

(Aus dem pathologischen Institut der Universität zu Breslau [Direktor: Prof. Dr. F. Henke].)

## Über Geschwülste der Nebennierenrinde mit morphogenetischen Wirkungen.

Von

Priv.-Doz. Dr. E. Mathias,  
I. Assistent des Instituts.

(Eingegangen am 18. September 1921.)

Die hier niedergelegten Beobachtungen gehören zu den Vorkommnissen, welche nicht wegen ihrer Seltenheit, sondern deswegen Beachtung verdienen, weil aus ihnen gewisse Rückschlüsse auf Funktionen und Zusammenhänge endokriner Drüsen und auf deren morphogenetische Bedeutung für den Gesamtorganismus möglich sind. Die gegenwärtige experimentelle Technik gestattet es, auf dem Gebiet der inneren Sekretion zumeist nur durch Entfernung oder Zerstörung von Organparenchym Ausfallserscheinungen zu erzeugen und deren Wirkungen in physiologischer und morphologischer Hinsicht zu verfolgen. Es ist weiterhin noch möglich mit Organpreßsäften, Extrakten und ähnlich wirkendem transplantiertem Material zu arbeiten, allenfalls können auch aus in direkten Beeinflussungen endokriner Drüsen manche Schlüsse auf funktionelle Zusammenhänge hergeleitet werden, aber bereits hier sind die sicheren Methoden in Auswahl und Anwendungsgebiet begrenzt.

Indessen der Forschung steht noch eine Möglichkeit zu Gebote. Es ist dies die Beobachtung und Benutzung einzelner Krankheitsvorgänge, denen gewissermaßen die Bedeutung eines experimentum naturae zukommt. Aus ihnen lässt sich zumindest eine Perspektive für die Beobachtung des physiologischen Geschehens gewinnen. Außerdem können darüber hinaus verschiedenartige pathologische Ereignisse, sowie manche Experimentalergebnisse zu einer gedanklichen Synthese vereinigt werden, die es gestattet, mehr als bloße Wahrscheinlichkeiten zu entwickeln.

Dieser Gesichtspunkt vermag wohl die eingehende Darstellung einzelner Fälle sowie die kritische Besprechung des gesamten zugehörigen Wissensgebietes zu rechtfertigen. Die erste meiner Beobachtungen gehört zu den Fällen, welche nach ihrer äußeren Erscheinung als Pseudohermaphroditismus femininus externus zu bezeichnen sind. Unter

besonders starker Beteiligung der sekundären Geschlechtscharaktere, aber auch mit einer Änderung der äußeren, konjugalen Geschlechtsorgane verbindet sich eine Geschwulstbildung der Nebennierenrinde. Auf den Zusammenhang in solche Fällen hat zuerst Marchand hingewiesen. Nach seiner durch ihre Genauigkeit besonders wertvollen Beobachtung ist eine ansehnliche Kasuistik entstanden, die ich noch unter eigenen Gesichtspunkten besprechen werde.

Der von mir obduzierte Fall ist durch sein auffallendes Äußere nicht nur das Objekt einer Ausstellung in der Schaubude gewesen, sondern auch oft Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung geworden. Es erscheint mir durchaus möglich, daß sich auf Grund dieser Publikation noch Kollegen entsinnen werden, die Patientin seinerzeit gesehen zu haben. Die erste wissenschaftliche Mitteilung erfolgte 1911 durch Asch: Aus der damaligen Veröffentlichung möchte ich folgende Daten entnehmen:

Hedwig K., geboren am 27. XII. 1902 zeigte seit dem 3. Lebensjahre die Entwicklung eines Vollbartes und eine sehr starke allgemeine Behaarung. Mit 9 Jahren war sie 1 m 21 cm groß, von auffallend kräftiger Muskulatur; es bestand ein gewisses Mißverhältnis zwischen den relativ kurzen Extremitäten und der Rumpflänge. Die Epiphysenlinien erwiesen sich im Röntgenbild als teilweise verknöchert. Die Brust war flach, von männlichem Typus, der Genitalbefund zeigte neben einer reichlichen Behaarung des mons veneris eine gewisse Annäherung an die männliche Form. Dies kam in der Haargrenze und besonders in der penissartigen Clitoris zum Ausdruck. Sonst war eine von einem Hymen begrenzte infantile Vagina vorhanden. Aus der Vagina fand eine gewisse Schleimabsonderung statt, die angeblich mehrfach einen blutigen Charakter annahm. Zu erwähnen ist noch, daß die Stimme tief, von männlichem Charakter war, und daß die laryngoskopische Untersuchung den Befund eines männlichen Kehlkopfes jenseits des Stimmbruches ergab (Primärarzt Dr. Goerke). Es waren bereits bleibende Zähne vorhanden. Der Fall wurde damals von Asch als Pseudohermaphroditismus masculinus aufgefaßt. Das Kind war in den folgenden 9 Jahren in einer Schaubude, an deren Besitzer die Eltern es vermietet hatten.

Nach brieflicher Mitteilung von Prof. Rössle hat dieser das Kind am 20. X. 1919 in Jena untersucht und demonstriert. Damals war deutlich schon ein rechtsseitiger, von Leber und Niere nicht abgrenzbarer Tumor festzustellen. Eine weitere wissenschaftliche Mitteilung liegt von Bab vor. Auch dieser Autor hat folgerichtig einen Nebennierentumor mit Masculinierung diagnostiziert. Auch von Magnus Hirschfeld ist der Fall untersucht und abgebildet worden. Er hat ihn als echten Hermaphroditismus aufgefaßt. Die Besprechung von Hirschfelds Ansicht scheint mir indessen nicht in den Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit gehörig.

Im Frühjahr 1920 beobachtete Prof. Asch während einer Behandlung der Kranken wegen eines Panaritiums ein schnelles Wachstum der schon von Rössle festgestellten Geschwulst. Erhebliche Atembeschwerden drängten zur Operation, welche am 27. 3. 1920 vorgenommen wurde. Anstelle der rechten Nebenniere fand sich ein 2 Fäuste großer Tumor; dieser wurde entfernt; es trat danach ein Herzstillstand ein, welcher den Tod bewirkte.

**Sektionsprotokoll:** Leiche einer Person von 1,21 m Länge. Arme und Beine sind von kurzer, gedrungener Gestalt. Die Muskulatur ist auffallend kräftig. An Fingern und Zehen besteht eine annähernde Isodaktylie. Die äußere Form

von Armen und Beinen ist von virilem Aussehen sowie von einer Gestaltung, wie sie bei Chondrodystrophie beobachtet wird. Der Kopf ist relativ groß. Das Gesicht von altem Ausdruck, es ist ein stark entwickelter Schnurrbart und ein bis weit auf den Hals reichender Vollbart vorhanden. Die Gestalt des Oberkörpers kann als männlich bezeichnet werden. Die Brust ist flach, die Warzen sind klein, und sie haben nur die Andeutung eines pigmentierten Hofs. Achselhaare mäßig entwickelt. Auf Brust und Bauch eine Behaarung von ausgesprochener männlicher Anordnung. Die Gegend des Mons veneris ist frisch rasiert. Die äußeren Geschlechtsorgane sind weiblich. Die Clitoris ist von besonderer Größe, es ist eine Andeutung von Praputium vorhanden. Die Urethralöffnung liegt an normaler Stelle, die Vagina ist durch ein halbmondformiges Hymen verschlossen. Die Vagina ist eng, sie ist an der Hinterseite nach dem Damm zu von einer Hautfalte überdeckt. Der Damm ist ziemlich breit. In den großen Schamlippen, welche ziemlich fettreich sind und in der Leistengegend ist kein Körper fühlbar, den man als Hoden ansprechen könnte. Die Zähne haben Gestalt und Anordnung von Dauerzähnen. Zwischen Nabel und Processus xiphoideus finden sich eine frische Operationswunde. Eine zweite Operationswunde findet sich rechts als Schrägschnitt in der Nierengegend.

**Brustorgane:** Nach Eröffnung des Thorax sinken die Lungen gut zurück. Es bestehen beiderseits einige strangförmige Pleuraerwachsungen. Vom Herzbeutel bis ins Jugulum hinauf liegt eine große graurotliche Thymus. Diese ist auf der Schnittfläche von mäßiger parenchymreicher Beschaffenheit. Gewicht 27 g. Der Herzbeutel enthält die normale Menge klar seröser Flüssigkeit. Es fällt auf, daß der linke Ventrikel von besonderer Ausdehnung und stark kontrahiert ist. Auf der Schnittfläche ist die Wand des linken Ventrikels 1,6 cm dick, die des rechten Ventrikels 0,4. Die Klappen sind zart und intakt. Die Coronargefäße sind o. B. Das Myokard ist überall gleichmäßig braunrot. In der Aorta finden sich einige lipoide Einlagerungen.

Aorteninnenmaß unter dem Arcus: 3,9 cm.

Desgleichen unter dem 6. Intercostalgefäß: 3,9 cm.

In der Spitze der linken Lunge finden sich einige narbige Einziehungen. Die rechte Lunge ist überall lufthaltig, etwas bläß, zwischen den Lappen bestehen einige Adhäsionen. Das Gewebe der linken Lunge ist von gleicher Beschaffenheit wie das der rechten.

**Halsorgane:** Die Zunge ist von normaler Gestalt, die Follikel von gewöhnlicher Größe. Die Mandeln sind etwas vergrößert, sie sind weich und enthalten einige Pfröpfe. Gaumenbogen o. B. Die Speiseröhre ist o. B.

Der Kehlkopf ist in seiner Form und Gestalt größer als es den allgemeinen Verhältnissen des Körpers entspricht, namentlich fällt der Sagittaldurchmesser auf.

**Luftröhre o. B.**

Die Schilddrüse ist von durchschnittlicher Größe, sie ist vielfach gelappt und eingeschnürt, auf der Schnittfläche ist sie von gelblicher, gleichmäßiger Gewebsbeschaffenheit.

**Bauchhöhle:** Die Lage der Bauchorgane weicht insofern von der Norm ab, als sich in der Gegend der rechten Niere ein Operationsfeld mit zahlreichen Verbindungen, namentlich neben der Cava befindet. Die rechte Niere liegt am oberen Rande des Beckens, sie ist derart gestellt, daß ihre äußere Kontur nach oben außen, ihr Hilus nach dem kleinen Becken zu gerichtet ist. Die Appendix zieht als langer, dünner Strang quer über die äußere Kapsel der rechten Niere. Es besteht zwischen unterem Ileum und Flexura sigmoidea ein Mesenterium commune.

