

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses zu Danzig.
Direktor: Prof. H. Stahr.)

Zur Kenntnis der suprarenalen Pseudarrhenie. (Pseudohermaphroditismus femininus externus.)

Von

Dr. Ernst Feldmann,

ehemaligem Assistenten des Instituts, jetziger Assistenten der Chirurgischen Abteilung.

(Eingegangen am 21. Oktober 1925.)

Die Zwitterbildungen waren uns noch bis in die Anfänge des Jahrhunderts vorwiegend Objekte rein morphologischer Beobachtung. Das zeigt sich deutlich in der trotz mancher Neuerungsvorschläge noch allgemein gültigen Namengebung von *Klebs*. In neuerer Zeit jedoch, vor allem mit dem Ausbau der Lehre von der inneren Sekretion, suchte eine mehr physiologische Betrachtungsweise die Ursachen und die Entstehung der genitalen Mißbildung biogenetisch zu erklären. Neben den anderen innersekretorischen Drüsen stehen an erster Stelle die Nebennieren im Brennpunkte des Interesses. Wir haben jetzt hauptsächlich durch gemeinsame klinische und pathologisch-anatomische Beobachtung einen ungefähren Begriff bekommen von der früher gänzlich unbekannten funktionellen Leistung der Nebennierenrinde und wissen, daß ihre innere Sekretion neben derjenigen der Keimdrüsen von bedeutungsvollem Einfluß ist auf die geschlechtliche Differenzierung, das Wachstum und die Reifungsvorgänge der Genitalorgane und ebenso auf die Bildung der sekundären körperlichen wie psychischen Geschlechtsmerkmale. Seit *Marchand* 1886 als erster auf den Zusammenhang von Hyperplasie der Nebennierenrinde (Nn.-R.) und Pseudohermaphroditismus (P. H.) hingewiesen hat, sind schon eine ganze Reihe entsprechender Fälle veröffentlicht worden. *Gallais* und *Kraus* haben bei Überfunktion der Nn.-R., besonders beim weiblichen Geschlecht, den suprarenal-genitalen Syndrom beschrieben. Neuerdings haben *Mathias* und *H. Schmidt* in eingehenden Arbeiten mit reichlicher Kasuistik das Zusammentreffen verschiedenartiger Nn.-R.-Veränderungen mit genitalen Mißbildungen und pathologischen Störungen in der Genitalsphäre ausführlich behandelt. Bevor ich näher auf die Einzelheiten und die zum Teil einander widersprechenden Ansichten dieser neueren Verfasser eingehe, möchte ich die Be-

schreibung des Falles geben, der mich zur näheren Beschäftigung mit dem Fragenkomplex des P. H. und der Nn-Hyperplasie veranlaßte.

Es handelt sich um einen 7 jährigen wohlgebauten „Knaben“, Helmut W. Er war am 26. XII. 1922 an Masern und Bronchopneumonie auf der Inneren Abteilung unseres Krankenhauses gestorben. Erst bei der Sektion stellte sich zur großen Überraschung des Obduzenten heraus, daß dieses Kind, an dessen Männlichkeit niemals ein Zweifel bestanden hatte, in Wirklichkeit weiblichen Geschlechts war.

Ich gebe aus dem Sektionsbericht (Dr. Schlakowski) hier nur diejenigen Stellen wieder, die für uns von Bedeutung sind:

Schlank gebauter Knabe in ausreichendem Ernährungszustand, mit gut entwickelter Muskulatur und geringem Fettpolster, wie es dem Lebensalter entspricht. Hautfarbe blaß mit einem Stich ins Gelbbraune. Die Gegend des Mons veneris ist mit braunen, krausen Haaren dicht besetzt, die bis 30 mm lang sind. Die obere Haargrenze ist scharf abgesetzt, doch in einem nach oben konvexen Bogen. Achselgruben unbehaart.

Nebennieren: stark vergrößert ($7,8 \times 6,0 \times 1,7$ cm), besonders die linke. Diese bedeckt etwa $\frac{1}{4}$ der Niere, die rechte fast ebensoviel; sie sind beide etwas gelappt und von grünlich-brauner Farbe.

Harnblase: Scheitel knollig verdickt.

