

Aus der Hautklinik des Klinikums Wuppertal  
Direktor: Prof. Dr. med. P. Lehmann

**Histologische Untersuchung zur Häufigkeit, Art und Verteilung der Mastzellen im Hodengewebe bei Testisschäden, unter besonderer Berücksichtigung von testikulären Entzündungsreaktionen und dem Grad der Fibrosierung der Tubulusmembranen.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Giselle Schock-Skasa

2003

„Als Inaugurationsdissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.: Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.,  
Dekan

Referent: Prof. Dr. P. Lehmann

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Th. Vögeli

## Inhaltsverzeichnis

|  |              |
|--|--------------|
| <b>1. Einleitung</b> .....   | <b>S. 1</b>  |
| 1.1 <i>Physiologie der humanen Mastzellen</i> .....  | S. 1         |
| 1.1.1 Abstammung und Differenzierung.....  | S. 1         |
| 1.1.2 Morphologie und Ultrastruktur.....   | S. 2         |
| 1.1.3 Rezeptoren der Mastzellen.....   | S. 2         |
| 1.1.4 Mediatoren der Mastzellen.....   | S. 3         |
| 1.1.5 Stimuli der humanen Mastzellen.....  | S. 5         |
| 1.1.6 Funktion der humanen Mastzellen.....   | S. 6         |
| 1.2 Mastzellen des Hodengewebes und ihre funktionelle Bedeutung.....   | S. 8         |
| 1.2.1 Physiologie der humanen testikulären Mastzellen.....   | S. 8         |
| 1.2.2 Pathophysiologie der humanen testikulären Mastzellen.....  | S. 9         |
| 1.3 <i>Fragestellung</i> .....   | S. 12        |
| <b>2. Materialien und Methodik</b> .....   | <b>S. 15</b> |
| 2.1 <i>Patientengruppen</i> .....  | S. 15        |
| 2.1.1 Kontrollgruppe.....  | S. 15        |
| 2.1.2 Histopathologisch definierte Gruppen.....  | S. 16        |
| 2.1.3 Zusammenfassung und Charakterisierung der Gewebeproben mit Entzündungszeichen.....   | S. 20        |
| 2.2 <i>Histopathologische Begutachtung der Präparate</i> .....   | S. 21        |
| 2.2.1 Darstellung der Mastzellen und ihrer morphologischen Kriterien.....  | S. 21        |
| 2.2.2 Zuordnung der Mastzellen zu den Hodenkompartimenten.....   | S. 21        |
| 2.2.3 Ermittlung der Mastzellzahl in den Hodenbiopsien.....  | S. 22        |
| 2.2.4 Einteilung der untersuchten Präparate der Patientengruppe in Abhängigkeit von der mittleren Mastzellzahl (Mastzelluntergruppen).....             | S. 22        |
| 2.3 <i>Histopathologische Färbemethoden</i> .....  | S. 23        |
| 2.3.1 Zusammenfassende Beurteilung der Zellen der inflammatorischen Infiltrate.....  | S. 23        |
| 2.3.2 Semiquantitative Beurteilung der Veränderung der Lamina propria der Samenkanälchen, Fibroseindex.....  | S. 24        |
| 2.4 <i>Statistische Auswertung</i> .....   | S. 25        |
| <b>3. Ergebnisse</b> .....   | <b>S. 27</b> |
| 3.1 <i>Mittelwerte, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den vier Mastzellgruppen</i> .....                                  | S. 27        |
| 3.2 <i>Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Kontrollgruppe</i> .....                     | S. 31        |
| 3.3 <i>Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Verschluss-Syndrom ohne Entzündung</i> ..... | S.34         |

|   |       |
|---|-------|
| 3.4 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung.....     | S.36  |
| 3.5 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündung.....      | S. 38 |
| 3.6 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung.....             | S. 41 |
| 3.7 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei subakuter / chronischer Orchitis .....                     | S. 43 |
| 3.8 Übersicht über die Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei definiertem Entzündungsmuster.....  | S. 45 |
| 3.8.1 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären Rundzellinfiltraten.....                    | S. 45 |
| 3.8.2 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit perivaskulären Rundzellinfiltraten.....                   | S. 46 |
| 3.8.3 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären und perivaskulären Rundzellinfiltraten..... | S.47  |
| 3.8.4 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit interstitiellen Rundzellinfiltraten.....                  | S. 48 |
| 3.9 Häufigkeit, Art und Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den Präparaten mit und ohne Entzündungsreaktion.....  | S. 49 |
| 3.9.1 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen aller Hodenpräparate mit Entzündung.....  | S. 49 |
| 3.9.2 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen aller Hodenpräparate ohne Entzündung.....   | S. 50 |
| 3.9.3 Verteilung der Mastzellen und ihrer Subtypen in die einzelnen Hodenkompartimente bei allen Patientengruppen.....  | S. 52 |
| 3.10 Mittelwert, Standardabweichung, Verteilung, Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Verschluss Syndrom mit Entzündung .....                                 | S. 53 |
| 3.11 Mittelwert, Standardabweichung, Verteilung, Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung.....                   | S. 55 |
| 3.12 Mittelwert, Standardabweichung, Verteilung, Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung .....                   | S. 57 |
| 3.13 Mittelwert, Standardabweichung, Verteilung, Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Sertoli-Cell-Only Syndrom mit Entzündung .....                          | S. 59 |
| 3.14 Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran.....  | S.61  |
| 3.14.1 Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in den vier Häufigkeitsgruppen A, B, C, D.....  | S. 61 |

|  |              |
|--|--------------|
| 3.14.2 Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in den Diagnosegruppen.....  | S. 62        |
| 3.14.3 Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran bei definiertem Entzündungsmuster<br>.....   | S. 65        |
| 3.15 <i>Synopsis der Mastzellmittelwerte und Fibroseindex der einzelnen Diagnosegruppen<br/>mit und ohne Entzündungszeichen.....</i> | S. 66        |
| <b>4. Diskussion.....</b>  | <b>S. 69</b> |
| 4.1 <i>Die Bedeutung der Mastzellen bei viriler Infertilität.....</i>  | S. 69        |
| 4.2 <i>Anzahl der Mastzellen .....</i>   | S. 70        |
| 4.3 <i>Morphologie der Mastzellen .....</i>  | S. 71        |
| 4.4 <i>Mastzellen und histopathologische Kompartimente .....</i>   | S. 72        |
| 4.5 <i>Mastzellen und inflammatorische Infiltrate .....</i>  | S. 73        |
| 4.6 <i>Mastzellen und Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran .....</i>   | S. 74        |
| 4.7 <i>Inflammatorische Infiltrate, Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran und Mastzellen<br/>.....</i>                                | S. 75        |
| 4.8 <i>Auswertung der Synopsis der Mastzellmittelwerte und der Fibroseindizes .....</i>  | S. 77        |
| <b>5. Zusammenfassung.....</b>   | <b>S. 79</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis.....</b>  | <b>S. 81</b> |
| <b>7. Danksagung.....</b>  | <b>S. 86</b> |
| <b>8. Lebenslauf.....</b>  | <b>S. 87</b> |

**Verzeichnis der Abbildungen**

**Abb. 1** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe A.....S. 28

**Abb. 2** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe B.....S.28

**Abb. 3** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe C.....S.29

**Abb. 4** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe D.....S. 29

**Abb. 5** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe A.....S.30

**Abb. 6** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe B.....S. 30

**Abb. 7** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe C. ....S. 30

**Abb. 8** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe D.....S. 31

**Abb.9**Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Kontrollgruppe in die vier Mastzellgruppen A, B, C,D.....S.32

**Abb. 10** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Kontrollgruppe.....S.33

**Abb. 11** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Kontrollgruppe.....S.33

**Abb. 12** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....S.34

**Abb. 13** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom.....S.35

**Abb. 14** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Verschluss SyndromS.36

**Abb. 15** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....S.37

**Abb. 16** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ.....S.37

**Abb. 17** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ.....S.38

**Abb. 18** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....S.39

**Abb. 19** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ.....S.40

**Abb. 20** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ.....S.40

**Abb. 21** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....S.41

**Abb. 22** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom..S.42

**Abb. 23** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom .....S.42

**Abb. 24** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....S.43

**Abb. 25** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis .....S.44

**Abb. 26** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis.....S.45

**Abb. 27** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit peritubulären Rundzellinfiltraten.....S.46

**Abb. 28** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit perivaskulären Rundzellinfiltraten.....S.47

**Abb. 29** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit peritubulären und perivaskulären Rundzellinfiltraten.....S.48

---

|   |      |
|---|------|
| <b>Abb. 30</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit interstitiellen Rundzellinfiltraten.....  | S.48 |
| <b>Abb. 31</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den Hodenpräparaten mit Entzündung.....  | S.49 |
| <b>Abb. 32</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in den Hodenpräparaten mit Entzündung.....  | S.50 |
| <b>Abb. 33</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung.....   | S.51 |
| <b>Abb. 34</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Hodenpräparate ohne Entzündung.....   | S.51 |
| <b>Abb. 35</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Patientengruppen.....   | S.52 |
| <b>Abb. 36</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Patientengruppen.....   | S.52 |
| <b>Abb.37</b> Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne/ mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....                 | S.53 |
| <b>Abb. 38</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung.....  | S.54 |
| <b>Abb. 39</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung.....  | S.54 |
| <b>Abb. 40</b> Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne/ mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D..... | S.56 |
| <b>Abb. 41</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung.....   | S.56 |
| <b>Abb. 42</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung .....                                    | S.57 |
| <b>Abb. 43</b> Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppen Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne/ mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D..... | S.58 |
| <b>Abb. 44</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung.....  | S.58 |
| <b>Abb. 45</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung.....                                      | S.59 |
| <b>Abb. 46</b> Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne und mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.....      | S.60 |
| <b>Abb. 47</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung.....   | S.60 |
| <b>Abb. 48</b> Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung.....   | S.61 |
| <b>Abb. 49</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in vier Häufigkeitsgruppen.....   | S.62 |
| <b>Abb. 50</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne und mit Entzündung.....   | S.62 |
| <b>Abb. 51</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne und mit Entzündung.....                                  | S.63 |
| <b>Abb. 52</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne und mit Entzündung.....                                   | S.63 |
| <b>Abb. 53</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne und mit Entzündung.....  | S.64 |
| <b>Abb. 54</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in der Diagnosegruppe subakut/ chron. Entzündung...S.64   |      |
| <b>Abb. 55</b> Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in Entzündungsgruppen.....  | S.65 |

**Verzeichnis der Tabellen**

|   |       |
|---|-------|
| <b>Tab. 1</b> Hormonbefunde bei Verschuß Syndrom ohne Entzündungsreaktion.....  | S.16  |
| <b>Tab. 2</b> Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündungszeichen.....  | S.17  |
| <b>Tab. 3</b> Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom erworbenem Typ ohne Entzündungsreaktion.....  | S.17  |
| <b>Tab. 4</b> Hormonbefunde bei Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündungsreaktion.....   | S.18  |
| <b>Tab. 5</b> Hormonbefunde bei subakuter / chronischer ohne Entzündungsreaktion.....   | S.19  |
| <b>Tab. 6</b> Hormonbefunde bei Verschuß Syndrom mit Entzündungszeichen.....  | S.19  |
| <b>Tab. 7</b> Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündungszeichen.....   | S.19  |
| <b>Tab. 8</b> Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündungszeichen.....  | S.20  |
| <b>Tab. 9</b> Hormonbefunde bei Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündungszeichen.....   | S.20  |
| <b>Tab. 10</b> Mittelwerte und Standardabweichung der Mastzellen und der Mastzellsubtypen in den vier.....<br>Mastzellgruppen A, B, C und D ..... | S. 27 |
| <b>Tab. 11</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Kontrollgruppe.....   | S. 32 |
| <b>Tab. 12</b> Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom.....  | S.34  |
| <b>Tab. 13</b> Hodenanzahl pro Mastzellgruppe Verschluss Syndrom.....   | S.35  |
| <b>Tab. 14</b> Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen...<br>Typ.....                               | S.36  |
| <b>Tab. 15</b> Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ<br>.....                                       | S.37  |
| <b>Tab. 16</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom..<br>erworbenen Typ.....                  | S.39  |
| <b>Tab. 17</b> Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ.....  | S.39  |
| <b>Tab. 18</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syn-<br>drom.....                         | S. 41 |
| <b>Tab. 19</b> Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom.....   | S.41  |
| <b>Tab. 20</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe subakute/chronische<br>Orchitis.....                        | S.43  |
| <b>Tab. 21</b> Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis.....  | S.44  |
| <b>Tab. 22</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulärem...<br>Rundzellinfiltrat.....              | S.45  |
| <b>Tab. 23</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit perivasculärem<br>Rundzellinfiltrat.....                | S.46  |
| <b>Tab. 24</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulärem/<br>perivasculärem Rundzellinfiltrat..... | S.47  |
| <b>Tab. 25</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit interstitiellem...<br>Rundzellinfiltrat.....            | S.48  |
| <b>Tab. 26</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Hodenpräparate mit PT,PT/PV und.....<br>interstitieller Entzündung.....       | S.49  |
| <b>Tab. 27</b> Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung.....   | S.50  |
| <b>Tab. 28</b> Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Verschuß Syndrom mit Entzündung<br>.....                                   | S.53  |
| <b>Tab. 29</b> Hodenanzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Verschluss mit Ent-<br>zündung.....                         | S.54  |

**Tab. 30** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen...  
 Typ mit Entzündung.....S.55

**Tab. 31** Hodenanzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom  
 angeborenen Typ mit Entzündung.....S.55

**Tab. 32** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ  
 mit Entzündung.....S.57

**Tab. 33** Hodenanzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom  
 erworbenen Typ mit Entzündung.....S.58

**Tab. 34** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Ent-...  
 zündung.....S.59

**Tab. 35** Hodenanzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only.....  
 Syndrom mit Entzündung.....S.60

**Tbl. 36** Mastzellmittelwerte der Diagnosegruppen mit und ohne Entzündung, Fibroseindex.....S.67



## 1 Einleitung

Mastzellen spielen innerhalb des humanen Immunsystems eine wichtige Rolle, nicht nur als Haupteffektorzellen in Immunglobulin E-assoziierten Immunreaktionen, wie akuten und chronischen allergische Reaktionen, sondern auch im Rahmen weiterer Prozesse wie Initiierung und Modulation der Immunantwort, inflammatorischer Reaktionen, antimikrobieller Abwehrreaktionen, endogener Fibrino- und Thrombolysen und Angiogenese.

Eine Schlüsselrolle der Mastzellen bei der Organfibrose und beim Gewebere modeling wird durch deren Eigenschaft, die Fibroblasten zu aktivieren sowie die Kollagensynthese über hochpotente Wachstumsfaktoren zu fördern, definiert (1, 2). Fibroblasten können wiederum die Adhärenz, die phänotypische Variabilität und die funktionelle Aktivität der Mastzellen regulieren. Diese gegenseitigen Einflüsse zwischen den Fibroblasten und Mastzellen bilden die Basis des physiologischen Gleichgewichtes zwischen fibrolytischer und fibrogener Aktivität, dessen Störung in einer Gewebefibrose mündet.

### 1.1 Physiologie der humanen Mastzellen

#### 1.1.1 Abstammung und Differenzierung

Die Mastzellen entwickeln sich aus CD 34<sup>+</sup> multipotenten hämatopoetischen Vorläuferzellen (multipotent colony forming progenitor cells) (3, 4), die primär das Knochenmark besiedeln. Unter physiologischen Bedingungen kommen im Blut keine ausgereiften Mastzellen vor, sondern nur die Vorläufer der Mastzellen, die zur CD34<sup>+</sup>/FcεRI<sup>-</sup>-Population gehören (5). Diese verlassen das Knochenmark und zirkulieren in der Blutbahn als "colony forming mast progenitor cells", die CD43-Antigen sowie SCF-Rezeptor und noch keine hochaffinen Immunglobulin-E Rezeptoren (FcεRI) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Nach der Migration in das Bindegewebe differenzieren sie unter dem Einfluss von SCF (hämatopoetischer Stem cell factor) in die funktionell reifen Mastzellen (6, 7). Die heranreifenden Mastzellen exprimieren FcεRI's und die niedrigaffinen Immunglobulin-G Rezeptoren (FcγRII/III), bevor die charakteristischen Sekretionsgranula erscheinen und die Mastzellen morphologisch eindeutig identifiziert werden können. Die Populationen der Mastzellen unterliegen während der Immun- oder Entzündungsreaktion signifikanten Änderungen bezüglich der Anzahl sowie auch des Phänotyps (d.h. Änderungen des Gehalts an präformierten Mediatoren). Diese Änderungen werden durch SCF und Interleukine-3, -4, -9 und -10 reguliert (8).

### 1.1.2 Morphologie und Ultrastruktur

In der Lichtmikroskopie präsentieren sich reife Mastzellen (9, 10, 11) als runde oder ovale, ca. 12,6-13,5 µm im Durchmesser grosse, mononukleäre Zellen. Das Zytoplasma ist mit multiplen basophilen sekretorischen Granula gefüllt. Der Nucleus ist mit 4-7 µm relativ gross, rund, gelegentlich exzentrisch gelegen und von den Granula verdeckt. Die Untersuchung der Mastzellen mittels der Elektronenmikroskopie lässt weitere zelluläre Strukturen wie Villien auf der Zelloberfläche, einzelne Mitochondrien, einen schwach ausgeprägten Golgi-Apparat, rauhes endoplasmatisches Retikulum, zahlreiche Ribosomen, fibrilläre Strukturen des Zytoskeletts, zytoplasmatische Filamente und lipidhaltige Körperchen "lipid bodies", deren Funktion die Synthese der Arachidonsäuremetaboliten ist, identifizieren. Die sekretorischen Granula zeigen sich mit der Zellmembran verbunden. Die Granula der Mastzellen speichern die präformierten Mediatoren, die nach der Aktivierung einer Mastzelle während der Degranulation freigesetzt werden.

### 1.1.3 Rezeptoren der Mastzellen

Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche 1. Immunglobulinrezeptoren, 2. Rezeptoren für Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (Zytokinrezeptoren), 3. Rezeptoren für die Komplementfaktoren 4. Adhäsionsrezeptoren und Erkennungsmoleküle (12).

Mastzellen exprimieren nur hochaffine Rezeptoren für Immunglobulin E (FcεRI) aber keine niedrigaffinen Rezeptoren (FcεRII/CD23). Der hochaffine Rezeptor für Immunglobulin E (FcεRI) gehört zur großen Familie der Rezeptoren, die an der Oberfläche der Zellen des Immunsystems exprimiert werden und das Fc-Segment der Immunglobuline binden (multichain immunrecognition receptors MIRR) (13). Die Rolle dieser Rezeptoren ist die Bindung der spezifischen Immunglobulin-Moleküle, die über Initialisierung der zellulären Signalübertragungsmechanismen die Aktivierung der Zellen bewirken. Die Aktivierung der Zellen via FcεRI über die Bindung der Rezeptoren mit Immunglobulin E-Molekülen, die an ein polyvalentes Antigen gebunden sind, und nachfolgender Kreuzvernetzung der Rezeptoren, führt zur Degranulation und konsekutiver Freisetzung der Mediatoren sowie Biosynthese und Sekretion von Metaboliten der Arachidonsäure (wie Leukotriene und Prostaglandine) und der Zytokine. Seine Anwesenheit definiert die Effektorrolle dieser Zellpopulationen bei allen IgE-vermittelten Reaktionen. Die humanen Mastzellen besitzen auch die niedrigaffinen Rezeptoren für das Immunglobulin G (FcγRII, CD w 23). Durch die Kreuzvernetzung mit dem hochaffinen

IgE Rezeptor (FcεRI) können die Subtypen von FcγRII (FcγRIIB1 und FcγRIIB2) über ITIM-Sequenz (immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif, eine hochkonservierte Sequenz der elf Aminosäuren, die inhibitorisch auf die Signalübertragungsmechanismen wirkt) die FcεRI-vermittelte Aktivierung der Signalübertragungsmechanismen unterbinden (14).

Die humanen Mastzellen exprimieren regelmässig Rezeptoren für SCF (stem cell factor). SCF ist das essentielle Zytokine der Differenzierung und des Wachstums der Mastzellen, induziert die Mediatorensekretion der reifen Zellen, vermutlich auch auf autokrinem Wege. Die über den SCF-Rezeptor vermittelten Signale induzieren bzw. modulieren die Proliferation, Chemotaxis, Migration und Adhäsion der Mastzellen. Die weiteren Zytokinrezeptoren konnten nicht identifiziert werden.

Die Gruppe der Erkennungsmoleküle (recognition molecules) setzt sich aus drei Familien zusammen: Integrine, Selektine und Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie (immunoglobulin supergene family). Erkennungsmoleküle agieren miteinander (intracellular recognition) und mit extrazellulären Matrixbestandteilen (wie Kollagen, Fibronectin, Laminin). Manche spielen eine Rolle bei der Antigenpräsentation bzw. –erkennung, binden die immunomodulatorischen Faktoren oder mikrobiellen/viralen Epitope (15).

Die weiteren, wichtigen Erkennungsmoleküle, die von Mastzellen exprimiert werden, sind die MHC-Antigene (major histocompatibility complex antigens), die die Selbsterkennungsmechanismen der interzellulären Interaktionen ermöglichen. MHC-Antigene der Klasse I werden von allen Mastzellen, MHC-Antigene der Klasse II nur von aktivierten Mastzellen exprimiert.

Die Mastzellen tragen auf ihrer Zelloberfläche CD40-Ligand, das an CD40-Rezeptor der B-Lymphozyten bindet. Diese Wechselwirkung verursacht zusammen mit IL-4 und IL-13 die Induktion der Immunglobulin E-Synthese in B-Lymphozyten.

#### **1.1.4 Mediatoren der Mastzellen**

Eine Aktivierung der humanen Mastzellen führt über die Kreuzvernetzung der hochaffinen Immunglobulin-E Rezeptoren zur Degranulation und Freisetzung der metabolisch aktiven Mediatoren. Die von Mastzellen synthetisierten Mediatoren werden in präformierte Mediatoren der sekretorischen Granula, nach der Aktivierung de novo synthetisierte Lipidmediatoren und Zytokine aufgeteilt.

Die Gruppe der präformierten Mediatoren umfasst Histamin, Proteoglykane, neutrale Serinproteasen, Sulphatasen und Exoglykosidasen.

Histamin (4-(2'-Aminoäthyl)-Imidazol) ist das einzige von humanen Mastzellen produ-

zierte biogene Amin (16), das die besondere und herausragende Funktion dieser Zellen bei den inflammatorischen Reaktionen mitdefiniert. Histamin wird als Komplex mit Proteoglykanen (zu 75 % Heparin) in den sekretorischen Granula gespeichert. Die Proteoglykane stabilisieren das Histamin sowie weitere Mediatoren und entfalten selbständige Wirkungen wie Inhibition der Komplement- und Kallikreinkaskade, Antikoagulation und Verstärkung der Bindung zwischen dem Kollagen und Fibronectin. Nach der Freisetzung entfaltet das Histamin über spezifische  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  und  $H_{1C}$ -Rezeptoren seine mannigfaltige Wirkung. Via  $H_1$ -Rezeptor kommt es u.a. zur Dilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität sowie Kontraktion der glatten Muskulatur insbesondere des Respiration- und Gastrointestinaltraktes. Über  $H_2$ -Rezeptor wird die zytotoxische Wirkung der Lymphozyten, Mediatorenfreisetzung und Rezeptorexpression der Granulozyten erhöht. Die Aktivierung der  $H_3$ -Rezeptoren bewirkt die Freisetzung von  $PGI_2$  durch die Endothelzellen.

Die Gruppe der neutralen Proteasen umfasst die Tryptase, Chymase und Carboxypeptidase B, die in den sekretorischen Granula als Komplexverbindungen mit Heparin gespeichert und nach der Aktivierung der Mastzelle freigesetzt werden. Tryptase, eine Trypsin-ähnliche Serinprotease, aktiviert die Kollagenase und Urokinase, stimuliert die Freisetzung von IL-8 und ist mitogen für Fibroblasten, Epithelzellen und glatte Muskelzellen der Trachea. Die weiteren wichtigen Funktionen der Tryptase sind die Spaltung des Komplementfaktors C3 in C3b und C3a, die chemotaktische Wirkung auf eosinophile und neutrophile Granulozyten ausüben. Die zwei Formen der Tryptase,  $\alpha$ -Tryptase und  $\beta$ -Tryptase, sind Produkte der Transkription zweier unterschiedlicher Gene. Die Konzentration der  $\alpha$ -Tryptase, die konstitutionell sezerniert wird, spiegelt die Anzahl der Mastzellen des Organismus wieder. Die  $\beta$ -Tryptase wird in den sekretorischen Granula gespeichert und ihre intravasale Konzentration korreliert mit dem Grad der Aktivierung der Mastzellen (17). Chymase, eine monomerische Chymotrypsin-ähnliche Protease, aktiviert Prokollagenase und Gelatinase, degradiert IL-4 und ist für die Konversion von IL-1 zu IL-1 $\beta$  sowie Angiotensin I zu Angiotensin II verantwortlich (18). Die weiteren wichtigen Funktionen sind die Biodegradation von Kollagen Typ IV und Aufschliessen der dermal-epidermalen Verbindungen (junctions). Carboxypeptidase B, eine Metalloprotease, ist für die Entfernung der carboxyterminalen Residuen der zahlreichen Proteine wie Angiotensin, Leu-Enkephalin, Neuromedin und Neurotensin zuständig und mit dem Phänotypus  $MC_{TC}$  der Mastzellen assoziiert.

Metaboliten der Arachidonsäure (Lipidmediatoren) sind weitere Gruppen der Mediatoren der Mastzellen. Im Gegensatz zu den präformierten Mediatoren werden sie erst nach der Aktivierung der Mastzellen entweder via  $Fc\epsilon RI$  (Aktivierung der zytosolischen Phospholipase  $A_2$ ,  $cPLA_2$ ) oder durch Zytokine (Aktivierung der sekre-

torischen Phospholipase A<sub>2</sub>, sPLA<sub>2</sub>) de novo synthetisiert und freigesetzt.

Für humane Mastzellen konnte auf mRNA- oder Proteinebene die Synthese von proinflammatorischen und immunmodulierenden Zytokinen wie Interleukine IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 und IL-16 sowie von GM-CSF, TNF- $\alpha$  und Chemokine wie MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$  (macrophage inflammatory protein) nachgewiesen werden (19). Humane Mastzellen sind bis dato die einzige bekannte Zellpopulation, die konstitutionell, d.h. vor jeglicher Aktivierung, TNF- $\alpha$  synthetisiert und sezerniert. Das TNF- $\alpha$  wird als Schlüsselzytokin der allergischen Reaktionen und der antibakteriellen Abwehr bezeichnet.

In den Granula der Mastzellen konnte SCF (stem cell factor) nachgewiesen werden, was für den autokrinen Charakter dieses Mediators, der eine essentielle Rolle in dem Wachstum und der Differenzierung spielt und als chemotaktischer Faktor der Mastzellen identifiziert werden konnte, spricht.

### 1.1.5 Stimuli der humanen Mastzellen

Die wichtigsten Stimuli der Mastzellen sind spezifische Antigen-Immunglobulin E-Komplexe, deren Bindung an Fc $\epsilon$ RI's der gewebeständigen Mastzellen zur Kreuzvernetzung der Rezeptoren, Initialisierung der Signalübertragungsmechanismen und konsekutiver Freisetzung und de novo Synthese von Mediatoren führt. Die Bindung der Antigen-Immunglobulin E-Komplexe an IgE-Rezeptoren definiert die Effektorrolle der Mastzellen bei allen IgE-vermittelten Reaktionen. Darüber hinaus konnten für diese Zellpopulation eine Reihe von Substanzen identifiziert werden, die eine Fc $\epsilon$ RI-unabhängige Aktivierung bewirken.

Multiple Zytokine wie Interleukine (IL-1, IL-3, IL-8), GM-CSF, SCF, PF4 (platelet factor 4) und Chemokine wie MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein) verfügen über eigene hochaffine Rezeptoren, die eine Aktivierung der Mastzellen über das Initiieren der spezifischen Signalübertragungsmechanismen propagieren.

Die Bindung von SCF an den SCF-Rezeptor resultiert in einem ganzen Spektrum zellulärer Reaktionen, die biologische Funktionen von SCF für die Mastzellen definieren. Diese Funktion beinhaltet die Degranulation mit Freisetzung der Mediatoren, die "down-regulation" der Fc $\epsilon$ RI's, Chemotaxis sowie die Wirkung als essentieller Faktor für die Proliferation sowie Entwicklung und Reifung der immaturen und maturen Mastzellen. Auch eine Reihe der bakteriellen und parasitären Produkte führt zur Fc $\epsilon$ RI-unabhängigen Aktivierung der Mastzellen. Im Unterschied zu dieser führen sie zur Freisetzung einer eingeschränkten Auswahl an Mediatoren und Zytokinen, zur Synthese relativ niedriger Mengen Mediatoren oder zur langsameren Freisetzung derselben.