Die Milz ist von gewöhnlicher Größe, matt, rötlich und von eben erkennbarer Follikelzeichnung.

Magen und Darmkanal sind äußerlich von gewöhnlicher Gestalt, ihre Schleimhaut ist überall zart und glatt.

Die linke Nebenniere ist auffallend klein, sie ist von besonders schmaler Rinde, und sie verschwindet fast in dem sie umgebenden reichlichen Fettgewebe. Beide Nieren, innere und äußere Geschlechtsorgane werden im Zusammenhang herausgenommen.

Die Leber ist in ihrer äußeren Konfiguration insofern abnorm, als der linke Lappen wenig ausgebildet ist.

Der rechte Lappen ist im Bereich des Lobus Spigelii verändert, dieser springt nämlich mit starker Wölbung nach unten vor.

Die Gallenblase ist tief in das Leberparenchym eingebettet. Sie und ihre Gänge zeigen weiter keine Besonderheiten.

Das Pankreas ist von gewöhnlicher Gestalt, auf der Schnittfläche von deutlicher Organzeichnung.

Die Form des kleinen Beckens ist so, daß eine Trichtergestalt zustande kommt. Anstelle des exstirpierten Tumors findet sich noch an einem Punkt ein gelbliches, mit Unterbindungen versehenes Gewebe.

Beide Nieren zeigen auf der Schnittfläche eine saubere Gewebszeichnung. Die Nierenbecken sind von normaler Gestaltung. Der rechte Ureter ist entsprechend der Organlage kürzer als der linke. Die Einmündungsstelle der Ureteren in die Blase ist o. B.

Die Blase ist von gewöhnlicher Größe, eine Prostata ist nicht vorhanden.

Die Urethra ist frei durchgängig und von besonderer Länge. Neben ihr liegen schwach entwickelte Corpora cavernosa; sie mündet an der Unterseite einer aus der Clitoris entwickelten Glans.

Beide Ovarien sind zylinderförmige Körper. Aufgeschnitten zeigt das rechte einen reifenden Follikel. Die Tuben sind klein und zart. Ihr Fimbrienende ist wenig ausgebildet, sie sind stark geschlängelt.

Der Uterus ist von einer Größe, wie er etwa bei einem 12jährigen Mädchen vorkommt. Er ist auffallend platt und hat eine ziemlich lange Cervix. Die Portio ist klein und zart, ein Cavum uteri ist vorhanden, es ist mit einer besonders zarten Schleimhaut ausgekleidet. Die Ligamenta rotunda sind beiderseits wohl ausgebildet, sie inserieren in der Leistengegend in ziemlich ausgefasertem Zustand.

**Kopfhöhle:** Das Schädeldach ist gleichmäßig gewölbt und ziemlich dünn, die Dura ist glatt, die venösen Sinus sind frei, die Konvexität und Basis sind ohne wahrnehmbare Veränderungen. Auf den üblichen Schnitten werden Abnormitäten der Hirnsubstanz nicht festgestellt. In dem Flexus Chorioidei finden sich beiderseits einige kleine Cysten. Die Hypophyse ist von durchaus normaler Gestalt, sie ist in eine etwas tiefe Sella turica eingelagert. Ein besonders langer Clivus Blumenbachii mit sehr steilem Abfall fällt auf.

Organgewichte: Gehirn: 1250 g

Thymus: 27 g

Schilddrüse: 16 g

Herz: 304 g

Milz: 54 g

Leber: 1250 g.

Der von Geheimrat Asch exstirpierte Tumor wurde zur Untersuchung zur Verfügung gestellt. Das Präparat war in Formalin fixiert. Es handelt sich um eine unregelmäßig höckrige annähernd kugelförmige Geschwulst von 12 cm Durchmesser. Auf der Schnittfläche zeigt sich

eine eigentümlich gelblich fettige Beschaffenheit. Eine eigentliche Organzeichnung ist nicht erkennbar.

Die histologische Untersuchung der Geschwulst ergab das Bild eines Hypernephroms vom corticalen Typus. Es sind unregelmäßig angeordnete Nebennierenrindenzenellen vorhanden mit kleinem scharf begrenztem runden Zellkern und einem offenbar an in Alkohol und Wasser löslichen Substanzen reichen Protoplasma. Es finden sich in vielen Zellen Körnchen und größere Klumpen eines lichtbraunen, nicht eisenhaltigen Pigmentes. Auffallend sind zahlreiche Riesenzellen, etwa vom Typus sarkomatöser Riesenzellen. Größere Komplexe dieser Geschwulstzellen sind von einem zellarmen Bindegewebe umfaßt.

Es läßt sich sagen, daß ein Unterschied zwischen diesem Hypernephrom und anderen Hypernephromen, welche ohne Einwirkung auf die Geschlechtscharaktere verlaufen, nicht feststellbar war. Es wurden alle endokrinen Organe, mit Ausnahme der leider nicht eingelagten Epiphyse untersucht. Da indessen die glandula pinealis makroskopisch durch nichts auffiel, dürfte von der unterlassenen Organuntersuchung kein Verlust zu erwarten sein. Das mir wohl bekannte Bild der epiphysären Frühreife, um dessen Aufklärung sich besonders Askanazy, Marburg, Pelizzi, Boehm und Berblinger verdient gemacht haben, ist übrigens ausschließlich beim männlichen Geschlecht beobachtet worden. Auch sonst scheinen keinerlei Beziehungen zu dieser Form sexueller Frühreife gegeben sein. Ein Ovarium wurde teilweise im Serienschnitt untersucht, um das Vorhandensein eines Ovotestis ausschließen zu können. Der Rest des Organs und das andere Ovar wurden in zahlreichen Stufenschnitten nachgesehen. Das Ergebnis der Untersuchung von ca. 600 Schnitten läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: In der Ovarialrinde sind sehr reichliche Primordialfollikel vorhanden; stellenweise zeigen sie einen ganz unreifen Typus, stellenweise sind sie auch zu einem gewissen Halbreifezustand gekommen. Es sieht so aus, als ginge der Reifungsprozeß träge vor sich. Daneben sind auch fast ausgebildete Graaffsche Follikel vorhanden. In dem stromareichen Ovarium finden sich indessen auch zahlreiche corpora candidantia, die in ihrer Menge durchaus im Widerspruch mit dem jugendlichen Gesamtzustand des Organismus stehen, ebenso wie auch die hyalinisierten Gefäße. Es handelt sich hier um ein Teilbild, wie es beim Ovarium eines Weibes im klimakterischen Alter nicht befremden würde. Es liegt also eine lokale schnelle Organalterung, eine Progerie der Keimdrüsen vor. Scheinbar wenig in Übereinstimmung damit steht die infantilistische Entwicklung des Uterus. Dieser besteht aus einigen wenigen Muskellagen und er zeigt an seiner Innenseite eine Schleimhaut, welche nur oberflächliche, spärliche Drüsen aufweist. Untersuchte Stellen von der Urethra ergeben ein normales Epithel, auch histologisch konnten keine Anhaltspunkte für Prostataelemente gewonnen werden.

Die Thymus ist in einem Involutionszustand, der meines Erachtens einem höheren Lebensalter als 17 Jahren entspricht. Die Thyreoidea bietet histologisch keine Besonderheiten. Die in Stufenschnitten untersuchte Hypophyse ergab eine auffällige Vermehrung der eosinophilen Elemente. Es war ferner eine Wucherung der Hauptzellen an einer Stelle von fast adenomartigem Charakter vorhanden.

Sonst wurden noch Myocard, Leber, Pankreas, Milz, quergestreifte Muskulatur usw. untersucht, ohne daß krankhafte Befunde in diesen Organen festgestellt werden konnten.

Dieser Beobachtung möchte ich einen Fall gegenüberstellen, welcher seinerzeit von Bittorf klinisch mit richtiger Diagnose demonstriert ist.

Es handelt sich um einen 26jährigen Mann, welcher seit März 1918 an Atemnot litt. August 1918 trat eine fortschreitende Vergrößerung der Brüste und einige Monate darauf ein Schwund der Hoden ein. Seit Februar 1919 bemerkte Patient eine Abnahme der Potenz, und seit März 1919 wurde eine Geschwulst in der linken Bauchseite sichtbar. Aus dem von Bittorf veröffentlichten Krankenblatt entnehme ich folgende Einzelheiten: Befund 24. IV. 1919. Gutes Aussehen und recht guter Ernährungszustand, jedoch keine Adipositas, beide Brüste sehr groß, weiblich, bestehen aus Fett und einem reichlichen Drüsengewebe. Haupt, Achsel, Geschlechtsbehaarung, Barthaar stark, nicht weiblich, Stimme hoch, aber nicht höher geworden. ... Die linke obere Bauchseite ist stark vorgewölbt, die linke Rückenseite ebenfalls. Man fühlt in der linken Oberbauchgegend einen großen höckerigen Tumor, der unter dem Rippenbogen vorkommt, nach unten fast bis zur Spina iliaca, nach rechts weit über die Mittellinie in knolligen Höckern reicht. Er ist ziemlich hart ... beide Hoden sehr klein, kaum erbsengroß, weich. Am 16. V. 1919 ist die Leber vergrößert und zeigt knotige Metastasen.

Unter zunehmender Metastasenbildung (Leber) und Erscheinungen der Kompression der unteren Hohlvene erfolgte im Juli 1919 der Tod.

Die von mir ausgeführte Sektion bestätigte die klinische Diagnose. Es handelte sich um ein Hypernephrom von corticalem Typus. Es waren kurze Drüsenschläuche aus Nebennierenrindenzellen gebildet. Es fanden sich keinerlei pigmentierte Zellen, die Geschwulst machte einen ziemlich unregelmäßigen „wilden“ Eindruck. Die Untersuchung der beiden Mammae, welche in der letzten Zeit des Kranken etwas reduziert worden waren, ergab ein locker fibröses Gewebe, in welches einzelne, wenig verzweigte Drüsen eingelagert waren. Die Hoden waren etwa 2 cm lang und etwa 0,8 mm dick. Histologisch war bei kaum entwickelten Zwischenzellen Spermatogenese sichtbar.

