

(Aus der Kinderklinik [Vorstand Prof. *W. J. Moltschanoff*] und dem pathologisch-anatomischen Institut [Vorstand: Prof. *A. J. Abricossoff*] der I. Moskauer Staats-Universität.)

## Zur Klinik und Entstehungsweise des Hirsutismus.

Von

Prof. **W. J. Moltschanoff** und Priv.-Doz. **J. W. Davydowski**.

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 21. Juni 1929.*)

Von Zeit zu Zeit erscheinen in russischen wie in ausländischen Schriften Mitteilungen über eine verhältnismäßig seltene Erkrankung, welche als frühzeitige Entwicklung (*pubertas praecox*) oder Hirsutismus, suprarenal-genitales Syndrom, Makrogenitosomie, Interrenalemus usw. bezeichnet wird. Unter den angeführten Bezeichnungen sind selbstverständlich keineswegs einheitliche Erkrankungen gemeint und die Mannigfaltigkeit der hier angeführten Ausdrücke ist nicht unberechtigt. Das dieser Gruppe von Erkrankungen Gemeinsame ist vor allem diese oder jene Störung der Entwicklung des Geschlechts und der Geschlechtsmerkmale der betreffenden Person (die genitale Symptomengruppe); weiter liegen in der Mehrzahl dieser Fälle mehr oder weniger schwere Veränderungen der innersekretorischen Drüsen, vor allem der Nebennieren, vor. Jedenfalls ist es sehr wahrscheinlich, daß beide Symptomengruppen vom Anfang der Erkrankung an oder nachträglich sich mit diesen oder jenen krankhaften Veränderungen in anderen Systemen und Organen, unter denen außer der innersekretorischen Drüsen augenscheinlich auch das zentrale Nervensystem keineswegs die letzte Stelle einnimmt, verbindet. Die nachfolgende Beschreibung eines Falles von Hirsutismus soll einerseits die verwinkelte Natur dieses Leidens behandeln, andererseits verdient es dieser außerordentlich verwinkelte Fall auch an und für sich, als wahrscheinlich der einzige in dieser Art, genau beschrieben zu werden.

Es sind mehrere Schemata für die Einteilung der frühzeitigen Entwicklung je nach der Art des Verhältnisses der Symptome der eigentlichen Frühreife zur Heterosexualität, dem Virilismus, dem Zeitpunkt der Entwicklung des Leidens, je nach dem Grade der Teilnahme der seelischen und körperlichen Sphäre usw. (*Kraus, Matthias, Schmidt*) vorgeschlagen worden.

Im allgemeinen kann folgendes Schema der Formen der frühzeitigen Entwicklung (Präevolutionismus) angenommen werden.

I. Allgemeine, harmonisch einheitliche, vorzeitige Entwicklung der seelischen, körperlichen und *geschlechtlichen Sphäre* — *Pubertas praecox* im engeren Sinne des Wortes.

II. Einseitige disharmonische Entwicklung:

1. Frühzeitige Entwicklung der Seele und des Geistes unter Beibehaltung der kindlichen, geschlechtlichen und körperlichen Entwicklung — *praecocitas mentalis* (Wunderkinder).

2. *Makrogenitosomia praecox* (*Pellici*) — frühzeitige geschlechtliche und körperliche Entwicklung unter Beibehaltung der kindlichen seelischen und geistigen Entwicklung.

3. *Hirsutismus* (*Apert*) oder genitosuprarenales Syndrom (*Gallais*) bei weiblichen Individuen. Zu diesem Syndrom gehören: Hypertrichose, Fettsucht, Virilismus, Amenorrhöe oder vorzeitige Menstruation.

A) Hirsutismus vom embryonalen Typus mit äußerlichem weiblichen Hermaphroditismus.

B) Infantiler Hirsutismus, der reinste Typus im engen Sinne des Wortes.

C. Hirsutismus Erwachsener, der sich nach der Geschlechtsreifung entwickelt (Virilismus erwachsener Frauen.)

Der Kliniker und der Pathologe haben es vorwiegend mit den Fällen II, I und III zu tun; es kann angenommen werden, daß fast sämtliche beschriebenen Fälle der frühzeitigen Entwicklung entweder zur Makrogenitosomie oder zu einer der drei Unterabteilungen des Hirsutismus gehören. Da die Mehrzahl der Fälle von Makrogenitosomia sich auf Knaben bezieht, die Fälle des Hirsutismus aber ausschließlich das weibliche Geschlecht betreffen (am häufigsten Mädchen) und da von pathologisch-anatomischer Seite in beiden Fällen häufig gleiche oder im Grunde ähnliche Veränderungen entdeckt werden, so kann natürlich der Schluß gezogen werden, daß die Makrogenitosomie und der Hirsutismus sehr nahe verwandte Leiden darstellen, die sich voneinander hauptsächlich durch die Geschlechtseinflüsse unterscheiden. Es erübrigts hinzuzufügen, daß sämtliche zu dieser oder jener Gruppe gehörigen Fälle von maßgebender Bedeutung sind für solche verwickelte klinisch-biologische Fragen, wie die über das Wachstum und die Entwicklung überhaupt und die Geschlechtlichkeit und ihre Entwicklung im besondern.

Der unten beschriebene Fall gehört in die Kategorie II, 3, zu welcher die Hauptmasse der veröffentlichten Fälle des Hirsutismus oder des sog. genito-suprarenalen Syndroms gehört.

Wanda B., 6 Jahre alt, am 4. III. 1925 in die Kinderklinik der I. Moskauer Staatsuniversität aufgenommen. Mutter klagte über übermäßiges Wachstum, frühzeitige Entwicklung der Geschlechtsorgane, hochgradige Fettsucht und über-

mäßigen Haarwuchs, wie auch darüber, daß das Mädchen zu gehen und zu sitzen aufgehört hatte. Rechtzeitig geboren, Gewicht 3200 g, Schwangerschaft normal, Geburt schwer, Stillung unregelmäßig. Entwicklung im ersten Lebensjahr normal, dann rasche Entwicklung, erstes Gehen mit 9 Monaten, erste Zähne mit 6 Monaten, mit 1½ Jahren bereits alle Milchzähne vorhanden. Mit 11 Monaten Masern ohne Verwicklungen, mit 3 Jahren Askarien, mit 5 Jahren wegen Gelbsucht 5—6 Wochen in klinischer Behandlung. Bei keinem der Geschwister oder der Verwandten Mißbildungen oder Entwicklungsanomalien. Vater 27 Jahre alt, Kutscher, gesund, Säufer. Mutter 25 Jahre alt, Ingentuberkulös, keine Hinweise auf Lues. Bis 4 Jahre das Kind normal entwickelt, mager und lebhaft, geistig etwas fröhreif, linker Arm und linkes Bein schienen von Geburt an etwas dünner als die rechten, doch wird diese Angabe nicht mit großer Bestimmtheit gemacht. Im 5. Lebensjahr fiel den Eltern Dickerwerden und schnelles Wachstum des

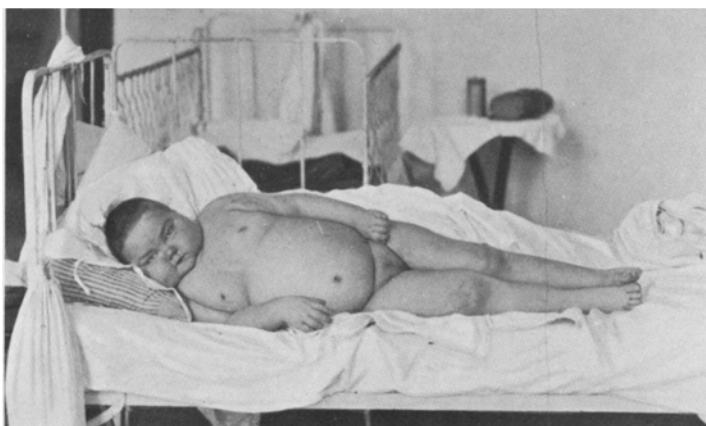


Abb. 1.

Mädchen auf, Auftreten von Haaren am Schamhügel, am Gesicht und am ganzen Körper, Vergrößerung der äußerem Geschlechtsorgane insbesondere der Klitoris; Fettsucht trat besonders am Gesicht und am Oberkörper deutlich hervor. Gewicht August 1924, als das Kind 5½ Jahre alt war, 28900 g. Höhe 112 cm. Brustumfang 68, Kopfumfang 50, Bauchumfang 76, Wangen grellrot, bedeutende Fett sucht des ganzen Körpers, Behaarung des Schamhügels, vergrößerte Klitoris.

13. XII. 1924 Entwicklung einer unklaren akuten Erkrankung. Kopfschmerzen, Temperaturerhöhung, Rötung des Gesichts, rote Flecken am Körper. Im Laufe von 7 Tagen Delirium, Benommenheit, hohes Fieber. Dann Temperaturabfall, Bewußtsein wieder klar; linker Arm und linkes Bein gelähmt. Bedeutende Zunahme der Gesichts- und Körperrötung, die noch vor der Erkrankung auffallend war. Im Februar 1925, 2 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik, allmähliche Wiederkehr der Bewegungen der gelähmten Gliedmaßen. Status am 5. III. 1925. Mädchen kann weder sitzen noch gehen. Kehrt sich mit Mühe im Bette um (Abb. 1).

Höhe 116 cm	(Norm für ein 6jähriges Kind 107 cm)
Gewicht 31600 g	( do. 16500 g)
Umfang des Kopfes 52 cm	( do. 50—51 cm)
Umfang des Brustkorbs 81 cm	( do. 54 cm)
Umfang des Bauches 80 cm	

Haut feucht, von stark rosa Färbung und unangenehmem Geruch. In den Achselhöhlen und Leistenfurchen Neigung zu starker Schweißabsonderung. Am ganzen Körper, besonders am Gesicht, Bauch und der inneren Oberfläche der Oberschenkel tritt das stark entwickelte Netz der Hautgefäße hervor. Symmetrisch an beiden Seiten des Bauches und an der inneren Oberfläche der Oberschenkel und der Oberarme 1—3 cm breite, blaurote, an Schwangerschaftsnarben erinnernde Stränge. Stark entwickelte Behaarung am ganzen Körper, sogar an solchen Stellen, wo gewöhnlich bei stark behaarten Männern keine Haare vorhanden sind, z. B. über und unter den Schlüsselbeinen; Haare nicht nur in den Achselhöhlen und am Schamhügel, sondern auch, wie bei Männern, an der Linea alba des Bauches, am Damm und an der inneren Oberfläche der Oberschenkel entwickelt; hier sind die Haare hart, 4—5 cm lang, am Gesicht aber, auf den Wangen, Lippen und dem Kinn, wie auch an der äußeren Oberfläche der Glieder kürzer, 3 cm lang, weich, flauartig, ebenso auch am Körper. Unterhautfettgewebe außerordentlich stark entwickelt, insbesondere am Gesicht, Brustkorb und Bauch. Im Bereiche der Milchdrüsen massive aus Fettgewebe bestehende Gebilde; keine drüsigen Bestandteile fühlbar. Lymphknoten infolge der starken Entwicklung des Unterhautfettgewebes nicht fühlbar. Hemiparese der linken Körperhälfte. Linke Nasenlippenfalte schwach ausgebildet, Bewegungen des linken Armes und Beines begrenzt; die Muskelkraft der linken Extremitäten bedeutend schwächer als der rechten. Umfang des linken Oberschenkels (11 cm oberhalb der Patellamitte) 38 cm, des rechten Oberschenkels 40,5 cm. Umfang des linken Unterschenkels (8 cm unterhalb der Patellamitte) 24 cm, des rechten Unterschenkels 29 cm. Umfang des rechten Oberarms 8 cm oberhalb des Ellenbogenfortsatzes) 24 cm, des linken 21,5. Umfang des rechten Unterarms 8 cm unterhalb des Ellenbogenfortsatzes) 20 cm, des linken 18 cm. Die Patellarreflexe links etwas verstärkt. Andeutung von Babinski. Kerniges Phänomen, Steifheit des Genicks nicht deutlich ausgesprochen. Vegetatives System: Reaktion auf Adrenalin mittelstark, auf Pilocarpin und Atropin stark ausgesprochen. Seelisches und geistiges Verhalten, nach *Binet-Sokolow* untersucht, dem Alter entsprechend. Gehör und Sehvermögen o. B. Augenhintergrund o. B., keine Stauungspapillen, keine Lähmungen der Augenmuskeln. Nasenwurzel eingesunken, Atmung durch die Nase frei, Stimme tief, kein Husten. Lungen perkutorisch und auskultatorisch o. B. Puls 100—110, von mittlerer Füllung. Herzgrenzen im Bereiche der Norm, Herztonen rein. Blutdruck erhöht: max. 145 nach RR. Eßlust gut, keine dyspeptischen Erscheinungen. Stuhlgang normal. Bauch auffallend groß, 80 cm in der Höhe des Nabels. Untersuchung der einzelnen Bauchorgane bietet große Schwierigkeiten infolge der übermäßigen Entwicklung des Unterhautbindegewebes. Leber 2 Finger unter dem Rippenrande; Milz nicht fühlbar. In der rechten Bauchhälfte bei wiederholter Untersuchung ein derbes Gebilde tastbar, welches von der Leber nicht abgrenzbar, bei der Atmung sich bewegt.

