Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses in Wiesbaden.

Ueber die anatomischen Wirkungen der Röntgenstrahlen auf den Hoden.

Von Prof. Dr. G. Herxheimer und Dr. K. F. Hoffmann.

Die Kenntnis der anatomischen Veränderungen, welche im Hoden durch Röntgenstrahlen ausgelöst werden, hat eine große praktische Bedeutung wegen der therapeutischen Verwendung der Röntgenstrahlen sowie wegen der gerade auch die Keimdrüsen treffenden, unbeabsichtigten schädlichen Nebenwirkungen bei Röntgenstrahlenbehandlung. Auch pathologisch-anatomisch sind die so gesetzten Veränderungen von Interesse im Hinblick auf die Degenerationsvorgänge und eventuell auch Regenerationsprozesse im Testikel überhaupt. Liegen auf dem betreffenden Gebiet auch schon mehrere experimentelle Arbeiten vor, unter denen diejenigen von Bergonié und Tribondeau hervorragen, so finden sich doch noch widersprechende Urteile und sind die histologischen Details nicht einwandfrei festgelegt. Wir haben infolgedessen derartige Experimente am Kaninchenhoden angestellt und wollen hier nur kurz über die Ergebnisse berichten, während der eine von uns an anderer Stelle¹⁾ unter

Besprechung der vorliegenden Literatur die Versuche und Untersuchungen eingehend geschildert hat.

Die Tiere wurden stets täglich je 15 Minuten bestrahlt, und zwar zwei Tiere je 14 Tage lang, deren Hoden sofort und am 14. Tage, am 28. und am 42. Tage exstirpiert wurden, zwei weitere Tiere 28 Tage lang, deren Hoden ebenfalls sofort und nach 14 Tagen, nach 28 und nach 42 Tagen herausgenommen und untersucht wurden, und endlich zwei weitere Tiere 42 Tage lang, deren Keimdrüsen sofort und am 19. Tage, am 42. und am 84. entfernt wurden. Ein anderes Tier wurde 7 Tage lang bestrahlt und der eine Hoden nach 7 weiteren Tagen, der andere erst am 52. zur Untersuchung herausgenommen, während endlich ein letztes Tier, dessen einer Testikel schon vor der Bestrahlung exstirpiert war, nur ein einziges Mal 30 Minuten den Strahlen ausgesetzt und der restierende Testikel 38 Tage später exstirpiert wurde.

Wir sehen nun, daß die Veränderungen, welche die Röntgenstrahlen setzen, nicht die Gefäße oder Nerven, sondern direkt die Zellen des Hodens betreffen und auch hier wiederum zunächst die am höchsten differenzierten, also das Parenchym des Hodens, d. h. die Samenzellen. Der Vorgang ist ein rein degenerativer bzw. nekrotisierender, und es stehen diese Verhältnisse im Einklang mit dem von den meisten Untersuchern auch in den anderen Organen, besonders den Drüsen, und bei Bestrahlung von Tumoren festgestellten.

Den ersten Angriffspunkt der Röntgenstrahlen im Hoden sieht man nun in unseren Untersuchungen in den Spermatogonien und Spermatocyten; diese Zellen vermindern sich unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen sehr schnell. Die Spermatiden sind zwar zunächst in unverminderter Zahl anzutreffen, dies rührt zum großen Teil aber auch daher, daß die normale Fortbildung der Spermatiden zu Spermatozoen unterbleibt, daß also die eigentliche Spermiogenese, d. h. die Ausbildung neuer, reifer Samenfäden sistiert. Fassen wir dies einerseits ins Auge und andererseits das Ergebnis unserer Versuche, daß die Mitosen der Samenzellen bei der ersten Einwirkung der Röntgenstrahlen sich nicht wesentlich vermindern, daß also zunächst noch eine Fortentwicklung der Spermatogonien zu Spermatocyten und letzterer zu Spermatiden statthaben kann, so ist zu schließen, daß die Zahl der Spermatiden eigentlich größer als normal sein müßte und daß, da sie dies nicht ist, auch ein Teil der Spermatiden schon dem ersten Einwirken der Strahlen zum Opfer gefallen sein muß. Vielleicht dienen übrigens die Mitosen zunächst auch besonders zur Neubildung der Samenzellen überhaupt, zum Ersatz der durch die Röntgenstrahlen vernichteten. Haben letztere nun längere Zeit eingewirkt und ist die Zeitdauer bis zur Exstirpation des Hodens eine längere, so vermindern sich die Spermatogonien und Spermatocyten und nun gerade auch die Spermatiden überaus. Die Spermatiden als der höchst differenzierte Typus leiden nun doch am stärksten, jetzt weisen die Samenzellen fast keine Mitosen mehr auf, und offenbar steht die Spermatogenese überhaupt vollständig still. Während in den am stärksten veränderten Hoden zwar die große Mehrzahl der Samenkanälchen jetzt Samenzellen überhaupt nicht mehr aufweist, finden sich in einigen doch stets noch (bei unserer Versuchsanordnung) einzelne Spermatogonien und auch vereinzelte Spermatocyten, während die Spermatiden vollständig verschwinden können.