Aus diesen beiden Fällen heraus ergab sich eine Fragestellung, welche für die ganze Entwicklung der konjugalen und sekundären Geschlechtscharaktere von Bedeutung ist, nämlich die Frage nach einer Einwirkung der Nebennierenrinde auf Funktion und Morphogenesis der letzteren. Unter reiner Betonung der äußeren Eigenschaften ist mein erster Fall als Pseudohermaphroditismus bezeichnet, wie überhaupt die meisten derartigen Fälle in der Literatur unter dem Namen Hermaphroditismus gehen. In seinem grundlegenden Werk über Hermaphroditismus beim Menschen stellte 1908 von Neugebauer eine Serie von 13 Fällen zusammen, in denen entweder eine Hyperplasie der Nebennierenrinde,

eine Hyperplasie eines versprengten Nebennierenkeims oder eine Geschwulstbildung vom Bau der Nebennierenrinde ausgehend, also ein Hypernephrom vorhanden war. Nach eingehendem Literaturstudium gelangte ich zu der Überzeugung, daß es eine ganze Reihe von Fällen von Hyperplasie bzw. Geschwulstbildungen der Nebennierenrinde gibt, bei denen gleichzeitig iso- oder hetero sexuelle Reifeerscheinungen vorhanden sind, und bei denen eine kausale Beziehung zwischen der Nebennierenveränderung und den anderen Körperveränderungen mit Sicherheit gefolgert werden muß. Je nachdem, ob die Nebennierenveränderung bei Männern oder Weibern, bei Neugeborenen, vor der Pubertät, nach abgeschlossener Geschlechtsentwicklung einsetzt, wird die Wirkung eine weitgehend verschiedene sein. Es lassen sich 3 Typen ohne weiteres unterscheiden:

- I. Maskulinierung weiblicher Individuen,
- II. Feminierung des Mannes,
- III. Gleichgeschlechtliche Frühreife.

Hinsichtlich der Maskulinierung weiblicher Individuen bietet die Literatur die zahlreichsten Beispiele. Eine Feminierung des Mannes durch ein Hypernephrom ist in der Literatur nur durch einen einzigen Fall vertreten, nämlich den von mir obduzierten von Bittorf. Hinsichtlich der kausalen Zusammenhänge glaube ich mich bestimmter als Bittorf ausdrücken zu dürfen. Das von mir beigebrachte Material beweist es meines Erachtens mit Sicherheit, daß eine Entwicklung einer Nebennierengeschwulst die fraglichen Körperveränderungen bedingt. Das *primum movens* wäre die Nebennierengeschwulst auch nach meiner Auffassung nicht. Es handelt sich hierbei um eine primäre Anomalie der Keimanlage, durch welche das Zellmaterial für eine spätere Geschwulstentwicklung geliefert wird. Für diese Anomalie der Keimanlage spricht auch das in einem Fall beobachtete familiäre Auftreten bei zwei Schwestern, von denen die eine durch P. Fränkel seziert und beschrieben wurde, während die andere durch Küstner beschrieben ist. Leider bleibt es völlig unklar, wodurch sich diese Hypernephrome von solchen unterscheiden, bei denen nur der Tumor und keine weiteren Auswirkungen desselben vorhanden sind.

Eine gleichgeschlechtliche Frühreife bietet nur der Fall Linser-Dietrich.

Hier handelt es sich um einen Knaben von 5 Jahren und 7 Monaten, der 1,38 m groß war, er hatte bereits die bleibenden Zähne bis auf die vier letzten Molaren, eine starke genitale Behaarung und voll entwickelte männliche Geschlechtsorgane. In der linken Nierengegend wurde ein großer Tumor gefühlt, der die Veranlassung zu einem operativen Eingriff gab. Wegen der Ausdehnung des Tumors und der Metastasen mußte die Operation abgebrochen werden. Exitus 6 Stunden danach. Die Sektion durch Dietrich ergab ein Hypernephrom der linken Nebenniere mit Durchbruch in die Venen und mit zahlreichen Drüsenmetastasen. In

den Hoden war Spermatogenese vorhanden. Der Tumor ist ein Hypernephrom mit einzelnen Riesenzellen, Pigmentzellen mit nicht eisenhaltigem Pigment sind vorhanden. Dietrich selbst kommt in seiner Bearbeitung der Entwicklungsstörungen des postfötalen Lebens in Schwalbes Handbuch der Mißbildungen auf diesen Fall, den er auch abbildet, zu sprechen. Er erwähnt die verschiedenen Geschwülste, welche sexuelle Frühreife bedingen können.

Nachdem Dietrich die verschiedenen Geschwulstformen, welche sexuelle Frühreife bedingen können, besprochen hat, weist er auf Starlings Experimente hin, welcher durch Injektion von Embryonalbrei Reifungsvorgänge erzielte. Er faßt seine Anschauungen zu einem Satz zusammen, welchen ich hier zitieren möchte: „Dies deutet auf die Möglichkeit, daß die Produkte der embryonalen Zellen dieser Geschwülste die korrelativen Entwicklung der Genitalien auslösen. Es eröffnet dies eine weite Perspektive auf den gegenseitigen Einfluß von Geschwülsten und Organismus und ist einer der wenigen Fälle, wo wir von einer kausalen Genese von Entwicklungsstörungen sprechen können.“

Dieses Moment der kausalen Genese einer Entwicklungsstörung durch die Einwirkungen einer Geschwulstbildung kommt meines Erachtens deutlich in jenen Fällen von Maskulinierung weiblicher Individuen zum Ausdruck, bei denen vorher normale Körperform und Sexualfunktion bestanden hat und bei denen sich gleichzeitig mit einer von der Nebennierenrinde ausgehenden Geschwulstentwicklung sekundäre männliche Geschlechtscharaktere in somatischer Hinsicht und auch psychische Veränderungen entwickeln. Die Zahl der sicheren Fälle in dieser Hinsicht ist nicht erheblich. Ich konnte in der Literatur folgende feststellen:

1. „Fall Israel.“ Ein Mädchen von 30 Jahren, normal gebaut, normal menstruiert, von normaler Geschlechtsempfindung für Männer, bemerkt zunehmende Behaarung des ganzen Körpers, besonders starken Bartwuchs. Die Periode wird erst unregelmäßig, hört dann auf. Von Kraus wird die Diagnose auf Nebennierentumor gestellt. Die Operation wird durch Israel vorgenommen, es tritt der Tod durch eine Nachblutung in das Retroperitonealgewebe ein. Die histologische Untersuchung der Geschwulst durch Pick ergibt eine Zusammensetzung aus Nebennierelementen, es ließ sich aber nicht erkennen, ob diese der Rinden- oder Markschicht entstammten. Von den Genitalien wird berichtet, daß Ovarien und Uterus atrophisch waren, die Clitoris war normal. Nach einer brieflichen Mitteilung von Prof. Israel hat sich das Sexualleben der Frau so abgespielt, daß sie zuerst onaniert hat, dann Verkehr mit Männern gehabt hat. Mit der Änderung der sekundären Geschlechtscharaktere, dem Aufhören der Menses seit 2 Jahren hat sich eine Abneigung gegen Männer entwickelt. Ob eine Betätigung der Zuneigung zu Frauen stattgefunden habe, geht aus den Aufzeichnungen nicht hervor. Den Schlußfolgerungen Israels aus diesem Fall, nämlich, daß eine Umkehrung des Geschlechtstriebes und eine Maskulinierung der sekundären Geschlechtscharaktere bei einer Frau durch eine Entwicklung einer aus Nebennierenzellen bestehenden Geschwulst stattfinden könne, wird man sich wohl vorbehaltlos anschließen müssen.

2. „Fall Thumim“. Ein 17jähriges Mädchen bekam unter Aufhören der Menstruation männliche Behaarung, starken Fettansatz und eine tiefe Stimme. Der Genitalbefund blieb weiblich. Die Kranke verstarb an einer interkurrenten septischen Erkrankung. Bei der Sektion, die durch Pick ausgeführt wurde, wurde eine beiderseitige Struma suprarenalis ohne Einbruch in die Gefäße festgestellt. Die Ovarien werden als atrophisch beschrieben. Die Zahl der Primordialfollikel ist höchst spärlich, es fehlen Reifungsstadien. Die wenigen Überbleibsel der Corpora candidantia röhren offenbar aus der Zeit her, in der noch Menstruation bestand. Im wesentlichen hat sich hier nur ein männliches Kennzeichen, nämlich der Bartwuchs bei einem weiblich herangereiften Individuum unter Aufhörung der Menstruation entwickelt. Über das Geschlechtsempfinden sind keine Nachrichten gegeben. Offenbar mit dieser Beobachtung identisch ist der von Bortz mitgeteilte Fall, der gelegentlich in der Literatur besonders gezählt wird. In dasselbe Gebiet gehörig, allerdings ohne Sektionsbefund, ist ein von Halban zitiertes Fall des Freiherrn von Krafft-Ebing, der diesem durch Kaltenbach übermittelt wurde (es gelang mir nicht, in der Literatur etwas über diesen Fall weiter zu ermitteln). „30jährige Frau“, früher unregelmäßig menstruiert, seit 2 Jahren verheiratet, seit März 1891 Menopause. Seit Juli 1891 plötzlich eine Reihe von Erscheinungen, welche einer männlichen Pubertätsentwicklung entsprechen, und zwar vollständiger Bart, Kopfhaare dunkler, Augenbrauen, Pubes sich mächtig entwickelnd, Brust, Bauch mächtig behaart wie bei einem Mann, vermehrte Tätigkeit der Schweiß- und Talgdrüsen. Auf Brust, Rücken, Milium- und Akneentwicklung, nachdem früher der Teint geradezu klassisch schön und weiß gewesen war. Veränderung der Stimme, früher Sopran, jetzt Leutnantsstimme, der ganze Ausdruck des Gesichts geändert, Veränderung des gesamten Habitus, Brust breit, Taille geschwunden, Bauch mit mächtigem Fettpolster, durchaus viril, Hals kurz gedrungen. Untere Partie des Gesichts breit, Brüste flach geworden. Veränderungen der Psyche, früher sanft, fügsam, jetzt energisch, schwer zu behandeln, teilweise aggressiv. Auch in den Sexualorganen eine Reihe höchst interessanter Veränderungen. (Diese sind leider nicht beschrieben.)

Krafft-Ebings damalige Deutung lautete: Klimax praecox mit Untergang der bisherigen weiblichen Sexualität. Auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse müssen wir diesen Fall mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit als Umgestaltung der Geschlechtscharaktere durch Nebennierentumor auffassen.