Penis: Im ganzen mindestens von der Länge des Penis gleichaltriger Knaben, doch dabei dicker. Der Schaft ist kürzer als sonst, die Glans im ganzen größer. Praeputium weit, faltig, von der Glans zurückgezogen. Das Orificium ext. urethrae bildet eine Grube, welche sich eine kurze Strecke auf die ventrale Seite fortsetzt und in die Fossa navicularis bzw. Urethra führt. Ein Frenulum fehlt (geringe Hypospadie).

Scrotum: Leicht behaart, keine Raphe zu erkennen, weich, gepolstert. Keine Hoden, die auch im Leistenkanal vermißt werden.

Prostata: Vor der Einmündung der Urethra in die Harnblase findet sich ein kleinhäselnußgroßer Körper von wenig ausgesprochen braungelber Farbe, der als Prostata angesprochen wird.

Vagina: Unterhalb der Prostata wird ein Kanal sondiert, der nach dem Scrotum hin blind endigt, sich aber nach dem Becken hin bedeutend erweitert. Schleimhaut glatt, graublau.

Uterus: Als Fortsetzung dieser atretischen Vagina findet sich ein kleiner platter Uterus mit langer Cervix. (Länge des ganzen Uterus: 4,5, Breite 2 cm.) Die Cervix zeigt sehr deutliche Plicae palmatae und enthält grünlichen, glasigen Schleim. Die Tuben und Aufhängebänder sind deutlich entwickelt, die Ovarien länglich, weißgrau, 31 mm lang, 8 mm breit, sind dem Alter entsprechend voll ausgebildet.

Epiphyse und Hypophyse zeigen nichts Besonderes.

Histologisch wurden u. a. untersucht: Die vermeintliche Prostata, der Harnblasenknopf, ein Ovarium, Nebennieren, Hypophyse und Epiphyse.

Prostata: Glatte Muskulatur und typische Prostatadrüsen nachgewiesen.

Harnblasenknopf: Besitzt ein kleines Lumen, welches mit dem mehrschichtigen Übergangsepithel der Harnblase ausgekleidet ist, und besteht im übrigen aus Muskelzügen, wie die Harnblasenwand. Es liegt also nur eine Aussackung des Harnblasenscheitels vor.

Ovarium: Wir finden viele Primordialeier und Follikel, Corpora fibrosa und auch Corpora candidantia mit hyalinem Band.

Nebennieren: An ihrer Hyperplasie ist nur die Rindensubstanz beteiligt, die Marksustanz ist eher hypoplastisch. Von den Rindenzenen überwiegt, wenigstens stellenweise, am ehesten die Zona fasciculata.

Hypophyse: In dem Vorderlappen viel kleine Kolloidkugeln. Ferner fehlen streckenweise die Chromophilen ganz, so daß es aussieht, als würden weite, peripherische Strecken nur von Chromophoben-Hauptzellen eingenommen. (Vergleichsmaterial zur Beurteilung des Befundes fehlt uns.)

Epiphyse: mit einzelnen rundlichen, wenn auch kleinen, kalkigen Konkretionen. Auch im übrigen nichts, was vom Befunde bei gleichaltrigen Kindern abweicht.

Ebensowenig fanden sich im Bau des Thymus und der Thyreoidea Abweichungen.

Die anatomische Diagnose lautete: Bronchopneumonie, Scheinmännlichkeit. — Pseudarrhenie (Pseudohermaphroditismus femininus externus), Hyperplasie beider Nebennieren, Hypospadie, Scheinscrotum, Atresie der Vagina, Prostata ausgebildet, abnorme Schambehaarung. — Bronchopneumonische Hepatisationen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Es handelt sich hier um einen hochgradig entwickelten P. H. femininus externus, für den aber auch die von *Benda* angegebene Bezeichnung Pseudarrhenie (d. h. Scheinmännlichkeit) außerordentlich zutreffend ist¹.

Durch die höchstgradige Ausbildung heterosexueller, aber wohlproportionierter männlicher, äußerer Genitalien — bei voll ausgeprägter Weiblichkeit der inneren Geschlechtsorgane — ist dieser Fall schon rein morphologisch als große Seltenheit beachtenswert. Es gibt in der Literatur nur 3 ihm in dieser Hinsicht vergleichbare Fälle (*Benda, Fibiger, Meixner*). Besonderes Interesse gewinnt er aber außerdem im Lichte der neueren Ansichten über die innersekretorischen Beziehungen zwischen Nn.-R. und Genitalsphäre durch seine beträchtliche Hyperplasie der Nn.

