

Aus dem Pathologischen Institut der ehemaligen Universität Breslau.

## Nebennierenrinde und männliche Genitalorgane.

Von

M. STAEMMLER.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. November 1944.)

### *I. Hypoplasie der Nebennieren mit funktioneller Insuffizienz.*

Den letzten Anstoß zur vorliegenden Untersuchung gab die Sektion eines 26jährigen Mannes (Sektion Nr. A 240/44), der an einer croupösen Pneumonie des rechten Oberlappens im Stadium der grauen Hepatisation gestorben war. Die äußerliche Betrachtung der Leiche ergab keine auffallenden Befunde, im besonderen einen guten Ernährungszustand und ein normal entwickeltes Genitale, gewöhnliche männliche Behaarung. Irgendwelche Zeichen endokriner Störungen waren äußerlich nicht zu erkennen. Das einzige Bemerkenswerte war eine verstärkte Pigmentierung der Haut, besonders am Rumpf, an den Oberarmen und Oberschenkeln, dunkelbraune Brustwarzen, fast schwarzbraunes äußeres Genitale.

Die Sektion deckte nun eine fast völlige Aplasie der Nebennieren auf. Die rechte Nebenniere fehlte völlig. Auch eine Nebennierenarterie war nicht nachzuweisen. Auf der linken Seite entsprang oberhalb der A. renalis ein eben für eine feine Sonde durchgängiges Gefäß, das zur Gegend der linken Nebenniere verlief. An Stelle dieses Organs fand sich ein etwa daumennagelgroßes flaches Gebilde, in Fettgewebe eingelagert, das als hypoplastische Nebenniere angesprochen werden mußte. Es wurde zusammen mit dem umgebenden Fettgewebe herauspräpariert und in Stufenschnitte zerlegt. Sein Gewicht betrug schätzungsweise 2 g. Irgendwelche versprengten Nebennierenkeime wurden nicht gefunden, obwohl das ganze retroperitoneale Gewebe des Bauches und Beckens in Zusammenhang herauspräpariert und daraufhin durchuntersucht wurde.

Die inneren Genitalorgane waren vielleicht etwas klein: Die Hoden normal entwickelt, im Scrotum, ihre Kanälchen auf dem Durchschnitt gut spinnbar, die Farbe des Gewebes normal blaßgelb. Auch die Prostata und die Samenblasen waren vielleicht etwas kleiner als gewöhnlich, zeigten aber sonst ein normales Bild. Mammae nicht vorhanden, Thymusdrüse klein.

Es bestand also eine völlige Aplasie der rechten, eine hochgradige Hypoplasie der linken Nebenniere bei normalem oder fast normalem Befund der inneren und äußereren Genitalien.

Die erste Frage ist die nach der Art der Veränderung der linken Nebenniere. Schon der Befund auf der rechten Seite mit dem Fehlen der Arterie deutet mit größter Wahrscheinlichkeit auf einen angeborenen Zustand der Unterentwicklung hin.

Die *mikroskopische Untersuchung* bestätigte diese Vermutung; Stufenschnitte durch das Organ ergaben folgendes Bild (Abb. 1): Die



Abb. 1. Fall 1. Angeborene Hypoplasie der Nebenniere. Übersicht.

Drüse ist von plattrundlicher Form. Ihr Durchmesser beträgt etwa  $1\frac{1}{2}$  cm. Die Dicke wechselt. An den peripheren, dünneren Stellen beträgt sie etwa 2, in der dickeren Mitte 3—4 mm. Histologisch bestehen die peripheren Teile nur aus Rinde, die zentralen aus Rinde und Mark. Von der Rinde ist eine schmale Zona glomerulosa fast durchweg zu erkennen. Die Zellen sind in kleine Alveolen geordnet, sie selbst klein, wenig protoplasmareich, mit kleinem dunklem Kern. Fettsubstanzen fehlen (soweit die Paraffinserienschnitte ein Urteil darüber zulassen). Eine Zona fascicularis ist nirgends eindeutig zu erkennen, auch die Retikularis ist höchst unvollkommen. An Stelle der inneren Schichten findet sich ein sehr wenig ausdifferenziertes Gewebe, das zwar einen gewissen alveolären Aufbau erkennen lässt, von einem dichten Capillarnetz durchsetzt ist, aber eine Ausreifung zum typischen Bilde der Nebennierenrinde vermissen lässt. Dabei ist die Kapsel dünn, feinfaserig, frei von entzündlichen Infiltraten, und auch zwischen den Zellnestern ist nirgends ein verdicktes Bindegewebe, das auf eine überstandene chronisch entzündliche Schrumpfung hindeuten könnte, zu erkennen. Inmitten dieses kaum deutlich als Nebennierenrinde erkennbaren Gewebes treten nun einzelne knötchenförmige Bezirke

auf, die eine weitere Entwicklung von Rindengewebe erkennen lassen. Die Zellen werden größer, das Plasma ist mit Eosin gut anzufärben, zeigt hier und da eine feine Granulierung, die Beziehung zum Capillarsystem ist die für die Nebennierenrinde charakteristische. Die Knötchen sind im Durchschnitt knapp  $\frac{1}{2}$  mm groß, heben sich sehr deutlich vom übrigen Gewebe ab und liegen spärlich und unregelmäßig in das übrige Rindenorgan eingesprengt. An mehreren Stellen sind in diesen Teilen eindeutige Zeichen degenerativer Prozesse nachzuweisen: Die

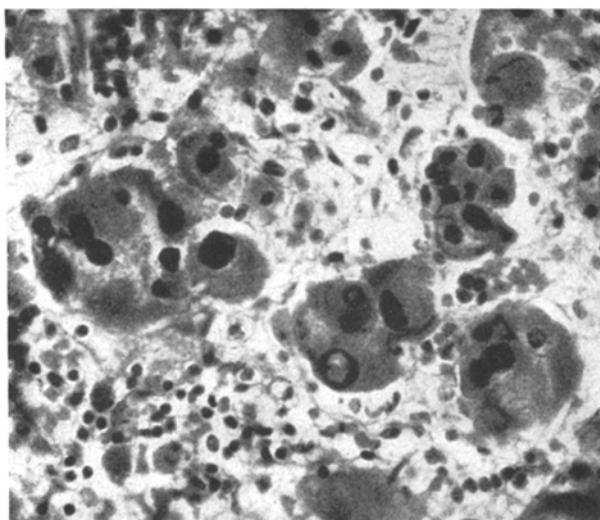


Abb. 2. Fall 1. Sekundäre Degeneration von Rindenzellen in besser entwickelten Anteilen der Nebennieren.

Zellen sind aufgequollen, sehr groß, oft mehrkernig, so daß fast riesenzellenähnliche Gebilde zustande kommen (Abb. 2). Das Protoplasma ist oft unscharf begrenzt, wie in Zerfall begriffen. Die Zellen erinnern an jene, die DIETRICH und SIEGMUND in Abb. 19 ihres Beitrages im Handbuch von HENKE-LUBARSCH wiedergeben.

Das Nebennierenmark ist relativ reichlicher vorhanden. Es nimmt in den dickeren zentralen Abschnitten des Organs etwa  $\frac{2}{3}$  des Querschnittes ein und besteht aus einem Netzwerk von kleinzelligen Alveolen, die von reichlichen Blutgefäßcapillaren umgeben sind. Aber auch hier ist die Entwicklung der Markzellen eine höchst unvollkommene, so daß es oft schwer ist zu entscheiden, ob man die Gewebsteile als unvollständig entwickeltes Rinden- oder Markgewebe auffassen soll. Die Chromreaktion ist nicht geprüft. Im Zentrum liegen große, muskelstarke Venenäste, wie sie für das Markgewebe kennzeichnend sind. Auch Gruppen von Ganglienzellen sind nachzuweisen. Auch in

der Marksubstanz ist von einer Vermehrung des Bindegewebes, einer Sklerose oder Cirrhose, nirgends etwas zu sehen.

Es kann also wohl kein Zweifel sein, daß wir es mit einer angeborenen Hypoplasie der linken Nebenniere zu tun haben, die mit einer völligen Aplasie der rechten Nebenniere einhergeht.

