

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
[Direktor: Prof. Dr. H. Sigmund].)

Tödliche Varicelleninfektion bei Interrenalismus.

Von
H. Sigmund.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. März 1941.)

Die Mitteilung eines neuen Falles von Interrenalismus mit sexueller Frühreife und geschlechtlicher Umstimmung rechtfertigt sich durch die ungewöhnliche Komplikation einer zum Tode führenden Infektion mit Varicellen. Sind an sich schon gut untersuchte Fälle von Interrenalismus selten, so ist die anatomische Untersuchung einer generalisierten Varicelleninfektion etwas ganz besonders Ungewöhnliches.

Der in Rede stehende Fall betrifft ein zur Zeit des Todes 9 Jahre altes Mädchen, dessen Krankengeschichte, soweit sie 2 Jahre vor dem Tode bekannt war, von *Schumacher* als ein „Beitrag zur Frage der Pubertas praecox¹“ veröffentlicht ist. Aus dieser Krankengeschichte geht hervor, daß das Mädchen als ältestes von 3 Geschwistern sich zunächst völlig normal entwickelt hat. Erst vom 3. Lebensjahr an sei es übermäßig dick geworden, kurz darauf habe eine starke Behaarung eingesetzt, zuerst in der Scham- und Achselgegend, dann am übrigen Körper und besonders im Gesicht und am Rücken, auch sei die Stimme tiefer geworden. Von dieser Zeit ab sei auch eine Wesensveränderung in Erscheinung getreten derart, daß es kaum mehr Interesse für kindliche Spiele zeigte, sondern fast wie eine Alte sich gern im Haushalt betätigte. Das Kind war sehr geweckt, schlau und sprach über manche Dinge wie eine Erwachsene. Damit sie nicht so auffalle, wurde sie alle 14 Tage rasiert. Bei der Aufnahme in die Klinik war das damals 7jährige Mädchen 122 cm groß und 35,5 kg schwer (Durchschnittszahlen für gleichaltrige Kinder: Größe 113 cm, Gewicht 21 kg). Die Haut mit abnorm entwickelten Fettpolstern ist nach der Krankengeschichte fest und straff, das Kopfhaar leicht gekräuselt, nicht sehr dicht und weich, doch das einzelne Haar dicker als in der Norm. Um Mund und Kinn findet sich ein dunkler Stoppelbart, der sich nach den Wangen zu allmählich verliert. Der ganze Körper war weiter mit dunklen weichen Haaren bedeckt, die am dichtesten am Rücken und in der Steiß-Kreuzbeingegend stehen. Die Haare waren stellenweise 3—4 cm lang. Die Schamhaare stehen sehr dicht, sind lang und gekräuselt, die Begrenzung

¹ *Schumacher*: Arch. f. Psychiatr. 84, 325.

der Schambehaarung zeigt weiblichen Typ. Die Brüste sind unentwickelt, eine besondere Pigmentation der Brustwarzen besteht nicht. Die kleinen Schamlippen sind sehr lang und relativ dick, reichen bis an die Schamspalte heran. Der Eingang zur Scheide ist weit, das Hymen vorhanden. Die Clitoris ist etwa 4 cm lang und besitzt ein deutliches Praeputium. Der Kopf ist über die Norm groß, rund, die Gesichtsfarbe leicht rotblau. Die Nase ist kurz und stumpf, an der Wurzel etwas eingesunken. Röntgenaufnahmen des Schädels zeigen keine Besonderheiten. Der Kehlkopf zeigt Form und Größe wie bei einem erwachsenen Mann. Die Röntgenaufnahme der Nierengegend ergibt folgendes: oberhalb des linken Nierenschattens findet sich auf die Höhe der 10. bis 11. Rippe projiziert ein handtellergroßer Bezirk, der sich aus einzelnen dichten Streifenschatten zusammensetzt, die offenbar einem linksseitigen *Nebennierentumor* angehören. Die übrige Untersuchung ergab noch im Blut eine Erythrocytenzahl von 6100000, Hämoglobin 130%. Das Kind wurde in der Psychiatrischen Klinik ambulant behandelt, fiel dabei durch sein reifes verständiges Wesen auf, die Intelligenzprüfung entsprach der Stufe eines etwa 10 Jahre alten Kindes. In der wiedergegebenen Krankengeschichte wird betont, daß trotz der Maskulinisierung auf körperlichem Gebiet die psychische Einstellung eine weibliche geblieben ist.

Im Alter von 9 Jahren erkrankte das Kind an Varicellen, nachdem seine beiden jüngeren Geschwister, die im übrigen völlig gesund und unauffällig sind, die Krankheit ins Haus gebracht hatten. Während die Erkrankung bei den jüngeren Geschwistern den üblichen leichten Verlauf nahm, war der Zustand des Kindes von Anfang an schwer, der bläschenförmige Hautausschlag war sehr ausgedehnt, auch im Mund und auf der Zunge sowie an den Schamlippen traten Varicellenbläschen auf. Eine hinzukommende Bronchopneumonie führte am 7. Tage nach Auftreten des Hautausschlages zum Tode. Die Leichenöffnung wurde von mir in Anbetracht des besonderen Falles selbst im Privathaus vorgenommen.

