1973
- Ormond, J.R., Prince, C.L.: Malignant tumors of the testicle. J. Urol. (Baltimore) **45**, 685–691 (1941)
- Patton, J.F., Seitzmann, D.M., Hewitt, C.B.: Tumors of the testis. Diagnosis and treatment. Postgrad. Med. **33**, 440–445 (1963)
- Prym, P.: Spontanheilung eines bösartigen, wahrscheinlich chorioepitheliomatösen Gewächses im Hoden. Virchows Arch. path. Anat. **265**, 239–258 (1927)
- Pugh, R.C.B.: Pathology of the testis. Oxford-London-Edinburgh-Melbourne: Blackwell 1976
- Romeis, B.: Mikroskopische Technik. 16. Aufl. München-Wien: Oldenbourg 1968
- Rosemary, R.M., Davis, R., Stacy, A.J.: The detection and significance of calcifications in the breast: a radiological and pathological study. Brit. J. Radiol. **49**, 12–26 (1976)
- Roth, F.: Über die bösartigen Hodengewächse, insbesondere das Chorioneptiheliom und die Mög-

- lichkeit der Spontanheilung des primären Hodenteratoids, mit einem Beitrag zur Frage des Diabetes insipidus. Z. Krebsforsch. **57**, 21–69 (1950)
- Salomon, A.: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome. Langenbecks Arch. klin. Chir. **103**, 573 (1913)
- Seib, U.C., Andres, H., Sommerkamp, H.: Fehldiagnosen beim malignen Hodentumor. Aktuelle Urologie **7**, 305–309 (1976)
- Seifert, G.: Die Calciphylaxie als pathogenetischer Faktor. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **71**, 511–520 (1965)
- Sigel, A., Held, L.: Die malignen germinalen Hodentumoren. Ergebn. Chir. Orthop. **47**, 276–309 (1965)
- Stegner, H.-E., Pape, C., Studt, B.: Mikrokalzifikation bei Mammaerkrankungen. Histologische und ultrastrukturelle Aspekte. Arch. Gynäk. **212**, 358–379 (1972)
- Teppo, L.: Testicular cancer in Finland. Acta path. microbiol. scand. A, Suppl. **238**, 1–80 (1973)
- Willis, R.A.: Pathology of tumours. ed. 2. London: Butterworth & Co. 1953
- Witt, H., Bürger, H.: Mammadiagnostik im Röntgenbild. Berlin: Walter de Gruyter & Co. 1968
- Wurster, K.: Klassifizierung testikulärer Keimzellgeschwülste. Stuttgart: Georg Thieme 1976

Eingegangen am 9. Dezember 1976