Schon dieser Befund an sich ist bemerkenswert. Er stimmt zunächst mit dem Schrifttum insofern überein, als das Fehlen der rechten, verbunden mit Verkleinerung der linken Nebenniere nach der Zusammenstellung von MIOSLAVICH als typisch bezeichnet werden kann. Daß dabei die Niere keinerlei Mißbildungen aufweist, unterscheidet die Beobachtung von manchen anderen des Schrifttums, z. B. dem Fall von MIOSLAVICH. Wirklich eindeutige Fälle so hochgradiger Hypoplasie der Nebenniere ohne Sklerose sind aber, wie DIETRICH und SIEGMUND schreiben, bei Erwachsenen bisher nicht beobachtet. Wenn die Verfasser des Handbuchartikels sich zu den Forderungen von LANDAU bekennen, daß eine Gewichtsbestimmung vorgenommen und an Serienschnitten das Fehlen von sklerotischen Veränderungen festgestellt sein muß, so ist die Forderung in unserem Falle erfüllt.

Liegen aber nicht vielleicht doch sekundäre Untergangsprozesse vor? Zunächst ist zu betonen, daß die Hypoplasie insofern nicht ganz gleichmäßig ist, als kleine Teile des Rindengewebes sich zur vollen Reife entwickelt haben. Diese aber als Reste eines ursprünglich normal angelegten Organs anzusehen, das im übrigen einer sekundären Atrophie verfallen ist, geht deshalb nicht an, weil erstens das einzige Kennzeichen einer solchen sekundären Entartung, die mit den Resten einer Entzündung verbundene sklerotische Bindegewebsvermehrung, wie man sie in vielen Fällen von ADDISONScher Krankheit findet, hier völlig fehlt, und weil zweitens die völlige Aplasie der rechten Seite mit dem gleichzeitigen Fehlen der Nebennierenarterie mit Sicherheit auf einen angeborenen Defekt hinweist.

Nicht bestritten soll allerdings werden, daß sich in dem hypoplastischen Organ sekundäre Degenerationsprozesse abspielen, die in Form der beschriebenen Quellungen und Aufblähungen der Zellen mit eindeutigen Untergangszeichen in einzelnen besser erhaltenen Rinden- teilen zu finden sind. Sie sind aber offenbar so junger Natur, daß sie mit Recht wohl mit dem pneumonischen Prozeß in Verbindung gebracht werden.

Und es liegt durchaus nahe anzunehmen, daß der relativ geringe pneumonische Prozeß deshalb zum Tode des Kranken geführt hat, weil er zu einer schweren Schädigung der geringfügigen Reste ausgebildeten Nebennierenrindengewebes führte.

Die Erfahrung zeigt nun, wie aus den Arbeiten von MIOSLAVICH und DIETRICH mit SIEGMUND hervorgeht, daß die beschriebene Form

der Nebennierenveränderung oder der Grad der Reduktion ihres Gewebes in der Regel mit ADDISONscher Krankheit einhergeht.

Wie steht es nun mit Zeichen der *Nebenniereninsuffizienz*? Aus der Krankengeschichte ist darüber nicht viel zu erfahren. Der Kranke litt an einer Psychose, deren Natur nie recht geklärt worden ist. Der Kranke selbst behauptete, seit seinem 15. Lebensjahr Krämpfe gehabt zu haben. Solche wurden aber trotz einjähriger Anstaltsbehandlung nie festgestellt. Seine Psyche bot bald das Bild eines Epileptikers mit organisch bedingter Wesensänderung, bald das eines Schizophrenen; er war lange Zeit unorientiert, stark gehemmt, fast katatonisch, besserte sich aber in der Anstalt so weit, daß er aus der geschlossenen Abteilung entlassen und in häusliche Pflege übergeben werden sollte. Ein Gehirnbefund war makroskopisch nicht zu erheben. Auch die mikroskopische Untersuchung des Gehirns hat bisher einen wesentlichen Befund nicht ergeben.

Körperlich waren eindeutige Zeichen einer Nebennierenschwäche nicht zu erheben. Der Blutdruck war normal, 120 mm. Eine Blutzuckeruntersuchung ist nie vorgenommen worden. Für eine Adynamie konnte die Angabe des Kranken sprechen, daß er bei Beginn der Erkrankung sehr schwach gewesen und vom Stuhl gefallen sei. Die gelbliche Farbe der Haut wird verschiedentlich im Krankenblatt hervorgehoben und als leichter Ikterus aufgefaßt. Die starke Melanose der Brustwarze und der äußeren Genitalien ist nicht erwähnt. Blutbild normal, Blutsenkung mehrfach gesteigert, aber vorwiegend während der wiederholten interkurrenten Fieberanstiege.

So liegt ein voll ausgeprägtes Bild einer ADDISONschen Krankheit offenbar nicht vor, doch deuten einige Zeichen auf Nebenniereninsuffizienz hin, und wir können eine solche auch nach den Mitteilungen ähnlicher Fälle von Hypoplasie der Nebenniere als gegeben ansehen.

Was jetzt nun besonders interessiert, ist der *Zustand der Geschlechtsorgane* in einem solchen Fall von *Nebenniereninsuffizienz*.

Makroskopisch waren die äußeren Genitalien unverändert, die Hoden mit Prostata und Samenblasen erscheinen etwas klein, sonst aber normal.

Mikroskopischer Befund: 1. Hoden (Abb. 3): Weitgehend normales Bild, Kanälchen weit, Tunica propria dünn. Volle Spermogenese bis zur Entwicklung von Spermatozoen, die zwar vielleicht quantitativ etwas herabgesetzt, aber in allen Kanälchen zu erkennen sind. Zwischenzellen gut entwickelt, vielleicht etwas spärlich, in kleinen Gruppen zwischen den dicht nebeneinanderliegenden Hodenkanälchen zu finden. 2. Im Nebenhoden reichlich Spermien. Kanälchen mit regelrechtem einschichtigem hohem Cylinderepithel ausgekleidet. 3. Prostata (Abb. 4): Aufbau normal, Epithel postmortal abgestoßen. Kein

krankhafter Befund. 4. Samenblasen zeigen das gleiche Bild. 5. Hypophyse: Vorderlappen gut entwickelt. Bei der Abschätzung des Gehaltes

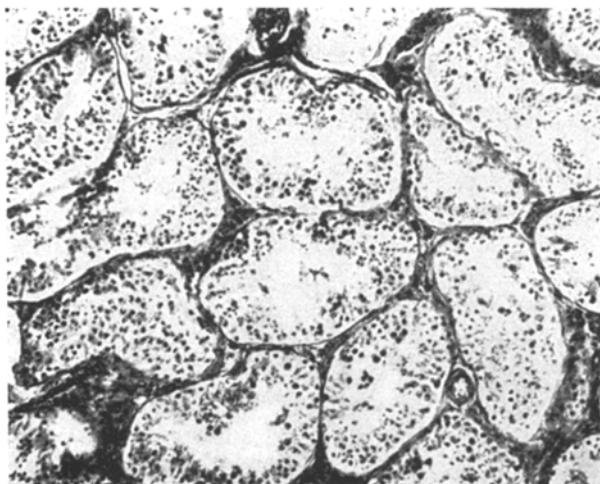


Abb. 3. Fall 1. Hoden. Gute Spermiogenese.

der einzelnen Zellformen fällt ein Zurücktreten der basophilen Zellen auf. Ihnen gegenüber sind die Eosinophilen normal, die Hauptzellen vermehrt. Hinterlappen unverändert. Keine basophile Invasion.

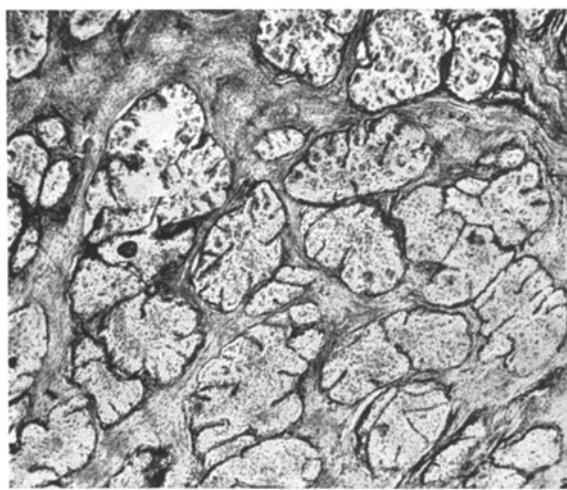


Abb. 4. Fall 1. Voll entwickelte Prostata.