Der dabei erhobene Befund ist kurz folgender:

Der 126 cm lange gut genährte kindliche Körper zeigt die bereits in der Krankengeschichte beschriebene Behaarung: sowohl an der Vorder-, als auch besonders an der Rückseite, wie auch auf der Streckseite der Oberschenkel, an den Oberarmen und an den Unterschenkeln ist ein reichlicher Besatz mit langen, ziemlich weichen, dunkelbraunen Haaren vorhanden. Die Schambehaarung ist wie bei einem erwachsenen Mann voll ausgebildet und reicht bogenförmig aufsteigend in der *Linea alba* bis an den Nabel heran. Im runden vollmondartigen Gesicht besteht eine ausgesprochene Acne, die auch im Nacken und an den Oberarmen nachzuweisen ist. Außerdem findet sich ein deutlich von den Acnepusteln zu unterscheidender bläschenförmiger Hautausschlag am ganzen Körper. Die Mehrzahl der Bläschen ist mit wasserklarem Inhalt gefüllt. Ein Teil ist eingetrocknet und mit borkigen Schorfen belegt. Entsprechende Bläschen finden sich auch auf den großen und kleinen Schamlippen, auf der Zunge und der Mundhöhlenschleimhaut.

Die Brustdrüsen sind völlig unentwickelt, der Warzenhof ist klein, wenig pigmentiert, die großen und kleinen Labien sind wulstig und stark pigmentiert, die Clitoris ist 3 cm groß, kleinfingerdick, die Harnröhre verläuft an ihrer Unterfläche. Der Eingang in die Scheide ist weit. Der Brustkorb ist gewölbt, der Rippenwinkel etwa 90°.

Herz- und Gefäßsystem bieten nichts Besonderes. Die Thymusdrüse imponiert als lappiger Fettkörper mit ganz spärlichen Parenchymresten, die Schilddrüse ist klein, jeder Lappen etwa 2 cm lang und 1½ cm breit, das Gewebe ist fest, trocken.



Abb. 1. 9 Jahre altes Mädchen (Fall 1).

In beiden Lungen ausgedehnte Atelektasen, Blutsenkungen und herdförmige Verdichtungen, besonders in den hinteren Teilen. Einen sehr eigenartigen Anblick bietet die Speiseröhre. Sie ist in all ihren Teilen von kleinen kreisrunden, oft auch länglichen Defekten durchsetzt, die zwischen Linsen- und Pfennigstückgröße schwanken. Innerhalb dieser Defekte sind die zentralen Teile leicht eingesunken, während die Randeile als ein leicht erhabener blasser Wall die Eindellungen umgeben. Mitunter fließen zwei oder mehrere solcher Herde zu einem größeren Komplex zusammen. Die vorhandenen Ulcerationen sind ganz oberflächlich und reichen nicht über die Submucosa hinaus. Auch in den Sinus Morgagni neben den Tonsillen und auf den aryepiglottischen Falten finden sich gleichartige oberflächliche runde Geschwürsbildungen. Einen ganz entsprechenden Befund zeigen die Luftröhre, der Kehlkopf und die großen Bronchien. Auch hier ist die Schleimhaut von zahlreichen etwa linsengroßen oberflächlichen runden düsterroten Substanzdefekten durchsetzt, die von einem leicht erhabenen blasserem Rand umgeben sind. Ganz ähnliche

Veränderungen finden sich weiter im Magen, in den unteren Teilen des Dünndarms und dem ganzen Dickdarm. Auch hier finden sich bald vereinzelt, bald in Gruppen zusammenstehend, rundliche lentikuläre Schleimhautdefekte, oft mit auffallend wallartigem Rand und vielfach von einem schmalen hämorrhagischen Hof umgeben. In den unteren Dickdarmteilen sind sie reichlicher als in den oberen. Ebenso ist die Schleimhaut der Vagina und der Schleimhautüberzug der Portio uteri von rundlichen flachen Geschwüren durchsetzt, die gelegentlich noch Reste einer dünnen hautartigen Decke erkennen lassen.

Die Milz ist leicht vergrößert, mittelfest und blutreich; die Leber blutreich und unauffällig. Auch an den Nieren ist ein besonderer Befund nicht zu erheben. *An Stelle der linken Nebenniere findet sich eine im ganzen kugelige, etwa 10 cm im längsten Durchmesser messende Geschwulst, die in eine pralle bindegewebige Kapsel eingelassen ist.* Reste von unversehrtem Nebennierengewebe sind nirgendwo zu finden. Auf dem Schnitt ist die weiche Geschwulst hellgraugelb, von zahlreichen verschieden großen blutig gefärbten Bezirken und kleinen und großen gelblichen

Flecken durchsetzt. Das ganze Gewebe hat oft einen leicht schwammigen Charakter. Dabei finden sich in der Nähe der Kapsel zahlreiche verhärtete, wohl verkalkte splitterartige Einlagerungen. Das Geschwulstgewebe hat die Kapsel nirgendwo durchbrochen. Die rechte Nebenniere liegt an gehöriger Stelle. Sie ist auffallend klein, schmal, die Rinde stellenweise kaum 2 mm breit. Adenomknoten sind nicht entwickelt, die dürtige Marksubstanz ist gut abgrenzbar. Beide Eierstöcke stellen flache etwas langgezogene mandelförmige Gebilde dar mit glatter Oberfläche und einigen kleinen Bläschen auf dem Schnitt. Die Gebärmutter ist klein, ausgesprochen kindlich, Portio und Cervix sind lang, der Cervixkanal ist ebenso eng wie die Uteruslichtung, die Corpusschleimhaut ist dünn und locker,



Abb. 2. Äußere Geschlechtsorgane, fast scrotumartige Umbildung der großen Schamlippen, starke Hypertrophie der Clitoris.

graurot, die Muskulatur $\frac{3}{4}$ —1 cm dick, derb. In der Harnblase und in beiden Nierenbecken mehrere flache graurötliche mit Schorf bedeckte runde linsengroße Schleimhautdefekte.