Das Auftreten einer Prostata ist bei fast allen Fällen von hochgradigem P. H. fem. ext. beschrieben worden (zuerst von *Bouilland* und *Manec*, Paris 1833), so daß man es als typisch für diese Mißbildung bezeichnen muß. Das erscheint leicht verständlich, wenn man sich ver gegenwärtigt, daß die Prostata ihrer Abstammung vom Sinus urogenitalis entsprechend zu den äußeren Genitalien gehört (*Orth*).

Ob bei einem Alter von 7 Jahren die ausgedehnte, starke Schambehaarung, die in ihrer Begrenzung nach oben keineswegs ausgesprochen weiblich genannt werden kann, als Symptom einer suprarenalen Pubertas praecox aufzufassen ist, erscheint bei der Isolierung dieses einen Anzeichens doch sehr zweifelhaft. Wir haben in der allgemeinen Körperentwicklung und Größe sowie in dem Entwicklungszustand der Geschlechtsteile und besonders bei fehlender Bart- und Achselbehaarung keine weiteren Anzeichen, um die Annahme einer Pubertas praecox gerechtfertigt erscheinen zu lassen. Auch haben zu Lebzeiten offenbar keine weiteren, im Sinne einer Pubertas

¹⁾ In der Sitzung vom 8. III. 1924 des Danziger ärztlichen Vereins als Pseudarrhenie vorgestellt von Herrn Prof. *Stahr* mit Abweisung der Bezeichnung Pseudohermaphroditismus und des Wortes Hermaphroditismus überhaupt.

praecox zu deutenden Zeichen bestanden (Libido, Erekctionen, tiefe Stimme, psychische Frühreife), denn wir finden in dem während der klinischen Behandlung (Innere Abteilung, Prof. Wallenberg) geführten Krankenblatt nur die auffällige und frühzeitige Genitalbehaarung erwähnt.

Am nächsten steht unser Fall in jeder Beziehung den von *Fibiger* und *Benda* veröffentlichten Fällen, denen er fast aufs Haar gleicht. Bezüglich der übrigen ähnlichen Fälle verweise ich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf die Kasuistik bei *H. Schmidt*.

Fibiger hatte die seltene Gelegenheit, 3 selbstbeobachtete und genau untersuchte Fälle von P. H. femininus externus mit Prostata und Nn.-Hyperplasie veröffentlichen zu können. Nur in dem einen dieser Fälle hat die männliche Bildung der äußeren Genitalien einen so hohen Grad erreicht, wie in dem von uns beschriebenen Fall. Es handelt sich um ein $6\frac{1}{2}$ Wochen altes Kind, dessen äußere Genitalien vollständig männliches Aussehen hatten. Am Penis eine Hypospadie geringsten Grades, das Scrotum ohne Raphe, sonst von normalem Aussehen; nirgends Testes oder Funikel. Mikroskopische Untersuchung der Ovarien ergab vollkommen normale Verhältnisse, insbesondere reichliche Follikel. Außerordentliche Vergrößerung der Nn. Im Ligamentum latum noch eine kleine akzessorische Nn.

Bei Fall *Benda*, dem Prototyp eines höchstgradig entwickelten P. H. fem. ext., war ein Penis ohne die geringste Abnormität vorhanden und ein normal ausgebildetes Scrotum mit Raphe. Die einzige Abweichung der äußeren Geschlechtsteile war, daß sich im Scrotum keine Hoden befanden. Es war ferner eine Prostata vorhanden in Form von 2 linsenförmigen, etwa 5 mm langen und breiten und 3 mm dicken, derben Körpern, die zu beiden Seiten der Vagina fest mit ihrer Seitenwand verwachsen waren. Samenblasen, Samenleiter und Hoden fehlten vollständig. Innere weibliche Genitalien mit allen Bändern typisch vorhanden. Ovarien normal entwickelt. Die Nn. übertrafen an Größe sogar die Nieren. Es handelte sich um Strumae suprarenales mit ausschließlicher Beteiligung der Rindensubstanz.