Danach muß also der mikroskopische Befund an den Hoden und den sekundären Geschlechtsdrüsen als normal angesehen werden. Die leichte Herabsetzung der Spermiogenese kann als Folge der zum Tode

führenden Pneumonie aufgefaßt werden und hat mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Zustand der Nebennieren nichts zu tun.

Fragen wir nach dem *Schrifttum* über die Keimdrüsen bei Nebenniereninsuffizienz, im besonderen bei ADDISONScher Krankheit, so sind die Angaben darüber außerordentlich unterschiedlich. Ich habe die wesentlichsten Befunde in meiner Arbeit über „Keimdrüsen und Umwelt“ zusammengestellt. Wie aus den größeren Darstellungen von KRAUS, THADDEA, SEITZ, MARX und GÜNTZ hervorgeht, wird klinisch bei ADDISONScher Krankheit nicht selten eine funktionelle Störung der Ovarien in Form abgeschwächter Menstruation beobachtet. Ebenso wird über sexuelle Schwäche bei Männern berichtet. Gravidität ist selten. Eine ausgesprochene Atrophie der Keimdrüsen findet sich nur selten verzeichnet, vor allem ist sie kaum je mikroskopisch kontrolliert. Dabei darf nicht vergessen werden, daß die voll entwickelte ADDISON-sche Krankheit mit so weitgehenden allgemeinen Stoffwechselstörungen einhergeht, ja meistens zu einer ziemlich weitgehenden Kachexie führt, daß schon allein diese Folgeerscheinungen sich an den Keimdrüsen sowohl funktionell wie anatomisch bemerkbar machen müssen.

Im vorliegenden Fall wird man eine Nebenniereninsuffizienz als gegeben ansehen können. Sie ist aber nicht so hochgradig, daß sie zum vollen Bild der ADDISONSchen Krankheit mit den gesamten Stoffwechselveränderungen geführt hat. Dieser Zustand der mangelhaften Funktion reicht offenbar nicht aus, um die Funktion der Hoden und der sekundären Geschlechtsdrüsen irgendwie im negativen Sinne zu beeinflussen.

## *II. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Nebennierenentfernung für die Hoden.*

In einer größeren Versuchsreihe hat F. BONKE (nicht veröffentlichte Dissertation) die Einwirkung der Nebennierenentfernung auf die Hoden geprüft. Die Versuche wurden an weißen erwachsenen Ratten vorgenommen. Im ersten Versuch wurden beide Nebennieren in einer Sitzung entfernt. Wenn die Ausfallserscheinungen auf dem Höhepunkt angelangt waren (nach etwa 48—60 Stunden), wurden den Tieren 1mal 1 mg Nebennieren-Rindenhormon in Form des von der Ciba-A.G. unter dem Namen *Percorten* im Handel gebrachten Desoxycorticosteronacetat subcutan injiziert<sup>1</sup>. Trotz dieser einmaligen Einspritzung trat der Tod in der Regel 6 Tage nach der Adrenalektomie ein. Bei der Sektion zeigten die Hoden makroskopisch keinen krankhaften Befund.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Hoden läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

---

<sup>1</sup> Der Ciba-A.G. sage ich auch an dieser Stelle für die bereitwillige kostenlose Überlassung größerer Mengen von *Percorten* meinen verbindlichsten Dank.

1. Alle Hoden zeigten in der Mehrzahl der Kanälchen eine gut erhaltene Spermio- genese mit dicken Spermienzöpfen in der Lichtung (Abb. 5).

2. Die Minderzahl der Kanälchen läßt ein Nachlassen der Spermio- genese mit lebhafter Zellabstoßung in das Innere der Kanälchen erkennen. Die meisten dieser abgestoßenen Zellen sind Spermatiden. Gelegentlich sind Spermatiden kaum noch zu sehen, das Lumen ist mit Prä-spermatiden ausgefüllt.

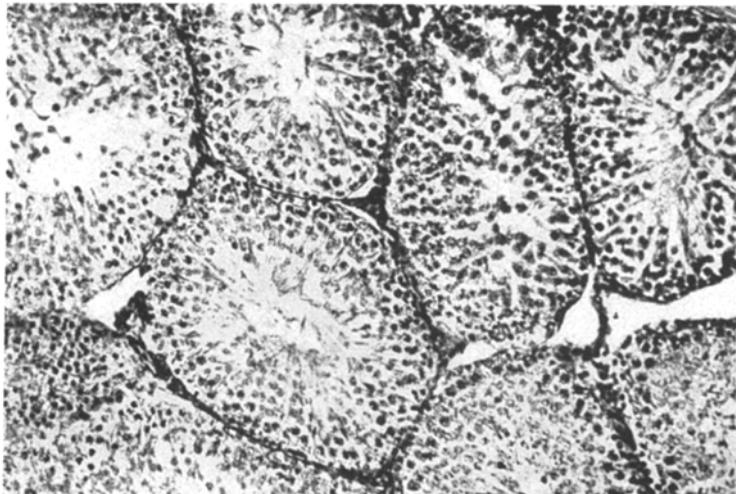


Abb. 5. Hoden nach Epinephrektomie bei Ratte. Gute Spermio- genese. (BONKE.)

3. Die Spermatiden im Lumen der Kanälchen lassen gelegentlich regressive Prozesse in Form eigenartiger siegelringartiger Aufblähung der Kerne erkennen.

4. Die Spermatocyten zeigen nirgends einen krankhaften Befund. Ebenso sind die SERTOLI-Zellen und die LEYDIGSchen Zwischen- zellen durchweg normal.

5. Im Nebenhoden enthalten die Kanälchen in der Regel größere Mengen von Spermien, die aber nicht selten mit abgestoßenen Sperma- tiden gemischt sind.

Es besteht also im ganzen eine gewisse Herabsetzung der Spermio- genese mit einer gewissen Tendenz zur Abstoßung unreifer Zellen. Bemerkenswert ist, daß alle Tiere an einer schweren Nebennieren- insuffizienz litten und an dieser in Form einer schweren Kachexie zugrunde gegangen waren. Es muß also zunächst offenbleiben, ob die (geringfügige) Schädigung der Hoden auf einen direkten Einfluß des Hormonausfalles auf die Hoden zurückzuführen ist oder als Folge einer allgemeinen Körperschädigung angesehen werden muß.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden den operierten Tieren regelmäßig im Abstand von 2—3 Tagen 0,5—1 mg *Percorten* eingespritzt, um sie immer wieder über den Zustand der bedrohlichen Insuffizienz der Nebennieren hinwegzubringen. Die Tiere konnten dadurch bis zu 43 Tagen am Leben erhalten werden, befanden sich aber in dieser Zeit in einem Zustand latenter Nebenniereninsuffizienz.

Makroskopisch konnte bei der Sektion auch jetzt kein auffälliger Befund erhoben werden. Auch die sekundären Geschlechtsorgane, im besonderen die Samenblasen zeigten bei der Sektion keine Atrophie.

Mikroskopisch war der Zustand in den Hoden grundsätzlich der gleiche wie bei der ersten Untersuchungsreihe. Nur waren die Veränderungen noch schwächer als dort. Die Mehrzahl der Kanälchen hatte völlig normale Spermiogenese. Die Zellabstößung war geringfügiger, die degenerativen Prozesse in den Spermatiden traten zurück, waren aber auch hier in einer Anzahl von Kanälchen nachzuweisen. Auch die Nebenhoden zeigten die gleichen Befunde wie in der ersten Reihe.

Im ganzen ist also der Einfluß der Nebennieren-Exstirpation auf die Hoden ein recht geringfügiger. Trotz eindeutiger Insuffizienzerscheinungen war der anatomische Aufbau der Hoden kaum gestört. Gröbere Degenerationsprozesse fehlten selbst in den bis zu 6 Wochen ausgedehnten Versuchen völlig.

