

(Aus der Direktorial-Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eppendorf.
Prof. L. Brauer.)

Der suprarenal-genitale Syndrom (Kraus).

Über Zusammenhänge zwischen Nebennieren und Geschlechtsentwicklung.

Von

Dr. Helmut Schmidt.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Januar 1924.)

Die pathologisch-anatomisch mehrfach gemachte Beobachtung, daß bei Hyperplasien oder Tumoren der Nn.-Rinde¹⁾ gleichzeitig Anomalien der Geschlechtsentwicklung bei demselben Einzelwesen vorlagen, legten den Gedanken an einen ursächlichen Zusammenhang beider Befunde nahe. *Marchand, v. Neugebauer, Pick, Halban, Mathias* u. a. Autoren haben in größeren Arbeiten ihre Ansichten über die Möglichkeit einer solchen inneren Zusammengehörigkeit ausgesprochen.

Wir stehen in der *experimentellen* Erforschung aller dieser pathologischen Vorgänge innersekretorischer wie morphogenetischer Art — und nur diese kann hier einmal Licht verbreiten — so ganz im Anfange der Erkenntnisse; deshalb sind wir mehr auf eine klinische und anatomische Betrachtungsweise angewiesen, die häufig gerade in der Pathologie der Blutdrüsen die Genauigkeit eines wenn auch verwickelten Experimentes haben kann. Wahrscheinlichkeitsschlüsse hieraus werden um so näher der Wahrheit kommen, je mehr Beobachtungsmaterial zur Verfügung steht und je mehr Skepsis und Kritik bei der Beurteilung bewahrt wird.

Eine Menge Einzelheiten der Pathologie des endokrinen Systems weist auf die engen funktionellen und Wachstumsbeziehungen fast aller innersekretorischen Organe gerade zu den Geschlechtsorganen hin, z. B. männliche Frühreife bei Epiphysenteratomen, Befunde von Pseudohermaphroditismus, Frühreife und Auftreten heterosexueller, sekundärer Geschlechtsmerkmale bei Keimdrüsentumoren, auch hier überwiegend Teratome (*Pick 250*), Genitalatrophie bei Basedowerkrankung, Asexualität bei Kretinen, Dystrophia adiposo-genitalis bei Hypophysenerkrankungen, bei Akromegalie ganz bestimmt charakterisierte, regressive

¹⁾ Nn. = Nebennieren.

Veränderungen an den inneren Genitalien bei Wachstum der äußeren Geschlechtsorgane (auch Aufhören der Regel, Impotenz usw.). Ebenso sind auch solche Zusammenhänge zwischen Nebennierenhyperplasien bzw. -Tumoren und Genitalanomalien unverkennbar, jedenfalls darf ein derartiges Zusammentreffen nicht immer als rein zufällig angesehen werden. Diese Beziehungen der Nebennieren zu Genitalwachstum und -funktion haben erst in neuerer Zeit gebührend Beachtung und Erwähnung gefunden. Wie auf allen anderen Gebieten der inneren Sekretion, sind auch hier eine erstaunlich große Menge experimenteller, klinischer und morphologischer Tatsachen zusammengetragen und einige Zusammenhänge gesichert, andere wahrscheinlich oder wenigstens vermutbar. Vor allem *Mathias* hat ein diesbezüglich reiches klinisch-anatomisches und experimentelles Tatsachenmaterial gesammelt und klare Gedankengänge zum Ausdruck gebracht.

Es seien nun zunächst einige allgemein wichtige experimentelle und klinische Tatsachen lose aneinandergereiht, aus denen man aber schon erkennen kann, wie mannigfaltig und verwickelt die Nn.-Funktion mit den Wachstums- und Reifungsvorgängen der Geschlechtsorgane und Merkmale verknüpft ist.

Schon der 1855 von *Addison* aufgestellte Symptomkomplex weist Beziehungen auf. *Bittorf* und *Mathias* machten zuerst auf das häufige Bestehen einer Amenorrhöe bei Morbus Addison aufmerksam, die schon in einer Zeit in Erscheinung tritt, in der eine allgemeine Kachexie noch nicht die Ursache dieser Menstruationsstörungen sein kann. Pathologisch-anatomisch entspricht diesem Befunde eine fast stets hochgradige Atrophie der Ovarien bzw. der Hoden.

Hier knüpfen folgerichtig Tierversuche *Nowaks* an, der die Geschlechtsorganveränderungen nach Nebennierenexstirpation bei Ratten untersuchte, bei denen akzessorische Nebennieren den sonst schnellen Operationstod verhindern. Er fand dabei Unterentwicklung der Hoden, Hemmung der Spermatogenese bei männlichen, geringes Volumen, mangelhafte Follikelreifung bei weiblichen Tieren. Er berichtet über Genitalatrophie bei künstlichen Nebennierentumoren. Daraus schließt er auf eine funktionelle Zusammengehörigkeit der Nebennieren und der Keimdrüsen, die er indes weniger auf die Zwischenzellen als auf das Keimepithel bezieht.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt *Leupold*, der durch Wägungen korrelative, proportionale Gewichtsbeziehungen zwischen Nn. und Keimdrüsen feststellt. Auch er beobachtete degenerative Prozesse an den Samenepithelien nach Nn.-Exstirpation.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen findet sich bei primärer Ausschaltung der Geschlechtsdrüsen eine nachfolgende Nn.-Rindenhyperplasie. Diese konnte experimentell bei Kastration hervorgerufen werden

und wurde sowohl in der Gravidität wie im Klimakterium auch beim Menschen bestätigt.

In einer Arbeit über die Nn.-Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel stellt *Landau* — analog *Leupold* — einen Parallelismus zwischen dem Gehalt an doppeltlichtbrechenden Stoffen der Nn.-Rinde und der Keimdrüsenzweischenzellen wie auch der Corpus luteum-Zellen fest. Wie *Kohne*, *Mathias* und *Biedl* weist er auf die außerordentliche Ähnlichkeit dieser letzteren mit den Nn.-Rindenzellen hin. Nach Nn.-Exstirpation bildet sich kein Corpus luteum.

Erwähnt werden müssen hier ferner die Mitteilungen *Kolmers*, der bei Meerschweinchenweibchen, besonders in der Trächtigkeit, typische Veränderungen der Nn.-Rinde fand, die in einem großen Reichtum an Mitosen sowie einer reichlichen Pigmentbildung und einem starken Pigmentzerfall bestehen und dadurch sofort von männlichen Nn. unterschieden werden können. *Kolmer* will hier den Nn. sekundären Geschlechtscharakter zuerkannt wissen (nach *Mathias*).

Eine enge Verwandtschaft der Funktion zwischen Nn. und Keimdrüsen lassen vielleicht Versuche von *Okintschitz* vermuten, der mit Ovarial- und Nn.-Extrakt ähnliche physiologische Wirkungen erzielte; Herabsetzung der Pulszahl, Steigerung des Blutdrucks, Steigerung des Fett- und Eiweißstoffwechsels.

Dieses experimentelle Beobachtungsmaterial setzt uns immerhin in die Lage, uns eine gewisse Vorstellung über das Vorhandensein von Beziehungen zwischen Nn. und Geschlechtsorganen zu machen. Aber schon hier, vielmehr noch in den weiteren Abschnitten der menschlichen Pathologie begegnen wir bei der Beurteilung dieser Zusammenhänge wie bei einer kausalen Fragestellung den größten Schwierigkeiten.

Zunächst wissen wir, daß sich die Nn. aus zwei morphologisch wie genetisch völlig verschiedenen Teilen zusammensetzen, für die wir auch völlig verschiedene, wenn wohl eng miteinander verknüpfte Funktionen annehmen müssen. Während die Rinde aus dem Cölom-Epithel entsteht, aus dem sich übrigens auch die Keimleiste abtrennt, wird das Mark von 2 Zellarten des Sympathicus gebildet.

So werden also bei Erkrankungen oder experimentellen Beeinflussungen dieser Drüsen sich Mark- und Rindensymptome kaum trennbar miteinander mischen, wie das ja auch zweifellos bei der Addisonschen Krankheit der Fall ist. Daher finden wir jene außerordentlich wechselnden Erscheinungsformen dieser Erkrankung, die indes *Rösler* auch noch von der Konstitution und durch die bei dem chronischen Verlauf so wechselnd einspringenden antagonistischen oder synergetischen Kräfte im gesamten endokrinen System beeinflußt sehen will.

Damit kommen wir zu einer zweiten Schwierigkeit in der Beurteilung. Es ist nicht möglich, in einem Symptomenbild, das durch eine vermehrte,

verminderte oder krankhafte Tätigkeit eines innersekretorischen Organs hervorgerufen ist, die diesem eigenen Funktionsstörungen von denen zu unterscheiden, die erst auf sekundäre Mitbeteiligung anderer, in ihrem Gleichgewicht gestörter Drüsen zu beziehen sind. Dadurch erklären sich auch die so außerordentlich wechsellvollen Zustandsbilder unserer Kasuistik.

Wir streifen noch die Bedeutung der Nn.-Befunde bei Infantilismus und Status hypoplasticus, bei denen neben einer geringen Gesamtausbildung des Organismus besonders kleine endokrine Drüsen, also auch hypoplastische Nn., bei gleichzeitiger Genitalatrophie gefunden wurden; ein ähnliches Zusammenwirken bei Status thymico-lymphaticus.

Allgemeine Beziehungen der Nn. zum Wachstum des Gesamtorganismus sind ohne Zweifel vorhanden, auch in dem von uns beobachteten Falle.

Wenden wir uns nun von diesem allgemeinen klinisch-experimentellen Beobachtungsmaterial, das uns die innigen Beziehungen der Nn. zum Genitale klartut, dem Krankheitsbilde zu, das uns hier näher beschäftigen soll.

Wir erfahren über die Vorgeschichte des am 22. II. 1922 in der Direktorial-Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eppendorf (Prof. Brauer) aufgenommenen 9jähr. Kindes Herta W. von der Mutter folgendes:

Anamnese: In der Familie keine körperlichen und Geisteskrankheiten. Großmutter und Mutter waren sehr früh entwickelt; die letztere, immer etwas klein und sehr dick, hielt sich schon in der Jugend von kindlichen Spielen fern und kam in der Schule gut mit. — An ihren Geschlechtsteilen hat sie nie etwas Abnormes bemerkt. Mit 16 Jahren war sie zum erstenmal menstruiert, seitdem regelmäßig, ohne Beschwerden. Im 24. Jahre heiratete sie ihren körperlich gesunden, nicht mit ihr verwandten Mann. Sie bekam 5 Kinder, von denen eines früh starb (die Großmutter machte 13 Geburten durch). — Jene Geburten verliefen sämtlich schnell und ohne Besonderheiten; nur bei Herta, die als 2. normales, ausgetragenes Kind am 6. I. 1913 zur Welt kam, zögerte sich der Verlauf etwas länger hinaus. Die Mutter gibt an, daß sie im 1. Monat der Schwangerschaft von ihrem Mann, der stets sehr wild und geschlechtlich pervers und brutal gewesen sei, einen starken Stoß gegen den Unterleib erhalten habe, dessen Folgen sie jetzt noch manchmal spüre. — In der Familie des Vaters sind zahlreiche schwere Sittlichkeitsverbrechen vorgekommen; er selbst sitzt wegen öfteren geschlechtlichen Mißbrauchs von Kindern, angeblich nicht den eigenen, im Zuchthaus. Kein Alkoholmißbrauch, keine Geschlechtskrankheiten.

Herta W. selbst entwickelte sich zunächst ganz normal, körperlich und geistig außerordentlich gut und rasch. Sie war damals schon etwas dick und zeigte eine zarte, aber deutliche Flaumbehaarung an den Armen und im Nacken. Laufen lernte sie mit 8 Monaten. Zähne bekam sie zur Zeit, im 1. bis 2. Jahr. Auch später war der Zahnwechsel regelrecht. 1½ Jahre erhielt sie die Brust. Mit 2 Jahren verlor sie das Kind plötzlich das Laufen wieder; sie wurde auf Rachitis behandelt. Als die Glieder wieder fest waren, hatten sich ausgesprochene O-Beine gebildet. Die Entwicklung zeigte dann in den weiteren Jahren keinerlei Besonderheiten;

bezüglich Gedächtnis und Rechnen war das Kind indes stets dem Alter vorausgeeilt. Ihrem 2 Jahre älteren Bruder war sie geistig weit überlegen. Sie überstand Masern, Windpocken, Keuchhusten. Mit 6 Jahren litt sie infolge der schlechten Kriegsernährung an großer Schwäche und Bettnässe und kam damals 1 Jahr in der Schule zurück. In der Folgezeit kräftigte sie sich aber ausgezeichnet, hatte starke Eßlust und fühlte sich wieder gänzlich gesund. Das Versäumte holte sie spielend in der Schule nach. Sie war schon als Kind sehr energisch, hat nie mit Puppen gespielt, setzte stets ihren Willen starrköpfig durch. Die Geschwister zwang sie oft recht rauh zum Gehorsam. Diese erzählen von selbst, daß H. früher wohl oft im Kampf unterlegen sei. Seit Sommer 1921 aber war sie mächtig stark und warf auch viel ältere Jungen um. Mit raschem Griff und Macht verschaffte sie sich Achtung, wenn sie wegen der Dicke gehänselt wurde. Im Mai 1921 bemerkte die Mutter einmal beim Baden Blut an den Genitalien, von deren Mißbildung sie übrigens nichts wußte; hat aber nie später wieder etwas davon gesehen. Sie gibt an, daß etwa seit jener Zeit in gewissen regelmäßigen, ca. 4 wöchentlichen Abständen immer wieder psychische Veränderungen mit der Kleinen vor sich gegangen sind. Es wurde ihr dann schwindelig, schwarz vor den Augen, sie schlief viel und war zu nichts recht zu gebrauchen, öfter klagte sie über Rückenschmerzen. Manchmal wurde sie blaurot im Gesicht, konnte die Luft schlecht durchholen. Sie hat auch etwas Nasenbluten gehabt, das indes nicht regelmäßig auftrat und mit diesen Verstimmungen nichts zu tun hatte. Seit jener Zeit war sie auch stiller und schamvoller wie sonst, sonderte sich von den übrigen Kindern ab, während sie früher stets mit ihnen getobt hatte. Über das sexuelle Verhalten gegen Knaben weiß die Mutter nichts anzugeben. Sie bemerkte, daß H. öfter mit einem eigentümlichen Gesichtsausdruck auf dem Stuhl hin- und herwippte; von Masturbation und sonstigen Äußerungen eines krankhaften Geschlechtstriebes ist nie etwas bekannt geworden. Im Oktober 1921 versuchte die Mutter zuerst einen leicht schwarzen Schein um die Lippen fortzuwischen, erkannte ihn dann aber als Bart. Die Kleine ging vom Dezember 1921 wöchentlich 2 mal zum Rasieren, der Bart wuchs immer stärker. Schon im Sommer war auch Haarbildung an den Pubes wie in den Achselhöhlen aufgetreten. Die Stimme, die vorher ganz hoch war, schlug in wenigen Wochen zur fast männlichen Tiefe um. Diese Veränderungen gingen in verhältnismäßig sehr kurzer Zeit vor sich, so daß die Mutter sich darüber sehr entsetzte, und Bekannte, die das Kind einige Monate nicht gesehen hatten, es nicht wieder erkannten. Bei ruhiger Überlegung legt die Mutter allerdings den Beginn der Veränderungen doch schon bis Weihnachten 1920 zurück, wo sie etwa dem 1½ Jahre vorher gemachten *Bilde II* entsprach. Das Aussehen nahm dann zunächst unmerklich in einer ununterbrochenen Reihe von Veränderungen die jetzige Gestaltung an. Die Haut, die bis dahin stets zart, heller und dicht beflaumt gewesen war, wurde dunkler — man nannte sie eine Südländerin —, rauher, fast borstig, der Teint unrein, öfter Eiterpusteln. Sie war dicker geworden und wog Weihnachten 1921 82 Pfund. Das früher ovale Gesichtchen war rund und prall. Der gesamte Körper entwickelte sich gänzlich anders, er wurde unproportioniert, sehr muskelstark. Um Weihnachten klagte die Pat. mehr über Rückenschmerzen. Sie konnte auf der rechten Seite nicht liegen, fühlte sich aber sonst noch ganz gesund. Es bestand ein erhöhtes Durstgefühl; im Urin, der stets in großer Menge ausgeschieden wurde, fand sich niemals Blut. Sie hatte auch in dieser Zeit etwas Husten und, niemals blutigen, Auswurf. Die geistige Entwicklung zeigte in dieser Zeit keine Besonderheit. Das Kind war sich der Veränderungen, die mit ihm vor sich gingen, durchaus bewußt; sie wurde außerordentlich scheu, beklagte sich öfter bei der Mutter über die Aufdringlichkeit und den Spott der Menschen. Die letzten 2 Monate ging sie nicht mehr zur Schule.