Besonders beachtenswert waren die Veränderungen in den Geschlechtsorganen. Haare nicht nur am Schamhügel, sondern auch an der Linea und am Damm. Labia majores, Hymen und Vagina vollständig entwickelt, wie bei einem erwachsenen Mädchen. Klitoris stark vergrößert, 3 cm lang, einem rudimentären Geschlechtsorgan eines Knaben ähnlich. Bei rectaler Untersuchung Uterus als ein dünner 2,5 cm langer Strang fühlbar; die Eierstöcke dagegen nicht; keine Menses. Die Öffnung der Harnröhre befindet sich auf der unteren Oberfläche der Klitoris; Harnlassen schmerzlos. Harn etwas trübe, schwach sauer, spez. Gewicht 1020. Kein Eiweiß; Indican und Urobilin N. Zucker 0,2. Diazoreaktion negativ. Im Bodensatz reichlich Urat.

Blut: Hb. 100%, Erythrocyten 5100000, Leukocyten 8100, Lymphocyten 39%,

Eosinophile 3%, Jugendliche 1%, Stabkernige 4%, Segmentkernige 50%, Monozyten 3%. Blutzucker nüchtern 0,117% (normal 0,12%), Wa.R. negativ. Pirquet stark positiv. Cerebrospinalflüssigkeit: 35 ccm durchsichtiger Flüssigkeit unter hohem Druck. NA positiv, Pandy negativ, 40 Zellen im Kubikzentimeter. Röntgenologische Untersuchung: In der Handwurzel 7 Knochenkerne (anstatt 4—5). In der Epiphyse der Elle wird ein Verknöcherungskern festgestellt. Sella turcica o. B. Capillaroskopische Hautuntersuchung: Papillares und subpapillares Capillarnetz stark erweitert; stellenweise Blutstrom verlangsamt. Im Bereiche der weißen Streifen (Striae) keine subpapillaren Capillaren sichtbar, Blutstrom stark verlangsamt. Blutextravasate in der Haut.

Die Patientin befand sich in der Klinik vom März bis Mai 1925. Im allgemeinen ihr Zustand in dieser Zeit wenig verändert. Das Mädchen fing wieder an selbstständig zu sitzen, die Bewegungen der Gliedmaßen wurden etwas freier, die Fett sucht aber verstärkte sich, das Gewicht nahm um 3400 g zu (35000), Bauchumfang um 10 cm (90 cm). Die Höhe und anderen Maße unverändert. Da die Klinik geschlossen wurde, wurde Patientin am 16. V. entlassen. Nach den Angaben der Mutter fieberte das Kind im Sommer öfters und magerte etwas ab. Am 30.X. 1925 2. Aufnahme in die Klinik. Gewicht 32000, Bauchumfang 85 cm, Höhe 119. Das Mädchen sitzt selbstständig, kann aber nicht gehen. Bewegungen des linken Arms und Beins stark beschränkt. Harn: Zucker wie vorher, kein Eiweiß. Sonstige Erscheinungen wie früher. Am 30. X. Temperaturerhöhung bis 39,5. Die Hautröté verstärkte sich bedeutend, es entwickelte sich eine Hyperämie der Rachenschleimhaut. Da Verdacht auf Scharlach besteht, wird die Patientin in die infektiöse Abteilung übergeführt, wo sie am 14. X. unter Erscheinungen einer sich schnell entwickelnden Herzschwäche starb.

*Klinische Diagnose:* Hypernephrom der rechten Nebenniere. Hirsutismus. Affektion der vegetativen Zentren im Zwischenhirn. Hydrocephalus, postencephalitische linksseitige Hemiplegie.

#### *Leichenbefund (im Auszug).*

Leiche eines Mädchens mit stark vergrößertem Bauch, insbesondere an der rechten Seite, mit breiten Striae an den seitlichen Flächen. Schamgegend durch eine tiefe Querfurche abgegrenzt. Schamhügel von zahlreichen hellen feinen bis zu 2 cm langen Haaren bedeckt. Bedeutende Behaarung der äußeren Fläche der Unterschenkel, insbesondere links, der äußeren Fläche der oberen Gliedmaßen, des Kinns, der Oberlippe. Kopfhaut ungleichmäßig blutüberfüllt, mit kleinen trockenen Krusten bedeckt. In der Gegend des Kreuzbeines ein haselnußgroßer Abscess von ichorösem Aussehen. Die Gegend der Milchdrüsen und der Achselhöhlen angeschwollen. An denselben Stellen treten stark erweiterte Gefäße, die zu dunkelroten Flecken zusammenfließen, hervor. Solche Flecke bedecken fast das ganze Gesicht, den Schulter- und Beckengürtel, den Rücken. Haut der Achselhöhlen haarlos, rechts ist sie in beträchtlichem Maße maceriert, zeigt eine Fistel, die seröse Massen absondert. Nasenrücken sattelartig. Zähne gut entwickelt; Rand der oberen Schneidezähne etwas uneben. Hals verkürzt, dick; das Gesicht ist stark gedunsen. Linkes Bein, insbesondere im Gebiete des Unterschenkels dünner als das rechte; linker Arm dünner als der rechte. Reichliche und ungleichmäßige Fettablagerung in der Subcutis, dessen Dicke an der Brust bis 4,5 cm, am Bauch bis 2,5 cm erreicht; im Bereiche der Brustdrüse (hier wird kein Parenchym vorgefunden) besitzt das Fett ein kleinkörniges Aussehen. Rumpfmuskeln schwach entwickelt mit seitlicher Fetteinlagerung. Rippenknorpel, zum Teil auch die Rippen selbst, leicht schneidbar. Epiphysenlinie gut sichtbar, etwas uneben. Das Knochenmark der Wirbelkörper und des Brustbeines ist

dunkelrot. Knochenmark der Oberschenkel rosa-gelblich. Netz sehr fettreich; reichliche retroperitoneale Fettablagerung auch in der Nierenkapsel, längs des Dickdarms, im Gekröse des Dünndarms. *Bauchfell* hyperämisch mit einigen miliaren hellgrauen Knötchen. *Rechte Hirnhälfte* an der Grenze der Hinterkopf- und Scheitelgegend eingesunken, schwappernd, Gehirnsubstanz hier geschwunden, aus der Tiefe dringt eine trübe, bräunliche Flüssigkeit. Seitenkammern durch eine schwach bräunliche Flüssigkeit etwas erweitert; rechts in der Nähe des Thalamus eine Öffnung aus der Seitenkammer in die schwappende Cyste der rechten Hemisphäre<sup>1</sup>. Umfang der Cyste  $5 \times 8$  cm, ihre Wandung rostfarben, der Inhalt bröcklig, breiartig, zum Teil flüssig von grauroter bis rostbrauner Farbe. Dritte Kammer etwas erweitert. Epiphyse o. B. Basisstützgefäß, sympathische Ganglien, Mittelohr o. B.

Aortenklappen etwas sklerosiert, die übrigen o. B. Muskel des linken Ventrikels an der Basis 1,7 cm, an der Spitze 1,0 cm dick. Dicke des rechten Muskels im Bereich der Norm; die Stelle des Verlaufes des Hisschen Bündels links hebt sich durch ihre gelbe Farbe hervor. Die Aorta ascendens etwas erweitert, ein wenig gerunzelt, hinter den Klappen weißlich mit kleinen Närbchen (?).

In den Lungen zahlreiche gräuliche Knötchen; im oberen Lappen unten (an der Pleura) ein  $0,5 \times 0,5$  cm großer käsiger Herd. *Leber* normalgroß, an der Oberfläche und im Schnitt von einer großen Zahl miliarer und größerer gräulicher Knötchen durchsetzt. Im Ileum und S-Romanum oberflächliche bis  $2 \times 3$  mm große Geschwüre in geringer Anzahl. *Nieren* schlaff, stellenweise blasse weiche Bezirke mit käsigen Massen in ihrer Mitte; ähnliche Massen hier und da in den Papillen der Marksubstanz.

Masse der Hypophyse normal, Hauptmasse aus einer Cyste mit schokoladebraunem Inhalt bestehend. Der Cyste liegt das Gewebe der Hypophyse von hinten und unten halbmondförmig an. Im Bereich des *Thymus* treten aus dem Bindegewebe einige Tropfen zäher grauroter Flüssigkeit hervor; die Drüse scheint gut entwickelt, Schnittfläche gelb. *Linke Nebenniere* sieht wie ein dünnes graugelbliches Blättchen aus, Gewicht 1,0. *Der Lage der rechten Nebenniere entsprechend findet sich eine Geschwulst*  $5,5 \times 6$  cm Größe. Die Geschwulst fest mit dem hinteren Leberrande verschmolzen; ihre Hauptmasse liegt in der Leber; in der Tiefe der Spalte, die von der Geschwulst und der unteren Leberfläche gebildet wird (hier befinden sich auch Verwachsungen), können unbedeutende Reste der Rindensubstanz der rechten Nebenniere, die vom fibrösen Gewebe umgeben sind, festgestellt werden. Schnittfläche der Geschwulst gelb mit rotorangenen Feldern. *Schilddrüse* derb, etwas vergrößert; im Schnitt dunkelrot. Parathyreoidea an normaler Stelle nicht vorhanden.

*Uterus* hat das Aussehen eines langen flachen Körpers von  $5 \times 1,5 \times 6,0$  cm Größe. Eileiter kurz. Eierstöcke ( $2,2 \times 1,0$  cm) enthalten zahlreiche Cysten mit durchsichtigem Inhalt von der Größe eines Senfkornes oder etwas größer. Klitoris deutlich vergrößert; ihre Glans bis 1 cm lang. Das kavernöse Gewebe der Klitoris gut ausgebildet. Längs ihrer unteren Oberfläche verläuft ein (hypospadischer) Kanal, der an der Wurzel in eine normale Harnröhre übergeht; dicht hinter der Klitoris seitlich befinden sich 2 Falten, die in die Labia minores übergehen. Die großen und kleinen Schamlippen entsprechen denen einer erwachsenen Frau. Die Talgdrüsen der Vulva sind gut ausgebildet. Introitus vaginae kleiner als 1 cm. *Hymen* semilunaris.