### 1.1.6 Funktion der humanen Mastzellen

Unter physiologischen Bedingungen sind die Mastzellen in der Blutbahn und im Knochenmark so gut wie nicht anzutreffen. Bei gesunden Individuen verteilen sie sich in allen bindegewebigen Strukturen, vor allem in der Nähe der Blut- und Lymphgefäße, der Nerven und in den Schleimhäuten. Die Mastzellen kommen in fast allen Gewebearten vor, finden sich jedoch überwiegend an den grossen Körperbarrieren und in muskulären Organen wie Herz, Gefäße und Uterus sowie in Nebenhoden und Hoden. Die Untersuchungen (20) lassen zwei unterschiedliche Subpopulationen der humanen Mastzellen, die abhängig von ihrem Gehalt an neutralen Proteasen  $MC_T$  und  $MC_{TC}$  genannt werden, erkennen. Die  $MC_{TC}$ -Mastzellen enthalten Tryptase und Chymase und machen die Mehrheit der Mastzellpopulation der Haut, der Synovia, des Herzens, der intestinalen Submukosa und der Mastzellen des pathologisch veränderten Hodens aus (21). Die  $MC_T$ -Mastzellen enthalten nur Tryptase und sind vorwiegend in der intestinalen Mukosa und in nicht pathologisch veränderten Hoden zu finden. Sie machen ca. 90% der pulmonalen Mastzellenpopulation aus. Bei den beiden Subpopulationen finden sich Unterschiede im Auftreten bei bestimmten Krankheitsbildern und Hinweise auf die Unterschiede in dem Satz ihrer Zytokine, was auf die Unterschiede in der funktionellen Bedeutung schliessen lässt. Die Anzahl der  $MC_T$ -Mastzellen ist um die Zentren der Proliferation der Th2-Lymphozyten sowie bei allergischen und parasitären Erkrankungen erhöht und bei Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefektsyndromen (congenital and acquired immunodeficiency syndrome) erniedrigt (22), was für die Bedeutung dieser Subpopulation für die Abwehrmechanismen des Organismus spricht. Die  $MC_{TC}$ -Mastzellen scheinen für die Angiogenese und das Geweberemodelling verantwortlich zu sein. Sie finden sich in erhöhter Anzahl nur bei fibrotischen, nicht jedoch bei allergischen und parasitären Erkrankungen.

Die Rolle der Mastzellen in den *Überempfindlichkeitsreaktionen* ist durch zahlreiche in vitro und in vivo Untersuchungen gut untermauert (23). Die allergische Reaktion wird in die Phase der Sensibilisierung und in die Effektorphase unterteilt. Die Sofortreaktion der Effektorphase tritt nur wenige Minuten nach der Allergenexposition auf und wird durch die Bindung der Antigen-Immunglobulin E-Komplexe an  $Fc\epsilon RI$ 's der gewebeständigen Mastzellen der Haut und der Schleimhäute des Respirations- und Gastrointestinaltraktes ausgelöst. Die Bindung der allergenspezifischen IgE-Moleküle an  $Fc\epsilon RI$ 's führt zur Kreuzvernetzung der Rezeptoren, Initialisierung der Signalübertragungsmechanismen und konsekutiver Freisetzung der Mediatoren wie Histamin, Proteasen und Lipidmediatoren wie  $PGD_2$ ,  $LTB_4$ ,  $LTC_4$  und PAF (24). Die Wirkung dieser Mediatoren der Mastzellen bedingt das klinische Bild einer Sofortreaktion mit

Rötung der Haut, Muskelkontraktionen der glatten Muskulatur, wie zum Beispiel Bronchokonstriktion, Gefäßdilatation, Permeabilitätssteigerung der Gefäße und Ödembildung durch das Transudat, und definiert die Schlüsselrolle der Mastzellen in diesem Prozess. In etwa 2-24 Stunden (meist 4-8 Stunden) folgt meist eine Spätreaktion (late phase reaction) der Effektorphase. Diese ist durch ein zelluläres Infiltrat aus zunächst neutrophilen Granulozyten und später folgenden mononukleären Zellen wie Lympho- und Monozyten bedingt. Charakteristisch für dieses Infiltrat ist das vermehrte Auftreten der eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie Mastzellen und Abwesenheit von Tryptase und  $\text{PGD}_2$ . Die Aktivierung der Effektormechanismen dieser drei Zellpopulationen bildet die molekulare Grundlage für die klinische Symptomatik der allergischen Spätreaktion (25).

Die Immunantwort kann in die native und erworbene aufgeteilt werden. Es finden sich multiple Hinweise auf eine herausragende Rolle der humanen Mastzellen in diesen beiden Prozessen (26). Es werden Hinweise auf die wichtige Rolle von  $\text{TNF-}\alpha$  in der Induktion der Mobilisation der neutrophilen Granulozyten im Rahmen der Entzündungsreaktionen, die durch die Immunkomplexe induziert werden, gegeben. Diese Induktion involviert die Immunglobulin G-Fc Rezeptoren, was unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Mastzellen die  $\text{Fc}\gamma\text{RII}$  und  $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$  exprimieren, die Annahme erlaubt, dass die Mastzellen eventuell auch die Immunantwort in Form einer Entzündungsreaktion induzieren können. Die zytotoxische Aktivität der Mastzellen, die durch die monoklonalen Antikörper gegen  $\text{TNF-}\alpha$  inhibiert wird (27), spricht für die Annahme der Induktion der nichtspezifischen Zytotoxizität der Mastzellen durch  $\text{TNF-}\alpha$ .

Den Fibroblasten und Mastzellen, insbesondere der  $\text{MCCT}$ -Subpopulation, wird die Schlüsselrolle in den Prozessen der *Geweberemodellierung und Gewebefibrose* zugeschrieben (28). Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen fibrolytischer und fibrogener Aktivität, während die Fibrose durch eine exzessive Produktion von Kollagen und anderen Bestandteilen der extrazellulären Matrix verursacht ist. Diese Überproduktion ist entweder durch eine gesteigerte Aktivität der Fibroblasten, oder eine Fibroplasie bedingt. Das Histamin und  $\text{LT}_4$  steigern die Proliferationsrate und Kollagenproduktion der Fibroblasten. Tryptase und Chymase degradieren die Bestandteile der extrazellulären Matrix, aktivieren die Kollagenasen und stimulieren die Proliferation der Fibroblasten. Die Zytokine der Mastzellen wie  $\text{TNF-}\alpha$  und IL-4 stimulieren ebenso die Proliferation der Fibroblasten. Im Gegenzug können die Fibroblasten die Aktivität der Mastzellen über die Freisetzung von Stem cell factor, IL-8 und MCAF (mast cell activity factor) regulieren. Über diese Rückkopplung könnten die Mastzellen bei der Geweberemodellierung und Entstehung einer Fibrose eine Rolle spielen. Diese Hypothese scheint durch die erhöhte Anzahl der Mastzellen und ihre

erhöhte Aktivität u.a. bei idiopathischen Fertilitätsstörungen, die mit Fibrose der Tubulusmembranen einhergeht, untermauert zu sein. Weitere Beispiele, die mit diesen Befunden einhergehen, sind Sklerodermie, dilatative Kardiomyopathie und die fibrotischen Lungenerkrankungen.

Die endogene *Fibrinolyse* ist ein Teil der Reparationsvorgänge, die einer entzündlichen oder anderen lokalen mit transienter Fibrinablagerung einhergehenden Reaktion folgt. Eine besondere Rolle der Mastzellen in der Regulation dieses Prozesses wird postuliert (29).

Es bestehen fundierte Hinweise auf eine regulatorische Funktion der Mastzellen im Prozess der *Angiogenese* (28). Die Mastzellen der Bindegewebe sind topografisch mit den kleinen Gefässen assoziiert. Die erhöhte Anzahl der Mastzellen findet sich bei vielen Prozessen, die mit gesteigerter Angiogenese einhergehen. Heparin potenziert die Wirkung von FGF (fibroblast growth factor), eines der stärksten angiogenetischen Faktoren.

## **1.2 Mastzellen des Hodengewebes und ihre funktionelle Bedeutung**

### **1.2.1 Physiologie der humanen testikulären Mastzellen**

Das Hodengewebe der Säugetiere enthält unterschiedliche Populationen immunkompetenter Zellen wie Leukozyten und Mastzellen. Die Untersuchung des Hodengewebes der unterschiedlichen Spezies (30) zeigte regelmässig Mastzellen in equinem und humanem Testesgewebe. Im Hodengewebe der Spezies Ratte, Hund, Katze und Rind konnten keine Mastzellen nachgewiesen werden. Bereits in den siebziger Jahren durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchungen des humanen Hodengewebes gesunder Individuen (31) zeigten Mastzellen in den tubulären Grenzmembranen. Weitere ultrastrukturelle Untersuchungen identifizierten Mastzellen im interstitiellen Gewebe (32). Mastzellen sind ein obligater Bestandteil des Hodenparenchyms, des Mediastinum testis, der Tunica albuginea und der Epididymis.

In den Hoden erwachsener Männer kann lichtmikroskopisch ca. eine Mastzelle pro Tubulus seminiferus detektiert werden (33). Die Anzahl der Mastzellen unterliegt entwicklungsbedingten Veränderungen. Es konnte an einer grossen Autopsie-Population demonstriert werden, dass die Anzahl der Mastzellen im Interstitium, Mediastinum und Tunica albuginea des Hodens in Abhängigkeit vom Lebensalter variiert. Die Anzahl der Mastzellen des Testisparenchyms bleibt bis zum zehnten Lebensjahr (weniger als eine Mastzelle pro 0,126 mm<sup>2</sup>) relativ konstant. Ein starker Anstieg der Mastzellzahl (ca. 3 Mastzellen pro 0,126 mm<sup>2</sup>) zeigt sich in der Pubertät (vom zehnten

bis zum fünfzehnten Lebensjahr), welcher rasch bis zum sechszehnten Lebensjahr wieder abfällt (ca. 2 Mastzellen pro 0,126 mm<sup>2</sup>), um dann bis ins hohe Alter eine weitere Tendenz zur Abnahme zu zeigen (weniger als 2 Mastzellen pro 0,126 mm<sup>2</sup>) (33).

Die physiologische Rolle der Mastzellen bei der Regulation der lokalen Synthese der Steroidhormone (34), Regulation der testikulären Vasomotorik (35, 36), der testikulären Immunantwort und der entzündlichen Prozesse (37), sowie Gewebemodellierung und Gewebefibrose (1, 2) wird postuliert.

### 1.2.2 Pathophysiologie der humanen testikulären Mastzellen

Sowohl die Mastzellzahl wie auch der vorherrschende morphologische Subtyp (globoide versus fascikuläre Mastzellen) (38) bzw. der funktionelle Phänotypus der Mastzellen (MC<sub>T</sub> versus MC<sub>TC</sub>) (21) und die Verteilung der Mastzellen in bestimmte anatomisch-funktionelle Kompartimente des Hodens zeigen in Abhängigkeit von unterschiedlichen pathologischen Testesprozessen eine deutliche Variabilität (38). Eine Erhöhung der Anzahl der testikulären Mastzellen wurde bei idiopathischen Fertilitätsstörungen, fibrotischen, endokrinen, traumatischen, vaskulären, toxischen und immunologischen Veränderungen der Testes diagnostiziert, was die funktionelle Beteiligung und regulatorische Rolle der testikulären Mastzellen bei all diesen pathologischen Prozessen unterstreicht.

Bereits 1968 konnte eine Erhöhung der Mastzellzahl in Anwesenheit einer exogenen Noxe (Cadmiumchlorid) in einem tierexperimentellen Model demonstriert werden (39). In weiteren Publikationen, die sich mit Mastzellen bei Patienten mit Fertilitätsstörung befassten, wurden Veränderungen nicht nur der Anzahl der Mastzellen, sondern auch der Form, des Volumens sowie die Veränderungen der Topographie festgestellt. Die Mehrheit der Untersuchungen der testikulären Mastzellen wurden an Hodengewebe von Patienten mit idiopathischen Fertilitätsstörungen durchgeführt. Eine Mastzellvermehrung konnte in mehreren Untersuchungen demonstriert werden (40,41). Maseki et al. (42) und Agarwal et al. (43) fanden eine negative Korrelation zwischen Anzahl der interstitiellen Mastzellen und dem Grad der Spermatogenesestörung, der mit dem Johnsen-Score festgelegt wurde. Eine weitere Untersuchung der Patienten mit idiopathischer Infertilität (44) zeigte eine signifikante Erhöhung der Mastzellzahl in der Tubulusmembran bei Oligo- und Azoospermie und niedrigem Johnsen-Score. Es wurde eine signifikante Erhöhung der Mastzellzahl, Veränderung der Morphologie und der topographischen Lage in Hodenbiopsien der Patienten mit definierten andrologischen Erkrankungen wie Sertoli-cell-only Syndrom (45) und "mixed atrophy of seminiferous tubules" (38) festgestellt.

Eine enge Korrelation zwischen der Anzahl der testikulären Mastzellen und dem Grad der Fibrosierung des testikulären Gewebes, insbesondere der tubulären Membrane bei infertilen Patienten ist beschrieben (21). Die in der letzten Dekade publizierten experimentellen Untersuchungen zur Rolle der humanen Mastzellen bei Prozessen der Geweberemodelierung und der Gewebefibrose zeigen ein pathophysiologisches Bild der interzellulären Interaktionen zwischen Mastzellen und Fibroblasten, die zur Entwicklung einer Fibrose führen. Von den Fibroblasten produziertes SCF führt zur verstärkten Expression und Synthese von MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, ein Mitglied der Familie der C-C Chemokinen) der humanen Mastzellen. MCP-1 führt in den Fibroblasten zu verstärkter Kollagensynthese (46), welches ein Hauptkorrelat der fibrotischen testikulären Prozesse darstellt. Neben diesem Mechanismus muss die Rolle der Tryptase, die von allen Mastzellen synthetisiert wird, erwähnt werden. Die Tryptase spielt in Prozessen der Fibrosierung mit ihrer spezifischen mitogenen Aktivität für die Fibroblasten (1) sowie den Eigenschaften die Synthese von Kollagen I (2) zu stimulieren und auf die Fibroblasten chemotaktisch zu wirken (47), eine wohl ebenso wichtige Funktion wie SCF und MCP-1. In einer Untersuchung des Hodengewebes der Männer mit idiopathischer Infertilität fand sich eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Fibrosierung des interstitiellen Bindegewebes sowie der Anzahl der Mastzellen und es wurden unterschiedliche morphologische Subtypen der Mastzellen festgestellt (41). Eine weitere Arbeit (21) untersuchte die Expression der Chymase und Tryptase, zwei neutrale Proteasen der Mastzellen. Die unterschiedliche Chymase/Tryptase-Expression lässt auf den vorherrschenden, funktionellen Phänotypus ( $MC_{TC}$  versus  $MC_T$ -Mastzellen) zurückschliessen. In nicht pathologisch verändertem Hodengewebe der Kontrollgruppe überwiegen mit 62,2 % signifikant tryptasehaltige Mastzellen ( $MC_T$ -Mastzellen). Bei Patienten mit Fertilitätsstörungen sind die chymase/ tryptasehaltigen Mastzellen ( $MC_{TC}$ ) vorherrschend, bei normaler Anzahl der  $MC_T$ -Mastzellen. Darüber hinaus zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der  $MC_{TC}$ -Mastzellen und der Anzahl der sklerosierten Tubuli wie auch zu dem fibrotischen Index der Hodenpräparate der Patientengruppe. Meineke et al. untersuchten die Expression der Tryptase in Mastzellen der Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom, sowie mit spermatogenem Reifungsarrest (48). Hier konnte, im Vergleich zu Hodenbiopsien der Patienten mit regelrechter Spermatogenese, bei Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom und Patienten mit spermatogenem Reifungsarrest eine signifikante Zunahme der Anzahl der tryptaseimmunpositiven Mastzellen, die positiv mit der gemessenen Dicke der Tubulismembran und einer Verschiebung der Mastzellen aus dem Interstitium in den peritubulären Raum korrelierte, festgestellt werden.

SCF-Rezeptoren (c-kit receptor) konnten im Hodengewebe der normalen Testes

wie auch in Testes der Patienten mit spermatogenem Reifungsarrest und im Gewebe von Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom detektiert werden (49). Es zeigten sich jedoch Unterschiede im Expressionsmuster zwischen diesen drei Gruppen. Im normalen Hodengewebe konnten SCF-Rezeptoren in Leydigzellen, im Zytoplasma früher Spermatiden und in Akrosomen runder Spermatiden und Spermatozoen detektiert werden. In Testes der Patienten mit spermatogenem Reifungsarrest beschränkte sich die Expression der SCF-Rezeptoren auf das Zytoplasma der frühen Spermatiden. Bei Sertoli-cell-only Syndrom fanden sich SCF-Rezeptoren nur in Leydigzellen. Im normalen Hodengewebe sowie in Hodenbiopsien infertiler Männer zeigte sich die Expression vom Liganden SCF sowohl in Leydig- wie auch in Sertolizellen. Die Intensität der SCF-Immunfärbung der Leydigzellen war für alle Gruppen gleichbleibend. Die Intensität der SCF-Immunfärbung der Sertolizellen zeigte eine stete Zunahme zwischen normalen Hoden über Hoden der Patienten mit spermatogenem Reifungsarrest bis zu höchster Intensität im Hodengewebe der Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom. Hier stellt sich die Frage nach dem Einfluss der erhöhten Stem-cell-faktor Expression und den möglichen Zusammenhängen zwischen Erhöhung der Mastzellzahl und dem Fibrosierungsgrad speziell bei Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom.

Ultrastrukturelle wie auch morphologische Untersuchungen zur Frage der Heterogenität der Populationen der testikulären Mastzellen des Hodengewebes von Patienten mit idiopathischer Infertilität zeigen das Vorhandensein von zwei morphologischen Mastzelltypen, 1. grosse, runde, mit grossen charakteristischen Granula gefüllte "interstitielle Mastzellen", mit einer Affinität zum Interstitium, zu Gefässen und Leydigzellkomplexen, sowie 2. "peritubuläre Mastzellen" mit abgeflachtem Zellkern und relativ wenigen Granula, die vermehrt in peritubulären Kollagenschichten anzutreffen sind (50). Auch in der morphometrischen Untersuchung der Mastzellen des Hodengewebes der Männer mit "mixed atrophy of seminiferous tubules" (38) zeigten sich zwei morphologisch unterschiedliche Populationen der Mastzellen: "interstitielle" und "peritubuläre Mastzellen". Es konnte eine negative Korrelation zwischen der Mastzellzahl sowie dem Mastzellvolumen und dem Johnsen-Score demonstriert werden. Hofmann et al. (45) fanden eine Vermehrung der irregulären, elongierten Mastzellen in der Tubulusmembran bei Sertoli-cell-only Syndrom, insbesondere in der Gruppe mit angeborener Form sowie eine signifikante Zunahme der Mastzellen in der Nachbarschaft der Leydigzellkomplexe im Vergleich zu den Patienten mit erworbener Form. Die runden und ovoiden Mastzellen waren überwiegend im Interstitium zu detektieren. Die Anzahl der ovoiden Mastzellen war in der Gruppe mit erworbenem SCO-Syndrom erhöht. Auch die Gesamtzahl der Mastzellen zeigte sich erhöht, verglichen mit der Gruppe mit angeborener SCO-Form. Es konnten ultrastrukturelle Unterschiede zwischen

den Mastzellen der beiden Patientenpopulationen identifiziert werden, die als Ausdruck der gesteigerten sekretorischen Aktivität der Mastzellen bei infertilen Männern interpretiert wurden. Die Untersuchung der Expression der Proteoglykane der testikulären Mastzellen bei Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom, Hypospermatogenese und spermatogenem Reifungsarrest zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikanten Anstieg der chondroitinsulphathaltigen Mastzellen zu Ungunsten der sonst überwiegenden heparinhaltigen Mastzellen (51).

### 1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll aufgrund histopathologischer Untersuchungen eine Übersicht über die Mastzellen im normalen und pathologisch veränderten humanen Hodengewebe erstellt werden, d.h.: 1. Anzahl der Mastzellen pro Gewebseinheit, 2. Anzahl der beiden morphologisch definierten Subtypen 3. das Verteilungsmuster der Mastzellen insgesamt und der Subtypen in den Kompartimenten des Hodengewebes. 4. Mastzellanzahl und semiquantitativer Nachweis einer Fibrosierung/Sklerohyalinisierung der Tubulusmembranen.

Als Kontrollgruppe wurden Gewebeproben von neun Männern herangezogen, deren histopathologisches Bild keine Abweichungen aufwies. Die pathologischen Gruppen gliederten sich folgendermassen:

1. Leichter exfoliativer Testeschaden bei Verschluss Syndrom
2. Deutlicher Testeschaden vom Typ der "Mixed Atrophy"
  - a) als angeborener, d.h. präpuberaler Schaden, meist dystopiebedingt
  - b) als postpuberaler Schaden, ohne Hinweise auf die spezifische Ätiopathogenese
3. Sertoli-cell-only Syndrom
4. Subakute / chronische Orchitis vom Typ der low-grade-Autoimmunorchitis
5. Entzündliche Testesreaktionen bei den Gruppen 1-3 vom Typ der Propforchitis gegenüber den Fällen der gleichen Gruppen ohne histopathologische Zeichen einer Entzündungsreaktion.

Der Vergleich der Befunde soll Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen aufzeigen. Grundsätzliches Ziel der histopathologischen Untersuchungen ist eine morphologische Übersicht über die testikulären Mastzellen im normalen und pathologisch veränderten humanen Hodengewebe, wobei zusätzlich gefragt wird, ob aus den morphologischen Befunden sich Hinweise auf die Funktion

der Mastzellen ableiten lassen, die einerseits Zellen des humanen Immunsystems sind und andererseits als Effektorzellen der extrazellulären Matrix in Prozessen der Fibrosierung und des bindegewebigen Remodelings anzusehen sind. Die Analyse der Korrelation zwischen Anzahl, Morphologie sowie testikulärer histologischer Kompartimentisierung der Mastzellen und testikulären inflammatorischen Infiltrate sowie dem Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran bei Patienten mit Testisschäden soll Aufschlüsse über die Rolle dieser Zellpopulation in pathophysiologischen Prozessen des humanen Hodengewebes gewähren.



---

## 2 Materialien und Methodik

### 2.1 Patientengruppen

Die vorliegende Studie untersucht Hodenbiopsien der Patienten, die sich im Zeitraum von 1985 bis 1996 in der andrologischen Sprechstunde der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches vorgestellt hatten und bei denen eine Indikation zur Durchführung einer Hodenbiopsie gegeben war. In der vorliegenden Arbeit wird dieses Patientenkollektiv als Patientengruppe bezeichnet. Die Biopsien waren bei 213 Patienten beidseitig durchgeführt worden, bei 42 einseitig. Die entnommenen Gewebeproben waren in Paraffin eingebettet worden. Folgende Färbemethoden kamen routinemäßig zur Durchführung: HE, PAS, Giemsa. In besonderen Fällen wurden Spezialfärbungen herangezogen. Die Präparate waren in Zusammenschau mit den anamnestischen Angaben der Patienten, mit den klinischen Befunden, sowie den spermatologischen und endokrinologischen Untersuchungsergebnissen befundet und beurteilt worden. Der vorliegenden Arbeit liegen diese Befunde zugrunde. Das Alter der Patienten lag zwischen 17 und 52 Jahren mit einem Median von 32 Jahren.

#### 2.1.1 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten unilaterale Hodenbiopsien (n=9) aus eingesandtem Material, in dem histologisch keinerlei pathologische Veränderungen vorlagen. Es handelte sich um Patienten, bei denen extern eine Hodenbiopsie zwecks Ausschlusses einer virilen Infertilität durchgeführt wurde, im weiteren Verlauf aber eine feminine Infertilität nachgewiesen wurde. Bei diesen Patienten konnten retrospektiv keine pathologischen Veränderungen des Spermogramms eruiert werden.

Histologisch zeigte das Hodengewebe entfaltete Tubuli mit Tubuluslumen. In den Tubuli befand sich Keimepithel, welches auf der Lamina propria breitbasig aufsitzende Spermatogonien A dark und pale zeigte, dazwischen befanden sich Sertolizellen. Aus den Spermatogonien gingen Spermatozyten I im Zygotän und Spermatozyten I im Pachytän heraus. Weitere Formen wie frühe Spermatiden im Bläschenstadium, frühe Spermatiden im Kappenstadium, und späte Spermatiden, deren spitzzulaufenden Köpfe in Zytoplasmaausläufern der Sertolizellen steckten, schlossen sich diesen Entwicklungsstufen an. Im Tubuluslumen befanden sich reife elongierte Spermatiden. Die Tubulusmembran (ca. 3,6 µm) zeigte in den Zellagen spindelförmige Kerne der spezialisierten Fibrozyten bzw. myoide Zellen. Das Hodengewebe war in seinen

Kompartimenten (basales und adluminales Kompartiment der Samenkanälchen, der Lamina propria, den Tubulusmembranen sowie dem Interstitium mit dem Kompartiment der Leydigzellen und dem vasalem Kompartiment) qualitativ und quantitativ normal. Der Ablauf der Spermatogenese stellte sich stadiengemäss dar. Die Anzahl der elongierten Spermatogonien in ihren Traubenformationen war regelrecht, ebenso ihr morphologisches Erscheinungsbild. Das Alter dieser Männer lag zwischen 18 und 57 Jahren mit einem Median von 33 Jahren.

### 2.1.2 Histopathologisch definierte Gruppen

Die Patienten gliederten sich in folgende Gruppen:

**I. Leichter Testesschaden** unter dem Bild einer geringen exfoliativen Spermatogenese-störung bei komplettem und inkomplettem **Verschuß Syndrom**, das angeboren im testiculo-epididymalem Grenzgebiet oder erworben in der Regel in der Cauda-Epididymis zu finden war. Das Keimepithel war ansonsten regelrecht ausgebildet, die übrigen Hodenkompartimente waren unauffällig. Die Gruppe Verschuß Syndrom ohne Entzündungszeichen umfasste n= 12 Patienten, (kompletter Verschluss n= 8, inkompletter Verschluss n= 4), mit einem Altersmedian von 36,5 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 1,76 Mio./ml, die Standardabweichung bei 3,88 Mio./ml.

|    | FSH  | LH | Testosteron |
|----|------|----|-------------|
| m  | 4,67 | na | 4,16        |
| SD | 2,4  | na | 1,18        |

**Tab. 1.** Hormonbefunde bei Verschuß Syndrom ohne Entzündungszeichen. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48); na: nicht bestimmt.