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit denen im Schrifttum, so fällt in diesem genau wie bei der ADDISONSchen Krankheit die Ungleichmäßigkeit der Befunde auf. Als erster hat NOVAK bei jungen Tieren nach Adrenalektomie eine mangelhafte Entwicklung der Hoden und Ovarien festgestellt. Er weist auf die Parallele bei ADDISONscher Krankheit hin und hält die Unterentwicklung nicht für eine Folge der allgemeinen Abmagerung. Auch LEUPOLD fand schwere Degeneration in den Samenkanälchen mit fädigen Gerinnungsprozessen, Pyknose, Karyorrhexis der Epithelkerne, vakuoliger Umwandlung des Protoplasmas und Riesenzellbildung. Er vergleicht die Veränderungen mit denen nach Röntgenbestrahlungen, eine Feststellung, die wir nach unseren Untersuchungen keinesfalls bestätigen können. Das typische Ergebnis von Röntgenbestrahlungen ist das SERTOLI-Stadium mit völligem Schwund der Spermatocyten, Spermatiden und Spermien. Von einem solchen Endbild ist in unseren Versuchen nie das Geringste zu sehen gewesen. Auch in den Spermatogonien, die doch gegen Röntgenbestrahlungen besonders empfindlich sind, hat sich niemals irgendeine Veränderung erkennen lassen. FREED, BROWNFIELD und EVANS bestätigen zwar das Vorkommen von Veränderungen an den Genitalorganen, betonen aber ausdrücklich mit RIDDLE, daß solche nicht als spezifisch hormonale Schädigungen angesehen zu werden brauchen, sondern, wie auch JAFFÉ hervorhebt, auf die allgemeinen Störungen zurückgeführt werden könnten. Andere Autoren (GAUNT, JAFFÉ und MARINE) haben Hodenveränderungen vollständig vermißt. Wenn man bei manchen Versuchen vielleicht auch sagen kann, daß durch das Vorkommen von akzessorischen Nebennieren die Folgen der Entfernung der Organe verhindert werden, so gilt das sicher nicht für jene Experimente, bei denen ja eindeutige Insuffizienzerscheinungen beobachtet wurden, die, wie in unseren Fällen, nur notdürftig durch Zuführung von Rindenhormonen ausgeglichen werden konnten.

So werden wir nach dem Befunde unseres Ausgangsfalles und den Ergebnissen der Versuche, verglichen mit den Erfahrungen des Schrifttums das eine zum mindesten sagen können, daß eine direkte hormonale Beeinflussung der Hoden durch die Nebennieren bisher nicht bewiesen ist. Daß die Nebenniere über eine allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels auch auf die Keimdrüsen wirkt, soll damit nicht abgelehnt werden.

Wie stimmt dieses Ergebnis mit denen chemischer Extraktionen der Nebennieren überein?

Lassen sich in der Nebenniere Stoffe mit gonadotroper Wirkung nachweisen? F. HOFFMANN hat in einer Anzahl Arbeiten aus den letzten Jahren den Standpunkt vertreten, daß sich aus wässrigen Nebennierenrindenextrakten mit Aceton ein Extrakt gewinnen ließe, der, frei von Adrenalin und Cortin, bei infantilen Ratten Gewichtszunahme der Ovarien mit gesteigerter Follikelreifung hervorbringt und die Wirkung von Prolan unterstützt, mit ihm zusammen auch zu einer starken Luteinisierung der Ovarien infantiler Tiere führt. Die Substanz soll in Wasser löslich, in Benzol und Äther unlöslich, mit Alkohol und Äther fällbar sein. Eine Bestätigung haben diese Behauptungen bisher nicht gefunden. ENGELHART erwähnt in seiner neulich erschienenen Zusammenstellung über die Nebennierenrindenhormone das gonadotrope Hormon von HOFFMANN nicht, VERZAR lehnt es ausdrücklich als unbewiesen ab, nimmt höchstens allgemeine Stoffwechselwirkungen an.

Es sei übrigens ausdrücklich darauf hingewiesen, daß nach den Ausführungen von HOFFMANN die gonadotrope Substanz nur auf die Ovarien, nicht auf die Hoden wirkt.

*So liegen also auch von chemischer Seite keine Anhaltspunkte vor, die für eine Abhängigkeit der Hoden von dem Nebennierenrindenhormon sprechen.*

### *III. Die Hoden bei primären Geschwülsten der Nebennierenrinde.*

Hormonale Einflüsse der Nebennierenrinde auf die Hoden müssen besonders klar in Erscheinung treten, wenn durch Geschwülste oder geschwulstartige Hyperplasien des Nebennierenrindengewebes eine Überschwemmung des Körpers mit Rindenhormon erfolgt, besonders wenn diese Einwirkung im jugendlichen Alter stattfindet.

Die hierbei auftretenden klinischen Erscheinungen sollen nicht ausführlich dargestellt werden, da sie sich in den größeren Zusammenfassungen über endokrine Erkrankungen und in den Monographien über die Nebennierenrinde (BITTORF, THADDEA, VERZAR) nachlesen lassen. Es seien nur kurz aufgeführt:

1. Pseudohermaphroditismus femininus (MARCHAND).
2. Frühreife mit heterosexueller Umstimmung bei kleinen Mädchen, autosexuelle

Frühreife bei Knaben. Dabei liegt nach GROLLMANN und MARX nur eine vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere, keine echte Frühreife der Keimdrüsen vor. 3. Heterosexuelle Umstimmung der erwachsenen Frau mit erhöhter Behaarung (interrenaler Virilismus und Hirsutismus). 4. Heterosexuelle Umstimmung des erwachsenen Mannes (BITTORF, MATHIAS), der sehr viel seltener ist als derjenige der Frau.

Es ist sehr schwer, die verschiedenen Formen dieser endokrinen Störungen auf einen Nenner zu bringen. Die gelegentlich geäußerte Ansicht, daß es sich bei den Störungen des Sexualsystems und der Nebennieren um koordinierte Mißbildungen handle (JAFFÉ und TANNENBERG, KEHRER, HALBAN, SELLHEIM), ist im besonderen nach den Erfolgen der operativen Ausschaltung der überfunktionierenden Nebennieren nicht aufrechtzuerhalten. Es ist, wie neuerdings besonders ENGELHART wieder betont, als erwiesen anzusehen, daß die Nebenniere in allen diesen Syndromen das führende ist.

Es liegt also hier sicher eine Einwirkung der Nebennierenrinde auf das Genitalsystem vor. Wie ist der Mechanismus zu denken?

Da hier vorwiegend das Verhältnis Nebennieren: Hoden interessiert, sollen ganz kurz drei Beobachtungen des letzten Jahres erwähnt werden, in denen größere Nebennierenrindengeschwülste bei Knaben mit verschiedenen Folgeerscheinungen beobachtet wurden.

Die ersten beiden Fälle waren von der Klinik als CUSHINGSche Krankheit gedeutet worden (Fälle 2 und 3). (Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

2. S. Nr. M 78/43. 14jähriger Knabe. Allgemeine Adipositas besonders an Gesicht und Rumpf. Ausgedehnte Striae am Körper. Osteoporose. Glykosurie. Hyperglykämie bis über 300 mg-%, Hypertonie von 180 mm, Hypophyse makroskopisch und mikroskopisch normal. Großes malignes Adenom der rechten Nebennierenrinde mit Metastasen in Leber und Lungen. Linke Nebenniere unverändert.

Äußeres Genitale nicht vergrößert, etwa einem Knaben von 12 bis 13 Jahren entsprechend. Keine Zeichen der Frühreife. Hoden klein; Nebenhoden, Prostata, Samenblasen dem Alter entsprechend. Die Nebennierengeschwulst zeigt mikroskopisch das Bild eines unreifen, ziemlich polymorphzelligen epithelialen Tumors, in dem eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Gewebe der Nebennierenrinde deutlich ist.