Einen weiteren sehr ähnlichen Fall, soweit es die übermäßig heterologe Entwicklung der äußeren Geschlechtsteile betrifft, beschreibt *Meixner*. Die Geschlechtsdrüsen und die von den Geschlechtsgängen stammenden inneren Geschlechtsorgane entsprachen normalen weiblichen Verhältnissen, während Sinus urogenitalis und äußere Geschlechtsteile nach männlichem Typus gebildet waren. An der Mündung der Vagina in die Urethra eine Prostata. Penis ohne Hypospadie zeigt normale Verhältnisse. Scrotum mit Raphe flach und leer. Ein abnormer Nn.-Befund scheint nicht vorgelegen zu haben.

Daß in den sonst zahlreichen Fällen von P. H. fem. ext. niederen Grades in der Literatur so wenig Angaben über Nn.-Vergrößerung

sich finden, liegt wohl zum Teil daran, daß diesen Organen nicht die nötige Beachtung geschenkt wurde.

Über Ursachen und Entstehung des P. H. sind zahlreiche Ansichten und Theorien geäußert worden.

Halban nimmt eine schon bei der Befruchtung hermaphroditisch determinierte Eizelle an, in der die männliche oder weibliche Entwicklung aller einzelnen Geschlechtskennzeichen a priori festgelegt ist. *Kermauner* glaubt mit der Annahme einer auf lokalen Ursachen beruhenden Mißbildung sein Auskommen zu finden. *Marchand* beobachtete und veröffentlichte als erster einen Fall von P. H. fem. ext. mit dem Hinweis auf den Zusammenhang mit einer riesigen Nn.-Hyperplasie von corticalem Typus. Es sind hier überdies im Ligamentum latum eine akzessorische Nn. von Hodengröße, außerdem kleine hypoplastische Ovarien gefunden worden. Er zögerte nicht, einen inneren Zusammenhang des Nn.- und Keimdrüsensbefundes anzunehmen, und stellte zwei diesbezügliche Theorien auf; eine funktionelle und eine morphogenetische, die kurz folgendes besagen: Annahme einer kompensatorischen Hyperplasie der Nn., um einem Defekt in der Tätigkeit der hypoplastischen Ovarien abzuhelfen, oder zweitens: Annahme einer Hyperplasie der Nn. auf Kosten der Ovarien infolge ungleicher Verteilung des Bildungsmaterials bei der gemeinsamen Entstehung dieser Organe aus dem Cöloepithel.

Benda bezeichnet die primäre Anlage der Geschlechtsorgane als eine dem vollendeten weiblichen Typus entsprechende, den sie später durch einfaches Weiterwachsen der frühembryonalen Form erreicht, während er den männlichen Typus als eine teils progressiv, teils regressiv modifizierte Entwicklung des weiblichen Typus darstellt, zu dessen Bildung ein neuer formativer Wachstumsreiz einwirken müsse. Er bekennt sich zunächst zu der Auffassung, die Entwicklung der sekundären Geschlechtszeichen, zu denen er auch die äußeren Geschlechtsteile rechnet, in erster Linie von der Entwicklung der Keimdrüsen abzuleiten. Angeregt durch die bekannten Kastrations- und Transplantationsversuche *Steinachs* glaubte *Benda* die heterosexuelle Entwicklung der äußeren Genitalien des von ihm beschriebenen Falles von P. H. fem. ext. zurückführen zu können auf Einsprengungen männlicher Keimdrüsensbestandteile und Geschlechtszellen oder von Leydigischen interstitiellen Zellen in die Ovarien. Er hat aber diese Vermutung bei völlig negativem Ergebnis der histologischen Untersuchung seines eigenen wie der 3 Fibiger-schen Fälle wieder fallen lassen. Angesichts der äußerst auffallenden, seit *Marchands* Veröffentlichung fast ständig bei allen höheren Graden von P. H. fem. ext. beobachteten Nn.-Hyperplasien gibt *Benda*, wenn auch nur zögernd, schließlich die Möglichkeit einer innersekretorischen, formativen Wirkung der Nn.-R. auf die Entwicklung der Genitalien zu.

Nachdem schon 1912 der Franzose *Gallais* das Syndrome génital surrénal beschrieben hatte, machte *Kraus* etwa gleichzeitig mit der sehr interessanten Veröffentlichung *Bendas* seine ersten Mitteilungen über das suprarenal-genitale Syndrom (Virile Behaarung bei Nn.-R. Tumoren). Später faßte *Kraus* unter diesem Begriff 3 Erscheinungsformen zusammen:

1. den P. H. fem. ext. — mit dem wir es in unserem Fall zu tun haben —,
2. vorzeitige Geschlechtsreife;
3. den suprarenalen Virilismus: Maskulinisierung weiblicher Personen nach der Geschlechtsreife.