Etwa 3 Wochen vor ihrer Aufnahme, zu einer Zeit, wo sie sich noch relativ gesund fühlte, indes die Veränderungen an ihrem Körper immer hochgradiger wurden, hatte sie eine kleine Eiterpustel am Halse, der in der nächsten Woche bald mehrere folgten, bis etwa vor 8 Tagen überall am Körper neue Furunkel auftraten. Gleichzeitig war ihr Leib sehr stramm geworden. Sie klagte ab und zu über Schmerzen. Beschwerden beim Urinlassen bestanden nicht. Der Stuhlgang war angehalten; hohes Fieber, hochgradige Unruhe. Das Kind wurde vom Arzt (Dr. Kron, Hofweg) ins Krankenhaus geschickt, da die Mutter infolge ihrer Beschäftigung sich nicht um das Kind kümmern konnte.

Die Mutter, nicht größer als 1,45 m, weist (Abb. 2 u. 3) außer einer allgemeinen Fettsucht keine Besonderheiten des körperlichen Befundes



Abb. 1.
Mutter und Geschwister der Patientin.



Abb. 2.

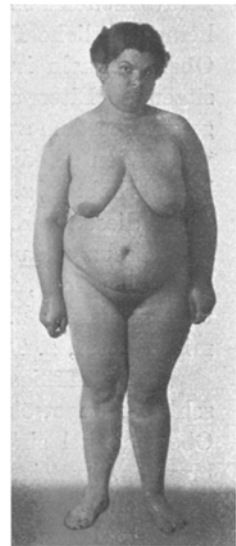


Abb. 3.

Die Mutter der Patientin Herta W.

auf. Sie wie die 3 übrigen gesunden Kinder machen einen geistig durchaus normalen, wenn auch etwas trägen Eindruck.

Körper-Status der Herta Willing (Abb. 5).

120 cm (normal) große, sehr fettreiche und außerordentlich verunstaltete Pat., in einem völlig verwahrlosten Zustand. In der Umgebung verbreitet sie einen scharfen, unangenehmen, nach Fettsäuren (Acrylsäure) stinkenden Geruch. Die Hautfarbe des Gesichtes und der Hände tief blauröt; es besteht eine hochgradige Dyspnöe und Nasenflügelatmen; die Pat. spricht mit coupiertem Stimm und ist motorisch sehr unruhig; zeitlich wie örtlich orientiert, verfällt sie indes manchmal in einen delirösen Zustand und ist dann kaum im Bett zu halten.

Schwerstes Krankheitsbild. Die Pat. macht einen durchaus reifen und erwachsenen Eindruck. Sie verlangt mit krächzender, etwas tiefer, fast männlicher Stimme, sehr energisch nach der Pflege und ist sehr ungeduldig, wenn man ihr nicht sofort zu Willen ist. Mit ängstlich-trotzigem Gesicht behauptet sie, von allen Menschen verlacht zu werden. Daß das Mädchen erst 9 Jahre alt sein soll, erscheint eigentlich sehr unwahrscheinlich.

Die Haut mit besonders im Gesicht, am Leib und den Oberschenkeln abnorm stark entwickelten Fettpolster haftet sehr fest und straff auf der Unterlage und läßt sich nirgends in Falten abheben; sie fühlt sich überall sehr rauh, infolge des starken Vorspringens der hyperkeratotischen Follikel und der kräftigen Haare fast borstig an und weist keine deutliche Pigmentierung auf. Besonders am Rumpf und an den Oberschenkeln ist die Oberhaut übersät von kleinen, meist follikulär sitzenden Eiterpustelchen; daneben reichliche Comedonenbildung; sie zeigt außerdem ausgedehnte rote Fleckelungen und ab und zu am Stamm wie an den Gliedmaßen größere, tief in der Cutis sitzende und über die Haut erhabene, z. T. schwappende Furunkel. Auf dem Rücken finden sich neben diesen Veränderungen, besonders in den abhängigen Teilen, über dem Kreuzbein und der rechten Beckenschaufel ausgedehnte, bis kleinhandtellergroße, fluktuierende, subcutane Abscesse, die die Haut weit unterminieren; z. T. eröffnet entleeren sie reichlich dicken, gelbrahmigen Eiter, z. T. sind sie bedeckt mit braungelben Schorfen.

Den auffälligsten Befund bildet zweifellos die für Alter und Geschlecht ungewöhnliche Behaarung. Besonders Brust, Oberarme und Oberschenkel sind dicht besetzt mit kürzeren oder längeren, dunkelbraunen, kräftigen Haaren. Die reichlichen Pubes zeigen eine mehr männliche Anordnung, indem sie sich nach dem Nabel zu in eine breit behaarte Linea alba fortsetzen. Die Achselhaare sind spärlicher, das dunkle Kopfhaar sehr dicht und stark, von entsprechender Länge. Um Mund und Kinn findet sich ein tiefschwarzer, kurzer Stoppelbart, der sich nach den Backen zu allmählich verliert. Buschige Augenbrauen.

Der Kopf ist über die Norm groß, rund. Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Augenbewegungen frei. Kurze, stumpfe, an der Wurzel etwas eingesunkene Nase. Die Lippen sind dick, trocken; das Gebiß unversehrt, o. B. Die Zunge ist belegt, der Rachen gerötet, die Tonsillen leicht geschwollen, mit glasigem Schleim bedeckt. Ohren frei. An dem besonders kurzen, dicken Hals einige Drüsen tastbar.

Der sehr gedrungene, fast männliche, kräftige Thorax ist symmetrisch, die Brustwarzen sind klein, mäßig pigmentiert. Hastige, oberflächliche Atmung.

Lungen: Grenzen verschieblich, in Höhe des 10. Brustwirbels, vorne R. 4. I.C.R., hinten unten, links mehr als rechts. Deutliche Schallverkürzung. Links

hinten unten Bronchialatmen, mit leisem Knistern und einzelnen klingenden Rasselgeräuschen. Über allen Teilen der Lunge ist ein diffuses Giemen und Brummen zu hören.

Herz: Grenzen rechts 2 Querfinger außerhalb des Sternums; links in der Med. clav.-Linie, hier Spitzenstoß im 4. I.C.R. Die Töne, besonders der I. über der Spitze sehr unrein, paukend. 2. betonter P.T. Aktion beschleunigt, regelmäßig. 130—140 per Minute.



Abb. 4.
× Herta W. im Alter von 7 Jahren.



Abb. 5.
Herta W., 9 Jahre alt. Aufnahmestatus.

Puls entsprechend, gut gefüllt, eher etwas weich. Temperatur $40,1^{\circ}$.

Bauch: Kugelig aufgetrieben, prall gespannt und gleichmäßig druckempfindlich. Die Leber überragt fast um zwei Handbreiten den rechten Rippenbogen und ist in Nabelhöhe deutlich tastbar. Unter dem rechten Rippenbogen findet sich eine bis zur Beckenschaufel reichende Verdickung, die druckempfindlich und wegen des bestehenden Meteorismus und der festen Bauchdecken nicht deutlich abzugrenzen ist. Die Resistenz macht den Eindruck als der Leber angehörig. Auch die Größe der Milz ist nur unsicher feststellbar.

Geschlechtsteile außerordentlich entwickelt. Beim Klaffen der beiden fettreichen großen Labien sieht man einen etwas weiten Introitus vaginae, die beiden

kleinen Labien sind schmal, die Klitoris auffallend, fast 2 cm lang, an deren Unterseite die Harnröhrenöffnung klafft.

Die oberen Gliedmaßen sind kurz und gedrunken, die Muskulatur wie an den Beinen außerordentlich kräftig. Bei der Blutentnahme fällt die fast männliche Stärke der Armvenen auf.

Ausgesprochene Genu vara.

Reflexe vorhanden; Befund am Nervensystem auch sonst regelrecht. Kein Meningismus, kein Babinski.

Auswurf ohne Befund.

Im Urin leichte Eiweißtrübung, kein Zucker, kein Blut. Im Sediment Leukocyten, Epithelien, Bakterien, vereinzelt granulierte Zylinder. Kultur Staphylokokken.

Stuhl vermehrt, 3—4 mal, weich, hellbraun.

In der Blutkultur wachsen auf 2 ccm Blut hämolytische Staphylokokken in großer Menge.

Blutbild: Leukocyten 14 800.

Auf 200 Leukocyten fanden sich 4 normal tingierte Normoblasten. Sonst keine Besonderheiten der Erythrocyten.

Verlauf.

19. II. Befinden der Pat. unverändert. Es besteht noch starke Dyspnöe und erhebliche motorische Unruhe. Pat. ist sehr schlecht zu fixieren und gibt unklare Antwort, ist aber zeitlich und örtlich orientiert.

Puls ist klein und weich, frequent. Pat. erhält 6 mal 0,2 Campher, 6 mal 0,25 Coffein.

Temperatur am Morgen abgefallen auf 37,0°, Anstieg am Mittag auf 39,9°. Puls 133, Atmung 56.

20. II. Leukocyten 13 500. Keine Änderung des Befindens; Pat. ist zeitweise verwirrt, gibt sehr unklare Auskunft. Blutbild: im wesentlichen unverändert, nur 23 Normoblasten auf 200 Leukocyten, zahlreiche freie Kerne.

21. II. Morgens Exitus.

Klinische Diagnose: Pseudohermaphroditismus. Furunculosis cutis. Staphylokokkämie (Endokarditis? Multiple embolische Haut-, Lungen- und Nierenabscesse).

Über den Sektionsbefund hat Herr Prof. *Eugen Fraenkel* im Ärztlichen Verein Hamburg (Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 24) berichtet. Ich bin Herrn Prof. *Fraenkel* für die bereitwillige Überlassung der Präparate wie der Photographien sehr zu Dank verpflichtet.

Das Protokoll gibt folgende Beschreibung (Abb. 7):

„120 cm lange Leiche eines sehr dicken Mädchens mit kräftiger Starre. Die Kopfhare braun, reichlich, in 2 Zöpfen geflochten. Im Gesicht ein, namentlich am Kinn sehr reichlicher Bartwuchs, sowohl an den Backen als an der Oberlippe. Auch die Oberarme, weniger die Unterarme, die obere Hälfte des Rückens, die Oberschenkel dicht behaart; reichliche Achselhaare. Sehr reichliche Schamhaare. Ein klitorisähnlicher Körper, der sich auf 1½ cm ausdehnen läßt, zeigt an der Unterfläche eine sich gegen das Vestibulum erstreckende Rinne. Diese Rinne wird seitlich von als kleine Labien deutbaren Wülsten begrenzt, von denen sich nach außen als große Labien deutbare Gebilde anschließen. Ausgesprochene O-Beine. Die Haut an der Vorderfläche des Rumpfes zeigt einzelne Eiterpusteln; zahlreicher sitzen diese an den Seitenteilen des Rumpfes. Der Rücken ist übersät von zum Teil eröffneten Furunkeln. Über einzelnen derselben ist die Haut ver-

schorft, über anderen geschwürig zerfallen. Ähnlich ist der Befund an der Außenseite der Oberschenkel, besonders des rechten.

Schädeldach: Längssoval mit erhaltenen Nähten, mit der Dura trennbar verwachsen. Im oberen Längsblutleiter, ebenso wie in den basalen locker geronnenes Blut. Sella turcica auffallend eng. Die weichen Häute zart; nur die stärkeren Venen reichlich bluthaltig. Über der Mitte der vorderen linken Zentralwindung eine ganz umschriebene eitrige Infiltration der weichen Häute. Seitenventrikel etwas weiter als normal, mit klarem Liquor. Die Zirbeldrüse ist klein. Die Hirnsubstanz teigig weich, frei von Herden. Hypophyse makroskopisch normal.

Brust und Bauch: Unterhautfettgewebe an den Bauchdecken bis 2 cm dick. Muskulatur blaßrot, schlaff, ziemlich kräftig. Die Verbindung zwischen VII. knorpeliger und knöcherner Rippe rechts ist zerstört. Die knöcherne Rippe rau. Zwischen beiden besteht ein 3 mm breiter Spalt. Auch die Verbindung zwischen I. knorpeliger und knöcherner Rippe links vollkommen zerstört. Das Periost auf einer gut 5 cm langen Ausdehnung abgehoben durch eine stark blutig gefärbte, etwas eitrige Flüssigkeit. Die Leber überragt um Handlänge und -breite den Rippenbogen. Zwerchfellstand: rechts 4. Rippe, links 5. Rippe. An Stelle des Thymus findet sich ein kleiner, zweizipfliger, deutlich aus Thymusgewebe bestehender Körper von $9\frac{1}{2}$ g Gewicht (normal 30—34 g). Er ist von einem ungefähr gleich großen, dicken, ähnlich geformten Fettgewebestück überlagert. Beide Lungen frei beweglich. Im rechten Pleuraraum etwa 100 ccm mit Fibrinflocken untermischten, dicklich gelben Eiters.

Herz: Mit dicken, speckhäftigen Gerinnseln in seiner rechten Hälfte. Links im Vorhof und Ventrikel spärliche Cruormassen; etwas über faustgroß; Wanddicke des linken Ventrikels an der Basis 0,9, an der Spitze 1,1; rechter Ventrikel 0,4 cm. Klappenapparat o. B. Herzfleisch, namentlich an den linksseitigen Papillarmuskeln, deutlich verfettet. Kranzarterien mit elastischer Intima (220 g Gewicht).

Linke Lunge: Mit durch zarte Fibrinbeschläge matt glänzender Pleura, die namentlich im Unterlappen übersät ist mit kleinsten Petechien. Das Gewebe beider Lappen blutreich mit reduziertem Luftgehalt. 4 cm unterhalb der Spitze des Oberlappens ist der hintere Rand durch einen kirsch kerngroßen, aus dem Gewebe ausschälbaren, auf der Schnittfläche überquellenden, grauroten Körper vorgewölbt.

Die *rechte Lunge* zeigt den Unterlappen von dicken Pseudomembranen eingehüllt.

Auch hier findet sich am hinteren Rand des Oberlappens, 6 cm unter der Spitze, ein ähnlicher Körper von gleicher Größe wie im linken Oberlappen. Der Unterlappen ist stark atelektatisch und weist etwa in der Mitte des unteren Randes in seinem vorderen Umfang einen kleinen, fast völlig entfärbten, keilförmigen Infarkt auf. Im Mittellappen sitzen zwei ähnliche Körper wie im Oberlappen.

Die *Epithelkörperchen* sind sämtlich ungewöhnlich klein.