Mikroskopisches Bild der Hoden (Abb. 6): Die Keimstränge sind schmal, kaum über 60  $\mu$  breit. Lumina bestehen im allgemeinen nicht. Das Zwischengewebe ist reichlich, feinfaserig, enthält keine voll entwickelten Zwischenzellen. Der zellige Inhalt der Keimstränge besteht weitaus überwiegend aus sog. indifferenten Hodenzellen, zwischen denen man gelegentlich, durchweg nahe der Basalmembran, große

blasige Zellen mit dunklerem Kern nachweisen kann, die als Spermatogonien aufzufassen sind. Nirgends eine Spur von weiterer Entwicklung. Nicht ein einziger Spermatocyt.

Das Bild entspricht also dem, wie es STIEVE als charakteristisch für die gesamte Kindheit bezeichnet. Selbst die Verbreiterung der Keimstränge auf etwa 100  $\mu$ , wie sie zur Zeit der Entwicklung eintritt, ist noch nicht nachzuweisen. Die Scheidewände zwischen den Kanälchen haben noch eine so beträchtliche Breite, wie sie in den Abb. 29 und 30 im Handbuchbeitrag von STIEVE dargestellt werden.

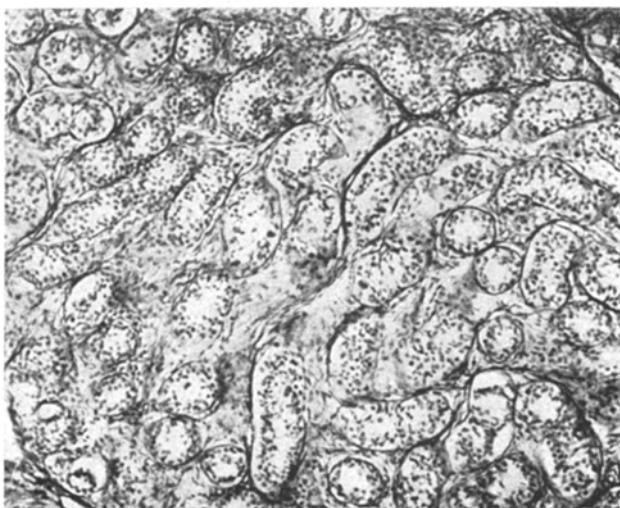


Abb. 6. Fall 2. Hoden. Übersicht. Bild eines unentwickelten kindlichen Hodens.

Auch die Prostata (Abb. 7) lässt noch nicht voll entwickelte Formen erkennen. Inmitten eines reichlichen fibromuskulären Grundgewebes liegen die wenig verzweigten schlauchförmigen Drüsen, ohne Epithelleisten oder papilläre Erhebungen. Das Epithel ist kubisch bis zylin-drisch, das Protoplasma, kaum gefärbt, lässt keine deutliche schaum-förmige, vakuolige Umwandlung erkennen, die auf Sekretionsprozesse hinweisen könnte. Die Prostata ist also noch nicht ausgereift, aber in ihrer Entwicklung doch weiter als der Hoden.

Es handelt sich also um ein malignes Adenom der Nebenniere mit Metastasen, das, wie die Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel, den Blutzucker und den Blutdruck zeigten, sicher endokrine Wirkungen entfaltet hat. Trotzdem ist es nicht zur Frühreife gekommen. Der Hoden befindet sich sogar eher in einem Zustand, der auf eine Hemmung in der Entwicklung hindeutet.

Damit soll zunächst nicht gesagt werden, daß diese Hemmung endokriner Natur ist. Da es sich um einen bösartigen Tumor mit Metastasenbildung handelte, ist es durchaus denkbar, daß die Entwicklungs-hemmung aus der allgemeinen Beeinträchtigung des körperlichen Zustandes zu erklären ist. Aber sicher kann gesagt werden, daß eine Förderung der Entwicklung von Hoden und Anhangdrüsen ausgeblieben ist.

3. S. Nr. M 217/43. 2jähriger Knabe. Klinische Diagnose wiederum CUSHINGSche Krankheit. Ganz hochgradige Rumpf-Fettsucht mit

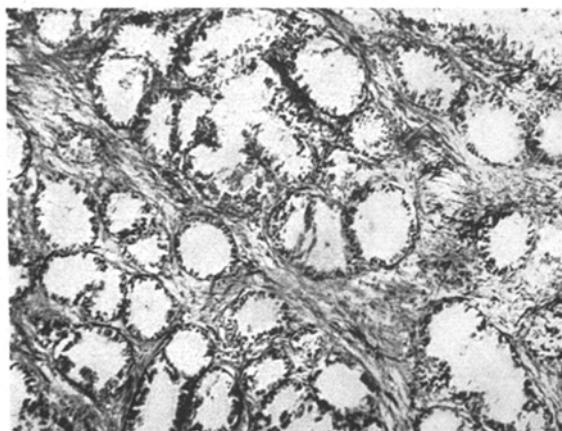


Abb. 7. Fall 2. Prostata. Unvollkommene Entwicklung, aber reifer als Hoden.

Striae, Osteoporose. Riesenwuchs des rechten Armes und rechten Beines. Blutdruck: 220. Blutzucker normal.

Deutliche Hypertrophie des Scrotums. Starke Genitalbehaarung. Hypertrichosis an Rücken, Kinn und den Wangen. Etwas vergrößerter Penis. Hypertrophie des Herzens. Thrombose der A. mesenterica inf. mit hämorrhagischer Infarzierung eines Teiles des Dünndarmes. Leichte Coronarsklerose.

Großes Adenom der rechten Nebenniere (Gewicht 1309 g). Hypophyse und übrige endokrine Drüsen makroskopisch und mikroskopisch normal. Die Geschwulst erweist sich als ein typisch aufgebautes, wenig Lipoide enthaltendes Adenom.

Der mikroskopische Befund der *Hoden* (Abb. 8) entspricht nicht ganz dem des vorigen Falles. Zunächst sind die Zwischenräume zwischen den Kanälchen schmäler. Die Keimstränge liegen im allgemeinen dicht aneinander. Das Zwischengewebe ist spärlich, besteht aus Fibroblasten, läßt ausgebildete Zwischenzellen vermissen. Die Kanälchen sind etwas breiter. Sie messen im Durchschnitt etwa  $80\text{ }\mu$ , liegen

also auch noch im Bereich der rein kindlichen Dimensionen. Sie sind ganz überwiegend ausgefüllt mit indifferenten Hodenzellen, dazwischen einzelne basal gelegene Spermatogonien. In ganz vereinzelten Kanälchen läßt sich die Bildung einer Lichtung erkennen. Was aber die Hoden von Fall 1 unterscheidet, ist, daß ganz vereinzelte Kanälchen im Innern Zellen mit großem, sehr stark aufgelockertem Kern enthalten, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Spermatocyten zeigen. Sonstige Differenzierungen sind nicht zu erkennen. Die Prostata ist in diesem Fall leider nicht untersucht worden.

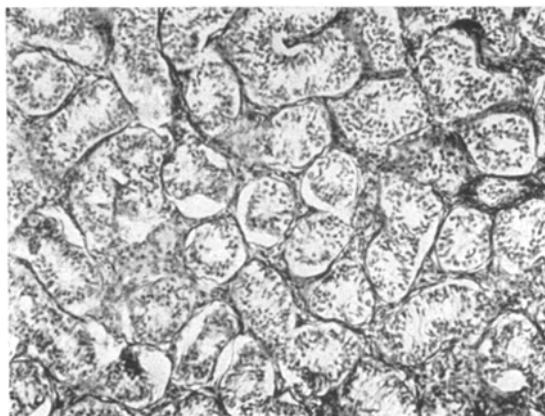


Abb. 8. Fall 3. Hoden. Übersicht. (Gleiche Vergrößerung wie 6) Kanälchen etwas breiter. Fast nur indifferente Hodenzellen.