Der Beobachtung von Linser und Dietrich möchte ich einen Fall von vorzeitiger Geschlechtsreife bei einem heranwachsenden Mädchen gegenüberstellen, welche von Bulloch und Sequeira veröffentlicht ist.

Ein 11jähriges Mädchen war 1,74 m groß, die Brüste waren wie bei einer kräftigen Frau entwickelt; es war ein Nebennierentumor vorhanden, welcher aber nur zur Ausbildung gleichgeschlechtlicher Reifezeichen geführt hat. Beobachtungen von Entwicklung heterosexueller früher Reifezeichen bei ganz jugendlichen Mädchen, bei denen ein Nebennierentumor festgestellt werden konnte, welcher kausal für diese Vorgänge verantwortlich zu machen ist, sind in größerer Zahl vorhanden. Es wird hier ein interessantes, vielfach diskutiertes Gebiet berührt, nämlich die vorzeitige Geschlechtsreife durch neoplastische Bildungen in endokrinen Organen. Ein ganz spezielles Kapitel dieses Gebietes sind offenbar Nebennierengeschwülste mit solchen Folgen. Der französische Kliniker A pert hat das Verdienst einen eigenartigen, von ihm als „Hirsutismus“ bezeichneten Symptomenkomplex bei Nebennierengeschwülsten des Kindesalters beschrieben zu haben. Offenbar mit Recht wird eine Beobachtung Herzogs, obwohl sie nicht

durch Autopsie ergänzt ist, von diesem Autor als hierhergehörig bezeichnet. Es handelte sich um ein 3jähriges Mädchen, welches für sein Alter auffallend groß und kräftig war. Das Genital war normal, die Haut stark pigmentiert und allgemein behaart, besonders aber in der Schamgegend. Ein reichlicher Bartwuchs war vorhanden. Es handelt sich nach Herzog um eine Inkongruenz zwischen der Beschaffenheit der Keimdrüsen und den sekundären Geschlechtscharakteren. In Übereinstimmung mit Halban bezeichnet Herzog den Fall als Pseudohermaphroditismus femininus externus secundarius. Das bisher beigebrachte Material bildet gewissermaßen einen Indizienbeweis dafür, daß im Fall Herzog tatsächlich ein Nebennierentumor zu Recht angenommen worden ist. In dasselbe Gebiet gehörig, aber doch schon durch einige Erscheinungen der heterosexuellen Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere angenähert ist eine wichtige Beobachtung dreier amerikanischer Autoren. Henry Jump, Henry Beates und W. Wayne Babcock berichten über eine vorzeitige Entwicklung der äußeren Genitalien bei einem Tumor der Nebennierenrinde. Es handelt sich bei ihnen um ein familiär nicht belastetes Mädchen, welches sich im Gegensatz zu einer kleineren und schwächeren Zwillingsschwester nach dem ersten Lebensjahr körperlich und geistig ungewöhnlich zu entwickeln begann. Bei dem Kind zeigte sich starkes Wachstum des ganzen Körpers, reichliche Haarentwicklung in den Achselhöhlen und an den Geschlechtsteilen und die tiefe Stimme eines erwachsenen Mannes. Bis zum 7. Lebensjahr hatte das Mädchen menstruiert, dann hörte die Menstruation auf, und es fand eine Annäherung an den männlichen Status statt. Es trat eine Akne auf, die Clitoris vergrößerte sich zu einem penisartigen Organ. Die Brustwarzen hatten männliche Form. In dieser Zeit wurde eine schnell wachsende Geschwulst im rechten Hypochondrium bemerkt, welche sich als ein mit der Leber verwachsenes Hypernephrom erwies. Bei der vorgenommenen Operation verstarb das Kind.

Die Verfasser haben übrigens in der Literatur 17 ähnliche Fälle zusammengestellt, bei denen vorzeitige Reife und Entwicklung nach der männlichen Seite hin durch Tumoren der Nebennierenrinde bedingt waren.

Wie weit diese Fälle sich mit den von mir in der Literatur aufgefundenen decken, wie weit es sich um mir unzugängliche ausländische Beobachtungen handelt, konnte ich leider nicht feststellen. Die klinischen Anfangserscheinungen kommen dem Fall Linser-Dietrich einigermaßen, wenigstens ins Weibliche übertragen, nahe. Abweichend ist lediglich der Umschlag ins Männliche. In der deutschen Literatur findet sich noch ein weiterer Fall, von vorzeitiger Geschlechtsreife mit sekundären männlichen Charakteren.

Es handelt sich um eine Beobachtung von Schiff, ein 2jähriges Mädchen betreffend. Das Kind hatte eine auffallend tiefe Stimme, Bartwuchs und ein reichliches allgemeines Haarkleid. An den großen Schamlippen war eine besonders lange Behaarung. Die Körperlänge betrug 74 cm, das Gewicht 11,6 kg. Es entwickelte sich unter intermittierendem Fieber eine Geschwulst der rechten Bauchseite, welche sich bei der Operation, an der das Kind, wie wohl immer in diesen Fällen, verstarb, als atypisches malignes Hypernephrom diagnostiziert werden konnte. Schiff kommt zu der Ansicht, daß bei malignen Hypernephromen eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung, bei Rindenhyperplasien der Nebenniere Virilismus gefunden wird.

In dem Verlauf mancher Fälle mit ihren eigenartigen Kombinationen von Pubertas praecox mit und ohne Entwicklung heterosexueller sekun-

därer Geschlechtscharaktere liegt eine Widerlegung dieser Ansicht. Die Fälle von Nebennierengeschwülsten mit morphogenetischen Wirkungen im frühen Kindesalter leiten zwangsläufig zu jenen über, bei welchen die in allen Fällen anzunehmende kongenitale Entwicklungsanomalie der Nebennierenrinde, welche die Grundlage zur Blastombildung gibt, bereits während des Fötallebens in Funktion tritt, Hyperplasien und Blastome einerseits, Mißbildungen der Genitalien andererseits, gelegentlich auch, kongenital schon, heterosexuelle Kennzeichen bedingt. Es gibt eine ganze Reihe von Fällen, welche als Pseudarrhömie, als Pseudohermaphroditismus usw. beschrieben sind, in welchen Nebennierentumoren sich bereits intrafötal entwickelt hatten. Aus der Literatur war es mir möglich, folgende Beobachtungen zusammenzustellen:

Dobbertin beschrieb unter Stroebes Leitung den Befund bei einem 14 Monate alten weiblichen Kind, welches nach Angabe der Eltern mit einem Gewächs im Leibe geboren war. Es wird eine Geschwulst der Nierengegend gefühlt; bei dem operativen Eingriff wird der über der linken Niere sitzende Tumor mit der Niere zusammen extirpiert. Danach tritt der Exitus ein. Auf beiden Labien sind 5 cm lange, braune, mäßig dichtstehende Haare, ebenso sind die Unterbauchgegend, die seitlichen Thoraxpartien, der Rücken und die Wangen mit etwas kürzeren, braunen weichen Haaren in verschiedener Dichtigkeit überzogen. Der Tumor ist histologisch ein Hypernephrom mit Riesenzellen, eine Metastase hinter dem Manubrium sterni ist von gleicher Beschaffenheit. In seiner Monographie über Hermaphroditismus beim Menschen bringt von Neugebauer eine einschlägige eigene Beobachtung. Es handelt sich um ein totgeborenes Kind, welches äußerlich einen Kryptorchismus mit Hypospadiacum zeigte schien. Die Sektion ergab normale innere weibliche Genitalien, Hypertrophie der Clitoris, Verwachsung der Schamlippen und ganz enorme Vergrößerung der Nebennieren. (Beobachtung 794.)

Man bezeichnet im allgemeinen Körperveränderungen, die sich nach der Geburt unter den Augen des Beobachters heranbilden als Entwicklungsstörungen und wendet den Ausdruck „Mißbildung“ für solche Abweichungen von Körperform und Organstruktur an, bei denen in der Zeit vor der Geburt sich die Variante von dem Normaltypus entwickelt hat. Es ist aber durchaus unberechtigt, eine solche grundsätzliche Trennung der Entwicklungsvorgänge vor und nach der Geburt eintreten zu lassen, wenn man meines Erachtens mit vollem Recht eine Beziehung zwischen Hyperplasien und Blastomen der Nebennierenrinde und den dann eintretenden Körperveränderungen annimmt, dann muß man auch dieselbe kausale Verbindung für das Fötalleben gelten lassen. Die Mißbildung bezieht sich lediglich auf die Nebennierenanlage. Veränderungen der Genitalorgane wie auch des gesamten Körpers kann man als konsekutiv ansehen. Die Literatur enthält noch einige hierhergehörige Fälle, so die allerdings nicht mit wissenschaftlicher Genauigkeit niedergelegte Beobachtung von Krokiewicz. Hinsichtlich seiner Literaturstudien ist Krokiewicz nicht über das Handbuch

von Klebs hinausgelangt, das nach seiner Meinung die beiden einzigen hierhergehörigen Fälle enthält.

Seine Beobachtung bezieht sich auf ein Kind von 5 Tagen, scheinbar männlichen Geschlechts. Es ist eine männliche Urethra vorhanden, hinter der Blase liegt ein Uterus, Ovarien, Ligamente und Tuben sind wohl ausgebildet. Eine Vagina ist vorhanden. Sie ist atretisch und kommuniziert mit der Harnröhre am Colliculus seminalis. Eine Prostata ist vorhanden. Es fehlen Hoden, Samenblasen und Samengänge. Im Hodensack befindet sich Fettgewebe. Die Nebennieren sind stark entwickelt; sie erreichen in ihrer Größe die Nieren. Das Gewicht der rechten Niere wird mit 30,8 g, das der linken Niere mit 23,4 g angegeben. Leider entbehrt der Fall der histologischen Organuntersuchung. Aus der älteren Literatur sind noch 2 von Ogston beschriebene Fälle zu erwähnen, bei denen leider die Altersangabe nicht auffindbar war. Es handelt sich um starke Vergrößerung der Nebennieren bei rudimentären inneren weiblichen Genitalien. Die Clitoris war vergrößert, es wurde eine vorzeitige Behaarung der Schamgegend festgestellt.

Wahrscheinlich gehört auch eine Beobachtung von Heppner hierher, welche durch die meisten einschlägigen Arbeiten zitiert wird. Sie stammt von einem Spirituspräparat eines 2 Monate alten Kindes der Petersburger Sammlung. Hier sind männliche äußere Genitalien, Ovarien und Prostata vorhanden und Körper, welche als Hoden angesprochen werden. Die beigegebene Tafel spricht aber mit größter Wahrscheinlichkeit für tumorhaft gewucherte Nebennierenrinde.