Die *Schilddrüse* bietet in bezug auf Größe und Konsistenz nichts Auffallendes; das Gewebe ist braunrot, über den Kolloidgehalt ist makroskopisch etwas Sicheres nicht auszusagen (s. unten).

Milz: 8 : 4,5 : 1,8 mit ziemlich zahlreichen Follikeln, die sich von der grauroten Pulpa gut abheben.

Linke Nebenniere: Bis auf einen geringen Rest normalen Gewebes, an dem Mark und Rinde deutlich abgrenzbar erscheinen, durch einen über walnußgroßen, knotig hyperplastischen (gelben) Herd eingenommen, der sich bei der mikroskopischen Untersuchung als aus Nn.-Rindengewebe bestehend erweist (s. d.).

Linke Niere: $10\frac{1}{2} : 5,3 : 3,5$; Rinde 0,6, graurot gestrichelt, gegen die gleichgefärbten Markkegel unscharf abgesetzt.

Die *rechte Nebenniere* wird durch einen grobhöckerigen, von einer derben Kapsel umgebenen, knolligen Tumor eingenommen, der auf dem Durchschnitt ein außerordentlich buntes Bild darbietet. Er setzt sich zusammen aus verschiedenen großen Knollen, die gegeneinander durch nicht überall gleich deutliche Kapseln abgegrenzt sind. Die größten Knollen sind auf dem Durchschnitt in der Hauptsache braunrot gefärbt und zeigen teils rundliche, teils streifige, teils unregelmäßige Figuren darbietende gelbgraue Einsprengungen. Dazwischen sitzen erheblich kleinere Knollen von rein hellschwefelgelbem Aussehen; zum Teil doppelt linsen-

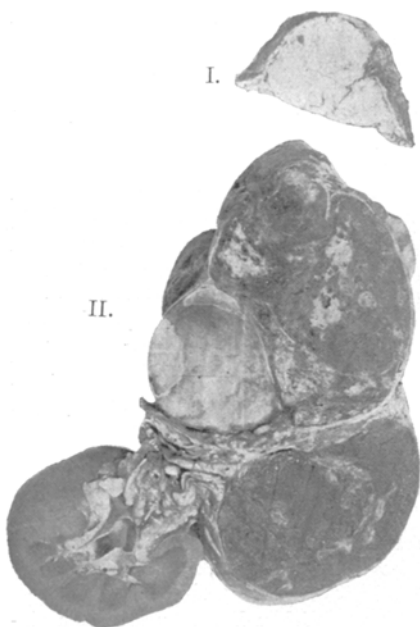


Abb. 6.

I. Hyperplastische linke Nebenniere. — II. Der rechtsseitige Nebennierentumor mit der daran befindlichen recht. Niere.



Abb. 7.

Sektionsstatus.

groß und da auch ausgesprochen an das Aussehen von Nebennierenrinde erinnernd. Endlich finden sich noch mehr an das Aussehen von Fischfleisch erinnernde, teils an der Peripherie des Haupttumors, teils zwischen den einzelnen Knollen desselben liegende Teile. Einzelne der großen Geschwulstknoten bieten durch reichlich venöse Gefäße ein blutschwammartiges Aussehen. Durch die Nebennierenrinde sind Tumormassen bis in die untere Hohlvene hineingewachsen.

Rechte Niere: o. B.

An den *Beckenorganen* erweist sich nur die Harnröhrenlichtung auffallend weit. Das Hymen ist noch zum Teil erhalten. Der Uterus entspricht der Größe des Kindes, auch die Ovarien sind entsprechend groß.

Rectum: o. B.

Die *Parovarialschläuche* deutlich erkennbar.

Magen, Duodenum, Gallenapparat, Pankreas o. B.

Leber: $27\frac{1}{2} : 22 : 5,8$. Der rechte Lappen, besonders in seinem hinteren Drittel, durchsetzt von weichen Geschwulstknoten, die zum Teil hämorrhagisch, stark über die Schnittfläche überquellen und sich in der Größe von knapp Erbsengröße bis zum Teil 5 mm Durchmesser halten. Das geschwulstfreie Leberparenchym ist gleichmäßig braun, mit deutlicher Läppchenzeichnung. Pfortader durchgängig.

Die *Brustdrüsen* sind nur durch fettreiches Gewebe gebildet.

Bei genauerer Präparation der *Halsorgane* zeigt sich, daß die Schilddrüse aus zwei gesonderten, nicht durch einen Isthmus in Verbindung stehenden Lappen besteht. Zwischen Zungenbein und Kehldeckel und der Vorderfläche der rechten Schildknorpelhälfte besteht eine mit schmierigem Eiter ausgefüllte Absceßhöhle; aber weder der Zungenbeinkörper noch der Schildknorpel sind vom Periost bzw. Perichondrium entblößt. Die Kehlkopfknorpel sind elastisch; der Schildknorpel federnd.

Die *Wirbelsäule* erweist sich auf einem sagittalen Sägedurchschnitt frei von Herden. An dem untersuchten rechten Femur sind sämtliche Epiphysenlinien in normaler Breite erhalten.

Histologische Untersuchungen.

a) *Epithelkörperchen* bei histologischer Untersuchung normal.

b) *Hypophyse* $2 : 1 : 0,5$ cm; 0,5 g. Mikroskopisch ganz normal.

c) Die histologische Untersuchung der *Schilddrüse* ergibt außer einer sehr prallen Blutfüllung der Capillaren und der größeren Venenstämme noch vielfach etwas weite Bläschen mit deutlichem Kolloid und ganz vereinzelt kleine lymphatische Herde. Sämtliche *Kehlkopfknorpel* sind frei von Verkalkung.

d) Im *Eierstock* ein außerordentlich zellreiches Stroma und nur an den Randteilen ganz vereinzelt kleine Follikel, nur an einer Stelle ein Follikel mit Ei (s. d.).

e) Die histologische Untersuchung verschiedener Stücke des *Nebennierentumors* ergibt, daß von der ihn umgebenden bindegewebigen Kapsel nur einzelne grobe Züge in das Innere eindringen; sonst fehlt ein eigentliches Gerüst. Die Geschwulst setzt sich vielmehr zusammen aus sehr weitkalibrigen, dünnwandigen Venen und Capillaren, die zum Teil durch Leukozyten verstopft sind. Das Geschwulstparenchym wird gebildet durch Zellen, die einen bald größeren, bald kleineren pyknotischen Kern und ein vielfach strahlige Ausläufer aufweisendes Protoplasma besitzen. Vereinzelt trifft man auch 2 Kerne enthaltende Zellen. Die makroskopisch den Eindruck als gelbgraue Einsprengungen machende Bezirke sind ebenso wie die mehr hell schwefelgelben auf völlige oder unvollständige Nekrose der Tumorzellen zurückzuführen, während den roten Partien durch besonderen Gefäßreichtum und zum Teil freie Blutaustritte ausgezeichnete Tumorbezirke entsprechen. — Nach alledem dürfte es sich um eine von den Nn.-Rindenzellen ausgehende als bösartig aufzufassende Geschwulst handeln. Die Metastasen bieten den gleichen Bau.

Anatomische Diagnose: Tumor malignus glandulae suprarenalis dext. mit Metastasen in beiden Lungen und der Leber. Furunculosis disseminata; Osteomyelitis metastatica costae VII d. u. I sin. Pleuritis fibrinosa lobi inf. dext. — Hypertrichosis; Adipositas universalis.

Die histologische Untersuchung einzelner Metastasen, die durch die beiliegenden Photogramme illustriert wird, und bei der mir Herr Prof. *Wohlwill* sehr dankenswerterweise behilflich war, ergab noch folgendes:

Die Tumormetastase in der Leber besteht aus meist kleinen, polymorphen Zellen, deren Kerne teils rund, teils oval sind. Meist sind diese ziemlich dunkel gefärbt und chromatinreich, doch so, daß, mit geringen Ausnahmen, das feine

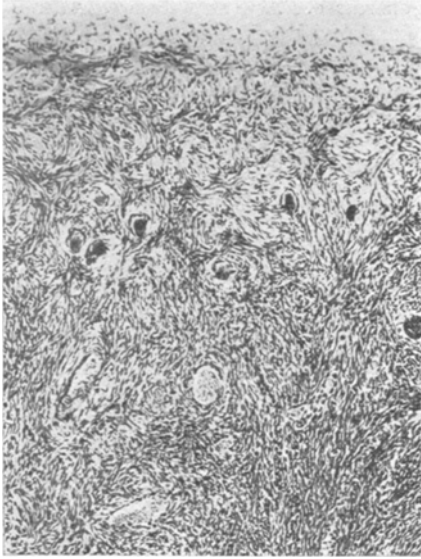


Abb. 8. 1. Ovarium. (Im zellreichen Gerüst sind ganz vereinzelt Follikel.)

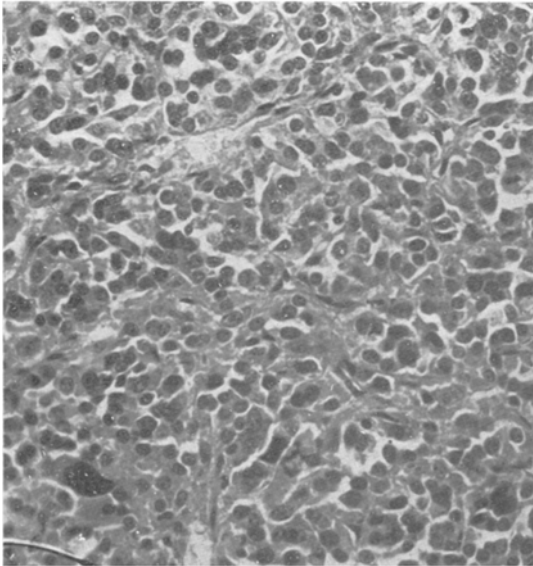


Abb. 9. 2. Lebermetastase (mit riesenzellähnlichen Gebilden und zwei Riesenkernen).

Chromatingerüst deutlich erkennbar ist. Stellenweise sind vereinzelt nucleolenartige Gebilde festzustellen. Es finden sich reichliche karyokinetische Figuren.

Das *Protoplasma* ist im Verhältnis zum Kern wenig umfangreich; es färbt sich mit Eosin schmutzig mattrötlich (panoptisch ebenfalls verwaschen rot) und enthält stellenweise vakuolenartige Lücken. Die Zellgrenzen sind zumeist wohl erkennbar, und zwar so, daß benachbarte Zellen gegenseitige Gestalt bedingen. An anderen Stellen sind die Zellgrenzen nicht erkennbar, so daß mehrkernige Riesenzellen entstehen, die 3—6 runde, dunkel gefärbte Kerne enthalten; stellenweise sogar syncytienähnliche Bildungen. Ganz vereinzelt sieht man vom farblosem Hof umgebene ovale, kernlose Einschlüsse im Zellleib. Etwa in jedem 8. bis 10. Immersions-

gesichtsfeld findet man einen die übrigen um gut das 5 fache an Größe übertreffenden, chromatinreichen Kern ohne jeden ausgesprochenen Bau. Pigmenteinschlüsse in den Zellen sind nicht vorhanden.

Das durchaus regellos angeordnete Gerüst des Tumors besteht zum großen Teil aus weiten, zartwandigen, meist zusammengefallenen, vereinzelt auch reichlich Erythrocyten enthaltenden Capillaren, größere Arterien und Venenzweige finden sich nur nach dem Rande zu und sind hier von etwas reichlichem Bindegewebe umgeben. Die Abgrenzung zum Lebergewebe ist völlig scharf. In den Randteilen des Gewächses sieht man nur hier und da noch einzelne erhaltene Leber-

zellbalken und in dem umgebenden komprimierten Lebergewebe, vor allem in einzelnen Venen, sind Tumorzapfen erkennbar.

In einer zweiten (Lungen?-) Metastase ist die Anordnung der Tumorzellen vielfach eine mehr regelmäßige, strangartige, die dadurch zustande kommt, daß die Gerüstgefäße vielfach gleichlaufend zueinander gelagert sind. Hier fehlt auf weite Strecken jegliche Zellgrenze, und das Protoplasma bildet vielfach ein von feinen, meist gleichgroßen Vakuolen durchsetztes, schaumiges Netzwerk, das stellenweise bis an die Kerne heranreicht, an anderen Stellen von ihnen durch dickes Plasma getrennt ist. Die Beschaffenheit der Kerne gleicht im ganzen denen in der Lebermetastase. Man hat hier vollständig den Eindruck eines organisierten Baues, der an Nn.-Rinde erinnert.

Ein aus der hyperplastischen Nn. stammendes Organstück besteht überwiegend aus einem Gewebe von dem Bau der Nn.-Rinde, wobei jedoch die drei Schichten derselben nicht unterscheidbar sind. Die Zellen sind hier zum großen Teil vakuolisiert bzw. verfettet; aber ganz vereinzelt sieht man Gebilde mit einem soliden Protoplasma, das bei stärkerer Vergrößerung meist einen scholligen Bau aufweist und anscheinend pigmentiert ist. Durch ein bindegewebiges Gerüst werden in dem Tumor Bezirke umgrenzt, die im Paraffinschnitt durchschnittlich 6 bis 15 Zellen enthalten. An den Randteilen des Schnittes findet man stellenweise atypische Zellelemente strangförmig zwischen die oben beschriebenen Bezirke hineinwuchern. Die Zellen sind durch einen meist bedeutend größeren, vor allem dunkleren Kern ausgezeichnet; die Zellgrenzen sind fast nirgends zu erkennen. Die Gebilde erscheinen entsprechend der Richtung der Stränge abgeplattet. Der gemeinschaftliche

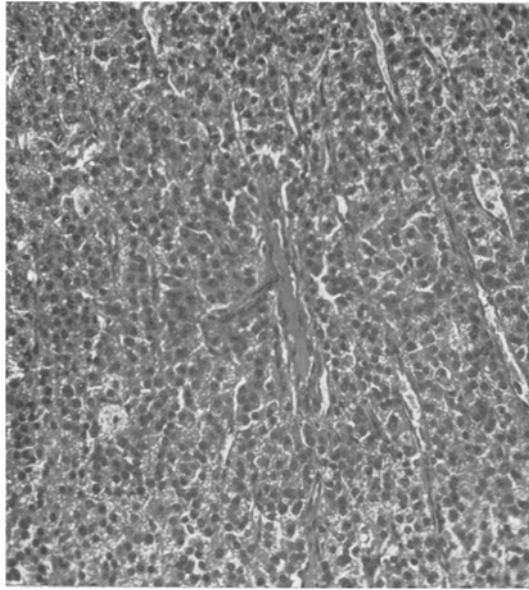


Abb. 10. 3. II. (Lungen?) Metastase. (Reihenförmige Anordnung der Zellen an den Bau der Nebennierenrinde erinnernd.)

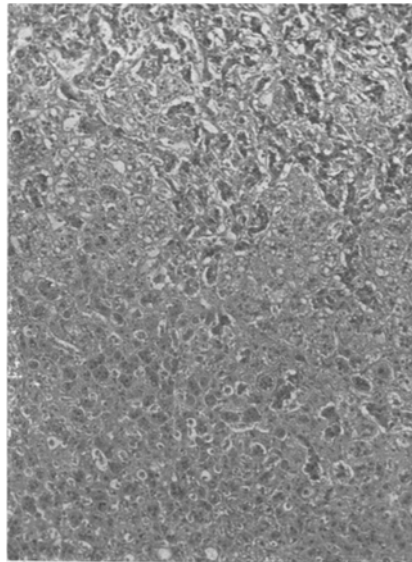


Abb. 11. 4. Hyperplastische linke Nebenniere mit atypischen Zellbestandteilen.