Unter den Degenerationsformen, denen die verschiedenen Samenzellen, besonders die Spermatocyten und Spermatiden anheimfallen, kann man vakuoläre Zerklüftung des Protoplasmas, wie sie auch sonst der Wirkung der Röntgenstrahlen entspricht, und alle möglichen Formen des Kernzerfalls beobachten; die Reste von Kern und Protoplasma finden sich oft als Detritus im Lumen der Kanälchen. Schon frühzeitig entstehen auch aus den Spermatocyten und Spermatiden Zellen mit mehreren Kernen und echte Riesenzellen — in einem Fall vom Typus der Langhansschen Riesenzellen —, welche wohl auch als Schädigung der Zellen, eventuell bei überstürzten Teilungsversuchen oder nach Zellfusionen aufzufassen sind. Daß gerade die Samenzellen bei atrophischen Zuständen zur Bildung von Riesenzellen sehr neigen, haben unter anderem schon die experimentellen Untersuchungen von Sanfelice¹⁾ und Maximow²⁾ gezeigt.

1) Hoffmann, Inauguraldissertation. Bonn 1908.

1) Bollet. d. soz. d. Natur. di Napoli Ann. 2, Vol. 2 — 2) Ziegler's Beiträge Bd. 26.

Die fertigen Spermatozoen, so wie sie im Innern der Kanälchen liegen, leisten den Röntgenstrahlen am längsten Widerstand; ja sie werden von der Bestrahlung sehr wenig angegriffen. Allein infolge des Erlöschens der Spermio- und Spermatogenese bleiben zwar zunächst noch alte und unbewegliche Samenfäden liegen, aber auch diese verschwinden, weil keine neuen mehr gebildet werden, allmählich, bis — im Ausstrichpräparat wie im histologischen Bilde erkennbar — vollständige Azoospermie vorliegt.

Im Gegensatz zu den Samenzellen nun bleiben (wenigstens bei Strahlenmengen, wie wir sie verwandten) die Sertolischen Fußzellen, welche ja als nicht direkt mit der Samenbildung in Zusammenhang stehend erachtet werden, völlig verschont. Von ihnen geht nun, nach Zugrundegehen der Samenzellen, eine sehr beträchtliche Wucherung aus, welche schon sehr frühzeitig einsetzt und zum Schluß, wenn die meisten samenbildenden Zellen verschwunden sind, dazu führt, daß die Sertolischen Zellen eine fortlaufende Kette großer und hoher Zellen am Rande der Kanälchen darstellen, sodaß vollständig drüsenartige Bilder entstehen. Daß trotzdem die Samenkanälchen kollabieren, da sie zellärmer sind, liegt auf der Hand, und wir konnten verfolgen, wie das umliegende Bindegewebe bzw. die Membrana propria infolgedessen gewissermaßen zu weit wurde und so kleine Falten bildete, welche sich zwischen die Sertolischen Zellen ins Innere der Kanälchen eindrängten.