**II. Mixed Atrophy vom angeborenen Typ**, d.h. anlagebedingte Hodenparenchym-schäden mit heterogener Ausprägung der pathologischen Auffälligkeiten. Anamnestisch war bei 92% der Patienten ein Hodenhochstand angegeben worden. Bei 8% konnte keine Ursache ermittelt werden, diese wurden aber aufgrund des histopathologischen Befundes dieser Gruppe zugeordnet. Die histopathologischen Kriterien ergaben sich aus der "bunten" Atrophie, d. h. neben entfalteten Samenkanälchen mit geordneter Spermatogenese, Abbrüche des Keimepithels in unterschiedlichen Höhen,

bei Spermatogonien, bei Spermatozyten erster Ordnung, bei Spermatischen, Auflösung des Keimepithels mit Ausschleusung meist degenerativ veränderter unreifer Geschlechtszellen; Samenkanälchen mit Hypospermatogenese, weiterhin Sertolizellen-Tubuli sowie kollabierte Tubuli ohne Keimepithel und Sertolizellen (Tubulusschatten, ghost tubuli). Die Tubulismembranen waren fibrosiert, sklerosiert oder sklerohyalinisiert in unterschiedlich starker Ausprägung bis hin zur kompletten Hyalinisierung. Insgesamt ist die "Mixed Atrophy" durch heterogene, heterogen verteilte und unterschiedlich stark ausgeprägte Veränderungen charakterisiert. Die Kriterien des angeborenen, d. h. präpuberalen Schadens waren: 1. positive Anamnese und 2. histopathologisch kleine Samenkanälchen, flächig ausgebreitete Leydigzellverbände, weiterhin auch hypoplastische Areale (52). Die Gruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung umfasste n=33 Patienten mit einem Altersmedian von 33,5 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 2,15 Mio./ml, die Standardabweichung bei 2,55 Mio./ml.

|    | FSH  | LH   | Testosteron |
|----|------|------|-------------|
| m  | 4,39 | 2,91 | 4,52        |
| SD | 2,60 | 1,45 | 1,84        |

**Tab. 2.** Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

**III. Mixed Atrophy vom erworbenen Typ**, d.h. ein postpuberal erworbener Hodenparenchymschaden heterogener Art, heterogener Verteilung der pathologischen Veränderungen und unterschiedlich starkem Ausprägungsgrad und Grad der Fibrosierung allgemein. Anamnestisch konnte in der Regel keine Ursache ermittelt werden; ebenso ergaben sich aus den klinischen und anderweitigen Befunden keine eindeutigen Hinweise. Die Gruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündungszeichen umfasste n=59 Patienten mit einem Altersmedian von 32 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 13,19 Mio./ml, die Standardabweichung bei 20,08 Mio./ml.

|    | FSH  | LH   | Testosteron |
|----|------|------|-------------|
| m  | 5,95 | 3,21 | 4,91        |
| SD | 2,86 | 1,88 | 1,85        |

**Tab. 3.** Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündungszeichen. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

**IV. Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom**, d.h. Hodengewebe mit Samenkanälchen ohne Keimepithel, lediglich mit Sertolizellen; eingesprengt waren mitunter kleine Areale mit Spermatogenese. Auch in diesen Fällen waren die Tubulusmembranen häufig sklerosiert, bzw. sklerohyalinisiert. Die Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung umfasste n=4 Patienten mit einem Altersmedian von 29 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 0 Mio./ml, die Standardabweichung bei 0 Mio./ml.

|    | FSH   | LH   | Testosteron |
|----|-------|------|-------------|
| m  | 13,77 | 3,20 | 6,51        |
| SD | 4,88  | na   | 1,81        |

**Tab. 4.** Hormonbefunde bei Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48); na: nicht bestimmt.

**V. Subakute / chronische Entzündungsreaktionen (chronische, nicht Erregerbedingte Orchitis.** Das Charakteristikum dieser Gruppe ist das Fehlen einer vorausgegangenen Ursache für die Entzündungsreaktion. Es wird eine Störung der Immunregulation der T-Lymphozyten spekuliert (53). Histopathologisch handelte es sich um Hodenpräparate mit fokalen, unterschiedlich stark ausgeprägten Lymphozytenanhäufungen: 1. peritubulär mit zum Teil deutlicher Tubulusaggression, Eindringen von Lymphozyten in die korbgeflechtartig aufgelockerten und verbreiterten Tubulusmembranen, weitgehender Verlust des Keimepithels, intratubuläre Phagen; daneben sogenannte "Abschertubuli", d.h. Samenkanälchen mit normal weiten Lumina, die weitgehend leer waren bzw. allenfalls vereinzelte Spermatogonien und/oder Sertolizellen aufweisen. Derartige Veränderungen sind bei der experimentellen Autoimmunorchitis bekannt. Das übrige Keimepithel war meist durch Auflösung und Zerfall des Verbandes charakterisiert. 2. perivaskuläre Rundzellinfiltrate um Venolen, Venen, Arteriolen und kleinere Arterien. 3. peritubuläre und perivaskuläre Rundzellinfiltrate, kombiniert auftretend.

Die Veränderungen waren fokal ausgeprägt, selten unifokal, häufiger paucifokal und in besonderen Fällen multifokal. Bei letzterer Ausprägung handelte es sich um das Krankheitsbild der low-grade-Autoimmunorchitis. 4. Schliesslich wiesen Biopsien dispers verteilte interstitielle Lymphozyten auf.

Die Gruppe subakut- chronische Entzündungsreaktion umfasste n=32 Patienten mit einem Altersmedian von 33,5 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 7,13 Mio./ml, die Standardabweichung bei 10,15 Mio./ml.

|    | FSH  | LH   | Testosteron |
|----|------|------|-------------|
| m  | 6,9  | 5,75 | 4,95        |
| SD | 5,28 | 4,37 | 1,66        |

**Tab. 5.** Hormonbefunde bei subakut/ chronischer Entzündungsreaktion. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

Zur Auswertung kamen nur die Präparate, die Entzündungszeichen aufwiesen. Bei bilateraler Biopsie wurden die Präparate, die keine Entzündungszeichen boten, nicht bei den Abfragen auf Hodenebene berücksichtigt.

**VI. Entzündliche Veränderungen** konnten auch in Präparaten der vorgenannten Diagnosegruppen I-IV nachgewiesen werden, d.h. entzündliche Veränderungen wurden dem vorgegebenen Hodenschaden aufgepfropft, als eine sogenannte "Pfropf-orchitis". Das Muster der testikulären Entzündungsreaktion war wie bei der Diagnosegruppe subakut/chronische Orchitis, siehe Kapitel 2.1.2 Punkt V, subakut/ chronische Entzündungsreaktion.

**Ib.** Die Gruppe **Verschluss Syndrom mit Entzündungszeichen** umfasste n=7 Patienten (kompletter Verschluss n= 5, inkompletter Verschluss n= 2) mit einem Altersmedian von 32 Jahre. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 0,6 Mio./ml, die Standardabweichung bei 1,18 Mio./ml.

|    | FSH  | LH   | Testosteron |
|----|------|------|-------------|
| m  | 2,91 | 3,9  | 4,55        |
| SD | 1,48 | 1,13 | 2,0         |

**Tab. 6.** Hormonbefunde bei Verschluss Syndrom mit Entzündungszeichen. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

**IIb.** Die Gruppe **Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung** umfasste n=48 Patienten mit einem Altersmedian von 33,5 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 1,66 Mio./ml, die Standardabweichung bei 2,85 Mio./ml.

|    | FSH  | LH   | Testosteron |
|----|------|------|-------------|
| m  | 8,3  | 3,7  | 5,69        |
| SD | 5,07 | 1,89 | 7,77        |

**Tab. 7.** Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

**IIb.** Die Gruppe **Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündungszeichen** umfasste n=47 Patienten mit einem Altersmedian von 32 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 2,87 Mio./ml, die Standardabweichung bei 3,86 Mio./ml.

|    | FSH  | LH   | Testosteron |
|----|------|------|-------------|
| m  | 7,12 | 2,8  | 5,15        |
| SD | 3,39 | 1,28 | 1,67        |

**Tab. 8.** Hormonbefunde bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündungszeichen. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

**IVb.** Die Gruppe **Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündungszeichen** umfasste n=26 Patienten mit einem Altersmedian von 29 Jahren. Der Mittelwert der Spermatozoenkonzentration lag bei 0,20 Mio./ml, die Standardabweichung bei 0,55 Mio./ml.

|    | FSH   | LH   | Testosteron |
|----|-------|------|-------------|
| m  | 13,05 | 7,41 | 5,21        |
| SD | 5,72  | 4,21 | 1,59        |

**Tab. 9.** Hormonbefunde bei Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündungszeichen. Abk. FSH: Follikelstimulierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 1,2-10,1); LH: Luteinisierendes Hormon im Serum in IU/l (Normwert 0,8-8,3); Testosteron: Testosteron im Serum in ng/ml (Normwert 2,88-11,48).

Insgesamt konnten bei 160 Patienten entzündliche Veränderungen verifiziert werden.

### 2.1.3 Zusammenfassung und Charakterisierung der Gewebeproben mit Entzündungszeichen.

In dieser Gruppe befinden sich die Präparate der im Kapitel 2.1.2. aufgeführten histopathologischen Diagnosegruppen, die Entzündungszeichen aufweisen. In der Gruppe der Propf- und Begleitorchitis wurden die gleichen Entzündungsmuster wie bei der subakut/ chronischen Entzündung festgestellt. Zusammengefasst ergaben sich folgende Veränderungen und Häufigkeiten im Gesamtmaterial:

1. peritubuläre unterschiedlich stark ausgeprägte Lymphozyten-Anhäufungen, n=78 Hodenpräparate.
2. perivaskuläre Rundzellinfiltrate um Venolen, Venen, Arteriolen und kleinere Arterien, n=28 Hodenpräparate.

3. peritubuläre und perivaskuläre Rundzellinfiltrate, kombiniert auftretend, n=40 Hodenpräparate.
4. interstitiell gelegene Lymphozyten, n= 69 Hodenpräparate.

Es wurden insgesamt 215 Hodenpräparate mit Entzündungszeichen berücksichtigt. Die kontralateralen Hoden, die keine Entzündung aufweisen, werden bei der Gegenüberstellung der Präparate des Patientenkollektives ohne Entzündung versus Präparate mit Entzündung nicht berücksichtigt.

## **2.2 Histopathologische Begutachtung der Präparate**

Die Arbeit wurde mit einem Carl Zeiss Mikroskop, ausgerüstet mit Carl Zeiss x 10, x 20, x 40 Objektiven und einem Carl Zeiss Okular x 18, durchgeführt. Die berechnete Erfassungsfläche des Präparates im Durchmesser entspricht dem Quotienten der Sehfeldzahl des Okulares und dem Massstab des Objektivs d.h.  $18/40=d^2 \times \Pi/4$  (54). Die Fläche eines Blickfeldes beträgt somit 0,159 mm<sup>2</sup>.

### **2.2.1 Darstellung der Mastzellen und ihrer morphologischen Kriterien**

Mastzellen zeigen in der Färbung nach Giemsa eine charakteristische Anfärbbarkeit der Granula und des Zellkernes. Das Zytoplasma, welches mit vielen basophilen sekretorischen Granula gefüllt ist, nimmt eine typische blau-violette Farbe an, die durch geringe Betätigung der Mikrometerschraube hervorgehoben werden kann. Die nierenförmigen Zellkerne werden durch die kräftig blau-violette Farbe der Granula stark überlagert. Lichtmikroskopisch zeigen Mastzellen runde bis ovoide und elongierte Formen. In dieser Arbeit werden nur runde, mit hohem Gehalt an grossen Granula im Zytoplasma, als globoide Zellen und die in ihrem Zytoplasma bündelförmig ausgezogene Formen, lichtmikroskopisch weniger dicht mit Granula gefüllten Zellen, als faszikuläre Mastzellen bezeichnet. Die immunhistochemische Färbung speziell angefertigter Serienschnitte mit Tryptase diente zur qualitativen und quantitativen Kontrolle (n=25). Das Chromogen AEC färbte die Granula der Mastzellen rot.

### **2.2.2 Zuordnung der Mastzellen zu den Hodenkompartimenten**

In der Verteilung der Mastzellen ergaben sich nachfolgende Gruppen:

1. interstitielle Lokalisation der Mastzellen, hier aufgeführt unter dem Namen "interstitiell",
2. peritubululäre Anordnung, teils auch intramembranöse Lagerung, hier zusammengefasst unter der Bezeichnung "peritubulär",

3. Lokalisation in der Nachbarschaft von Gefässen (Venolen, Venen-Arteriolen, kleine Arterien), hier unter der Bezeichnung "perivascular" aufgeführt,
4. Mastzellen werden auch in unmittelbarer Umgebung von Leydigzellkomplexen nachgewiesen, hier als "leydigzellassoziiert" bezeichnet.

### **2.2.3 Ermittlung der Mastzellzahl in den Hodenbiopsien**

In 400-facher Vergrößerung wurden zehn zufällig ausgewählte Blickfelder mit erhaltener Architektur pro Hodenpräparat mikroskopisch begutachtet und die Mastzellzahl und deren Lage ermittelt. Hierzu wurden die Blickfelder nach dem Zufallsprinzip festgelegt. Die Mastzellanzahl im Präparat wurde als Mittelwert der in zehn zufällig gewählten Blickfeldern gezählten Mastzellen errechnet. In einzelnen Präparaten konnte der Mastzellmittelwert, wegen der zu geringen Grösse des Präparates mit erhaltener Architektur, nur mit weniger als zehn Blickfeldern ermittelt werden (n=72). Diese wurden auf zehn Felder hochgerechnet. In weiteren Auswertungen wird die Anzahl der Mastzellen in jedem Präparat durch den Mittelwert der Mastzellen der zehn Blickfelder repräsentiert. Die Verteilung der Mastzellen in den einzelnen Kompartimenten im Präparat wurde in Prozent der Gesamtanzahl der Mastzellen ausgedrückt.

### **2.2.4 Einteilung der untersuchten Präparate der Patientengruppe in Abhängigkeit von der mittleren Mastzellzahl (Mastzelluntergruppen)**

Zur histologischen Darstellung der Mastzellen in den untersuchten Präparaten wurde die Färbung nach Giemsa angewandt. Die Mastzellanzahl pro Blickfeld im Präparat wurde als Mittelwert der in zehn zufällig gewählten Blickfeldern gezählten Mastzellen errechnet.

In Abhängigkeit von der mittleren Anzahl der Mastzellen pro Blickfeld wurde eine Unterteilung in die *Mastzellgruppen* unternommen: *Mastzellgruppe A*: Präparate mit weniger als zwei Mastzellen pro Blickfeld (n= 52 Patienten, n= 131 Hoden); *Mastzellgruppe B*: Präparate mit zwei oder mehr als zwei und weniger als vier Mastzellen pro Blickfeld (n= 124 Patienten, n= 234 Hoden); *Mastzellgruppe C*: Präparate mit vier oder mehr als vier und weniger als sechs Mastzellen pro Blickfeld (n= 52 Patienten, n= 73 Hoden); *Mastzellgruppe D*: Präparate mit sechs oder mehr als sechs Mastzellen pro Blickfeld (n= 40 Patienten, n= 48 Hoden). Insgesamt wurden hier 268 Patienten und 486 Hoden berücksichtigt.

## 2.3 Histopathologische Färbemethoden

Die Gewebebiopsien wurden in Bouin'sche Lösung (15 ml gesättigte wässrige Pikrinsäure, 5 ml 35%-iges Formalin, 1 ml Eisessig) fixiert und in Paraffin eingebettet. Es wurden 5 µm dicke Schnitte angefertigt und diese in Xylol und absteigender Verdünnungsreihe mit Isopropanol entparaffiniert. Die Routinefärbungen mit Hämatoxylin-Eosin (Hämatoxillin nach Harris, Eosinphloxin), PAS (Perjodsäure Schiff'sches Reagenz), Giemsa (0,1% Giemsa-Lösung, Aceton-Xylol Gemische) wurden nach Protokollen der Düsseldorfer Universität, Abteilung Dermatohistopathologie, durchgeführt. Immunhistochemische Färbungen wurden zur qualitativen und quantitativen Auswertung und Gegenkontrolle der Präparate durchgeführt. Es wurden 4 µm dicke Schnitte auf Superfrost Objektträger (Chromalaun-Gelantine beschichtet) aufgetragen. Die Deparaffinierung erfolgte in Xylol und in einer absteigenden Alkoholreihe. Die immunhistochemische Färbung erfolgte über ein Immunoperoxidase-Streptavidin-Complex System (LSAB 2 Kit, Peroxidase, Universal K677) welches nach Anleitung des Herstellers (Fa. DAKO Corporation, Dänemark) eingesetzt wurde. Zur Inaktivierung der endogenen Peroxidase wurden die Präparate mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vorbehandelt. Der primäre Antikörper (monoklonale murine bzw. Kaninchen-Antikörper) wurde nach Anleitung verdünnt und bei Raumtemperatur aufgetragen. Die angegebene Inkubationszeit wurde nach Vorgabe eingehalten. In Formalin fixierte, paraffinierte humane Lymphknoten dienten als Positivkontrolle. Ein Brückenantikörper (biotinyliertes anti-Maus-anti-Kaninchen Antikörper in PBS-Puffer) wurde verwendet. Dieses wurde mit Streptavidin-konjugierter Meerrettichperoxidase und mit Chromogen AEC (3-Amino-9-ethylcarbazol, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Acetatpuffer) überschichtet. Die Präparate wurden mit Hämatoxylin gegengefärbt und mit Permafluor (Fa. Immunotech, Hamburg) eingedeckt.

Zur Anwendung kamen monoklonale Antikörper, die gegen spezifische Epitope der Tryptase (anti-Tryptase-Antikörper), der Makrophagen (anti-CD 68-Antikörper), der B Lymphozyten (anti-CD 79a-Antikörper) und der T-Lymphozyten (anti-CD3 und anti-UCHT1-Antikörper) gerichtet sind. Die Anwendung und Verdünnung erfolgte nach dem jeweiligen Spezifikationsblatt der Hersteller. Es wurden 25 Gewebeproben ausgewählt. Diese zeigten eine hohe Übereinstimmung mit den in Serienschnitten histochemisch (HE, PAS, Giemsa) gefärbten und ausgewerteten Präparaten.

### 2.3.1 Zusammenfassende Beurteilung der Zellen der inflammatorischen Infiltrate

Zur Darstellung der Zellen der inflammatorischen Infiltrate wurden alle Präparate routinemässig mit Hämatoxylin-Eosin und PAS gefärbt. Zur qualitativen und quantitativen Kontrolle wurden immunhistochemische Färbungen der Serienschnitte

ausgewählter Präparate mit monoklonalen Antikörpern, die gegen spezifische Epitope der Tryptase (anti-Tryptase-Antikörper), der Makrophagen (anti-CD 68-Antikörper), der B-Lymphozyten (anti-CD 79a-Antikörper) und der T-Lymphozyten (anti-CD3 und anti-UCHT1-Antikörper) gerichtet sind, vorgenommen. Die Anfärbbarkeit der Zellkerne und des Zytoplasmas der Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen in der PAS und HE-Färbung lässt einzelne Zelltypen nach allgemein anerkannten Kriterien (55) eindeutig detektieren und zuordnen. Hodenschnitte der PAS und Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurden bei 100-, 200- und 400-facher Vergrößerung mikroskopiert und auf das Vorhandensein von Entzündungszellen sowie Entzündungszeichen überprüft. Als Entzündungszeichen wurden fokale Auflockerungen des Interstitiums, Verbreiterung der Tubulusmembranen, regressive Leydigzellveränderungen bzw. Vermehrung der Leydigzellkomplexe, Vermehrung der Vaskularisation (Kapillare, Venolen) sowie Lymphspaltvermehrungen gewertet.

Die mit HE und PAS detektierten Rundzellinfiltrate wurden durch immunohistochemische Färbungen ausgewählter Serienschnitte mit monoklonalen anti-CD 68-, anti-CD 79a-, anti-CD3 und anti-UCHT1-Antikörpern bestätigt. Bei der Diskriminierung der Zellen der Rundzellinfiltrate konnte festgestellt werden, dass es sich hierbei hauptsächlich um CD3 und UCHT1 positive T-Lymphozyten und nicht um CD 79a positive B-Lymphozyten handelte. Das Vorhandensein von Makrophagen konnten durch anti-CD 68 Antikörper bestätigt werden.

### **2.3.2 Semiquantitative Beurteilung der Veränderung der Lamina propria der Samenkanälchen, Fibroseindex**

Die Veränderungen der Lamina propria der Samenkanälchen wurden anhand der zwei Kriterien, der Art und Häufigkeit der Veränderungen, beurteilt.

1. Art der Membranveränderung: In der Norm ist die Lamina propria 7-10 µm breit (*Grad 0* d. h. keine Fibrosierungszeichen) . Sie besteht, von innen aus gesehen, aus der Basalmembran und einer Kollagenfaserschicht mit eingelagerten elastischen Faserlamellen, die von peritubulären Myofibroblasten mit fibrillärem Material, in mehreren konzentrischen Lagen angeordnet, umgeben sind. Die Veränderungen wurden in drei Grade eingeteilt: *Grad 1* d. h. leichte Fibrosierung mit Auseinanderdrängung und leichte Verdickung der kollagenen Faserschicht und des fibrillären Materials zwischen den peritubulären Zellen, Anschwellung der Kerne, Zunahme des Kernvolumens. *Grad 2* d. h. starke Fibrosierung mit deutlicher Verdickung der kollagenen Faserschicht mit beginnender Sklerosierung und Verdickung des fibrillären Materials zwischen den peritubulären Zellen. *Grad 3* d. h. Sklerohyalinisierung mit Hyalinisierung der

Basalmembran, ausgeprägter Sklerosierung der übrigen Schicht bis zu komplett hyalin-zusammengesinterten Gebilden (Tubulusschatten bzw. "ghost tubules", Tubulusnarben).

2. Häufigkeit der Veränderungen: Auch hier wurden in zehn zufällig ausgewählten Blickfeldern die am häufigsten vertretene Membranstärke pro Blickfeld berücksichtigt und anhand des Fibrosierungs-/Sklerohyalinisierungsgrades beurteilt. Aus diesen zehn zufällig ausgewählten Blickfeldern wurde der Mittelwert des Indexes der Fibrosierung / Sklerohyalinisierung der Membranen berechnet und dieser in Prozent umgerechnet, was für die unterschiedlichen Abfragen den Fibroseindex des einzelnen Präparates darstellt. In den Hodenpräparaten aller Patienten mit Fertilitätsstörungen fand sich ein Fibroseindex größer Null, in der Kontrollgruppe ein Fibroseindex gleich Null.

#### **2.4 Statistische Auswertung**

Um die Normalpopulation im Vergleich zum Patientenkollektiv (mit und ohne Entzündung) im Hinblick auf die eingeteilten Entzündungsgruppen auf signifikante Unterschiede zu prüfen, wurde der Kruskal-Wallis Test für nichtparametrische, unabhängige, unverbundene Stichproben angewandt. Die  $\alpha$ -Adjustierung wurde dabei für jede Berechnung angewandt. Hierzu wurde das Statistikprogramm SPSS 9.0 für Windows eingesetzt. Zum Vergleich der Normalpopulation versus Patientenkollektiv wurde der Student-t-Test eingesetzt. Hierin können zwei nichtparametrische, unabhängige, unverbundene Stichproben auf einen signifikanten Unterschied überprüft werden. Auch hier wurde zur Auswertung das Programm SPSS 9.0 für Windows angewandt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Mittelwerte, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den vier Mastzellgruppen

##### 3.1.1 Mittelwerte und Standardabweichung der Mastzellen und der Mastzellsubtypen in den vier Mastzellgruppen

Wie in Kapitel 2.1.3. beschrieben, wurden die Mastzellen entsprechend ihrer Häufigkeit in vier Gruppen eingeteilt: **Gruppe A:**  $MC < 2 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert weniger als 2 pro  $0,159\text{mm}^2$ ); **Gruppe B:**  $2 = MC < 4 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert gleich oder mehr als 2 und weniger als 4 pro  $0,159\text{mm}^2$ ); **Gruppe C:**  $4 = MC < 6 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert gleich oder mehr als 4 und weniger als 6 pro  $0,159\text{mm}^2$ ); **Gruppe D:**  $6 = MC > 6 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert gleich oder mehr als 6 pro  $0,159\text{mm}^2$ ). In den Mastzellgruppen A-D zeigen sich die Mittelwerte aller Mastzellen in  $0,159\text{mm}^2$  und die Mittelwerte der Mastzellsubtypen (globoid und fascikulär) in  $0,159\text{mm}^2$  wie folgt:

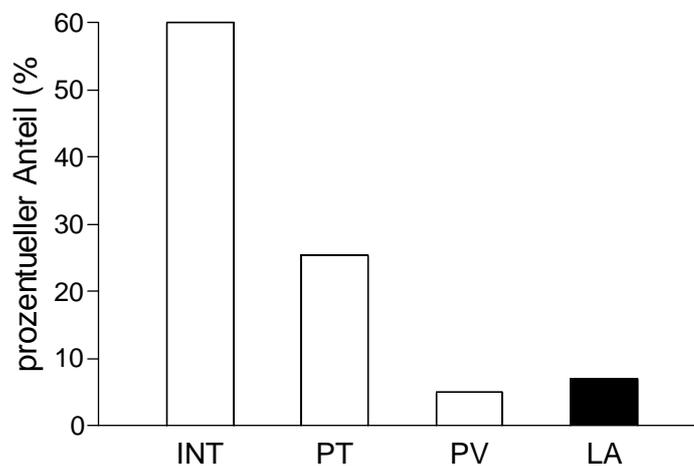
| MC insgesamt  |      |            |
|---------------|------|------------|
| Gruppe        | m    | SD         |
| A             | 1,35 | $\pm 0,38$ |
| B             | 2,91 | $\pm 0,56$ |
| C             | 4,75 | $\pm 0,57$ |
| D             | 7,47 | $\pm 1,40$ |
| MC globoid    |      |            |
| A             | 0,67 | $\pm 0,39$ |
| B             | 1,31 | $\pm 0,55$ |
| C             | 2,23 | $\pm 0,61$ |
| D             | 2,93 | $\pm 1,31$ |
| MC fascikulär |      |            |
| A             | 0,68 | $\pm 0,39$ |
| B             | 1,60 | $\pm 0,57$ |
| C             | 2,52 | $\pm 0,53$ |
| D             | 4,54 | $\pm 1,47$ |

**Tab. 10.** Mittelwerte und Standardabweichung der Mastzellen und der Mastzellsubtypen in den vier Mastzellgruppen A, B, C und D in  $0,159\text{mm}^2$ . Abk.: MC: Mastzellen; m: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Die Mittelwerte der Mastzellsubtypen zeigen bei Anstieg der Mastzellzahl deutlich eine Verlagerung der Mastzellform zugunsten der fascikulären Mastzellen. Der Anteil der fascikulären Mastzellen ist in der Gruppe D deutlich erhöht. Hier liegt der Mittelwert der globoiden Mastzellen bei 2,93 und der Mittelwert der fascikulären Mastzellen bei 4,54. Die Standardabweichungen der Gruppen B und C zeigen sich in der Tabelle 10 insgesamt homogen. Des weiteren sind diese Standardabweichungen geringer als in Gruppe D.

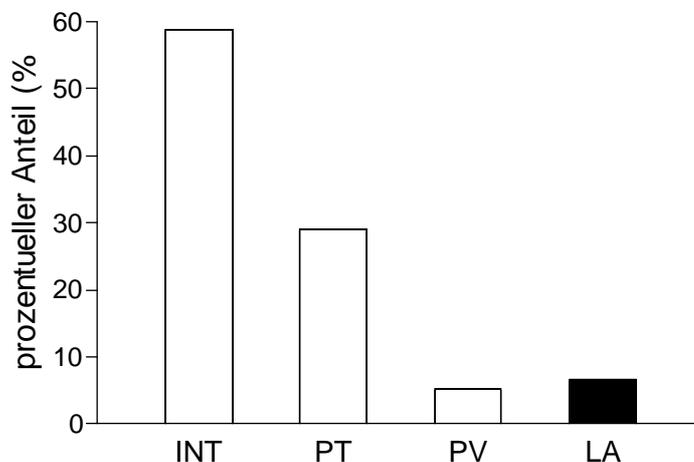
### 3.1.2 Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den einzelnen Häufigkeitsgruppen

Gruppe A:  $MC < 2 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert weniger als zwei Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$ )



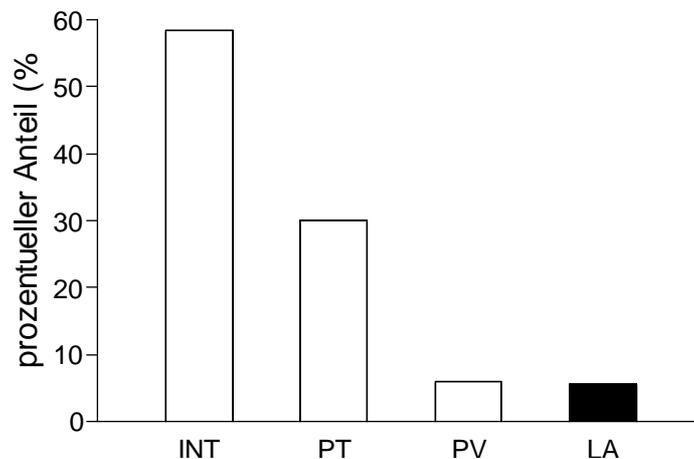
**Abb. 1.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe A. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

Gruppe B:  $2 = MC < 4 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert gleich oder mehr als zwei und weniger als vier Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$ )



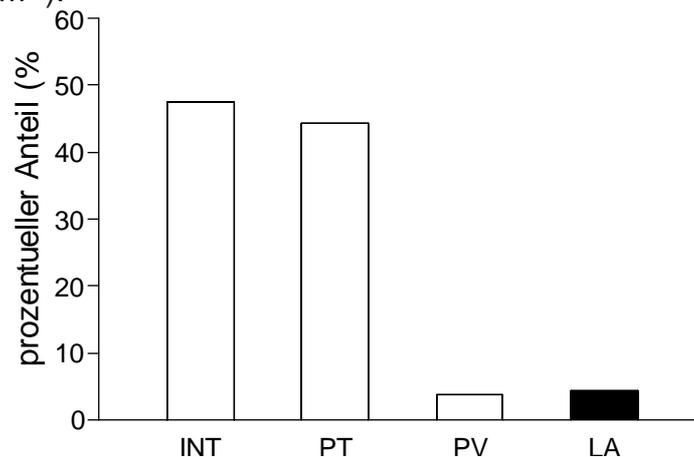
**Abb. 2.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe B. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

Gruppe C:  $4 \leq MC < 6 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert gleich oder mehr als vier und weniger als sechs Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$ )



**Abb. 3.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe C. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

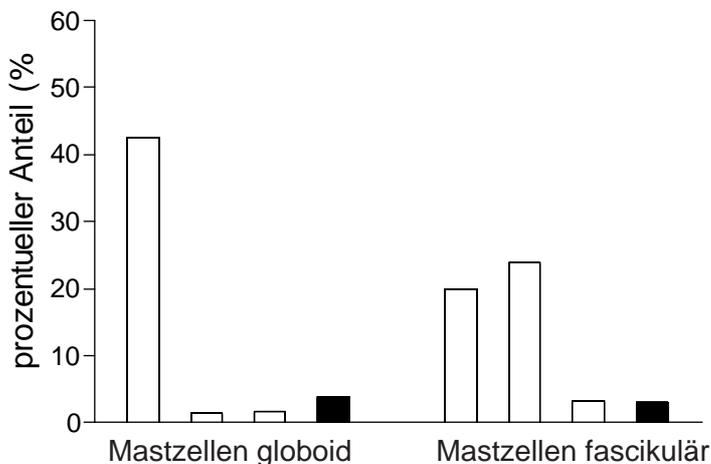
Gruppe D:  $6 \leq MC > 6 / 0,159\text{mm}^2$  (Mastzellmittelwert gleich oder mehr als sechs Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$ ).



