

(Aus dem Zoologischen Institut [Direktor: Prof. J. W. Harms] und dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. W. Gerlach] der Friedrich-Schiller-Universität Jena.)

## Über das Auftreten von Geschwülsten der Nebennierenrinde mit vermännlichender Wirkung bei frühkastrierten Meerschweinchenmännchen<sup>1</sup>.

Von

Arnold Spiegel.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. September 1939.)

### Einleitung.

Das Auftreten von Geschwülsten oder von Hyperplasien der Nebennierenrinde mit gleichzeitigen Veränderungen im Bereiche der Geschlechtsorgane ist beim Menschen schon frühzeitig hin und wieder beobachtet worden (*Ogle* 1865, *Ogston* 1872, *Fox* 1885). Jedoch hat erst *Marchand* (1891) versucht, auf Grund der engen ontogenetischen Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Keimdrüse eine Erklärung für diese Befunde zu geben. Seitdem ist in zahlreichen Arbeiten ein umfangreiches diesbezügliches pathologisch-anatomisches und klinisches Tatsachenmaterial gesammelt worden. Wir kennen heute eine große Zahl von Fällen, wo beim weiblichen Geschlecht in verschiedenem Lebensalter, vom Fetalleben bis zum Klimakterium, virilistische Erscheinungen mit gleichzeitigen Veränderungen der Nebennierenrinde (Hyperplasien, gutartige und bösartige Geschwülste) festgestellt wurden. Demgegenüber sind nur einige wenige umgekehrte Fälle beim männlichen Geschlecht bekannt geworden, wo eine Feminisierung in Zusammenhang mit Geschwülsten der Nebennierenrinde auftrat. Bei beiden Geschlechtern sind außerdem Beobachtungen über frühzeitige sexuelle und allgemeinkörperliche Entwicklung infolge von Nebennierenrindengeschwülsten gemacht worden. In einer Reihe von Fällen (s. z. B. *Neumann* 1936 und *Holl* 1930) konnten die krankhaften Erscheinungen durch die Entfernung der Geschwulst restlos beseitigt werden, so daß die Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang wohl heute von keiner Seite mehr verneint wird. Die Auseinandersetzung bezieht sich heute besonders auf die Frage nach dem Wesen dieses Zusammenhangs.

Auch die Befunde der tierexperimentellen Forschung haben noch keine wesentliche Klärung des Problems bringen können. Es ist bemerkenswert, daß abgesehen von zwei Beobachtungen bei Hühnern

---

<sup>1</sup> D 27.

(*Berner* 1923 und *McGowan* 1936), die später besprochen werden sollen, entsprechende Feststellungen bei Tieren, insbesondere bei Säugetieren, bisher nicht gemacht worden sind. Die mitzuteilenden Befunde stellen einen ersten Beitrag in dieser Hinsicht dar.

### Eigene Beobachtungen.

Bei der Körpermessung einiger für Wachstumsuntersuchungen gehaltenen männlichen Meerschweinchenfrühkastraten fiel mir am 25. 10. 32 ein etwa 3 Jahre altes Tier (♂) 533 (geb. 29. 11. 29) dadurch auf, daß sein Penis wie bei einem normalen geschlechtsreifen Männchen entwickelt war. Auch die den Meerschweinchen eigentümlichen Penisstacheln hatten die entsprechende Größe, während sie sonst bei Frühkastraten, entsprechend dem infantilen Zustand des Penis, ganz unentwickelt bleiben. Das betreffende Tier war, ebenso wie die anderen der gleichen Versuchsreihe, kurz nach der Geburt kastriert worden (30. 11. 29; einschließlich des Nebenhodens und eines Stückes Samenstrang) und weiterhin ohne jeden experimentellen Eingriff gehalten worden. Eine Nachschau der damals extirpierten Hoden ergab, daß die Kastration vollkommen gewesen war. Beim Zusammensetzen mit einem brünstigen Weibchen wurde dieses gedeckt; es fand sich der typische Vaginalpfropf, im Vaginalabstrich waren keine Spermatozoen. Es wurde eine Probepelaparotomie gemacht (9. 1. 33), um etwa vorhandenes Hodengewebe zu suchen. Ich hatte vermutet, daß beim Descensus Hodengewebe zurückgeblieben und später hyperplasiert wäre. Die Laparotomie war in dieser Richtung ergebnislos. Jedoch zeigte sich dabei, daß auch die Samenleiterblasen wie bei einem normalen Männchen ausgebildet waren. Nach Abheilung der Laparotomiewunde wurde das Tier noch einmal, mit dem gleichen Erfolg, hinsichtlich seines Verhaltens brünstigen Weibchen gegenüber geprüft und dann getötet (18. 1. 33).

Die Sektion bestätigte zunächst den Befund der Probepelaparotomie. Einerseits erwies sich der Genitaltractus als vollkommen normal entwickelt (vgl. Abb. 1), andererseits war auch bei sorgfältigster Suche kein Gebilde zu finden, das als Hodenrest angesprochen werden konnte. Der einzige ungewöhnliche Befund war ein sich deutlich durch seine hellere Farbe und seine Prominenz von der linken Nebenniere abhebendes, etwa erbsengroßes Gebilde. Die histologische Untersuchung ergab, daß es sich um ein Rindenadenom handelte (s. Abb. 2 u. 3). Die rechte Nebenniere war unverändert. Seit wann es zu dieser für einen Frühkastraten ungewöhnlichen Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsorgane gekommen war, kann in diesem Falle nicht gesagt werden. Sicher sind es weniger als 9 Monate, da das Tier Ende Januar 1932 genau untersucht worden war, ohne daß etwas für einen Frühkastraten Ungewöhnliches an ihm entdeckt worden war.

Angesichts der in der Einleitung erwähnten pathologisch-anatomischen und klinischen Beobachtungen über die Wirkung der Nebennierenrindengeschwülste auf die Genitalsphäre beim Menschen lag der Gedanke nahe, daß hier das Rindenadenom für die männliche Ausbildung der Geschlechtsorgane verantwortlich zu machen sei. In der Hoffnung, durch weitere derartige Fälle diese Vermutung sicherzustellen, wurden

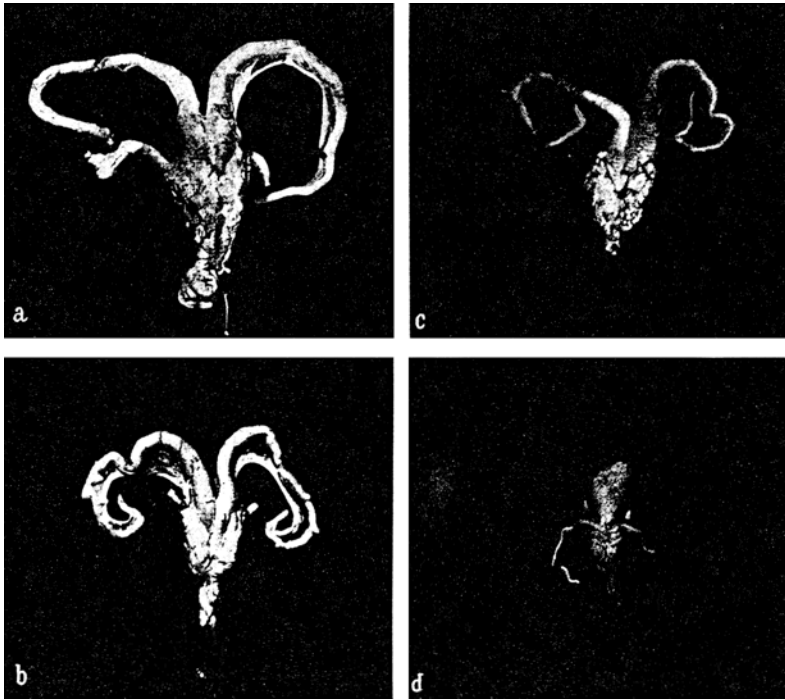


Abb. 1. Samenleiterblasen und Prostata a von (♂) 533, b von (♂) 911 (s. Text), c eines normalen, erwachsenen Männchens, d eines 5 Jahre alten Frühkastraten. Der obere Teil des Präparates ist die Blase, die bei a, b und c durch die Samenleiterblasen verdeckt wird. Photographie,  $\frac{1}{10}$  nat. Größe.

in der Folgezeit immer wieder neugeborene Männchen desselben Zuchtstammes kastriert. Im Mai 1936 hatte ich wieder ein Tier, (♂) 917 (geb. 21. 11. 33, kastr. 25. 11. 33), bei dem im Alter von  $2\frac{1}{2}$  Jahren die Penisstacheln zu wachsen anfangen. Leider starb dies Tier kurz darauf unerwartet. Die Ausbildung der Geschlechtsorgane entsprach etwa der eines jungen, gerade geschlechtsreifen Männchens<sup>1</sup>. Hier fanden sich in der rechten Nebenniere ein mittelgroßes, in der linken ein ganz kleines Rindenadenom (s. Abb. 5—7 u. 8—9). Ein dritter Kastrat (♂) 911

<sup>1</sup> Eine Photographie von Samenblase und Prostata konnte hier nicht gemacht werden, da sich die Organe infolge von durch die Kastration bedingten Verwachsungen nicht im Zusammenhang in geeigneter Weise freipräparieren ließen.

(geb. 17. 10. 33, kastr. 18. 10. 33) zeigte erst im Alter von 4 Jahren, Mitte September 1937, die ersten Zeichen eines Peniswachstums. Ende Dezember 1937 war dieser schon so groß wie bei einem normalen erwachsenen Männchen. Das Verhalten gegenüber Weibchen entsprach ganz dem des ersten Kastraten. Ich hatte nun vor, bei diesem Tier das auch hier vermutete Adenom operativ zu entfernen und einem gewöhnlichen Kastraten zu implantieren, um durch diesen Versuch gleichzeitig den Ausfall der angenommenen hormonalen Wirkung des Adenoms beim Spender, wie dessen Wirkung als Implantat beim Empfänger zu beweisen. Leider wurde dieser Plan dadurch vereitelt, daß das Tier an hämorrhagischer Septicämie (Infektion mit *Bipolaris septicus*) erkrankte. Bevor es an der Seuche einging, mußte es getötet werden (28. 1. 38), um wenigstens histologisch einwandfreies Material zu bekommen. Es fand sich auch hier ein Adenom der linken Nebenniere (s. Abb 4), das in seiner Größe zwischen denen der beiden anderen Tiere stand. Die Ausbildung des Genitaltractus entsprach der bei einem normalen Männchen (vgl. Abb. 1).

An der hämorrhagischen Septicämie gingen auch fast alle jungen Kastraten, sowie der größte Teil der Zuchttiere des Meerschweinchenstammes ein, so daß für die notwendige Weiterarbeit hiervon erst im Laufe der Zeit neugeborene Tiere kastriert werden können. Aber auch bei inzwischen operierten Frühkastraten eines anderen Meerschweinchenstammes kann es nach den obigen Erfahrungen  $2\frac{1}{2}$  Jahre dauern, bis wieder entsprechende Beobachtungen möglich sind. Die Bedeutung schon der bisherigen Befunde für die Frage der Beziehungen zwischen Nebennierenrindengeschwülsten und Geschlechtsorganen schien mir jedoch wichtig genug zu sein, um sie bekannt zu geben.

#### Beschreibung der Nebennierenadenome.

Weitaus am größten ist das Rindenadenom bei (♂) 533, wobei gleich darauf hingewiesen sei, daß auch die Samenleiterblasen und die Prostata hier am stärksten entwickelt sind (vgl. Abb. 1).