Sehr eingehend beschrieben ist eine Beobachtung von C. Benda, die zufällig an einem 2 Monate alten Kind mit offenem Ductus Botalli gemacht wurde. In diesem Fall ist ein Penis vorhanden, auch eine muskelreiche Prostata ist neben weiblichen inneren Geschlechtsorganen vorhanden. Als sehr auffallend bezeichnet Benda das Verhalten der Nebennieren, welche an Größe sogar die Nieren übertreffen. Mikroskopisch wird nur eine Rindenschicht festgestellt, in der ein Stratum glomerulare und fasciculatum ausgebildet ist. Im Stratum fasciculatum ist keine Lipoideinlagerung nachweisbar. Marksubstanz ist nicht vorhanden. An ihrer Stelle finden sich weite, gefüllte Gefäße.

Sehr bemerkenswert sind Bendas Ausführungen zu diesem Fall. Es wird der naheliegende Gedanke an männliche Zwischenzellen im Ovarium histologisch verfolgt. Eine eingehende Untersuchung ergibt aber, daß sie nicht vorhanden sind, so bleibt nur der Einfluß der Nebennierenrinde. Benda erwähnt es, daß vom biologischen Standpunkt die Vorstellung, es könnten äußere männliche Genitalien durch die formative Wirkung der endokrinen Drüsen entstehen, erheblichen Schwierigkeiten begegnet. Für die geringen Grade der Pseudarrhenie scheint ihm aber die Annahme einer progressiven Entwicklungsstörung eher möglich.

Ebenso eingehend beschrieben ist Fibigers Beobachtung eines  $6\frac{1}{2}$  Wochen alten Kindes.

Dieses war für männlich gehalten worden, Hoden wurden nicht gefühlt, eine Hypospadie geringsten Grades ist vorhanden. Eine Prostata wird nachgewiesen. Außerdem ist ein weibliches Genital mit einer ausgesprochenen Vagina vorhanden.

Im linken Ligamentum latum findet sich eine kleine Gewebsmasse vom Aussehen einer versprengten Nebenniere. Außerdem ist eine außerordentliche Vergrößerung der gewöhnlichen Nebennieren vorhanden. Histologisch ist der verdächtige Knoten eine Marchandsche Nebenniere.

Das Parenchym der Nebennieren ist im ganzen wie gewöhnlich gebaut, es unterscheidet sich nur vom Parenchym normaler Nebennieren durch die vielen unregelmäßig ein- und ausgebuchteten gyriformen Partien, in denen die normale Anordnung jedoch an den meisten Stellen vollständig erhalten ist.

Die Mark- und Rindensubstanzen lassen sich ohne Schwierigkeiten trennen und sind beide von bedeutender Breite. Die Zellen scheinen nur fettartige Substanz in mäßiger Menge enthalten zu haben. Fibigers Beobachtung bei einem Kind ist zwei weiter unten zu besprechenden Beobachtungen bei Erwachsenen angeschlossen.

In der Literatur finden sich noch einige Beobachtungen über vorzeitige Geschlechtsreife mit Entwicklung heterosexueller Charaktere. Ich habe indessen den Eindruck gewonnen, daß diese Fälle in prinzipieller Hinsicht nichts Neues bieten können. Zumeist handelt es sich um Demonstrationen.

Eine ganz besondere Stellung nehmen die Beobachtungen ein, in welchen bei Erwachsenen eine Diskongruenz zwischen der Art der Keimdrüsen den Formen der äußeren Geschlechtsorgane, den sekundären Geschlechtscharakteren und teilweise auch den psychischen Geschlechtsempfindungen vorhanden war. Ich konnte in der Literatur folgende Kasuistik zusammenstellen:

- I. Fall von de Crecchio,
- II. „ „ Marchand-Gunkel,
- III. „ „ Engelhardt,
- IV. „ „ P. Fränkel,
- IV a) „ „ Küstner,
- V. 2 Fälle von Fibiger,
- VI. Fall von Mittasch.

Dieser letzte Fall ist nur bedingungsweise hergehörig.

Diese Zusammenstellung von Nebennierengeschwülsten und Hyperplasien mit morphogenetischen Wirkungen bei Erwachsenen kann wohl nicht den Anspruch auf Vollständigkeit machen. Sie bringt aber prinzipiell bedeutsame Fälle. Es handelt sich bei dem Zweck meiner Arbeit weniger darum, eine Bibliographie des einschlägigen Gebiets zu liefern, als an Hand einer allerdings möglichst vollständigen Literatur sowohl in kasuistischer, als auch in allgemein biologischer Hinsicht, eine kritische Studie über den morphogenetischen Einfluß der Nebennierenrinde zu schaffen. Ausgangsgebiet muß dabei die pathologische Physiologie meiner Fälle sein.

Diese Kombinationen von penisartiger Clitoris und von sekundären männlichen Geschlechtscharakteren sind meist erst bei der Sektion richtig erkannt worden. Sie haben ausnahmslos weibliche Keimdrüsen

und Uterus, eine Prostata und auch Samenblasen können vorhanden sein. Wann bei ihnen die Entwicklungsanomalie eintrat, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Es ist aber anzunehmen, daß es sich hier keinesfalls um Umgestaltungen der Sexualcharaktere nach vollendeter weiblicher Reife handelt. Ebensowenig ist es wahrscheinlich, daß in der Kinderzeit und im Pubertätsalter etwa eine divergierende Entwicklung unter starker Heranbildung heterosexueller Geschlechtscharaktere sowie einer penisartigen Clitoris stattgefunden hat. Es muß vielmehr angenommen werden, daß es sich um spätere Lebensstadien ähnlicher Individuen handelt, wie sie von Benda, Fibiger usw. als jugendliche Kinder seziert wurden. Schon in meinen bisherigen Ausführungen glaube ich es hinreichend begründet zu haben, daß das formgebende Prinzip solcher Mißbildungen in der Nebennierenrinde zu suchen ist. Es scheint mir nur insoweit überhaupt berechtigt, von einer „Mißbildung“ zu sprechen, als sich dieses Wort auf die Nebennierenanlagen bezieht. Die anderen Veränderungen muß man als progrediente Entwicklungsstörungen ansprechen. Der erste sichere einschlägige Fall ist eine Beobachtung von de Crecchio.

Es handelt sich um die Sektion eines 64jährigen „Mannes“. Dieser war bei der Geburt für ein Mädchen gehalten worden. Wie er 4 Jahre alt war, wurde er für einen kryptorchischen Knaben erklärt, und seine Matrikel wurde geändert. Im Pubertätsalter zeigte sich üppiger Bartwuchs; er hatte Geschlechtsneigung zum Weib und allgemein männliche Charakterzüge und Fehler. Bei der Sektion fand sich ein relativ großer Penis. Die Glans war hypospadisch, der Hodensack war nicht gespalten, aber leer. Am Uterus fehlten die Ligamenta rotunda und sacrouterina. Ovarien waren vorhanden, ebenso eine Scheide von 6 cm Länge, welche in die Harnröhre mündete. Eine Prostata und Samenblasen waren vorhanden. Die allgemeine Körperperformen waren männlich, auch die Beckenformen. Die Konjugata vera betrug 6,8 cm. Die Clitoris soll bei der Erektion 10 cm lang gewesen sein. In diesem Fall war eine Hyperplasie der beiden Nebennieren vorhanden.

Der nächste Fall der Literatur ist eine mit bekannter Genauigkeit und unter weiten biologischen Gesichtspunkten niedergelegte Beobachtung F. Marchands.

Es handelt sich um eine 50jährige Person, welche 1886 von Marchand seziert worden war. Der Befund wurde zunächst von H. Gunckel in einer Dissertation mitgeteilt und 1891 von Marchand noch einmal überarbeitet. Auch Marchand war der Fall von de Crecchio bekannt, und er betont, daß die Analogie der Befunde nicht auf Zufall beruhen könne. Aus der Lebensgeschichte des Falles sei hier folgendes erwähnt: Ein 1836 geborenes Mädchen war wegen seines sexuellen Verhaltens nach gerichtsärztlicher Untersuchung für männlich erklärt und umgetauft worden. In der Mannkopfschen Klinik wurde die Person als männlich mit Hypospadie und Kryptorchismus aufgefäßt. Die Körperlänge betrug 1,56 m. Der Tod trat an Apoplexie ein, nachdem eine Paralysis agitans mit eigentümlichen Anfällen von Ptyalismus vorangegangen war. Bei der Sektion ergaben sich weibliche Genitalien und riesig hyperplastische Nebennieren, außerdem eine akzessorische Nebenniere von der Größe eines Hodens. Es ist in den Nebennieren ein corticaler

Typus mit sehr reichlichen Gefäßen und mit einer offenbar diffusen Pigmentation vorhanden. Fast alle Zellen tragen Pigmentkörnchen. Marchand faßt übrigens die geschwulstähnliche Bildung der Nebennieren als reine Hyperplasie auf. Die Ovarien zeigen keine Spuren stattgehabter Ovulationen. Sonst ist ein weibliches Genitale mit penisartiger Clitoris vorhanden.

Ein Beobachter wie Marchand mußte naturgemäß auch in einer Zeit, als die Lehre von der inneren Sekretion in ihren Anfängen war, auf die Beziehungen zwischen Nebennieren und Ovarien eingehen. Unter Berücksichtigung der Entwicklungsgeschichte und unter Heranziehung der Arbeiten von Creighton und Janosik kam Marchand zu dem Schluß, daß die ersten spezifischen Zellen der Nebennieren ebenso wie die der Hoden und Ovarien vom Peritonealepithel abstammen. Eine ungleichmäßige Verteilung des Bildungsmaterials von Nebennieren und Ovarien kann die Hypoplasie des einen und die Hyperplasie des anderen zur Folge haben.

Eine sehr eigenartige Beobachtung der Leichtensternschen Klinik hat Engelhardt niedergelegt.