Zelleib färbt sich mehr dunkel mit Eosin. In der Nähe der beschriebenen Stränge findet man gleichartige pathologische Bestandteile, teils in Form kleiner runder Nester, teils auch als ein oder zwei einzelne Gebilde. Im Gegensatz zu den Verhältnissen an der knotigen Hyperplasie ist zwischen diesen Zapfen und dem umgebenden Gerüst ein größerer Schrumpfraum vorhanden.

Bei Giesonfärbung scheint in der Umgebung der pathologischen Elemente das Bindegewebsgerüst etwas dicker. Es waren hier keinerlei Nn.-Markelemente makroskopisch nachweisbar.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß bei einem 9jähr. Mädchen, das sich bis vor ca. 1 Jahr etwa normal entwickelte, neben einer geringgradigen Verbildung der äußeren Geschlechtsteile (hypertroph. Klitoris) und einer auffälligen Atrophie der Eierstöcke sich Frühreife, allgemein psychischer wie sexueller Natur, und ausgesprochene heterosexuelle sekundäre Merkmale fanden bei gleichzeitiger Mitentwicklung eines metastasierenden Nn.-Tumors, als dessen Ausgangsgewebe wohl mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit die Nn.-Rinde bezeichnet werden kann. Die Hautveränderungen, follikuläre Hyperkeratosis — Comedomen — Acne — Furunkel — entsprechen denen, die *Apert* als Hirsutismus beschrieben hat.

Diese Beobachtung reiht sich ein in die bisher in der Literatur mitgeteilten Fälle, von denen 42 (35 weibliche; 7 männliche) am Schlusse in Anlage I unter Angabe der wesentlichen Befunde und der Literatur zusammengestellt sind. Diese einzelnen Mitteilungen sind in Anlage II kurz und übersichtlich gemacht, damit man sich rasch über die Wichtigkeit und Häufigkeit der einzelnen Krankheitszeichen und ihrer Verbindung unterrichten kann. Diese 42 aufgeführten Einzelfälle fassen wohl mit Ausnahme einiger französischer Arbeiten die gesamten Literaturangaben über dieses Gebiet zusammen.

Der Symptomkomplex, den wir hier kennenlernen, ein suprarenal-genitaler Syndrom (*Kraus*), zeigt als einheitlichen Befund das Zusammen-vorkommen verschiedenartiger Nn.-Rindenveränderungen und vielfältiger pathologischer Geschlechtsmerkmale, besonders beim weiblichen Geschlecht. Damit ist aber auch die Einheitlichkeit in der Beurteilung der Fälle völlig erschöpft. *Biedl* sagt mit Recht, daß diese Fülle der Erscheinungsformen nicht unter gleichwertigen Gesichtspunkten betrachtet werden kann. Wir erleichtern uns in der Tat den Überblick außerordentlich, wenn wir einzelne natürliche Gruppen aus dem Gesamtbild herauszuschälen suchen.

Kraus unterscheidet 3 Abschnitte seines Syndroms mehr nach den äußeren Bildformen: Pseudohermaphroditismus, Frühreife und Virilismus. *Mathias* glaubt, daß naturgemäß infolge der Verschiedenheiten von Alter, Geschlecht und Anlage die Erscheinungsreihen die mannigfaltigsten Bilder ergeben müßten. Für ihn spielen auch die Fälle beim männlichen Geschlecht trotz ihrer sehr geringen Zahl eine größere Rolle. Er unterscheidet 3 Urbilder:

1. Vermännlichung weiblicher Einzelwesen,
2. Feminierung des Mannes,
3. gleichgeschlechtliche Frühreife.

Biedl äußert die Ansicht, daß, wenn dieser Zustand sich im Embryonalleben entwickelt, es zum Pseudohermaphroditismus kommt, bei späterem Auftreten zur Pubertas praecox. *v. d. Bergh*, *Bullock* und *Sequeira* und andere Autoren beschäftigt besonders das Vorkommen von Nn.-Tumoren mit morphogenetischen Wirkungen im Kindesalter. Hier weisen auch die Befunde eine gewisse Abgeschlossenheit der Anzeichen auf.

In Anlage 1 sind die einzelnen Fälle dem Alter nach aneinandergereiht. Daraus ergibt sich fast von selbst eine Einteilung in

1. Kindesalter,
2. Reifungs- und Erwachsenenalter.

Jede dieser beiden Klassen ist im Symptombild einheitlich und scharf begrenzt. (Die männlichen Fälle sind zunächst vernachlässigt.)

Innerhalb jeder Klasse aber lassen sich wiederum 2 natürliche Gruppenbilder herausheben.

Zu 1 (Kindesalter).

a) Die Fälle 1—5. Sie stellen 7 pseudohermaphroditische, weibliche Wesen der ersten Lebensmonate dar, die an dazwischenkommenden Erkrankungen oder infolge Lebensschwäche zugrunde gingen. Die sichtbaren Geschlechtsorgane waren mehrere Male (2, 4, 5) derart männlich umgebildet, daß selbst den Eltern und bei der Taufe keinerlei Zweifel an dem Geschlecht auftauchte. Erst die Sektion deckte das weibliche Geschlecht auf und zeigte normale oder atrophische, innere weibliche Geschlechtsteile, insbesondere weibliche Keimdrüsen. In den übrigen Fällen war eine erhebliche Klitorishypertrophie vorhanden. Zweimal fand sich eine frühzeitige Behaarung der Schamgegend. Sonst boten die Kinder im allgemeinen keinerlei Abweichungen der Körperentwicklung.

Leider sind hier nur ausnahmsweise von *Benda* (5) histologische Untersuchungen angeschlossen. Er konnte an den makroskopisch annähernd normalen Eierstöcken mikroskopisch schwere pathologische Veränderungen nachweisen (s. d.). Ein Hinweis auf die Tatsache, die bei den anderen Gruppen vielleicht noch deutlicher zum Ausdruck kommt, daß der Zustand der Ovarien beim Zustandekommen unseres Symptomkomplexes sicher eine bedeutendere Rolle spielt. Die Nn. boten stets das Bild der doppelseitigen, zum Teil recht beträchtlichen Nn.-Rindenhyperplasie.

b) Diese zweite Gruppe umfaßt 14 Hypernephrome der Nn.-Rinde im Kindesalter (6—11, 13—18, 20, 21, 24) mit iso- oder heterosexueller Frühreife. Nur wenige Autoren, wie *v. d. Bergh*, *Mathias*, bringen hierzu

eingehendere Untersuchungen, vor allem bezüglich der Vorgeschichte und histologischen Prüfung.

Im Alter von 14 Monaten bis zu 11 Jahren bieten diese Kinder ein morphologisch außerordentlich buntes Bild dar, das indes, wie gesagt, eine gewisse Einheitlichkeit nicht vermissen läßt. Das Wesentliche ist, daß diese weiblichen Wesen nach anfänglich mehr oder minder langer, scheinbar normaler Entwicklung, allmählich im Laufe von Monaten, ja Jahren, für Alter und Geschlecht pathologische Reifungs- und Wachstumsmerkmale zeigen. Abgesehen von allgemeinem, abnorm starkem Wachstum des Skelettes (10, 11, 12, 14, 18, 19, 20, 21) und einer auffälligen Fettsucht (12, 14, 16, 19, 20, 21) läßt sich ziemlich scharf ein männlicher und ein weiblicher Typ der geschlechtlichen Fröhreife unterscheiden. Hier (8, 9, 10, 13, 14, 17, 18) zeigen die wachsenden Brustdrüsen, die Pubes usw. die Anzeichen der weiblichen Fröhreife; von Menses ist nur einmal etwas bekannt geworden (18). Dort wachsen ausgesprochene männliche Wesen heran (7, 11, 12, 18, 19, 20, 21) mit kräftigem, muskulösem Körperbau, männlicher Behaarung, vor allem ausgesprochenem, meist recht kräftigem Bartwuchs, männlich rauher tiefer Stimme usw. Bei diesen Kindern wird auffälligerweise 4 mal (18—21) über Menses berichtet. Nur 2 mal ist eine gewisse *geistige* Fröhreife erwähnt (10, 18).

Auch hier fehlen leider Angaben über histologische Untersuchungen der *Eierstöcke* fast völlig. *Mathias* spricht von einer Progerie der Keimdrüsen; in unserem Falle war eine ausgesprochene Follikelarmut des Ovariums (s. d.) vorhanden. Der histologische Bau der *Gewächse*, der, soweit er näher beschrieben wird, einen organoiden an Nn.-Rinde erinnernden Bau hat, zeigt keinerlei sichere Unterscheidungsmerkmale, weder für den weiblichen noch für den männlichen Typ (s. z. B. 10 und 20), noch gegenüber den Hypernephromen *ohne* morphogenetische Beeinflussung.

Lehrreich ist es, einen kurzen Blick auf die zeitliche Folge des Tumorwachstums und der Symptombildung zu werfen, die in mehreren Fällen (z. B. 18, 20) eine eindeutige Zusammengehörigkeit beweist. Im Falle 6 haben wir es mit einer angeborenen Geschwulstbildung zu tun; bei 7 und 24 waren die pathologischen Merkmale lange Jahre vor der Gewächsentwicklung vorhanden.

Zu 2 (Pubertät- und Erwachsenenalter).

a) 7 Fälle (28, 30—35). Alle von *v. Neugebauer* als weibliche Pseudohermaphroditen mitgeteilt, deren Geschlecht nach der Geburt meist nach kurzem Zweifel als männlich angesprochen wurde. Diese Befunde müssen sich etwa mit denen der Gruppe 1a decken. In der Entwicklung dieser Einzelwesen trat dann nichts in Erscheinung, was den „*erreur de sexe*“ hätte kundtun können. Die äußeren Geschlechtsteile waren männ-

lich, zur Zeit der Reife wurden männlich sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickelt, männlicher Behaarungstyp, Bart usw., männlicher Geist, männlicher Geschlechtstrieb, männlicher Gesamtstatus. Die meisten dieser Scheinzwitter waren als Männer verheiratet. Erst die Sektion deckte als Zufallsbefund die Zwitterhaftigkeit, d. h. die durch die Keimdrüsen bestimmte weibliche Wesenheit auf. Uterus und Tuben waren entsprechend entwickelt. Erwähnenswert ist die auch hier beschriebene pathologische Atrophie der Ovarien (28, 30, 31, 33). Über Menses wird nichts gesagt. In allen Fällen wurde eine, zum Teil erhebliche Nn.-Rindenhyperplasie gefunden. Es handelt sich ohne allen Zweifel um weitere Entwicklungsstufen der Individuen der Gruppe 1a.

b) Eine Gruppe von wenigen Frauen (22, 23, 25, 26—27, 29, Fall *Quervain*) beansprucht eine vollständige Sonderstellung. Hier kommt es bei völliger körperlicher und vor allem genitaler Normalität länger oder kürzer nach dem Pubertätseintritt zugleich mit oder nach Aufhören der Regel zu plötzlicher heterosexueller Umstimmung. In der Beurteilung dieser Fälle bestehen die größten Schwierigkeiten. An pathologischen Nn.-Veränderungen wurden Hyperplasien (22, 23) oder Tumoren (25, 26, *Quervain*) der Nn.-Rinde gefunden.

Die hier kurz beschriebenen einzelnen Gruppen mit Ausnahme von 2b bieten in sich doch ein recht geschlossenes, einheitliches Bild, das eine morphologische Einordnung rechtfertigt.

Wenn wir im folgenden nun überhaupt versuchen wollen, den Zusammenhängen hinsichtlich Gestaltung und Ursachen nachzugehen, so können wir das keinesfalls von der schmalen Basis einzelner pathologisch-anatomischer Organbefunde oder klinisch in die Augen fallender Anzeichen tun, ebensowenig wie uns eine rein innersekretorische Betrachtungsweise Klärung bringt. Die allgemeinen Fragen der Geschlechtsbestimmung und der Wachstumsvorgänge, besonders im Genitalbereich, müssen Beachtung finden, Fragen, die durch die Arbeiten *Steinachs* u. a. augenblicklich brennend, wenn auch durchaus nicht klarer geworden sind, und auf die wir hier kurz eingehen müssen:

Bei Embryonen bis zu 2,9 cm (*Benda*) können die Geschlechtsorgane noch nicht als ausgesprochen männlich oder weiblich angesprochen werden. Sie ähneln indes vielmehr dem weiblichen Typ, den sie später durch einfaches Weiterwachsen der embryonalen Form erreichen, während zur männlichen Gestaltung ein neuer, formativer Wachstumsreiz nötig ist. *Steinach* behauptet, daß so, wie embryonal ein solch hormonaler Reiz von den schon früh fertig ausgebildeten Keimdrüsen ausgehe, so auch im späteren postfötalen Leben allein die Keimdrüsen den bestimmenden Einfluß auf die gesamte körperliche und geistige Geschlechtsentwicklung des zunächst doppelgeschlechtlich unentwickelten Wesens habe. So sehr die an sich einwandfreien Ergebnisse der Kastration und die bekannten Versuche *Steinachs* für diese Annahme sprechen, es bleiben doch zahllose Widersprüche ungelöst. Eine der wichtigsten Fragen, die des Pseudohermaphroditismus, müßte dem Verständnis näher gebracht sein, und gerade diese bleibt so am unerklärlichsten.

Steinach entgegen behauptet *Halban* in Wien, und namhafte Forscher wie *Benda*, *Franqué*, *Meixner* u. a. m., haben sich ihm angeschlossen, daß die befruchtete Eizelle geschlechtlich bestimmt sei, infolgedessen auch alle sich von ihr ableitenden Zellen. *Halban* fordert somit die erste Anlage aller einzelnen Geschlechtskennzeichen, die wohl zur Zeit der Reife auf den fördernden Einfluß der Keimdrüsen- usw. -hormone reagieren. Er glaubt, daß es neben rein männlich oder weiblich bestimmten auch mehr oder minder hermaphroditisch angelegte Eier gibt. Das Vorhandensein einer dann meist atrophischen, spezifischen Keimdrüse ist von nebensächlicher Bedeutung. Er erklärt so die mehr oder minder hervortretenden andersgeschlechtlichen Merkmale des Pseudohermaphroditismus im *allgemeinen* Sinn. (Über die ursächlichen Zusammenhänge der Geschlechtsbestimmung kann *Halban* natürlich ebenso wenig aussagen.)

Für eine solch möglichst weitgehende Auffassung vom Scheinzwittertum des Menschen haben sich übrigens auch *v. Neugebauer* und *Benda* ausgesprochen. Es finden sich eben alle Übergänge von den hochgradigsten Formen der Mischgeschlechtlichkeit bis zu den alleinigen Erscheinungen ganz vereinzelter andersgeschlechtlicher Merkmale. Es sollen nicht nur Heterosexualität des Genitales, sondern auch andere seelische wie körperliche, sekundäre Geschlechtsmerkmale unter den Begriff Pseudohermaphroditismus fallen, und *Halban* schlägt für diese Gruppe der Erscheinungen den Namen eines Pseudohermaphroditismus externus secundarius vor. Wichtig ist in diesem Zusammenhang noch die immer wieder geäußerte Ansicht *v. Neugebauers*, *Picks* u. a. m. zu erwähnen, daß es sich hier nicht um eine rein örtliche Entwicklungsabweichung der Geschlechtsorgane handelt, sondern vielmehr um die Teilerscheinung einer viel allgemeineren Mißbildung. Die große Sterblichkeit dieser Wesen, die vielfachen sonstigen pathologischen Befunde und eine Reihe anderer Beobachtungen beweisen das.

Wir haben es in sehr vielen unserer Fälle mit einem Pseudohermaphroditismus femininus externus zu tun, bei denen häufig gerade die sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale zutage traten.