Am Hirn nichts Auffälliges. Die Zirbeldrüse ist erbsengroß, markig, graurot, die Hypophyse wölbt sich leicht aus dem Türkensattel hervor, sie ist etwas größer als gewöhnlich und zeigt auf einem Frontalschnitt mit bloßem Auge keine Auffälligkeiten.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* stellt sich die Neubildung an Stelle der linken Nebenniere als ein *typischer Nebennierenrindentumor* dar. Die ihn bildenden großen epithelialen Zellen sind meist in Strängen deutlich geordnet, die einzelnen Stränge durch zarte Bindegewebszüge und Gefäße voneinander getrennt. Es finden sich aber auch Bezirke, wo die Geschwulstzellen in größeren epithelialen Gewebsverbänden dicht nebeneinander liegen. Das Protoplasma der Zellen erscheint bei allen Färbungen ziemlich homogen, nur selten fein gekörnt. Es nimmt die Eosinfarbe leicht an. Fett und Lipoiden sind nur ganz vereinzelt nachzuweisen. Die Kerne sind auffallend groß, sehr chromatinreich,

oft mit deutlichen Kernkörperchen. Mitunter finden sich auch zwei und mehr Kerne in einer Zelle, gelegentlich auch sehr chromatinreiche Riesenkerne. Die Geschwulst ist von zahlreichen Blutgefäßen durchzogen, meist Capillaren und dünnwandigen Venen, die strotzend gefüllt sind. Ferner finden sich zahlreiche unscharf abgegrenzte Nekrosen mit feinen Kalkeinlagerungen. Außer diesen völlig kernlosen und wohl schon älteren Nekroseherden finden sich aber allenthalben im Tumor kleine auf dem Schnitt rundliche frische Zerfallsherde mit allen Zeichen des Zell- und Kernuntergangs. Innerhalb dieser Zerfallsherde sind

untergehende Leukocyten und nicht näher bestimmbare Kerntrümmer angehäuft. Nirgendwo chromierbare Elemente.

Die *Bläschen auf der Haut* zeigen das typische Bild der Variellenpustel. Sie liegen durchweg in der Epithelschicht, entwickeln sich in der Mitte und den tiefen Schichten des Stratum spinosum, führen hier zur Auflösung des Zellverbandes, zur Abrundung und Ablösung der zusammenhängenden Zellen und schließlich zu deren Untergang und Entwicklung von rundlichen Hohlräumen inmitten der Epithelschicht, die mit eiweißhaltiger Flüssigkeit, untergehenden Epithelzellen und vereinzelt gelapptkernigen Leukocyten aus-



Abb. 3. Geschwulst an Stelle der linken Nebenniere. T Tumor der Nebenniere. N Rest der linken Niere.

gefüllt sind. Die Decke des Bläschens wird von den obersten Epithelschichten, deren Zellen lang ausgezogen sind, gebildet. Die Verhornung über den Bläschen ist zweifellos gesteigert. Die gebildeten Hornlamellen sind lang und feinfaserig. Entsprechend den Epithelbläschen findet sich im Papillarkörper eine leichte Infiltration aus meist einkernigen kleinen und größeren runden Zellen und nur ganz vereinzelt gelapptkernigen Leukocyten. Die Zellen wandern auch in das aufgelockerte Stratum germinativum ein. Die Basalmembran ist aufgefasert und sehr locker. Auffallend ist der Befund von reichlich feinen braunen eisenfreien Pigmentkörnchen, die teils frei im Gewebe, teils in Wanderzellen eingeschlossen liegen. Es handelt sich zweifellos um Melanin. In den benachbarten Gefäßen besteht eine leichte Hyperämie, Blutaustritte sind nicht vorhanden. Außer solchen Bläschen auf der Höhe der Entwicklung finden sich Reste von ihnen, die dadurch entstehen, daß die das Bläschen deckende Epi-

thelschicht entweder in der Mitte durchrissen ist und nach den Rändern hin abgehoben wird oder unter Zusammendrängung der Bläschenlichtung auf die basalen Epithelreste aufgelagert ist. Dann findet sich oft nur ein schmaler meist leerer Spalt zwischen dem intakten basalen Epithelrest und den Resten der aus absterbenden und verhornten Zellen bestehenden Bläschendecke. Der Gehalt an Chromatophoren im Papillarkörper und Melanin in den Basalzellen ist überall auffallend groß. Freie Pigmentkörnchen und Pigment in Histiocyten findet sich aber nur in

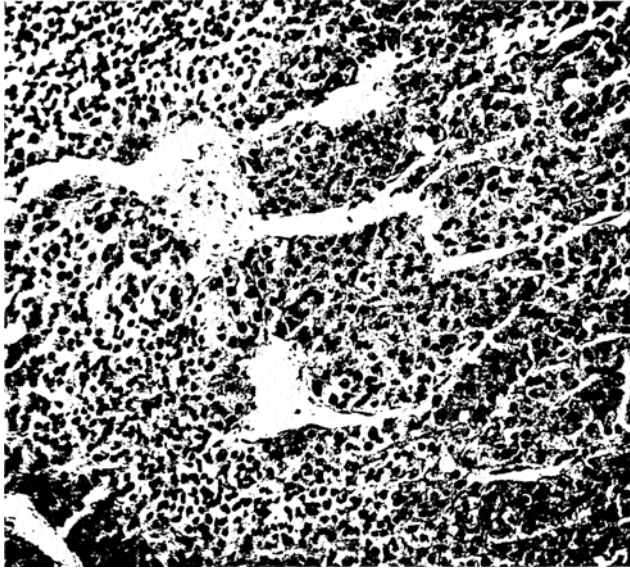


Abb. 4. Charakteristische trabekulär gebaute Stelle aus dem Nebennierentumor.

nächster Nachbarschaft der Bläschen oder ihrer Reste. Vereiterte Bläschen kamen nicht zu Gesicht.

Einen ganz entsprechenden Befund zeigt die Schleimhaut der Zunge und Mundhöhle, der Schamlippen und der Vagina. Auch hier liegen die Bläschen inmitten der Epithelschicht, größtenteils ist aber hier die Epitheldecke bereits zerrissen oder ganz zu Verlust geraten.