Eine mehr geistreiche als wahrscheinliche Hypothese, die sich allerdings auf Hypernephrome bezieht, gab *L. Fränkel*. Er ließ die Hypernephrome spezifisch geschlechtlich angelegt sein, d. h. er erkannte ihren Geschlechtscharakter zu und folgerte, daß bei mangelhafter Übereinstimmung der Sexualität des Hyper-

nephroms mit der seines Trägers andersgeschlechtliche Merkmale zur Entwicklung kommen könnten. Ob *Fränkel* diese Theorie auch für die Nn.-Hyperplasien gelten lassen will, ist mir leider nicht bekannt. Es wäre natürlich sehr naheliegend.

Scabell hält den mehrfach beschriebenen gleichzeitigen Befund von Hypoplasie des Nn.-Markes für bedeutungsvoll. Er nimmt an, daß einerseits die exzessiv wirksame Rinde, andererseits das zu Hypofunktion disponierte Mark zu einer Dissoziation der normalen Nn.-Tätigkeit führe.

Mathias spricht in seiner Abhandlung über die Geschwülste der Nn.-R. mit morphogenetischen Wirkungen auch über den P. H. fem. ext. mit Nn.-Hyperplasie. Er sieht das formgebende Prinzip solcher Mißbildungen in der Nn.-R. Es scheint ihm nur insoweit überhaupt berechtigt, von einer Mißbildung zu sprechen, als sich dieses Wort auf die Nn.-Anlage bezieht. Die anderen Veränderungen spricht er als sekundäre Entwicklungsstörungen an. *Mathias* ist der Überzeugung, daß es eine ganze Reihe von Fällen mit Hyperplasie bzw. Geschwulstbildung der Nn.-R. gibt, bei denen gleichzeitig iso- oder heterosexuelle Reifeerscheinungen vorhanden sind, und bei denen eine ursächliche Beziehung zwischen der Nn.-Veränderung und den anderen Körperveränderungen mit Sicherheit gefolgt werden muß. Er nimmt ferner an, daß je nachdem, ob die Nn.-Veränderung bei Männern oder Weibern, bei Neugeborenen, vor der Geschlechtsreife oder nach abgeschlossener Geschlechtsentwicklung eintritt, die Wirkung eine weitgehend verschiedene sei.

H. Schmidt steht dagegen auf einem ganz andern Standpunkt. Er faßt den P. H. fem. ext. auf als eine schon in der Keimanlage bedingte Mißbildung und betrachtet die Nn.-Hyperplasie als eine gleichgeordnete Erscheinungsform der allgemeinen und insbesondere der genitalen Mißbildung, verständlich durch die nahen morphogenetischen Beziehungen der Ovarien und der Nn.-R. *Schmidt* kehrt also zurück zu der *Halban-*schen Annahme einer hermaphroditischen Eizelle und verquickt damit die eine der *Marchandschen* Theorien über den Zusammenhang der Nn.-Hyperplasie und der so häufig beobachteten Hypoplasie der Ovarien. Er stellt sich damit in Gegensatz zu der bereits skizzierten Ansicht von *Mathias*, der die Nn.-Hyperplasie als Ursache und Ausgangspunkt der Veränderungen in der Genitalsphäre anspricht. Wenn auch die letztere Auffassung nicht die endgültige Lösung dieses, wie alle innersekretorischen Fragen, sehr verwickelten Problems darstellt, so ist sie doch zum mindesten als Arbeitshypothese wertvoll und wird sich vielleicht als fruchtbar erweisen, wohingegen die Annahme einer hermaphroditischen Keimanlage ein nicht analysierbarer Begriff ist, mit dem die Forschung nichts anfangen kann, und der eine Resignation unseres Kausalitätsbedürfnisses verlangt.