Die 13 Fälle 1a und 2a, in denen *v. Neugebauer* über Zusammenfallen von Pseudohermaphroditismus und Nn.-Rindenhyperplasie berichtet, können als klassischste Beispiele von Scheinzwittertum gelten. Die äußeren Geschlechtsteile waren angeboren männlich angelegt, und die Gesamtlage war so mißbildet, daß selbst bei weiterer Entwicklung sich fast nur männliche Merkmale ausprägten, trotzdem die Keimdrüsen weiblich waren, wenn auch in sehr atrophischem Zustande. Die doppelseitigen Nn.-Rindenhyperplasien haben wir hier wohl als einen gleichwertigen Ausdruck der allgemeinen und insbesondere der Geschlechtsmißbildung anzusprechen, die durch die nahen (S. 10 erwähnten) morphogenetischen Beziehungen verständlich ist; wohl weniger als Ursache und Ausgangspunkt der allgemeinen Körperveränderung anzusehen, wie das *Mathias* annimmt, der an eine Beeinflussung der Geschlechtsmerkmale durch die mißbildeten Nn., in utero wie in pubertate, glaubt. Die Äußerung *Fiebigers*, daß man bei allen Pseudohermaphroditen pathologische Nn.-Befunde erheben könne, ist zu wenig gestützt und bestätigt. Es gibt eine ganze Reihe Veränderungen auch anderer endokriner Organe bei Scheinzwittern, eine weit größere Anzahl mit völlig normalem Körperbefund. Daß Behaarungsabweichungen, besonders auch bei Mischge-

schlechtlichkeit, nicht ausschließlich von pathologischen Nn.-Veränderungen abhängig sind, zeigen zahlreiche eingehende Untersuchungen und Mitteilungen (v. *Neugebauer*, *Bergmann* usw.). Es sind also sicher weder die Nn. noch vor allen Dingen die Keimdrüsen *allein*, die hier die Morphogenese wesentlich bedingen.

Ganz anders zu beurteilen ist das Krankheitsbild der Hypernephrome im Kindesalter mit Frühereife und häufig andersgeschlechtlichen Erscheinungen (Gruppe 1 b). Hier weisen das häufige, einwandfreie zeitliche Zusammenfallen des Tumorwachstums und der körperlichen Veränderungen sowie die gewisse Einheitlichkeit der Befunde darauf hin, daß jedenfalls den pathologisch veränderten Nn. eine wesentlichere Rolle in dem krankhaften morphogenetischen Geschehen zuzusprechen ist.

Mit Recht folgern *Mathias* u. a. von diesen krankhaften, auf physiologische Reifungs- und Wachstumsvorgänge im menschlichen Organismus — es zeigt sich hier die grundsätzliche Wichtigkeit kasuistischer, genauer Mitteilungen, besonders im Gebiet solcher endokrinen Störungen und Entwicklungsanomalien. — Diese Folgerungen gründen sich auf einem Grundsatz von *Bahrd*. Dieser sagt, daß infolge einer spezifisch vererbten Funktion die Tumorzellen keinesfalls Eigenschaften zeigen können, die nicht auch in der Mutterzelle vorhanden gewesen seien. Sie werden bekräftigt durch die Tatsache, daß öfter bösartig entartete, endokrine Organe physiologische Aufgaben fortführen, z. B. die bekannte Struma maligna *Eiselsbergs*, der fehlende Diabetes bei diffusem Pankreaskrebs, die Gallebildung in Leberadenomen u. a. m. *Mathias* glaubt, daß es sich hierbei um eine besonders hohe Ausbildung der Tumorzellen handele, im Gegensatz zu den Geschwülsten, die ohne eine solche sichtbare Beeinflussung des Gesamtorganismus wachsen.

Daß in unserem Falle trotz doppelseitiger Nn.-Markzerstörung — jedenfalls waren weder makroskopisch noch mikroskopisch *wesentliche* Markelemente nachweisbar — und pathologisch veränderter Nn.-Rinde der Addisonsche Symptomkomplex fehlte, bekräftigt wieder die Annahme einer physiologischen Leistung von Gewächsen, die die des Muttergewebes völlig ersetzen kann, und ist besonders für die Beurteilung der gegenseitigen Beziehungen zwischen Nn.-Mark und -Rinde von großer Bedeutung. Auch *Oehlecker* weist bei einem Fall von doppelseitigem Hypernephrom der Nn.-Rinde und völlig fehlendem Morbus Addison darauf hin, daß beide eben an sich nichts miteinander gemein haben.

Wenn wir annehmen, daß die Vorgänge, die in unseren Fällen zur Frühereife führten, von den Gewächszellen als Nn.-Rindenzellen hervorgerufen und wesentlich beeinflusst sind, so tun wir damit sicher den Tatsachen keinen zu großen Zwang an. Was den Zusammenhang des andersgeschlechtlichen Anteils dabei betrifft, so ist das eine weitere Frage, die gesondert zu betrachten ist. Auch die Ansicht *Mathias*, daß besonders

die sexuelle Entwicklung nicht allein von den Keimdrüsen, sondern auch von den anderen endokrinen Organen, besonders den Nn. gefördert wird, ist durchaus begründet. Die scharfe Umreißung einer physiologischen Nn.-Leistung (*Mathias*) aber aus diesen Tatsachen folgern zu wollen, geht nicht an. Die einzelnen Organbefunde und Krankheitsanzeichen weisen auf eine weite Mitbeteiligung auch anderer innersekretorischer Drüsen hin, wie das ja bei allen endokrinen Krankheitsbildern der Fall ist (s. S. 11). Andererseits finden sich auch gewisse ähnliche Komplexe, besonders sexueller Natur, bei pathologischen Zuständen verschiedenster Blutdrüsen.

Z. B. a) Pubertas praecox bei vorzeitiger Thymusinvolution. 4 mal wurde hier in der Literatur eine auffällige Rückbildung des Thymus erwähnt.

b) Gewächse der weiblichen Geschlechtsteile, insbesondere der Keimdrüsen, werden von den verschiedensten Verfassern als morphogenetisch in ähnlichem Sinne wirksam beschrieben. *Guthrie* erwähnt 5 Fälle von Ovarialtumoren bei frühreifen Kindern, deren Vorgeschichte und Entwicklung häufig völlig den unserigen gleichen. *Pick*, der die Tumorbildung bei Scheinzwittern auf 3–3,5% berechnet, und *v. Neugebauer* stellen eine ganze Reihe ähnlicher Beobachtungen zusammen.

c) Einen anderen Gesichtspunkt bringt *Askanazy*. Für ihn spielt die Teratomnatur dieser verschiedenen Geschwulstarten die Hauptrolle. Bei der Erforschung der pinealen Frühreife der Knaben fand er eben nur Epiphysenteratome, andersartige Gewächse hier verursachten das Krankheitsbild nicht. Von Teratomen kann aber wohl bei unseren histologisch eindeutigen Befunden nicht die Rede sein.

Die Erscheinungen der Frühreife mit oder ohne Andersgeschlechtlichkeit brauchen zudem keineswegs überhaupt an krankhafte Veränderungen der endokrinen Drüsen gebunden zu sein. Das erweist eine Arbeit von *Lentz*, der über einige hundert Literaturfälle mit häufig normalem Sektionsbefund berichtet.

Abzulehnen ist ferner auch die Auffassung *Mathias*, daß auch der ganze heterosexuelle Komplex unseres Krankheitsbildes *nur* auf den Tumor, also eine Nn.-Funktion zurückgeführt werden soll. Wir haben dafür keinerlei physiologische Analoga. Das Auftreten andersgeschlechtlicher Merkmale, besonders von Behaarungsabweichungen, in der Schwangerschaft, nach Kastration, im Klimakterium möchte *Mathias* für ein Zeichen der Nn.-Rindenüberfunktion gegenüber den atrophischen Eierstöcken halten, eine Ansicht, die eine noch unbewiesene Annahme darstellt. Wenn wir die Wesen der Gruppe 1a und 2a als in ihrer Gesamtanlage mißbildete Pseudohermaphroditiden ansprechen und hier einen spezifischen Einfluß der Nn. auf deren andersgeschlechtliche Entwicklung, besonders die abweichende Behaarung, ablehnten, so müssen wir dasselbe,

d. h. nur was den männlichen Sexualkomplex dieser Mädchen an sich angeht, auch für die Gruppe der Hypernephrome im Kindesalter fordern, d. h. die zwitterhafte Anlage und die krankhafte Mißbildung der Nn. sind gleichgeordnete Erscheinungen, während diese letztere zur Frühreife in einem ursächlich abhängigen Verhältnis stehen kann. Das steht im Gegensatz zu der Auffassung von *Mathias*. Für ihn stehen die pathologisch sichtbar veränderten Nn. im Mittelpunkt des Krankheitsbildes, während alle anderen Erscheinungen als Folge nur von der Miß- oder Mehrleistung dieses Organes abhängen.

Eine zwitterhaft mißbildete Konstitution, die ja durchaus nicht immer sofort in Erscheinung zu treten braucht, sich vielmehr meist erst später an Hand fortschreitender Entwicklungsstörungen anzeigt, erklärt am ungezwungensten den ganzen andersgeschlechtlichen Einschlag auch bei dieser Gruppe der Hypernephrome (1b). Daß es sich hier sicher um eine Mißbildung des Gesamtorganismus handelt, die sich besonders in das feine Gefüge der geschlechtlichen Reifeerscheinungen und der innersekretorischen Vorgänge dabei erstreckt, geht aus folgenden, kurz zusammengefaßten Punkten hervor:

1. *Pick* und viele andere fassen, wie erwähnt, den Pseudohermaphroditismus als eine Mißbildung des Gesamtorganismus auf. Wir haben es auch hier in den meisten Fällen mit einem Pseudohermaphroditismus, hauptsächlich externus secundarius zu tun.

2. Das in mehreren Fällen besonders von *Küstner-Fränkell* beschriebene familiäre Auftreten dieser Erscheinungen weist auf eine sichere angeborene Konstitutionsanomalie hin. Darauf auch, daß das äußere Genitale häufig (18, 19, 20, 24) männlich schon bei der Geburt charakterisiert war (hypertrophische Klitoris). *Mathias* nimmt hier schon eine, wenn auch sehr zweifelhafte, intrauterine Einwirkung der pathologisch angelegten Nn. an.

3. Eine geringe Widerstandsfähigkeit gegen die Schädigungen der Narkose, den Operationsschock und gegen Infektionen ist zweifellos ein den Gesamtkörper betreffender Mangel.

4. Wir können klar voneinander unterscheiden Fälle, die Hermaphrodit waren (7, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21) und solche, die frühreif nur gleichgeschlechtliche Merkmale entwickelten (3, 8, 9, 10, 13, 14, 17). Die Frühreifeerscheinungen als solche können als Folge einer unmittelbaren Einwirkung des Nn.-Rindengewächses auf den wachsenden Organismus aufgefaßt werden.

5. Histologisch völlig gleichartige Gewächse, wie z. B. 10 und 20, brachten gleich- und andersgeschlechtliche Anlagen zutage.

6. Fall 24 zeigt, daß der Reiz zur andersgeschlechtlichen Symptombildung nicht gleichzeitig mit dem erst 15 Jahre später erfolgenden Tumorwachstum zu sein braucht.

7. Auch bei anderen Gewächsen bzw. ohne pathologisch-anatomischen Befund finden wir ähnliche andersgeschlechtliche Erscheinungen, die also keinen für die Nn.-Rindentumoren des Kindesalters *besonders* charakteristischen Befund bilden.

Zu 2b. Wie es kommt, daß bei einem in der Vollreife stehenden, in Funktion und Körperbau völlig normalen Weib plötzlich andersgeschlechtliche Merkmale sich ausbilden, bleibt uns in allem, besonders im Hinblick auf die bei der Sektion gefundenen Nn.-Rindenveränderungen völlig unverständlich.

Zusammenfassung: 1. Das als suprarenal-genitaler Syndrom bezeichnete Krankheitsbild tritt in 3 Erscheinungsformen zutage:

a) als Pseudohermaphroditismus externus mit Nn.-Rindenhyperplasie (1a und 2a). 13 Fälle (7 Neugeborenen, 6 alte Leute).

b) als Frühreife mit gleich- oder andersgeschlechtlichen Erscheinungen bei bösartigen Geschwülsten der Nn. (1b). 14 Fälle im Alter von $1\frac{1}{2}$ bis 11 Jahren.

c) als Vermännlichung bei erwachsenen weiblichen Individuen (7 Fälle) mit verschiedenen Nn.-Befunden (2b).

Fast ausschließlich ist bei diesen Krankheitsbildern das weibliche Geschlecht betroffen. (Von 42 waren 35 weibliche Individuen.)

2. Die unter a) genannte Erscheinungsform des suprarenal-genitalen Syndroms ist als gleichgeordnete Mißbildung zu betrachten. Die nahen entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zwischen Nn.-Rinde und Geschlechtsorganen erklären die Verbindung jener beiden Organabweichungen.

3. Bei dem unter b) genannten Symptomenkomplex des suprarenal-genitalen Syndroms ist ein ursächlicher Einfluß des Nn.-Rindentumors auf den *Eintritt* der Frühreife anzunehmen. Die von *Mathias* erwähnte mögliche physiologische Beeinflussung der Wachstums- und Reifungsvorgänge der Geschlechtsorgane durch die Nn. erscheint durch diese Formen, aber auch nur durch diese, begründet. Die Gewächszellen haben somit die physiologische Leistung der Nn.-Rindenzellen beibehalten.

4. Die Andersgeschlechtlichkeit aber, d. h. das Auftreten *zwitterhafter* sekundärer Geschlechtsmerkmale, ist eine durch Keimabweichung bedingte Entwicklungsstörung im Sinne eines Pseudohermaphroditismus externus secundarius. Ein ursächlicher Zusammenhang seines Auftretens mit der Nn.-Neubildung besteht nicht, höchstens ein gleichgeordneter wie bei a). Lediglich die Frühe, mit der diese schon in der Keimanlage bedingte Heterosexualität zur Ausbildung gelangt, unterliegt dem Einfluß des Nn.-Rindengewächses.

5. Bei allen daraufhin untersuchten Fällen besteht eine Atrophie der Eierstöcke. Vielleicht liegt darin einer der wesentlichsten Umstände zum Zustandekommen der ganzen Organveränderungen (*E. Fraenkel*).

6. Klinisch hat die Kenntnis des suprarenal-genitalen Syndroms Bedeutung für die Diagnose an sich wie auch besonders für die Unterscheidung gegenüber den Grawitzschen Tumoren der *Nieren*. Bei diesen letzteren fehlen die Anomalien der Geschlechtsentwicklung stets. Auch Menstrualstörungen, die *Oehlecker* im Erwachsenenalter bei Nn.-Tumoren fand. Man sieht nur selten bei Nn.-Tumoren Hämaturie auftreten.

7. Bemerkenswert ist, daß in unserem Falle beide Nn. als solche in ihrem normalen Aufbau nicht mehr bestanden, Mark war kaum noch nachweisbar; trotzdem trat kein Morbus Addisoni auf. Für den Begriff der Tumorfunktion wie für die Beurteilung der Beziehungen zwischen Mark und Rinde ist diese Beobachtung von Bedeutung.