Ebenso wie wir die Wucherung der Sertolischen Zellen als eine Ersatzwucherung betrachten, ebenso beurteilen wir auch eine andere Erscheinung, welche wir, an das Zugrundegehen der Samenzellen anschließend, stets beobachten konnten, nämlich eine Zunahme des Zwischengewebes. Fast stets war es nun hierbei weniger das eigentliche Bindegewebe, welches wucherte, sondern wir konnten hier besonders eine Zunahme der für den Hoden typischen Zwischenzellen, welche bei den Röntgenstrahlenuntersuchungen bisher nicht recht beachtet wurden, feststellen. Ebenso wie in den Sertolischen Zellen konnten wir auch hier in den Zwischenzellen, wenn auch in letzteren seltener, Mitosen beobachten. Die Zwischenzellen nahmen mit dem Zwischenbindegewebe zusammen nunmehr oft einen Raum ein, welcher, vor allem stellenweise, an Umfang den Raum der übrig gebliebenen Kanälchen übertraf; trotzdem lag im ganzen makroskopisch eine Verkleinerung der meisten Hoden vor. Die Zwischenzellen selbst zeigten sich bei ihrer Wucherung den normalen gänzlich entsprechend, höchstens schien es, daß sie weniger Fett enthielten. Die Vermehrung der Zwischenzellen ist interessant im Hinblick auf die bekannte gleiche Erscheinung in kryptorchidischen Hoden und bei sonstigen atrophischen Zuständen der Testikel, insbesondere auch bei alten kachektischen Leuten. Sie ist auch interessant im Vergleich zu den von Dürck und Kaufmann auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1907 und von letzterem seitdem¹⁾ wieder besprochenen Hodenveränderungen, bei denen eine tumorartige Wucherung der Zwischenzellen vorlag. Im Gegensatz zu Dürck, welcher die Wucherung der Zwischenzellen für das Primäre hielt und die Atrophie der Hodenkanälchen als sekundär ansah, scheint uns die Kaufmannsche Anschauung, daß die Zwischenzellen infolge eines Zurückbleibens normaler Hodenentwicklung in größerer Zahl vorhanden blieben und daß so erst die Tumorentwicklung der Zwischenzellen einsetzte, bzw. die auch von Simmonds in der Diskussion zu dem Vortrage Dürcks geltend gemachte Anschauung, daß die Atrophie der Hodenkanälchen das Primäre, die Wucherung der Zwischenzellen den sekundären Vorgang darstellt, das weitaus Wahrscheinlichere. Auch unsere Untersuchungen, welche gleichzeitig mit der Atrophie der Kanälchen und abhängig von ihr eine Wucherung der Zwischenzellen feststellen konnten, sprechen für diesen Zusammenhang.

Im Hinblick auf die von uns gefundenen Wucherungen der Sertolischen Zellen und Zwischenzellen nach Atrophie der Samenzellen scheinen auch die Befunde Picks²⁾ und Kaufmanns, welche in atrophischen Hoden mit Zwischenzellenhyperplasie bzw. mit geschwulstartiger Wucherung letzterer

kleine Adenome fanden, die sie von den Sertolischen Zellen abgeleitet haben, von Interesse.

Während so bei mäßiger Schädigung des Hodens, der nur die Samenzellen zum Opfer fallen, wie sie unseren Experimenten entspricht, die Sertolischen- und die Zwischenzellen (sowie das Zwischenbindegewebe) eine raumfüllende Wucherung aufweisen, geht aus außerordentlich lang fortgesetzten Radiumbestrahlungen, wie sie London¹⁾ vornahm, bei denen fast alle höher differenzierten Zellen, also auch die Sertolischen Zellen und wohl auch die Zwischenzellen, das Opfer der Strahlen wurden, der Schluß hervor, daß in diesem Falle das Bindegewebe bzw. die Membrana propria allein wuchern und so eine völlige Obliteration der Kanälchen herbeiführen. Bei diesen höchsten Graden der Schädigung treten also Bilder auf, welche durchaus an die Orchitis fibrosa erinnern, welche ja neuerdings ihres spezifisch syphilitischen Charakters entkleidet wurde und bei der E. Fränkel²⁾ auch schon als Schädigungsursache die Röntgenstrahlen mit in Betracht zog und den Werdegang auch dieser Erkrankung als ein primäres Zugrundegehen der Epithelien mit nachfolgender Wucherung des Bindegewebes betrachtete. Unsere Untersuchungen, welche das Anfangsstadium nach geringerer Schädigung darstellen, in fortlaufender Reihe bis zu den eben berichteten Londonschen Versuchen scheinen in der Tat die Beweiskette für diese Anschauung von der Wirkung der Schädigungen des Hodens überhaupt auch experimentell zu schließen.

Die obenbesprochenen Veränderungen des Hodengewebes finden sich in der den Röntgenstrahlen am stärksten ausgesetzten, unter der Haut gelegenen sogenannten Außenzone am stärksten ausgeprägt.