Dieser Autor beschreibt ein 59jähriges Individuum, welches als Mann gelebt hat und nach der Anamnese mit seiner 16 Jahre älteren Frau auch verkehrt haben soll. Der Kranke gab an, er hätte sich eine so viel ältere Frau genommen, weil er merkte, „daß er auf eine jüngere keinen Anspruch machen konnte“. Es handelt sich um ein Individuum von 1,36 m Länge. Die äußeren Formen sind als weiblich zu bezeichnen, insbesondere die Brüste. Der Penis ist 4 cm lang, hypospadisch, der Hodensack ist in der Form angedeutet, Hoden sind nicht fühlbar. Backen und Schnurrbart sind entwickelt. Die Todesursache bei diesem „Mann“ war ein Uteruscarcinom, welches Metastasen in Blase, Perimetrium, Leber und Netz sowie an anderen Stellen gemacht hatte. Histologisch handelte es sich um ein medulläres Adenocarcinom. Außerdem war ein Nebennierentumor vorhanden, der kurz als Struma aberrans suprarenalis bezeichnet wird. Wohl mit Recht weist Engelhardt auf die häufige Kombination von pseudohermaphroditischen Eigenschaften und Geschwulstbildung hin. Schon von Neugebauer hat 19 derartige Fälle zusammengestellt. Es kommt hier der Fall Engelhardt sowie eine Beobachtung von Küstner in Frage. Über die Geschlechtsorgane berichtet Engelhardt, daß ein Uterus vorhanden ist, die schon erwähnte Clitoris, eine Prostata, sowie kleine Ovarien, die in der Größe denen eines 12jährigen Mädchens entsprechen.

Mit außerordentlicher Genauigkeit hat P. Fränkel einen Fall beschrieben, den er als Pseudohermaphroditismus femininus externus bezeichnet.

Es handelt sich um eine 42jährige, plötzlich verstorbene und gerichtlich sezierte Person, von 1,46 m Größe. Männliche Eigenschaften sind hinsichtlich der sekundären Geschlechtscharaktere vorhanden. Es bestand eine Bartanlage, die Clitoris war vergrößert, die Brust von männlicher Form. Das linke Ovarium zeigte zahlreiche Corpora candidantia, einzelne Primordialfollikel, viele hyalinisierte Gefäße. Dabei keine Spur einer interstitiellen Eierstocksdrüse. Die rechte Nebenniere hatte ein Gewicht von 44 g, die linke war ungefähr ebensogroß. Die Nebennieren boten das Bild einer Hyperplasie mit zahlreichen pigmenttragenden Zellen. Eine eigentliche Tumorbildung war nicht vorhanden.

Fränkel geht auf die einschlägige Kasuistik ein und er betont die correlativen Beziehungen zwischen Keimdrüse und Nebennierenrinde.

Er möchte den Nebennieren gewissermaßen Geschlechtscharakter zu erkennen. Die Auffassung Fränkels, den Fall in seiner Gesamtheit als Mißbildung darzustellen, wird sich indessen ein Pathologe kaum zu eigen machen können. Eine ganz unerwartete Bedeutung erhielt die Erwähnung der Tatsache, daß eine Schwester des Fränkelschen Falles die gleiche Erkrankung aufwies, dadurch, daß es mir möglich wurde, in der Literatur diesen Fall zu finden. Unter der Bezeichnung Pseudohermaphroditismus hat Küstner eine Beobachtung niedergelegt, welche in mir die Vermutung erweckte, es könnte sich um einen unerkannt gebliebenen Nebennierentumor mit Virilismus handeln. Durch das Entgegenkommen des Autors konnte ich das Krankenblatt einsehen und die Feststellung treffen, daß es sich in der Tat um die Schwester handelte. Der Küstnerschen Publikation möchte ich entnehmen, daß drei unter 10 Geschwistern abnorm gebaut gewesen sind. Eine davon, eine Trinkerin, ist vor einem Jahr gestorben (Fall Fränkel). Eine zweite, ist zur Zeit der Publikation als kinderlos verheiratet erwähnt, die dritte war Gegenstand der Behandlung in der Breslauer Klinik.

Die Person ist nie menstruiert gewesen und wußte seit ihrer Kindheit, daß ihre Geschlechtsorgane abnorm waren. Das Geschlechtsempfinden war stets schwach entwickelt; es bestand eher Hinneigung zu Mädchen als zu Knaben. Seit dem 14. Jahre wuchs Bart, so daß ein regelmäßiges Rasieren notwendig wurde. Die Brüste haben sich nicht entwickelt. Die Patientin fühlte sich durch ihr männliches Aussehen schwer beeinträchtigt, sie hat völlig zurückgezogen gelebt. Gegen Ende der 20. Jahre trat Haarausfall ein, es bildete sich eine ausgesprochene Glatze. Seit 3 Jahren ist der Unterbauch stärker geworden, sie leidet jetzt an Genitalblutungen. Es handelt sich um eine 1,41 m große Person, mit kräftigem, mehr virilem Knochenbau. Männliche Behaarung des Bauches, Brüste männlich, ganz kleine Mammillae. Die großen Schamlippen sind fettarm, sie enthalten keine Hoden. An Stelle der Clitoris ein 5 cm langer penisartiger Körper. Die Glans liegt frei und ist undurchbohrt. An Stelle einer Scheide findet sich ein flacher Trichter mit Übergang in die Urethra. Bei der Operation wird ein myomartiger Körper festgestellt, an welchem zu beiden Seiten Adnexe und Ovarien liegen. Der Tumor wird nach Art der supravaginalen Amputation mit den Adnexen entfernt. Eine eigentliche Portio und Scheide ist nicht vorhanden, wohl aber ein feiner Kanal, der die Blutungen nach außen gestattete. Über die Untersuchung des Myoms bemerkt Küstner, daß es sich um einen von ihm sonst nie gesehenen eigentümlichen diffusen Prozeß handelt, welcher es bewirkt hatte, daß die gesamten Uteruswände aus Myommasse bestehen. Die Ovarien zeigen eine dünne Corticalis, wenig Primordialfollikel, keinen im Reifungsstadium, kein Corpus luteum, dagegen viele Corpora candidantia. Die Uterusschleimhaut ist dürrig und enthält spärliche Drüsen.

Abgesehen von der Wahrscheinlichkeit eines gleichartigen ätiologischen Momentes für den Virilismus bei zwei Schwestern liegt der Fall meines Erachtens so, daß man auch ohne ein derartiges Indicium auf Grund der Kenntnisse vom Wesen der Nebennierenrindenhyperplasie hier eine solche diagnostizieren müßte. Bemerkenswert sind auch die Skelettveränderungen bei diesen Fällen. Fränkels Fall ist der in seinen Skelettveränderungen am besten beschriebene der Literatur, da ihn

Waldeyer in den Verhandlungen der preußischen Akademie der Wissenschaften als Skelett eines Scheinzwitters beschrieben hat.

Fibiger hat noch zwei Fälle von analogen Bildungen bei Erwachsenen mitgeteilt.

Bei dem ersten „Mann“ handelt es sich um ein 58 jähriges, an Tuberkulose verstorbenes Individuum. Es ist eine Andeutung weiblicher Mammea vorhanden. Die Clitoris ist penisartig, die Harnröhre ist hochgradig hypospadisch, eine Prostata ist nachweisbar. Sonst finden sich eine Vagina und ein weibliches Genitale. Histologisch konnten in zahlreichen Schnitten der Ovarien keine Follikel oder sonstige Reste menstrueller Vorgänge nachgewiesen werden. Der zweite Fall Fibigers betrifft einen 1,51 m großen „Mann“, welcher an Pemphigus gestorben ist. Es ist ein langer hypospadischer Penis vorhanden. Von männlichen Genitalien findet sich noch eine Prostata, keine Keimdrüsen. Die Ovarien entsprechen histologisch ganz dem bei älteren Frauen üblichen Bilde. Ein Uterus ist vorhanden. Der Kehlkopf, welcher eingehend beschrieben ist, zeigt in seinen Größenverhältnissen mehr einen weiblichen Habitus, hinsichtlich seiner Verknöcherung mehr einen männlichen Typus. In beiden Fällen Fibigers werden die Nebennieren als ganz außerordentlich groß und reichlich pigmentiert beschrieben.

Eine ganz besondere Stellung nimmt ein von Schmorl seziert und von Mittasch veröffentlichter Fall ein. Hier scheint es berechtigt, hinsichtlich der ganzen Anlage von einer Mißbildung zu sprechen.

Mittasch hat in historischer Hinsicht die ganze Hermaphroditismusfrage aufgerollt. Hinsichtlich der Geschlechtscharaktere hat er sich der Einteilung von Poll bedient. Er unterscheidet zwischen germinalen und somatischen Geschlechtscharakteren, ferner weist er auf den Unterschied der Geschlechter in extragenitaler Hinsicht hin. Bis zu einem gewissen Grade ist es indessen unmöglich in strenger Systematik den Hermaphroditismus und Pseudohermaphroditismus zu gruppieren. Fälle von echtem Hermaphroditismus gibt es in der Literatur nur in geringster Zahl. Sauerbeck berichtet über 2 sichere Fälle, dazu kommen die Beobachtungen von Uffreduzzi, Gudernatsch, Photakis und Kleinknecht. Der von Schmorl sezierte Fall betrifft einen 54 jährigen Mann, welcher sich sexuell indifferent verhalten haben soll. Der Tod ist an einer Friedländer-Pneumonie eingetreten. Bei diesem „Mann“ war ein ausgebildeter Penis vorhanden, äußerlich fehlen die Hoden, sie sind aber innerhalb der Bauchhöhle vorhanden, nicht völlig bis zur Norm ausgebildet, ein Beginn von Spermatogenese ist wahrnehmbar. Außerdem finden sich adenomatöse Wucherungen, welche offenbar von den Sertolischen Zellen ausgehen. Die sekundären Geschlechtscharaktere sind männlich. An der rechten Nebenniere sitzt eine taubeneigroße Geschwulst, welche sich histologisch als Hypernephrom vom corticalen Typus erweist. Bei diesem männlichen Individuum findet sich nun ein ausgebildeter Uterus bicornis mit Tuben und mit einer in die Urethra mündenden Prostata. Ovarien sind nicht vorhanden.

Daß ein gewisser Zusammenhang zwischen diesem und den bisher angeführten Fällen besteht, ist wohl einleuchtend. Die Deutung ist indessen außerordentlich schwer. Die Annahme, daß das Individuum in seiner Anlage männlich war, ist wohl sicher. Zum vollständigen Hermaphroditismus fehlen allerdings die Ovarien. Soll man nun das Vorhandensein des Uterus, der Tuben und der Vagina auf frühe intrafötale Wirkungen von seiten der veränderten Nebenniere zurückführen, oder soll

man den ganzen Fall auf eine Mißbildung beziehen? Es besteht gewiß eine Versuchung den Nebennierentumor in eine kausale Beziehung zu den vorhandenen weiblichen Charakteren zu setzen, indessen meines Erachtens muß die Beobachtung von Mittasch doch etwas außerhalb der oben angeführten Nebennierengeschwülste angeführt werden.