Die kugelförmige Geschwulst, die einen Durchmesser von etwa 6 mm hat, hat die nierenwärts gelegene Rindenseite der linken Nebenniere weitgehend verdrängt. Im Schnitt, der durch ihre Mitte quer zur Längsachse der Nebenniere geführt ist (Abb. 2), sieht man, daß sie nur an ihrer Kuppe die Kapsel der Nebenniere selbst erreicht, während sich an beiden Seiten eine stark abgeflachte Partie von Rindengewebe, das hier nur aus Zellen der Zona glomerulosa besteht, bis zu der in der Abbildung gezeichneten Grenze hinaufschiebt. An weiter seitlich geführten Schnitten ist die Geschwulst auch über ihrer Kuppe ganz mit einer nach den Seiten zunehmenden Schicht normalen Rindengewebes bedeckt. Diese topographische Beziehung erscheint am verständlichsten, wenn man annimmt, daß die Geschwulst mehr im Inneren der Nebenniere entstanden ist und durch ein exzentrisches Wachstum die normale Rinde nach allen Seiten zurückgedrängt hat. An ihrer Kuppe hat sie diese dann in einem kreisförmigen Bereich ganz verdrängt. Die Geschwulst läßt sich sowohl gegen die normale Rinde, wie gegen das Nebennierenmark überall

deutlich abgrenzen. Es ist zwar, abgesehen von feineren Bindegewebslamellen, wie sie auch in der Geschwulst selbst vorhanden sind, keine besondere bindegewebige Kapsel ausgebildet, jedoch lassen sich die Geschwulstzellen überall einwandfrei vom angrenzenden Gewebe unterscheiden.

Die Geschwulstzellen sind im Durchschnitt etwas größer als die ihnen sonst am ähnlichsten ausschenden Zellen der Zona fasciculata. Auch ist ihr Gehalt an alkohollöslichen Lipoiden größer, so daß sie in

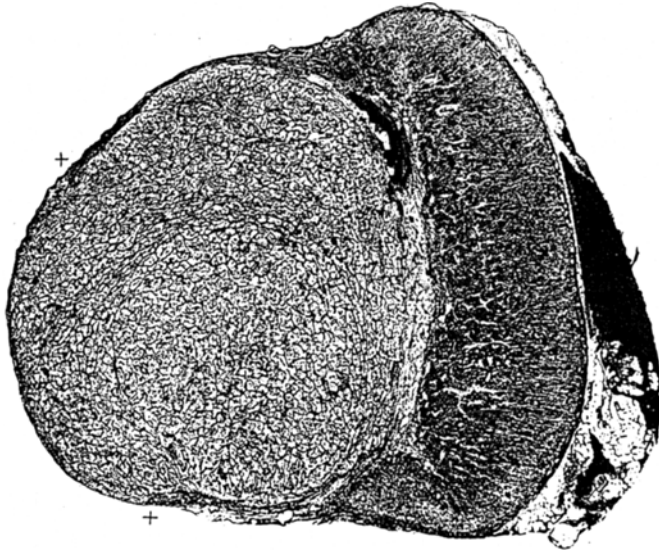


Abb. 2. Schnitt durch die linke Nebenniere mit Rindenadenom von (♂) 533. Mikrophotographie, Vergr. 13fach<sup>1</sup>. Schnittdicke 8  $\mu$ , Azanfärbung. Der Schnitt ist quer zur Längsachse der Nebenniere und durch die Mitte des Adenoms geführt. Rechts unveränderte Rinde, zwischen dieser und dem Adenom Marksubstanz. Oben und unten zieht sich am Rande des Adenoms ein schmaler Streifen normalen Bindegewebes (Z. glomerulosa-Zellen) bis zu den mit + bezeichneten Stellen.

gewöhnlichen Schnitten, bei denen diese herausgelöst sind, wie z. B. in dem in Abb. 2 dargestellten, mit Azan gefärbten Schnitt, heller als jene erscheinen. Auch makroskopisch war ja die gelbe Farbe schon aufgefallen, die heller war als die der in der Nebenniere des Meerschweinchens sonst lipoidreichsten Zona fasciculata. Durch das Herauslösen der Zell-lipoide bekommt das Plasma ein schaumartiges Aussehen, wobei unter den Geschwulstzellen, je nach Größe „Liposomen“ (Zalesky 1936) Unterschiede vorhanden sind. Besonders manche Zellbezirke an der Peripherie der Geschwulst zeichnen sich durch den Gehalt an größeren

<sup>1</sup> Die Mikrophotographien verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn G. Reinert (Firma C. Zeiss). Techn. Angaben: Zeiss-Standartkamera, Mikrotar 3 cm, Trichomgrünfilter, Agfa Mikroplatte.

Liposomen aus [s. Abb. 2 oben, unter der dunkleren schmalen Schicht (normale Zona glom.) und Abb. 3a unten]. Während die Kerne der Zona fasciculata-Zellen meistens kugelförmig und ziemlich gleich groß sind, ist die Form der Kerne der Geschwulstzellen unregelmäßig und ihre Größe schwankender. Im Gegensatz zu der mehr zentralen Lage der Kerne in den Fasciculatazellen sind die Kerne der Geschwulstzellen mehr randständig. Kernteilungsfiguren konnte ich keine finden.

Das Parenchym des Adenoms wird durch unregelmäßig netzförmig angeordnete Bindegewebssepten in miteinander anastomosierende Zellstränge bzw. Zellgruppen gegliedert. In diesen Bindegewebssepten verlaufen zahlreiche Capillaren, jedoch finden sich auch größere venöse Gefäße, die mit den Venensinus des Markes in Beziehung stehen. Bei Betrachtung der Abb. 2 fällt auf, daß ein Teil der sonst unregelmäßig angeordneten bindegewebigen Septen eine konzentrische, einander parallele Anordnung aufweist. Es handelt sich hier wohl um den morphologischen Ausdruck eines zentralen Wachstums.

Während zahlreiche Zellgruppen, besonders in den Randteilen der Geschwulst, sich durchaus gleichmäßig aus den eben beschriebenen Zellen zusammensetzen (Abb. 3a), finden sich, besonders häufig in ihrer Mitte, Zellgruppen, in denen eine oder mehrere nekrotisch werdende Zellen liegen (s. Abb. 3b). Besonders deutlich ist dies an mit Azan gefärbten Schnitten zu sehen, wo sich diese durch ihre blaue Farbe von den in rötlichem Ton gefärbten anderen Zellen scharf abheben. Man kann hier alle Stadien der Degeneration verfolgen. Zunächst ist es nur eine einzelne, meist zentral gelegene Zelle, deren Farbton umschlägt und bei der die kleinen Liposomen zu größeren zusammenfließen, so daß an mit Alkohol behandelten Schnitten große Vakuolen zu sehen sind. Der Kern solcher Zellen unterscheidet sich in diesem Stadium oft noch nicht von dem anderer Zellen. In späteren Stadien löst sich dann die Zelle von ihrer Umgebung ab, und es bildet sich um sie herum ein Spaltraum. Zellgruppen mit solchen zentralen Nekrosen sehen dann oft wie Drüsenfollikel aus, in dessen „Lumen“ die nekrotische Zelle liegt. Der Kern wird dann pyknotisch und vielfach finden sich nur noch einige Chromatinbrocken. Häufig sind es mehrere Zellen, die diesem Prozeß nacheinander oder auch gleichzeitig unterliegen. Sie liegen dann entweder einzeln nebeneinander oder sind zu einem synplasmatischen Gebilde mit mehreren pyknotischen Kernen (s. Abb. 3b) verschmolzen und von den angrenzenden Zellen durch einen Spaltraum getrennt.

*Zalesky* (1936) beschreibt in der Zona reticularis bei 1½ Jahre alten Meerschweinchenkastraten ganz ähnliche Bilder und weist darauf hin, daß diese Nekrosen bei normalen Tieren nur sehr selten zu finden seien. Ich kann seine Angaben bestätigen. Sowohl bei den gewöhnlichen Kastraten, wie bemerkenswerterweise auch bei den drei Kastraten mit Rindenadenomen fand ich nekrotisierende Zellen in reichlichem Maße in der Zona reticularis, während solche Zellen bei normalen Tieren nur sehr vereinzelt auftreten. Bei der großen Ähnlichkeit zwischen diesen und den im Geschwulstparenchym beschriebenen Nekrosen glaube ich, daß es sich um parallel zu setzende Vorgänge handelt. Allerdings sind die nekrotischen Zellen der Zona reticularis durch den reichlichen Gehalt an gelbbraunem, alkoholunlöslichem Pigment ausgezeichnet, das bei

den Geschwulstzellen entweder gar nicht oder nur in geringem Maße vorhanden ist. Auch sonst enthält das Adenom kein Pigment.



Abb. 3. Ausschnitte aus dem Nebennierenrindenadenom von (♂) 533. Zeichnung. a Zellgruppen aus dem Randteil der Geschwulst; b Zellgruppen aus der Mitte der Geschwulst mit Zellnekrosen. Vergr. 170fach.

Die Adenome der beiden anderen Tiere zeigen histologisch und cytologisch große Übereinstimmung mit den soeben geschilderten Verhältnissen.

Bei (♂) 911, das hinsichtlich der Größe des Adenoms an zweiter Stelle steht, wurde das Adenom erst entdeckt, als die Nebennieren

durchschnitten wurden. Äußerlich sahen beide Organe vollkommen normal aus. Erst bei einem durch die Mitte der rechten Nebenniere gelegten Querschnitt fand sich eine vollkommen zentral gelegene Geschwulst (Abb. 4). Es war jedoch von vornherein auf Grund der charakteristischen hellgelben Farbe kein Zweifel, daß es sich um ein Adenom und nicht um Markgewebe handelte. Der Durchmesser beträgt im Querschnitt etwa  $1\frac{1}{2}$ —2 mm, in der Längsausdehnung der Nebenniere etwa 5—6 mm. Das Nebennierenmark liegt auf der einen Seite neben



Abb. 4. Schnitt durch die rechte Nebenniere mit zentralem Rindenadenom (♂) 911 Mikrophotographie, Vergr. 13fach. Schnittdicke  $8\mu$ , Azanfärbung. Der Schnitt ist quer zur Längsachse der Nebenniere und durch die Mitte des Adenoms geführt. Rechts neben dem Adenom Marksubstanz.

der Geschwulst (in Abb. 4 rechts). Auf der mikrophotographischen Abbildung ist die Grenze zwischen beiden schlecht zu erkennen, da keine stärkere Bindegewebskapsel als Grenze vorhanden ist. Im Präparat ist jedoch die Abgrenzung durch die Farbunterschiede ohne Schwierigkeit möglich. Gegen die Zona reticularis der Nebennierenrinde ist die Grenze auch durch eine reichlichere Ausbildung von Bindegewebe sehr scharf. Offenbar ist hier durch die wachsende Geschwulst das um die Markzellen entwickelte Bindegewebe zusammengedrängt worden. Die Aufgliederung des Geschwulstparenchyms durch Bindegewebssepten ist hier in geringerem Maße erfolgt, als bei (♂) 533. Auch finden sich nur recht vereinzelt degenerierende Zellen. Es ist wahrscheinlich, daß beides mit dem geringeren Alter dieser Geschwulst zusammenhängt.



Bei dem jüngsten Tier, (♂) 917, ist besonders die Form der hier in beiden Nebennieren entwickelten Adenome bemerkenswert. Es ist sehr schade, daß gerade dies Tier verhältnismäßig frühzeitig an einer pneumonischen Erkrankung einging. Leider wurde es erst etwa 24 Stunden post mortem vorgefunden und infolge unglücklicher Umstände nur im ganzen in Formol eingelegt, so daß die Fixierung der Organe nicht so gut ist, wie in den anderen Fällen. Trotzdem waren die Nebennieren recht gut erhalten, da wenigstens die Bauchhöhle eröffnet wurde. In Abb. 6 sieht man ein rundes, zentral gelegenes Adenom. Es hat auf dem dargestellten Schnitt einen Durchmesser von etwa 2 mm. In der zur Schnittebene senkrechten Längsrichtung der Nebenniere ist es etwa  $2\frac{1}{2}$  mm lang und erreicht an zwei verschiedenen Stellen die Oberfläche des Organs (s. Abb. 5 und 7). Die Abb. 5, 6 und 7 stellen aufeinanderfolgende Schnitte dar, die voneinander etwa 1 mm entfernt sind. Man kann sich daraus leicht die körperliche Form der ganzen Geschwulst rekonstruieren. Die Abgrenzung gegen die Umgebung ist überall, vor allem aber im zentralen Teil durch mehrere Bindegewebslamellen sehr deutlich. In Abb. 6 sieht man in den peripheren Teilen des Adenoms wieder die konzentrische, parallele Anordnung der Bindegewebssepten. Die histologische und cytologische Struktur ist die gleiche, wie bei (♂) 911.