<sup>1</sup> Die Möglichkeit eines Risses im Ependym des Ventrikels während der Herausnahme des Gehirns, wodurch die bräunliche Verfärbung der Flüssigkeit in den Ventrikeln entstehen konnte, ist nicht ausgeschlossen.

*Milz* von einer dicken Fettkapsel (Teil des Netzes) bedeckt, mit zahlreichen millaren Knöpfchen, an Ober- und Schnittfläche.

*Anatomische Diagnose.* *Hirsutismus, Adenom der Rinde der rechten Nebenniere und Hypoplasie der linken.* Äußerlicher weiblicher *Pseudohermaphroditismus* mit einer gewissen *Hypoplasie des Uterus* und „kleincystischer Entartung“ der Ovarien. *Kolloidcyste der Hypophyse mit Atrophie beider Lappen.* Allgemeine ungleichmäßige Fettsucht. Rote Erweichung und Cyste in der rechten Hemisphäre. Atrophie der linken Extremitäten. Primäre Tuberkulose der rechten Lunge und der regionären Lymphdrüsen. Hämatogene Tuberkulose der Lungen, Milz, Leber, Nieren, des Peritoneums. Phlegmone der Sakral- und rechten Axillargegend. Septicämie. Katarrhalische Angina, Laryngitis, Tracheitis.

*Histologische Untersuchung.* Die Reste der rechten Nebennierenrinde finden sich in der Spalte zwischen der Hauptmasse der Geschwulst und der unteren Ober-



Abb. 2.

fläche der Leber. Diese Reste bilden zum Teil Schichten, wie sie gewöhnlich in der Rinde angetroffen werden, bloß sind sie atypisch gelagert, zum Teil bilden die Rindenzellen Stränge, die die Geschwulstknoten umgeben. Sämtliche Reste der Rinde liegen inmitteln von Strängen derben Bindegewebes von rein narbigem Aussehen, zwischen den Narben werden nicht selten Kalkablagerungen angetroffen, wobei die verkalkten Abschnitte meistens von rundlicher Form sind mit mehr oder minder scharf ausgebildeter kreisförmiger Lagerung der umgebenden Fasern. An denselben Stellen sind die verödeten Gefäße in Form runder fibrösmuskulärer Inseln sichtbar (Abb. 2). Die Masse der Geschwulst entspringt zweifellos aus den atypisch gebauten Rindenresten, die stellenweise ihrem Bau nach an das Gewebe einer gutartigen Struma erinnern, wobei der Übergang der regelrechten Zellsäulen und der Schleifen der Rindenzellen in die Geschwulstmassen sehr deutlich hervortritt. Diese sehen je nach dem Grade der Infiltration mit Lipoiden (anisotropen Cholesterinestern) verschiedenartig aus; ist diese Infiltration deutlich ausgeprägt, so erinnert die Geschwulst an ein atypisches Xanthom (Abb. 3); fehlen

die Lipoide oder sind sie in geringer Menge vorhanden, so besteht die Geschwulst aus dicht aneinanderliegenden kleineren oder größeren, zuweilen riesenhaften Zellen mit dunklen rundlichovalen Kernen (Abb. 2). Die verfetteten Abschnitte erinnern nicht selten in ihrem Bau an den der Nebennierenrinde, sie wiederholen dessen Zellanordnung und zeigen außerdem eine reichliche Gefäßentwicklung. *Keine drüsigen Höhlen.* Stroma im allgemeinen zart, schwach ausgebildet, stellenweise von derbnarbigem Aussehen. Die Metastasen im Brustbein (makroskopisch wurden sie nicht festgestellt) zeigen starken atypischen Bau der Geschwulst; die Lipoidinfiltration fehlt, sämtliche Zellen sind klein, lymphoid, aber mit helleren Kernen als die der Lymphocyten; zahlreiche Mitosen, fast völliges Fehlen von Gewebe und Gefäßen, zahlreiche nekrotisierte Stellen.

*Linke Nebenniere:* Marksubstanz bei sorgsamem Suchen in Form einer kaum wahrnehmbaren dünnen Schicht von sehr beschränktem Umfange im Zentrum des

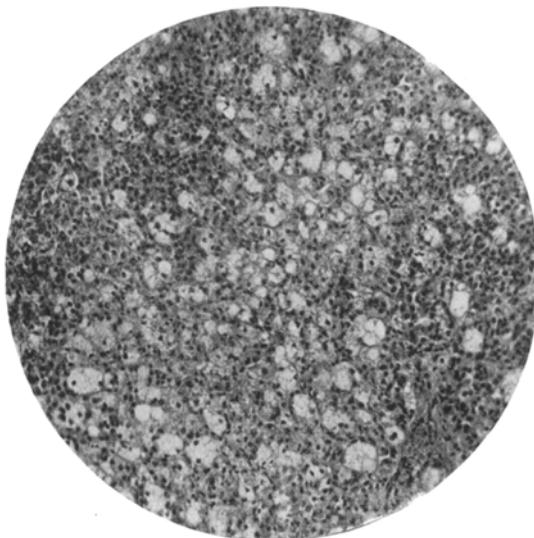


Abb. 3.

Organs auffindbar. Rinde dünn mit deutlichem Bau in den oberflächlichen, wie auch tieferen Schichten; stellenweise wird eine unregelmäßige Anhäufung von kleinen Zellen mit stark färbbaren Kernen (wie sie auch in den Resten der rechten Nebenniere festgestellt wurden) angetroffen. Die übliche Einteilung der Rinde in Schichten ist nicht feststellbar.

*Hirnanhang:* Seine Hauptmasse besteht aus einer Cyste mit zähem kolloiden Inhalt (Abb. 4); stellenweise schwimmen in derselben runde Zellen, die den eosinophilen Zellen des vorderen Lappens ähnlich sind. Nach unten geht die Cyste in einen schmalen hohlen mit kubischen Zellen ausgelegten Strang über; an der oberen Wand der Cyste wechseln mit diesen stark abgeplattete Zellen ab. Dieser Strang (Abb. 4, d) überschreitet die Grenzen der Kapsel des Organs, erweitert sich hier ein wenig; unter den die Lichtung sowie an der Wand bekleidenden Zellen finden sich zahlreiche Zellen vom Typus der Eosinophilen des Vorderlappens. Vorderlappen klein, abgeplattet; unter den Zellen überwiegen die Eosinophilen. Hauptzellen spärlich, Basophile fehlen ganz. Hinterlappen etwas verkleinert, o. B.

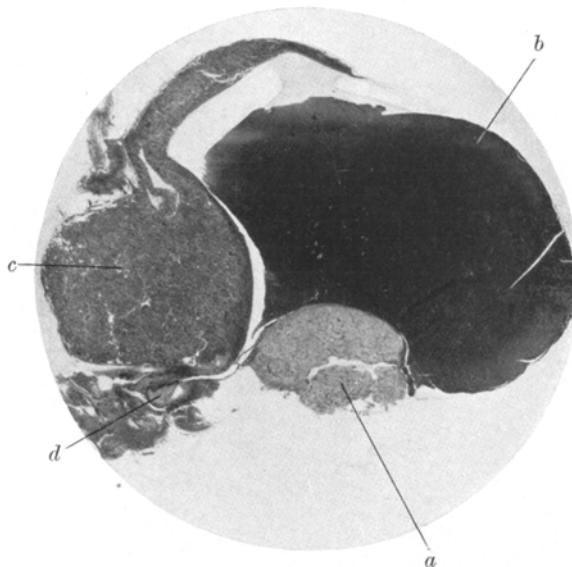


Abb. 4. Hypophyse. *a* = Neurohypophyse; *b* = Cyste; *c* = Vorderlappen; *d* = Hypophysengang.

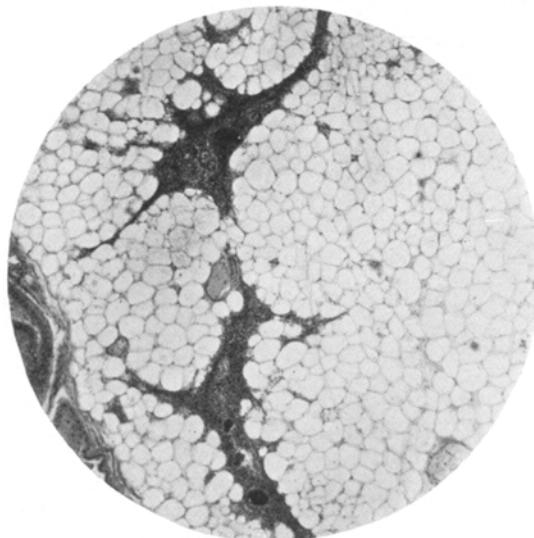


Abb. 5.

*Schildrüse:* Ungleiche GröÙe der Kolloidbläschen, es überwiegen jedoch die größeren, wie es den makrofollikulären Strumen eigen ist. Das Epithel mit reichlicher Abstoßung. An den Rändern des Organs Abschnitte der Drüse mit ungeüngiger Differenzierung. Kolloidbläschen fehlen. Stroma gewuchert, mit beträchtlicher Lipomatose. *Thymus:* Besteht fast ausschließlich aus Fettgewebe,

inmitten dessen hier und da dünne Stränge — Reste der Marks zerstreut sind (Abb. 5). Hassalsche Körperchen spärlich, klein und ähneln verkalkten unregelmäßigen Schollen, oder sehen wir körnige Trümmer aus; stellenweise in den Marksträngen metachromatische Herde (Verschleimungsherde). In dem beim Zerschneiden der Drüse austretenden schmierigen Massen verschiedene Zellen des Knochenmarks (Myelocyten, verschiedene lymphoide Formen vom Myeloblastentypus). *Zirbeldrüse*: Üblicher Bau. Jedoch wird ein Reichtum an Zellen, die in der Mitte des Organs kompakt gelagert sind, festgestellt. Im Stroma ver einzelte kleine Kalkkonkremente.

*Bauchspeicheldrüse*: Fettdurchwachsener drüsiger Bau stellenweise verwischt. Zahl der Inseln deutlich vermindert, sie sind klein und können nicht überall vom umgebenden Parenchym abgegrenzt werden.

*Eierstöcke*: Zahlreiche ungleichmäßig große und verschieden stark gefärbte Primordialfollikel. Zahlreiche Eizellen von unregelmäßiger Form, schattenförmige Eizellen usw. Bedeutende Anzahl Graafscher Follikel in verschiedenen Reifungszuständen; auffallend eine gehäufte Abstoßung der follikulären Teile auf der Höhe des Reifezustandes, ihr massenhafter Zerfall, wie auch Untergang der Eier, die ihre Kerne und ihre runde Gestalt verlieren; zahlreiche Follikel auf solche Weise zu kleinen Cysten umgewandelt, die von feinem Detrit mit Beimengung von zerfallenden Zellen (auch Eizellen) ausgefüllt sind. Überall in großer Anzahl geschlängelte fibröse oder hyaline kleine Narben (*corpora candidantia*) zerstreut.

*Sympathische Ganglien* (am Halse): Sehr ungleichmäßige Größe der Ganglienzellen und Unregelmäßigkeit ihrer Umrisse. Manche Zellgruppen wie zerschmolzen, ihre Grenzen verschwommen, manche nur als Schatten angedeutet. Nur hier und da (in einzelnen Zellen) Ansammlungen bräunlichen Pigmentes. Ganglien des *Plexus solaris* o. B.