In der Speiseröhre und Harnblase wurden intakte Bläschen nicht gefunden. Hier beherrschen oberflächliche Substanzverluste das Bild, die meist nur die obersten Epithellagen betreffen, während die Basalschicht in der Regel erhalten geblieben ist. Im Grunde dieser Defekte finden sich Reste aus untergehenden Epithelzellen, die mitunter von Fibrinfäden durchsetzt und meist ziemlich leukocytenreich sind. Die unter dem Epithel gelegenen Gewebsschichten sind entsprechend den Veränderungen an der Haut stark zellig infiltriert, die Gefäße durchweg

weit und stark gefüllt. Die Infiltratzellen bestehen in der Hauptsache aus großen histiocytären Zellelementen, oft mit Zeichen des Untergangs. Die Infiltrate sind am stärksten in den Randpartien der Erosionen, doch dürfte die makroskopisch erkennbare Verdickung und weißliche Verfärbung zum Teil auch auf Auflockerungs- und Proliferationsvorgänge des Epithels zu beziehen sein. Die Basalzellen sind jedenfalls an diesen Stellen meist stark aufgelockert, mitosenreich, gelegentlich auch von Leuko- und Lymphocyten durchsetzt.

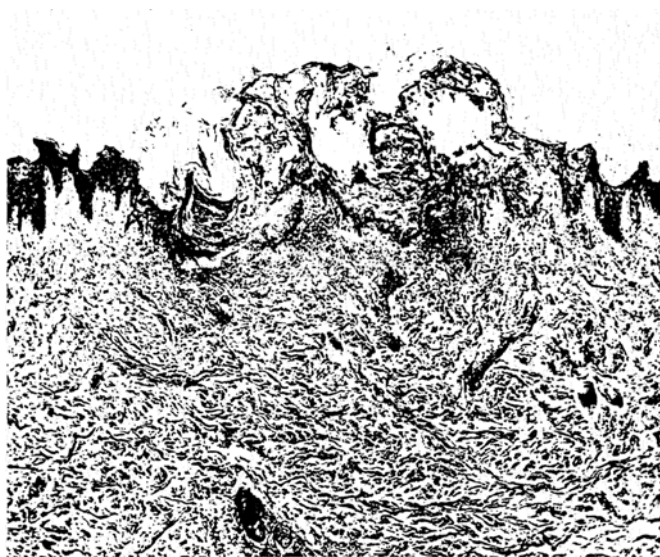


Abb. 5. Varicellenbläschen in der Haut.

Auch an der Trachea sind typische *Bläschen* nicht vorhanden. Es finden sich hier oft ziemlich ausgedehnte Epitheldefekte, die über die Basalmembran hinausgreifen, so daß das submuköse Gewebe frei zutage liegt. Es ist an der Oberfläche nekrotisch, enthält reichlich Kerntrümmer und vor allem in den Randteilen Wanderformen von Leucocyten und große einkernige histiocytenartige runde und ovale Zellelemente. Auffallend ist die Neigung zum Zellzerfall und zur Bildung von großen Chromatinbröckeln auch in den tieferen Schichten des veränderten Bezirks. So kommt es zur Entwicklung fast knötchenartiger Infiltrate, in deren Bereich das Epithel fehlt und durch einen in die Tiefe reichenden Schorf ersetzt ist. Die Veränderungen haben eine gewisse Ähnlichkeit mit frischen Schleimhautnekrosen beim Typhus. An den Schleimdrüsen der Trachea ist nichts festzustellen, die Submucosa ist im ganzen aufgelockert und von vermehrten freien einkernigen Zellen durchsetzt.

Entsprechende Schleimhautveränderungen finden sich auch in den größeren knorpelhaltigen Bronchien, doch nur vereinzelt. Im Lungengewebe ist es zur Entwicklung zahlreicher herdförmiger Pneumonien gekommen, die bald das Bild eines entzündlichen Ödems, bald das einer eitrigen peribronchialen Infiltration zeigen. Bemerkenswert scheinen mir unter den Infiltrationsbezirken solche zu sein, bei denen die Mitte des infiltrierten Herdes nekrotisch ist, während die Randeile von Blutungen durchsetzt sind.

In der Magenschleimhaut wurden bei der mikroskopischen Untersuchung gleichfalls Veränderungen gefunden, und zwar ist es hier zur Entwicklung von kleinen Schleimhautnekrosen gekommen, die in der Regel die Ausdehnung von 6—8 Drüsen einnehmen. Im Bereich dieser Nekrosen ist das Oberflächenepithel und der Drüsenschlauch zerstört, statt dessen findet sich ein feiner oberflächlicher Schorf, unter dem eine zellreiche Gewebsinfiltration in dem lockeren Gewebe der Schleimhaut und Submucosa sich entwickelt. Die Infiltration durchsetzt in charakteristischer Weise auch die zugehörige Muscularis mucosae. Die Infiltratzellen bestehen zum größten



Abb. 6. Varicellenbläschen in der Speiseröhre und im Rachen.

Teil aus einkernigen, wohl histiocytären Elementen, einer geringen Zahl von kleinen Lymphocyten und wenigen, meist in Wanderungsform fixierten Leukocyten. Die histiocytären Zellen fallen durch ihr großes feinvakuoläres Protoplasma besonders auf. Eine bestimmte Gruppierung der Zellen liegt aber nicht vor. Das lockere Bindegewebsgerüst enthält in seinen Maschen wolkige mit Eosin leicht färbbare Abscheidungen. Ganz gelegentlich findet sich ein eosinophiler Leukocyt.