In Abb. 5 sieht man, wie einige Nierenkanälchen sich hilusartig bis ins Mark der Nebenniere hinein erstrecken. Eine derartig enge Verflechtung von Nieren- und Nebennierengewebe habe ich sonst nie beobachtet. Obwohl die Nebennieren stets im Zusammenhang mit der Niere herausgenommen wurden, schon um ein Anfassen und eine dabei mögliche Verletzung der Nebennieren zu vermeiden, war die Verbindung zwischen beiden Organen sonst immer nur eine ganz lockere. Ich erwähne diesen Befund wegen seiner Seltenheit.

In der linken Nebenniere hat sich ebenfalls ein Adenom gebildet. Bei Betrachtung von Abb. 8, die es in einem größten Durchmesser (etwa 1 mm) zeigt, vermutet man, daß es sich hier um eine peripher entstandene Geschwulst handelt. Wie jedoch in Abb. 9 erkenntlich ist, besteht auch hier eine schmale, zapfenartige Verbindung zum Inneren der Nebenniere. Meiner Meinung nach ist hier schon sehr früh infolge der an dieser Stelle sehr dünnen Rindenschicht und auf dem günstigen Wege eines bindegewebigen Einschnittes der Durchbruch nach außen erfolgt. Die umgekehrte Annahme, daß nämlich ein außen an der Rinde entstandenes Adenom nach innen hineingewachsen sei, erscheint mir zu unwahrscheinlich.

Vergleichen wir noch einmal kurz die Befunde in diesem Punkt. Bei (♂) 911 handelt es sich um ein sicher zentral entstandenes Adenom. Die topographischen Lagebeziehungen für das Adenom der rechten Nebenniere von (♂) 917 und für das von (♂) 533 sind nur bei der Annahme

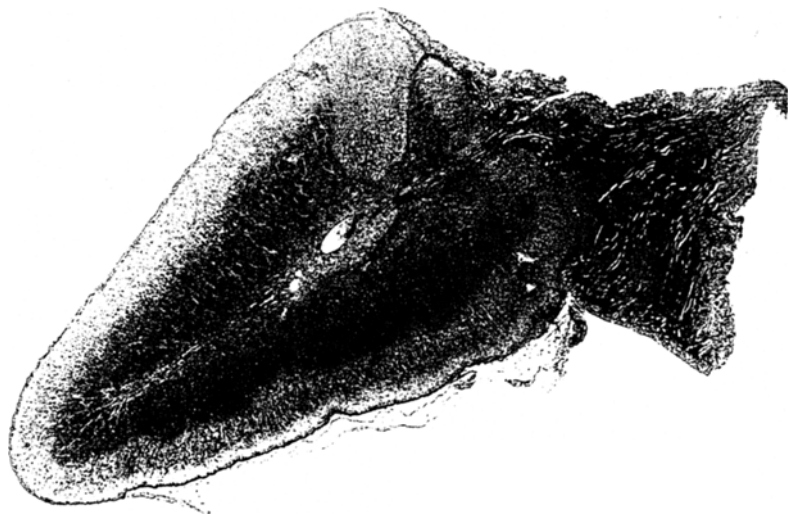


Abb. 5. Schnitt durch die rechte Nebenniere mit Rindenadenom von (♂) 917. Mikrophotographie, Vergr. 13fach. Schnittdicke  $8\ \mu$ , Azanfärbung. Der Schnitt ist quer zur Längsachse der Nebenniere und durch einen Teil des Adenoms geführt, der an die Oberfläche der Nebenniere reicht.

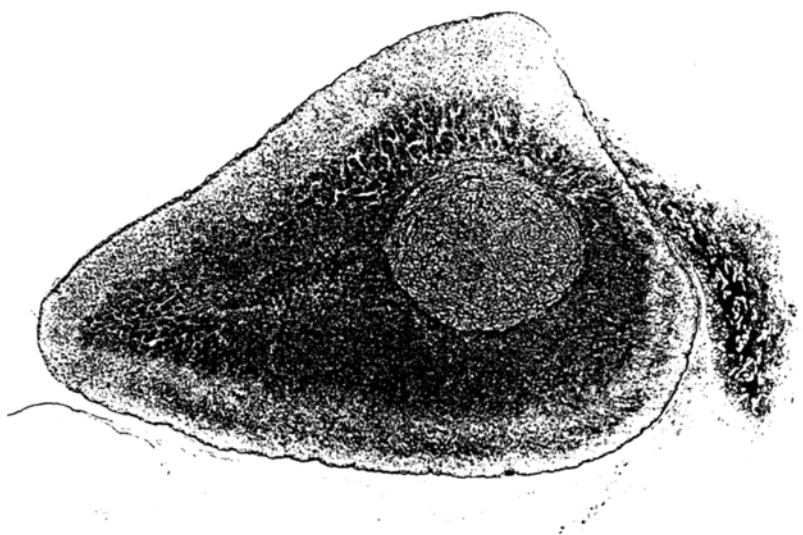


Abb. 6. Vgl. Abb. 5. Der Schnitt ist in etwa 1 mm Entfernung parallel zu dem in Abb. 5 abgebildeten Schnitt geführt worden. Er geht durch die Mitte des zentralen Teiles des Adenoms.

ihrer zentralen Entstehung verständlich und für das kleine Adenom der linken Nebenniere von (♂) 917 ist dieser Entwicklungsmodus ebenfalls als wahrscheinlich anzunehmen. Ich möchte daher die Vermutung aussprechen, daß die Rindenadenome dieser Meerschweinchen aus ins Mark versprengten Rindenteilen entstanden sind. Im Verlauf der weiteren Untersuchungen wird dieser Punkt besonders beachtet werden.

Es wäre natürlich wichtig, zu wissen, ob die Nebennieren dieser Tiere sonst, unabhängig von der Adenombildung, mehr denen gewöhnlicher Kastraten oder denen normaler Männchen entsprechen. Was die

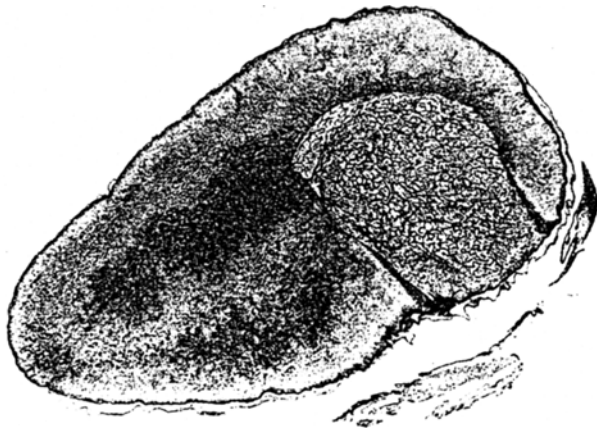


Abb. 7. Vgl. Abb. 5. Der Schnitt ist in etwa 1 mm Entfernung parallel zu dem in Abb. 6 abgebildeten Schnitt geführt worden. Er geht durch einen Teil des Adenoms, wo dies an einer zweiten Stelle (vgl. Abb. 5) die Oberfläche der Nebenniere erreicht.

Häufigkeit von Zellnekrosen in der Zona reticularis anbetrifft, so wurde schon festgestellt, daß Übereinstimmung mit der Kastratennebenniere bestand.

Die Angaben im Schrifttum über die Wirkung der Kastration auf die Nebenniere des Meerschweinchens sind leider recht ungenügend.

*Raineri* (1908) kastrierte weibliche Meerschweinchen und untersuchte sie 4 Tage bis 3 Monate danach. Er berichtet über eine Hypertrophie der Nebennieren, die nach 3 Monaten zum Teil das 4fache der Normalgröße betragen haben soll. Er macht jedoch keine Angaben über Zahl der Versuchstiere, noch über ihr Alter und ihr Gewicht. *Soli* (1909) fand bei 4 (!) Meerschweinchen im Vergleich zum Kontrollpartner aus demselben Wurf in den ersten Wochen Volumenvermehrung, nach 2 Monaten Volumenabnahme. *Marrassini* und *Luciani* (1911) möchten die absolute und auf das Körperwachstum bezogene Gewichtszunahme, die sie bei 6 männlichen und 8 weiblichen Kastraten gegenüber Wurfgeschwistern feststellten, nicht werten und sehen sie als individuelle Verschiedenheiten an. *Moore* (1922) fand bei 12 normalen Männchen ein um etwa 20% höheres, mittleres Nebennierengewicht als bei 9 normalen Weibchen. Die Kastration hatte bei 6 männlichen Tieren eine geringe, bei 8 weiblichen Tiere eine stärkere Abnahme des mittleren Gewichtes zur Folge.

*Parhon, Marza und Kahane* (1926) untersuchten bei 10 Tieren den Wassergehalt der Nebennieren 1—10 Monate nach der Kastration und stellten nach vorüber-

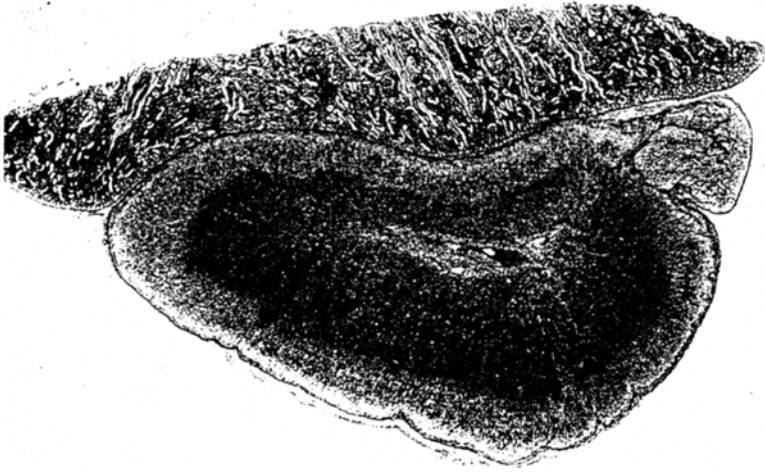


Abb. 8. Schnitt durch die linke Nebenniere mit kleinem Rindenadenom von (♂) 917. Mikrophotographie, Vergr. 13fach. Schnittdicke 8  $\mu$ , Azanfärbung.