*Gehirn*: Gewöhnliche Erweichungscyste mit resorptiver Verfettung. Die Gefäße der weichen Hirnhaut stellenweise stark sklerosiert, zum Teil völlig verödet. In den größeren Ästen Verdickung der Intima ohne Vermehrung der elastischen Fasern. Stückchen erweichter, frei im Lumen der Cyste schwimmender Hirnsubstanz, zum Teil noch mit erhaltenen Struktur; in diesen Stückchen zwischen den nekrotisierten Herden zahlreiche kleine Bezirke atrophierter Hirnsubstanz (Strangdegeneration der Fasern) Thalamus opticus rechts: Zahlreiche Bezirke von Strangdegeneration. Links o. B. mit Ausnahme frisch thrombosierter vereinzelter arterieller Zweige mit Nekrose ihrer Wandungen. *Hirnrinde* links o. B. Weiche Hirnhäute überall aufgelockert, zahlreiche große runde Zellen enthaltend. Einige kleine Arterien der Häute, sowie der Hirnsubstanz stark sklerotisch und hyalin entartet. *Kleinhirn* o. B. *Verlängertes Mark*: Strangdegeneration der Fasern in der rechten Pyramide; auch hier sklerotische und hyaline Arten. *Rückenmark* oben: Strangdegeneration in der vorderen rechten und seitlichen linken Pyramidenbahn. Deutliche Sklerose einiger kleiner Arterien in der Mitte des Rückenmarks. Im dorsalen Abschnitt ähnliche Veränderungen; lumbaler Abschnitt o. B. *Herz*: Längs den Kranzschlagadern ist das Gewebe nicht selten sklerosiert, metachromatisch, enthält hier und da kompakte Zellansammlungen aus runden und länglichen Polyblasten, stellenweise mit starker Beimengung von Leukocyten. Starke Verfettung (Lipomatose) der rechten Kammer ohne deutliche Hypertrophie seiner Fasern. Kein Fett in den Fasern. Längs dem linken Schenkel des Hisschen Bündels üppig ausgebildetes Fettgewebe, in welchem eingemauert hypertrophierte Muskelfasern verlaufen. Aorta mit stark verdickter Intima; sie erreicht bis zu  $\frac{3}{4}$  bis  $\frac{1}{4}$  der Dicke der Media und besteht aus fibrösem Bindegewebe ohne Beimengung von elastischen Fasern. Media o. B. In der Adventitia wird hier und da eine nicht sehr stark ausgebildete

Sklerose der von lockeren lymphoiden Infiltraten umgebenen Vasa vasorum vorgefunden. Große Bindegewebe, Carotis, Gekröseart. o. B. *Magen*: Lipomatose der Unterschleimhaut. *Dickdarm*: Follikuläre ulceröse Kolitis. *Leber*: Beträchtliche kleintropfige und vorwiegend peripher Läppchenverfettung. Längs der Glissionschen Kapsel zahlreiche diffuse und knötchenartige, vorwiegend lymphzellige Anhäufungen von Zellen; stellenweise deutliche Tuberkel. *Nieren*: Käsige Tuberkulose mit Durchbruch in die großen arteriellen Äste und sekundären Infarkten.

*Uterus*: Im Lumen Schleim, Epithel; Drüsen schwach ausgebildet, aber genügend tief eindringend. *Lymphknoten* (bronchiale, periaortale, peritoneale): *Produktivkäsige Tuberkulose*. Die Konturen einzelner (verkleinerter) Drüsen sind unregelmäßig, diese besitzen keine deutlichen Kapseln und gehen allmählich in das umgebende Fettbindegewebe über. *Milz*: Follikulärer Apparat schwach ausgebildet. Pulpaziehnung verwischt; starke Hyperämie, zahlreiche Blutungen. In der Pulpa beträchtliche Leukozytenbeimengung. Hier und da Tuberkel. *Haut* (vom Schamhügel, dem rechten Oberschenkel, den Striae der Bauchhaut): starke Hyperämie des gesamten subcapillären Netzes mit geringer perivasculärer Zellanhäufung. Gewebsspalten der Haut färben sich an vielen Stellen metachromatisch, die entsprechenden Hautbezirke sind aufgelockert, wie bei schleimigem Ödem. Epidermis verdünnt, die Schichten sind nicht zu erkennen; die Zellen vielfach polymorph und vakuolisiert. Alle diese Veränderungen (Myxödem, Verdünnung und atypischer Bau, insbesondere Vakuolisierung der Epidermis) am deutlichsten in der Bauchhaut an den Stellen der Striae ausgebildet. Netzwerk der elastischen Fasern hier etwas aufgelockert, aber ohne besondere Veränderungen. Haut der Achselgegend rechts: akute nekrotisierende (fibrinös-hämorragische) Dermatitis mit Phlegmonenbildung. *Apokrine Drüsen gut ausgebildet*: Ein Teil von ihnen eitrig. Auch in der Haut der Schamgegend apokrine Drüsen.

Fettgewebe übermäßig und allgemein entwickelt. Im Gebiete der Milchdrüse, deren spezifische histologische Elemente überhaupt nicht entdeckt werden konnten, besitzt das Fettgewebe einen eigentümlichen Charakter: neben ihrer Größe nach normalen Fettläppchen zahlreiche riesenhafte Läppchen (Fettcysten) (Abb. 6), die augenscheinlich durch Zusammenfließen einiger kleiner Läppchen entstanden sind, so daß das Gesamtbild an eine emphysematische Lunge erinnert. An den Stellen, wo die Fettläppchen zusammenfließen, doch auch im normalen Gewebe finden sich zahlreiche große helle schaumige Zellen mit ovalem hellen Kern. Einzelne Zellen oder Zellgruppen zeigen Riesenumfang, wobei sie die Cystenwand von innen auskleiden, so daß man den Eindruck eigenartiger Drüsenhöhlen gewinnt. Ähnliche Veränderungen des Fettgewebes, wenn auch in geringerem Maße, wurden auch in der Bauchwand, in der Achselgegend und an dem Oberschenkel festgestellt. Muskeln: Bedeutende Fettgewebsdurchwachsung, insbesondere der Muskeln der linken Extremitäten, wo außerdem noch eine Vermehrung der Kerne des Sarkolems und ein sehr ungleichmäßiger (meistens verkleinerter) Durchmesser der Fasern besteht. Deutliche Metachromasie und Ödem längs der Nervenverzweigungen, die selber (Sudan) scharfe Grenzlinien besitzen. Stellenweise in solchen Bezirken schleimigen Ödems frei schwimmende große helle, rundliche, manchmal mit Fortsätzen versehene Zellen. Zwerchfell ebenfalls mit Fett durchwachsen. Eine degenerative (staubartige) Verfettung wird ebenfalls in vielen Muskelfasern beider Extremitäten, wie auch in den lumbalen Muskeln wahrgenommen. Rippen ohne Geschwulstmetastasen. Knochenmark fetthaltig mit kleinen Inseln von Knochenmarkzellen. Spongiosa zart und dünn. Die kompakte Schicht sehr dünn und mit zahlreichen Unterbrechungen, wo sie zum Teil durch degenerierten

Knorpel, zum Teil durch Bindegewebe ersetzt ist. Stellenweise (an der Peripherie) Sklerose der Knochenmarkräume. Epiphyse-Diaphyse des Oberschenkels: Knorpelzellen in den oberflächlichen Abschnitten der Gelenkknorpels, normal in der Tiefe, an der Grenze des Knochenmarks (welches in der Epiphyse, wie auch der Diaphyse durchwegs Fettmark ist, mit nur vereinzelten myeloïden Teilen) eine massenhafte Auflösung der Knorpelzellen, Quellung ihrer Kapseln und starke Färbbarkeit der Grundsubstanz. Die nach innen sich abzweigenden Knochenbalkchen der Spongiosa sehr dünn, bestehen öfters in ihrer Hauptmasse aus Knorpelgrundsubstanz oder enthalten eine Beimischung von osteoidem Gewebe. Die Linie der epiphysären Verknöcherung äußerst unregelmäßig, größtenteils zeigen die Knorpelzellen nirgends die übliche Anordnung; an der Peripherie der Knorpelmasse eine Zone atypischen osteoiden Gewebes von ungleichmäßiger Dicke, vom

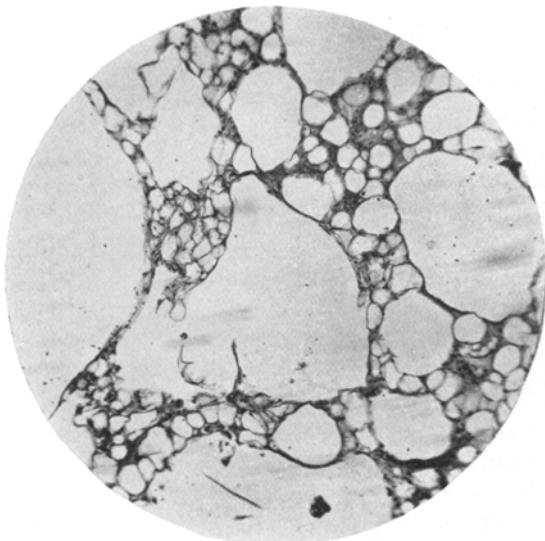


Abb. 6.

Knorpel durch eine unregelmäßige zickzackartige Linie getrennt. Die beiderseitig sich abzweigenden Knochenbalken sehr dünn und nur osteoid mit Beimengung von Knorpeln oder Knorpelinseln. Spongiosa selbst stark verdünnt.

Auf Grund der Ergebnisse der klinischen und morphologischen Untersuchung ist es nicht schwer festzustellen, daß wir es hier mit einem Fall von Hirsutismus zu tun haben. Insofern als dieser Fall die für diese Erkrankungsform klassischen Veränderungen der Nebennieren und Geschlechtsorgane vereinigt, läßt er sich seinem Wesen nach auch als „suprarenalgenitales Syndrom“ bezeichnen. Die übermäßige Haarentwicklung (wobei es sich am Damm, Schamhügel und in der Achselgegend nicht um Flaumhaare handelte) im Gesicht, am Rumpf, in der Supraclaviculargegend (was auch für einen Mann ungewöhnlich ist), an den Geschlechtsorganen, die vermehrte Schweißabsonderung, die

Furunkulose, Fettleibigkeit, die frühzeitige Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane bei starker Hypertrophie der Klitoris — all dies in Verbindung mit dem bösartigen Nebennierenstruma — bestätigt nochmals die Zweckmäßigkeit der klinischen und morphologischen Aussonderung eines besonderen Syndroms, welches bereits von 50 Verfassern beschrieben wurde. Sehen wir vorläufig von einer ganzen Reihe nebensächlicher und paralleler Anzeichen unseres Falles ab und richten wir unsere Aufmerksamkeit ausschließlich auf die Grunderscheinung, so wäre es ohne Schwierigkeit möglich, folgendes Schema der Entwicklung der Erkrankung aufzubauen. Bei einem bis zum 5. Jahre gesunden Mädchen (? s. unten) entwickelt sich eine Neubildung aus den Bestandteilen der Rinde der rechten Nebenniere; diese Neubildung metastasiert später in die Knochen und ergibt gleichzeitig eine Gruppe von Symptomen eines „sekundären“ Hermaphroditismus und Hirsutismus in ihrer klassischen Erscheinungsform. 10 Monate vor dem Tode wird die Erkrankung durch einen Gehirninsult mit Lähmung verwickelt, kurz vor dem Tode entwickelt sich das Bild einer Allgemeintuberkulose und Septicämie. Diese stellt überhaupt nicht selten eine terminale Begleiterscheinung jener Erkrankung dar. Dieses Schema wird dadurch ergänzt, daß das Mädchen wohl bis zum 5. Lebensjahr im allgemeinen für gesund gehalten wurde, jedoch auch in dieser Zeit Hinweise auf ein beschleunigtes Zeitmaß der Entwicklung des Kindes festgestellt werden konnten; so kann die Zeit der Entwicklung der statischen Funktionen, der Fähigkeit zu sitzen und zu gehen, wie auch der Zahnentwicklung im Vergleich mit den üblichen Zeitpunkten als an der oberen Grenze der Norm liegend betrachtet werden. Der Hinweis der Eltern auf eine gute und frühe Entwicklung der geistigen Fähigkeiten des Kindes erlaubt sogar diese Grenze zu überschreiten und von einigen Symptomen einer „allgemeinen“ Frühentwicklung, die der Ausbildung des Grundsymptomkomplexes des Hirsutismus vorangingen, zu sprechen. Nach ihrem mikroskopischen Bau stellt die Geschwulst der Nebenniere eine sog. Struma (malignum) dar, worauf auch der große Gehalt an Lipoiden (mit beträchtlicher Beimengung von Cholesterinestern), wie auch der Charakter der Zellen selbst, ihre strangförmige Anordnung hinweist, von den vielen Übergängen zwischen den noch erhaltenen Bestandteilen der Rinde der rechten Nebenniere und den eigentlichen Geschwulstteilen abgesehen.