8. Histologie (s. Synoptik 10). a) Soweit die Nn.-Rindenhyperplasien histologisch untersucht wurden, konnte das typische Bild dieser Rindenveränderungen beschrieben werden. Es fanden sich keinerlei Unterscheidungsmerkmale gegenüber Nn.-Rindenhyperplasien bei sonst normaler Körperentwicklung.

b) Die mikroskopische Untersuchung der Gewächse ließ in vielen Fällen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine Nn.-Rindengeschwulst annehmen. Es fand sich in einigen Fällen (z. B. 10 und 12 usw.) ein ausgesprochen organoide Bau, d. h. eine Zellanordnung, die der Nn.-Rinde entsprach. Ein Teil der Tumoren zeigte allerdings völlig atypischen Bau. Da aber auch bei sicher gekennzeichneten Nn.-Rindenhyperplasien allgemein ähnliche Mißbildungen (Gruppe 1a und 2a) gefunden wurden und, wie in unserem Fall, die andere Nn. wohlcharakterisierte Rindenveränderungen zeigt, so darf auch daraus mit einer gewissen Sicherheit geschlossen werden, daß die Nn.-Rinde das Muttergewebe dieser Geschwülste ist.

Anlage I.

Kasuistik.

Es werden die 42 Fälle entsprechend ihrer Wichtigkeit und Ausführlichkeit dem Alter nach geordnet unter Anfügen kurzer Angaben über die Gedankengänge des Verfassers angeführt.

1. 35 Beobachtungen von Pseudohermaphroditismus fem. externus, von iso- und heterosexueller Frühreife und sog. Virilismus des weiblichen Geschlechts.

2. 7 Fälle von Nn.-Veränderungen mit heterosexuellem Einfluß und Frühreife beim männlichen Geschlecht.

Kasuistik.

I.

1. v. Neugebauer (Hermaphroditismus beim Menschen, 1908) beschreibt ein *totgeborenes* Kind mit Klitorishypertrophie, aber sonst normalen inneren weiblichen Genitalien, bei dem eine enorme Vergrößerung beider Nebennieren gefunden wurde.

2. **Krokiewicz** (*Neugebauer* 1908; *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **144**, 236) berichtete über einen Fall von doppelseitigem Nn.-Tumor, der die Größe der kindlichen Nieren erreichte, bei einem 5 Tage alten, männlich getauften Kinde, das neben ausgebildeten weiblichen inneren Geschlechtsorganen und weiblichen Keimdrüsen fast normale männliche äußere Geschlechtsteile aufwies. Der Hodensack war leer, der Penis regelrecht durchbohrt; die Harnröhre von männlicher Länge; die rudimentäre Scheide war sehr eng und mündete mit feiner Öffnung in capite gallinaginis urethrae.

3. **Ogstone** (zit. dto.) führt 3 Kinder ohne nähere Altersangabe an, bei denen sich 2 mal vorzeitige Behaarung der Scham und vergrößerte Klitoris, 3 mal dabei rudimentäre weibliche innere Genitalien und stets Hyperplasie der Nebenniere fand.

4. **Fiebiger** (zit. dto.) erwähnt ein 6½ Wochen altes Kind mit äußeren männlichen Geschlechtsorganen, das, als Junge getauft, an einer Gastroenteritis starb. Sektionsbericht: Hypospadischer Penis, Prostata; normale innere weibliche Geschlechtsteile. Beide Nn. sehr groß, eine Marchandsche Nn. im Ligam. latum.

4a. **Heppner** (v. *Neugebauer* 1908, *Meizner*) erzählt von einem 2 Monate alten Kind in einer Petersburger Sammlung mit männlichen äußeren Genitalien, Prostata. Daneben fanden sich Ovarien und angeblich tumorartig vergrößerte Hoden. Lange Zeit als echter glandulärer Hermaphrodit in der Literatur, bis die Nachforschungen von *Meizner*, *Skavianski* hier gewucherte akzessorische Nn.-Rinde erkannten.

5. **Benda** (Berlin. klin. Wochenschr. **1**, 66. 1914) fand bei einem 2 Monate alten Kind mit offenem Ductus Botalli und Blausucht neben ausgebildeten männlichen äußeren Geschlechtsorganen Penis, Prostata, zugleich weibliche innere Genitalien mit zurückgebliebenen Ovarien. Die Nn., 3,5 : 3,2 : 2 cm, waren größer als die Nieren. Es konnte in ihnen kein Mark festgestellt, ein Stratum glomerulosum und fasciculatum wohl unterschieden werden. Die Ovarien klein: das Eilager reicht noch unmittelbar an das Keimepithel und die Abschnürung in Primordialfollikel ist noch nicht eingetreten. Es wurden keine männlichen Zwischenzellen gefunden. *Benda* glaubt nicht an einen Zusammenhang zwischen Entstehung äußerer männlicher Genitalien durch formative Wirkung der endokrinen Drüsen.

6. **Dobbertin** (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1900, S. 42). Ein 14 Monate altes Mädchen, das angeblich mit einem Gewächs der rechten Bauchseite geboren worden war, zeigte bei normaler äußerer und innerer Geschlechtsentwicklung eine mäßig dichte, gleichmäßige, weiche, ca. 5 cm lange Behaarung des Leibes, der Brust, der Wangen und besonders der Scham. Operationstod. Es wurde ein metastasierendes linkes Hypernephrom (rechts Nn.-Rinde) festgestellt, das reichlich Riesenzellen enthielt.

7. **Schiff** (zit. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **236**). 2 Jahre altes, 74 cm (= normal) großes, 11,6 kg (normal) schweres Mädchen, mit tiefer Stimme, Bart und allgemeinem Haarkleid, normale äußere wie innere weibliche Geschlechtsteile. Es entwickelt sich unter intermittierendem Fieber eine Geschwulst der rechten Bauchseite. Tod post operationem. Befund: Malignes Hypernephrom der rechten Seite. Verf. glaubt, daß maligne Hypernephrome zur vorzeitigen Geschlechtsentwicklung, Nn.-Rinden-Hyperplasie zur Vermännlichung führt.

8. **Colcott Fox** (ibid. 1885, nach *H. v. d. Bergh*). 2 Jahre alt. Schamhaare. Äußere Genitalien stark entwickelt. Links großzelliges Sarkom der Nn.

9. **Miller** (Brit. journ. of childr. dis. 1903). 3 Jahre altes Mädchen mit Entwicklung der Schamhaare und Hypertrophie der äußeren Genitalien, besonders der Klitoris. Es fand sich ein rechtsseitiges Hypernephrom.

9a. **Herzog** (*Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **236**). 3 Jahre altes, sehr großes und kräftiges Mädchen, mit normalen äußeren und inneren Genitalien,

bei dem sich im 2. Lebensjahr eine tiefe Stimme, Hautpigmentationen und eine allgemeine Behaarung, besonders des Gesichts und der Scham, ausbildete. Keine Autopsie. Analogieschluß.

10. **Hymans v. d. Bergh** (Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 2. 1915). Ein 3 jähriges Mädchen kam in schwerkrankem Zustand mit 39,5° Fieber, Puls 120 bis 140, Atemfrequenz 24—38 zur Aufnahme. Es wurde ein großer, nicht fluktuierender, knolliger Tumor der linken Oberbauchseite festgestellt. Das Kind war 1,06 m (normal 88 cm) groß, 19,2 kg (14 kg) schwer. Proportioniert. Im Urin: $\frac{1}{4}\%$ Albumin, kein Zucker; im Sediment einzelne hyaline Zylinder, 1 Erythrocyt; reichlich freie Leukocyten.

Blutstatus: 50% Hb, 418 800 Erythrocyten, 9400 Leukocyten, Polynucleäre 56%; große Lymphocyten 6%, kleine Lymphocyten 30 %, große Mononucleäre 8%.

Die Pat. machte einen über ihr Alter hinaus gereiften und bedachtsamen Eindruck, gab kurze, gut überlegte Antworten, hatte eine tiefe Altstimme. Die äußeren Geschlechtsorgane wiesen eine erstaunliche Entwicklung auf: Schamhaare 4 cm lang; Labia majora groß, geräumiger Introitus vaginae, Klitoris größer als die einer erwachsenen Frau. Über Onanie oder Menstruation nichts bekannt. Keine Adipositas, keine sonstige Hypertrichosis; Rectalbefund o. B. Luftaufblasung des Kolons ließ einen retroperitonealen Sitz des Tumors wahrscheinlich erscheinen; mit Rücksicht auf die übrigen genitalen Erscheinungen wurde die Diagnose auf ein linkes Hypernephrom gestellt. Operativ wurde ein Tumor von 2 kg und 22 : 16 : 12 cm Größe samt der linken Niere, 10 : 5 : 4 cm, entfernt. Die Pat. starb nach 24 Stunden. Die Sektion zeigte einen kleinen Thymus (4 g), stark geschwollene Mesenterialdrüsen, die große Milz wiegt 120 g; die Follikel groß, unregelmäßig; Pulpa weich; wenig abstreifbar. Vergrößerte braunrote Drüsen in der rechten Supraclaviculargrube. Tonsillen groß. Schilddrüse o. B., 10 g. In der linken Lungenspitze ein erbsengroßer gelber Knoten. Die rechte Nn. schmal, dunkelgelb. Pia ödematös. Die kindskopfgröße Geschwulst zeigt auf dem Durchschnitt ein orangefelbes Aussehen, die Konsistenz ist fest. Mehr kompakte Knoten liegen zwischen mehr faserigen. Mikroskopisch (Prof. *Redingius*) zeigt das Tumorgewebe einen organoiden Bau: Zellreihen und Stränge werden durch im allgemeinen dünne Bindegewebszüge, die größere Venen und sehr weite Capillaren führen, geschieden. Die Zellkolonnen und Nester lassen, solange sie eine regelmäßige Form haben, an das Stratum fasciculatum der Nn.-Rinde denken. Länglich ovale oder runde Durchschnitte von Zellgruppen werden durch Bindegewebe, oft auch unmittelbar durch das Endothel der Capillaren begrenzt. In den Zellsträngen sieht man dicht aneinander liegende runde Kerne, die von einem runden oder mehr eckigen, körnigen Protoplasmasaum umgeben sind. Liegen die Kerne dicht aufeinander, so ist die Unterscheidung der Zellen weniger scharf, eher syncytial. In mehreren dieser übrigens noch regelmäßigen Zellgruppen tun sich einzelne Kerne durch besondere Größe und dunklere Färbung hervor. In anderen treten größere Zellen in den Vordergrund, in denen ein ovaler, sehr dunkler Kern mit ein oder mehreren stark gefärbten Kerntrümmern auffällt. Kommen diese Kerne in einem Gebiet zahlreicher vor, so ist der Bau des Gewebes weniger regelmäßig. Es kommen Zellgruppen vor, in denen fast ausschließlich diese großen, monsterartigen Zellformen angetroffen werden. Fleckweise ist in großen Gebieten das Gewebe homogen; es besteht aus strukturlosen Klumpen, in denen jede Kernfärbung fehlt (Nekrose). In den Sudanpräparaten zeigt sich ein außergewöhnlicher Reichtum an lipoiden Substanzen, die man vor allem in den großen Zellen findet. Sehr viel fettartige Substanz liegt auch in den Interzellulärräumen, wo sie in kleinen und großen Tropfen und unregelmäßigen Klumpen gelegen ist; des-

gleichen in den Bindegewebszügen durch Absorption des in den Epithelien entstandenen Fetts.

Es wurde ein Hypernephrom, ausgehend von den Nn.-Rindenzellen angenommen; im Hinblick auf die Größe des Tumors und die Unregelmäßigkeit der Zellen wurde die Bezeichnung Hypernephroma carcinomatosum vorgeschlagen.

Der Verf. geht dann unter Anführung 17 ähnlicher Fälle kurz und sehr objektiv auf die entsprechende Literatur ein und weist zum Schluß auf den diagnostischen Wert der Kenntnis solcher Erscheinungen hin.

11. **Ogle** (1865; zit. nach *Linser*, Beitr. z. klin. Chirurg. 37). 3 Jahre altes, 44 Pfund schweres, frühreifes, weibliches Kind von auffallender Größe, mit Behaarung der Oberlippe und Pubes. Keine Angabe über das Genitale. Links Nn.-Tumor.

12. **Bevern und Römheld** (dto. u. Hufelands Journ. 1802). Kind $3\frac{1}{2}$ Jahre alt, mit enormem Fettansatz, groß und kräftig wie eine 20jährige. Normale Genitalien. Allgemeine Behaarung, besonders des Genitales und des Gesichts (Voll- und Schnurrbart). Tumor neben dem Uterus und beiderseits am oberen Nierenpol; wahrscheinlich vergrößerte Nn. und akzessorische Nn. im Lig. latum.

13. **Ritchie** (*Bullock u. Lequard, v. d. Bergh*, s. dort). 4 Jahre alt; vorzeitige Reifheit der Geschlechtsorgane. Sektionsbefund: Großzelliges Sarkom der Nn.

14. **Tilesius** (*Linser*, Voigts Magazin 1803). 4 Jahre altes Kind weiblichen Geschlechts, 84 Pfund schwer, 89 cm lang, frühreif; keine Menses. Stärkste Adipositas. Ausgebildete Mammae. Weibliche Behaarung. Entwickelte äußere, erwachsene innere Geschlechtsteile. Links Hypernephrom der Nn. mit Metastasen. Hydrocephalus.

15. **Orth** (Arb. a. d. pathol. Inst. Göttingen 1893. $4\frac{1}{2}$ Jahre, Geschlecht weiblich; Bart; vorzeitige Entwicklung der äußeren Genitalien. Rechts Nn.-Carcinom oder Hypernephrom.

16. **Glynn und Dunn** (Quart. Journ. of med. 1911/12; v. d. Bergh). 5 Jahre alt, weiblich, sehr fett; Gesicht, Rücken, Scham behaart. Äußere Geschlechtsteile nicht unansehnlich entwickelt. Rechts Hypernephrom der Nn.

17. **French** (*Glynn; v. d. Bergh*). 7 Jahre altes, an der Scham behaartes Kind mit Hypertrophie der äußeren Genitalien. Links Hypernephrom der Nn.

18. **Kayne, Babcock, Beats und Jump** (zit. *Mathias*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 236) berichten über ein 7 Jahre altes Mädchen mit vorzeitiger geistiger und körperlicher Entwicklung. Das Kind hatte sich im Gegensatz zu seiner schwächeren Zwillingschwester nach dem 1. Lebensjahr körperlich und geistig ungewöhnlich entwickelt. Bis zum 7. Lebensjahr waren regelmäßige Menses vorhanden, nach deren Aufhören jetzt eine Annäherung an den männlichen Status stattfand. Acne, Vergrößerung der Klitoris zu einem penisähnlichen Organ. Brustwarzen männlich. Reichliche Haarentwicklung in den Achseln und an den Genitalien; tiefe männliche Stimme. In dieser Zeit wurde im rechten Hypochondrium eine schnell wachsende Geschwulst bemerkt, die sich als ein mit der Leber verwachsenes Hypernephrom der rechten Nn. erwies. Operationstod. — Es werden 17 ähnliche Fälle angeführt.

19. **Cooke** (1802; Med. chirurg. transact. 1817; *Linser*). 7 Jahre altes, großes, kräftiges Mädchen, übermäßige Fettsucht. Starke Behaarung der äußeren Geschlechtsteile und des Gesichtes. Hypertrophie der Klitoris. Menses unregelmäßig seit dem 4. Jahre. Tod an Peritonitis. Großer doppelseitiger Nn.-Tumor. Hydrocephalus internus.

19a. **Oven Ritchards, Walter** (Hosp. Rg. 59, 217, nach *Glynn, Bergh*). $8\frac{1}{2}$ Jahre. Bart, Schamhaare. Sehr dick. Äußere Geschlechtsteile entwickelt. Links Nn.-Tumor?

20. **Eigen** (H. W.). 9 Jahre altes Kind, 120 cm groß, 82 Pfund schwer. Früher normal. Seit 1 Jahr Entwicklung eines kräftigen, muskulösen Körperbaues, einer ausgesprochen männlichen Behaarung, besonders des Gesichtes und der Genitalien. Einmal Menses? Allgemeine Fettsucht; tiefe Stimme. Hypertrophia clitoridis; Atrophie der Ovarien. Tod an den Folgen einer Staphylokokkämie. Rechts metastasierendes Hypernephrom der Nn. Links Nn.-Hyperplasie.