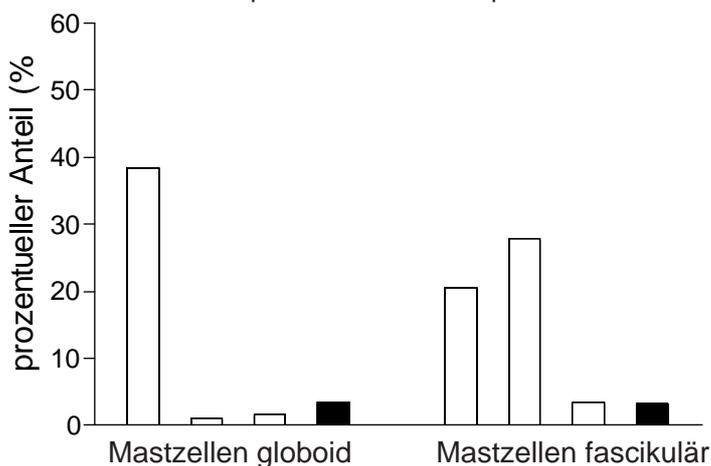
**Abb. 4.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Häufigkeitsgruppe D. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

Der prozentuale Anteil aller Mastzellen der vier Mastzellgruppen in den einzelnen Hodenkompartimenten zeigt bei Anstieg der Mastzellzahl einen starken Shift aus dem interstitiellen in den peritubulären und intramembranösen Raum. Bei Anstieg der Mastzellzahl zeigt sich zwischen Gruppe A und D eine Abnahme der Mastzellen im interstitiellen Raum (62,49 % in Gruppe A gegenüber 47,75 % in der Gruppe D). Peritubulär ist ein deutlicher Anstieg der Mastzellen (25,5 % in Gruppe A versus 29,1 % und 30,1 % in Gruppe B und C, sowie 44,34 % in der Gruppe D) zu verzeichnen. Leydigzellassozierte Mastzellen zeigen eine geringe Abnahme (6,98 % in der Gruppe A versus 4,4 % in der Gruppe D).

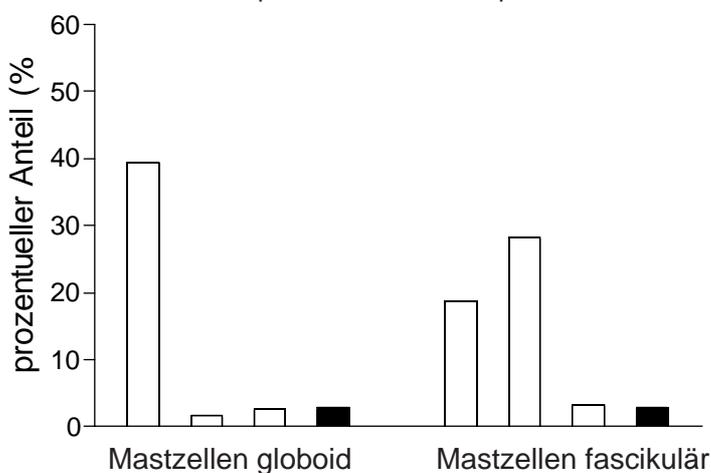
### 3.1.3 Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in den einzelnen Häufigkeitsgruppen



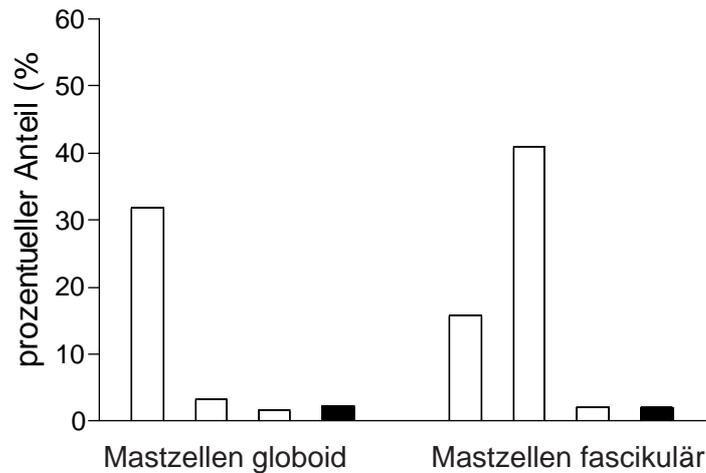
**Abb. 5.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe A. Die Schraffierung der Balken entspricht der der einzelnen Kompartimente wie in Kap. 3.1.2.



**Abb. 6.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe B. Die Schraffierung der Balken entspricht der der einzelnen Kompartimente wie in Kap. 3.1.2.



**Abb. 7.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe C. Die Schraffierung der Balken entspricht der der einzelnen Kompartimente wie in Kap. 3.1.2.



**Abb. 8.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Häufigkeitsgruppe D. Die Schraffierung der Balken entspricht der der einzelnen Kompartimente wie in Kap. 3.1.2.

Der prozentuale Anteil der globoiden und fascikulären Mastzellsubtypen der vier Mastzellgruppen zeigt in den vier Hodenkompartimenten, bei Anstieg der Mastzellzahl im Hodengewebe, einen Shift aus dem Interstitium in den peritubulären Raum und eine deutliche Verlagerung der Mastzellsubtypen zugunsten der fascikulären Form. Im Interstitium sind globoide Mastzellen der am stärksten vertretene Mastzellsubtyp. Die globoiden Mastzellen nehmen an Zahl ab (von 42,58 % in der Gruppe A gegenüber 31,76 % in der Gruppe D). Peritubulär zeigen die globoiden Mastzellen einen leichten Anstieg (1,53 % in Gruppe A auf 3,3 % in der Gruppe D). Im Interstitium ist nur eine geringe Abnahme der fascikulären Mastzellen (19,91 % in der Gruppe A gegenüber 15,8 % in der Gruppe D) zu beobachten. Im peritubulären Raum zeigt sich beim Anstieg der Mastzellzahl die stärkste Zunahme bei den fascikulären Mastzellen (23,97 % in Gruppe A gegenüber 27,95 % und 28,17 % in der Gruppe B und C, sowie 41,04 % in der Gruppe D). Leydigzellosoziiert und perivascular ist eine geringe Abnahme der fascikulären Mastzellen zu beobachten (3,22 % / 3,15 % in Gruppe A gegenüber 2,13 % / 2,1 % in der Gruppe D).

### 3.2 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Kontrollgruppe

#### 3.2.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Kontrollgruppe

Die Tabelle 11 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen der Kontrollgruppe (n=9) in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup>.

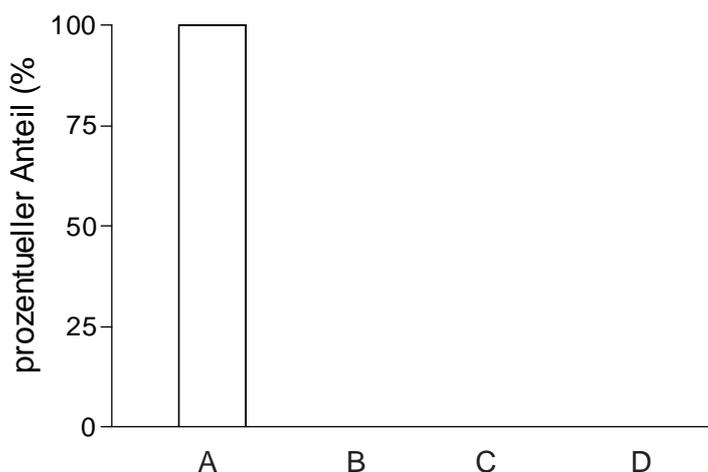
Es finden sich im Mittel 0,94 Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup>. Der Anteil der globoiden Mastzellen überwiegt.

|               | m     | SD    |
|---------------|-------|-------|
| MC insgesamt  | 0,944 | ±0,3  |
| MC globoid    | 0,49  | ±0,27 |
| MC faszikulär | 0,46  | ±0,32 |

**Tab. 11.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Kontrollgruppe pro 0,159 mm<sup>2</sup>, m=Mittelwert, SD= Standardabweichung.

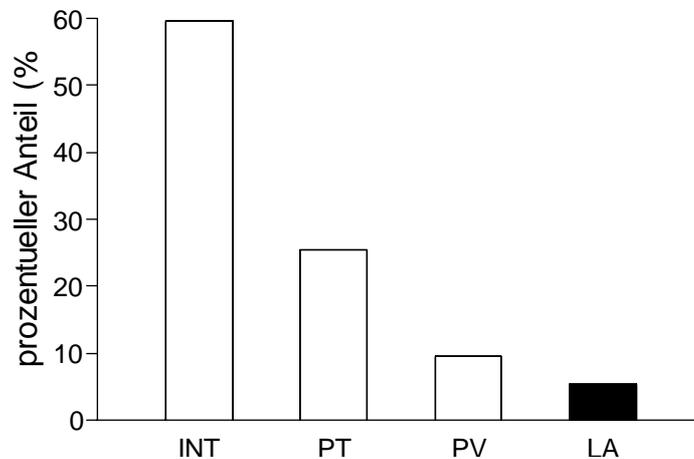
### 3.2.2 Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Kontrollgruppe in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D

In der Kontrollgruppe sind in allen Blickfeldern weniger als 2 Mastzellen gefunden worden. Somit können alle Präparate der Mastzellgruppe A zugeordnet werden.



**Abb. 9.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Kontrollgruppe (n=9) in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

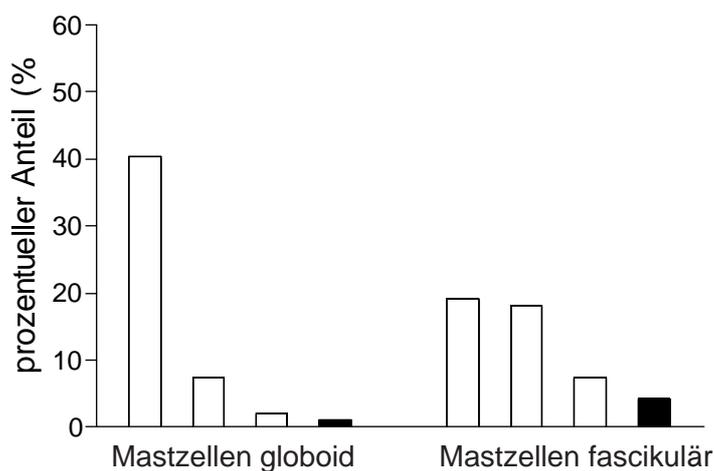
### 3.2.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente in der Kontrollgruppe.



**Abb. 10.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Kontrollgruppe. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Kontrollgruppe (n=9) befinden sich 59,58 % der Mastzellen im Interstitium, 25,53 % peritubulär, 9,58 % perivasculär und 5,32 % leydigzellassoziert.

### 3.2.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente in der Kontrollgruppe



**Abb. 11.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Kontrollgruppe. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Die Verteilung der Mastzellsubtypen stellt sich wie folgt dar: im Interstitium sind mit 40,42 % überwiegend globoide Mastzellen im Präparat vorzufinden. Nur 7,45 % der globoiden Mastzellen befinden sich peritubulär. 19,15 % der fascikulären Mastzellen

sind im Interstitium und 18,08 % im peritubulären und intramembranösen Raum zu finden. Fascikuläre Mastzellen sind häufiger im Interstitium zu verzeichnen. Die Verteilung der Mastzellen in der Kontrollgruppe zeigt, daß sich der überwiegende Anteil der Mastzellen (globoid wie fascikulär) im Interstitium befindet. Die Affinität der fascikulären Mastzellen zu peritubulären Raum ist zu erkennen. 7,45 % der fascikulären Mastzellen sind perivascular.

### 3.3 Mittelwerte, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartiment - zuordnung der Mastzellen bei Verschluss Syndrom ohne Entzündung

#### 3.3.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen und ihrer Subtypen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne Entzündung

Die Tabelle 12 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne Entzündung (n=20). In dieser Gruppe ist der Anteil der fascikulären Mastzellen insgesamt geringgradig höher als die globoiden Zellen.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 2,27 | ±1,32 |
| MC globoid    | 0,94 | ±1,41 |
| MC fascikulär | 1,33 | ±1,24 |

Tab. 12. Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.3.2 Häufigkeitsverteilung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D

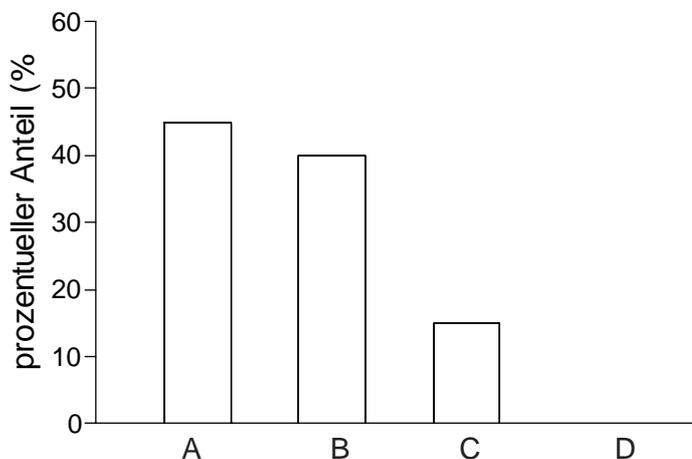


Abb. 12. Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

In 45 % der Präparate finden sich weniger als 2 Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup>, in 40 % sind 2 = Mastzellen < 4, in 15 % mit 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup>. Es wurden in keinem Präparat sechs oder mehr als sechs Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup> gefunden.

| Gruppe A | Gruppe B | Gruppe C | Gruppe D |
|----------|----------|----------|----------|
| n=9      | n=8      | n=3      | n=0      |

Tab. 13. Hodenanzahl pro Mastzellgruppe Verschluss Syndrom

### 3.3.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Verschluss Syndrom

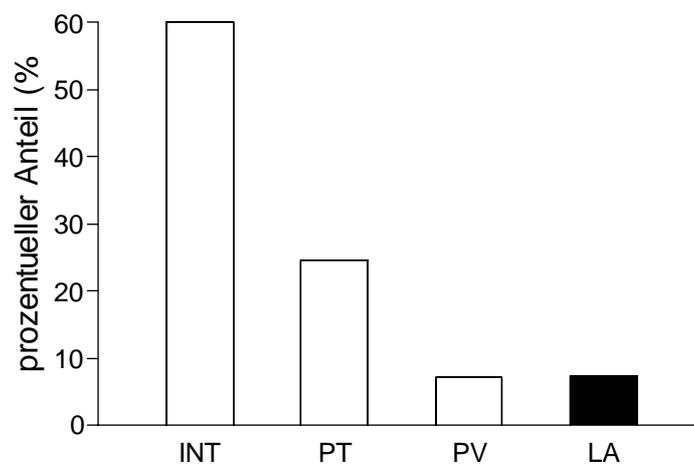
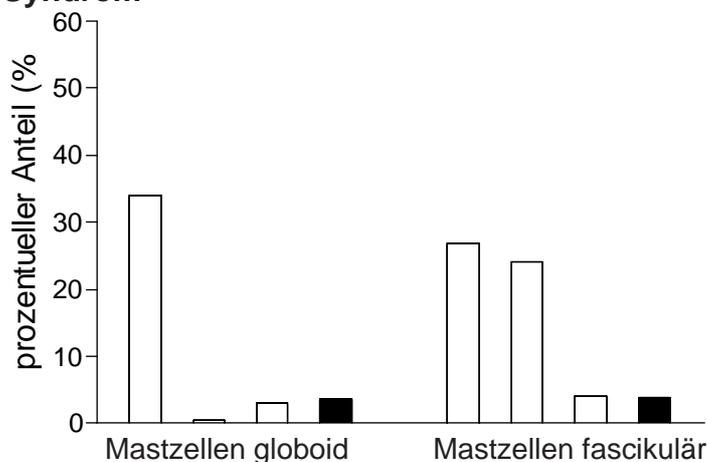


Abb. 13. Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom findet man mit 60,96 % den grössten Anteil der Mastzellen im Interstitium, 24,57 % peritubulär, 7,08 % perivasculär und 7,4 % leydigzellassoziert.

### 3.3.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Verschluss Syndrom



**Abb. 14.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Die Verteilung der Mastzellsubtypen stellt sich wie folgt dar: im Interstitium sind mit 34,09 % überwiegend globoide Mastzellen vorzufinden. Sie stellen auch in dieser Gruppe den Mastzellsubtyp dar, der am häufigsten vorkommt. Nur 0,48 % der globoiden Mastzellen befinden sich im peritubulären Raum. Fascikuläre Mastzellen sind im Interstitium und im perimembranösen Raum nahezu gleich verteilt (26,87 % versus 24,08 %), wobei die fascikulären Mastzellen im Interstitium, wie auch in der Kontrollgruppe, überwiegen. Wenn man die Verteilung der Subtypen vergleicht, erkennt man auch hier die Affinität der fascikulären Mastzellen zum peritubulärem Raum. Es findet sich eine gleichmässige Verteilung der Subtypen perivascular und leydigzellassoziiert.

### 3.4 Mittelwerte, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung

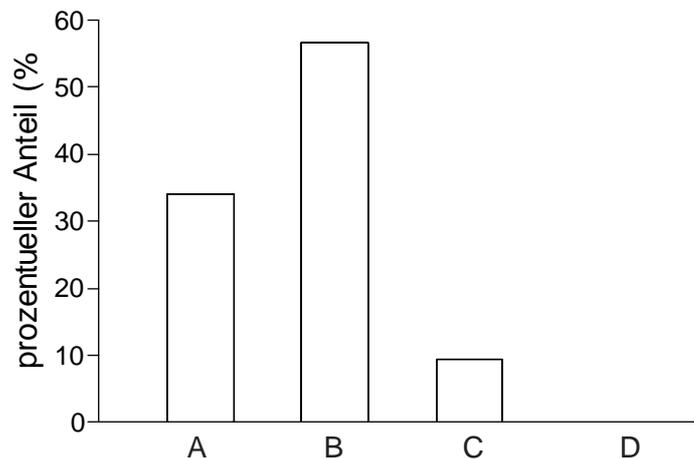
#### 3.4.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen und ihrer Subtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung

Die Tabelle 14 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ (n=53). Hier liegt der fascikuläre Anteil geringgradig höher.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 2,53 | ±1,06 |
| MC globoid    | 1,17 | ±0,89 |
| MC fascikulär | 1,36 | ±1,14 |

**Tab. 14.** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ in 0,159 mm<sup>2</sup>, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

### 3.4.2 Häufigkeitsverteilung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D



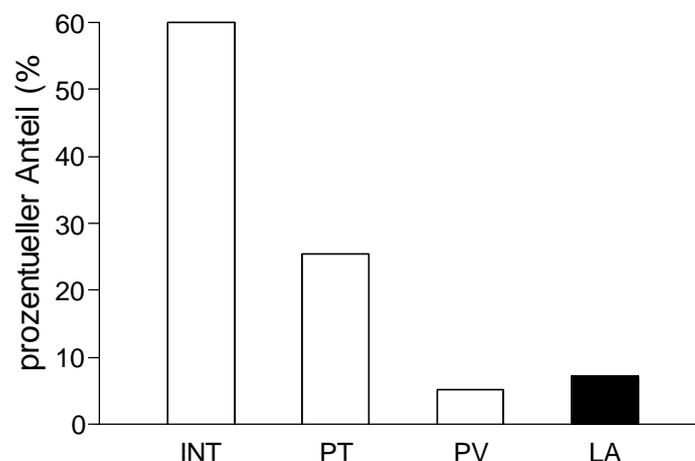
**Abb. 15.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

In 33,96 % der Präparate findet man weniger als 2 Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup>, 56,60 % sind mit 2 = Mastzellen < 4, 9,43 % mit 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup>. Es wurden in keinem Präparat gleich oder mehr als 6 Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup> gefunden.

| Gruppe A | Gruppe B | Gruppe C | Gruppe D |
|----------|----------|----------|----------|
| n=18     | n=30     | n=5      | n=0      |

**Tab. 15.** Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ.

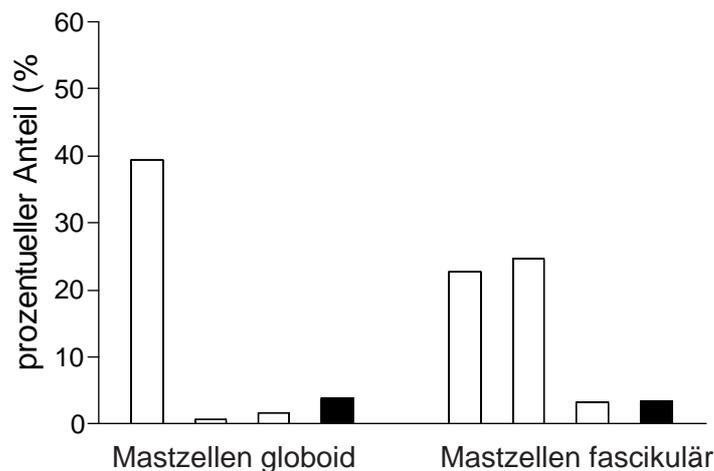
### 3.4.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ



**Abb. 16.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ findet man 62,22 % der Mastzellen im Interstitium, 25,38 % peritubulär, 5,17 % perivascular und 7,23 % leydigzellassoziiert. In dieser Diagnosegruppe fällt die hohe Anzahl der Mastzellen im Interstitium auf.

### 3.4.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ



**Abb. 17.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Im Interstitium befinden sich 39,49 % globoide Mastzellen. Sie stellen in dieser Gruppe die häufigste Mastzellform dar. 0,67 % der globoiden Mastzellen befinden sich peritubulär. Fascikuläre Mastzellen sind im Interstitium zu 22,73% und im peritubulären Raum zu 24,71 % vertreten. In dieser Gruppe sind weniger fascikuläre Mastzellen im Interstitium als im peritubulären Raum, verglichen mit der Kontrollgruppe und der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom, zu verzeichnen.

## 3.5 Mittelwerte, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündung

### 3.5.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen und ihrer Subtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündung

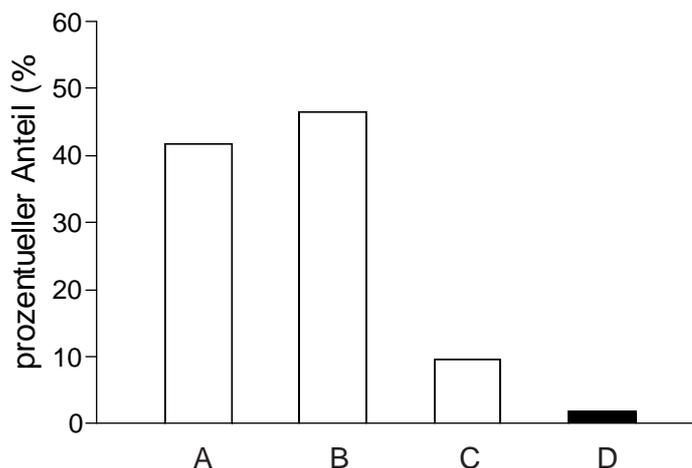
Die Tabelle 16 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> der Diagnosegruppe Mixed

Atrophy vom erworbenen Typ (n=101). In dieser Gruppe ist der Anteil der fascikulären Mastzellen geringfügig höher.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 2,49 | ±1,24 |
| MC globoid    | 1,11 | ±0,92 |
| MC fascikulär | 1,39 | ±1,52 |

**Tab. 16.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

### 3.5.2 Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D



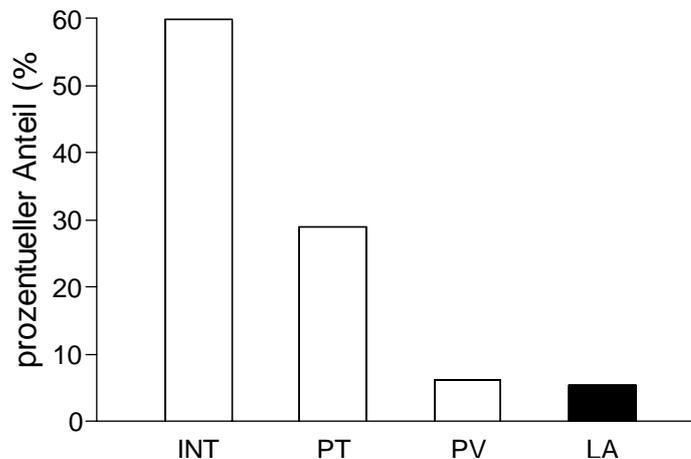
**Abb. 18.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

In 41,74 % der Präparate findet man weniger als 2 Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup>, 46,60 % sind mit 2 = Mastzellen < 4 pro 0,159 mm<sup>2</sup>, 9,70 % mit 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup> und 1,94 % mit 6 = MC > 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup>. Hier finden sich die meisten Präparate in der Gruppe A und B wieder.

| Gruppe A | Gruppe B | Gruppe C | Gruppe D |
|----------|----------|----------|----------|
| n=43     | n=46     | n=10     | n=2      |

**Tab. 17.** Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ

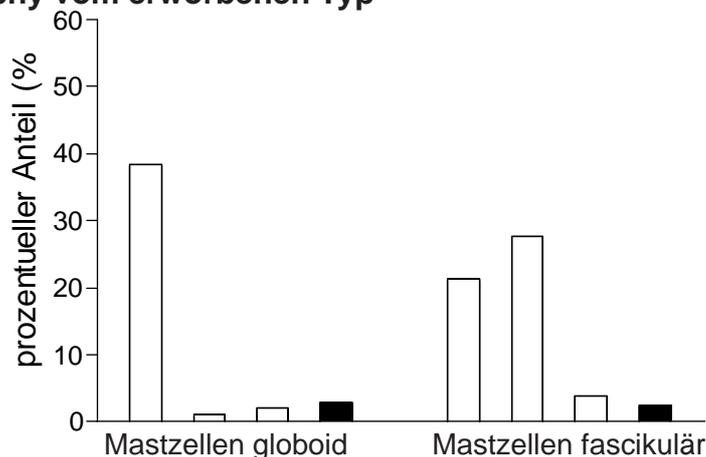
### 3.5.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ



**Abb. 19.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ stellen auch die globoiden Mastzellen mit 59,84 % den größten Anteil der Mastzellen dar. 28,85 % sind peritubulär, 6,06 % perivaskulär und 5,26 % leydigzellassoziert.

### 3.5.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ



**Abb. 20.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Im Interstitium befinden sich 38,45 % globoide und 21,39 % fascikuläre Mastzellen. Es befinden sich 1,12 % globoide und 27,73 % fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum. Auch in dieser Gruppe finden sich mehr fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum als im Interstitium. Es findet sich eine relativ gleichmässige

Verteilung der Mastzellsubtypen im perivaskulären und leydigzellassozierten Raum.