Die Veränderungen im Darm entsprechen denen im Magen. Auch hier finden sich kleine, die Muscularis mucosae nicht überschreitende nur wenige Drüsenbreiten einnehmende lockere Schorfe, die in ein zellreiches lockeres Infiltrat übergehen, das in der Hauptsache aus großen

histiocytären Zellen mit feinkörnigem Protoplasma, vereinzelt kleinen Rundzellen und wenigen gelapptkernigen Leukocyten besteht. Die Infiltrate sind ziemlich scharf abgegrenzt, die Gefäße in ihrer Nachbarschaft gefüllt, Blutaustritte ins lockere Stroma der Darmschleimhaut und die Submucosa sind häufig. An den Lymphfollikeln nichts Besonderes.

Eine Überraschung bot die mikroskopische Untersuchung der Leber, insofern, als sie sich durchsetzt erweist von zahllosen kleinen knötchen-



Abb. 7. Herdförmige Nekrosen der Dickdarmschleimhaut bei Varicellen.

förmigen Infiltraten und Nekrosen, die ziemlich regellos im Lebergewebe liegen und in allen Teilen der Läppchen aufzufinden sind. Innerhalb der Nekrosen sind die Leberzellen teils völlig zugrunde gegangen; teils in Zerfall begriffen. An ihre Stelle rücken große einkernige rundliche Zellen von gleichem Aussehen wie in den Infiltraten der Magen- oder Darmschleimhaut. Auch hier sind es eindeutig histiocytäre Zellelemente, die vor allem in den Randteilen der Nekroseherde das Gewebe durchsetzen, daneben sind aber auch hier einkernige Lymphocyten und vereinzelt gelapptkernige Leukocyten vorhanden.

In vielen histiocytären Zellen sieht man eingeschlossene Kerntrümmer, gelegentlich auch Teile von roten Blutkörperchen. Zwischen den Zellen ist eine feine wolkige, keine Fibrinreaktion gebende Masse zur Abscheidung gelangt. Der Zellreichtum ist in den peripheren Abschnitten der knötchenförmigen Herde in der Regel größer als in den zentralen. Außerdem besteht eine deutliche Zellvermehrung in dem lockeren Gewebe der *Glissonschen* Scheide. Die *Kupfferschen* Sternzellen sind in der ganzen Leber sehr deutlich zu erkennen und reichlich ausgebildet. Sie enthalten oft Kerntrümmer und Eisenpigment.

Die Milz ist hyperämisch, die Pulpa zellreich, in einigen Zellen phagocytierte rote Blutkörperchen und Hämosiderinpigment. Lymphfollikel

klein. Keine Nekrosen, auch nicht in den Gekröselymphknoten und anderen Lymphknotengruppen.

Im Herzfleisch besteht ein leichtes Ödem des Zwischengewebes und geringe subendotheliale Infiltrate unter dem Endothel des Endokards an verschiedenen Stellen. Nirgendwo Nekrosen.

Die inkretorischen Organe zeigen noch eine Reihe von erwähnenswerten Veränderungen. Innerhalb des Tumors und in seiner näheren und weiteren Umgebung konnten Reste der Nebenniere nicht ausfindig

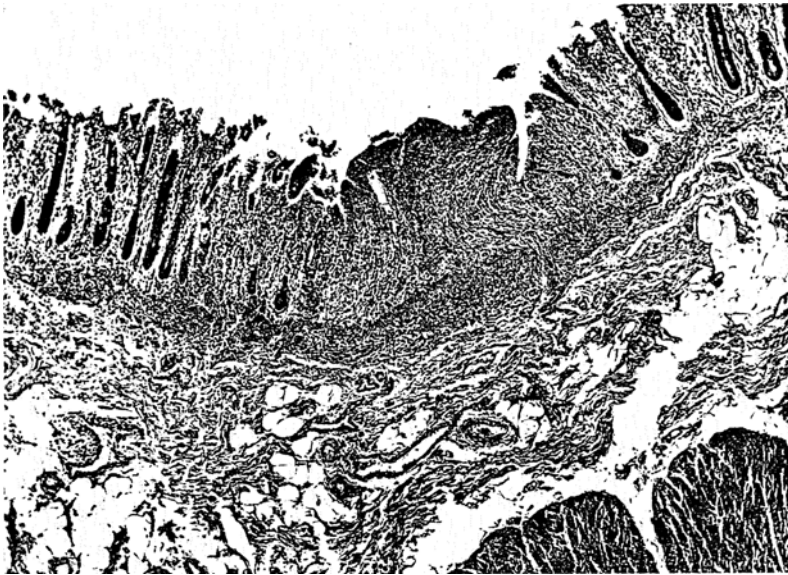


Abb. 8. Nekrose der Magenschleimhaut.

gemacht werden. An den vorgefundenen sympathischen Ganglien dieser Gegend ist nichts Auffallendes festzustellen. Die rechte Nebenniere zeigt normale Schichtung der Rinde bei geringem bis fehlendem Lipoidgehalt und Entwicklung von mehreren kleinen adenomartigen Rindenknötchen in der Zona glomerulosa und der Nebennierenkapsel. Die Marksubstanz ist gut chromierbar, aber sehr schmal.

Die Schilddrüse erscheint auch im histologischen Bilde als ein sehr dürrig entwickeltes Organ. Die Bläschen sind meist klein und wenig entfaltet, vielfach schlauchartig und in die Länge gestreckt, nur in den Randteilen rund und mit gut färbbarem Kolloid gefüllt. Nirgendwo Lymphocytinfiltrate, keine Nekrosen. Das Gewebe ist reichlich von Bindegewebssepten lockerer Beschaffenheit durchsetzt.

Die Thymusdrüse zeigt das übliche Bild der Substitution durch Fettgewebe. Es sind noch reichlich Mark- und Rindenteile des Organs mit gut entwickelten *Hassalschen* Körperchen vorhanden.