21. **Bullock und Sequeira** (Transact. of the pathol. soc. London 1905, S. 189), (eine häufig erwähnte Arbeit), berichten über ein 11 Jahre altes, 174 cm großes, wie eine kräftige Frau entwickeltes Kind mit ausgebildeten Brüsten, Behaarung an Kinn und Oberlippe; Scham- und Achselhaare reichlich; sehr fett. Menses. Es fand sich ein malignes Hypernephrom der linken Nn. — Verff. veröffentlichen 12 Fälle von abnormer Geschlechtsentwicklung und allgemeiner Fettsucht; davon waren 10 Mädchen mit vorzeitiger Geschlechtsreife; 2 Knaben mit stark entwickelter Muskulatur. 6 mal fanden sich Hypernephrome der Nn. (Lancet 1906).

22. **Bortz** (Arch. f. Gynäkol. 88. 1909), (vielleicht mit Nr. 23 identisch). 16½ Jahre altes, 153 cm großes, bis dahin gesundes und normal gebautes Mädchen; Menses 1 Jahr lang regelmäßig. Mit Eintreten des Aufhörens Entwicklung eines üppigen Haarwuchses an Kinn und Oberlippe, an Brust und Oberschenkeln, an der Linea alba. Allgemeine Fettsucht, männliche rauhe Stimme. Tod an Sepsis nach Panaritium. — Sektionsprotokoll betont die allgemeine Fettsucht und Hypertrichosis, findet die äußeren Genitalien o. B. Lange Cervix bei schwächlichem Uterus. Ovarien: Vereinzelt Primordialfollikel, keine Spur von Reifungsvorgängen, einzelne Follikelcysten und Follikelabscesse. Mammæ weiblich, große Schilddrüse. Rechte Nn. mit kleinem Strumaknoten. Keine Reste von Corpora lutea, vereinzelte Corpora albicantia. Links Nn.-Struma 12 : 5 : 7 cm ohne Bösartigkeit.

Bortz weist auf das Auftreten eines ausgesprochen männlichen Geschlechtsmerkmals hin, das nach plötzlicher Cessatio mensium sich entwickelt hat. Die Strumen könnten der Seite entsprechen, in der der Beginn der Veränderungen lag.

23. **Thumim** (Berlin. klin. Wochenschr. 1909, S. 631). 17 Jahre alt, 150 cm groß, vorher schlank und normal. Menses vor 4 Jahren. Bei deren Aufhören vor 2 Jahren Entwicklung einer allgemeinen Behaarung, besonders im Gesicht, Fettsucht. Tiefe Stimme. Geschlechtsorgane o. B. Tod an Sepsis. Befund: Ovarien zeigen spärliche Primordialfollikel, keine Reizungsstadien, einzelne Corpora candicantia. Keine Spur abgelaufener Ovulationsvorgänge. Allgemeine Fettsucht. Große Schilddrüse, weiblicher Kehlkopf. Beiderseitige Struma suprarenalis. Über das Geschlechtsempfinden war nichts bekannt.

24. **Mathias** (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 236), bringt einen näher bekannten und beforschten Fall zur Kenntnis. Bei der jetzt 18 Jahre alten, 121 cm großen Pat. entwickelte sich mit 3 Jahren eine starke allgemeine Behaarung, besonders des Gesichtes. Mit 2 Jahren war sie 121 cm groß; Muskulatur kräftig; relativ kurze Extremitäten, Epiphysen teilweise verknöchert. Brust flach, männlich behaart. Aus der kindlichen Scheide mehrere Male blutige Absonderung. Männlich tiefe Stimme, bleibende Zähne; war längere Jahre Schauobjekt auf Schaumärkten. Mit 17 Jahren deutlich tastbarer Tumor im Bauchraum, der 1920 ein rasches Wachstum zeigt. Operationstod.

Im Sektionsprotokoll wird hingewiesen auf die gedrungenen Gliedmaßen, Isodaktylie, kräftige Muskulatur; männliche Behaarung des Gesichtes, der Brust, des Bauches und der Genitalien. Es findet sich eine lange Klitoris mit ausgebildeter Vorhaut; Vagina eng, Urethra lang; Uterus infantil, dem eines 12jährigen Kindes entsprechend, mit langer Cervix. Trichterbecken. Keine Prostata. Kehlkopf relativ größer als normal; Thymus 27 g schwer, war histologisch mehr in-

volviert als es den 17 Jahren entsprach. Hypophyse in einer etwas tiefen Sella turcica, fast ödematös, mit reichlich eosinophilen Zellen der Vorderlappen. Linke Nn. auffallend klein, mit schmaler Rinde, mit reichlich Fettgewebe umgeben.

Die entfernte Geschwulst, 12 cm Durchmesser, war ein corticales Hypernephrum. Unregelmäßig angeordnete Nn.-Rindenzellen mit kleinem, scharf begrenzten Zellkern und einem an in Wasser und Alkohol löslichen Substanzen reichen Protoplasma; viele Zellen mit Körnchen und größeren Klumpen eines lichtbraunen, nicht eisenhaltigen Pigments, zahlreiche vom Typus sarkomatöser Riesenzellen. Zellarmes Bindegewebe umfaßt größere Komplexe. — Im Ovarium findet man zahlreiche Primordialfollikel; ab und zu ganz unreife Typen; daneben einige Graffsche Follikel; häufig Corpora candicantia. Das Bild dieses außerordentlich trägen Reifungsprozesses steht im Widerspruch zu dem jugendlichen Gesamtzustand des Individuums. *Mathias* spricht von einer Progerie der Keimdrüsen. Organgewichte: Gehirn 1250 g, Thymus 27 g, Schilddrüse 16 g, Herz 304 g, Milz 54 g, Leber 1250 g.

Verf. hält es nach Prüfung der experimentellen Kenntnisse in der Literatur für wahrscheinlich, daß es sich bei diesem Krankheitsbild um ein Übermaß bisher unbekannt gewesener Nn.-Rindeneinflüsse handelt, die allerdings ein pluriglanduläres Symptomenbild bewirken, und deren In-Erscheinung-treten er zum Gegensatz zu den Nn.-Veränderungen, die solche Störungen nicht verursachen, mit einer besonders hohen Differenzierung der Geschwulstzellen zu erklären sucht. Auch den heterosexuellen Komplex hält er allein durch die pathologische Nn.-Funktion bedingt.

25. Lannois (Schmidts Jahrb. 1911/14). 19 jähriges Mädchen erkrankte mit allgemeinen nervösen Erscheinungen; Abmagerung, Ödeme der Beine. Gleichzeitig trat ausgesprochener Bartwuchs auf. Äußeres Genitale normal. 2 Jahre später Tod an Nn.-Rindencarcinom.

25a. Küstner beschreibt einen Fall, bei dem er aus der völligen Gleichheit der Erscheinungen bei der Schwester, über die *P. Fränkel* berichtet (s. d.), auf einen Nn.-Tumor schließt. 23 Jahre alte, 141 cm große Pat., bekam mit 14 Jahren einen Bart. Regel wurden *nie* beobachtet, schwaches Geschlechtsempfinden. Es fand sich ein männlicher Knochenbau, männliche Behaarung der Beine; ausgebildete Mammæ; fettarme große Schamlippen; Klitoris besonders groß. Wegen Genitalblutungen wurde ein eigentümlich myomatöser Uterus entfernt. Ovarien mit dünner Corticalis, wenige Primordialfollikel, keine Reifungsstufen der Corpora lutea, zahlreiche Corpora candicantia.

Die Skelettveränderungen sind von *Waldeyer* als die eines Zwitters genau beschrieben.

26. Israel-Kraus. 30 Jahre altes Mädchen mit vorher normalem Körperbau; Geschlechtsfunktion und -empfinden ohne Abweichung. Während des Abnehmens und nach dem Ausbleiben der Menses vor 2 Jahren zunehmende Behaarung des ganzen Körpers, besonders Bartwuchs. Abneigung gegen Männer. Geschwulst der rechten Seite. Operationstod. Es fand sich eine Geschwulst der Nn., deren Zellen indes nicht sicher vom Mark oder der Rinde der Nn. abgeleitet werden konnten. Äußere Geschlechtssteile waren normal; Uterus und Ovarien atrophisch. Verf. glaubt, daß die Umkehrung des Geschlechtstriebes und der sekundären Geschlechtsmerkmale durch Entwicklung eines Tumors ausgelöst werden könne.

26a. Halban erwähnt eine 30 Jahre alte Frau, deren Äußeres und Seele nach Unregelmäßigwerden und Aufhören der Menses einen männlichen Habitus annahm. Acne, allgemeine Behaarung und Bartwuchs. Gesichtsbau und Ausdruck männlich, Sprache tief; Fettsucht. Interessante Veränderungen an den Genitalien.

27. **Linser** (Beitr. z. klin. Chirurg. 37), schreibt von einem Präparat im Londoner Royal College of Surgeons Museum, das von einer 32jährigen Frau stammt, die eine starke Behaarung des Gesichtes und der Extremitäten hatte und an einem rechtsseitigen Nn.-Carcinom zugrunde ging.

28. **P. Fränkel** (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 215). Pat. 42 Jahre alt, 146 cm groß. Schon seit der Reife abweichend gebaut, männliche Formen. Bart. Große Klitoris. Menses unsicher. Plötzlicher Tod aus unbekannter Ursache. Es fanden sich: mangelhaft ausgebildete innere Geschlechtsteile. Im Eierstock viele Corpora candicantia, einzelne Primordialfollikel, hyaline Gefäße, kein typisches Zwischengewebe. Hyperplastische Nn. (44 g) mit reichlich Pigmentzellen. *Fränkel* faßt die Gesamtheit des Falles als Mißbildung auf, zumal eine Schwester, die *Küstner* beschreibt (s. dort), fast völlig gleichartige Erscheinungen aufweist. Sehr geistreiche Hypothese *L. Fränkels*. Indem *Fränkel* die Nn. spezifisch geschlechtlich angelegt sein läßt und ihnen Geschlechtscharakter zuerkennt, kommt er zu dem Schluß, daß eben bei mangelhafter Übereinstimmung der Nn. zu den Keimdrüsen andersgeschlechtliche Merkmale zur Entwicklung kommen können. Er erklärt damit auch die Tatsache, daß es viele Hypernephrome gibt, die keine ähnlichen Erscheinungen machen.

29. **Glynn und Hewetson** (Journ. of pathol. a. bacteriol. 8, 1915; Quart. Journ. of med. 5, 152. 1911/12; Schmidts Jahrb. 1914). 44 Jahre alte Frau mit typisch männlichem Haarwuchs, männlicher Stimme. Gebärmutter und Eierstock atrophisch. Links Hypernephrom der Nn. (12 Pfund).

30. **Marchand und Gunkel** (Internat. Beitr. z. wiss. Med. 1891, Festschr. f. Virchow 1891). Ein 50 jähriger, 156 cm großer „Mann“ kam mit einer Apoplexie zur Autopsie. In frühester Jugend als Mädchen getauft, wurde er später als männliches Wesen aufgefaßt. Die Sektion ergab weibliche innere Geschlechtsorgane, penisartige Klitoris, männliche Mammæ, Becken eher männlich. Hautpigmentationen. Ovarien äußerst atrophisch, ohne jede Spur auch abgelaufener Ovulationsvorgänge, entsprechend denen eines 12—14jährigen Mädchens mit typischem Stroma ohne jede Follikelbildung, ohne Narben, keine Corpora candicantia. Die Nn. waren riesig hyperplastisch, aus gleichmäßig gewuchertem Nn.-Rindengewebe bestehend, mit reichlich Pigmentzellen. Eine akzessorische Nn. im Ligamentum latum. — Verf. weist auf die entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zwischen Keimdrüse und Nn. aus dem Peritonealepithel hin. Ungleichmäßige Verteilung des Bildungsmaterials führe zu Hyperplasie bzw. Hypoplasie dieser Organe.

31. **Fiebiger** (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1905; v. *Neugebauer*) beschreibt einen 58 jährigen, 143 cm großen „Mann“, Zimmergeselle, mit männlichem Gesichtshabitus, andeutungsweise weibliche Brustdrüsen, hypoplastischer Penis, kräftiger Schnur- und Backenbart, Kehlkopf männlich. — Prostata vorhanden. Sonst innere Geschlechtsteile weiblich. Eierstöcke ohne eine Spur von Follikeln oder sonstigen Resten früherer Menstruationsvorgänge.

Beide Nn. sehr groß; reichlich Pigmentzellen.

32. **Fiebiger** berichtet weiter über einen 2. Fall. Ein 47 Jahre alter, 151 cm großer, „verheirateter Gartenaufseher“, mit männlichem Geschlechtstrieb (3 Kinder seiner Frau stammen von anderen Männern), starb an Pemphigus und Pneumonie. Bartwuchs voll, Mammæ und Becken männlich. Innere Genitalien weiblich. Ovarien gleichen denen älterer Frauen, ein Follikel gefunden.

Beide Nn. hyperplastisch mit reichlich Pigment.

33. **Engelhardt** (*Neugebauer*, 1908). 59 Jahre alter, 136 cm großer „Mann“, verheiratet, weiblich-männliche Formen. Brüste ausgesprochen weiblich. Gesichtsausdruck männlich. — Backen- und Schnurrbart entwickelt. Männliche Stimme. Penis hypospadisch. Scrotum angedeutet. Prostata. Innere weibliche

Geschlechtsteile. Eierstöcke sehr klein, entsprechend einem 12jährigen Mädchen; wenige Graffsche Follikel; keine Spur von Corpora lutea. Über Menses nichts bekannt.

Uteruscarcinom mit Metastasen. Struma suprarenalis aberrans.

34. **Bouilland** (nach v. Neugebauer, 1908). 62 Jahre, als „Mann“ verheiratet; gestorben an der Cholera. Penisartige Klitoris, Scrotum leer; Uterus, Tuben, Ovarien „normal“. Keine Menses; Prostata, vaginal Blindsack. Starke Hypertrophie der Nn.

35. **de Crecchio** (H. Morgagnie, 1865). Ein 64 Jahre alter „Mann“, in der Kindheit zuerst als Mädchen, dann als Knabe erzogen. Zur Zeit der Geschlechtsreife üppiger Bartwuchs, männlicher Geschlechtstrieb. Über Menses nichts bekannt. Männlicher Typ der Gesichts- und Schambehaarung und des Beckens; hypospadischer Penis, Uterus ohne Ligam. rotunda; Vagina, Ovarien; Haut bräunlich-schmutziggelb pigmentiert.

Beiderseitige Nn.-Rindenhyperplasie.

II.

Nn.-Veränderungen mit heterosexueller Beeinflussung und Frühreife beim männlichen Geschlecht.

1. **Meixner** (Zeitschr. f. Heilk. 1905; v. Neugebauer, 1908). Männlicher Neugeborener mit Hasenscharte, männlichen äußeren Genitalien, Bauchhoden. Angesichts der inneren Geschlechtsorgane glaubte man zunächst einen echten glandulären Hermaphroditismus vor sich zu haben. Jedoch erwiesen sich mikroskopisch die vermeintlichen Ovarien als Hoden, und die makroskopisch als Hoden imponierenden Gebilde als gewucherte akzessorische Nn.-Rindenknötchen.

(Ein analoger Fall zu Heppners Bericht s. d.)

2. **Raubitschek** (Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 10. 1912). 1½ Jahre alter Knabe, Hypospadie, kryptische Hoden. Vagina, Uterus, Tuben. Malignes Nephrom.