Die Geschwulst lag in unserem Falle innerhalb der Leber, war aber von ihr durch eine bindegewebige Kapsel getrennt; diese wurde ebenfalls in den Resten der rechten Nebenniere, die sich in der Spalte zwischen der unteren Oberfläche des rechten Leberlappens und der Geschwulst vorhanden, festgestellt. Beachtenswert ist das Vorhandensein von fibrösen Verwachsungen im Bereich der Geschwulst und von Wucherungen

narbigen Gewebes in der Grenzzone zwischen den Nebennierenresten und der Geschwulst. In diesem Narbengewebe war die große Menge verödeter Gefäße auffallend, von denen ein Teil organisierte und verkalkte Thromben enthielt; diese Veränderungen berechtigen zur Annahme, daß die Geschwulst an dieser Stelle entstanden sei, und zweitens, daß hier augenscheinlich irgend ein Vorgang stattgefunden hat, der durch Vernarbung abgeheilt ist. Den Charakter dieses Vorganges kann man nur mutmaßen; zuerst entsteht der Gedanke, ob nicht die Geschwulst selbst bei Durchwachung der Nebennierengefäße eine Zerstörung und nachträgliche Thrombose hervorgerufen hat, um so mehr, als das Vorhandensein von Metastasen mittelbar auf eine solche Periode in der Entwicklung der Geschwulst hinweist. Andererseits kann angenommen werden, daß diese narbigen und thrombotischen Veränderungen der Entwicklung der Geschwulst vorangingen. Mit anderen Worten: Man könnte annehmen, daß bereits vor verhältnismäßig langer Zeit in der rechten Nebenniere eine Schädigung stattgefunden hat, die einen Teil der Substanz des Organs zerstört hatte, und daß nur nachher zu den organisationsregenerativen Vorgängen die Gewächsbildung hinzukam, wodurch das typische Krankheitssyndrom entstand. Keine von diesen beiden Vermutungen kann abgelehnt werden, obgleich die zweite uns wahrscheinlicher erscheint. Für die Lösung der Frage nach dem Zustande der Nebennieren vor der Entwicklung der Geschwulst, sind augenscheinlich auch folgende Umstände von großer Bedeutung: erstens befinden sich die Reste der rechten Nebenniere, und auch der linken im Zustande einer offenkundigen Entwicklungshemmung und einer Atypie der Entwicklung ihrer einzelnen Schichten; in beiden Nebennieren zeigen diese Störungen das gleiche mikroskopische Bild; zweitens konnte die Marksubstanz rechts überhaupt nicht entdeckt werden, während links nur geringe Spuren von ihr vorhanden waren, so daß das ganze linke Organ einerseits an den fetalen Typus der Nebenniere erinnerte, andererseits dem Bilde, welches bei Anencephalie und Hydrocephalie und anderen schweren und frühen (meistens angeborenen) Anomalien des zentralen Nervensystems entsteht, ähnlich war. Vom klinischen und anatomischen Standpunkte aus unterlag es keinem Zweifel, daß bei unserer Kranken ein geringer Hydrocephalus bestand. Es entsteht nur die Frage, ob der Hydrocephalus angeboren war oder im frühen Alter sich entwickelte, ob er sich vor der Gehirnschädigung (im 6. Lebensjahr) oder später im Zusammenhang mit dieser entwickelte. Mit Bestimmtheit kann die Natur des Hydrocephalus kaum festgestellt werden. Doch liegen mehr Gründe dafür vor, daß der Hydrocephalus eine Komplikation des Infarkts darstellt, der auch zu einer starken Sklerose der Hirnhäute und zu einer beträchtlichen Infiltration derselben mit Polyblasten geführt hatte. Eine gewisse Pleocytose in der Cerebrospinalflüssigkeit spricht

ebenfalls dafür<sup>1</sup>. Schwieriger ist es, mit dem Hydrocephalus die an verschiedensten Stellen des zentralen Nervensystems, darunter auch im verlängerten Mark und Rückenmark angetroffenen Erscheinungen der Sklerose und Hyalinose der Arteriolen der Hirnsubstanz in Zusammenhang zu bringen. Ferner fragt es sich, ob die bei der Patientin so stark ausgebildete Atrophie der linken Extremitäten (mit starker Hypertrichose derselben) nur durch den 10 Monate alten Gehirninsult erklärt werden. Schließlich kann man die Behauptung der Mutter, laut welcher schon gleich nach der Geburt die linken Extremitäten des Mädchens „scheinbar“ etwas dünner als die rechten erschienen, wohl kaum gänzlich außer Acht lassen.

Somit kommen wir auf Grund der Zusammenstellung der klinischen und anatomischen Angaben über den Zustand der Nebennieren vor dem Zeitpunkt der Entwicklung der Geschwulst in einer von ihnen und des Zustandes des zentralen Nervensystems vor der eigentümlichen Erkrankung an Hirsutismus zu der sehr wahrscheinlichen Annahme, daß unsere Kranke bereits in ihrer frühesten Kindheit mit einigen Anomalien im Sinne einer gehemmten oder abnormen Entwicklung beider Nebennieren behaftet war, und daß diese Anomalien ihrerseits sich mit manchen Veränderungen im zentralen Nervensystem verbanden. Es ist von Interesse hier zu bemerken, daß die Unterentwicklung und abnorme Entwicklung der Nebennieren (oder einer von ihnen) wie auch das Fehlen ihrer Marksubstanz beim Hirsutismus überhaupt keine Seltenheit darstellen (*Schmidt, Mathias, P. Fraenkel, Benda*). In welchem Maße dieser Zusammenhang mit Notwendigkeit durch die Veränderungen im Zentralnervensystem bedingt wird, darüber müssen weitere Untersuchungen Aufschluß geben. Unser Fall scheint für diese Möglichkeit zu sprechen.

Im Schrifttum begegnen wir zahlreichen Versuchen, den Symptomkomplex des Hirsutismus zu erklären. Da bei unserer Kranken vor allem das Symptom des Hermaphroditismus, wie auch die Veränderungen der Nebennieren und der Eierstöcke auffallend sind und die Entwicklung des gesamten klinischen Bildes (bei Kindern) auf dem Boden von Frühreife vor sich geht, war der Gedanke früherer Forscher (*A. Cohn*) verständlich, daß primäre Anomalien in den Anlagen der Keimdrüsen die Möglichkeit einer Entwicklung von Teilen des entgegengesetzten Ge-

<sup>1</sup> Der Frage über den Hydrocephalus bei Hirsutismus muß eine gewisse Bedeutung beigemessen werden, da in einigen Fällen diese Kombination festgestellt wurde (*Cooke, Thilesius*). In einer Reihe von Makrogenitosomiefällen (*Wetzlar, Bourneville und Noir, Korssakoff*) wurde diese Kombination vorgefunden, wobei in diesen Fällen der Hydrocephalus als der einzige wesentliche Befund erschien, da von seiten der innersekretorischen Drüsen nichts Besonderes festgestellt werden konnte. Einer von uns (*Davydowskie*) hat neuerlich einen Fall (♀, 2 Jahre alt) eines Kleinhirngewächses mit starkem Hydrocephalus seziert und dabei eine Hypertrichosis und bedeutende Fettsucht festgestellt.

schlechts, und dadurch die weitere Entwicklung der Geschlechtsmerkmale im Sinne der Doppelgeschlechtlichkeit nach sich ziehen. Jetzt muß diese Annahme verworfen werden, und zwar schon deshalb, weil selbst das Vorhandensein von zweierlei Geschlechtszellen noch keineswegs eine äußere Doppelgeschlechtlichkeit bedingt und weil die Entwicklung (Morphogenese) dieser oder jener Formen oder die Abweichung von der Norm von den hormonalen Geschlechtsfaktoren unabhängig sein kann. Ferner muß von den Symptomen des Hermaphroditismus überhaupt bemerkt werden, daß der Komplex dieser Erscheinungen beim Hirsutismus in sehr breiten Grenzen schwankt; einerseits (vorwiegend bei Neugeborenen oder im frühen Kindesalter) finden wir Bilder eines falschen weiblichen Hermaphroditismus bis zur Pseudarthenie (*Benda*), wobei das Anzeichen des Hirsutismus sich entweder gleichzeitig mit dem Hermaphroditismus entwickelt oder zu diesem nur nachher, zuweilen viele Jahre später, hinzukommt. In der Mehrzahl der Hirsutismusfälle sehen wir die Anzeichen eines sog. sekundären Hermaphroditismus, wo bei einer Frau oder einem Mädchen, die bisher normale äußere Geschlechtsorgane besaß, eine frühzeitige fortschreitende übermäßige Entwicklung der letzteren, insbesondere der Klitoris, beginnt; in diesen Fällen entsteht von seiten des Geschlechtsapparats nichts grundsätzlich Neues, deshalb ist es falsch, diese Fälle (und sie bilden die Mehrzahl) als Hermaphroditismus zu betrachten, wie es auch falsch ist, die Entstehung dieser Fälle durch Einwirkung zweifelhafter Hormone des entgegengesetzten Geschlechts zu erklären. Kann man denn überhaupt behaupten, daß die zunehmende Vergrößerung der Klitoris, die Hypertrichose mit entgegengesetzt geschlechtlichem Typus der Behaarung und der „Virilismus“ unbedingt Merkmale des anderen Geschlechts — des männlichen — sind, als Ergebnis der Einwirkung bisher latenter Hormone dieses Geschlechts, und kann denn gelehnt werden, daß diese Erscheinungen einfach Symptome des Ausfalls der weiblichen Hormone darstellen können, wie es z. B. im bescheideneren Grade in der klimakterischen Periode beobachtet wird, und wie es anschaulich in den Versuchen von *M. M. Szwadowski* an Vögeln hervortrat, wo die kastrierten Individuen beider Geschlechter schließlich ihren äußerlichen Merkmalen nach den männlichen Individuen ähnlich wurden, zum Teil sogar fortschreitende Veränderungen aufwiesen (Bildung von Sporen bei kastrierten Hühnern, prächtiges Enterichgewand bei kastrierten Enten usw.)? Von diesem Standpunkte aus kann man mit *Pagnier* die Erscheinungen des „Virilismus“ als Äußerung des Ausfalls der Funktion der Eierstöcke, als ein Zeichen der Geschlechtslosigkeit und nicht der Doppelgeschlechtlichkeit im oben angeführten Sinne betrachten. Was den Typus der Behaarung bei Hirsutismus anbetrifft, so ist es ebenfalls nicht ohne weiteres klar, in welchem Maße diese Be-

haarung als doppelgeschlechtlich anzusehen ist; entstand doch reichliche Haarentwicklung in den in der Literatur beschriebenen Hirsutismusfällen, wie auch in unserem Fall nicht nur dort, wo sie gewöhnlich bei Männern vorhanden ist, sondern auch da, wo bei den behaartesten Männern keine Haare vorhanden sind, z. B. über und unter den Schlüsselbeinen. Solch eine Behaarung könnte wohl auch als atavistische Abweichung angesehen werden.