Die Zirbeldrüse stellt sich als ein zellreiches Gebilde dar, das aus zahlreichen kleinen rundlichen Teilkörperchen aufgebaut ist. Jedenfalls lassen sich zahlreiche, durch Gefäße und ein feineres Faserwerk abgeteilte Bezirke abgrenzen, die aus großen, fast epithelartigen, vielfach in die Länge ausgezogenen Zellen bestehen. Vielfach liegt eine bläschenartige Ausbildung insofern vor als um einen rundlichen zentralen Hohlraum, der mit flockigen wolkigen Massen ausgefüllt ist, ein

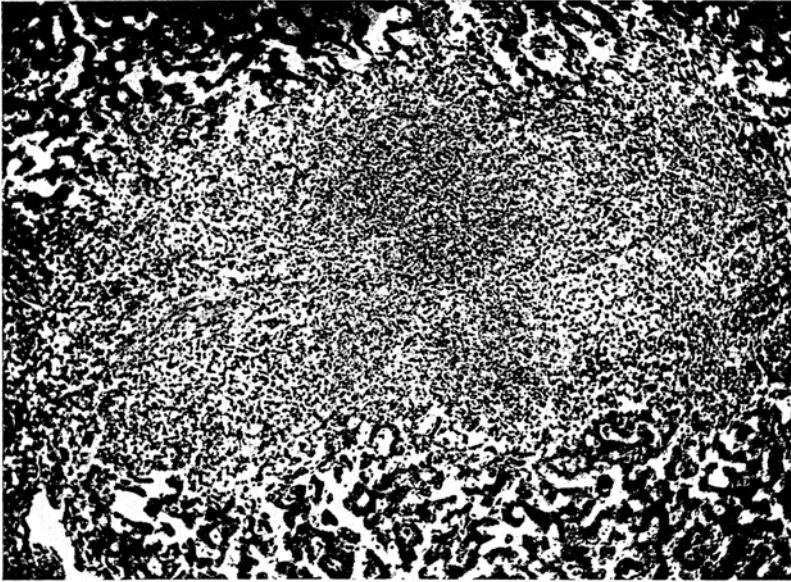


Abb. 9. Größere Nekroseherde in der Leber.

vielschichtiger Belag von oft parallel zueinander gestellten Pinealzellen ausgebildet ist. Das Stroma ist sehr spärlich, das spezifische Parenchym kräftig entwickelt.

Der Vorderlappen der Hypophyse ist ausgesprochen drüsig gebaut. Es finden sich Stränge und Hohlkolben mit meist enger Lichtung, die durch ganz lockeres Bindegewebe und reichliche Capillaren voneinander abgegrenzt sind. Während in den Randteilen viel Eosinophile und Hauptzellen vorhanden sind, setzen sich die Stränge in den zentralen Abschnitten fast ausschließlich aus basophilen Zellelementen zusammen, ohne daß aber der Anordnung nach von einem basophilen Adenom gesprochen werden könnte. Bemerkenswert ist weiter die Ausbildung von großen mit Kolloid gefüllten Bläschen in der Zwischenschicht und der Befund von zahlreichen mit Eosin sich anfärbenden ziemlich stark glänzenden Tropfen in der Lichtung der deutlich zu Alveolen angeordneten Drüsenbezirke. Sekrettropfen im Stroma habe ich nicht gefunden.

Im Hinterlappen der Hypophyse ist eine nennenswerte Einwanderung von Vorderlappenelementen nicht nachzuweisen. Es findet sich nur wenig Pigment. Nirgendwo Nekrosen.

Die Eierstöcke zeigen reichlich Primordialfollikel in der Keimschicht unter der Kapsel. Daneben finden sich eindeutige Reifungserscheinungen an den Follikeln bis zur Ausbildung von *Grafschen* Follikeln sowie reichlich kleine hyaline Narben atretischer Follikel in den zentralen Teilen des Organs. Die vorhandenen Cysten sind Follikelcysten mit deutlichem Epithelbelag und flockigem Inhalt. Keine Gelbkörper oder Reste von solchen.

Die Uterusschleimhaut ist völlig infantil.

Die Brustdrüse zeigt keinerlei Sprossungserscheinungen an den leicht cystisch erweiterten Milchgängen, die in einem derbfibrösen Stroma liegen. Das Bild entspricht einer kindlichen völlig unentwickelten Drüse mit wenig Fett.

Auf Grund des makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungsbefundes läßt sich folgende *pathologisch-anatomische Diagnose* formulieren: *Faustgroßer, von Nekrosen durchsetzter Tumor aus Nebennierenrindenzellen an Stelle der linken Nebenniere. Hirsutismus mit Hypergenitalismus und Zeichen von Vermännlichung. Acne im Gesicht.*

Basophilenvermehrung in der Hypophyse. Leichte Atrophie der Schilddrüse und der rechten Nebenniere.

Generalisierte Varicellen mit Bläschenbildungen auf der Haut, den Schleimhäuten des Mundes, Rachens, der Speiseröhre, der Luftröhre, des Magens, Darms, der Blase und der Scheide. Knötchenförmige Nekrosen und Granulome in der Leber und im Nebennierentumor.