Das Ergebnis der Untersuchung dieses Falles würde also sein, daß ein Adenom der Nebennierenrinde bei einem 2jährigen Knaben mit deutlichen, wenn auch nicht sehr ausgeprägten Zeichen einer Frühreife (außer hochgradigen Stoffwechselstörungen) einherging, an denen der Hoden nicht ganz unbeteiligt zu sein scheint. Die Hauptveränderung betrifft allerdings zweifellos die sekundären Geschlechtsmerkmale. Sieht man von den etwas zweifelhaften Spermatocyten ab, so würde man den Hoden als unentwickelt kindlich bezeichnen müssen. Es ist auch schwer vorzustellen, daß die Wirkung auf das äußere Genitale über eine Beeinflussung des Hodens gegangen ist, der in seinen Dimensionen einen durchaus kindlichen Eindruck machte. Näher liegt es anzunehmen, daß der Nebennierentumor unmittelbar auf die akzessorischen Geschlechtsorgane eingewirkt hat, wenn auch vielleicht eine Beeinflussung des Hodens in diesem Fall nicht ganz ausgeschlossen werden kann.

4. Der 3. Fall zeigt diese direkte Wirkung in überzeugender Weise. (Chirurgische Universitäts-Klinik Breslau.) S. Nr. M 80/44. 2jähriger

Knabe. Ausgeprägte Frühreife mit starker Behaarung der Schamgegend, des Rumpfes und der Oberschenkel. Acne vulgaris, Vergrößerung des Scrotums. Prostata und Samenblasen groß, fast wie bei einem erwachsenen jungen Mann. Hoden klein, sicher nicht vergrößert, dem Alter entsprechend.

Großer, fast 1 kg wiegender Tumor der linken Nebenniere. Operative Entfernung. Nachblutung, schwere Anämie.

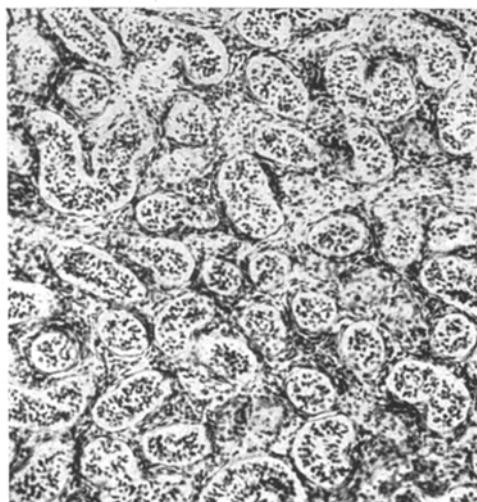


Abb. 9. Fall 4. Hoden. Übersicht bei gleicher Vergrößerung wie Abb. 7 und 8.  
Unreifes Organ von fräkkindlichem Aussehen.

Endokrine Drüsen normal, Zirbel und Hypophyse makroskopisch und mikroskopisch unverändert.

Die mikroskopische Untersuchung der Geschwulst ergab ein unreifes, recht polymorphzelliges Adenom mit zahlreichen sehr großen, einkernigen Zellen und eosinophilem Protoplasma. Kein deutlicher alveolärer Aufbau. Fast rein medulläre Struktur.

*Geschlechtsorgane.* Der *Hoden* (Abb. 9) zeigt ein Bild, das dem Alter des Knaben entspricht. Hodenkanälchen ziemlich eng aneinander liegend, schmal, im Durchschnitt etwa  $60\text{ }\mu$  breit, ohne Lichtung. Inhalt besteht überwiegend aus ganz indifferenten Hodenzellen. Dazwischen vereinzelt große runde Zellen an der Basis der Kanälchen mit hellem, wabigem oder wasserklarem Protoplasma und großem Kern, Spermatogonien (Abb. 10). Keinerlei Entwicklungsstadien. Nirgends eine Spur von Spermatocyten oder SERTOLI-Zellen. Zwischen-gewebe ohne Zwischenzellen.

Die Prostata zeigt demgegenüber das Bild eines voll ausgereiften Organs. Drüsen dicht beieinander, durch schmale Züge eines fibro-

muskulären Gewebes getrennt. Epithel in hohen Leisten und Papillen aufgetürmt, Protoplasma ganz ausgesprochen wabig, schwammig, offenbar im Zustand der Sekretion (Abb. 11). Das Bild entspricht völlig dem, wie es STIEVE in Abb. 181 von dem Organ eines 25jährigen Mannes wiedergibt. Ebenso zeigt der Nebenhoden den Zustand voller

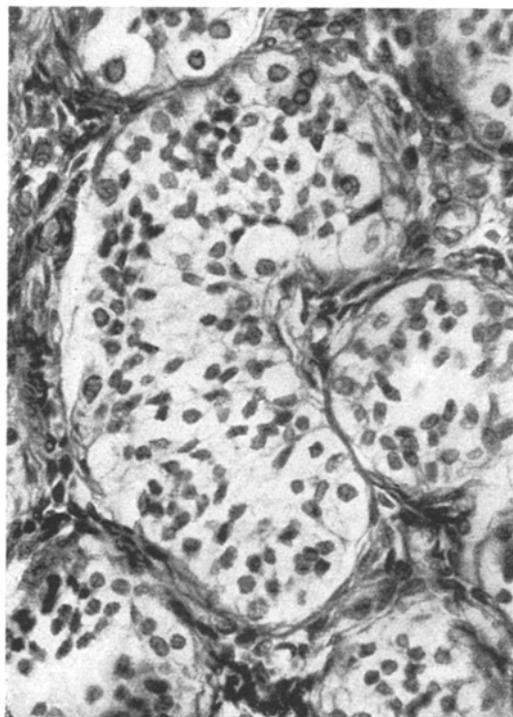


Abb. 10. Dasselbe wie 9 (starke Vergrößerung). Hodenkanälchen mit unentwickelten Hodenzellen und Spermatogonien.

Entwicklung zu einem reifen Organ, im besonderen lassen die Epithelien des Nebenhodenganges sehr schön die büschelförmigen Zellfortsätze an ihrer inneren Oberfläche erkennen.

Es kann also in diesem Fall kein Zweifel darüber sein, daß die Hoden keinerlei Zeichen einer vorzeitigen Entwicklung aufweisen, während Prostata und Nebenhoden (ebenso wie das äußere Genitale) sich im Zustand weitgehender Reife befinden.

Die erhöhte Hormonbildung der Nebennierenrinde hat also hier unmittelbar auf die sekundären Geschlechtsorgane eingewirkt und diese zu einer Frühreife gebracht.

Vergleichen wir nun unsere Beobachtungen mit denen des Schrifttums, so wird man zunächst eines mit Sicherheit sagen können: *Es*

*gibt im ganzen Schrifttum keine eindeutigen Angaben darüber, daß bei Nebennierenrindengeschwülsten die Hoden selbst Zeichen der Frühreife, im besonderen Spermiogenese aufweisen.* GROLLMANN und J. BAUER haben besonders darauf hingewiesen, daß es sich nur um eine Frühreife der sekundären Geschlechtsorgane handelt. MARX betont, daß die Hoden meist klein seien, keine reifen Spermatocyten enthalten, wie auch Erektionen nicht stattfinden. Beim geschlechtsreifen Mann

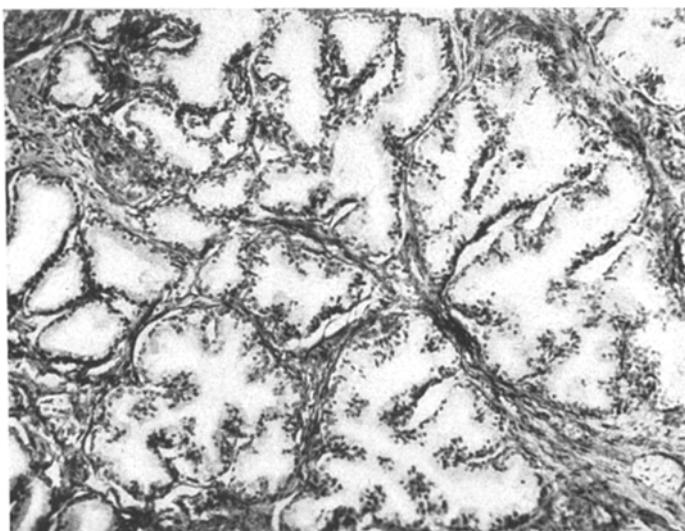


Abb. 11. Fall 4. Prostata. Volle Entwicklung wie bei Erwachsenem.

kommt es unter der Wirkung von Rindengeschwülsten sogar zur Atrophie der Hoden, Schwund der Libido und Potenz, Nachlassen des Bartwuchses.