Ob wir es nun mit einer Verbindung von Hirsutismus mit klassischem Pseudohermaphroditismus oder mit einem Fall von sog. „sekundärem Hermaphroditismus“ und Virilismus zu tun haben, in keinem Falle lassen sich die Erscheinungen aus der Einwirkung der speziellen Hormone des anderen Geschlechts erklären, sondern es muß eine andere Lösung der morphogenetischen Frage gesucht werden. Vielleicht könnten die Symptome des Hirsutismus oder ein Teil von ihnen mit Veränderungen in den Geschlechtsdrüsen in Zusammenhang gebracht werden, nicht aber im erwähnten Sinne der Einwirkung der in ihnen vorhandenen andersgeschlechtlichen Bestandteile („Maskulinisine“), sondern im Sinne einer pathologischen Funktion derselben z. B. unnormaler (qualitativ und quantitativ) Reifung der Eizellen, unnormaler Entwicklung und Rückbildung der Graafschen Follikel usw. Einerseits gibt es Tatsachen, die zugunsten einer solchen Annahme sprechen, z. B. die massenhafte Entstehung von Follikeln im reifen und unreifen Zustande mit ebenso reicher Degeneration und mit Untergang der Eier (siehe die mikroskopische Beschreibung des Falles); im Schrifttum sind vereinzelte Fälle von die Entwicklung des Hirsutismus begleitendem Menstruationseintritt bei Kindern oder umgekehrt vom Aufhören der Menstruationen bei erwachsenen Frauen beschrieben worden. Hierher muß zuletzt auch derjenige teilweise physiologische Hirsutismus (gewisse Fettsucht und heterosexuelle Behaarung) zugerechnet werden, welcher bei Frauen in der Klimax oder nach Kastration sich entwickelt. Diese Fragestellung beträgt jedoch der Klärung der Verhältnisse sehr wenig vielleicht mit Ausnahme einzelner Hirsutismusfälle, die mit Geschwülsten der Eierstöcke (ohne Ergriffensein der Nebennieren) verliefen. Diejenigen Veränderungen der Ovarien, die gewöhnlich bei Hirsutismus stattfinden (massenhafte Reifung der Eier mit massenhaftem Untergang derselben auf der Höhe der Reifung), sind eigentlich wenig typisch, ihre Erklärung liegt nämlich in dieser Richtung, daß sie in viel größerem Maße durch die Veränderungen in anderen Systemen des Organismus bedingt sind, als für die letzteren Veränderungen als Ursache wirken. Augenscheinlich ist der hier am klarsten festgestellte Zusammenhang, die Abhängigkeit von den Nebennieren, deren Rinde entstehungsgeschichtlich, morphologisch und funktionell zweifellos in enger Beziehung zu den Geschlechtsdrüsen und speziell den Ovarien steht (*Kolmer, Falta, Leupold, Novak u. a.*).

Als die Aufmerksamkeit auf dies äußerst häufige Zusammentreffen des Hirsutismus (wie auch einiger Fälle der Makrogenitomie und einfach des Hermaphroditismus) mit neo- oder hyperplastischen Vorgängen von seiten der Nebennieren — daher die Bezeichnung „genital-suprarenales Syndrom“ — gerichtet wurde, entstand die natürliche Schlußfolgerung vom direkten Zusammenhang dieser Prozesse mit dem grundlegenden Symptomkomplex des Hirsutismus und besonders mit dem Symptom des Hermaphroditismus. Wir sehen von der Anführung der diesbezüglichen Polemik (*Schmidt-Mathias*) ab und bestätigen nur, daß auch hier das Vorhandensein direkter morphogenetischer Zusammenhänge sehr zweifelhaft ist. Erstens kann im Bilde des Hirsutismus (freilich nur in seltenen Fällen) die Nebennierenerkrankung gänzlich fehlen; es gibt Fälle von Hirsutismus mit normalen Nebennieren (*Parhon, Baliff* und *Gaveman, Maranon*), zweitens können typische Veränderungen der Nebenniere ohne Hirsutismus vorkommen. Endlich sind Fälle von Frühreife mit gleich- und andersgeschlechtlichen Erscheinungen ohne irgendwelche Störungen von seiten der innersekretorischen Drüsen oder mit Befunden, wir frühzeitige Rückbildung des Thymus, Eosinophilie des vorderen Hypophysenlappens usw. beschrieben worden. Durch diese Tatsachen veranlaßt, stellt *Schmidt* im Gegensatz zu *Mathias* überhaupt keine Abhängigkeitsverhältnisse zwischen den Nebennieren und der Morphogenese auf, sondern nimmt eine primäre Gleichstellung beider Vorgänge auf der Unterlage der allgemeinen Veranlagung zu Mißbildungen und fehlerhafter Entwicklung im Bereiche der Nebennieren und der Geschlechtsorgane an; er schließt sich somit dem Grundgedanken von *Pick* an, der Hermaphroditismus als eine allgemeine Mißbildung darstellte. Auf diesem Standpunkte in der Frage nach der Bedeutung der Veränderungen der Nebennieren für die Morphogenese stehend (im allgemeinen kann man sich mit diesem Standpunkte einverstanden erklären) wirft *Schmidt* die besondere Frage nach der Rolle der Nebennierenrinde in der Entstehung der Frühreife auf. Er glaubt, daß die Pubertas praecox beim Hirsutismus von dem Vorgang in den Nebennieren abhängt. Eine solche Zergliederung der Symptome des Hirsutismus in von den Nebennieren abhängige und unabhängige scheint uns etwas künstlich. Vor allem kann sich die Frühreife mit einer Nebennierenerkrankung verbinden (diese Tatsache steht für die meisten Hirsutismusfälle wie auch für eine Reihe von Makrogenitosomiefällen fest), die Frühreife kann aber auch von diesem Leiden unabhängig sein, wie bereits oben erwähnt wurde oder insbesondere bei Knaben, z. B. mit Geschwülsten der Epiphyse, des Hodens zusammen auftreten oder auch von keinerlei Veränderungen in den innersekretorischen Drüsen begleitet sein. Wenn wir folglich die Pubertas praecox mit den Nebennieren in Zusammenhang bringen wollen, so darf dabei nicht außer acht gelassen werden,

daß zwischen beiden Erscheinungen Verbindungsglieder angenommen werden müssen, die uns meistens noch nicht bekannt sind. Ferner scheint uns die Ausscheidung des Symptoms der Frühreife aus dem Gesamtsyndrom des Hirsutismus oder der Makrogenitosomie ebenfalls als künstlich und den Tatsachen nicht entsprechend; das Bild der Frühreife entwickelt sich beim Hirsutismus nicht nach der Art der normalen Entwicklung, nur im Sinne einer Beschleunigung des Entwicklungszeitraumes, sondern wir sehen gleichzeitig eine abweichende Entwicklung im Sinne einer (tatsächlichen oder scheinbaren) Neigung zur Andersgeschlechtlichkeit; mit anderen Worten: das morphogenetische Problem des Hirsutismus ist vom Problem der Frühreife untrennbar; beide Probleme haben einen gemeinsamen Ursprung, gemeinsame Voraussetzungen. Dafür sprechen schließlich auch die Fälle gelungener operativer Eingriffe (*Collet, Mauclair, Gordon, Holmer, Askanazy*), wo nach Entfernung der Nebennierengeschwulst nicht nur die Erscheinungen der Frühreife, sondern auch die Erscheinungen des Hirsutismus als solche völlig verschwanden. Die gelungenen Operationen, die den Zusammenhang der Erscheinung der Frühreife mit den sonstigen Symptomen des Hirsutismus beweisen, sprechen gleichzeitig dafür, daß im Hirsutismusproblem den Nebennieren die wichtigste Stelle zukommt. Ob *Mathias*, welcher zwischen der Nebennierenerkrankung und dem Hirsutismus ein Abhängigkeitsverhältnis annimmt, oder *Schmidt*, welcher nur von einer Gleichstellung der Erscheinungen spricht, recht hat, muß die Zukunft lehren; vorläufig kann nur folgendes als allgemein gültig angenommen werden: 1. beim Hirsutismus kommt den hyper- und neoplastischen Vorgängen in den Nebennieren die wichtigste Rolle zu; 2. das ganze Problem des Hirsutismus (und der Frühreife) wird durch die Feststellung dieser Rolle der Nebennieren nicht gelöst, sondern es müssen noch andere auslösende Einflüsse von seiten der sonstigen innersekretorischen Drüsen, aber auch außerhalb derselben, vielleicht im Nervensystem, im allgemeinen Status des Organismus usw. gesucht werden. Die nicht seltenen Fälle der Entwicklung des Hirsutismus bei erwachsenen hermaphroditischen Frauen, d. h. bei Anwesenheit einer angeborenen Mißbildung, wie auch die Fälle von Hirsutismus, die mehrere Mitglieder derselben Familie betreffen, sprechen mit Bestimmtheit dafür, daß im Problem des Hirsutismus auch den Fragen der Konstitution und der Vererbung eine gewisse Bedeutung beizumessen ist.

Das Hauptbild des Hirsutismus bei unserer Patientin war in so starkem Grade mit verschiedenen hinzugekommenen (zufälligen?) Erscheinungen verbunden, daß der Fall letzten Endes als vereinzelt dastehend angesehen werden muß. Erstens fällt der Hirnanhang auf; seine Hauptmasse war von einer Kolloidezyste eingenommen, welcher das Gewebe beider Lappen halbmondförmig anlag; morphologisch wurden von

seiten des vorderen wie auch des hinteren Lappens keine besonderen Veränderungen festgestellt, mit Ausnahme einer gewissen allgemeinen Atrophie, die augenscheinlich durch den Druck der Cyste entstanden war. Diese stellte keineswegs eine gewöhnliche Cyste der intermediären Zone dar, sondern muß vielmehr als ein stark ausgedehntes Ende der Rathkeschen Tasche betrachtet werden, wofür das Vorhandensein eines schmalen nicht zusammengefallenen Kanals spricht, welcher aus dieser Cyste über die Grenzen der Hypophysenkapsel hinausreicht und von typischem Epithel ausgekleidet ist. Unter den diesen Gang und die Cyste auskleidenden Zellen findet sich eine große Zahl eosinophilier Zellen, die für den vorderen Lappen charakteristisch sind; mit anderen Worten — wir haben hier eine verspätete und zudem unnormale Ausbildung zum Teil des Vorderlappens, vorwiegend aber der intermediären Zone, die eigentlich unentwickelt geblieben ist.