Gegen die Auffassung von *Schmidt* möchte ich die Tatsache anführen, daß sich so selten bei männlichem P. H. eine Nn.-Hyperplasie findet. Wenn dieselbe, wie *Schmidt* annimmt, nur eine der genitalen Mißbildung gleichgeordnete, durch die entwicklungsgeschichtlich nachbarlichen Verhältnisse bedingte Erscheinung wäre, so müßte sie auch beim männlichen P. H. gleich häufig beobachtet werden wie beim weiblichen. Denn die Vorgänge bei Anlage und Bildung der männlichen und weiblichen

Keimdrüse und ihre Beziehung zur Entstehung der dem Interrenal-system angehörigen Nn.-R. sind, soweit wir wissen, bei beiden Geschlechtern die gleichen.

Schmidt zählt in seiner eingehenden Kasuistik nur 2 Fälle von P. H. masculinus mit Nn.-Befund auf. Es sind das der Fall *Meixner* (1905) und der Fall *Mittasch-Schmorl*. Der unter derselben Rubrik genannte Fall *Raubitschek* gehört nicht dorthin, denn es handelt sich um ein malignes Nephrom ohne Beziehungen zu den Nn. Andere Autoren (*v. d. Berg, Gathrie*) kommen bei der Zusammenstellung von weiblichen und männlichen Fällen des suprarenal-genitalen Syndroms zu dem Ergebnis, daß die weiblichen Fälle im Verhältnis 5 : 1 überwiegen. Schmidt selbst weist auf eine entsprechende Geschlechtsbevorzugung anderer Krankheiten innersekretorischer Art hin; z. B. auf den Morbus Basedow oder sein Gegenstück, das Myxödem, die ebenfalls das weibliche Geschlecht bevorzugen. Er gibt damit selbst der innersekretorischen Auffassung von *Mathias*, die er aber sonst nicht anerkennt, eine Stütze.

Das in mehreren Fällen beschriebene familiäre Auftreten des P. H. fem. ext. führt Schmidt an als einen sicheren Hinweis auf eine angeborene Konstitutionsanomalie. Es ist dies aber durchaus kein Widerspruch zu der endokrinen Auffassung. *Mathias* fügt nur in die Kausalitätsreihe ein Glied ein, hält die Genitalanomalie für die Folge der Nn.-Störung, und diese erst führt er auf eine Konstitutionsanomalie zurück, die gelegentlich familiär auftritt.

Einen neuen Beitrag zum familiären Vorkommen brachten *Löser* und *Israel*. Sie stellten bei zwei Schwestern mit P. H. fem. ext. *in vivo* mit Hilfe des Pneumoradiogramms die Diagnose einer beträchtlichen doppelseitigen Nn.-Vergrößerung.

Wie sich aus meinen Ausführungen ergibt, trete ich den Ansichten von *Mathias* bei und trage kein Bedenken, eine frühe, schon intrauterin wirkende Überfunktion der Nn.-R. als Ursache des P. H. fem. ext. anzusehen, wie dies auch *Mathias* selbst schon angedeutet hat. Ich nehme also an, daß sich die von den Geschlechtsgängen (Wolffscher und Müllerscher Gang) stammenden inneren Geschlechtsorgane und andererseits die vom Sinus urogenitalis und seiner Umgebung herrührenden äußeren Geschlechtsteile unabhängig voneinander und ganz verschiedenen Antrieben folgend in gegensätzlichem Sinne entwickeln können. Der Sinus urogenitalis und seine Abkömmlinge werden beim P. H. fem. ext. durch eine abnorme Nn.-R.-Funktion zu andersgeschlechtlicher Entwicklung angeregt, während die inneren Genitalien der Herrschaft der Keimdrüsen unterworfen bleiben. Bei dieser Annahme muß die Mehrleistung der Nn. schon zur Zeit der geschlechtlichen Differenzierung der äußeren Genitalien wirksam sein. Der Beginn dieser Differenzierung findet nach *Hertwig* im 3. Monat statt. Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß der Zeitpunkt, an