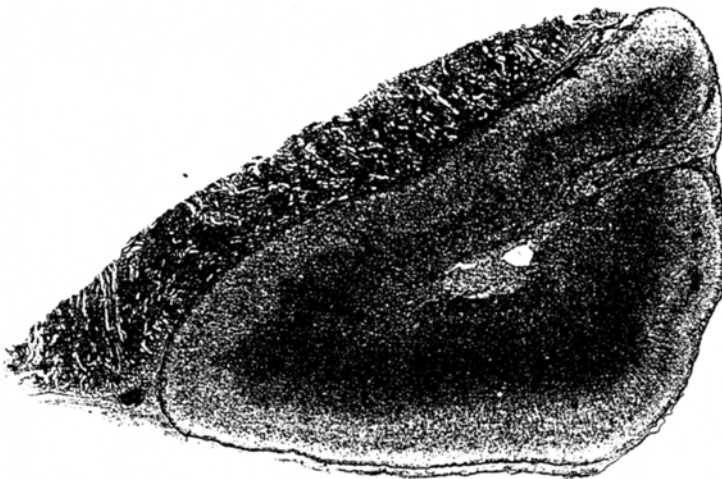


Abb. 9. Schnitt durch die linke Nebenniere mit kleinem Rindenadenom von (♂) 917, die Beziehung zum Inneren zeigend. Mikrophotographie, Vergr. 13fach, Schnittdicke 8  $\mu$ , Azanfärbung.

gehendem Abfall eine Zunahme gegenüber den Kontrollen fest. *Leinati* (1929) fand eine Hypertrophie der Zona fasciculata bei jungen (etwa 350 g schweren)

Meerschweinchenkastraten nach 10—80 Tagen. *Rigano* und *Irrera* (1929) kastrierten 12 erwachsene Tiere und töteten sie 48 Stunden bis 1 Jahr danach. Das Gewicht der Nebennieren soll nach ihnen zunächst zunehmen, später abnehmen, jedoch nicht bis zum Gewicht der Nebennieren normaler Tiere. *Zalesky* (1936) untersuchte die histologische Struktur der Nebennieren. Nach ihm ist die *Zona fasciculata* beim Weibchen breiter und die *Zona reticularis* schmaler als beim Männchen. Die Zahl der Makroliposomen in der *Zona fasciculata* sei beim Weibchen viel größer als beim Männchen, wo diese fast fehlen können. Kastration im Alter von 3—4 Wochen führte bei den im Alter von 18 Monaten getöteten Tieren (12 ♂♂, 18 ♀♀) zu folgendem Ergebnis: Weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Kastraten war eine Hypertrophie eingetreten. Dagegen waren die oben beschriebenen Geschlechtsunterschiede der Nebennierenrinde trotz der Kastration erhalten geblieben. Bei weiblichen Tieren war eine deutliche, bei männlichen eine geringere Zunahme der Liposomen in der *Zona fasciculata* erfolgt. Über die höhere Zahl der Zellnekrosen bei den Kastraten war schon oben berichtet worden. *Zalesky* führt das sehr bemerkenswerte Bestehenbleiben der Geschlechtsunterschiede, ein Befund, der dringend der Nachprüfung bedarf, auf hypothetische Sexualdifferenzen im Hypophysenvorderlappen zurück.

Nach meinen eigenen Beobachtungen ist die Größe der Nebennieren bei verschiedenen Meerschweinchen, auch unter erwachsenen Männchen, bei denen ja keine etwaigen Veränderungen durch die cyclische Funktion der Gonade in Frage kommen, sehr schwankend. Aussagen über Gewichts- oder Größenveränderungen sind daher nur dann brauchbar, wenn eine viel größere Zahl von Tieren untersucht wird, als das in den erwähnten Arbeiten geschehen ist. Wie *Andersen* und *Kennedy* (1933) in ihrer Arbeit über den Einfluß der Kastration auf die endokrinen Organe bei der Ratte sehr richtig betonen, muß bei derartigen Untersuchungen Alter, Körpergewicht, Haltung der Tiere (Futter), normale Variationsbreite der geprüften Maße und bei weiblichen Tieren die Zyklusphase berücksichtigt werden, wenn Trugschlüsse vermieden werden sollen. Da auch die Form der Nebenniere des Meerschweinchen stark variiert, müssen Angaben über das Breitenverhältnis der einzelnen Rindenschichten zueinander sowie zur Ausdehnung des Markes ebenfalls mit großer Vorsicht aufgenommen werden. Eigene Feststellungen ergaben bei verschiedenen zueinander parallelen Schnitten durch dieselbe Nebenniere voneinander stark abweichende Verhältniszahlen.

Die angeschnittene Frage kann daher erst auf Grund eines größeren Materials beantwortet werden, und zwar an Tieren, die bei voller Gesundheit getötet werden müssen, da die Einwirkung von Infektionskrankheiten auf die Nebennierenrinde bedacht werden muß. Schon aus diesem Grunde sind die Nebennieren von (♂) 911 und (♂) 917 ungeeignete Vergleichsobjekte.

### Beschreibung des Genitaltractus.

Schon in der allgemeinen Schilderung war gesagt worden, daß der Genitaltractus bei (♂) 533 und bei (♂) 911 vollkommen dem eines

normalen Männchens entsprach. Bei (♂) 917 war er so weit entwickelt wie bei einem gerade geschlechtsreifen, aber noch nicht ausgewachsenem Männchen<sup>1</sup>.

Die Tiere waren ja gerade wegen dieser für Frühkastraten ganz ungewöhnlichen Tatsache aufgefallen. Was zunächst den Penis anbelangt, so sind zahlenmäßige Angaben über die je nach dem Erektionszustand verschiedene Größe schwer zu machen. Bei mehrfachen Vergleichen mit normalen Männchen stellte sich immer wieder vollkommene Übereinstimmung für (♂) 533 und (♂) 911 heraus. Die Penisstacheln von (♂) 533 hatten eine Länge von rechts 4,5 mm und links 5,0 mm, die von (♂) 911 maßen 3,5 und 3,0 mm. Nach eigenen Messungen bei normalen Männchen schwankt ihre Länge zwischen 3 und 6 mm, wobei manchmal ziemlich große Unterschiede zwischen rechts und links vorhanden waren; ja es kommt vor, daß nur ein Stachel entwickelt ist, was auch *Dathe* (1937) feststellte. Bei (♂) 917, dessen Penis nur mittelformig war, fanden sich noch keine Stachelorgane. Wie besonders *Lip-schütz* (1924) gezeigt hat, sind die Stachelorgane ihrer Ausbildung von der Existenz funktionierenden Hodengewebes abhängig. Bei präpuberal kastrierten Tieren werden sie normalerweise gar nicht ausgebildet, was ich auch für die von mir beobachteten anderen Kastraten bestätigen kann. Meine Befunde zeigen jedoch, daß die Anlage zu ihrer Ausbildung sehr lange erhalten bleibt.

Hinsichtlich der Samenleiterblasen und der Prostata verweise ich noch einmal auf Abb. 1, die die Größenverhältnisse für (♂) 533 und (♂) 911 im Vergleich zu einem normalen etwa 3 Jahre alten Männchen und zu einem etwa 6 Jahre alten gewöhnlichen Kastraten zeigt. Leider stand mir ein gleichaltriger Kastrat nicht zur Verfügung. Jedoch stimmten die Organe in ihrer Größe mit denen eines 1½ Jahre alten Kastraten vollkommen überein, so daß eine zur Kastrationsatrophie hinzukommende Altersatrophie nicht berücksichtigt zu werden braucht. Im übrigen sind normale Tiere im Alter von 6 Jahren noch fortpflanzungsfähig.

Als Ergänzung zu der Abbildung seien die Maße der fixierten Samenleiterblasen im Vergleich zu denen eines normalen Männchens und eines gewöhnlichen Kastraten mitgeteilt:

	(♂) 533	(♂) 911	(♂) 917	Norm. ♂	♂ Kastrat
Basaler Durchmesser . . . .	0,65	0,6	0,4	0,6	0,2
Länge (in Zentimeter, Mittelwerte von rechts und links)	11,1	9,1	6,3	9,0	3,0

<sup>1</sup> Nach eigenen Beobachtungen werden Meerschweinchenmännchen bei normalem Körperwachstum im Alter von etwa 3 Monaten zeugungsfähig, Weibchen schon etwas früher; sie sind dann noch lange nicht erwachsen.

Das histologische Bild sowohl der Samenleiterblasen, wie auch der Prostata entspricht bei (♂) 533 und (♂) 911 dem der normalen Organe eines geschlechtsreifen Männchens und steht in einem scharfen Gegen-

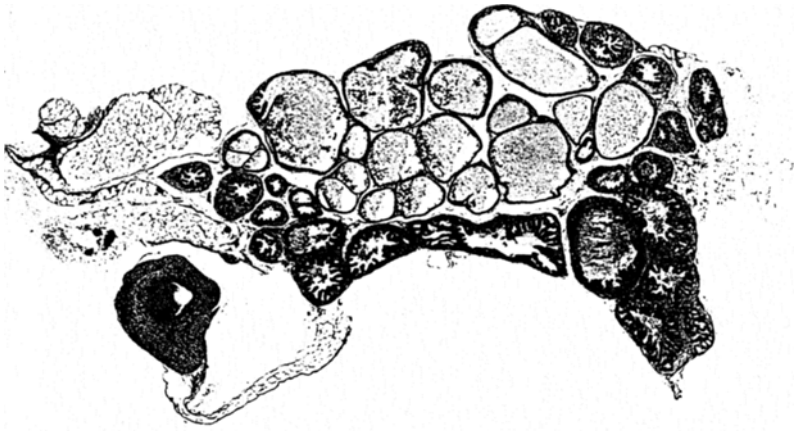


Abb. 10. Schnitt durch eine Hälfte der Prostata von (♂) 911 (Kastrat mit Adenom der Nebennierenrinde). Links ist der Samenleiter getroffen. Mikrophotographie, Vergr. 13fach, Schnittdicke 8  $\mu$ , Azanfärbung.

satz zu dem der atrophischen akzessorischen Geschlechtsdrüsen gewöhnlicher Kastraten. Es ist nicht Aufgabe dieser Arbeit, die Kastrationsatrophie dieser Organe zu behandeln, zumal es sich dabei um bekannte



Abb. 11. Schnitt durch eine Hälfte der Prostata von (♂) 972 (gewöhnlicher, 1½ Jahre alter Kastrat). Mikrophotographie, Vergr. 13fach, Schnittdicke 8  $\mu$ , Azanfärbung.

und mehrfach untersuchte Erscheinungen handelt (s. z. B. *Gley* und *Pezard* 1921). Da jedoch in Abb. 1 die Verschiedenheit in der Ausbildung der Prostata nicht so zum Ausdruck kommt, wie die der Samenleiterblasen, zeigt Abb. 10 und 11 in Übersichtsaufnahmen einander entsprechender Schnitte durch eine Hälfte der Prostata von (♂) 911 im Vergleich zu (♂) 972, einem gewöhnlichen, 1½ Jahre alten Kastraten.

Eine ausführliche Schilderung der histologischen und cytologischen Befunde von (♂) 533 und von (♂) 911 zu geben, würde einer Beschreibung der normalen Verhältnisse erwachsener Männchen gleichkommen und kann daher unterlassen werden. Bei (♂) 917 sind sowohl Samenleiterblasen wie Prostata zwar weniger weit entwickelt, jedoch ist der Gegensatz zu gewöhnlichen Kastraten schon aus den angegebenen Maßen ganz klar erkenntlich.

Der beste Beweis für die vollkommen normale Ausbildung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei (♂) 533 und (♂) 917 ist ihre Funktionsprüfung. Der positive Erfolg dieser Prüfung ist in der Beobachtung gegeben, daß nach der Begattung brünstiger Weibchen der typische Vaginalpfropf gebildet wurde, dessen Zustandekommen bekanntlich auf einer koagulierenden Wirkung des Prostatasekretes auf das Sekret der Samenleiterblasen beruht (*Gley und Pézard 1921*).

#### Die Hypophyse und die Schilddrüsen von (♂) 533 und (♂) 911.

Von (♂) 533 und von (♂) 911 wurden auch die Hypophysen und die Schilddrüsen histologisch untersucht [bei (♂) 917 waren sie aus oben erwähnten Gründen für histologische Zwecke unbrauchbar]. Zum Vergleich wurden Hypophysen normaler Männchen und solche anderer Frühkastraten herangezogen. Jedoch waren die Unterschiede hinsichtlich der mengenmäßigen Verteilung der einzelnen Zellkategorien schon zwischen normalen Männchen und anderen Kastraten nicht so deutlich, daß eine Zuordnung der Hypophysen von (♂) 533 und von (♂) 911 zu der einen oder anderen Seite hin möglich gewesen wäre.