Über die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Nebennieren gibt es ein ansehnliches experimentelles und Beobachtungsmaterial. Kolmer hat diese Beziehungen, von einer Zufallsbeobachtung ausgehend, studiert. Er sah nämlich bei trächtigen Meerschweinchen einen großen Reichtum an Mitosen in der Nebennierenrinde. Er untersuchte 50 Meerschweinchen in verschiedenen Lebensstadien. Pigmentbildung und Pigmentzerfall, die schon in der Ruhe beim weiblichen Körper gegenüber dem männlichen überwiegen, sind in der Gravidität und namentlich gegen Ende derselben erheblich vermehrt. Die auffallende morphologische Ähnlichkeit des Corpus luteum mit den Nebennierenrindenzellen wird erwähnt. Es ist dies ein Befund, den ich aus eigener Erfahrung nur bestätigen kann. Kolmer bemerkt wohl zu Recht, daß der Nebenniere beim Meerschweinchen vielleicht ein sekundärer Geschlechtscharakter zuerkannt werden kann.

Kolde hat die gleiche Frage untersucht, bei Kaninchen konnte er keine Rindenveränderung feststellen, bei den Meerschweinchen hingegen war es möglich. Wahrscheinlich spielt hier die Länge der Schwangerschaftsdauer beim Meerschweinchen eine Rolle. Bei schwangeren Weibern will Kolde eine Zellzunahme in der Zona fasciculata und eine Pigmentzunahme in der Reticularis gesehen haben. Bei einer Kastrierten hat Kolde eine Zunahme der Zona fasciculata beobachtet. Es wäre durchaus wünschenswert, daß diese Untersuchungen ergänzt werden. Insbesondere scheint mir eine Untersuchung der Nebennierenrinde bei Kastraten männlichen und weiblichen Geschlechts wünschenswert zu sein.

Leupold hat die Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen bearbeitet. In der Einleitung spricht er, gestützt auf allerdings sehr ungenaue Literaturangaben, die Ansicht aus, daß Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Nebennieren zu vermuten sind. Er hat es versucht, durch Wägungen ein exaktes Zahlenmaterial zu schaffen. Seine Ergebnisse möchte ich hier zitieren: Es ist nicht die Körpergröße allein und ebensowenig das Körnergewicht, welche das Gewicht dieser beiden Organe bestimmen, sondern sie stehen in einem inneren Abhängigkeitsverhältnis zueinander, das für ihre Gewichte und damit für ihre Größe maßgebend ist. Schwere Nebennieren sind mit schweren Hoden kombiniert, leichte Hoden mit leichten Nebennieren. Abweichungen erklärt Leupold durch konsumierende Krankheiten, oder durch Status thymicus oder thymicolympathicus. Zwischen dem

Gehalt der Nebennierenrinde und der Zwischenzellen des Hodens an doppeltbrechenden Substanzen konnte Leupold eine ähnliche Beziehung feststellen. Von besonderer Bedeutung scheint mir eine Beobachtung Leupolds zu sein, nämlich, daß nach Nebennierenextirpationen degenerative Prozesse der Samenepithelien einsetzen.

Novak hat den Versuch gemacht, den Einfluß der Nebennierenextirpation auf das Genitale bei weißen Ratten zu studieren. Dieses Versuchstier ist deshalb besonders geeignet, weil die zahlreichen akzessorischen Nebennieren hier eine Extirpation gestatten, ohne daß der Tod des Versuchstiers unmittelbar folgt. Das Ergebnis seiner Versuche ist die Feststellung, daß bei männlichen Tieren eine Unterentwicklung der Hoden mit Hemmung der Spermatogenese eintritt. Bei Weibchen zeigt sich ein geringes Volumen der Ovarien mit mangelhafter Follikelreifung und mangelhafter Entwicklung des Corpus luteum sowie eine Hypoplasie des Uterus. Potenz und Konzeptionsfähigkeit nebennierenloser Tiere sind wesentlich herabgesetzt.

Hiermit wären allerdings die Korrelationen zwischen Nebennieren und Keimdrüsen, soweit Experimentaluntersuchungen vorliegen, erschöpft. Es ist anscheinend von Bedeutung, daß die Wechselbeziehung der Organe sich anscheinend nicht auf die Zwischenzellen, deren Rolle wohl oft überschätzt wurde, sondern eher auf die Keimepithelien beziehen.

In seiner Monographie über die Nebennierenrinde behandelt Landau die einschlägigen Fragen nur kurz. Bei der Besprechung der kongenitalen Nebennierenhypertrophie erklärt er nur den Marchandschen Fall für einwandfrei beschrieben. Unter Bezugnahme auf Bulloch und Sequira, sowie Glynn, betont er die vorwiegende Beteiligung der Rinde, ohne eigenes Material beizubringen oder selbständige Ansichten zu entwickeln.

In den zahlreichen monographischen Behandlungen der inneren Sekretion haben die einzelnen Autoren auch den morphogenetischen Wirkungen der Nebennierenrinde Beachtung geschenkt. Biedl betont mit Recht die morphologische Ähnlichkeit zwischen den Zellen der Nebennierenrinde und denen des Corpus luteum. Die Zusammenhänge zwischen Hypernephromen des Kindesalters mit prämaturer Geschlechtsreife und dem Hervortreten heterosexueller Geschlechtscharaktere sind ihm in großen Zügen bekannt. Auch Aerts einschlägige Arbeiten finden Erwähnung. Biedl kommt zu dem Satz: „Je nachdem, ob sich der Zustand im Embryonalleben entwickelt, kommt es zum Pseudohermaphroditismus oder bei späterem Auftreten zur Pubertas praecox. Aus den bisherigen Ausführungen ergibt es sich, daß eine derartig summarische Fassung lediglich einen Teil der Fälle, nicht aber ihre Gesamtheit trifft.“

Auch Falta geht in den Erkrankungen der Blutdrüsen auf diese Fragen ein. Er will zweierlei unterscheiden: Adenome der Nebennierenrinde mit Überfunktion, welche

- I. beschleunigte Entwicklung und vorzeitige Geschlechtsreife auslösen,
- II. das Auftreten sekundärer Geschlechtscharaktere und das Auftreten von allerhand endokrinen, z. B. myasthenischen, Beschwerden auslösen.

In seiner Einleitung zum Handbuch der allgemeinen Pathologie betont Marchand als sehr augenfälliges Beispiel der normalen chemischen Korrelationen die Abhängigkeit der sekundären und tertiären Geschlechtscharaktere von den Keimdrüsen. In die gleiche Kategorie scheint ihm auch die mehrfach beobachtete vorzeitige Pubertät bei Geschwülsten der Glandula pinealis zu gehören. Neben dem bekannten Einwirkungen der Geschlechtsdrüse und ihres Ausfalls auf die sogenannten sekundären Geschlechtscharaktere, sowie auf die gesamte Form des Körpers und auf die seelischen Geschlechtsfunktionen müssen aber auch die Einflüsse anderer endokriner Drüsen mit gleichen Wirkungen biologisch herangezogen werden. In seiner Studie über vorzeitige Geschlechtsentwicklung bringt Neurath noch einiges Material für die Kombinationen von Nebennierentumoren mit vorzeitiger Geschlechtsreife. Es entspricht aber nicht seiner Fragestellung, wenn er auch den heterosexuellen Charakteren gerecht werden würde.

Eine vorzeitige Geschlechtsreife kann indessen auch durch Tumoren anderer endokriner Organe als der Nebenniere bewirkt sein. Es kommen hierbei Geschwülste des Ovariums und des Hodens in Frage. So hat Riedl ein 6jähriges Mädchen beobachtet, welches seit dem 4. Lebensjahr menstruierte. Die Mammae sind reichlich entwickelt, es sind Haare bis 6 cm Länge in der Genitalgegend vorhanden. Bei diesem Mädchen wurde ein Ovarialsarkom von  $2\frac{1}{2}$  kg Gewicht exstirpiert. Die histologische Untersuchung durch Albrecht (Wien) ergab ein medulläres Rundzellensarkom mit vielen Erweichungscysten. Nach der Operation hörten die Blutungen auf. Merkwürdig ist eine Beobachtung von Verebely, welcher ein Mädchen von 5 Jahren beschreibt, bei welchem sich neben dem Uterus ein Sarkom entwickelte. Das Kind zeigte schnelles Größenwachstum, Entwicklung der Brüste, reichliche Achsel- und Schamhaare, eine tiefe Stimme und Pigmentierung der Warzenhöfe. Der Uterus entspricht an Größe dem eines 18–19jährigen Mädchens. Nach der Operation bildeten sich die Zeichen der Frühreife zurück. In epi-kritischer Beurteilung muß man allerdings hier auch an ein Hypernephrom denken, welches von einer Marchandschen versprengten Nebenniere ausgegangen sein könnte. Auch bei Knaben sei eine entsprechende Beobachtung, nämlich die von Sacchi zitiert: Ein 9jähr.

Knabe zeigt während der Entwicklung eines malignen Hodentumors die Zeichen der sexuellen Reife. Der Penis wächst, er bekommt eine tiefe Stimme, er fängt an zu onanieren und trennt sich von seinen Altersgenossen. Nach Exstirpation des Tumors tritt ein altersentsprechender, infantiler Zustand wieder ein.

An diese Beobachtungen knüpfen größere biologische Fragen an, welche zuerst durch Askanazy unter weiten biologischen Gesichtspunkten beleuchtet worden sind. In einer Abhandlung: „Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwulstkranken, insbesondere über sexuelle Frühreife“ hat dieser Autor 1910 die Grundlagen dafür geschaffen, daß von neoplastisch veränderten endokrinen Organen nicht bloß die normale morphogenetische Einwirkung dieser, sondern auch eine Übertreibung dieser Wirkungen stattfinden kann. Askanazy hat sich zwar ganz speziell mit der pinealen Frühreife beschäftigt. Seine Ausführungen haben indessen auch einen weiteren Geltungsbereich. Es ist von wesentlicher prinzipieller Bedeutung, daß progressive Entwicklungsvorgänge, wie es die geschlechtliche bzw. allgemeine Frühreife sind, von dem vermehrten Zellmaterial, von Geschwülsten und Hyperplasien endokriner Organe ausgelöst werden. Die onkogenen, endokrinen Zellen können nur die Funktionen ausüben, welche ihnen von ihrem Matrixgewebe her innenwohnen. Hier hat der Satz von Bard Geltung „Les cellules neoplasiques continuent à produire leurs sécrétions physiologiques“.