welchem die Nn.-R.-Hyperfunktion einsetzt, von ausschlaggebender Bedeutung ist, und zwar für die Stärke der entstehenden Mißbildung, so daß bei frühzeitig gesteigerter Funktion des Interrenalsystems — ich denke an den Beginn des 3. Monats — jener höchstgradige P. H. fem. ext. mit wohlgestalteten männlichen, äußeren Geschlechtsteilen entsteht, während bei späterem Einsetzen der übermäßigen Nn.-Tätigkeit die häufigeren Mißbildungen geringeren Grades sich ergeben. Bei diesen scheint der physiologische Augenblick verpaßt, in dem die Anlage der äußeren Genitalien ihren normalen geschlechtsspezifischen Entwicklungsreiz — wahrscheinlich von den Keimdrüsen — empfängt. Nachträgliche Nn.-R.-Einflüsse sind nicht mehr imstande, das weibliche, bereits anatomisch gestaltete Entwicklungsergebnis umbildend abzuändern, sie sind nur noch fähig, auf die weitere Entwicklung der jeweils vorhandenen Form einen andersgeschlechtlichen Einfluß auszuüben. Entsprechende extrauterine Beobachtungen legten mir diese Ansicht nahe. Beispielsweise ist in den zahlreichen Fällen, in denen ein Nn.-Tumor ein bis dahin normal entwickeltes Weib plötzlich maskulin umstimmt, immer nur die Vergrößerung der Klitoris beschrieben worden. Niemals sah man aus einer Klitoris einen richtigen Penis entstehen, der bekanntlich durch das als dritter Schwellkörper auftretende Corpus cavernosum urethrae charakterisiert ist. Eine einmal entwickelte Klitoris mit zwei Schwellkörpern und ohne Harnröhre kann sich nur noch vergrößern und dadurch eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Penis erhalten.

Ich nehme also an, daß neben der Stärke der inneren Sekretionsstörung, vor allem der Zeitpunkt des Beginns ihrer pathologischen Wirksamkeit von entscheidendem Einfluß ist auf den Grad der entstehenden Mißbildung, und daß man umgekehrt aus diesem einen Rückschluß machen kann auf die teratologische Terminationsperiode, in dem Sinne, daß man der hochgradigsten Mißbildung die früheste Terminationsperiode zurechnen muß.

Der Fall *Meixner* (1909), meines Wissens der einzige nach *Marchand* beschriebene Fall von höchstgradigem P. H. fem. ext., bei dem keine Nn.-Hyperplasie beobachtet wurde, kann vielleicht im Sinne meiner Ausführungen so gedeutet werden, daß während der sehr frühzeitigen Terminationsperiode, die ich für eine so extreme Mißbildung annehme, eine Hyperplasie des Interrenalsystems mit Hyperfunktion bestanden hat, die aber im Laufe des weiteren Wachstums durch einen Gesundungsvorgang im korrelativen System der Blutdrüsen zur Norm zurückgekehrt ist. Nur ihre morphogenetische Auswirkung, das männliche äußere Genitale blieb, nachdem es einmal so gebildet war, in der entstandenen Form bestehen. Ich gebe zu, daß dieser hypothetische Erklärungsversuch etwas gezwungen erscheinen mag. Ich erinnere aber an die in der nor-

malen Entwicklung vorhandene Parallele der hochgradigen relativen Verkleinerung der Nn. gegen Ende der embryonalen Entwicklung und auch noch im Beginn des extrauterinen Lebens.

Literaturverzeichnis.

- Bauer, J.*, Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1917. — *Benda*, Hermaphroditismus und Mißbildungen mit Verwischung des Geschlechtscharakters. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1895. — *Benda*, Fall von P. H. fem. ext. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 2. — *Biedl, A.*, Innere Sekretion. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg 1913. — *Bortz*, Nn. und Geschlechtscharakter. Arch. f. Gynäkol. **88**, 445. 1909. — *Fibiger*, Beiträge zur Kenntnis des weiblichen Scheinzwittertums. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **181**. 1905. — *Gallais*, Syndrome génit.-surrénal. Thèse de Paris 1912. — *Kermauner*, In E. Schwalbe, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. 3. Teil, 2. Lieferung, Jena 1909. — *Löser* und *Israel*, Zur Pathologie und Diagnose des P. H. fem. ext. als innerer Sekretionsstörung. Zeitschr. f. urol. Chir. **13**. 1923. — *Mathias*, Geschwülste der Nn. mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**, 462. 1922. — *Meixner*, Fall von P. H. fem. ext. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **102**. 1909. — *Neugebauer*, Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908. — *Scabell*, Über den suprarenalen Virilismus und P. H., ein Beitrag zur Konstitutionspathologie. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **185**. 1924. — *Schmidt, H.*, Der suprarenal-genitale Syndrom (Kraus). Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**. 1924.
-