Bemerkenswert ist, daß sowohl bei (♂) 533, wie bei (♂) 911 die Schilddrüse das Bild eines aktiven, stark sezernierenden Organs bietet. Bei anderen Kastraten fand ich fast stets Schilddrüsen mit abgeflachtem Epithel und viel gestautem Kolloid. Ich möchte jedoch in der Bewertung dieser Befunde sehr zurückhaltend sein. (♂) 911 hatte eine akute Infektion, so daß die Schilddrüse auch dadurch beeinflußt gewesen sein kann. Wir wissen außerdem, daß gerade die Schilddrüse von Umweltfaktoren, wie Jahreszeit, Futter usw. stark abhängig ist, so daß man nur bei Konstanz dieser äußeren Faktoren in der Lage ist, die Bedeutung innerer Faktoren richtig zu beurteilen.

Es ist zu hoffen, daß das Auftreten von vermännlichenden Nebennierenadenomen noch häufiger bei Frühkastraten beobachtet werden kann, so daß auch diese Fragen besser beurteilt werden können.

#### Rückblick auf die Befunde.

Zusammenfassend können wir feststellen: Bei drei erwachsenen Meerschweinchenmännchen, die kurz nach der Geburt vollständig kastriert worden waren, wurde im Alter von  $2\frac{1}{2}$ , 3 und 4 Jahren ein spontanes Wachstum der vorher atrophischen akzidentellen Geschlechtsorgane beobachtet. Bei den beiden älteren Tieren entsprach die Aus-



bildung von Penis, Prostata und Samenleiterblasen makroskopisch weitgehend der eines normalen geschlechtsreifen Männchens. Beide Tiere begatteten brünstige Weibchen unter Bildung des charakteristischen Vaginalpfropfes. Das jüngere Tier starb kurz nach dem beobachteten Beginn des Peniswachstums. Der Zustand der Geschlechtsorgane entsprach hier etwa dem eines halbwüchsigen, gerade geschlechtsreifen Männchens. Bei allen drei Tieren fanden sich Nebennierenrindenadenome, deren Größe dem Ausmaß der Entwicklung der Geschlechtsorgane direkt proportional war.

Ich verfüge über ein Vergleichsmaterial von 6 männlichen<sup>1</sup> und 5 weiblichen<sup>2</sup> Frühkastraten, die über  $2\frac{1}{2}$  Jahre alt wurden und bei denen weder Adenome der Nebennierenrinde noch eine stärkere Ausbildung des Genitaltractus festgestellt werden konnten. Sowohl bei den weiblichen, wie bei den männlichen Tieren (s. Abb. 1a) fand sich stets die typische Kastrationsatrophie der Genitalien. Es sei weiterhin bemerkt, daß bei keinem der weiblichen Kastraten eine Clitorishypertrophie beobachtet wurde. Eine größere Zahl von in jüngerem Alter gestorbenen bzw. getöteten Kastraten, bei denen ebenfalls keine derartigen Befunde erhoben wurden, möchte ich deswegen nicht mit einbeziehen, da bei ihnen ja immer noch die Möglichkeit der späteren Entwicklung von Adenomen vorhanden gewesen wäre. Es ist also unter insgesamt 14 Frühkastraten bei 3 von 9 männlichen Tieren zur Ausbildung von Nebennierenrindenadenomen mit gleichzeitiger normalgeschlechtlicher Entwicklung der akzidentellen Geschlechtsorgane gekommen.

Seit der Beobachtung des ersten Falles [(♂) 533] hatte ich weiterhin Gelegenheit, die Nebennieren von 44 weiblichen und 12 männlichen, über  $2\frac{1}{2}$  Jahre alten Tieren desselben Zuchtstammes auf das Vorkommen von Adenomen zu untersuchen. Aber auch bei etwa 50 früheren Sektionen älterer Tiere, sowie bei etwa 100 Sektionen jüngerer Tiere waren die Nebennieren immer beobachtet und durchschnitten worden, so daß mir ein einigermaßen entwickeltes Adenom sicher nicht entgangen wäre. In allen diesen Fällen wurde weder ein Rindenadenom, noch überhaupt ein Tumor der Nebennieren festgestellt.

### Besprechung der Ergebnisse.

Obwohl das Meerschweinchen zu den häufigsten Versuchstieren gehört, habe ich keine Angaben über gleiche oder ähnliche Beobachtungen im Schrifttum finden können. Kastrationen sind in großer Zahl zu den verschiedensten Forschungszwecken an Versuchstieren, aus praktisch-wirtschaftlichen Gründen an Haustieren und aus verschiedenen Motiven heraus am Menschen durchgeführt worden. Aber selbst

<sup>1</sup> 5 Tiere von 6 Jahren, 1 Tier von 5 Jahren.

<sup>2</sup> 2 Tiere von 3 Jahren, 2 Tiere von  $3\frac{1}{2}$  Jahren, 1 Tier von 5 Jahren.

in den Arbeiten, die speziell die Wirkung der Kastration auf die Nebenniere zum Gegenstand haben, findet sich nirgends ein Hinweis auf derartige Beobachtungen<sup>1</sup>. Angesichts der Tatsache, daß ich unter 9 männlichen Kastraten allein 3 derartige Tiere beobachten konnte, ist diese Feststellung bemerkenswert. Vielleicht spielt dabei der Zeitpunkt der Kastration, sicher die Beobachtungsdauer eine Rolle. Meist sind die Tiere erst später kastriert und nicht so lange beobachtet worden. Es wird durch weitere Versuche zu erklären sein, ob die Kastration, wie man nach den wenigen Fällen vermuten möchte, die Entwicklung von Nebennierenrindenadenomen — wenigstens beim Meerschweinchen — begünstigt. Die Frage spielt auch für die Ätiologie der Nebennierengeschwülste beim Menschen eine Rolle. Da hier häufig eine Atrophie der Gonaden festgestellt wurde, ist darüber diskutiert worden, ob diese das Primäre sei oder ob sie als Folgeerscheinung der Tumorentstehung aufzufassen sei. Es liegt nahe, ein Individuum mit atrophischen bzw. minderfunktionierenden Keimdrüsen mit einem Kastraten zu vergleichen. Allerdings sprechen die Beobachtungen an Fällen, bei denen nach Exstirpation einer Nebennierengeschwulst die volle Funktion der Keimdrüsen wiederhergestellt wurde (Neumann 1936 bei Virilismus, Holl 1930 bei Feminismus), mehr dafür, daß es sich um sekundäre Erscheinungen gehandelt hat.

Es muß weiterhin hier betont werden, daß die von mir untersuchten Tiere alle miteinander verwandt sind. Sie stammen durch 10 Generationen von nur 4 Tieren ab, wobei häufig Wurfgeschwister miteinander gekreuzt wurden. Es ist daher durchaus mit der Möglichkeit einer erblichen Bedingtheit bei der Entstehung der Adenome zu rechnen. Jedoch wurden bei normalen Tieren dieses Stammes bisher keine Adenome gefunden, so daß man daher die Frühkastration als die für die Realisation der angenommenen Erbanlage notwendige Vorbedingung ansehen müßte. Es sei erwähnt, daß auch klinische Beobachtungen über familiäres Auftreten von Nebennierengeschwülsten mit Virilismus gemacht worden sind (z. B. Werthmann 1935, Broster 1937, Cahill 1938). Es sind inzwischen neue Versuchsreihen angesetzt, um diese Frage zu klären.

Eine spontane, d. h. ohne experimentellen Eingriff zustande gekommene Ausbildung der zunächst atrophischen Geschlechtsorgane scheint bei Frühkastraten bisher nie festgestellt worden zu sein. Vielleicht gehört in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von *Guimaraes*

<sup>1</sup> Untersuchungen am Meerschweinchen s. oben; an der Ratte s. Hatai 1915, Minowada 1928, Andersen und Kennedy 1933, Hall und Korenchevsky 1937, 1938; an der Maus s. Altenburger 1924, Masui und Tamura 1924, Howard-Miller 1927, Deanesly 1928, Poll 1933, am Kaninchen s. Renon und Delille 1908, Soli 1909, Schenk 1910, Marassini und Luciani 1911, Dick und Curtis 1912, Kolde 1933, Livingston 1916, Nakamura 1917, Zwetlase 1927, Braver 1929, Leinati 1929, am Hund s. Feolossief 1906, Piñese 1929.

(1928, 1929). Unter 5 kastrierten, aber vorher geschlechtsreifen Meer-schweinchenmännchen war bei einem Tier nach 6 Monaten die sonst immer eintretende Rückbildung der Penisstacheln nicht erfolgt, sondern diese waren sogar von 2 auf 3,5 mm gewachsen. Darauf wurde der eine Stachel bis auf 1 mm Länge abgeschnitten, regenerierte im Verlauf eines Jahres aber nicht, während der andere seine volle Länge behielt. Das Tier verhielt sich Weibchen gegenüber stets wie ein normales Männchen. Die Sektion ergab, daß die Kastration vollständig war. Den einzig ungewöhnlichen Sektionsbefund stellten zwei maiskorn-große Gebilde am Ansatz des Mesenteriums dar, die sich mikroskopisch als Lymphknoten erwiesen. Angaben über die Nebennieren fehlen. Der Verfasser vermag keine Erklärung für den ungewöhnlichen Befund zu geben. Ich halte es durchaus für möglich, daß in diesem Falle ein nicht beachtetes oder übersehenes, vielleicht zentral gelegenes Rinden-adenom der Nebenniere [wie z. B. bei (♂) 911] als Ursache in Frage kommt.

Geschwülste der Nebenniere sind bei Tieren offenbar überhaupt recht selten beobachtet worden. Der einzige mir bekannt gewordene Fall einer wenigstens sehr wahrscheinlich primären Nebennieren-geschwulst beim Meerschweinchen ist der von *Roskin* (1930) beschriebene.

*Roskin* fand unter der Bauchhaut eine walnußgroße Geschwulst von fester Beschaffenheit; außerdem noch erbsengroße Geschwülste am Hals und in der Leistengegend, einzelne kleine Geschwülste am Mesenterium und schließlich eine Geschwulst an der Niere. Diese war etwas größer als die Niere, sie durchwucherte sie nicht und ließ sich von ihr ablösen. Ihrer Lage nach ersetzte sie die Nebenniere.

*Roskin* schreibt: „Die Schnittpräparate der großen Geschwulst ergaben ein Bild, das große Ähnlichkeit mit der Struktur der Rindenschicht der Nebenniere hatte. Einen vollständig gleichartigen Bau hat der unmittelbar auf der Niere befindliche Knoten.“ *Roskin* konnte Tumorgewebe subcutan auf andere Meerschweinchen verimpfen, wobei 40–90% der Implantate angingen und durch Metastasierung den Tod der Tiere herbeiführten. Die Bösartigkeit hatte nach Überpflanzung durch 19 Wirtsgenerationen nicht nachgelassen.

Leider macht *Roskin* gar keine Angaben über Alter, Geschlecht und über die sonstige körperliche Beschaffenheit weder des spontan erkrankten noch der geimpften Tiere, so daß für unsere Fragestellung aus seiner Arbeit nichts zu entnehmen ist.

Unter 33000 sezierten weißen Mäusen fanden *Slye, Holmes* und *Wells* (1921) 4 mal einen Nebennierentumor. Davon war einer, bei einem an chronischer Nephritis eingegangenen Weibchen, ein von akzessorischem Rindengewebe ausgegangenes Adenom. Über Veränderungen an den Genitalien geben die Verf. nichts an. In den anderen drei Fällen handelte es sich um „Mesotheliome“.

Hier müssen auch die beiden einzigen bisher bei Tieren beobachteten Fälle von interrenalem Virilismus erwähnt werden.