Nach den hier geschilderten degenerativen Einwirkungen der Röntgenstrahlen mit anschließender nur platzfüllender Wucherung setzt nun aber, wie wir mit Bestimmtheit feststellen konnten, nach längerer Zeit eine fortschreitende Regeneration des eigentlichen Hodenparenchyms wieder ein. Diese geht offenbar von den Spermatogonien, welche in keinem unserer Fälle vollständig verschwanden, aus, und es findet sich in den ersten Stadien nur eine größere Zahl dieser Zellen wieder, während gleichzeitig die Zahl der Sertolischen Fußzellen wieder zurückgedrängt wird. In den späteren Stadien nun gehen aus den vermehrten Spermatogonien wieder Spermatocyten hervor, und nun finden sich auch diese und vor allem wohlausgebildete Exemplare derselben wieder in größerer Zahl. Erst nach längerer Zeit erscheinen auch die Spermatiden wieder, aus den Spermatocyten entstanden, und nun bilden sich auch aus den Spermatiden hinwiederum Samenfäden, welche zwar, bei uns wenigstens, im Ausstrichpräparat nach der Herausnahme des Hodens noch unbeweglich waren, aber doch immerhin in 53% der Kanälchen wieder angetroffen werden konnten. Eine große Zahl, wenn man bedenkt, daß der andere, früher extirpierte Hoden desselben Tieres in keinem einzigen Kanälchen ein einziges Samenfädchen aufgewiesen hatte. Gleichzeitig mit dem Wiederauftreten der samenbildenden Zellen nimmt die Zahl der Sertolischen Fußzellen wieder bedeutend ab und ebenso die Zahl der Zwischenzellen, ein Vorgang, der wohl dem der normalen Reifung der Hodenkanälchen an die Seite gestellt werden kann. Diese Regeneration beweist natürlich nichts für die Neubildungsfähigkeit ganzer Hodenkanälchen — denn diese waren bei unseren Experimenten ja erhalten geblieben —, wohl aber konnten wir in unseren Untersuchungen einen sicheren Beweis für die ausgedehnte Regenerationsfähigkeit der Samenzellen, wenn nur einige Spermatogonien von dem zerstörenden Prozeß verschont geblieben sind, erbringen.

Hier haben unsere Versuche eine weit größere Regenerationsfähigkeit demonstriert, als sie nach experimentellen Eingriffen anderer Art erschlossen worden war; so hatte Maximow zwar auch eine Art „Regeneration“ von den Spermatogonien abgeleitet, diese aber nur äußerst niedrig bewertet. Sanfelice und Griffini³⁾ hatten zwar eine weitergehende Regeneration aus ihren Versuchen erschlossen, diese aber, ersterer auf die Sertolischen Zellen, letzterer auf die Ausführungsgänge

1) Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, S. 803.

2) Archiv für Gynäkologie 1905, Bd. 76.

1) Le Radium 1905, Vol. II. — 2) Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten, Bd. 8. — 3) Arch. per le scienze med. 1887, Vol. V.

als Ausgangspunkte bezogen. Für die Regenerationsfähigkeit der Samenzellen nach Röntgenbestrahlungen liegen auch schon vereinzelte anatomische und einige wenige klinische Hinweise vor. Gerade dieser Punkt dürfte in seiner anatomischen Verfolgung, wie wir sie vorgenommen, sowohl für beabsichtigte Sterilisation durch Röntgenstrahlen wie für unbeabsichtigte Nebenwirkung letzterer in demselben Sinne von praktischer Bedeutung sein. Daß die Art und Dauer der Bestrahlung hierbei von größter Bedeutung ist, liegt auf der Hand.

Resümee. Röntgenstrahlen schädigen zunächst die höchstdifferenzierten Bestandteile des Hodens, die Samenzellen. Zuerst werden, wie sich erschließen läßt, die Spermatiden angegriffen, sodann, wie sich direkt wahrnehmen läßt, die Spermatoocyten und Spermatogonien. Während sofort die Spermiogenese stillsteht, geht zunächst die Spermatogenese noch vor sich. Sodann erlischt auch diese vollständig, die den Röntgenstrahlen gegenüber direkt sehr widerstandsfähigen Samenfasern verschwinden (beim Fehlen des Ersatzes) allmählich vollständig, ebenso die Spermatiden, die Spermatoocyten auch fast ganz, während einzelne Spermatogonien bei der von uns gewählten Versuchsanordnung noch stets erhalten blieben. An Stelle der zugrunde gegangenen Samenzellen tritt eine hochgradige Wucherung der Sertolischen Fußzellen ein, die Folge des trotzdem eintretenden Kollapses der Samenkanälchen ist eine raumfüllende Wucherung des Zwischengewebes, besonders der für den Hoden typischen Zwischenzellen. Nach einiger Zeit geht von den erhaltenen Spermatogonien eine Regeneration aus, welche weit vollkommener ist, als gewöhnlich angenommen wird, und zur völligen Ausbildung der verschiedenen Samenzellen wieder führt, gipfelnd in der Neubildung von Samenfasern. Diese Tatsache ist auch praktisch von großer Wichtigkeit.