**3.6 Mittelwerte, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung**

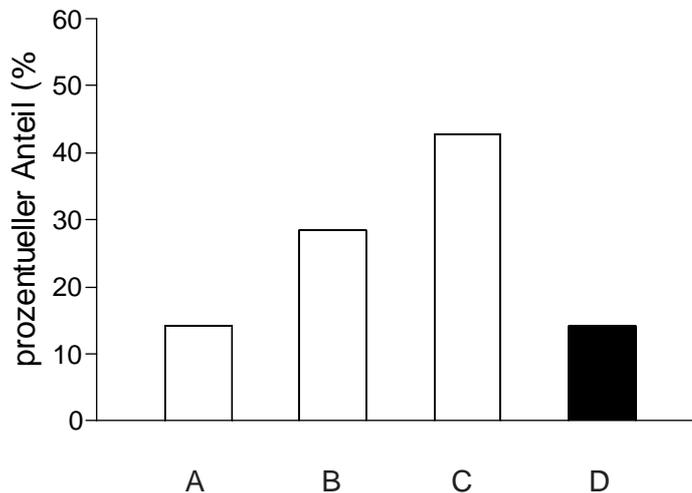
**3.6.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen und ihrer Subtypen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung**

Die Tabelle 18 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom (n=7). In dieser Gruppe ist der Anteil der fascikulären Mastzellen deutlich höher.

|               | m    | SD     |
|---------------|------|--------|
| MC insgesamt  | 3,96 | ±1,84  |
| MC globoid    | 1,59 | ±1,00  |
| MC fascikulär | 2,37 | ±2,012 |

**Tab. 18.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

**3.6.2 Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D**



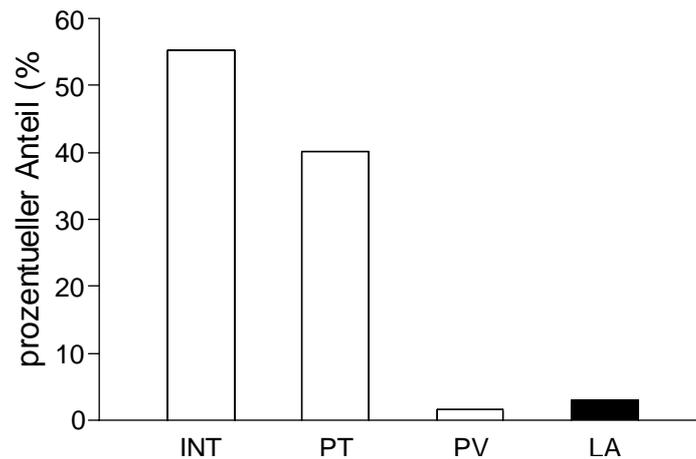
**Abb. 21.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

| Gruppe A | Gruppe B | Gruppe C | Gruppe D |
|----------|----------|----------|----------|
| n=1      | n=2      | n=3      | n=1      |

**Tab. 19.** Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom

In 14,28 % der Präparate findet man weniger als 2 Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup>, 28,57 % sind mit 2 = Mastzellen < 4, 42,85 % mit 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup> und 14,28 % mit 6 = MC >6 pro 0,159mm<sup>2</sup>. Es fällt eine Verlagerung der Mastzellen in die letzten beiden Gruppen auf. 57,13 % der Präparate fallen in die Gruppen C und D.

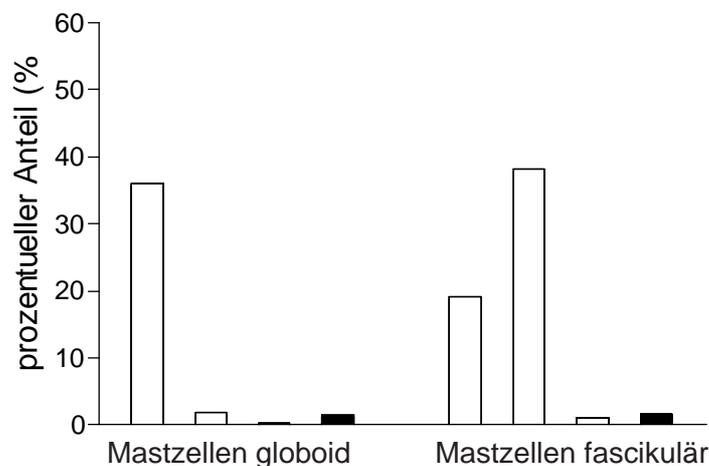
### 3.6.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Sertoli-cell-only Syndrom



**Abb. 22.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom stellen auch die globoiden Mastzellen mit 55,28 % den größten Anteil der Mastzellen dar. 40,1 % der Mastzellen sind peritubulär, 1,55 % perivaskulär und 3,08 % leydigzellassoziert.

### 3.6.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Sertoli-Cell-Only Syndrom



**Abb. 23.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Im Interstitium befinden sich 36,06 % globoide und 19,22 % fascikuläre Mastzellen. Es befinden sich 1,82 % globoide und 38,28 % fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum. Es sind mehr fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum als globoide oder fascikuläre Mastzellen im Interstitium zu verzeichnen. Es findet sich eine relativ gleichmässige Verteilung der Mastzellsubtypen im perivasculären und leydigzellassozierten Raum.

### 3.7 Mittelwerte, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei subakuter / chronischer Orchitis

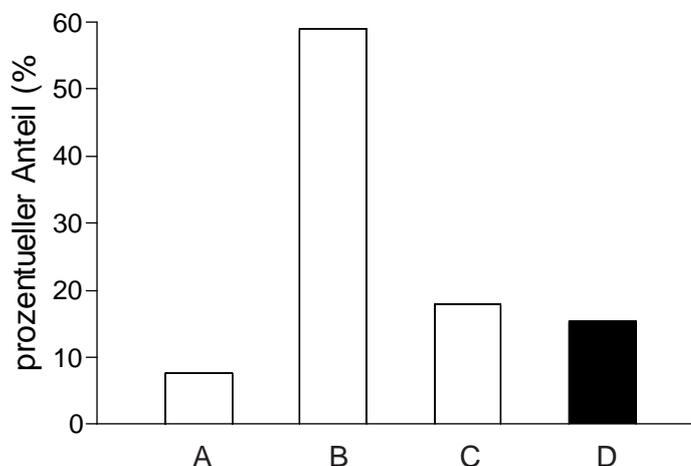
#### 3.7.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen und ihrer Subtypen in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis

Die Tabelle 19 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis (n=39). In dieser Gruppe ist der Anteil der fascikulären Mastzellen geringgradig höher.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 3,86 | ±1,81 |
| MC globoid    | 1,88 | ±1,40 |
| MC fascikulär | 2,01 | ±1,92 |

**Tab. 20.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.7.2 Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D



**Abb. 24.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

In 7,69 % der Präparate finden sich weniger als 2 Mastzellen in  $0,159 \text{ mm}^2$ , 58,97 % der Präparate sind mit 2 = Mastzellen  $< 4$  pro  $0,159 \text{ mm}^2$ , 17,94 % mit 4 = Mastzellen  $< 6$  pro  $0,159 \text{ mm}^2$  und 15,38 % mit 6 = MC  $> 6 / 0,159 \text{ mm}^2$ . Es findet ein geringer Shift in die Gruppen mit höheren Mastzellzahlen statt.

| Gruppe A | Gruppe B | Gruppe C | Gruppe D |
|----------|----------|----------|----------|
| n=3      | n=23     | n=7      | n=6      |

Tab. 21. Hodenanzahl pro Mastzellgruppe der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis.

### 3.7.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei subakuter / chronischer Orchitis

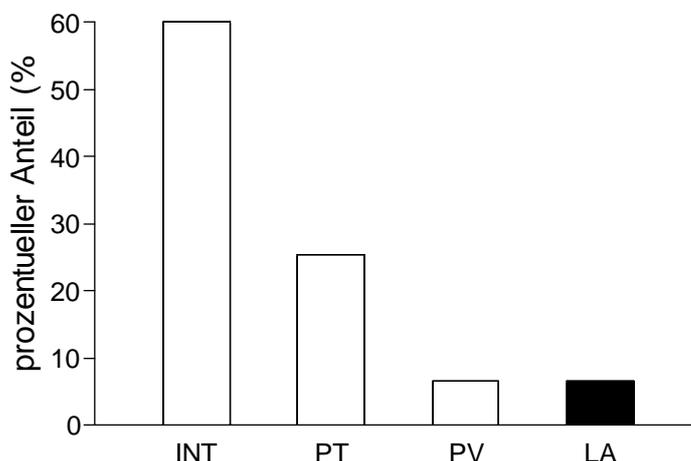
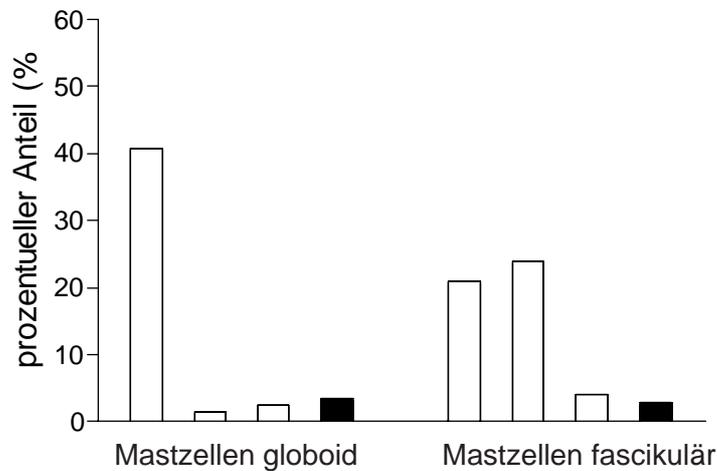


Abb. 25. Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis stellen auch die interstitiellen Mastzellen mit 61,71 % den größten Anteil der Mastzellen dar. Peritubulär sind 25,36 %, perivaskulär 6,45 % und leydigzellassoziert 6,48 %.

### 3.7.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei subakuter / chronischer Orchitis

Im Interstitium befinden sich 40,85 % globoide und 20,86 % fascikuläre Mastzellen. Es befinden sich 1,49 % globoide und 23,87 % fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum. Auch in dieser Gruppe finden sich mehr fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum als im Interstitium.



**Abb. 26.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe subakute / chronische Orchitis. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

### 3.8 Übersicht über die Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei definiertem Entzündungsmuster

Im Folgenden soll die Zuordnung und die Verteilung der Mastzellen in die Hodenkompartimente der Präparate mit Entzündung untersucht werden. Es werden die Verteilungsmuster der Mastzellen in den einzelnen Entzündungsgruppen untersucht.

#### 3.8.1 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären Rundzellinfiltraten

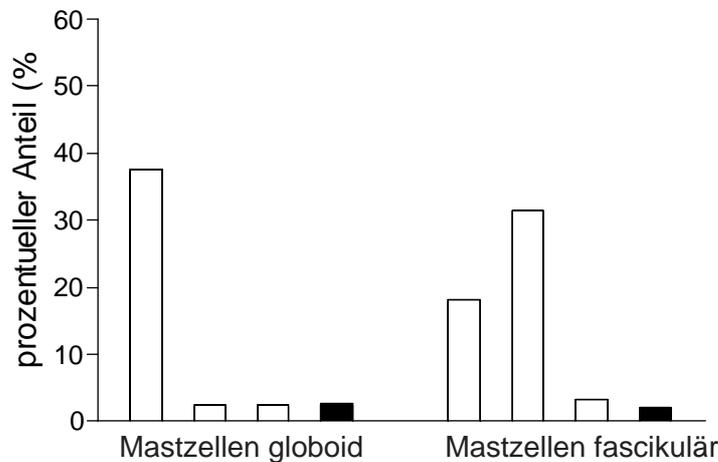
##### 3.8.1.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären Rundzellinfiltraten

Die Gruppe umfasst 75 Hoden (n=75).

|              | m    | SD    |
|--------------|------|-------|
| MC insgesamt | 4,17 | ±2,24 |

**Tab. 22.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären Rundzellinfiltraten, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

### 3.8.1.2 Verteilung der Mastzellen in die einzelnen Hodenkompartimente bei peritubulären Rundzellinfiltraten



**Abb. 27.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit peritubulären Rundzellinfiltraten. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Es zeigt sich deutlich, dass eine hohe Anzahl der Mastzellen im Interstitium (37,30 % der globoiden und 17,99 % der fascikulären Mastzellen) liegt, aber auch eine sehr hohe Anzahl der fascikulären Mastzellen (31,46 %) peritubulär zu verzeichnen ist. Die Verteilung der Mastzellen in den weiteren Kompartimenten ist relativ gleichmässig.

### 3.8.2 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit perivascularären Rundzellinfiltraten

#### 3.8.2.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit perivascularären Rundzellinfiltraten

Die Anzahl der Präparate umfasst 28 Hoden (n=28). Man erkennt eine leichte Erhöhung des Mittelwertes der Mastzellen im Rahmen eines perivascularären Infiltrates, der jedoch deutlich niedriger liegt als die Mittelwerte bei peritubulären und peritubulären/perivascularären Infiltraten.

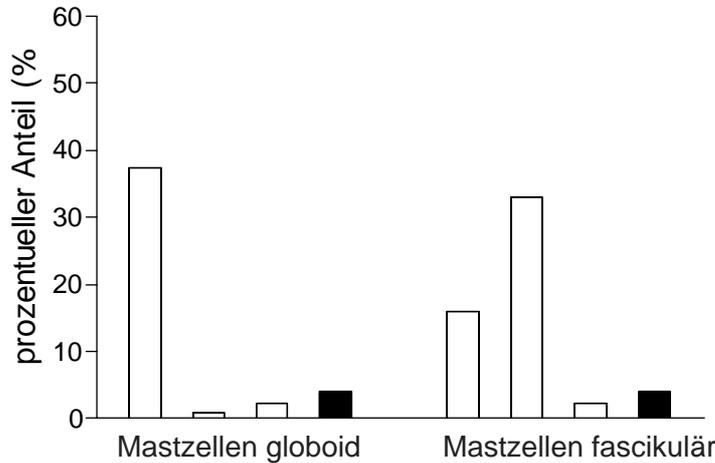
|              | m    | SD    |
|--------------|------|-------|
| MC insgesamt | 2,92 | ±1,35 |

**Tab. 23.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit perivascularären Rundzellinfiltraten, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.8.2.2 Verteilung der Mastzellen in die einzelnen Hodenkompartimente bei perivascularären Rundzellinfiltraten

Im Interstitium liegen 37,38 % der globoiden und 15,91 % der fascikulären

Mastzellen. Peritubulär liegen 33,1 % der fascikulären und 1,0 % der globoiden Mastzellen. Die Verteilung der Mastzellen in den weiteren Kompartimenten ist relativ gleichmässig. Es liegt ein starker Shift der fascikulären Mastzellen in den peritubulären Raum vor.



**Abb. 28.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit perivaskulären Rundzellinfiltraten. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

### 3.8.3 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären und perivaskulären Rundzellinfiltraten

#### 3.8.3.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären und perivaskulären Rundzellinfiltraten

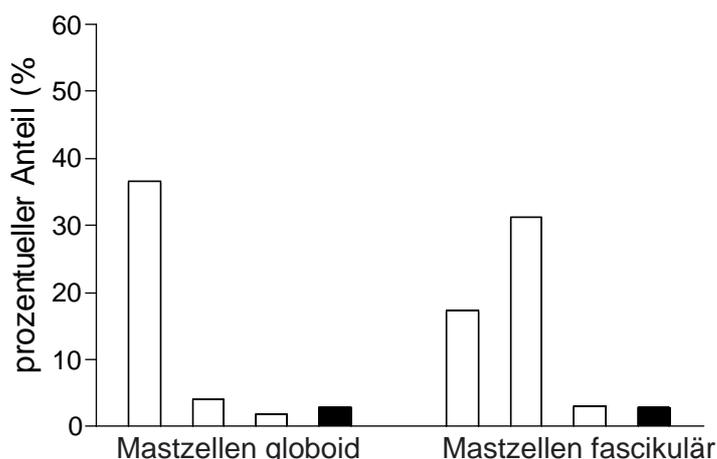
Die Gruppe umfasst 40 Hoden (n=40). Der Mittelwert ist hoch, verglichen mit der Kontrollgruppe.

|              | m   | SD    |
|--------------|-----|-------|
| MC insgesamt | 4,3 | ±2,68 |

**Tab. 24.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit peritubulären/perivaskulären Rundzellinfiltraten, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.8.3.2 Verteilung der Mastzellen in die einzelnen Hodenkompartimente bei peritubulären und perivaskulären Rundzellinfiltraten

36,66 % der globoiden und 17,3 % der fascikulären Mastzellen sind im Interstitium zu finden. 31,18 % der fascikulären Mastzellen liegen peritubulär.



**Abb. 29.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit peritubulären und perivascularären Rundzellinfiltraten. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

### 3.8.4 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit interstitiellen Rundzellinfiltraten

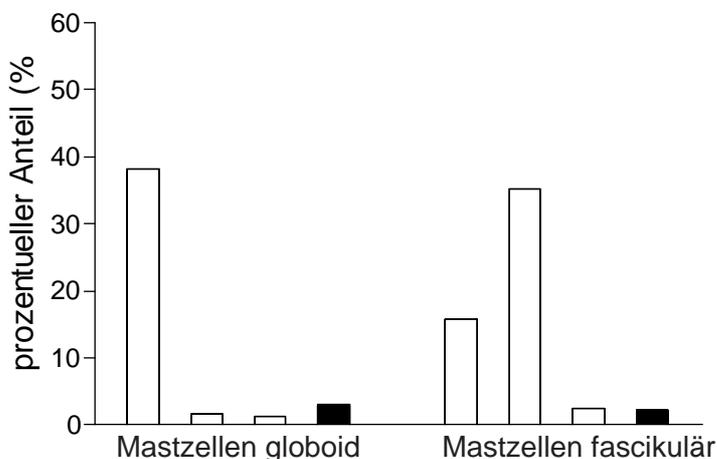
#### 3.8.4.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit interstitiellen Rundzellinfiltraten

Die Gruppe umfasst 68 Hoden (n=68). Man erkennt auch hier eine Erhöhung des Mittelwertes der Mastzellanzahl im Vergleich zur Kontrollgruppe.

|              | m    | SD    |
|--------------|------|-------|
| MC insgesamt | 3,72 | ±1,96 |

**Tab. 25.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Entzündungsgruppe mit interstitiellen Rundzellinfiltraten, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.8.4.2 Verteilung der Mastzellen in die einzelnen Hodenkompartimente bei interstitiellen Rundzellinfiltraten



**Abb. 30.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Entzündungsgruppe mit interstitiellen Rundzellinfiltraten. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap.3.1.2.

38,25 % der globoiden und 15,8 % der fascikulären Mastzellen sind im Interstitium zu finden. 35,19 % der fascikulären und 1,62 % der globoiden Mastzellen liegen peritubulär. 3,06 % der globoiden Mastzellen liegen leydigzellassoziert. Auch hier ist eine deutliche Vermehrung der fascikulären Mastzellen im peritubulären und intramembranösen Raum zu verzeichnen.

### 3.9 Häufigkeit, Art, und Verteilung der Mastzellen in den Präparaten mit und ohne Entzündungsreaktion

Im folgenden werden die Mittelwerte und die Topographie der Mastzellen in den zusammengefassten Gruppen präsentiert.

#### 3.9.1 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen aller Hodenpräparate mit Entzündung

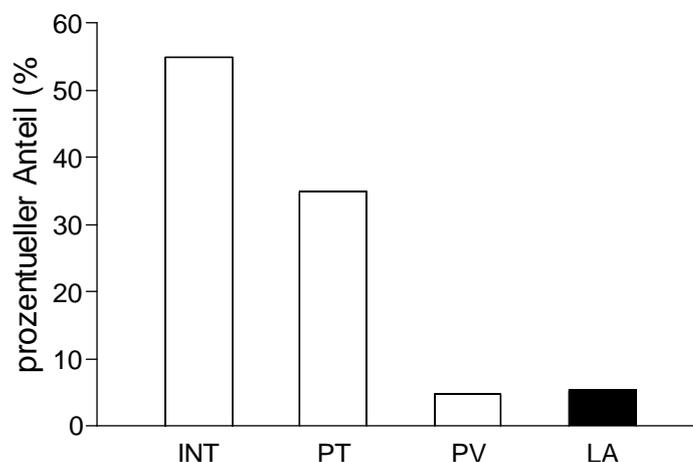
##### 3.9.1.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen aller Hodenpräparate mit Entzündung

Die Gruppe umfasst 215 Hoden (n=215). Hier werden alle vier oben aufgeführten Entzündungsgruppen berücksichtigt. Der Mittelwert ist, verglichen mit den Hodenpräparaten ohne Entzündung und der Kontrollgruppe stark erhöht.

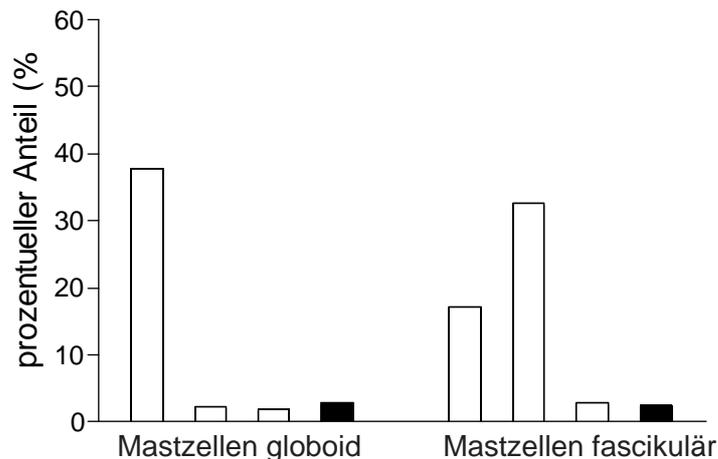
|              | m    | SD    |
|--------------|------|-------|
| MC insgesamt | 4,09 | ±2,14 |

**Tab. 26.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Hodenpräparate mit PT,PT/PV und interstitieller Entzündung, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

##### 3.9.1.2 Verteilung der Mastzellen der Hodenpräparate mit Entzündung und ihrer Subtypen in die einzelnen Hodenkompartimente



**Abb. 31.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den Hodenpräparaten mit Entzündung. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.



**Abb. 32.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in den Hodenpräparaten mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Die Verteilung der Mastzellen in den Hodenkompartimenten der Präparate mit Entzündungszeichen zeigt, dass der Hauptanteil der Mastzellen im Interstitium liegt (54,92 %) und von globoider Form (37,72 %) ist. Der Anteil der fascikulären Mastzellen im Interstitium macht 17,21 % der gesamten Mastzellzahl aus. Peritubulär befinden sich 34,83 %, hiervon sind 32,56 % fascikuläre Mastzellen. Perivasculär befinden sich 4,84 % sowie leydigzell-assoziiert 5,41 % aller Mastzellen. Die fascikulären Mastzellen treten überwiegend im peritubulären Raum auf.

### 3.9.2 Mittelwert, Standardabweichung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung

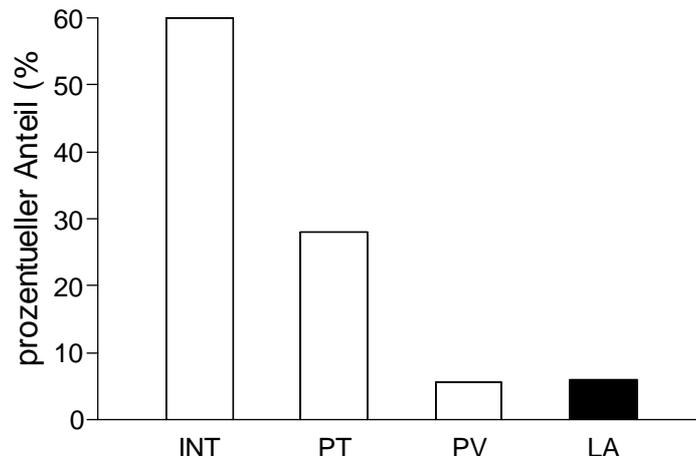
#### 3.9.2.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung

Die Gruppe umfasst 193 Hoden (n=193). Der Mittelwert der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung ist im Vergleich zum Mittelwert der Kontrollgruppe erhöht.

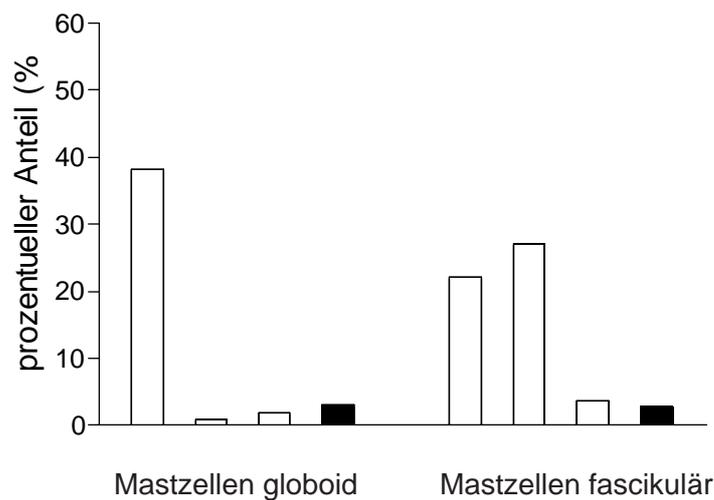
|              | m    | SD    |
|--------------|------|-------|
| MC insgesamt | 2,54 | ±1,24 |

**Tab. 27.** Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung

#### 3.9.2.2 Verteilung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung und ihrer Subtypen in die einzelnen Hodenkompartimente



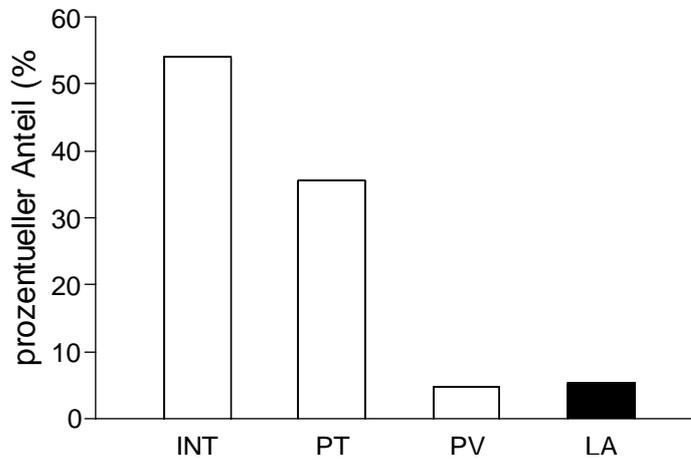
**Abb. 33.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.



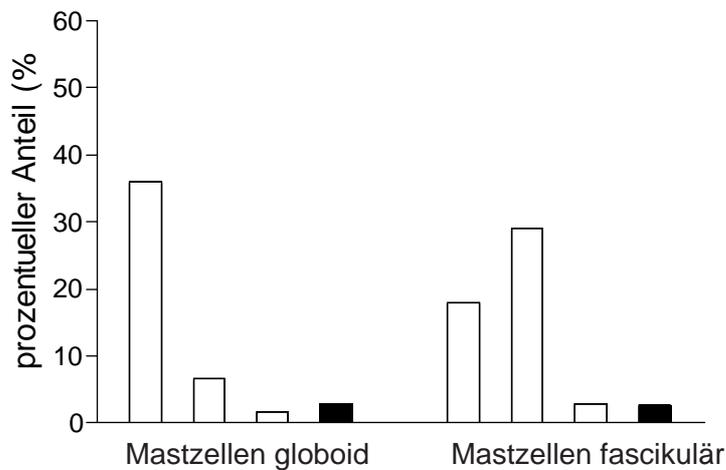
**Abb. 34.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Hodenpräparate ohne Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Die Verteilung der Mastzellen in den Hodenkompartimenten der Präparate ohne Entzündungszeichen zeigt, dass die Mehrheit der Mastzellen im Interstitium liegt (60,33%) und von globoider Form (38,11 %) ist. Die im Interstitium liegenden fascikulären Mastzellen machen 22,15 % aus. Peritubulär befinden sich 28,11 %, davon sind in 27,13 % die fascikulären und in 0,98 % die globoiden Mastzellen. Perivasculär befinden sich 5,55 % und im leydigzellassozierten Raum 6,02 % der Mastzellen. Die fascikulären Mastzellen treten überwiegend peritubulär auf. Im Vergleich zu der Entzündungsgruppe ist jedoch der Anteil der fascikulären Mastzellen im peritubulären Raum kleiner.

### 3.9.3 Verteilung der Mastzellen und ihrer Subtypen in die einzelnen Hodenkompartimente bei allen Patientengruppen



**Abb. 35.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen der Patientengruppe. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.