*Berner* (1923) untersuchte eine 18 Monate alte Henne (White Leghorn), die dem Züchter schon im Alter von 6 Monaten dadurch aufgefallen war, daß sie sich stets abseits hielt und keine Eier legte. Sie bekam allmählich mehr das Aussehen eines Hahnnes, es wuchsen Sporen und der Kamm wurde größer. Nur der Schwanz blieb kleiner als bei einem Hahn, auch krächte das Tier nicht. Schließlich erkrankte es und wurde getötet. Bei der Eröffnung der Leibeshöhle fiel ein ausgesprochener Ascites auf. Das ganze Peritoneum und die Oberfläche sämtlicher Organe, besonders

aber der Leber, waren von kleinen Geschwulstknoten bedeckt, die sich als Metastasen einer großen primären interrenalen Geschwulst der rechten Nebenniere herausstellten. Auch die linke Nebenniere war ergriffen worden, sowie das Ovar, das klein und abgeflacht war, aber noch normale Eifollikel enthielt. Die Geschwulstzellen waren sehr lipoidreich.

*McGowan* (1936) beobachtete bei einer Henne (Red Rhode Island), die sich bis zum Alter von 8 Monaten normal entwickelt und die wahrscheinlich auch gelegt hatte, Wachstum von Kamm und Bärtchen. Das Gefieder blieb hennenartig, Sporen wurden nicht gebildet, auch krächte das Tier nicht. Seit Beginn der Beobachtung legte die Henne keine Eier mehr. Bei der Obduktion erwies sich die linke Nebenniere als doppelt so groß als normal. Sie setzte sich aus Rindenzellen zusammen, deren Lipidgehalt geringer als normal war und die von zahlreichen Blutsinus umgeben waren. Der Verf. bemerkt, daß das Aussehen mehr für eine einfache gutartige Geschwulstbildung als für eine Hyperplasie charakteristisch sei. Die rechte Nebenniere war normal. Das Ovar war klein, sein Zustand sprach dafür, daß früher Eiablage stattgefunden hatte. Am caudalen Ende des Ovars befand sich eine baselnußgroße Geschwulst, die aus Makrophagen, Überresten von Follikeln und nekrotischen Massen bestand. Hodengewebe fand sich keines, auch war die rechte rudimentäre Gonade unverändert.

Man muß nun meines Erachtens, unter Berücksichtigung der spärlichen Angaben im Schrifttum, allein aus dem bei Frühkastraten 3mal beobachteten Zusammentreffen der spontanen Entwicklung vorher atrophischer Geschlechtsorgane, sowie der Begattungsfähigkeit mit dem Auftreten bisher beim Meerschweinchen nicht beobachteter Adenome der Nebennierenrinde den Schluß ziehen, daß die Adenome für das Wachstum der Geschlechtsorgane und für das normal-geschlechtliche Verhalten verantwortlich zu machen sind. Das heißt, daß ihnen eine vermännlichende Wirkung zugesprochen werden muß, und zwar dadurch, daß von ihnen selbst gebildete, vermännlichende Stoffe direkt auf die Erfolgsorgane gewirkt haben. Eine andere Erklärung ist angesichts der Tatsache, daß es sich um kastrierte Tiere handelt, meiner Meinung nach nicht möglich.

Ich lege Wert darauf, daß man zu diesem Ergebnis auch ohne Berücksichtigung der eingangs erwähnten klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen beim Menschen kommen muß. Um so beweiskräftiger ist es für die Deutung der Wirkung von Geschwülsten der Nebennierenrinde beim Menschen.

Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen über die chemische Struktur der bei der Analyse des wirksamen Prinzips der Nebennierenrinde gefundenen Stoffe sprechen ebenfalls für die Möglichkeit der interrenalen Entstehung von vermännlichenden Stoffen. Abgesehen von der nahen chemischen Verwandtschaft sowohl des Corticosterons, als auch der meisten anderen bisher isolierten Stoffe zu den Sexualhormonen überhaupt, sei besonders auf die Darstellung des Adrenosterons (*Reichstein* 1938) hingewiesen, das sich im Hahnenkammtest als ausgesprochen androgen wirksame Substanz erwies.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, zu welchen Ergebnissen die zahlreichen Untersuchungen geführt haben, in denen die Wirkung der Verfütterung von Nebennierenrinde, der Injektionsbehandlung mit deren Extrakten und der Implantation von Nebennierenrinde auf die Geschlechtsorgane verfolgt wurde.

Ein Teil der Autoren beobachtete gar keinen oder sogar einen hemmenden Einfluß auf die Gonaden bzw. die Geschlechtsorgane überhaupt. *Smith und Engle* (1927/28) implantierten jungen weiblichen Ratten die ganzen Nebennieren verschiedener Spendertiere (Maus, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze und Taube) in den gleichen Mengen, die bei Verwendung von Hypophysenvorderlappen für deutliche gonadotrope Wirkungen notwendig waren. Jedoch auch bei längerer Dauer des Experimentes als bei Versuchen mit Hypophysenvorderlappen blieben die Geschlechtsorgane ganz unbeeinflusst. *Cleghorn* (1932) behandelte infantile Mäuse beiderlei Geschlechtes mit *Swingle-Pfiffner*-Extrakt, ohne deutliche Wirkung auf das Hodengewicht oder auf den Zeitpunkt der Vaginalöffnung zu beobachten. Ebenso konnte *Kaplan* (1932) bei infantilen Ratten mit verschiedenen selbsthergestellten Extrakten keinen Einfluß auf den Eintritt der Geschlechtsreife feststellen, bei einigen wäßrigen Extrakten trat sogar eine leichte Hemmung ein (über die Wirkung lipoidhaltiger Extrakte s. weiter unten). *Young und Benham* (1932) konnten bei Verwendung von „Eucortone“ (Allen und Hanburys Ltd.) weder den Eintritt der Geschlechtsreife bei infantilen Mäusen, noch den Ablauf des Zyklus bei erwachsenen Weibchen beeinflussen. *Gaut und Parkins* (1933) behandelten junge Ratten und Küken lange Zeit mit hohen Dosen (5—20 Hundeeinheiten pro Tag) (Eschatin, Parke, Davis & Co.) ohne jede Wirkung. *Robson und Taylor* (1933) geben eine hemmende Wirkung des *Swingle-Pfiffner*-Extraktes auf das Hodenwachstum bei Ratten an. *Simpson, Kohn-Speyer und Korenchevsky* (1933) sowie *Castillo, Leloie und Novelli* (1934) fanden dagegen bei Benutzung des gleichen Extraktes am gleichen Versuchstier weder im Gewicht noch im histologischen Zustand der Geschlechtsorgane Unterschiede zwischen behandelten Tieren und Kontrollen. *Eng* (1934) konnte keinen Einfluß von „Cortigen“ (Gedeon-Richter) auf den Eintritt der Geschlechtsreife bei Mäusen feststellen. *Howard und Grollman* (1934) bekamen mit nach eigener Methode hergestelltem Extrakt weder verfrühte Vaginalöffnung bei jungen Rattenweibchen noch sahen sie einen Einfluß auf den Zyklus oder die Gravidität bei Ratten. *Loos und Rittmann* (1934) verfütterten an kastrierte Ratten frische und getrocknete Nebennierenrinde und injizierten selbsthergestellte Extrakte, ohne einen Einfluß auf die akzidentellen Geschlechtsorgane zu beobachten. *Lippross* (1936) behandelte infantile Ratten mit „Cortin“ (Degewop) und fand keinerlei Veränderungen an der Hypophyse, den Nebennieren oder den Keimdrüsen. *Neumann* (1936b) verfütterte Nebennierenrinden-Cachets (I.G.-Farben) an infantile Meerschweinchen, injizierte „Cortigen“ (Gedeon-Richter) infantilen Mäusen und Nebennierenrinden-Lipoidextrakt N.R.H. 60 (Promonta) infantilen Kaninchen, stets ohne Einfluß auf die Geschlechtsreife. Dagegen bewirkte „Cortin“ (Degewop), „Cortidyn“ (Promonta) und „Pancortex“ (Henning) bei geschlechtsreifen Mäusen reversible Einstellung bzw. Verzögerung der Ovarialfunktion.

Andererseits gibt es eine große Zahl von Arbeiten, in denen über positive, allerdings verschiedenartige Wirkungen von Nebennierenrindenextrakten bzw. von Nebennierenimplantationen und deren Verfütterung berichtet wird.

So erzielten *McKinley und Fisher* (1926) bei Verfütterung von Nebennierenrinde ein durchschnittlich 21,5% höheres Hodengewicht bei jungen Rattenmännchen. *Eaton, Insko, Thompson und Chidester* (1929) verfütterten Nebennierenrinde an Küken und erhielten eine geringe Steigerung des Hodengewichtes. *Chidester, Eaton und Thompson* (1929) beobachteten mit der gleichen Methode bei infantilen

weiblichen Ratten eine geringe Hemmung des Körperwachstums, die Geschlechtsreife trat etwas früher ein. *Engelhardt* (1930) bekam durch lipoidhaltige Nebennierenauszüge bei virginellen Kaninchen Wachstum der Uterusmuskulatur und des Endometriums, ein Befund, den *Reiß* (1934) nicht bestätigen konnte. *Asher* und *Klein* (1931) stellten einen adrenalinfreien Extrakt her, der bei jugendlichen Rattenmännchen die Entwicklung der Geschlechtsorgane, besonders aber der Nebenhoden, der Samenblasen und des Penis förderte. Die Wirkung war besonders stark, wenn gleichzeitig Thymokrescin gespritzt wurde. Mit dem gleichen Extrakt hatte *Müller* (1931) bei infantilen weiblichen Ratten eine Hemmung der Geschlechtsorgane, insbesondere mangelhafte Follikelentwicklung erzielt. *Corey* und *Britton* (1931a, b) verwandten *Swingle-Pfiffner*-Extrakt, ebenfalls bei infantilen Ratten. Sie beobachteten eine gonadotrope Wirkung, die bei weiblichen Tieren stärker war als bei männlichen. Da sie auch eine Hypertrophie des Hypophysenvorderlappens feststellen, halten sie es für möglich, daß die beobachteten Wirkungen erst sekundär durch dessen Beeinflussung entstanden seien. *Nice* und *Shiffer* (1931) implantierten infantilen weiblichen Ratten je 6 Nebennieren (von der Ratte) mit dem Erfolg, daß die Vaginalöffnung früher als normal auftrat. *Kaplan* (1932), dessen negative Ergebnisse mit anderen Extrakten schon erwähnt wurden, konnte mit einem lipoidhaltigen Extrakt bei infantilen Rattenmännchen eine Stimulierung der Geschlechtsorgane beobachten. *Migliavacca* (1932) sah eine Förderung der Entwicklung von Ovarien und Uterus bei infantilen Mäusen durch „Cortigen“ (Gedeon-Richter). *Corey* (1933) erhielt bei weiblichen Rattenkastraten mit *Swingle-Pfiffner*-Extrakt in 50% der Fälle unregelmäßiges Auftreten von Schollenstadien in der Vagina. *Grollman* und *Howard* (1933) behandelten infantile Ratten mit einem nach eigener Methode hergestellten Extrakt. Bei den Männchen war das Hodengewicht etwa 20% größer als das der Kontrollen, bei den Weibchen war kein Einfluß auf den Zeitpunkt der Vaginalöffnung festzustellen. *Casida* und *Hellbaum* (1934) stellten Extrakte der Nebennierenrinde von schwangeren Stuten und von Wallachen nach der von *Ferold*, *Hisaw* und *Leonhard* (1931) für das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens angegebenen Methode her. Sie erhielten bei infantilen weiblichen Ratten in 50% der Fälle eine positive gonadotrope Wirkung. Diese war am stärksten, wenn die Nebennieren von Stuten aus der Phase der Schwangerschaft stammten, wo im Blut der Gehalt an gonadotropen Substanzen auch am höchsten ist. Sie erörtern die Frage, ob die gonadotropen Substanzen in der Nebennierenrinde gebildet werden, oder ob sie nur konzentriert werden. *Corey* und *Britton* (1934) erhielten mit *Swingle-Pfiffner*-Extrakt bei geschlechtsreifen weiblichen Ratten teils keine, teils eine hemmende, teils eine aktivierende Wirkung auf den Zyklus. Bei weiblichen Kastraten beobachteten sie in 30% der Fälle östrogene Wirkung. *Callow* und *Parkes* (1936) gewannen aus den Nebennieren von Pferden, vom Rind und vom Schwein sowohl einen östrogenen Stoff (Test: Uterusgewicht infantiler Kaninchen), als auch einen Stoff mit der Wirkung von Progesteron (*Clauberg*-Test). Die Ausbeute war bei Nebennieren von Pferden am größten. *Hodder* (1936) bekam mit einem wasserlöslichen Nebennierenrindenextrakt bei einem kastrierten Meerschweinchenmännchen Wachstum der Penisstacheln, sowie Anregung der Funktion von Samenleiterbläschen und Prostata, bei vier normalen jungen Weibchen Clitoriswachstum und sogar Ausbildung von Clitorisstacheln. *Fitzhugh* (1937) beobachtete bei infantilen Ratten nach Behandlung mit *Swingle-Pfiffner*-Extrakt einerseits Hemmung des Hodenwachstums, andererseits Hypertrophie der Ovarien und des Uterus. Der Extrakt stimulierte das Wachstum in beiden Geschlechtern, jedoch bei den Weibchen stärker als bei den Männchen. Bei erwachsenen weiblichen Kastraten trat in einigen Fällen Schollenstadium im Vaginalabstrich auf. *Hoffmann* (1937a, b, c) stellte einen Extrakt her, der sowohl adrenalinfrei als auch frei vom Überlebenshormon der Nebennierenrinde war. Hiermit konnten bei infantilen Rattenweibchen gonadotrope Wirkungen ausgelöst werden. Bei infantilen Rattenmännchen und bei infantilen