*Direkte Beziehungen zwischen Nebennieren und Hoden bestehen also nicht.* Wenn die Gewichtsrelation zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen beständen, wie sie LEUPOLD festlegen zu können meinte, so müßten sich solche Proportionen eindeutig bei Überfunktionszuständen des Nebennierenrindengewebes nachweisen lassen. Ein genaues Studium der Zahlenverhältnisse von LEUPOLD zeigt außerdem, daß so viele Ausnahmen von den aufgestellten Regeln vorkommen, daß JAFFÉ wohl mit Recht die Schlußfolgerungen, die LEUPOLD zieht, abgelehnt hat.

Die Produktion einer gonadotropen Substanz durch die Nebennierenrinde ist also nach den Erfahrungen beim Menschen unwahrscheinlich.

Von unseren Beobachtungen könnte nur der Fall 3 im Sinne einer gonadotropen Wirkung gedeutet werden, da hier in den Hodenkanälchen Zellen vorkamen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Spermatocyten hatten. Doch entsprachen die ganzen Größenverhältnisse der Hoden so vollkommen dem Alter des Knaben, die größeren runden Zellen mit aufgelockertem Kern traten nur in so vereinzelten Kanälchen auf, daß man aus diesem Befund keine weitergehenden Schlüsse ziehen darf. Und gerade im Fall 4, in dem die Frühreife besonders deutlich in der Einwirkung auf Nebenhoden und Prostata zum Ausdruck kam, war der Hoden völlig dem des betreffenden Alters entsprechend.

*Es muß also in Nebennierenrindengeschwülsten eine Substanz gebildet werden können, die in ihrer Wirkung etwa dem Androsteron entspricht.*

Wie stimmt das zu den Ergebnissen der Extraktversuche? Es liegen einzelne Beobachtungen etwas unsicherer Art vor, die für eine Wirkung von Extrakten direkt auf die Hoden zu sprechen schienen. HOSKINS erzeugte eine Vergrößerung der Hoden durch Fütterung von Nebennierenrinde. MACKINLEY und FISCHER beobachteten Gewichtszunahmen durch Extrakteinspritzungen. Ähnliches sahen COREY und BRITTON bei intraperitonealer Injektion von SWINGLE-PFIFFNER-Extrakt. Zunächst kam es aber zu einer Vergrößerung der Hypophyse, so daß sie annehmen, daß der Effekt durch eine Aktivierung der Hypophyse zustande kommt. Eine gewisse entwicklungsbeschleunigende Wirkung will auch KAPLAN bei männlichen Tieren gesehen haben.

Die meisten ähnlichen Versuche sind aber völlig negativ. KLEIN betont ausdrücklich, daß nach den Untersuchungen von WEGELIN sich die Hoden der jungen, mit Nebennierenrindenextrakten behandelten Ratten in ihrer Spermiogenese nicht von den Kontrollen unterschieden.

*Eindeutige, mikroskopisch kontrollierte Ergebnisse über eine wirkliche Frühreife der Hoden durch Behandlung der Tiere mit Nebennierenextrakten liegen also nicht vor.*

Dagegen scheinen die sekundären Geschlechtsorgane durch gewisse Rindenextrakte zu beschleunigter Entwicklung gebracht werden zu können. Schon die Transplantation von Nebennierenrinde hatte gelegentlich dieses Ergebnis (BURRELL und GREENE). REICHSTEIN fand in Lipoidauszügen eine Substanz, die sich am Kapaunkammtest als androgen wirksam erwies. Er nennt sie Andrenosteron. Auch die Feststellung, daß kastrierte Tiere im Harn Androgene ausscheiden, deutet auf eine Produktion solcher Substanzen in der Nebenniere hin (Lit. von VERZAR). Die Menge des unter natürlichen Verhältnissen gebildeten Andrenosterons muß aber so klein sein, daß es die Atrophie

der sekundären Geschlechtsorgane nach Kastration nicht aufzuhalten vermag. Daß es von dieser Regel Ausnahmen gibt, zeigen die Versuche von SPIEGEL, in denen bei früh kastrierten männlichen Meerschweinchen nach  $2\frac{1}{2}$ , 3 und 4 Jahren eine auffällige Vergrößerung des Penis gefunden wurde. Die Sektion ergab bei 3 von 9 solchen früh kastrierten Tieren auch eine Vergrößerung der anderen sekundären Geschlechtsorgane und dabei ein Adenom der Nebennierenrinde.

Schließlich sei noch auf die Tatsache hingewiesen, daß im Harn von Patienten mit interrenalem Virilismus größere Mengen androgener Substanzen gefunden werden (CALLOW, SIMPSON, SLOT).

Wir sind also wohl berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß Nebennierenrindentumoren mit isosexueller Frühreife, wie sie unsere Fälle 3 und 4 aufweisen, und solche mit virilisierenden Auswirkungen Andrenosteron in größeren Mengen produzieren.

Wenn das stimmt, kann es kaum wundernehmen, daß die Hoden selbst unverändert bleiben oder sogar eine Hemmung oder Schädigung erfahren, wie das von MARX betont wird. Kann doch durch Injektion von Testoviron, wie Untersuchungen von RÖSSLE und ZAHLER sowie von ISAJI im Institut des Verfassers gezeigt haben, eine beträchtliche Hemmung der Hodenfunktion, unter Umständen sogar eine schwere Schädigung hervorgerufen werden, die wohl über eine Einwirkung des männlichen Keimdrüsenhormons auf die Hypophyse zustande kommt. In unseren Fällen könnte eine solche Hemmung höchstens im Fall 2 anerkannt werden. Er ist aber deshalb nicht beweisend, weil eine eindeutige Beeinflussung der sekundären Geschlechtsorgane bei ihm nicht bestand.

In diesem Fall war eine genitale Veränderung überhaupt nicht nachzuweisen. Es sind also offenbar keine sexuellen Hormone gebildet worden, obwohl der Tumor im Bereich des Stoffwechsels beträchtliche Wirkungen entfaltet hat.

Daß neben diesem Andrenosteron auch ein dem weiblichen Keimdrüsenhormon ähnlicher Wirkstoff gebildet werden kann, dafür sprechen die Beobachtungen isosexueller Frühreife bei Frauen und von Feminisierung beim Mann (Fall BITTORF und MATHIAS). Hierbei kann es auch zur Ausscheidung größerer Mengen oestrogener Substanzen im Harn kommen.

Die Versuche der Einwirkung von Nebennierenrindenextrakten auf die weiblichen Geschlechtsorgane sind außerordentlich zahlreich, ihre Ergebnisse recht verschieden. Das hängt in der Hauptsache mit der Art der Extraktion zusammen. ENGELHART ist es wohl zum erstenmal geglückt, eine Substanz mit der Wirkung des Follikulins

und eine solche mit der des Luteohormons zu gewinnen. CALLOW und PARKES, HOFFMANN, REICHSTEIN und MIESCHER haben das bestätigt.

Eine letzte Frage ist schließlich, ob das eigentliche Überlebenshormon, *das Corticosteron* und seine Abwandlungsprodukte, Wirkung auf die Geschlechtsorgane haben.

ENGELHART betont, daß das Desoxycorticosteron eine gewisse dem Progesteron entsprechende, aber sehr viel schwächere Wirkung besitzt, während es keine Oestron- oder Testovironfolgen aufweist. Nach J. BAUER erzeugt das Desoxycorticosteronacetat bei infantilen Ratten Hypertrophie des Uterus und der Samenblase, auch nach Kastration. Besonders in Kombination mit Oestron und Anteron soll die Wirkung auf den Uterus sehr stark sein, und auch die Wirkung des Testovirons kann dadurch gesteigert werden.