**Abb. 36.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen der Patientengruppe. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Die Verteilung der Mastzellen in den Hodenkompartimenten der Patientengruppe, (Präparate mit und ohne Entzündungszeichen) zeigt, dass 54,03 % der Mastzellen im Interstitium liegen, hiervon sind 35,94 % von globoider und 18,05 % von fascikulärer Form. 35,68 % der Mastzellen befinden sich peritubulär, hiervon sind 29,01 % fascikuläre Mastzellen. 4,82 % der Mastzellen befinden sich perivasculär und 5,47 % im leydigzellassozierten Raum. Im Vergleich zur Kontrollgruppe findet man vermehrt fascikuläre Mastzellen peritubulär. Betrachtet man die Subtypen, fällt in der Patientengruppe der starke Anteil der fascikulären Mastzellen peritubulär auf. Die Kontrollgruppe

zeigt den grössten Anteil fascikulärer Mastzellen im Interstitium. Dieses Verhältnis kehrt sich in der Patientengruppe um.

### 3.10 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Verschluss-Syndrom mit Entzündung

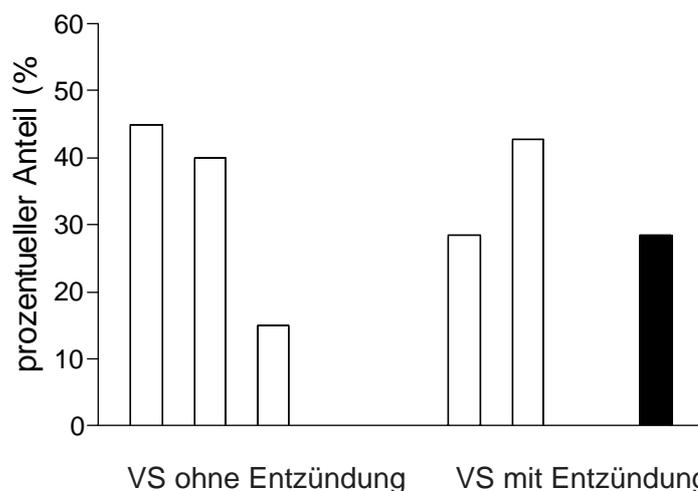
#### 3.10.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung

Die Tabelle 27 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen pro 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär pro 0,159 mm<sup>2</sup> in der Diagnosegruppe des kompletten und inkompletten Verschluss Syndromes mit Entzündung (n gesamt=7, kompletter Verschluss n=5, inkompletter Verschluss n= 2). Der Anteil der fascikulären Mastzellen überwiegt deutlich.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 3,45 | ±2,19 |
| MC globoid    | 1,3  | ±1,1  |
| MC fascikulär | 2,16 | ±2,11 |

**Tab. 28.** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.10.2 Verteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne/ mit Entzündung in den vier Mastzellgruppen A, B, C, D



**Abb. 37.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne/ mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

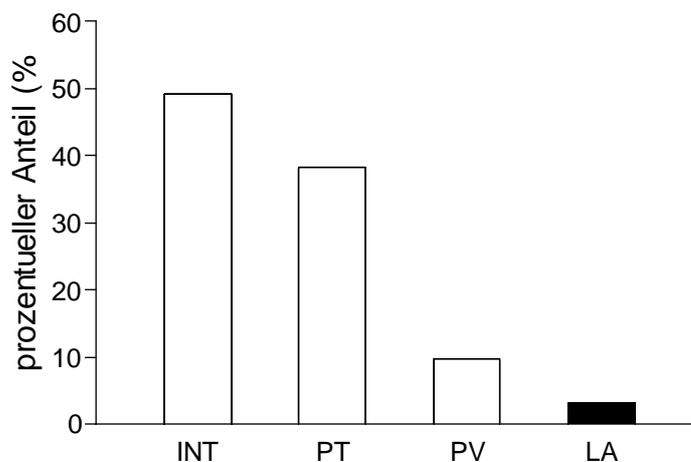
In der Gruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung findet man in 28,57 % der Präparate weniger als 2 Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup>, in 42,85 % mit 2 = Mastzellen < 4 pro

0,159 mm<sup>2</sup>, in 0,0 % mit 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup> und 28,57 % haben Mastzellenzahl 6 = MC > 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup>. Der Vergleich zeigt deutlich die Zunahme der Mastzellen bei Vorhandensein der Zeichen einer Entzündung.

| Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 |
|----------|----------|----------|----------|
| n=2      | n=3      | n=0      | n=2      |

**Tab. 29.** Hodenzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung

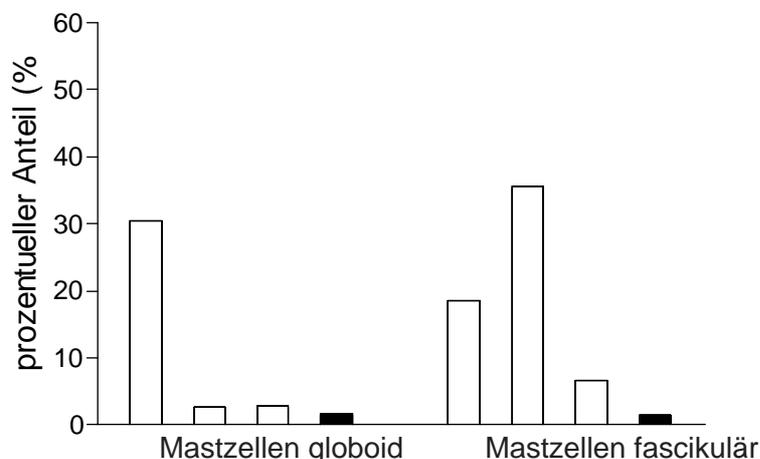
### 3.10.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Verschluss Syndrom mit Entzündung



**Abb. 38.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung findet man 49,08 % Mastzellen im Interstitium, 38,18 % peritubulär, 9,61 % perivasculär und 3,12 % leydigzellassoziert.

### 3.10.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Verschluss Syndrom mit Entzündung



**Abb. 39.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Im Interstitium finden sich 30,52 % der globoiden Mastzellen. 2,62 % der globoiden Mastzellen befinden sich peritubulär. 18,57 % der fascikulären Mastzellen sind im Interstitium und 35,56% peritubulär zu finden. Im Gegensatz zu der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne Entzündung überwiegt der Anteil der fascikulären Mastzellen im peritubulären Raum. Der Anteil der fascikulären Mastzellen im Interstitium ist deutlich reduziert. Das Verhältnis der Mastzellsubtypen hat sich, verglichen mit der Gruppe Verschluss Syndrom ohne Entzündung zugunsten der fascikulären Mastzellen in den peritubulären Raum verschoben.

### 3.11 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung

#### 3.11.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung

Die Tabelle 29 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär pro 0,159 mm<sup>2</sup> in der Diagnosegruppe anlagebedingte Schädigung mit Entzündung (n=67). Auch hier überwiegt der Anteil fascikulärer Mastzellen deutlich.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 3,91 | ±2,54 |
| MC globoid    | 1,72 | ±1,49 |
| MC fascikulär | 2,19 | ±2,49 |

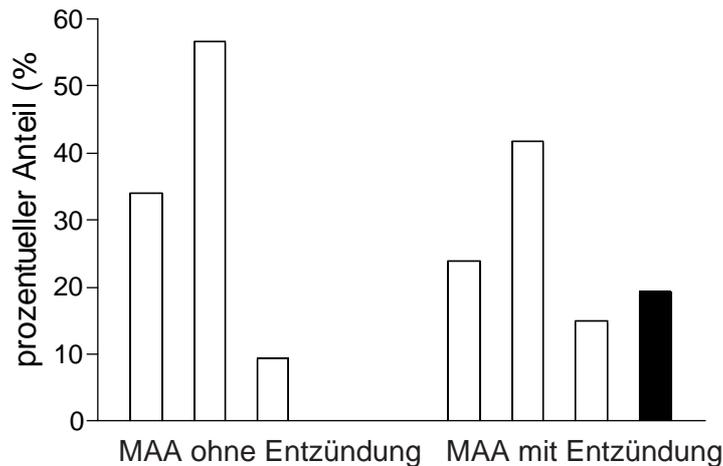
**Tab. 30.** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

#### 3.11.2 Verteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne/ mit Entzündung in den vier Mastzellgruppen A, B, C, D

In der Gruppe mit Entzündung findet man in 23,88 % der Präparate weniger als 2 Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup>, 41,79 % haben 2 = Mastzellen < 4 pro 0,159 mm<sup>2</sup>, 14,92 % 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup> und 19,40 % haben Mastzellen 6 = MC > 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup>.

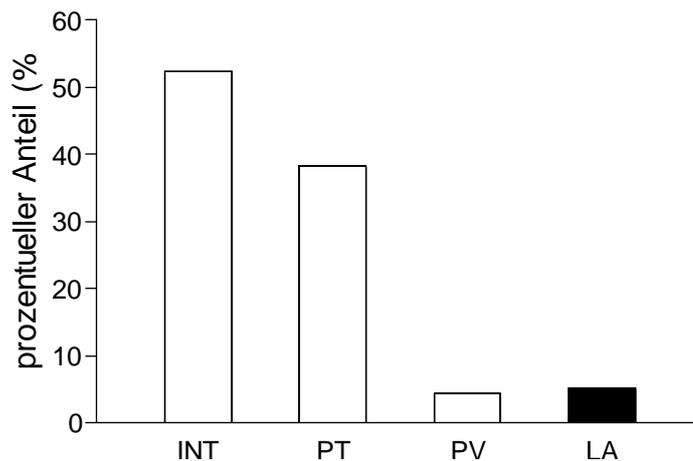
| Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 |
|----------|----------|----------|----------|
| n=16     | n=28     | n=10     | n=13     |

**Tab. 31.** Hodenanzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophie vom angeborenen Typ mit Entzündung.



**Abb. 40.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne/ mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

### 3.11.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung



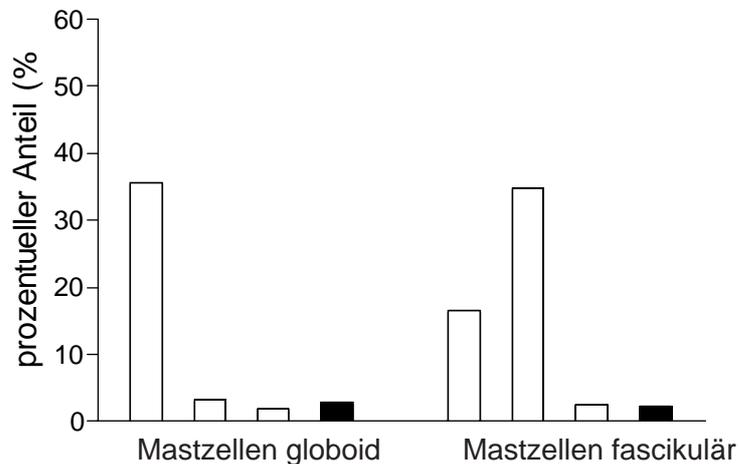
**Abb. 41.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivasculäres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung findet man 52,25 % der Mastzellen im Interstitium, 38,21 % peritubulär, 4,31 % perivasculär und 5,23 % leydigzellassoziert.

### 3.11.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung

35,7 % der globoiden Mastzellen befinden sich interstitiell, 3,35 % peritubulär. 16,55 % der fascikulären Mastzellen sind im Interstitium und 34,35 % peritubulär. Es

befinden sich weitaus mehr Mastzellen im peritubulären Raum, verglichen mit der Gruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung. Der Shift zu den fascikulären Mastzellen in den peritubulären und intramembranösen Raum wird auch hier deutlich.



**Abb. 42.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

### 3.12 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartimentzuordnung der Mastzellen bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung

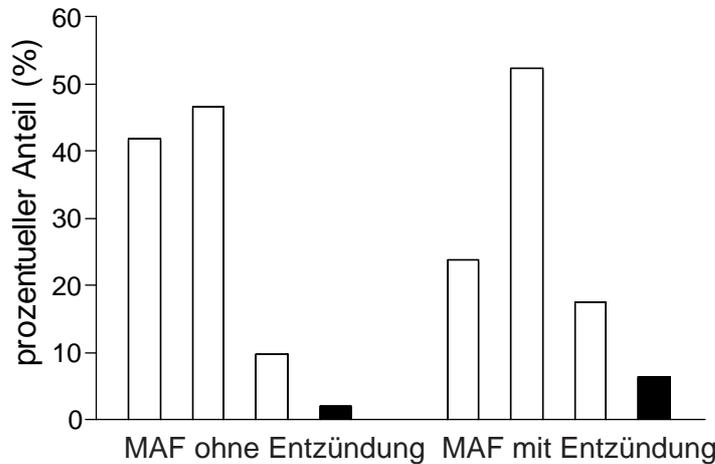
#### 3.12.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung

Die Tabelle 31 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung (n=63). Der Anteil der globoiden Mastzellen überwiegt deutlich.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 2,97 | ±1,5  |
| MC globoid    | 1,39 | ±1,59 |
| MC fascikulär | 1,06 | ±1,59 |

**Tab. 32.** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

### 3.12.2 Verteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne und mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D



**Abb. 43.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppen Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne und mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

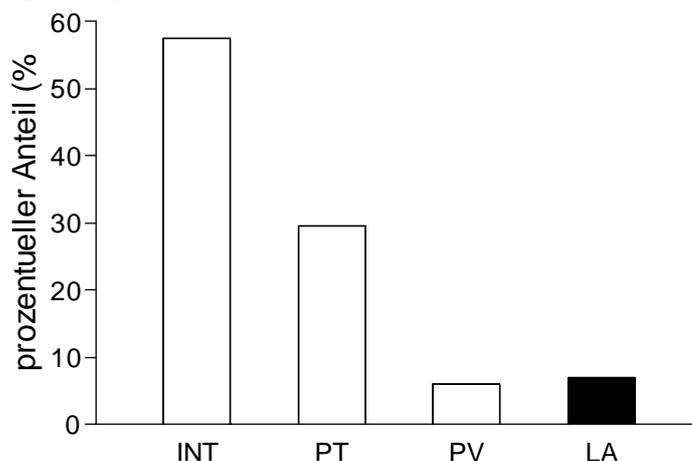
In der Gruppe mit Entzündung findet man in 23,80 % der Präparate weniger als 2 Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup>, in 52,38 % 2 = Mastzellen < 4 pro 0,159 mm<sup>2</sup>, in 17,46 % 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup> und in 6,34 % Mastzellen 6 = MC > 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup>.

| Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 |
|----------|----------|----------|----------|
| n=15     | n=33     | n=11     | n=4      |

**Tab. 33.** Hodenanzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung.

### 3.12.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung.

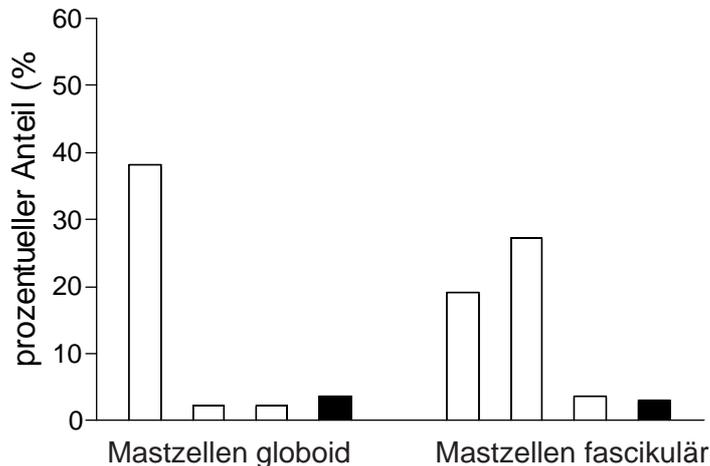
In der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung



**Abb. 44.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

liegen 57,05 % der globoiden Mastzellen im Interstitium, 29,64 % peritubulär, 5,94 % perivascular und 6,92 % leydigzellosoziiert.

### 3.12.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung



**Abb. 45.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Von den 57,5% der Mastzellen, die sich im Interstitium befinden, sind 38,29 % globoide und 19,21 % fascikuläre Mastzellen. Von den 5,94% der Mastzellen, die sich perivascular befinden, sind 2,31 % globoide und 3,63 % fascikuläre Mastzellen. Von 6,92% der leydigzellosoziierten Mastzellen sind 3,74 % globoide und 3,18 % fascikuläre Mastzellen.

### 3.13 Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeitsverteilung und Kompartiment zuordnung der Mastzellen bei Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung

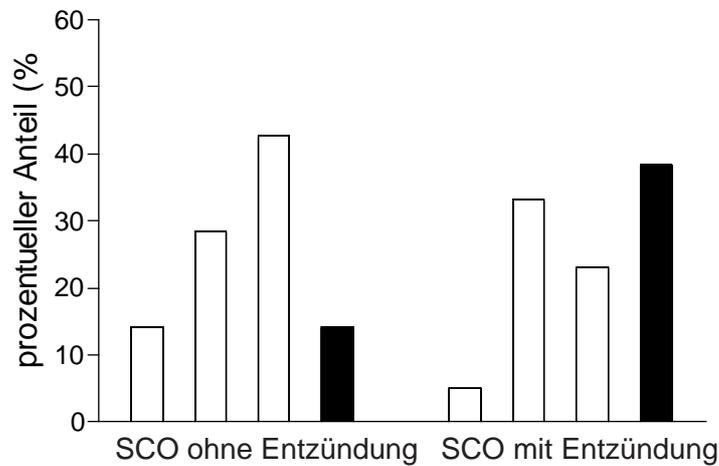
#### 3.13.1 Mittelwert und Standardabweichung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung

Die Tabelle 33 zeigt den Mittelwert aller Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup> und den Mittelwert der Subtypen globoid und fascikulär in 0,159 mm<sup>2</sup> in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only-Syndrom mit Entzündung (n=39). Auch hier überwiegt der Anteil fascikulärer Mastzellen deutlich.

|               | m    | SD    |
|---------------|------|-------|
| MC insgesamt  | 5,27 | ±2,11 |
| MC globoid    | 2,21 | ±1,29 |
| MC fascikulär | 3,07 | ±2,45 |

**Tab. 34.** Mittelwert und Standardabweichung in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung, m=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

### 3.13.2 Verteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne und mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D



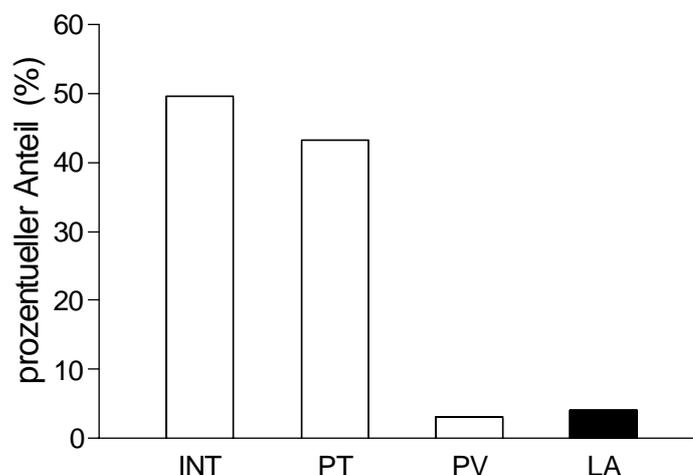
**Abb. 46.** Häufigkeitsverteilung der Mastzellen der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne und mit Entzündung in die vier Mastzellgruppen A, B, C, D.

In der Gruppe mit Entzündung findet man in 5,13 % der Präparate weniger als 2 Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup>, in 33,33 % findet man mit 2 = Mastzellen < 4 pro 0,159 mm<sup>2</sup>, in 23,08 % mit 4 = Mastzellen < 6 pro 0,159 mm<sup>2</sup> und in 38,46 % Mastzellen 6 =MC >6 pro 0,159mm<sup>2</sup>. In der Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung haben die meisten Präparate mehr als 6 Mastzellen in 0,159 mm<sup>2</sup>.

| Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 |
|----------|----------|----------|----------|
| n=2      | n=13     | n=9      | n=15     |

**Tab. 35.** Hodenzahl in den verschiedenen Mastzellgruppen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung

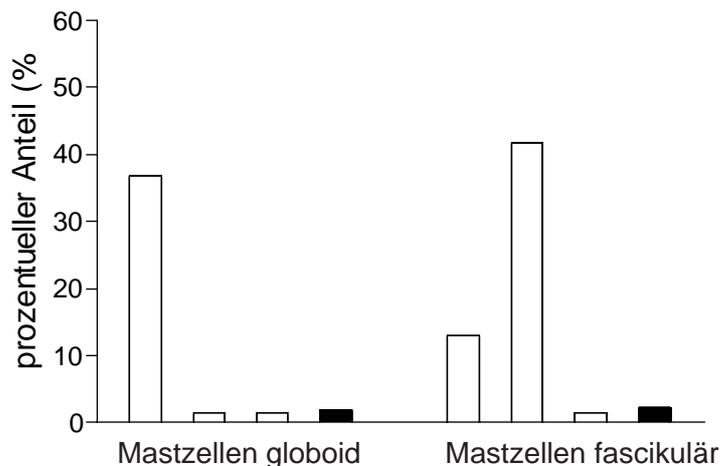
### 3.13.3 Zuordnung der Mastzellen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung



**Abb. 47.** Kompartimentzuordnung der Mastzellen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung. Abk.: INT: interstitielles, PT: peritubuläres, PV: perivaskuläres, LA: leydigzellassoziertes Kompartiment.

In der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only-Syndrom mit Entzündung stellen die interstitiellen Mastzellen mit 49,65 % den größten Anteil der Mastzellen dar. 43,23 % der Mastzellen befinden sich peritubulär. Dieses ist deutlich höher verglichen mit den anderen Diagnosegruppen. 3,02 % der Mastzellen sind perivascular und 4,1 % leydigzellassoziert.

### 3.13.4 Zuordnung der Mastzellsubtypen in die verschiedenen Hodenkompartimente bei Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung



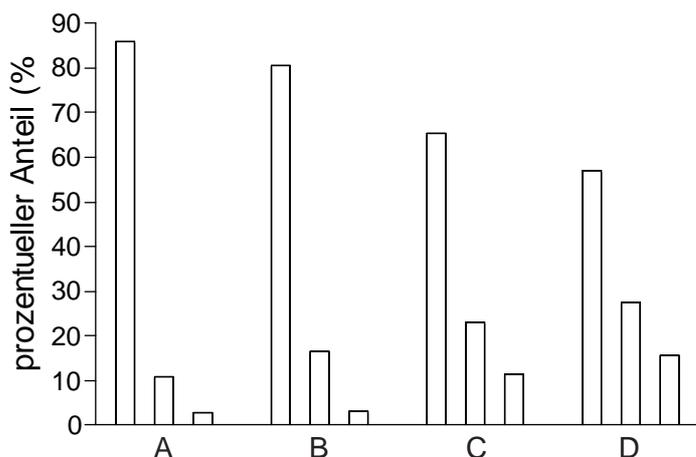
**Abb. 48.** Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht den einzelnen Kompartimenten wie in Kap. 3.1.2.

Im Interstitium befinden sich 36,7 % der globoiden und 12,94 % der fascikulären Mastzellen. Es befinden sich 1,53 % der globoiden und 41,7 % der fascikulären Mastzellen im peritubulären Raum. Es sind deutlich mehr fascikuläre Mastzellen im peritubulären Raum als globoide Mastzellen im Interstitium. Es findet sich eine relativ gleichmässige Verteilung der Mastzellsubtypen im perivascularen und leydigzellassozierten Raum.

## 3.14 Fibrosierungsgrad der Tubulismembran

### 3.14.1 Fibrosierungsgrad der Tubulismembran in den vier Häufigkeitsgruppen A, B, C, D

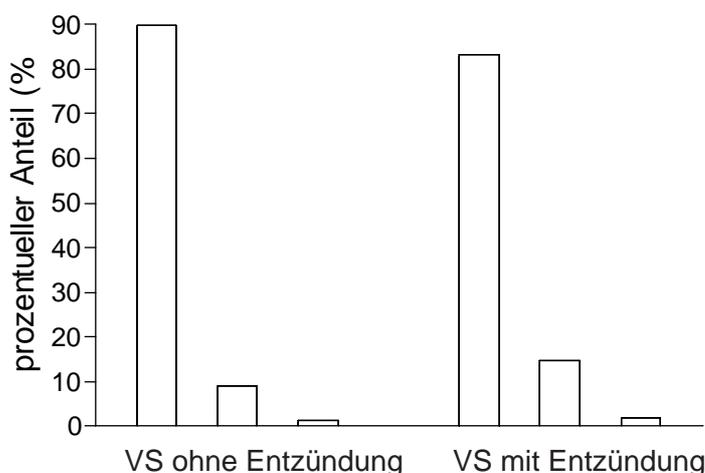
In der Gruppe A (< 2 Mastzellen / 0,159mm<sup>2</sup>) zeigen fast 90% der Tubulismembrane eine mässige Fibrosierung, in der Gruppe D (6 =MC >6 / 0,159mm<sup>2</sup>) sind es nur noch 60%. Die Membrandicke, bzw. der Grad der Fibrosierung / Sklerohyalinisierung nimmt mit der Zunahme der Mastzellanzahl pro Gewebeeinheit deutlich zu.



**Abb. 49.** Fibrosierungsgrad der Tubulismembran in vier Häufigkeitsgruppen. Der erste Balken von links in jeder Gruppe entspricht einer mässig fibrosierten, der zweite einer stark fibrosierten und der dritte einer sklerohyalinisierten Tubulismembran.

### 3.14.2 Fibrosierungsgrad der Tubulismembran in Diagnosegruppen

#### I. Diagnosegruppen Verschluss Syndrom mit und ohne Entzündungszeichen

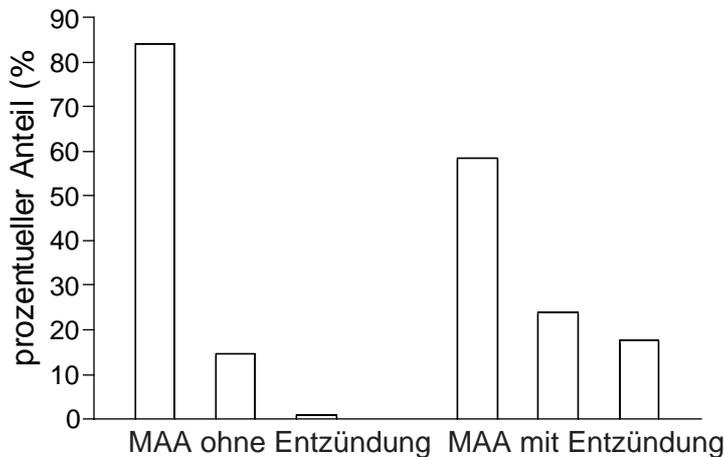


**Abb. 50.** Fibrosierungsgrad der Tubulismembran in den Diagnosegruppen Verschluss Syndrom ohne und mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht der in Kap. 3.14.1.

In der Diagnosegruppe Verschluss Syndrom mit Entzündung ist eine leichte Zunahme der stark fibrosierten Tubulismembrane im Vergleich zur Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne Entzündung zu erkennen.

Zieht man die Gruppe der stark fibrosierten und der sklerohyalinisierten Tubulismembranen zusammen, so zeigt sich eine Zunahme der Membrandicke von 10,38% der Patienten mit Verschluss Syndrom ohne Entzündung auf 16,66% der Patienten mit Verschluss Syndrom mit Entzündung.

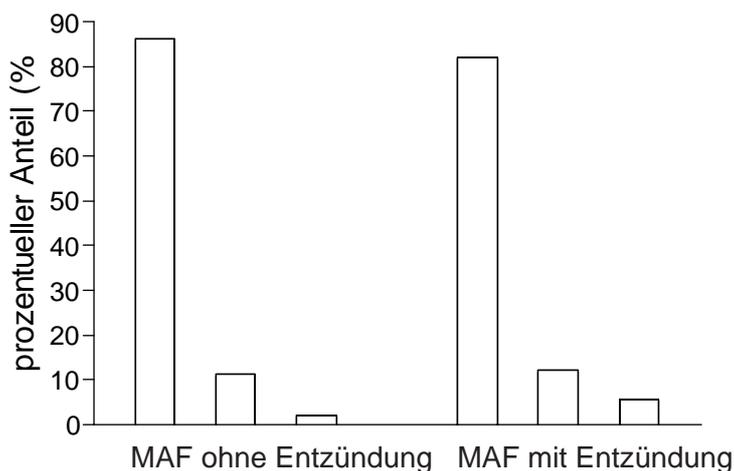
*II. Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit und ohne Entzündungszeichen*



**Abb. 51.** Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in den Diagnosegruppen Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne und mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht der in Kap. 3.14.1.