Mäuseweibchen war dieser Extrakt jedoch ohne Wirkung. In einer weiteren Arbeit teilt *Hoffmann* (1938) mit, daß der Gehalt an dem von ihm erprobten Stoff in der Nebenniere des Rindes am größten sei. Nebennieren von Schafen enthalten davon weniger, während er bei Schweinen und bei Ochsen überhaupt nicht nachzuweisen war. *Pottenger* und *Simonsen* (1938a) stellten verschiedene Nebennierenrindenextrakte her und erzielten damit Frühreife bei männlichen und Hemmung der Geschlechtsreife bei weiblichen Ratten. Nur bei einem Extrakt konnte auch eine Stimulierung der weiblichen Geschlechtsorgane beobachtet werden. Mit dem bei Rattenmännchen positiven Extrakt behandelten sie (*Pottenger* und *Simonsen* 1938b) 9 Knaben mit verschieden stark ausgeprägtem Kryptorchismus. Es gelang ihnen, in 8 Fällen einen vollständigen Descensus zu erreichen. Zum Schluß sei noch erwähnt, daß von *Bornskov* und *Schneider* (1939) bei Ratten, denen beide Nebennieren entfernt worden war, die aber infolge kompensatorischer Hyperplasie akzessorischer Rindenteile am Leben blieben und eine enorme Fettsucht entwickelten, „eine Stimulierung der akzessorischen Geschlechtsorgane bei männlichen Tieren beobachtet werden konnte“.

Die Uneinheitlichkeit dieser Ergebnisse erscheint verständlich, wie auch *Lippross* (1936) betont und wie auch aus den eben referierten Befunden von *Hoffmann* (1937 u. 1938) hervorgeht, wenn man die Unterschiede sowohl hinsichtlich der Herkunft des Ausgangsmaterials nach Art, Geschlecht und Alter der Spendertiere, als auch in dessen Aufarbeitung und der mengenmäßigen und zeitlichen Dosierung berücksichtigt, ganz abgesehen von der Verwendung verschiedener Tierarten bei der Prüfung. Die Frage, ob die aus der Nebennierenrinde gewonnenen Stoffe dort auch gebildet werden, oder ob sie dort vielleicht nur gespeichert werden, ist nur selten berührt worden (*Casida* und *Hellbaum* 1934). Für die Prüfung, ob androgene oder östrogene Stoffe in der Nebennierenrinde gebildet werden können, wäre die Verwendung von Nebennieren kastrierter Tiere als Ausgangsmaterial zu fordern. Bei der Frage, ob gonadotrope Stoffe ebenfalls dort entstehen können, müßten die Nebennieren hypophysektomierter Tiere benutzt werden. Außerdem ist hier noch zu klären, ob nicht die beobachteten gonadotropen Wirkungen erst sekundär vom Hypophysenvorderlappen des Versuchstieres ausgelöst werden, worauf *Corey* und *Britton* (1931) mit Recht hingewiesen haben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen, bei denen kein Einfluß von das Überlebensprinzip enthaltenden Extrakten auf die Geschlechtsorgane gefunden wurde, sprechen dafür, daß es andere, von jenem Prinzip verschiedene Stoffe sind, die in den wirksam befundenen Extrakten enthalten waren. Je nach dem Ausgangsmaterial, der Aufarbeitung usw. sind dann verschiedene Stoffe zur Wirkung gekommen, wobei festzustellen ist, daß neben östrogenen Wirkungen (*Corey* 1933, *Corey* und *Britton* 1934, *Callow* und *Parkes* 1936) in einigen Fällen zweifellos androgene (*Asher* und *Klein* 1931, *Klein* 1931, *Hodler* 1936, *Bornskov* und *Schneider* 1939) Wirkungen beobachtet wurden, was im Zusammenhang mit meinen eigenen Beobachtungen von besonderem

Interesse ist. Ich bin der Auffassung, daß es diese Wirkungsmöglichkeiten sind, die bei Patienten mit interrenogenitalem Syndrom<sup>1</sup> in verstärktem Ausmaße in Erscheinung treten und daß es sich also dabei nicht um nur vermehrte Bildung des normalen Lebenserhaltungsprinzips der Nebennierenrinde handelt, sondern um Bildung anderer, in den meisten Fällen vermännlichend, in seltenen Fällen verweiblichend wirkender Stoffe.

Hierfür scheinen mir von besonderer Bedeutung diejenigen neueren Untersuchungen zu sein, in denen über das Auftreten erhöhter Mengen androgener bzw. östrogener Substanzen im Harn solcher Patienten berichtet wird.

So isolierte *Callow* (1936) aus dem Harn eines 6jährigen Mädchens mit andersgeschlechtlicher Frühreife (starke virile Behaarung, Clitorishypertrophie) infolge eines Nebennierentumors Dehydro-Androsteron, dessen androgene Wirksamkeit bekannt ist, und zwar in Mengen von 110 mg pro Liter Harn. [Im Harn von Männern isolierte *Butenandt* (persönliche Mitteilung) im Durchschnitt 20 mg pro Liter.] *Simpson, de Fremery und Macbeth* (1936) fanden bei 4 von 7 Frauen mit interrenogenitalem Syndrom vermehrte Ausscheidung androgener Stoffe im Harn. *Slot* (1936) fand bei einer 49jährigen Frau mit einer linksseitigen Nebennierengeschwulst, starkem Hirsutismus (Bartwuchs) und Amenorrhöe im Liter Harn 22000 internationale Einheiten (Kammwachstum) männliche Wirkstoffe. Etwa die Hälfte des etwa  $10\frac{1}{2} \times 6$  cm großen, exstirpierten Tumors wurde von *Laqueur* auf den Gehalt an androgenen Stoffen untersucht. Es wurde jedoch dabei nicht mehr gefunden, als in anderen Organen (z. B. der Leber) normaler Menschen. Daraus schließt *Slot*, daß der Tumor nicht die Bildungsstätte der vermännlichenden Stoffe gewesen sein könne, spricht sich jedoch nicht darüber aus, welches Organ nach seiner Meinung sonst dafür in Frage käme. Es ist hierzu zu bemerken, daß man zur Gewinnung von einer Kapauneneinheit androgener Stoffe etwa 1 kg Stierhoden benötigt (*Bomskov* 1937), so daß die Schlußfolgerung von *Slot* nicht berechtigt ist. *Kenyon, Gallagher, Peterson, Dorfman und Koch* (1937) fanden bei einem Fall von virilisierendem Nebennierencarcinom eine Tagesausscheidung von 480 internationalen Einheiten androgener Stoffe (Testosteron, Androstendion). *Butler und Marrian* (1938) stellten fest, daß im Harn einer Frau mit virilisierendem Nebennierentumor neben anderen, bisher im Harn nicht gefundenen Steroiden Iso-Androsteron vorhanden war, das ebenfalls androgen wirksam ist. *Glass und Bergman* (1938) geben an, daß bei 28 Patientinnen mit „subclinical adreno-genital syndrom“, worunter sie virilistische Erscheinungen leichteren Grades verstehen, das normale

<sup>1</sup> Hierunter seien die graduell verschiedenen Formen des interrenalen Virilismus bei Frauen und Mädchen, der seltene interrenale Feminismus beim Mann, die interrenale Pseudopubertas praecox bei beiden Geschlechtern, sowie der interrenale Pseudohermaphroditismus zusammengefaßt. Zusammenfassende Darstellungen siehe: *Mathias* (1922), *Scabell* (1924), *Schmidt* (1924), *Dietrich und Siegmund* (1926), *Groß und Höhne* (1929), *Günther* (1930), *Cecil* (1933), *Neumann* (1936c), *Broster* (1937), *Spencer* (1937), *Berner* (1938), *Broster, Allen, Vines, Patterson, Greenwood, Marrian und Butler* (1938). Es ist notwendig, darauf hinzuweisen, daß die häufig gebrauchten Ausdrücke, wie suprarenal-genitales Syndrom, suprarenaler Virilismus, adreno-genitales Syndrom und adreno-genitaler Virilismus besser zu vermeiden sind, da kein Zweifel darüber besteht, daß es sich immer nur um Beziehungen zwischen der Nebennierenrinde, d. h. dem Interrenalorgan und den Geschlechtsorganen handelt. Ich spreche daher von interreno-genitalem Syndrom, interrenalem Virilismus usw.



Verhältnis von männlichen und weiblichen Sexualhormonen im Harn zugunsten der männlichen Seite verschoben gewesen sei. Sie berichten weiterhin über zwei Männer mit Gynäkomastie, Abnahme der Hoden- und Penisgröße und Verlust der Libido, bei denen der umgekehrte Befund erhoben wurde. Leider ist in allen ihren Fällen der Nachweis von Nebennierenveränderungen nicht erbracht worden<sup>1</sup>.

Die Beobachtungen von *Glass* und *Bergman* leiten über zu den ja überhaupt sehr viel selteneren Fällen, wo im männlichen Geschlecht Nebennierentumoren mit feminisierender Wirkung aufgetreten sind. *Burrows, Cook, Roe* und *Warren* (1937) fanden bei einem solchen Patienten hohe Mengen östrogenen Stoffe. Besonders wichtig ist an diesem Fall, den *Simpson* und *Joll* (1938) klinisch näher beschrieben haben, daß nach der Exstirpation parallel mit dem Rückgang der Symptome (Rückbildung der Gynäkomastie, Wiedervergrößerung der Genitalien, Wiederauftreten von Libido und Potenz) auch die östrogenen Stoffe im Harn verschwanden. Als dann infolge Metastasenbildung, die schließlich zum Tode führte, eine Verschlimmerung der Symptome eintrat, wurde auch eine neuerliche Zunahme der östrogenen Stoffe festgestellt.

Wir sehen also, daß sowohl die Untersuchungen über die Chemie der aus der Nebennierenrinde gewonnenen Stoffe, wie die tierexperimentellen Erfahrungen und schließlich auch die Befunde über die Ausscheidung von androgenen bzw. östrogenen Stoffen im Harn von Kranken mit interreno-genitalem Syndrom ebenfalls dafür sprechen, daß von der Nebennierenrinde bzw. von ihren Geschwülsten sowohl vermännlichende wie verweiblichende Stoffe abgegeben werden.