Die Beobachtung stellt somit einen klassischen Fall von Interrenalismus im Kindesalter dar, der wie die meisten Fälle dieser Art ein Mädchen betrifft, das im Laufe der Erkrankung körperliche und psychische Anzeichen einer Vermännlichung mit vorzeitiger Geschlechtsreife und abnormer Behaarung aufwies. Der feinere Bau des linksseitigen Nebennierenrindentumors, in dem die Nebenniere völlig aufgegangen war, unterscheidet sich in nichts von dem anderer mitgeteilter Fälle (*Dietrich-Linser, Dietrich-Siegmund, Gerstel, Bauer, Scabell*, Lit.). Es verdient aber darauf hingewiesen zu werden, daß das Aussehen des kranken Mädchens weitgehende Ähnlichkeit mit dem körperlichen Verhalten bei der *Cushingschen* Krankheit bot. Nur fehlten sowohl im Leben als auch bei der Leichenöffnung die dafür charakteristischen Striae an der Haut und die Osteoporose. Um so interessanter und bemerkenswerter ist der Befund an der Hypophyse, wo zwar kein abgegrenztes basophiles Adenom, aber eine einwandfreie erhebliche Vermehrung der basophilen Zellen im Vorderlappen nachgewiesen wurde. Meines Wissens ist bisher lediglich von *Gerstel* in einem Fall von Interrenalismus ein ähnlicher Befund auch bezüglich der reichlichen extracellulären Kolloidtropfen

erhoben worden. Er scheint mir dafür zu sprechen, daß die Basophilenvermehrung bei der *Cushingschen* Krankheit weniger Ursache als Ausdruck bzw. Folge der inkretorischen Störungen ist und wenigstens für unseren Fall der gestörten Korrelation infolge der abgeänderten Nebennierenrindenfunktion zur Last zu legen ist. In einem Fall von echter *Cushingscher* Krankheit (ohne Nebennierentumor), aber mit ausgedehnten Striae und Osteoporose, habe ich zudem wie *Bauer* in der Hypophyse überhaupt nichts von Basophilenvermehrung feststellen können. Dagegen fand ich derartige Veränderungen erst kürzlich bei einem *weiteren Fall von Interrenalismus*, der hier noch kurz mitgeteilt sei.

Sekt.-Nr. 77/41, Pathologisches Institut der Univ. Kiel, 37 Jahre alte Frau, die vor 2 Jahren ein lebendes Kind zur Welt gebracht hat und bisher unauffällig war. Nach der Geburt stellten sich die Monatsblutungen nicht wieder ein. Außerdem fiel eine zunehmende Behaarung an der Oberlippe und am Kinn, sowie am Rücken auf; der zunächst aufgesuchte Arzt behandelte die Frau symptomatisch mit Follikelpräparaten. Bei einer Untersuchung in der Universitäts-Frauenklinik wurde ein auffallend kleiner Uterus mit ausweislich des histologischen Präparates ruhender atrophischer Schleimhaut festgestellt. Besonderheiten an den äußeren Geschlechtsorganen fielen nicht auf. Die Brüste waren etwas klein, fettarm. Die eingehende Untersuchung deckte schließlich einen rechtsseitigen, mit der Leber im Zusammenhang stehenden Tumor auf, derentwegen die Kranke in der Medizinischen Universitätsklinik behandelt wurde. Es wurde ein primäres Lebercarcinom angenommen, da der schnelle Verfall der Kranken für eine bösartige Geschwulst sprach. Der Tod trat an Kreislaufschwäche und Lungenentzündung ein. Bei der Leichenöffnung fand sich ein 1750 g schwerer kompakter Tumor an Stelle der rechten Nebenniere, der mit der Leber verwachsen und durch die Nebennieren- und Nierenvene in die untere Hohlvene eingebrochen war, wo sich die Geschwulst als ein zapfenförmiges Gebilde fast bis an den rechten Vorhof hin fortsetzte. Metastasen in Lunge und Leber. Die Geschwulst ist weich, grob gelappt, von graugelblicher Farbe, keine Bräunung bei Chrombehandlung. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellt sie sich als ein zum Teil nekrotisches Nebennierenrindengewächs mit großen, oft mehrkernigen Zellen dar, die nur wenig sudanophile Fette enthalten. Der feinere Bau gleicht in allen Einzelheiten dem von *Gerstel* beschriebenen Fall. Die Ovarien waren klein, reich an Narben, ohne *Graafsche* Follikel. Uteruskörper 10 cm lang, Muskulatur bis höchstens 1 cm dick, Schleimhaut ganz atrophisch. Schamlippen und Clitoris *nicht* verändert. Brustdrüsengewebe spärlich, völlig unentfaltet; Schilddrüse klein; Hypophyse makroskopisch unauffällig, mikroskopisch sind im Vorderlappen beträchtliche Mengen basophiler Zellen (ohne ausgesprochene adenomartige Anordnung, aber oft ganze Follikel einnehmend) nachzuweisen. Von der kindskopfgroßen Nebennierengeschwulst wurden große Teile zu einer chemischen Untersuchung und zur biologischen Prüfung auf hormonal wirksame Stoffe verwandt, über deren Ergebnis gegebenenfalls später berichtet werden soll.

Was heute lediglich interessiert, ist die Tatsache, daß bei einem relativ spät aufgetretenen Interrenalismus auf Grundlage eines bösartigen Nebennierenrindentumors, dessen inkretorische Wirkung sich wie meist in solchen Fällen in vorgerückterem Lebensalter in abnormer Behaarung und Aufhören der Menses mit Atrophie der Keimdrüsen erschöpfte, eine eindeutige Vermehrung der basophilen Vorderlappenzellen bestand. Das sei im Hinblick auf die viel erörterten Beziehungen

zwischen *Cushingscher* Krankheit und basophilem Vorderlappenadenom festgestellt.