Dieser Befund ist auch für die Frage (s. oben) nach dem Zustand unserer Patientin vor der Entwicklung des Hirsutismussyndroms von großer Bedeutung. Es ist schwer zu sagen, in welchem Maße die Veränderungen der Hypophyse zur Entstehung des Hirsutismus beigebracht haben; einige Tatsachen scheinen zugunsten dieser Annahme zu sprechen: so zeigten die Versuche von Aschner, daß der Ausfall der Hypophysenfunktion eine Verdickung der Nebennierenrinde und verwascene Grenzen ihrer Schichten hervorruft. Somit kann nicht geleugnet werden, daß die Veränderung der Hypophyse bei unserer Patientin eine gewisse Rolle, wenn auch nicht in der Entwicklung selbst, so wenigstens in der Vorbereitung des Syndroms des Hirsutismus, gespielt hatten. Jedenfalls tritt in der Krankengeschichte unserer Patientin die Hypophysenerkrankung sehr klar hervor. So ist die Fettsucht im allgemeinen dem Hirsutismus eigen, sie fehlt nur in seltenen Fällen; doch muß die Art der Fettsucht, wie sie bei unserer Kranken beobachtet wurde, sowohl in bezug auf die Lokalisation, als auch auf den Zustand des Fettgewebes selbst als eigenartig angesehen werden. Sie erinnerte vor allem an die Fettsucht bei Dystrophia adiposogenitalis — fettes, rundes Gesicht, überwiegender Fettablagerung am Brustkorbe wie auch am mit typischen bläulichen Streifen bedeckten Bauch. Nebenbei sei erwähnt, daß die Dystrophia adiposogenitalis auch früher, bei den typischen Formen des Hirsutismus und auch bei Fällen von Makrogenitosomie (*Neurath, Cushing, Hochenegg u. a.*) beobachtet wurde. Mit anderen Worten — in der Regel verbindet sich der Hirsutismus entweder einfach mit Fettsucht oder diese besitzt eine gewisse Eigenart, die den Hirsutismus mehr oder weniger dem Fröhlichschen Symptomenkomplex nähert. In unserem Falle kann von dem Hinzukommen einer typischen Dystrophia adiposogenitalis kaum die Rede sein, weil für diese weder die Neigung zum Schwitzen, noch die Glykosurie, eher im Gegenteil

Trockenheit der Haut und bedeutende Kohlehydratotoleranz kennzeichnend sind.

Neben den quantitativen sind von uns auch qualitative Veränderungen des Fettgewebes in Form von Abweichungen in seinem Bau, z. B. Zusammenfließen von Gruppen von Fettzellen zu kleinen Höhlen, Cysten, Wucherung von Polyblasten, hie und da von Riesenzellen — mit einem Worte — Veränderungen, die von tiefgreifenden Ernährungsstörungen des Fettgewebes zeugen, festgestellt worden. Möglicherweise gehören diese Veränderungen des Bindegewebes zu den sonstigen der Dystrophia adiposogenitalis eigenen Veränderungen, vielleicht sind sie durch beträchtliche Kreislauftörungen bedingt, welche ihrerseits mit den Veränderungen im Zentralnervensystem (s. unten) in Zusammenhang stehen können, endlich sind vielleicht diese Veränderungen in eine Reihe mit den Veränderungen sonstiger Art des Bindegewebes zu stellen, welche alle der Funktionsstörung der Schilddrüse unterzuordnen sind. Tatsächlich fanden sich im faserigen Bindegewebe (Haut, Muskeln, Schleimhäute, lymphadenoider Apparat, z. B. Mandeln) überall Veränderungen vom Typus diffuser Sklerosen, wodurch der Eindruck einer allgemeinen Sklerodermie entstand, andererseits — und das soll besonders hervorgehoben werden — fielen (insbesondere in den Gewebspalten der Haut und längs der Nervenbündel in der Skelettmuskulatur) Ansammlungen einer metachromatisch färbbaren Substanz auf, die den Geweben einen deutlichen myxödematischen Anschein gab. Zwar besaßen die Veränderungen der Schilddrüse im histologischen Bilde keineswegs den für Athyreose typischen Charakter, doch konnten Veränderungen in Form von Sklerose und Lipomatose des Organs mit diffuser mikrofollikulärer Umwandlung des Grundparenchyms und bedeutenden Epithelabstoßungsvorgängen festgestellt werden.

Besonders beachtenswert ist der Umstand, daß in der Schilddrüse in derselben Weise wie in den Nebennieren und der Hypophyse Anzeichen einer partiellen Entwicklungshemmung gefunden wurden, die sich in der Entstehung von soliden Epithelsträngen und Nestern ohne Lumen und Kolloid äußerte, wie es in der Norm bei Neugeborenen der Fall ist.

Hier seien auch die Veränderungen von seiten des Skeletts bei unserer Patientin erwähnt, die sich erstens in den dem Hirsutismus eigenen Besonderheiten äußerten, und zwar frühzeitiger Entstehung der Verknöcherungskerne, z. B. in den Handwurzelknochen und weit fortgeschrittener Verknöcherung und Wachstum der Knochen; zweitens bestanden sie darin, daß die Vorgänge der Ausbildung der kompakten und spongiösen Substanz (Rippen, Epiphysen) anormal verliefen: die kompakte Rippensubstanz, die auch sonst dünn ist, zeigte weite Durchbrüche, die von faserigem Bindegewebe ausgefüllt waren, in der Epiphyse

fehlten die Knorpelsäulen gänzlich, die Knorpelzellen waren unregelmäßig aufeinandergelagert, befanden sich zum Teil im Zustande des Zerfalls — und bildeten Trümmerhaufen; das Knochengewebe bildete nur rudimentäre Balken, die keine scharf abgegrenzten Umrisse zeigten und untereinander wenig verbunden waren. Wir hatten somit eine tiefgreifende Störung der Vorgänge der Knochenbildung, insbesondere von Seiten der Epiphysen, vor uns; diesem Umstand kommt bei gleichzeitiger Anwesenheit einer Neigung zu Myxödem, von Fettsucht und Sklerosen, eine besondere Bedeutung für die Beurteilung der Veränderungen der Schilddrüse zu: es ist bekannt, daß die Entwicklung des Myxödems in der Periode des Wachstums eine Hemmung des letzteren im ganzen Skelett mit Ausnahme der Schädelknochen hervorruft, was zu einem Kontrast zwischen dem großen Kopfumfang und dem Nanismus des ganzen Körpers führt und sich bei unserer Patientin speziell im Einsinken der Nasenwurzel äußert.

Nebenbei bemerken wir, daß es im Schrifttum Hinweise auf eine Verbindung des Hirsutismus mit Athyreose gibt (Kretinismus, Fälle von *Bendlee, Kende*); es wird auch im Gegensatz zu diesen Fällen von einer Kombination mit Exophthalmus und Tachykardie berichtet (*Claude und Baudouin*); ferner sind auch vereinzelte Fälle von Kombination des Hirsutismus mit Chondrodystrophie beschrieben worden (*Mathias*).

Der Thymus unserer Patientin befand sich im Zustande äußerster Atrophie, was mit der Tatsache der, wenn auch frühzeitigen, Erreichung des Reifezustandes übereinstimmt. Jedenfalls überschritten die Veränderungen des Thymus die Grenzen der üblichen physiologischen Rückbildung; es bestand eine stark ausgebildete Atrophie der Drüse mit sehr wenigen Hassalschen Körperchen, die zudem noch zu formlosen basophilen Schollen umgewandelt waren, Veränderungen, welche auch in den späteren Zeiten der Altersrückbildung des Organismus nicht häufig angetroffen werden. Die Thymusatrophie stellt eine beim Hirsutismus gewöhnliche Erscheinung, und in einzelnen Fällen den einzigen Obduktionsbefund von Seiten der innersekretorischen Drüsen dar.

Die Parathyreoidee konnten an den Stellen ihrer üblichen Lokalisation nicht entdeckt werden; wir glauben jedoch nicht, daß sie ganz fehlten oder unterentwickelt waren (was selbstverständlich a priori auch nicht abgelehnt werden kann); möglicherweise waren sie lipomatös entartet oder atrophisch und konnten bei der Obduktion nicht gefunden werden. In der Literatur ist die Frage nach dem Zustande des Parathyreoidapparats bei Hirsutismus nicht erörtert.

Der Zustand der Zirbeldrüse entsprach im allgemeinen dem Alter unserer Patientin.

Von Seiten der Bauchspeicheldrüse fiel die ausgesprochene Fettssucht des Gerüsts und die Atrophie des Parenchyms auf, wobei die

Atrophie sowohl den inkretorischen, als auch den exkretorischen Teil betraf; es konnte außerdem noch eine gewisse Atypie im Bau des gesamten Parenchyms, eine schwache Differenzierung der Inseln und geringe Anzahl derselben festgestellt werden.

Diese Erscheinung entspricht aber der Geschlechtsreifungszeit. Die Bedeutung aller dieser Veränderungen für die Erscheinung des Zuckersharnes ist nicht zu leugnen, andererseits können auch anderwärts, z. B. in den beträchtlichen Veränderungen der Hypophyse, genügende Erklärungen für dieses Symptom gefunden werden. Es darf auch nicht außer acht gelassen werden, daß schon der Virilismus allein eine starke Herabsetzung der Zuckertoleranz herbeiführt. (Diabète des femmes à barbe.)

Zusammenfassend kommen wir auf Grund des oben beschriebenen Zustandes der innersekretorischen Drüsen vor allem zur Folgerung, daß der gesamte endokrine Apparat ein Bild mehr oder minder schwerer morphologischer Veränderungen darstellt. Diese Veränderungen können in 2 Gruppen eingeteilt werden. Einerseits stellten wir eine Reihe von *Entwicklungsanomalien* fest, d. h. von Veränderungen, die gleichsam die Einleitung zum Grundleiden, d. i. zum Hirsutismus, darstellen. Unter- und abnorme Entwicklung der Nebennieren, Hypophyse, Schild- und Thymusdrüse. Möglicherweise waren diese Entwicklungsstörungen von Anfang an (in Einklang mit den oben angeführten Erwägungen) mit einigen Veränderungen des Zentralnervensystems verbunden. Die zweite Gruppe neuroendokriner Veränderungen steht in unmittelbarer Beziehung zum Syndrom des Hirsutismus; an ihrer Spitze steht der Neubildungsvorgang in den Nebennieren; im Zusammenhang mit diesem Vorgang entstanden möglicherweise auf dem Wege der Unterordnung noch tiefere Störungen der Funktion der Eierstöcke, der Hypophyse, des Thymus usw., die schließlich diejenige Gesamtheit der pathologischen Vorgänge im Wachstum und in der Entwicklung hervorriefen, welche als Hirsutismus bezeichnet wird. Sehr verständlich ist auch die Annahme, daß die Kompliziertheit und Mannigfaltigkeit der beobachteten Hirsutismusfälle (außer der hier angeführten sind auch Verbindungen mit Chondrodystrophie, Akromegalie beschrieben worden) in der Verschiedenheit der Veränderungen einzelner Abschnitte des Nerven- und endokrinen Systems ihre Erklärung finden können. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit die von uns vorgeschlagene Einteilung dieser Veränderungen in primär-dysplastische, die die Gesamtheit der Vorgänge mangelhafter und abnormer Entwicklung des neuroendokrinen Apparats darstellen, und in sekundär effektive, die das eigentliche Syndrom des Hirsutismus bilden und sich in diesen oder jenen hyper- und neoplastischen Vorgängen in den Nebennieren, seltener in der Epiphyse und den Geschlechtsdrüsen, äußern, richtig ist.

Verweilen wir noch bei den Veränderungen des Gehirns und des kardiovaskulären Systems. Bereits in der Periode der Entwicklung des Hirsutismussyndroms, 10 Monate vor dem Tode, entwickelte sich bei unserer Kranken das Bild einer akuten, fieberhaften Erkrankung, die sich mit einem Schlaganfall verband; dieser führte zu der nachfolgenden Unbeweglichkeit der Patientin, insbesondere ihrer linken Gliedmaßen, mit Atrophie der letzteren. Oben sind einige Bedenken angeführt, in welchem Maße diese Atrophie völlig auf diesen Insult bezogen werden kann. Merkwürdigerweise verstärkten sich einige Symptome der Erkrankung, wie die Rötung des Gesichts und des Körpers seit dieser akuten Erkrankung beträchtlich. Das spricht für eine unmittelbare oder mittelbare Einwirkung der Veränderungen im Zentralnervensystem auf das Auftreten einiger Krankheitsscheinungen. Der Mechanismus dieses Einflusses selber ist nicht ganz klar, aber auf Grund der capillaroskopischen Befunde, die starke Störungen des peripheren Blutumlaufs ergaben (Erweiterung der Gefäße, Verlangsamung des Blutstroms), muß angenommen werden, daß diesen vasoparalytischen Erythemen Veränderungen im Nervensystem zugrundelagen; da diese Hauterscheinungen auch vor dem Schlaganfall bestanden, ist anzunehmen, daß auch in diesem präapoplektischen Zeitabschnitt das Nervensystem, und zwar irgendwelche vegetativen Zentren von maßgebender Bedeutung für die erwähnten Erscheinungen waren<sup>1</sup>.