3. **Guthrie and d'Este Emery** (v. d. Bergh, Transact. 40, 185). 3¾ Jahre altes männliches Kind, sehr fett; Gesicht und Scham behaart. Ansehnlich entwickelte äußere Genitalien. Hypernephrom (oder Carcinom) der Nn.

4. **Linser-Dietrich** (Beitr. z. klin. Chirurg. 37. 1903). Hier handelt es sich um einen 5½ Jahre alten, 138 cm großen (= 15 Jahre entsprechend) Knaben mit starker genitaler Behaarung und voll entwickelten männlichen Geschlechtsteilen. Bleibende Zähne; Blut im Urin. Tiefe Stimme, kräftige Muskulatur. Bei der Geburt normal, mit 4 Jahren Sprechen gelernt. Wachstum und Behaarung seit einem Jahr. Operation wegen linkem Nn.-Tumor. Exitus nach 6 Stunden. Links Hypernephrom der Nn. mit einzelnen Riesenzellen; Pigment. Lungenmetastasen. Cava thrombosa. Fehlen des Thymus. Hoden mit spärlicher Spermatogenese. Bild des funktionierenden Hodens.

5. **Adams** (v. d. Bergh, Transact. of pathol. soc. 1905, S. 208). 14 Jahre alt. Starke Gesichtsbehaarung, kräftigste Muskulaturentwicklung. Links Nn.-Carcinom.

6. **Bittorf-Mathias** (Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 33). 26 Jahre alter Mann, vor 1¼ Jahren Atembeschwerden. ½ Jahr später fortschreitende Vergrößerung der Brüste, einige Monate danach Schwund der Hoden. Nach 1 Jahr Geschwulst der linken Bauchseite. Damals: Guter Ernährungszustand, keine Adipositas. Mammae sehr groß, weiblich, reichlich Fett- und Drüsengewebe. Kopf-, Achsel-, Schambehaarung männlich. Starker Bartwuchs; Stimme hoch (nicht höher); Pigmentflecken am Lidrand. Gesicht etwas dunkler pigmentiert als früher. Im Urin reichlich Erythrocyten, vereinzelte Leukocyten. Hb. 60%, Erythrocyten 4,82 Mill., Leukocyten 11 300. — Polynucleäre 60%, Lymphocyten 15%, Mononucleäre 24%, Eosinophile 1%.

Nach $1\frac{1}{4}$ Jahr unter Metastasenbildung in der Leber Exitus. Es fand sich ein corticales Hypernephrom; kurze Drüsenschläuche aus Nn.-Rindenzellen. Kein Pigment. Die Geschwulst macht einen „wildem“ Eindruck. Mammæ: Lockeres fibröses Gewebe mit einzelnen, weniger verzweigten Drüsen. Hoden: 2 : 0,8 cm mit kaum entwickelten Zwischenzellen und spärlicher Spermatogenese.

7. **Mittasch-Schmorl** (zit. *Mathias*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**). 57 jähriger Mann; geschlechtlich stets indifferent. Tod an Friedländer-Pneumonie. Äußere Genitalien und sekundäre Geschlechtsmerkmale männlich. Scrotum leer; Bauchhoden nicht völlig bis zur Norm ausgebildet, Beginn der Spermatogenese wahrnehmbar. Adenomatoöse Wucherungen, offenbar der Sertoli-schen Zellen.

In der rechten Nn. ein taubeneigroßer Strumaknoten. Es fand sich ein Uterus bicornis mit Tuben, Prostata, keine Ovarien.

Anlage 2.

Synoptik.

Um bei diesem außerordentlich vielgestaltigen Krankheitsbild zu einer etwas geordneten Vorstellung zu kommen, fassen wir in folgendem die wichtigsten Tatsachen kurz synoptisch zusammen.

1. *Geschlecht.* Das Auffälligste und zunächst ins Auge Springende ist zweifellos das außerordentliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts, das den größten Anteil zu dieser Erkrankung abgibt. Bei einer Gesamtzahl von 42 Fällen, die natürlich keineswegs die gesamte Literatur erschöpfen kann, sind 35 weibliche bei nur 7 männlichen Individuen zu verzeichnen. *H. v. d. Bergh*, der allerdings nur das kindliche Alter berücksichtigt, kommt zu derselben Prozentzahl, 15 : 3; desgleichen auch *Guthrie*. Es kann uns nicht wundernehmen, wenn wir eine ausgesprochene Geschlechtsveranlagung feststellen. Auch andere Krankheitsbilder, vor allem innersekretorischer Art, wie z. B. die Basedowsche Erkrankung u. a. m., finden wir bevorzugt beim weiblichen bzw. beim männlichen Geschlecht.

2. *Alter.* Das Kindesalter vor Beginn der normalerweise im 13. bis 14., frühestens etwa im 10. Lebensjahr auftretenden Reifung weist entschieden die meisten Fälle auf. Von weiblichen Individuen 22 (4 von 7 männlichen).

Bei diesen 22 Kindern findet sich:

a) Pseudohermaphroditismus femininus externus genitalis in mehr oder minder ausgeprägtem Maße 10 mal, in den Fällen 1—5, 10, 18, 19, 20, 24.

b) Frühreife, d. h. Auftreten eines Wachstumsmerkmals, das normalerweise einer späteren Lebensperiode angehört, 18 mal, in den Fällen 3, 6—20, 22, 24. Davon wiesen gleichgeschlechtliche Frühreife auf 7 mal die Fälle 3, 8, 9, 10, 13, 14, 17. Es traten andersgeschlechtliche Merkmale auf 11 mal (6, 7, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 24), und bei diesen Fällen fand sich gleichzeitig Pseudohermaphroditismus des Genitals 4 mal (18, 19, 20, 24; sicher häufiger als berichtet).

In und nach der Reifezeit kamen 16 weibliche, 3 männliche Fälle zur Beobachtung, bei denen neben anderen gleichwertigen, andersgeschlechtlichen Zeichen tiefe Stimme, männlicher Geschlechtstrieb, männlicher Gesamtstatus, meist der männliche Bartwuchs, als besonderes Merkmal hervorgehoben wird.

a) Mit der Pubertät traten die Erscheinungen auf bei 28, 30—35 (27 und 29 unsicher).

b) Eine Sonderstellung nehmen die Fälle ein, bei denen sich Andersgeschlechtlichkeit nach anfänglich normaler Reifung und dann allmählich eintretender

Cessatio mensium einstellte (22, 23, 25, 26, 26a, meist jüngere Individuen unter 30 Jahren).

3. Ein Unterschied der Symptome bei malignen Tumoren und einfachen Hyperplasien der Nn.-Rinde, wie ihn *Schiff* (s. d.) aufstellen wollte, konnte nicht festgestellt werden. Ebenso wenig fand sich ein Anhaltspunkt für die Anschauung *Faltas*, der Nn.-Rindenadenome mit Überfunktion einteilt in solche, die beschleunigte Entwicklung und vorzeitige Geschlechtsreife auslösen, und solche, die mit Auftreten sekundärer Geschlechtscharaktere und allerhand sonstiger endokriner, z. B. myasthenischer Beschwerden, einhergehen.

a) Im Kindesalter wurde bei 22 Fällen 7 mal eine doppelseitige Nn.-Rindenhyperplasie gefunden (1—5, 12, 19); malignes Hypernephrom (einzeln auch als Carcinoma oder Sarkom beschrieben) 14 mal; rechts 8 mal (6, 7, 9, 15, 16, 18, 20, 24); links 6 mal (8, 10, 11, 14, 17, 21); Seite unbekannt 1 mal (13). Gleichzeitige Hyperplasie der anderen Nn. 1 mal (20).

b) Post pubertatem kamen zur Beobachtung bei 16 Fällen Nn.-Hyperplasie 9 mal (22, 23, 28, 30—35). Maligne Hypernephrome 6 mal; rechts 24, 27, links 29; Seite unbekannt 25, 26.

Auffällig ist zweifellos die wenigstens statistische Häufigkeit der malignen Nn.-Tumoren im Kindesalter gegenüber den einfachen Nn.-Rindenhyperplasien; wenn auch zweifellos die Ansicht *Bullocks* und *Sequeiras* nicht richtig ist, die bei allen Hypernephromen dieses jugendlichen Alters Frühreife besonders im Genitalbereich, reichliche Entwicklung des Haarwuchses und Fettsucht festgestellt haben wollen. *H. v. d. Bergh* glaubt auf das Überwiegen der linksseitigen über die rechts sitzenden Tumoren aufmerksam machen zu müssen (13 mal unter 15 Fällen). Auch dafür haben wir keinen Anhaltspunkt gewonnen, ebenso wenig wie für seine Äußerung, daß dieses Krankheitsbild besonders häufig von den englischen Ärzten beschrieben worden sei.

An pathologisch-anatomischen Befunden wird hervorgehoben:

4. Eine auffallende, besonders erwähnte Atrophie der Ovarien 11 mal (5, 20, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 32, 33). (Fall *Bittorf* wird auch eine Atrophie der Hoden beschrieben.) Für die Pathogenese dieses zweifellos pluriglandulären Symptomenkomplexes von besonderer Bedeutung.

5. Abweichende Befunde an anderen endokrinen Organen:

a) Thymus als besonders klein erwähnt in Fall 10, 20, 24.

b) Große Schilddrüse Fall 22, 23.

c) Reichlich eosinophile Zellen enthaltende Hypophyse Fall 24.

6. Allgemeine Fettsucht fand sich nur im kindlichen Alter: Fall 12, 14, 16, 19—23.

7. Angaben über Menses bei kindlichen Individuen: Fall 18—24.

Fehlende oder aufgehörte Menses bei Erwachsenen: Fall 22—26, 34; keine Menses anzunehmen in den Fällen 30—33, 35.

8. Fieber, als dessen Ursache der Tumor angenommen werden muß, bei 7 und 10.

9. Die Todesursache, der die mit Gewächs behafteten Menschen meistens erlagen, war entweder die Operation, wobei ich dahingestellt sein lassen möchte, ob es sich hier mehr um die Folge des operativen Eingriffes oder der Narkose handelt, deren Schock bei diesen konstitutionell empfindlichen oder sensibilisierten Menschen, meist Kindern, eine schlechte Wendung herbeiführte (6, 7, 10, 18, 24, 26). Ein kleinerer Prozentsatz kam infolge septischer Erkrankungen ad exitum. Auch hier eine geringe Widerstandsfähigkeit (19, 20, 22, 23). — Die immerhin große Sterblichkeit besonders der jugendlicheren Individuen, auf die

auch v. *Neugebauer* u. a. beim Pseudohermaphroditismus aufmerksam machen, läßt eine minderwertige Anlage des Gesamtorganismus annehmen.

10. Um hier die *histologischen Klassifizierungen* dieser Tumoren kurz zu streifen, so ergibt sich, daß es sich wohl ausnahmslos, sicher in allen mikroskopisch näher untersuchten Fällen, um Gewächse handelt, die von den Nn.-Rindenzellen ihren Ausgang nehmen, also maligne Hypernephrome. Die Namengebung dieser Geschwülste ist ja indessen noch sehr umstritten. Die histologische Einreihung bietet häufig große Schwierigkeiten, so daß dann man nur von Nn.-Geschwülsten mit atypischem Bau (*Lasagna*) sprechen kann. Je nach größerer oder geringerer Ähnlichkeit mit dem Bau der Nn.-Rinde kann man dann eine typische und eine atypische Form unterscheiden. Über die Malignität sagt indessen der histologische Bau im allgemeinen nichts aus. — Wenn wohl auch Analogieschlüsse hier wenig angebracht sind, so weist doch die Überlegung, daß ähnliche Erscheinungen auch bei einfachen Hyperplasien der Nn.-Rinde auftraten, und daß in unserem Falle neben dem Tumor auch eine Rindenhyperplasie der anderen Nebenniere vorhanden war, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit daraufhin, daß wir es mit Nn.-Rinden-Tumoren zu tun haben.

Es sei noch erwähnt, daß ähnliche Erscheinungen niemals bei den im jugendlichen Alter ja sehr seltenen Grawitztumoren der Nieren beobachtet wurden. Darauf macht auch v. d. *Bergh* aufmerksam. In dem heute wieder akut gewordenen Streit über die hypernephroide Natur dieser Geschwülste dürfte das zu ungunsten der Verteidiger der *Grawitz*schen Ansicht ausgelegt werden. (Über einen ähnlichen diagnostisch wichtigen Unterschied berichtet *Oehlecker*, der häufig bei Nn.-Tumoren, besonders des Erwachsenenalters, menstruelle Störungen angegeben fand, die bei den Grawitztumoren der Nieren stets fehlten.)

Literaturverzeichnis.

- Albertie*, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **9**. 1905. — *Alexander*, Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 40. — *Altertum*, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **2**. 1900. — *Benda*, Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 2. — *Berblinger*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 1920. — *Bergmann*, Berlin. klin. Wochenschr. — *Biedl*, Innere Sekretion. 4. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1922. — *Bittorf*, Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 33. — *Bortz*, Arch. f. Gynäkol. **88**. 1909. — *Falta*, *Eppinger* und *Rudinger*, Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. — *Forges*, Schmidts Jahrb. **3**. 1908. — *Halban*, Arch. f. Gynäkol. **114**. 1921. — *Halban*, Arch. f. Gynäkol. **77**. 1903. — *Henge*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **17**. — *Hymans v. d. Bergh*, Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. **2**, Nr. 20. 1915. Hypernephrom-, Hypergenitalismus. — *Hermanns*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 6. — *Kämmerer*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 7. — *Keller*, Arch. f. Gynäkol. **104**. 1914. — *Landau*, Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 15. — *Landau*, Berlin. klin. Wochenschrift **12**. 1922. — *Landau*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1910. — *Leupold*, Allgemeine Pathologie. Bd. XXXI. S. 390. — *Lauterborn*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **15**. — *Linser*, Beitr. z. klin. Chirurg. **37**. — *Lenz*, Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife und Entwicklung. Arch. f. Gynäkol. **99**. 1913. — *Lesser*, Zeitschr. f. klin. Med. **41**. 1900. — *Mathias*, Über Geschwülste der Nebennieren mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. — *Marchand*, Internat. Beitr. z. wiss. Med. — *Marchand*, Festschrift für *Virchow*. Bd. I. S. 537. 1891. — *Marchand*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **92**. 1883. — *Meixner*, Zeitschr. f. Heilk. **26**. 1905. — *Mittasch-Schmorl*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. — v. *Neugebauer*, Hermaphroditismus beim Menschen. 1908. — v. *Neugebauer*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1900, S. 465. —

Neusser-Wiesel, Erkrankungen der Nebennieren 1910. — *Neurath*, Geschlechtsreife und Pathologie. Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 36/37. — *Nowack*, Arch. f. Gynäkol. **101**. 1913. — *Oehlecker*, Zeitschr. f. Urol. **1**. 1913. — *Okintschitz*, Arch. f. Gynäkol. **102**. — *Orthmann*, Arch. f. Gynäkol. **114**. — *Pick*, Arch. f. Gynäkol. **64**. — *Pick*, Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 17. — *Pick*, Arch. f. Gynäkol. **76**. 1905. — *Rossa*, Arch. f. Gynäkol. **86**. 1898. — *Stricker*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **78**. 1879. — *Schwalbe*, Handbuch der Mißbildungen. — *Thumim*, Berlin. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 3. — *Ulrich*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **18**. — *Unger*, Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 17. — *Weil*, Innere Sekretion. 1922. — *Wolf*, Arch. f. Gynäkol. **94**. — *Zacharias*, Arch. f. Gynäkol. **86**. 1907. — Lehrbücher: *Krehl-Mehring*, *Kaufmann*, *Aschoff*, *Quervain*, *Brünning-Schwalbe*, Handbuch der Pathologie des Kindesalters.