Der vorliegenden Mitteilung würde ich die Berechtigung einer Veröffentlichung absprechen, wenn es sich lediglich um die Bekanntgabe weiterer Fälle von Interrenalismus, auch wenn sie noch so typisch sind, handelte. Was mich zu einer Publikation des Falles veranlaßt, ist die ungewöhnliche Todeskrankheit, an deren Folgen das zuerst beschriebene 9 Jahre alte Mädchen gestorben ist. Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, daß es sich hier um einen Fall von *generalisierten Varicellen* handelt, denen das konstitutionsabnorme Kind erlegen ist. Mir ist aus dem ganzen medizinischen Schrifttum, soweit ich es einsehen konnte, über Sektionsbefunde bei generalisierten Varicellen nichts bekannt geworden, mit Ausnahme der in ihrer Deutung gelegentlich bestrittenen 2 Fälle von miliaren Lebernekrosen bei Säuglingen, die *Schleussing* beschrieben hat. Bei einem Vergleich des histologischen Befundes unseres Falles und den Angaben von *Schleussing* zweifle ich nicht daran, daß auch bei *Schleussing* die Leberveränderungen durch das Virus der Varicellenkrankheit bedingt gewesen sind. In unserem Fall sind die Veränderungen aber viel großartiger. Sie betreffen die Haut und sämtliche Plattenepithel tragenden Schleimhäute, darüber hinaus die Schleimhaut der Trachea und Bronchien, die Schleimhaut des ganzen Magen-Darmkanals und die Parenchyme der Leber und des Nebennierentumors. Die an der Haut gesehenen Veränderungen entsprechen den gut bekannten Bildern der interepithelialen Blasenbildung, wie sie in den Lehrbüchern beschrieben und abgebildet werden. Auch die Veränderungen an den Plattenepithel tragenden Schleimhäuten reihen sich hier zwanglos an. An den Schleimhäuten der Luftwege, des Magen-Darmkanals dagegen kommt es wohl in Beziehung zu dem besonderen Bau und dem Epithelcharakter nicht zu Blasenbildungen, sondern zu Nekrosen der Schleimhaut in umschriebenen Bezirken, die schließlich geschwürig zerfallen und zur Entwicklung eines kleinen Granulationsgewebshofes führen, der durch die Anwesenheit von großen hellen, etwa an die im Typhusknötchen auftretenden Zellen erinnernden histiocytären Zellen ausgezeichnet ist. Höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um eine primäre Invasion des Virus in die Epithelzellen, die dann zerfallen und zum Auftreten der, wie ich glauben möchte, spezifisch histiocytär geprägten Granulationshöfe führen. So fasse ich auch die Veränderungen in der Leber und dem Nebennierentumor auf. Es handelt sich zunächst um kleine Zellnekrosen, an deren Rande sich erst später ein Granulationsgewebe mit den auffallenden hellen histiocytären Elementen und der Neigung zum Kernzerfall entwickelt. Der Umstand, daß sämtliche mesenchymalen Organe frei von entsprechenden Veränderungen sind, scheint mir dafür zu sprechen, daß das Virus der Varicellen ausgesprochen epitheliotrop ist. Einschlußkörperchen wurden nicht

gefunden. Es verdient noch hervorgehoben zu werden, daß im Gehirn jedwede Art von encephalitisartigen Veränderungen vermißt wurde.

Der ungewöhnliche Befund einer pathologisch-anatomisch nachgewiesenen und zum Tode führenden Varicellenerkrankung gewinnt dadurch noch sein besonderes Interesse, daß er seinerzeit bei einem konstitutionsabnormen Individuum erhoben worden ist. Ich habe in der Folgezeit bei verschiedenen Fällen von Kindern, durchweg Säuglingen, die während oder im Anschluß an Windpocken zur Leichenöffnung kamen, genau auf das Vorkommen von Veränderungen an den Schleimhäuten und den inneren Organen geachtet. Bisher ohne je einen Befund erheben zu können, der mit dem beschriebenen in Beziehung gebracht werden könnte. Allerhöchstens habe ich Varicellenbläschen und deren Folgen in der Schleimhaut der Mundhöhle und der Vagina gesehen. Ich habe auch noch keinen Fall gesehen, bei dem die Varicellenerkrankung als solche als Todesursache gewertet werden konnte. Da auch die beiden Geschwister des beschriebenen Kindes die Erkrankung in der üblichen leichten Weise überstanden haben und bei der ganzen Sachlage diese Geschwister als Infektionsquelle ausschließlich in Frage kommen, besteht auch kein Grund zu der Annahme, daß es sich um ein besonders virulentes Virus oder gar um eine Variola gehandelt hat, dem der besondere Verlauf der Erkrankung zur Last zu legen wäre. Es muß meines Erachtens vielmehr der bestehende Interrenalismus als disponierendes Moment für die ungewöhnliche Ausbreitung und die Schwere der Infektion entscheidend mit herangezogen werden. Ich konnte nichts Näheres darüber ermitteln, ob auch sonst die Infektionsresistenz bei Nebennierenrindengeschwülsten mit inkretorischen Wirkungen geändert, insbesondere herabgesetzt ist. In einer Reihe der mir zugängigen Mitteilungen ist der Tod allerdings an Blutvergiftung eingetreten, so auch in dem wiederholt zitierten Fall von *Gerstel*. Auf jeden Fall scheinen mir die möglichen Zusammenhänge von allgemein pathologischen Gesichtspunkten aus so interessant und wichtig zu sein, daß ich mich, obwohl die Untersuchung des Falles mehrere Jahre zurückliegt, entschlossen habe, ihn bekanntzugeben und die angeschnittenen Fragen zur Erörterung zu stellen.

Schrifttum.

Bauer: Dtsch. med. Wschr. 1933 II. — *Dietrich-Siegmund*: Nebennieren und chromaffines System. *Hencke-Lubarschs* Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 8. 1926. — *Gerstel* u. *Nagel*: Endokrinol. 16 (1935). — *Lucksch*: Die Virusformen. Prag 1934. — *Scabell*: Dtsch. Z. Chir. 185. — *Schumacher*: Arch. f. Psychiatr. 84 (1930).