In der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ zeigt die Gruppe mit Entzündung eine deutliche Zunahme der stark fibrosierten und sklerohyalinisierten Tubulusmembranen. Zieht man die Gruppe der stark fibrosierten und der sklerohyalinisierten Tubulusmembranen zusammen, so zeigt sich eine Zunahme der Membrandicke von 15,81% der Patienten mit Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung auf 41,47% der Patienten mit Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung.

*III. Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit und ohne Entzündungszeichen*

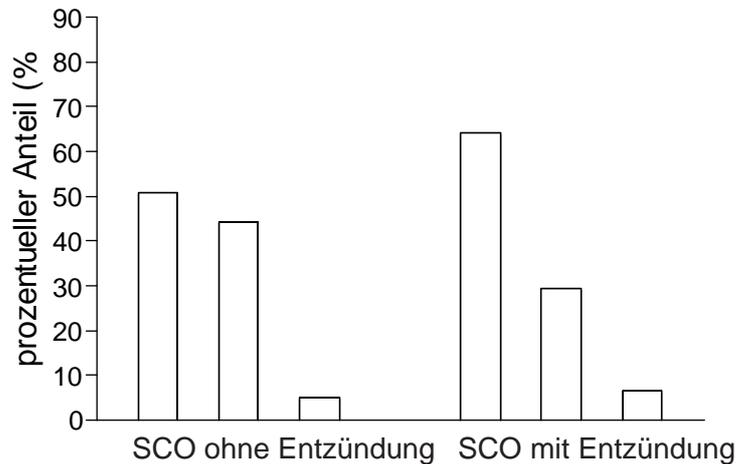


**Abb. 52.** Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in den Diagnosegruppen Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne und mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht der in Kap. 3.14.1.

In der Diagnosegruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung ist eine geringe Zunahme der stark fibrosierten und eine leichte Zunahme der sklerohyalinisierten Tubulusmembranen zu erkennen. Zieht man die Gruppe der stark fibrosierten und der sklerohyalinisierten Tubulusmembranen zusammen, so zeigt sich

eine Zunahme der Membrandicke von 13,55% der Patienten mit Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündung auf 17,81% der Patienten mit Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung.

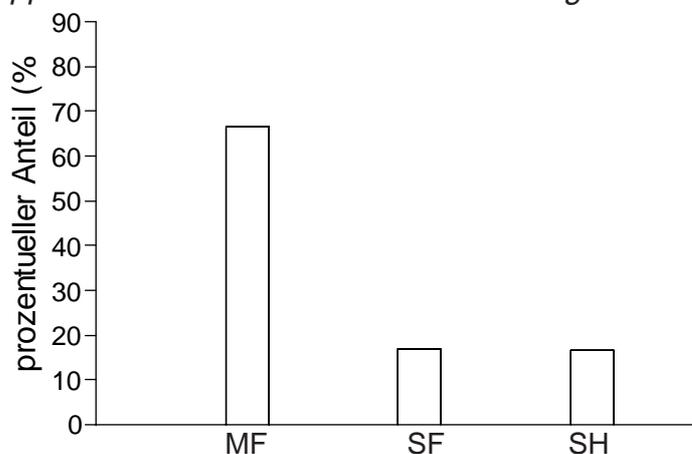
#### IV. Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit und ohne Entzündungszeichen



**Abb. 53.** Fibrosierungsgrad der Tubulismembran in den Diagnosegruppen Sertoli-cell-only Syndrom ohne und mit Entzündung. Die Schraffierung der Balken entspricht der in Kap. 3.14.1.

In der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung sind deutlich weniger Tubulismembranen mäßig sklerohyalinisiert als in der Gruppe mit Entzündung. Ein Grossteil der Tubulismembranen ist stark fibrosiert. Der Anteil der sklerohyalinisierten Membranen ist in der Diagnosegruppe SCO mit Entzündung gering erhöht. Zieht man die Gruppe der stark fibrosierten und der sklerohyalinisierten Tubulismembranen zusammen, so zeigt sich eine Abnahme der Membrandicke von 49,17% der Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung auf 35,90% der Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung.

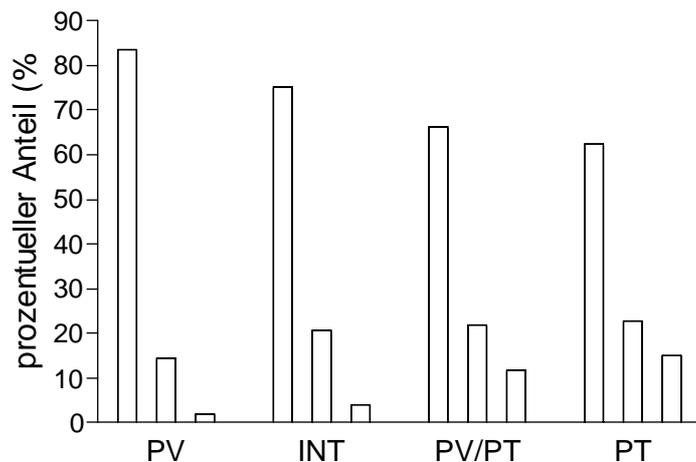
#### V. Diagnosegruppe subakute / chronische Entzündung mit und ohne Entzündungszeichen



**Abb. 54.** Fibrosierungsgrad der Tubulismembran in der Diagnosegruppe subakute / chronische Entzündung. Abk.: MF: mäßig fibrosiert, SF: stark fibrosiert, SH: sklerohyalinisierte Tubulismembran.

In der Diagnosegruppe subakute / chronische Entzündung zeigten sich die Tubulusmembranen zu gleichen Anteilen stark fibrosiert und sklerohyalinisiert. Zieht man die Gruppe der stark fibrosierten und der sklerohyalinisierten Tubulusmembranen zusammen, so zeigt sich eine Zunahme der Membrandicke von 33,51%.

### 3.14.3 Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran bei definiertem Entzündungsmuster (Entzündungsgruppen)



**Abb. 55.** Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in Entzündungsgruppen. Abk.: (Entzündungsgruppe mit) PV: perivaskulären, INT: interstitiellen, PV/PT: perivaskulären und peritubulären, PT: peritubulären Entzündungsinfiltraten. Die Schraffierung der Balken entspricht der in Kap. 3.14.1.

In der Gruppe mit perivaskulärem Entzündungsmuster zeigen die Tubulusmembrane die geringste Tendenz zur Fibrosierung und Sklerohyalinisierung. Der Grad der Fibrosierung / Sklerohyalinisierung nimmt in der Gruppe mit interstitiellem Entzündungsmuster, mit perivaskulärem / peritubulärem und am stärksten in der Gruppe mit peritubulärem Entzündungsmuster zu.

### **13.15 Synopsis der Mastzellmittelwerte der einzelnen Diagnosegruppen mit und ohne Entzündungszeichen und Fibroseindex**

Die Synopsis der Mastzellmittelwerte der einzelnen Diagnosegruppen und Kontrollgruppe zeigt folgende Aspekte bezüglich der Morphologie der Mastzellen und des Fibrosierungsgrades auf.

1. In der Kontrollgruppe sind die Mittelwerte der Mastzellsubtypen globoid und fascikulär mit 0,49 und 0,46 fast identisch. Der globoide Anteil überwiegt gering.
2. Mastzellmittelwerte und Fibroseindex in der Gruppe Verschluss Syndrom, Mixed Atrophy vom angeborenen Typ und Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündungszeichen sind im Vergleich zur Kontrollgruppe bei allen Gruppen erhöht. Die gleichen Gruppen mit Entzündung zeigen desweiteren einen noch stärkeren Fibrosierungsgrad.
3. Das Verhältnis der Mastzellen fascikulär zu globoid ist in den Gruppen Mixed Atrophy vom angeborenen Typ und Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündungszeichen gleich, wobei die fascikulären Mastzellen überwiegen. Die Gruppe mit Verschluss Syndrom ohne Entzündungszeichen zeigt ebenso ein Überwiegen der fascikulären Mastzellen.
4. In der Gruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung ist der Anteil der globoiden Mastzellen im Vergleich zu den fascikulären Mastzellen erhöht. Hier zeigt sich eine geringe Fibrosierungstendenz.
5. In der Gruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung zeigt sich ein sehr hoher Fibrosierungsindex, annähernd dem des Sertoli-cell-only Syndroms ohne Entzündung.
6. Beim Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung ist der Fibroseindex am höchsten. Hier ist die Aussage aufgrund der geringen Anzahl der Präparate eingeschränkt. Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung zeigt auch einen hohen Fibrosierungsindex.
7. Die Anzahl der Mastzellen in den Gruppen Sertoli-cell-only Syndrom und Orchitis zeigt einen nahezu gleichen Anstieg der Mastzellen insgesamt. Die Anzahl der globoiden Mastzellen in der Gruppe Orchitis ist im Verhältnis gesehen relativ hoch im Vergleich zu der Anzahl globoider Mastzellen der Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom, der Fibrosierungsindex geringer.
8. Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung zeigt die höchste Anzahl an Mastzellen.

|                                     | Mastzellmittelwert<br>ohne Entzündung | Fibrosierungsindex | Mastzellmittelwert<br>mit Entzündung | Fibrosierungsindex |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|
| <b>Kontrollgruppe</b>               | n=9                                   | 0                  |                                      |                    |
| gesamt                              | 0,94± 0,3                             |                    |                                      |                    |
| globoid                             | 0,49± 0,27                            |                    |                                      |                    |
| fascikulär                          | 0,46± 0,32                            |                    |                                      |                    |
| <b>Verschluss<br/>Syndro</b>        | n=12                                  | 10,38%(+)          | n=7                                  | 16,66% +           |
| gesamt                              | 2,27± 1,32                            |                    | 3,45± 2,19                           |                    |
| globoid                             | 0,94± 1,41                            |                    | 1,30± 1,10                           |                    |
| fascikulär                          | 1,33± 1,24                            |                    | 2,16± 2,11                           |                    |
| <b>Mixed Atrophy<br/>angeboren</b>  | n=33                                  | 15,81%+            | n=48                                 | 41,47% +++         |
| gesamt                              | 2,53± 1,06                            |                    | 3,91± 2,54                           |                    |
| globoid                             | 1,17± 0,89                            |                    | 1,72± 1,49                           |                    |
| fascikulär                          | 1,36± 1,14                            |                    | 2,19± 2,49                           |                    |
| <b>Mixed Atrophy<br/>erworben</b>   | n=59                                  | 13,55%+            | n=47                                 | 17,81% +           |
| gesamt                              | 2,49± 1,24                            |                    | 2,97± 1,50                           |                    |
| globoid                             | 1,11± 0,92                            |                    | 1,39± 1,59                           |                    |
| fascikulär                          | 1,39± 1,52                            |                    | 1,06± 1,50                           |                    |
| <b>Sertoli-cell<br/>only Syndro</b> | n=4                                   | 49,17% +++         | n=26                                 | 35,9% +++          |
| gesamt                              | 3,96± 1,84                            |                    | 5,27± 2,11                           |                    |
| globoid                             | 1,59± 1,00                            |                    | 2,21± 1,29                           |                    |
| fascikulär                          | 2,37± 2,01                            |                    | 3,07± 2,49                           |                    |
| <b>Orchitis</b>                     | n=32                                  | 33,51% ++          |                                      |                    |
| gesamt                              | 3,86± 1,81                            |                    |                                      |                    |
| globoid                             | 1,87± 1,40                            |                    |                                      |                    |
| fascikulär                          | 2,00± 1,92                            |                    |                                      |                    |

**Tbl. 36.** Mastzellmittelwerte der Diagnosegruppen mit und ohne Entzündung, Fibroseindex, Abk.: +: Grad 1 der Fibrosierung (leichte Fibrosierung); ++: Grad 2 der Fibrosierung (starke Fibrosierung); +++: Grad 3 der Fibrosierung (Sklerohyalinisierung mit Hyalinisierung der Basalmembran)



## 4 Diskussion

### 4.1 Die Bedeutung der Mastzellen bei viriler Infertilität

Eine Erhöhung der Mastzellzahl in Hodenpräparaten infertiler Patienten ist ein schon lange beobachtetes Phänomen. Es gibt viele histologische Untersuchungen, die eine Zunahme der Mastzellzahl bei Infertilität beschreiben und diese mit histopathologischen Diagnosen, anamnestischen Daten oder auch mit anderen Parametern wie dem Spermogramm oder dem Johnsen Score korrelieren. Diese Beobachtungen führten zu der Hypothese, dass Mastzellen im Prozess der Testisstörung involviert sein können und zu dem therapeutischen Einsatz von Mastzellblockern wie Ketotifen (56) und Tranilast (57) in der Behandlung der Oligo- bzw. Azoospermie. Eine Behandlung mit dem Mastzellblocker Ketotifen (56) zeigte eine moderate aber statistisch signifikante Steigerung der Spermatozoenzahl und der Motilität der Spermien im Spermogramm. Yamamoto et al. (57) beschrieben in einer Einzelfallstudie, dass nach Behandlung einer Azoospermie mit Transilat Spermien im Ejakulat auftraten. Die Erfolge der medikamentösen Therapie führten in den beschriebenen Fällen zwar nicht zu einer Gravidität, gaben aber einen Hinweis, dass Mastzellen bei Testisschäden eine wichtige Rolle spielen.

Um der Bedeutung der Mastzellen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der testikulären Störungen näher zu kommen, wurden weiterführende Untersuchungen nicht nur der Anzahl, der Morphologie und der Topographie, sondern auch der funktionellen Bedeutung durch immunohistochemische Untersuchungen unternommen (21), (48), (51).

Die vorliegende Arbeit zeigt durch die Zusammenführung verschiedener Beobachtungen wie Mastzellzahl, Morphologie und topographische Lage der Mastzellen in den verschiedenen Hodenkompartimenten mit weiteren Phänomenen wie Entzündungszeichen und Fibrosierungsgrad die vielfältigen Zusammenhänge auf, in der eine testikuläre Mastozytose beobachtet werden kann.

### 4.2 Anzahl der Mastzellen

Die Befunde dieser Untersuchung entsprechen den in der Vergangenheit veröffentlichten Daten, die eine Zunahme der Häufigkeit des Auftretens der Mastzellen in Hodenpräparaten der Patienten mit Testisschäden demonstriert haben und eine wichtige Stellung der Mastzellen bei Testisschäden implizieren. Yamanaka et al. (21) untersuchten histologische Hodenpräparate der Patienten mit obstruktiver und

idiopathischer Azoospermie sowie Patienten mit Varikozele. Bei idiopathischer Azoospermie fand sich eine signifikante Zunahme der Mastzellzahl pro Tubulus seminiferus. In den Hodenpräparaten der Patientengruppe zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der überwiegend tryptasehaltigen Mastzellen ( $MC_T$ ) detektiert werden konnten, eine Zunahme der Anzahl der tryptase- und chymasehaltigen Mastzellen ( $MC_{TC}$ ), nicht aber der tryptasehaltigen Mastzellen ( $MC_T$ ). Auch hier wird die Vermutung geäußert, dass die Vermehrung der Mastzellen mit Testisschäden und Fibrose einhergeht.

Jezek et al. (38) stellten eine signifikante Erhöhung der Mastzellzahl und des Volumens der Mastzellen in Hodenbiopsien infertiler Patienten bei Mixed Atrophy fest. In dieser Studie wurden Topographie und Volumen der Mastzellen untersucht, wobei ein Shift der Mastzellen in den peritubulären Raum im Hoden infertiler Patienten auffiel. Es wurde die Anzahl und das Volumen der Mastzellen dem Hodenvolumen und dem Johnsen Score gegenübergestellt und eine signifikante negative Korrelation dieser Größen gefunden. Dieses führte auch hier zu dem Schluss, dass eine Störung der Spermatogenese mit einer Erhöhung der Mastzellzahl einhergeht.

Gupta et al. (39) beschrieben den Anstieg der Mastzellzahl im Hoden der Ratte nach oraler Gabe von Cadmium-Chlorid. Behrendt et al. (40) und Passia et al. (41) stellten eine Erhöhung der Mastzellzahl bei Testisschäden, wie auch bei der Autoimmunorchitis und eine Zunahme der Mastzellen in der Umgebung der Tubulusmembran, Leydigzellkomplexe und Blutgefäße fest. Maseki et al. (42) fanden eine Erhöhung der Mastzellzahl bei Patienten mit idiopathischer Infertilität und zeigten anhand des Johnsen Scores eine negative Korrelation auf. Ein Zusammenhang zwischen Mastozytose und der Fibrosierung und Sklerohyalinisierung des Hodengewebes wurde vermutet. Agarwal et al. (43) zeigten an Hodenbiopsaten von Patienten mit Oligo- und Azoospermie eine Zunahme der Mastzellzahl bei Abnahme der Spermatogenese, welche anhand des Johnsen Scores festgelegt wurde. Hashimoto et al. (44) beschrieben eine Zunahme der Mastzellzahl bei Patienten mit idiopathischer Infertilität und einen Shift der Mastzellen in die Tubulusmembran. Die Mastozytose korrelierte auch hier negativ mit dem Johnsen Score. Hofmann et al. (45) fanden eine Erhöhung der Mastzellzahl bei Sertoli-cell-only Syndrom. Hier wird die unterschiedliche Morphologie und Verteilung der Mastzellen im histologischen Präparat beschrieben. Meineke et al. (48) untersuchten an einem Patientenkollektiv mit spermatogenem Reifungsarrest, Sertoli-cell-only Syndrom und schwerer Spermatogenesestörung die Anzahl, Morphologie und Topographie der Mastzellen und untersuchten den Tryptasegehalt. Auch hier wurde eine Erhöhung der Mastzellzahl, ein Shift der Mastzellen in den peritubulären Raum und die Veränderung der Mastzellmorphologie in der Patientengruppe beschrieben. Die Beobachtung, dass runde, volle Mastzellen im Interstitium der Kontrollgruppe und elongierte Mastzellen in

Tubulumembrannähe bei Testisschäden gefunden werden, wird als Folge einer Degranulation der Zellen interpretiert. Die Zunahme der Membrandicke der Tubuli korrelierte mit der Mastzellzahl. Hier wird die Hypothese aufgestellt, dass die Mastzellen eine Rolle bei der Entstehung der Fibrose der Tubulumembrane spielen. Nagai et al. (51) stellten bei Patienten mit idiopathischer Infertilität eine Zunahme der chondroitinhaltigen Mastzellen fest.

Die histologischen Präparate der Kontrollgruppen zeigen in allen Arbeiten eine deutlich geringere Mastzellzahl im Vergleich zu der Patientengruppe. Dies unterstreicht die Annahme, dass die Mastzellen im Prozess der Spermatogenesestörung eine entscheidende Rolle spielen. Die Zunahme der Membrandicke der Tubuli bei Testisschäden führt zu der Frage, inwieweit hier die Mastzellen eine Rolle spielen. Die immunohistochemischen Untersuchungen von Yamanaka et al. (21) zeigen funktionelle Unterschiede der Mastzellen in Hodenpräparaten der Kontroll- und Patientengruppen auf.

Die Zunahme der Anzahl der Mastzellen in den Hodenpräparaten infertiler Patienten dieser Studie kann durchgehend, im Vergleich zu den Hodenpräparaten der Kontrollgruppe und bei den einzelnen histopathologischen Diagnosegruppen der Patienten mit testikulären Schäden, verifiziert werden. Auch die histopathologische Begutachtung der Hodenpräparate der Patienten mit Testisschäden (Hodenpräparate mit und ohne Entzündung) ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme der Häufigkeit der Mastzellen ( $0,94 \pm 0,37$  versus  $3,23 \pm 1,9$  Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$ ,  $p < 0,01$ ).

### 4.3 Morphologie der Mastzellen

Passia et al. (41), Hofmann et al. (45) und Meinecke et al. (48) beschrieben bei Anstieg der Mastzellzahl in Hodenpräparaten der Patienten mit Testisschäden eine Veränderung der Mastzellmorphologie. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden in dieser Studie vermehrt fascikuläre Mastzellen in der Patientengruppe gefunden. Der Anstieg der fascikulären Mastzellanzahl bei Testisschäden erkennt man deutlich in der Einteilung in die vier Häufigkeitsgruppen A, B, C, D. Hier ist eine Zunahme der Anzahl der globoiden Mastzellen von Gruppe A nach D von 0,67 auf 2,93 Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$  zu verzeichnen, bei den fascikulären Mastzellen eine Zunahme von 0,68 auf 4,54 Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$  festzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Zunahme der Mastzellzahl der prozentuelle Anteil der fascikulären Mastzellen steigt.

#### 4.4 Mastzellen und histopathologische Kompartimente

Meinecke et al. (48) beschrieben eine Verschiebung der Mastzellen in den peritubulären Raum bei Sertoli-cell-only Syndrom und spermatogenem Reifungsarrest. Jeszek et al. (38) und Hashimoto et al. (44) stellten eine starke Zunahme der Mastzellzahl im peritubulären Raum bei infertilen Patienten fest. Hofmann et al. (45) fanden bei Sertoli-cell-only Syndrom im peritubulären Raum und intramembranös in der Lamina propria eine Zunahme der Mastzellen .

In dieser Arbeit findet sich in den Hodenpräparaten der Kontrollgruppe die Mehrheit der Mastzellen im Interstitium (59,58%) und weniger als die Hälfte peritubulär (25,53%). In allen Diagnosegruppen ist die Mehrheit der Mastzellen interstitiell gelegen. Die histopathologische Begutachtung der Hodenpräparate infertiler Patienten zeigt allerdings eine Abnahme der Anzahl der Mastzellen im Interstitium und eine Zunahme im peritubulären Raum. Am stärksten ist dies bei Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung zu verzeichnen. Hier befinden sich 49,65% der Mastzellen im Interstitium und 43,65% der Mastzellen im peritubulären Raum.

Der Vergleich der Hodenpräparate infertiler Patienten mit und ohne Entzündung weist auf einen wichtigen Faktor hin, mit dem die Mastzellvermehrung, die Veränderung der Morphologie und Topographie im Zusammenhang stehen könnte. Es wird deutlich, dass die Gruppe mit Entzündung nicht nur eine Mastzellvermehrung zeigt, sondern auch einen höheren Anteil der Mastzellen im peritubulären Raum (mit Entzündung 44,34% versus 25,49% ohne Entzündung) hat.

Die Kompartimentzuordnung der Mastzellen in den vier Häufigkeitsgruppen zeigt bei Anstieg der Mastzellzahl eine starke Zunahme der Anzahl der Mastzellen im peritubulären und intramembranösen Raum auf (Gruppe A 25,49% versus Gruppe D mit 44,34%).

Betrachtet man die Subtypen, fällt in der Patientengruppe die starke Zunahme der fascikulären Mastzellen peritubulär und intramembranös auf. In der Kontrollgruppe befindet sich der grösste Anteil der fascikulären Mastzellen im Interstitium. Dieses Verhältnis kehrt sich in der Patientengruppe, mit Ausnahme der Gruppe des Verschluss Syndroms ohne Entzündung, um. Die fascikulären Mastzellen sind in den Hodenpräparaten überwiegend tubulusmembranassoziiert und intramembranös vorzufinden.

In der Diagnosegruppe mit Verschluss Syndrom ohne Entzündung sind die fascikulären Mastzellen im Interstitium und im perimembranösen Raum nahezu gleich verteilt (26,87 % versus 24,08 %), wobei die fascikulären Mastzellen im Interstitium, wie auch in der Kontrollgruppe, überwiegen. Die Diagnosegruppe Verschluss Syndrom ohne Entzündung zeigt als einzige Gruppe dieses Phänomen.

## 4.5 Mastzellen und inflammatorische Infiltrate

### 4.5.1 Korrelation zwischen der Mastzellzahl und Auftreten der inflammatorischen Infiltrate

Da es zum jetzigen Zeitpunkt keine Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Entzündungszellen und Mastzellvorkommen bei infertilen Patienten gibt, wird in dieser Studie diese Beobachtung näher charakterisiert und beschrieben. Die histopathologische Begutachtung der Hodenpräparate mit inflammatorischen Infiltraten der Patienten mit Testisschäden ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Zunahme der Häufigkeit des Auftretens der Mastzellen ( $0,94 \pm 0,37$  Mastzellen pro  $0,159 \text{ mm}^2$  versus  $4,09 \pm 2,14$  pro  $0,159 \text{ mm}^2$ ;  $p < 0,01$ ). Die Anwesenheit inflammatorischer Infiltrate in den Hodenpräparaten der Patienten mit Testisschäden korreliert mit der Zunahme der Häufigkeit der Mastzellen im Vergleich zu den Hodenpräparaten ohne inflammatorische Infiltrate ( $4,09 \pm 2,14$  versus  $2,54 \pm 1,24$  Mastzellen pro  $0,159 \text{ mm}^2$ ;  $p = 0,01$ ). Weiterhin konnten signifikante Unterschiede zwischen den Hodenpräparaten ohne Entzündungszeichen und Hodenpräparaten mit peritubulären / perivaskulären, peritubulären sowie interstitiellen Rundzellinfiltraten ( $2,54 \pm 1,24$  versus  $4,30 \pm 2,68$ ;  $4,17 \pm 2,24$ ;  $3,72 \pm 1,96$  Mastzellen pro  $0,159 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0,01$ ) verzeichnet werden.

In der Gegenüberstellung der Häufigkeitsgruppen der Mastzellen A-D der einzelnen Diagnosegruppen mit und ohne Entzündung fällt auch die starke Zunahme der Mastzellen in den Präparaten mit Entzündung auf.

Unterschiede der Mastzellhäufigkeit zugunsten der Präparate mit Entzündungszeichen können desweiteren konstant bei der Begutachtung der Hodenpräparate mit und ohne Entzündungszeichen der einzelnen histopathologischen Diagnosegruppen verifiziert werden: 1. Verschluss Syndrom mit Entzündung versus Verschluss Syndrom ohne Entzündung ( $3,45 \pm 2,19$  vs.  $2,27 \pm 1,32$ ) 2. Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung versus Mixed Atrophy vom angeborenen Typ ohne Entzündung ( $3,90 \pm 2,50$  vs.  $2,53 \pm 1,06$ ) 3. Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Entzündung versus Mixed Atrophy vom erworbenen Typ ohne Entzündung ( $2,97 \pm 1,50$  vs.  $2,49 \pm 1,24$ ) 4. Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung versus Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung ( $5,27 \pm 2,11$  vs.  $3,97 \pm 1,83$ ) 5. subakut/chronische Orchitis ( $3,86 \pm 1,81$ ).

### 4.5.2 Korrelation zwischen der Mastzellmorphologie und dem Shift in die verschiedenen histopathologischen Kompartimente beim Auftreten der inflammatorischen Infiltrate

Der Anstieg der Mastzellzahl in Präparaten mit inflammatorischen Infiltraten geht

mit einer Zunahme des fascikulären Mastzellsubtypes einher. 28,11% der Mastzellen in Hodenpräparaten ohne Entzündung liegen im peritubulärem Raum, 34,83% in Präparaten mit Entzündung. Fascikuläre Mastzellen der Hodenpräparate ohne Entzündung versus mit Entzündung im peritubulärem Raum: 27,13% vs. 32,83%. Diesen Shift erkennt man deutlich in der Gegenüberstellung der Mittelwerte der Anzahl der Mastzellsubtypen der einzelnen histopathologischen Diagnosegruppen mit und ohne Entzündung. Die Gegenüberstellung der Kompartimentzuordnung der Mastzellsubtypen zeigt bei Entzündung deutlich einen Shift der fascikulären Mastzellen in den peritubulären Raum. Hierbei fällt jedoch auch die unterschiedlich starke Ausprägung des Shiftes in den einzelnen Diagnosegruppen auf. Auffällig ist die Zunahme der fascikulären Mastzellen im peritubulären Raum in der histopathologischen Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung (41,70%). Diese Gruppe zeigt auch die höchste Anzahl an Mastzellen allgemein ( $5,27 \pm 2,11$ ), speziell der fascikulären Mastzellen ( $3,07 \pm 2,45$ ).

#### **4.6 Mastzellen und Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran (Fibroseindex)**

##### **4.6.1 Mastzellanzahl und Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran**

Yamanake et al. (21), Passia et al. (41) und Hofmann et al. (45) beschrieben eine Erhöhung der Mastzellzahl bei Fibrosierung der Tubulusmembran. Die Analyse des Fibrosierungsgrades der Tubulusmembranen in den vier Häufigkeitsgruppen A-D lässt eine Korrelation zwischen der Zunahme der Anzahl der Mastzellen und der damit einhergehenden Erhöhung des Grades der Fibrosierung bzw. des Fibroseindex der Membranen erkennen. Die Zunahme der Mastzellzahl geht mit der stetigen Zunahme der Fibrosierung und Sklerohyalinisierung der Tubulusmembran einher (siehe Abb. 49).