In seinen Arbeiten geht Askanazy der Frage nach, ob die Frühreife von den embryonalen Zellen durch ihren embryonalen Charakter oder von den endokrinen Zellen ausgelöst wird. Seiner starken Betonung der embryonalen Komponente möchte ich mich weniger anschließen als der Auffassung, daß es sich im allgemeinen um eine Fortsetzung und Übertreibung der Funktion endokriner Zellen handelt.

Ein besonderes Problem liegt in jener Form sexueller Frühreife, wie sie durch Tumoren der Glandula pinealis bedingt wird. Ohne auf die Einzelheiten dieser Frage hier eingehen zu wollen, läßt sich an Hand der Arbeit Askanazys, Marburgs, Boehms und Berblingers wohl sagen, daß eine Beziehung zwischen Glandula pinealis und Keimdrüsen besteht. Auch die Experimente von Foà sprechen unbedingt dafür.

Zwei Gedankengänge sind es, welche besonderer Ausführung bedürfen. Einmal nämlich, daß die sexuellen Reifungsvorgänge jeder Art nicht ausschließlich von den Keimdrüsen, sondern auch von anderen endokrinen Drüsen hemmend und protektiv beeinflußt werden können. Dann auch, daß neoplastische Zellen der endokrinen Organe Funktionen des Ausgangsorgans aufnehmen und sogar übertreiben können. Zu den Organen, welche einen derartigen protektiven Einfluß auf die Keim-

drüsen gewinnen können, gehören zweifellos die Nebennieren und zwar offenbar in ihrem Rindenbestandteil. Funktionsausfall der Nebennieren bewirkt nicht nur im Tierexperiment, sondern auch in der Humanpathologie sekundäre Störungen der Keimdrüsenfunktion. Es sei nur an die Amenorrhoe weiblicher Addisonkranker (Bittorf) erinnert. Eine eigene kleine Beobachtung möchte ich hier anschließen, nämlich das Auftreten eines gewissen Virilismus im klimakterischen Alter. Gerade nach dem Aufhören der Menses findet sich oft eine Vertiefung der Stimmlage, ein weiblicher Bartwuchs und auch manche diesem Alter eigene Charakterzüge lassen sich wohl als Virilismus deuten. Anatomisch geht damit Hand in Hand die Involution der Ovarien und des Uterus, während die Nebenniere offenbar ein funktionelles Übergewicht erhält.

Es besteht zwischen Nebenniere und Keimdrüse ein Altruismus, um von Hansemanns treffenden Ausdruck zu brauchen, der sich teils in einer Ergänzung der gegenseitigen Funktion, teils wohl auch in einem gewissen antagonistischem Verhalten äußert. Es muß entschieden zweifelhaft bleiben, wie weit die Nebennierenrinde direkt einen funktionellen, formativen Einfluß ausübt, z. B. in bezug auf das Wachstum der Genitalbehaarung, wie weit sie es auf dem Umweg über die Beeinflussung der Keimdrüsen tut. Jedenfalls läßt sich sagen, daß keinesfalls die Tumorzellen Eigenschaften zeigen können, welche nicht implicite in den normalen Zellen der Nebennierenrinde vorhanden sind.

Das Problem der Funktionsausübung durch Geschwulstzellen ist in der verschiedensten Weise bearbeitet worden. M. B. Schmidt hat an Krebsen der Schilddrüse und der Leber sekretorische Vorgänge wahrgenommen. Mit Recht wird immer wieder die Beobachtung des Freiherrn von Eiselsberg erwähnt, der eine Kachexia strumipriva ausheilen sah, als nach Exstirpation der carcinomatösen Schilddrüse sich eine sternale Metastase gebildet hatte, und wiederkehren, als die Metastase beseitigt wurde. Hier hat also eine Metastase noch derartige Homologie mit dem Ausgangsorgan gezeigt, daß sie eine Funktion übernehmen konnte. Wir wissen es ferner von Pankreastumoren, die das ganze Organ einnehmen, daß sie ohne Diabetes verlaufen können. In diesem Sinn läßt sich auch für Hyperplasien und Geschwülste der Nebennieren die Anschauung vertreten, daß sie ursprüngliche Organfunktionen fortsetzen. Hieraus resultiert aber keinesfalls, daß etwa jedes Hypernephrom derartige Eigenschaften haben muß.

Eine Struma maligna kann zwar sehr wohl die Funktionen der Schilddrüse ausüben, hieraus resultiert aber auch nicht, daß in jeder malignen Struma Colloid gebildet wird. Es gibt übrigens in der Literatur wohl nur eine einzelne Beobachtung, der zufolge bei einer Struma maligna sich ein Basedow, also ein Hyperthyreoidismus entwickelt hätte.

Nicht immer erlangt eben die Geschwulst eines endokrinen Organs jenen hohen Grad von Differenzierung, welche zur Ausbildung von Zellen führt, die imstande sind, Funktionen des Ausgangsorgans auszuüben.

Zwischen der äußeren Körperform, der Beschaffenheit der Haut, ihrer Anhangsorgane, dem Skelettwachstum und dem Wirken bezw. Ausfallen endokriner Drüsen, sind genug bekannte Beziehungen vorhanden. Für jene chemischen Substanzen, welche aus den endokrinen Organen hervorgehen, und welche die Träger der formativen Wirkungen im Organismus sind, hat Gley die Bezeichnung Harmozone in Vorschlag gebracht. Die Existenz dieser Stoffe ist naturgemäß hypothetisch, sie haben indessen insofern eine gewisse Daseinsberechtigung, als es unseren allgemeinen Relationsvorstellungen entspricht, als Träger eines Reizes eine chemische Substanz anzunehmen. Derartige Substanzen sind es, welche jene schwer näher verständlichen Wirkungen in bezug auf Wachstum, Alterungsvorgänge, Skelettveränderungen und dergleichen ausüben. So wenig es jemandem einfällt, Akromegalie und Dystrophia adiposogenitalis bei Hypernephromen mit formativen Wirkungen einen kausalen Zusammenhang anzunehmen. Allerdings handelt es sich hier um einen Einfluß, der nur wenigen Hypernephromen zukommt. Es ist auch zur Zeit nicht möglich, zwischen Hypernephromen mit formativen Eigenschaften und gewöhnlichen Hypernephromen, deren gesamte Potenzen sich auf das eigene Zellwachstum erstrecken, einen histologischen Unterschied zu machen. Einigermaßen auffällig ist es immerhin, daß die meisten Hypernephrome mit transformatorischen Potenzen auffallend viel Pigment zeigten. Eine Ausnahme macht hier nur das effeminierende Hypernephrom bei einem Mann (Fall Bittorf, Mathias). Man darf sich auf Grund der bisherigen Ausführungen nicht etwa die Vorstellung bilden, daß die Nebennierenrinde als morphogenetisches Prinzip an Stelle von Hoden und Ovarien treten soll. Die Befunde bei Kastrationen sind eindeutig genug. Indessen eine ausschließliche Bedeutung als formgebendes Prinzip für die sekundären Geschlechtscharaktere kann den Keimdrüsen nicht zugestanden werden.

Die Modalität, wie ein Hypernephrom ein Weib, daß bereits Zeichen der Geschlechtsreife erlangt hat, viril gestaltet, entzieht sich einer Vorstellung. Es muß immerhin betont werden, daß eher eine direkte Einwirkung als eine solche über andere geschlechtsbestimmende endokrine Drüsen wahrscheinlich ist, denn die Ovarien sind in diesen Fällen stets weit entfernt von einem vollfunktions tüchtigen Zustand.

L. Fraenkel's geistvolle Hypothese, daß es männliche und weibliche Hypernephrome gibt, und daß es im wesentlichen darauf ankommt, ob ein Hypernephrom in seiner Sexualität mit der des Trägers zusammenfällt oder nicht, hat im ersten Augenblick etwas Bestechendes. Man kann sich dann eben vorstellen, daß es im wesentlichen darauf ankommt, ob die Hypernephromwirkung mit der Keimdrüse des Trägers zusammen oder antagonistisch wirkt. Die Antagonismusfälle wären dann die mit sexualer Umgestaltung. Indessen diese Auffassung verträgt sich nicht mit der Tatsache, daß es zahlreiche Hypernephrome des Kindes- und des postklimakterischen Alters gibt, welche keinerlei Frühreife oder Verjüngung auslösen.

Es läßt sich wohl sagen, daß gewisse hochdifferenzierte, histologisch aber nicht näher gekennzeichnete Hypernephrome, bisher unbekannte Funktionen der Nebennierenrinde aufnehmen und übertreiben können. Die Nebennierenrinde ist eben ein Organ, welches in seiner Herkunft in enger Beziehung zum Keimdrüseneipithel steht. Diese Beziehungen scheinen synergistisch und antagonistisch zu sein. Es ist zweifellos kein Zufall, daß dieselben Wirkungen von einfachen Hypertrophien, von regelmäßig gebauten Adenomen der Nebennierenrinde und von ihren malignen Blastomen ausgehen können. Das Gemeinsame ist bei ihnen eben die Funktionsfortsetzung und Übertreibung.

Allgemein biologisch handelt es sich hier um eine Art von Tonisierungsvorgängen, auf dem Gebiet der Trophik. Der normale Ablauf von Wachstum und Funktion ist an Voraussetzungen von seiten des endokrinen Apparates gebunden, der seinerseits auch wiederum übergeordneten Einflüssen unterworfen ist.

Tritt ein Zuviel oder Zuwenig an endokrinen Wirkungen durch blastomatöse Entwicklungen ein, so kann sich eben ein Komplex von Erscheinungen einstellen, welcher zusammengesetzt ist aus pluriglandulären Störungen und morphologischen Abweichungen. In diesem Sinn müssen die Änderungen des Organismus bei Nebennierengeschwüsten als Folge dieser gelten, und es muß der Schluß gezogen werden, daß es sich hier um ein Hervortreten bisher unbekannt gewesener, wachstumsregelnder Einflüsse der Nebenniere handelt.

---