Welches waren nun die Ursachen des Insults? Eine Metastase der Geschwulst ist wohl ausgeschlossen<sup>2</sup>. Klinisch verlief der Schlaganfall unter dem Bilde einer Encephalitis; selbstverständlich liegt kein Grund vor, diese Diagnose zu verwerfen. Die Veränderungen von seiten der Blut- und Lymphgefäße wie auch der weichen Hirnhäute paßten vollständig in den Rahmen der der Apoplexie nachfolgenden Veränderungen, unabhängig von den Umständen ihrer Entwicklung, während die disseminierte Sklerose der kleinen Arterien, die fast überall festgestellt wurde, wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit dieser Komplikation stand. Es wäre noch die Annahme möglich, daß die Apoplexie von der Hypertonie (als deren morphologischer Ausdruck die Hypertrophie des Herzens und der Aorta betrachtet werden kann), abhing; insbesondere auffallend durch ihre Dicke war die Intima der Aorta, die bis  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  der Dicke der Aortenwand ausmachte, d. h. die sog. physiologische Hyperplasie der Erwachsenen bedeutend übertraf. Den verhältnismäßig hohen Blut-

<sup>1</sup> Die Abhängigkeit einiger Hautleiden, darunter auch solcher erythematöser Art von Veränderungen im Zentralnervensystem wie z. B. bei multipler Sklerose, scheint keinem Zweifel zu unterliegen (*Kreibich u. a.*).

<sup>2</sup> In vereinzelten Hirsutismusfällen (*Rössle*) sind Metastasen im Gehirn vermutet worden. Im Falle von *Cooke* wurde bei einem 7jährigen Mädchen neben Hydrocephalus Gehirnerweichung festgestellt.

druck bei hypertrophiertem Herz und Aorta und bei Sklerose und Hyalinose der kleinen Hirnarterien möchten wir als wichtige Momente bei der Entstehung der Apoplexie bei unserer Patientin betrachten. Endlich ist es möglich, daß bei der Entstehung der schweren Störungen des Blutumlaufs im Gehirn die Erythrämie und die starke Hyperämie der Gefäße, die in der Haut stattfand, wo capillaroskopisch auch eine Neigung zu Extravasaten festgestellt wurde, nicht die letzte Rolle spielten. Uns erscheint es am wahrscheinlichsten, daß die Erklärung der Hypertonie in unserem Fall in der Reizung der entsprechenden Zentren des vegetativen Nervensystems zu suchen sei. Sie stellt somit ein ebensolches Symptom dieser Reizung dar, wie die Glykosurie, die ausgedehnten teleangiekatischen Erweiterungen der Hautgefäß, die starke Schweißabsonderung, die Erythrämie usw. Zweifellos war die Hypertonie bei unserer Kranken noch vor dem Insult vorhanden, da solche Grade der Hypertrophie des Herzens und der Aorta, wie sie bei unserer Patientin festgestellt wurden, kaum in den Rahmen eines zehnmonatlichen (Zeitraum zwischen dem Insult und dem Tode der Patientin) Zustandes hineinpassen, andererseits gibt es vereinzelte Beobachtungen von Hypertrophie des Herzens bei Hirsutismus (*Mathias*) ohne Apoplexie, aber auch ohne Angaben über den Blutdruck.

Es entsteht noch die Frage, ob man die Hypertrophie des Herzens und der Aorta sich nicht als Beschleunigung des physiologischen Entwicklungsprozesses vorstellen, d. h. mit dem Gesamtbilde der frühzeitigen Reifung in Zusammenhang bringen kann. Diese Annahme muß schon deshalb wegfallen, weil der Grad der Hypertrophie und die Höhe des Blutdruckes die normalen Größen sogar im Vergleiche mit einem mit Körperarbeit beschäftigten Erwachsenen übertrifft. Ferner muß noch auf die Nichtübereinstimmung zwischen den beträchtlichen Veränderungen in der Aorta und der Unversehrtheit der großen Arterien im allgemeinen hingewiesen werden, welcher Umstand bei der Erweiterung der Aorta und den sklerotischen Veränderungen der Vasa vasorum, bei Infiltraten in der Adventitia der Aorta, bei vorwiegendem Ergriiffensein der Pars ascendens und einer geringen Sklerose der Klappen an ein syphilitisches Leiden denken ließ. Da wir aber ein 6jähriges Kind vor uns hatten, und klinisch-anamnestisch wie auch serologisch keinerlei Hinweise auf Lues bestanden, konnte diese Vermutung kaum aufrecht erhalten werden. Wahrscheinlicher ist es, daß für die Veränderungen der Aorta die Hauptrolle der Hypertension und der Hypertrophie des Herzens unter den Bedingungen des Kindesalters zukam.

Vom kasuistischen Standpunkte ist schließlich die schon während der Obduktion aufgefallene Lipomatose des ganzen linken Schenkels des Hisschen Bündels des Herzens von großer Bedeutung; bei der mikroskopischen Untersuchung erweisen sich die Fasern des Bündels

(die in Zusammenhang mit dem terminalen, septischen Prozeß fettartig degeneriert waren) als gänzlich von Fettgewebsschichten eingeschlossen. Die Lipomatose selber kann mit der allgemeinen Fettsucht, als eines der Symptome des kindlichen Hirsutismus, in Zusammenhang gebracht werden.

Das Knochenmark erwies sich fast überall im Zustande der Lipomatose, und zwar einer vollständigen in den Röhrenknochen und einer teilweisen, jedoch beträchtlichen, in den kurzen und platten Knochen. Die vollständige Verfettung der Röhrenknochen kann vom Standpunkte der frühzeitigen Reifung erklärt werden, doch muß der Zustand des Knochenmarks in den kurzen Knochen mit der allgemeinen Neigung zum Fettansatz in Zusammenhang gebracht werden, wie es bereits vom Herzen und dem Pankreas erwähnt wurde.

In der Achselgegend, wie auch am Schamhügel sind bei unserer Patientin stark entwickelte Pakete apokriner Drüsen vorgefunden worden. Da die hinreichende Entwicklung dieser Drüsen gewöhnlich mit der Zeit der Geschlechtsreife zusammenfällt, so kann auch aus diesem Grunde die frühzeitige Entwicklung unserer Patientin festgestellt werden. Merkwürdigerweise verbreitete die Patientin während ihres Aufenthaltes in der Klinik einen starken, eigenartigen Schweißgeruch, wobei besonders die Achsel- und Leistengegend stark schwitzten; es drängte sich von selbst der von *Schieferdecker* geäußerte Gedanke vom Zusammenhang dieser Erscheinung mit der (in unserem Falle gesteigerten) Funktion des apokrinen Apparats auf.

Zum Schluß noch einige Bemerkungen über die Bezeichnung „Frühreife“ in bezug auf unseren und vielleicht auch auf andere entsprechende Fälle. Zweifellos war die Entwicklung unserer Kranken frühreif, dafür sprechen ihr Wuchs, Gewicht, der Verknöcherungsprozeß, der Zustand der äußeren Geschlechtsorgane usw. Andererseits konnten wir Erscheinungen entgegengesetzter Art, Bilder der Unterentwicklung, des Embryonalismus einer Reihe von Organen, insbesondere der innersekretorischen Drüsen, feststellen. Die Bezeichnung *Pubertas praecox* erfordert ebenfalls eine Erläuterung in dem Sinne, daß eine Reihe von Erscheinungen nicht nur vom Eintritt der Geschlechtsreife, sondern bereits von einer Greisenhaftigkeit zeugen; so kann der Zustand des Thymus nur mit demjenigen des spätesten Zeiten des hohen Alters verglichen werden und der Zustand der Eierstöcke wird von einigen Forschern als *Progeria (Mathias)* bezeichnet, da der Reichtum an Narben (*Corpora candidantia*) und die ausgedehnte Atrophie der Follikel keineswegs dem Begriff *Pubertas* entspricht, abgesehen vom Umstande, daß hierbei in der Regel keine Ovulationsprozesse (mit sehr seltenen Ausnahmen) beobachtet werden.

### Zusammenfassung.

1. Der beschriebene Fall stellt eine äußerst verwickelte, neuropluri-glanduläre Erkrankung dar, in deren Mittelpunkt das typische Hirsutismussyndrom (das genito-suprarenale Syndrom von *Gallais*) steht.

2. Die in unserem Falle festgestellten Erscheinungen von Unterentwicklung und abnormer Entwicklung mehrerer innersekretorischer Drüsen, insbesondere der Nebennieren und Hypophyse machen die Annahme sehr wahrscheinlich, daß die Patientin noch vor der Entwicklung des Hirsutismus Trägerin einer ganzen Reihe pathologischer Veränderungen war, die von großer Bedeutung für die nachfolgenden Vorgänge des Stoffwechsels, Wachstums, der allgemeinen und partiellen Entwicklung waren.

3. Dieser Fall von Hirsutismus wurde von einer Reihe von Erscheinungen der Dystrophia adiposogenitalis, von Myxödem und Glykosurie begleitet.

4. Die Entwicklung der Symptome des „Virilismus“ ist bei Hirsutismus nicht vom Standpunkte der Heterosexualität sondern eher als Asexualität, als Auftreten einer Reihe „unabhängiger“ Geschlechtsmerkmale zu deuten. Die Hypertrichose bei Hirsutismus ist nicht nur andersgeschlechtlich, sondern überhaupt für den Menschen atypisch.

5. Der Begriff der „Frühreife“ beim Hirsutismus ist nur ein bedingter und kann keineswegs mit einem beschleunigten Zeitmaß der normalen Entwicklung und frühzeitiger Erreichung des erwachsenen Zustandes gleichgestellt werden. In diesen Begriff werden auch Momente abnormer Entwicklung im Sinne von Entwicklungshemmungen einerseits und übermäßiger Entwicklung oder Senilismus andererseits mit eingeschlossen.

### Schrifttum.

- Apert*, Presse méd. 1916, 865; — *Nouveau traité de méd.* 1925 8. — *Benda*, Berl. klin. Wschr. 2, 1914. — *Collet*, Amer. J. Dis. Childr. 1924. — *Claude et Baudouin*, Nouveau traité de méd. 1925, 8. — *Szawadowski, M.*, Geschlecht usw. (russisch) Moskau 1922. — *Linser*, Beitr. klin. Chir. 1903, 37. — *Mathias*, Virchows Arch. 1922, 236. — *Moltschanoff, W.*, Wjestnik Endokrino 13 1925 (russisch). — *Ochs*, Vratsch. Delo (russ.) 1925, 18. — *Schmidt*, Virchows Arch. 1924, 251. — *Sezary*, Nouveau traité de méd. 1925, 8. — *Parhon, Ballif et Garemann*, Rev. franc. Endocrin. 1925, 3. — *Ambrosie und Baar*, Z. Kinderheilk. 27 (1920). — *Strauss*, Dtsch. med. Wschr. 1926, 50—51 — *Klin. Wschr.* 1928, 1. — *Reuben und Manning*, Arch. of Pediatr. 1922. — *Gallais*, Thèse de Paris 1912. — *Schwarz*, Zwischenriere und Zwittertum. Wien. klin. Wschr. 7, 8 (1927).