Meine eigenen Befunde stellen eine starke Stütze für die Auffassung dar, daß diese Stoffe in der pathologisch veränderten Nebennierenrinde selbst gebildet werden. Wir können annehmen, daß in ihnen ein vom Stoffwechsel der normalen Nebennierenrinde abweichender Steroidstoffwechsel stattfindet, durch den entweder normalerweise nur in geringem Maße gebildete Stoffe stark vermehrt abgesondert werden oder auch solche Stoffe gebildet werden, die in der normalen Nebennierenrinde nicht auftreten.

Meine Beobachtungen scheinen mir ein geeigneter Ansatzpunkt für die weitere experimentelle Bearbeitung der Frage der Beziehungen zwischen Interrenalorgan und Geschlechtsorganen zu sein. Es ist zu hoffen, daß auf diesem Wege nicht nur für die pathologischen Beziehungen, sondern auch für die heute noch so ungeklärten normalphysiologischen Beziehungen neue Einsichten gewonnen werden können.

### Zusammenfassung.

Bei drei frühkastrierten Meerschweinchenmännchen wurde im Alter von  $2\frac{1}{2}$ , 3 und 4 Jahren ein Wachstum der vorher atrophischen akzes-

<sup>1</sup> Wie *Broster* und *Vines* (1937) gezeigt haben, sind die Erscheinungen des interrenalen Virilismus nicht zwangsläufig mit äußerlich erkennbaren Veränderungen der Nebennieren verbunden. Sie geben für die Nebennieren solcher Patientinnen (bei denen die Symptome nach einseitiger Nebennierenresektion zurückgehen) an, daß sie eine charakteristische Farbreaktion (*Ponceau-Fuchsin*) zeigen, die bei normalen Nebennieren nicht auftritt.

sorischen Geschlechtsorgane beobachtet. Die beiden älteren Tiere begatteten brünstige Weibchen unter Bildung des Vaginalpfropfes. Die histologische Untersuchung von Prostata und Samenleiterblasen ergab ebenfalls weitgehende Übereinstimmung mit dem für normale Männchen charakteristischen Bild dieser Organe. Bei allen drei Tieren fanden sich Nebennierenrindenadenome, deren Größe der Ausbildung der akzessorischen Geschlechtsorgane proportional war. Es wird angenommen, daß von den Adenomen Stoffe mit vermännlichender Wirkung abgesondert wurden, die die beschriebenen Veränderungen bei den Kastraten bewirkt haben.

Es wird gezeigt, daß auch die Untersuchungen über die Chemie der Nebennierenrindenstoffe, die tierexperimentellen Erfahrungen über den Einfluß von Nebennierenrindenextrakten bzw. von verfütterten oder implantierten Nebennieren auf die Geschlechtsorgane und die Befunde über die Harnausscheidung androgener und östrogenen Stoffe bei Kranken mit interreno-genitalem Syndrom dafür sprechen, daß von den Nebennierengeschwülsten morphogenetische Wirkungen ausgehen. Die eigenen Befunde sprechen dafür, daß die wirksamen Stoffe in den Geschwülsten selbst gebildet werden.

#### Schrifttum.

- Altенburger, H.: Pflügers Arch. **202**, 668 (1924). — Andersen, D. H. and H. S. Kennedy: J. of Physiol. **79**, 1 (1933). — Asher, L. u. O. Klein: Klin. Wschr. **1931 I**, 1076. — Berner, O.: Rev. franç. Endocrin. **1**, 474 (1923). — Zwangl. Abh. Geb. inn. Sekr. **5** (1938). — Bomskov, Chr.: Methodik der Hormonforschung, 1937. — Bomskov, Chr. u. E. Schneider: Klin. Wschr. **1939 I**, 12. — Brauer, M.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **16**, 101 (1929). — Broster, L. R.: Arch. Surg. **34**, 761 (1937). — Broster, L. R., C. Allen, H. W. C. Vines, J. Patterson, A. W. Greenwood, G. F. Marrian and G. C. Butler: The Adrenal Cortex and Intersexuality. London 1938. — Broster, L. R. and H. W. C. Vines: Brit. med. J. **1**, 662 (1937). — Burrows, H., J. W. Cook, E. M. F. Roe and F. L. Warren: Biochemic. J. **31**, 950 (1937). — Butler, C. C. and G. F. Marrian: J. of biol. Chem. **124**, 237 (1938). — Cahill, G. F.: New England J. Med. **218**, 803 (1938). — Callow, R. K.: J. Soc. chem. Ind. **55**, 1030 (1936). — Callow, R. K. and A. S. Parkes: J. of Physiol. **87**, 280 (1936). — Casida, L. E. and A. A. Hellbaum: Endocrinology **18**, 249 (1934). — Castillo, E. B., L. F. Leloe et A. Novelli: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 338 (1934). — Cecil, H. L.: J. amer. med. Assoc. **100**, 463 (1933). — Chidester, F. E., A. G. Eaton and G. P. Thompson: Amer. J. Physiol. **88**, 191 (1929). — Cleghorn, R. A.: J. of Physiol. **76**, 193 (1932). — Corey, E. L.: Amer. J. Physiol. **105**, 24 (1933). — Corey, E. L. and S. W. Britton: Amer. J. Physiol. **99**, 33 (1931a). — Science (N. Y.) **74**, 101 (1931b). — Amer. J. Physiol. **107**, 207 (1934). — Dathe, H.: Gegenbaurs Jb. **80**, 1 (1937). — Deanesly, R.: Proc. roy. Soc. Lond. B **103**, 523 (1928). — Dick, G. F. and A. H. Curtis: Surg. etc. **15**, 588 (1912). — Dietrich, A. u. H. Siegmund: Handbuch der pathologischen Anatomie von Henke-Iubarsch, Bd. 8, S. 951. 1926. — Eaton, A. G., W. M. Inskó, G. P. Thompson and F. E. Chidester: Amer. J. Physiol. **88**, 187 (1929). — Eng, H.: Zbl. Gynäk. **2846** (1934). — Engelhardt, E.: Klin. Wschr. **1930 II**, 2114. — Feodossiew, N. E.: Russk. Wratsch. **5**, 135 (1906). — Fevold, Hisaw and Leonhard: Amer. J. Physiol. **97**, 291 (1931). — Fitzhugh, O. G.:

- Amer. J. Physiol. 118, 677 (1937). — *Fox, T. C.*: Trans. path. Soc. 36, 460 (1885). — *Gaunt, R. and W. M. Parkins*: Amer. J. Physiol. 103, 511 (1933). — *Glass, S. J. and H. C. Bergman*: Endocrinology 23, 625 (1938). — *Gley, E. and A. Pézard*: Arch. internat. Physiol. 16, 363 (1921). — *Grollman, A. and E. Howard*: Amer. J. Physiol. 105, 42 (1933). — *Groß, F. u. Th. Hühne*: Beitr. klin. Chir. 146, 466 (1929). — *Guimaraes, A.*: C. r. Soc. Biol. Paris 98, 551 (1928); 102, 250 (1929). — *Günther, H.*: Virchows Arch. 274, 543 (1930). — *Hall, K. and V. Korenchevsky*: Nature (Lond.) 140, 318 (1937). — *J. of Physiol.* 91, 365 (1938). — *Hatai, S.*: J. of exper. Zool. 18, 1 (1915). — *Hodder, D.*: C. r. Soc. Biol. Paris 122, 512 (1936). — *Hoffmann, Fr.*: Endokrinol. 19, 145 (1937a); 20, 225 (1938). — *Klin. Wschr.* 16, 79 (1937b). — *Zbl. Gynäk.* 115, 416 (1937c). — *Holl, G.*: Dtsch. Z. Chir. 226, 277 (1930). — *Howard, E. and A. Grollmann*: Amer. J. Physiol. 107, 480 (1934). — *Howard-Miller, E.*: Amer. J. Anat. 40, 251 (1927/28). — *Kaplan, S.*: Endokrinol. 11, 321 (1932). — *Kenyon, A. T. and T. F. Gallagher*: J. clin. Invest. 16, 705 (1937). — *Klein, O.*: Endokrinol. 9, 401 (1931). — *Kohle, W.*: Arch. Gynäk. 99, 272 (1913). — *Leinati, F.*: Atti Accad. Fisiocritici Siena 3, 385 (1929). — *Lippross, O.*: Endokrinol. 18, 18 (1936). — *Lipschütz, A.*: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 274 (1924). — *Livingston, A. E.*: Amer. J. Physiol. 40, 155 (1916). — *Loos, H. O. u. R. Rüttmann*: Endokrinol. 13, 82 (1934). — *Marchand, F.*: Internat. Beitr. wiss. Med., Festschr. f. R. Virchow, 1, 537 (1891). — *Marrassini, A.*: Sperimentale 60, 197 (1906). — *Marrassini, A. e L. Luciani*: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 56, 395 (1911). — *Masui, K. and Y. Tamura*: Jap. J. zootechn. Sci. 1, 55 (1924). — *Mathias, E.*: Virchows Arch. 236, 446 (1922). — *McGowan, J. P.*: J. of exper. Biol. 13, 377 (1936). — *McKinley, E. B. and N. F. Fisher*: Amer. J. Physiol. 76, 268 (1926). — *Minowada, E.*: Acta dermat. (Kioto) 12, 668 (1928). — *Moore, C. R.*: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 43, 285 (1922). — *Müller, C.*: Endokrinol. 8, 5 (1931). — *Nakamura, H.*: Verh. jap. path. Ges. 7, 21 (1917). — *Neumann, H. O.*: Arch. Gynäk. 160, 481 (1936); 162, 158, 289 (1936). — *Nice, L. B. and A. L. Shiffer*: Endocrinology 15, 205 (1931). — *Ogle, J. W.*: Trans. path. Soc. 16, 250 (1865). — *Ogston, A.*: Österr. Jb. Pädiatr. 180 (1872). — *Parhon, C. I., V. Marza et M. Kahane*: C. r. Soc. Biol. Paris 95, 781 (1926). — *Pianese, F.*: Arch. Ostetr. 16, 529 (1929). — *Poll, H.*: Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 567. — *Pottenger, F. M. and D. G. Simonsen*: Endocrinology 22, 197, 203 (1938a u. b). — *Raineri, G.*: Ann. Ostetr. 30, 744 (1908). — *Reichstein, T.*: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 334 (1938). — *Reiß, M.*: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Berlin 1934. — *Renon u. Delille*: Soc. méd. Hop. Paris 1908. — *Rigano-Irrever, D.*: Boll. Soc. Biol. sper. 4, 973 (1929). — *Robson, J. M. and H. Taylor*: Proc. roy. Soc. Lond. B 113, 251 (1933). — *Roskin, G.*: Virchows Arch. 277, 466 (1930). — *Scabell, A.*: Dtsch. Z. Chir. 185, 1 (1924). — *Schenk, F.*: Beitr. klin. Chir. 67, 316 (1910). — *Schmidt, H.*: Virchows Arch. 251, 1 (1924). — *Simpson, S. L., P. de Fremery, and A. Macbeth*: Endocrinology 20, 363 (1936). — *Simpson, S. L. and C. A. Joll*: Endocrinology 22, 595 (1938). — *Simpson, S. L., A. Kohn-Speyer and V. Korenchevsky*: Lancet 225, 1194 (1933). — *Slot, W. J. B.*: Acta med. scand. (Stockh.) 89, 371 (1936). — *Slye, M., H. F. Holmes and H. G. Wells*: J. Canc. Res. 6, 305 (1921). — *Smith, P. L. and E. T. Engle*: Amer. J. Anat. 40, 159 (1927/28). — *Spence, A. W.*: Brit. med. J. 1, 338 (1937). — *Werthemann, A.*: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 218. — *Young, F. G. and H. W. Benham*: Nature (Lond.) 130, 700 (1932). — *Zalesky, M.*: Anat. Rec. 65, 467 (1936). — *Zweldase, J.*: Russ. Klin. 7, 621 (1927).