##### **4.6.2 Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran in den einzelnen Diagnosegruppen mit und ohne Entzündung**

In allen Diagnosegruppen lässt sich in Anwesenheit der inflammatorischen Infiltrate eine Zunahme der starken Fibrosierung / Sklerohyalinisierung der Tubulusmembranen erkennen, die jedoch in jeder Gruppe unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Den höchsten Fibrosierungsindex (d.h. starke Fibrosierung und Sklerohyalinisierung) fällt in der Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom mit Entzündung (49,16%) auf, gefolgt von der Gruppe Mixed Atrophy vom angeborenen Typ mit Entzündung (41,56%). Desweiteren fällt der grosse Anteil an starker Fibrosierung und Sklerohyalinisierung in der Gruppe subakute / chronische Entzündung (33,51%) auf.

Im Vergleich zeigt sich aber wiederum interessanterweise, dass in der Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung die Zunahme der starken Fibrosierung/Sklerohyalinisierung höher liegt (49,17%). In der Gruppe Mixed Atrophy vom erworbenen Typ und Verschluss Syndrom ohne Entzündung fällt nur eine geringe Erhöhung der Fibrosierung / Sklerohyalinisierung der Tubulismembranen im Vergleich zu den Gruppen mit Entzündungsinfiltraten auf. Hier kann vermutet werden, dass nicht nur die Zeichen der Aktivität einer Erkrankung, wie Entzündungsgeschehen sondern auch die histopathologische Diagnose und die Anzahl der morphologisch unterschiedlichen Mastzellen, eine Erklärung für den Fibrosierungsgrad der Tubulismembran bieten.

#### **4.6.3 Fibrosierungsgrad der Tubulismembran (Fibroseindex) bei definiertem Entzündungsmuster**

Die Analyse des Fibrosierungsgrades der Tubulismembran bei definiertem Entzündungsmuster der Patienten mit Testisschäden lässt eine unterschiedliche Ausprägung der Fibrosierung / Sklerohyalinisierung bei den unterschiedlichen Entzündungsformen erkennen. Die Ausprägung des Entzündungsmusters korreliert eng mit der nachgewiesenen Mastzellerhöhung in diesen Gruppen. Die Mastzellmittelwerte der Gruppen mit peritubulären und peritubulären / perivaskulären Infiltraten liegen mit  $4,17 \pm 2,24$  und  $4,30 \pm 2,68$  Mastzellen pro  $0,159 \text{ mm}^2$  am höchsten und korrelieren somit eng mit dem Fibrosierungsgrad.

#### **4.7 Inflammatorische Infiltrate, Fibrosierungsgrad der Tubulismembran (Fibroseindex) und Mastzellen**

Die Anwesenheit der histopathologischen Zeichen einer entzündlichen Reaktion in den untersuchten Hodenbiopsiepräparaten korreliert eng mit der Zunahme der Anzahl der in den Präparaten detektierten Mastzellen. Da die Mastzellen eine wichtige Rolle bei nativer und erworbener Immunantwort als eine immunkompetente Zellpopulation spielen ( 22-27), indizieren die Ergebnisse dieser Untersuchung eine mögliche Rolle dieser Zellpopulation in testikulären entzündlichen Reaktionen.

Der Fibrosierungsgrad der Tubulismembran ist zu der Mastzellzahl im Präparat (Häufigkeitsgruppen A-D) direkt proportionell. In der Gruppe mit der höchsten Dichte der Mastzellen (Häufigkeitsgruppe D) konnte die höchste Anzahl der stark fibrosierten wie auch sklerohyalinisierten Tubulismembranen detektiert werden. Der Grad der Fibrosierung und Sklerohyalinisierung nimmt stetig zu, von der Gruppe mit interstitiellem Entzündungsmuster über die Gruppe mit perivaskulärem /

peritubulärem, um die stärkste Ausprägung in der Gruppe mit peritubulärem Entzündungsmuster zu zeigen. Auch die Analyse der einzelnen Diagnosegruppen zeigt in den Präparaten mit Entzündungszeichen, die mit erhöhter Mastzellzahl einhergehen, eine Erhöhung des Fibrosierungsgrades der Tubulusmembranen. Da eindeutige Hinweise auf die Rolle der humanen Mastzellen in Prozessen des Geweberemodelings und der Gewebefibrosierung gegeben sind (1,2,28,29) und in der vorliegenden Arbeit eine positive Korrelation zwischen dem Ausmass der Fibrosierung der Tubulusmembranen und der Anzahl der Mastzellen demonstriert werden konnte, erscheint die Mastzellvermehrung im Zusammenhang mit dem Prozess der Entzündung und der Fibrosierung im Zusammenhang zu stehen. In neueren Untersuchungen zeigt sich bei Fertilitätsstörungen eine Prädominanz der MC<sub>TC</sub>-Mastzellen (21), die an Geweberemodeling und Gewebefibrose beteiligt sind. Ob die funktionelle Prädominanz der MC<sub>TC</sub>-Mastzellsubpopulation mit der in dieser Arbeit demonstrierten Prädominanz der fascikulären Mastzellen gleichzusetzen ist, bleibt zukünftigen Studien vorbehalten. Eine erhöhte Anzahl der Mastzellen in Hodenpräparaten geht mit einem hohen Grad der Tubulusmembranfibrosierung, Gewebefibrose und Geweberemodeling einher. Die vorliegende Arbeit zeigt eine enge Korrelation zwischen der Mastzellanzahl, den histopathologischen Zeichen einer inflammatorischen Reaktion und dem Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran auf.

Des weiteren stellt sich die Frage, inwieweit Sertolizellen durch ihre Fähigkeit Stem cell factor zu produzieren, eigenständig eine Erhöhung der Synthese von MCP-1 der Mastzellen herbeiführen können, die zur Aktivierung der Fibroblasten führt (21,47). Die Zunahme der Expression von SCF in Hoden der Patienten mit Sertoli-cell-only Syndrom könnte eine Erklärung für die in dieser Arbeit festgestellten höchsten Anzahl der Mastzellen bieten. Die Tatsache, dass in der Diagnosegruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung ein höherer Fibroseindex im Vergleich zu der Diagnosegruppe subakut-chronische Orchitis gefunden wurde zeigt, dass die Fibrosierung nicht nur durch Entzündung beeinflusst wird. Dadurch erscheint eine Interaktion zwischen testikulären Mastzellen und Sertolizellen über SCF denkbar.

Durch die semiquantitative Auswertung der Membranstärke kann ein Zusammenhang zwischen Entzündung, Mastzellzahl und Fibroseindex der Tubulusmembran aufgezeigt werden. Bei der Heterogenität der hier untersuchten andrologischen Entitäten, bei denen im Vergleich zu nicht alterierten Testes diese Zusammenhänge aufgezeigt werden konnten, bleibt es trotzdem dieser Arbeit vorenthalten, einen gemeinsamen Pathomechanismus dieser Vermehrung zu finden, der in weiterführenden Untersuchungen näher beleuchtet werden muss.

#### 4.8 Auswertung der Synopsis der Mastzellmittelwerte und der Fibroseindizes

In der Zusammenschau zeigen die vorliegenden Untersuchungen auf, dass bei Testeschäden die Anzahl der Mastzellen gegenüber dem normalen Hodengewebe erwachsener Männer erhöht ist. Vergleicht man die Diagnosengruppen mit und ohne testikulärer Entzündungsreaktionen, zeigt sich eine signifikante Vermehrung der Mastzellen bei den Entzündungen. Phänotypisch handelt es sich in erster Linie um den fascikulären Typ der Mastzellen, der sich zu den Membranen der Samenkanälchen orientiert.

Die Erhöhung der Mastzellzahl geht mit einem Anstieg des Fibroseindizes einher. Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Mastzellen bei Testeschäden in den Prozess der Fibrosierung und des Remodelings involviert sind. Es fallen jedoch zwei Befunde auf, die auf die Rolle der Mastzellen als Zellen im Entzündungsprozess hinweisen. So ist in der Gruppe der Mixed Atrophy vom erworbenen Typ mit Zeichen einer akuten Entzündung der Anteil der Mastzellen vom phänotypisch globoiden Typ höher als der der fascikulären, wobei der Fibroseindex niedrig ist. Der zweite Befund betrifft die Mastzellmittelwerte der Gruppe Sertoli-cell-only Syndrom ohne Entzündung und subakuter / chronischer Entzündung. Der Mastzellmittelwert ist gleich. In der ersten Gruppe ist der Anteil der fascikulären Mastzellen hoch wie auch der Fibroseindex, während in der zweiten Gruppe subakute / chronische Entzündung der Fibroseindex geringer ist und gleichzeitig ein erheblicher Anteil der Mastzellen vom globoiden Phänotypus vorliegt. Diese Befunde weisen auf eine Involvierung der Mastzellen, und zwar nach unseren Untersuchungen der Mastzellen des globoiden Phänotypes, in den Entzündungsprozess als solchen hin. Das sind Hinweise, deren Bearbeitung jedoch weiterführende Methoden wie spezielle enzymhistochemische Untersuchungen und Untersuchungen des Zytokinmusters erfordern.



## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie konnte eine Erhöhung der Anzahl der humanen testikulären Mastzellen bei Infertilität festgestellt werden. Dieser Befund impliziert eine mögliche Schlüsselrolle der Mastzellen bei Testisstörungen. Es wird eine funktionelle Bedeutung der Mastzellen bei der Geweberemodelierung und Gewebefibrose sowie bei der Immunantwort und bei entzündlichen Prozessen postuliert. Die therapeutischen Versuche mit Mastzellblocker bei Fertilitätsstörungen unterstützen diese Hypothese. In dieser Arbeit soll eine Untersuchung der Anzahl, Morphologie und Topographie der Mastzellen im normalen und pathologisch veränderten humanen Hodengewebe unter besonderer Berücksichtigung inflammatorischer Infiltrate und dem Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran erfolgen.

Es wurden Hodenbiopsien von 268 Patienten, die sich in der andrologischen Abteilung der Düsseldorfer Hautklinik zwecks Abklärung einer Infertilität vorgestellt hatten, analysiert. Diese Präparate wurden mittels einer HE-, PAS- und Giemsa-Färbung sowie nach immunhistochemischer Färbung untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 9 unilaterale Hodenbiopsien, in denen histologisch und im Spermogramm keine pathologischen Veränderungen vorlagen. Bei der histopathologischen Begutachtung wurden Anzahl und Morphologie sowie die histologischen testikulären Kompartimente der Mastzellen, inflammatorische Infiltrate sowie der Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran berücksichtigt.

Bei den Patienten mit Testisschäden fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Zunahme der Häufigkeit der Mastzellen ( $3,23 \pm 1,9$  Mastzellen versus  $0,94 \pm 0,37$  pro  $0,159\text{mm}^2$ ,  $p < 0,01$ ), wobei die Anwesenheit inflammatorischer Infiltrate mit der Zunahme der Häufigkeit der Mastzellen in der Patientengruppe korrelierte ( $4,09 \pm 2,14$  versus  $2,54 \pm 1,24$  Mastzellen pro  $0,159\text{mm}^2$ ,  $p = 0,01$ ). Der Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran ist proportional zu der Mastzellzahl im Präparat, wobei die Gruppe mit der höchsten Dichte der Mastzellen die höchste Anzahl der stark fibrosierten wie auch sklerohyalinisierten Tubulusmembranen zeigte.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation zwischen Mastzellvermehrung und Entzündung im Hoden festgestellt werden. Durch die semiquantitative Auswertung der Membranstärke konnte auch ein Zusammenhang zwischen Entzündung, Mastzellzahl und Fibrosierungsgrad der Tubulusmembrane aufgezeigt werden. Die Ergebnisse liefern Hinweise auf eine Rolle der Mastzellen bei testikulären entzündlichen Prozessen wie auch bei dem Prozess der testikulären Fibrosierung, sowie auf eine Wechselwirkung zwischen diesen beiden Prozessen.



## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Hartmann T., Ruoss S. J., Raymond W. W., Seuwen K., Caughey G. H. (1992)  
„Human tryptase as a potent, cell-specific mitogen: role of signaling pathways in synergistic responses.” *Am. J. Physiol.* 262, L528-534
- (2) Cairns J. A., Walls A. F. (1997)  
“Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts.”  
*J. Clin. Invest.* 99, 1313-1321
- (3) Kirshenbaum A.S., Kessler S.W., Goff J.P., Metcalfe D.D. (1991)  
„Demonstration of the origin of human mast cells from CD34<sup>+</sup> bone marrow progenitor cells.”, *J. Immunol.*, 146, 1410-1415.
- (4) Kirshenbaum A.S., Goff J.P., Kessler S.W., Mican J.M., Zsebo K.M., Metcalfe D.D. (1992)  
„Effect of IL-3 and stem cell factor on the appearance of human basophils and mast cells from CD34<sup>+</sup> pluripotent progenitor cells.”, *J. Immunol.*, 148, 772-777.
- (5) Rottem M., Okada T., Goff J.P., Metcalfe D.D. (1994)  
„Mast cell cultured from the peripheral blood of normal donor and patients with mastocytosis originate from CD34<sup>+</sup>/FceRI<sup>-</sup> cell population.”, *Blood*, 84 (8), 2489-2496.
- (6) Furitsu T., Saito H., Dvorak A.M., Schwartz L.B., Irani A.-A., Burdick J.F., Ishizaka K., Ishizaka T. (1989)  
„Development of human mast cells in vitro.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 10039-10043.
- (7) Valent P., Spanblochl E., Sperr W.R., Sillaber C., Zsebo K.M., Agis H., Strobl H., Geissler K., Bettelheim P., Lechner K. (1992)  
„Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/c-kit ligand in long-term culture.”, *Blood*, 80, 2237-2245.
- (8) Galli SJ (2000)  
”Mast cells and basophils”, *Curr. Opinion in Hematology*, 7, 32-39.
- (9) Siraganian R.P. (1988)  
„Mast cells and basophils” in: Gallin J.I., Goldstein I.M. und Snyderman R. (Ed.):  
„Inflammation: basic principles and clinical correlation.”, New York, Raven Press, 1988
- (10) Yong L.C. (1997)  
„The mast cell: origin, morphology, distribution, and function.”, *Exp.Toxic. Pathol.*, 49, 409-424.

(11) Bischoff S. C. (1994)

„Humane basophile Granulozyten und Mastzellen: Vermittler zwischen allergischer Entzündung und spezifischem Immunsystem.“, *Immun. Infekt.*, 22, 93-103.

(12) Valent P., Bettelheim P. (1992)

„Cell surface structures on human basophils and mast cells: biochemicals and functional characterization.“, *Adv. Immunol.*, 52, 333-421.

(13) Keegan A.D., Paul W.E. (1992)

„Multichain immune recognition receptors: similarities in structure and signalling pathways.“, *Immunol. Today*, 13, 893-911.

(14) Daeron M., Latour S., Malbec O., Espinosa E., Pina P., Pasmans S., Fridman W.H. (1995)

„The same tyrosine-based inhibition motifs, in the intracytoplasmic domain of Fc $\gamma$ RIIB, regulates negatively BCR-, TCR-, and FcR-dependent cell activation.“, *Immunity*, 3 (5), 635-646.

(15) Hamawy M.M., Mergenhagen S.E., Siraganian R.P. (1994)

„Adhesion molecules as regulators of mast cell and basophil function.“, *Immunol. Today*, 15, 62-66.

(16) Ehrlich W.E. (1953)

„Histamine in mast cells.“, *Science*, 118, 603.

(17) Schwartz L.B., Sakai K., Bradford T.R., Ren S., Zweimann B., Worobec A.S., Metcalfe D.D. (1995)

„The  $\alpha$  form of human tryptase is the predominant type presented in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis.“, *J. Clin. Invest.*, 96, 2702-2710.

(18) Mizutani H., Schechter N., Lazarus G., Black R.A., Kupper T.S. (1991)

„Rapid and specific conversion of precursor interleukin 1b (IL-1b) to an active IL-1 species by human mast cell chymase.“, *J. Exp. Med.*, 174, 821-825.

(19) Bradding P. (1996)

„Human mast cell cytokines.“, *Clin. Exp. Allergy*, 26, 13-19.

(20) Irani A.A., Schechter N.M., Craig S.S., De Blois G., Schwartz L.B. (1986)

„Two types of human mast cells that have distinct neutral protease composition.“, *Proc Natl Acad Sci USA*, 83, 4464-4468.

(21) Yamanaka K., Fujisawa M., Tanaka H., Okada H., Arakawa S., Kamidono S. (2000)

„Significance of human mast cells and their subtypes in male infertility.“ *Human*

Reproduction, 15 (7), 1543-1547.

(22) Schwartz L.B. (1993)

„Heterogeneity of human mast cells.” In: Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (Ed.) ”The mast cells in health and disease.”, New York, Dekker, p. 219-236.

(23) Marone G. (Ed.) (1995)

„Human basophils and mast cells: clinical aspects.”, Basel, Karger.

(24) Stevens R.L., Austen K.F. (1989)

„Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells.”, Immunol. Today, 10, 381-383.

(25) Dvorak A.M. (1992)

„Basophils and mast cells: piecemeal degranulation in situ and in vivo: A possible mechanism for cytokine-induced function in disease.” In: Coffey R.G. (Ed.) “Granulocyte responses to cytokines. Basic and clinical research.”, Dekker, New York, 169-271.

(26) Galli S.J., Maurer M., Lantz C.S. (1999)

„Mast cells as sentinels of innate immunity”, Current Opinion in Immunology, 11, 53-59.

(27) Young J.D.-E., Liu C-C., Butler G., Cohn Z.A., Galli S.J. (1987)

„Identification, purification, and characterization of a mast cell-associated cytolytic factor related to tumor necrosis factor.”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 9175-9179.

(28) Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A. (1997)

„Mast cells” Physiol. Rev., 77 (4), 1033-1079.

(29) Valent P., Sillaber Ch., Baghastamian J., Bankl H.-C., Lechner K., Binder B. (1998)

„What have mast cells to do with edema formation, the consecutive repair and fibrynolysis?”, Int. Arch. Allergy Immunol., 115, 2-8.

(30) Anton F., Morales C., Aguilar R., Bellido C., Aguilar E., Gaytan F. (1998)

„A comparative study of mast cells and eosinophils leukocytes in the mammalian testis.” Zentralbl. Veterinarmed., 45 (4), 209-218.

(31) Hermo L., Lalli M. (1978)

„Monocytes and mast cells in the limiting membrane of human seminiferous tubules.” Biol. Reprod., 19 (1), 92-100.

(32) Kerr J.B. (1991)

„Ultrastructure of the seminiferous epithelium and intertubular tissue of the human testis.” J. Electron. Microsc. Tech., 19 (2), 215-40.

(33) Nistal M., Santamaria L., Paniagua R. (1984)

„Mast cells in the human testis and epididymis from birth to adulthood.” Acta. Anat., 119, 155-160.

- (34) Mayerhofer A., Bartke A., Amador A.G., Began T. (1989)  
„Histamine affects testicular steroid production in the golden hamster” *Endocrinology*, 125 (1); 560-562.
- (35) Collin O., Damber J.E., Bergh A. (1996)  
“5-Hydroxytryptamine-a local regulator of testicular blood flow and vasomotion in rats.” *J. Reprod. Fertil.*, 106 (1); 17-22.
- (36) Hedger M.P., Khatab S., Gonzales G., de Kretser DM (1995)  
“Acute and short-term actions of serotonin administration on the pituitary testicular axis in the adult rat.” *Reprod. Fertil.*, 7 (5); 1101-9.
- (37) Hedger Mark P. (1997)  
„Testicular leukocytes: What are they doing?” *Reviews of Reproduktion*, 2, 38-47.
- (38) Jezek D., Banek L., Hittmair A., Pezerovic-Panijan R., Goluzza T., Schulze W. (1999)  
“Mast cells in testicular biopsies of infertile men with “mixed atrophy” of seminiferous tubules.” *Andrologia*, 31 (4), 203-10.
- (39) Gupta R.K., Skelton F.R. (1968)  
“The role of mast cell in cadmium chloride-induced injury in mature rat testis.” *Arch. Path.*, 85; 89-93.
- (40) Behrendt H., Hilscher B., Passia D., Hofmann N., Hilscher W. (1981)  
“The occurrence of mast cells in the human testis.” *Acta Anat.*, 111/1-2, 14
- (41) Passia D., Behrendt H., Hilscher B., Hilscher W., Hofmann N., Haider S.G.(1983)  
„Histological, enzyme-histochemical and electron microscopic studies on the testis of infertile patients.” *Acta histochem. Suppl.* XXVIII, 303-308.
- (42) Maseki Y., Miyake K., Mitsuya H., Yamada K. (1981)  
„Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility.” *Fertil. and Steril.*, 36(6); 814-7.
- (43) Agarwal S., Choudhury M., Banerjee A. (1987)  
„Mast cell and idiopathic male infertility.” *Int. J. Fertil.*, 32 (4), 283-286.
- (44) Hashimoto J., Nagai T., Takaba H., Yamamoto M., Miyake K. (1988)  
“Increased mast cells in the limiting membrane of seminiferous tubules in testes of patients with idiopathic infertility.” *Urol. Int.*, 43, 129-132.
- (45) Hofmann N., Klasa M., Behrendt H., Hilscher B., Haider S.G., Passia D., Hilscher W (1983)  
„Appearance of mast cells in human testis with Sertoli cell only syndrom.” *Fortschritt. Androl.*, 8, 122-129.
- (46) Yamamoto T., Hartmann K., Eckes B., Krieg T. (2001)  
„Role of stem cell factor and monocyte chemoattractant protein-1 in the interaction

- between fibroblast and mast cells in fibrosis." *J. Dermatol. Sci.*, 26, 106-111
- (47) Gruber B.L., Kew R.R., Jelaska A., Marchese M.J., Garlick J., Ren S., Schwartz L. B., Korn J.H. (1997)  
„Human mast cells activate fibroblasts: tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen messenger ribonucleic acid synthesis and fibroblast chemotaxis." *J. Immunol.*, 158, 2310-2317
- (48) Meineke V., Frungieri M.B., Jessberger B., Vogt H., Mayerhofer A. (2000)  
„Human testicular mast cell contain tryptase: increased mast cell number and altered distribution in the testes of infertile man." *Fertil. Steril.*, 74 (2), 239-244.
- (49) Sandlow, J.I., Feng, H.L., Cohen M.B., Sandra A. (1996)  
„Expression of c-KIT and its ligand, stem cell factor, in normal and subfertile human testicular tissue." *J. Androl.*, 17 (4), 403-8
- (50) Montella A., Pirino A. (1992)  
„Morphological characteristics of mastocytes in the infertile human testicle." *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 68 (2), 77-84.
- (51) Nagai T., Takaba H., Miyake K. (1992)  
„Testicular mast cell heterogeneity in idiopathic male infertility." *Fertil. Steril.*, 57(6), 1331-36.
- (52) Hedinger, C., Huber R., Weber E. (1967)  
„Frequency of so-called hypoplastic or dysgenetic zones in scrotal and otherwise normal tests." *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.*, 342 (2), 165-8
- (53) Hofmann, N., Kuwert, E. (1978)  
„Die chronische, nicht -Erreger-bedingte Orchitis" *Z. Hautkr.* 54 (5) 173-80.
- (54) Carl Zeiss Werke, persönliche Nachfrage
- (55) Rick W. (1990)  
„Klinische Chemie und Mikroskopie. Eine Einführung." 6 Auflage, Springer, Heidelberg
- (56) Schill W.B., Schneider J., Ring J. (1986)  
„The use of ketotifen, a mast cell blocker, for treatment of oligo- and astheno zoospermia." *Andrologia*, 18 (6), 570-573.
- (57) Yamamoto M., Hibi H., Miyake K. (1994)  
„Appearance of spermatozoon after administration of mast cell blocker to a patient with azoospermia." *Hinyokika Kyo*, 40 (6), 541-3.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. P. Lehmann danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik zum Abschluss bringen zu dürfen.

Herrn Professor Dr. med. N. Hofmann gilt mein besonderer Dank für die in freundschaftlicher und konstruktiver Atmosphäre erfolgte fachliche Betreuung bei der Konzeption der Arbeit sowie Auswertung und Diskussion der Ergebnisse.

Herrn Dr. med. H.-C. Schuppe danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Winkler möchte ich für die freundliche und professionelle Unterstützung bei den histologischen und immunhistologischen Färbungen danken.

## Lebenslauf

Giselle Schock-Skasa

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 06.02.1962               | geboren in Sydney/ Australien  |
| Familienstand            | verheiratet, Töchter Geraldine und Chiara, Sohn Dario-Leon                                     |
| Juni 1968 - Juli 1972    | Grundschule, Rooty Hill/ Sydney  |
| Nov. 1972 - Juni 1983    | Gymnasium Wuppertal  |
| Juni 1983                | Abitur   |
| August 1983 - April 1984 | Studium der Philosophie  |
| April 1984 - März 1987   | Lehre als Kinderkrankenschwester   |
| April 1987 – Sept.1988   | Tätigkeit als Kinderkrankenschwester   |
| Okt. 1988 - Sept. 1994   | Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf                               |
| April 1995 - April 1996  | Praktisches Jahr, Klinikum Wuppertal   |
| Mai 1996                 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung   |
| Juni 1996 – Feb. 1997    | Hilfswissenschaftliche Mitarbeiterin in der Hautklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf |
| Feb.1997 –August 1998    | Ärztin im Praktikum in der Hautklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf                  |
| August 1998              | Approbation als Ärztin   |
| Sept.1998 - Feb.1999     | Assistenzärztin in der Hautklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf                      |
| Feb.1999 - Okt.2001      | Erziehungsurlaub   |
| Nov.2001 - Jan. 2002     | Assistenzärztin in der Hautklinik/ Psychosomatische Klinik Wersbach, Leichlingen/ Witzhelden   |
| Jan.2002 - bis dato      | Erziehungsurlaub   |



## Abstract

In dieser Studie konnte eine Erhöhung der Anzahl der humanen testikulären Mastzellen bei Infertilität festgestellt werden. Dieser Befund impliziert eine mögliche Schlüsselrolle der Mastzellen bei Testisstörungen. Es wird eine funktionelle Bedeutung der Mastzellen bei der Geweberemodelierung und Gewebefibrose sowie bei der Immunantwort und bei entzündlichen Prozessen postuliert. Die therapeutischen Versuche mit Mastzellblocker bei Fertilitätsstörungen unterstützen diese Hypothese. In dieser Arbeit soll eine Untersuchung der Anzahl, Morphologie und Topographie der Mastzellen im normalen und pathologisch veränderten humanen Hodengewebe unter besonderer Berücksichtigung inflammatorischer Infiltrate und dem Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran erfolgen.

Es wurden Hodenbiopsien von 268 Patienten, die sich in der andrologischen Abteilung der Düsseldorfer Hautklinik zwecks Abklärung einer Infertilität vorgestellt hatten, analysiert. Diese Präparate wurden mittels einer HE-, PAS- und Giemsa-Färbung sowie nach immunhistochemischer Färbung untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 9 unilaterale Hodenbiopsien, in denen histologisch und im Spermogramm keine pathologischen Veränderungen vorlagen. Bei der histopathologischen Begutachtung wurden Anzahl und Morphologie sowie die histologischen testikulären Kompartimente der Mastzellen, inflammatorische Infiltrate sowie der Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran berücksichtigt.

Bei den Patienten mit Testisschäden fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Zunahme der Häufigkeit der Mastzellen ( $3,23 \pm 1,9$  Mastzellen versus  $0,94 \pm 0,37$  pro  $0,159\text{mm}^2$ ,  $p < 0,01$ ), wobei die Anwesenheit inflammatorischer Infiltrate mit der Zunahme der Häufigkeit der Mastzellen in der Patientengruppe korrelierte ( $4,09 \pm 2,14$  versus  $2,54 \pm 1,24$  Mastzellen pro  $0,159\text{ mm}^2$ ,  $p = 0,01$ ). Der Fibrosierungsgrad der Tubulusmembran ist proportional zu der Mastzellzahl im Präparat, wobei die Gruppe mit der höchsten Dichte der Mastzellen die höchste Anzahl der stark fibrosierten wie auch sklerohyalinisierten Tubulusmembranen zeigte.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation zwischen Mastzellvermehrung und Entzündung im Hoden festgestellt werden. Durch die semiquantitative Auswertung der Membranstärke konnte auch ein Zusammenhang zwischen Entzündung, Mastzellzahl und Fibrosierungsgrad der Tubulusmembrane aufgezeigt werden. Die Ergebnisse liefern Hinweise auf eine Rolle der Mastzellen bei testikulären entzündlichen Prozessen wie auch bei dem Prozess der testikulären Fibrosierung, sowie auf eine Wechselwirkung zwischen diesen beiden Prozessen.

Prof. Dr. med. Lehmann