Neuerdings haben vor allem französische Autoren (PARIS, BENOIT, KEHL und GROS) auf die progesteronähnliche Wirkung des Desoxycorticosterons hingewiesen, aber auch seine androgene Wirkung betont. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß nach Injektion von Desoxycorticosteron bei männlichen und weiblichen Kaninchen ein bestimmter Anteil (7—20%) der Substanz als Pregnanediol im Harn ausgeschieden wird, d. h. in der gleichen Form, in der das Luteinhormon (Progesteron) im Harn erscheint (WESTPHAL).

#### *IV. Die Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf die Hoden erwachsener Ratten.*

Es seien deshalb noch kurz einige Versuche erwähnt, die die Frage beantworten sollten, ob das Desoxycorticosteronacetat auf die Hoden der erwachsenen Ratte bei stärkerer Dosierung irgendeine Wirkung ausübt. Die Experimente wurden ebenfalls von F. BONKE ausgeführt. Das Hormon wurde in Form des Percorten (Ciba-A.G.) über eine lange Zeit hin subcutan eingespritzt. Auf verschiedene Variationen der Versuche soll hier nicht näher eingegangen werden.

Als erstes Beispiel führe ich Versuch 19 an. Anfangsgewicht 120, Endgewicht 140 g. Versuchsdauer 116 Tage. Gesamtmenge des Percortens 84,5 mg. Sektionsbefund des Tieres ohne Besonderheiten bis auf die Hoden, die auffallend klein erscheinen.

Abb. 12 zeigt einen Schnitt durch den Hoden. Kanälchen hochgradig verkleinert. Spermien fehlen völlig. Von den übrigen Zellen sind Spermatiden ganz spärlich, Spermatocyten ebenfalls mengenmäßig herabgesetzt, soweit vorhanden, ins Lumen abgestoßen. Die Spermatogonien sind erhalten und zeigen keinen wesentlichen krankhaften Befund. Auch die SERTOLI-Zellen, das Zwischengewebe mit

den LEYDIG-Zellen ohne Besonderheiten. Auch im Nebenhoden sind keine Spermien zu sehen. Einzelne Kanälchen enthalten abgestoßene Hodenepithelien, die meisten sind leer.

Es besteht also zweifellos eine hochgradige Hemmung der Spermio- genese mit Abstoßung der unreifen Hodenzellen, wie man sie in ähn- licher Form durch alle möglichen schädigenden Einwirkungen auf die Keimdrüsen erzielen kann (Ernährungsstörungen, Giftwirkungen, hormonale Einflüsse). Da die Stammzellen erhalten geblieben sind,

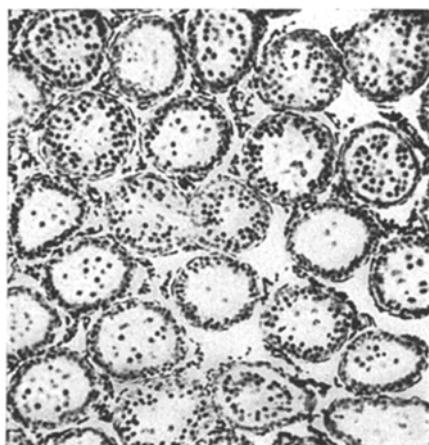


Abb. 12. Hoden von Ratte nach längerer Behandlung mit Percorten. Atrophie der Kanälchen. Mangel an Spermogenese. Zellabstoßung (BONKE).

ist nach Fortfall des schädigenden Stoffes mit einer Wiederherstellung normaler Funktionen zu rechnen.

Als ein zweitens Beispiel führe ich den Versuch 21 an, der 121 Tage dauerte, die Gesamtmenge von Percorten war die gleiche wie im vorigen Versuch. Bei der Sektion fiel eine Vergrößerung der Hoden auf. Der Durchschnitt zeigte eine auffällige sulzige Durchtränkung, so daß der Querschnitt eine größere Menge klare Flüssigkeit entleerte.

Mikroskopisch sehen wir (Abb. 13) zunächst als das Auffallendste ein hochgradiges Ödem des Zwischengewebes, das für die Vergrößerung des ganzen Organs verantwortlich ist. Die Kanälchen zeigen einen ähnlichen Zustand wie im Versuch 19, wenn auch etwas weniger weit fortgeschritten. In einem Teil von ihnen sind noch Spermatiden zu sehen, andere enthalten als jüngste Zellformen nur Spermatozyten. Spermatogonien und SERTOLI-Zellen durchweg erhalten. Wodurch das Ödem des Zwischengewebes in diesem Fall zu erklären ist, ist nicht sicher zu sagen. Andere Organe waren frei von einer ähnlichen Durchtränkung, so daß eine allgemeine Capillarschädigung nicht angenommen

werden kann. Auch besondere Kennzeichen einer örtlichen Kreislaufstörung wurden nicht festgestellt.

Diese zwei Beispiele lassen sich nach unseren Erfahrungen verallgemeinern: *Eine übermäßige Zuführung von Nebennierenrindenhormon führt zu einer beträchtlichen Hemmung der Hodenfunktion*, die sich anatomisch in einer Aufhebung der Bildung reifer Spermien und einer Abstoßung der Samenmutterzellen mit Ausnahme der Spermatogonien auswirkt. Diese Wirkung blieb auch nach Absetzung der Injektionen

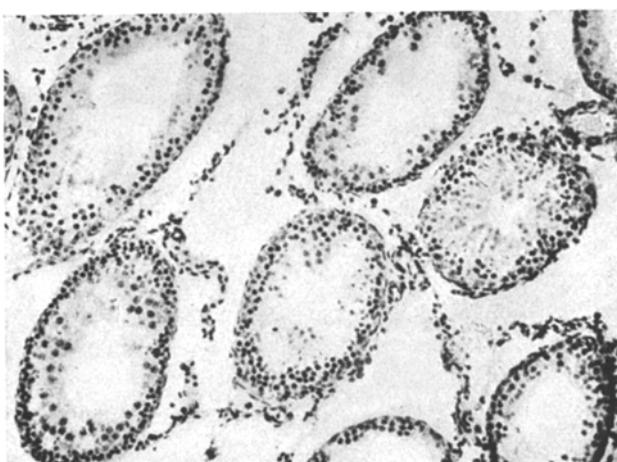


Abb. 13. Hoden wie 12. Atrophie. Zellabstoßung. Starkes Ödem des Zwischengewebes (BONKE).

(Versuche bis zu 6 Wochen!) lange erhalten. Eine allgemeine Schädigung der Tiere war dabei nicht nachzuweisen. Sie nahmen an Gewicht zu und ließen keine Zeichen irgendeiner Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustandes erkennen.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der ersten Versuchsreihe mit Epinephrektomie, so muß man sagen, daß die Einwirkung auf die Keimdrüsen bei Überdosierung des Nebennierenrindenhormons eine wesentlich schwerere ist als die bei Entfernung der Nebennieren. Und während die Folgen der Nebennierenextirpation den ganzen Körper betreffen und man annehmen muß, daß zum mindesten ein Teil der Veränderungen der Hoden nur indirekte Folge der allgemeinen Kachexie ist, muß die Hemmung der Hodenfunktion bei Percorten-Darreichung als direkte Wirkung angesehen werden, da irgendwelche Körperschäden nicht beobachtet werden können.

Wie sie aber zustande kommt, ist schwer zu sagen. Da das Desoxycorticosteron ja, wie früher erwähnt, eine dem Luteohormon ähnliche Wirkung hat, könnte man daran denken, daß diesem Faktor der

hemmende Einfluß auf die Keimdrüsen zukommt, etwa in der Art, wie nach den Versuchen von HABERLANDT weibliche Tiere durch Einpflanzung von Corpora lutea temporär sterilisiert werden können. Bei weiblichen Tieren ist neuerdings mehrfach, so von MELLER-CHRISTENSEN und FØNS-BECH, von BÜTTNER u. a. auf die hemmende Wirkung des Progesterons für Follikelreifung und Luteinisierung hingewiesen worden. Entsprechende Untersuchungen an männlichen Tieren liegen aber bisher nicht vor, wenn man von denen von FELS absieht, der bei jungen männlichen Ratten nach Progesteronbehandlung keinen Unterschied an den Hoden gegenüber Normaltieren nachweisen konnte. Auch BOMSKOV schreibt, daß das Corpus luteum ohne Wirkung auf die Genitalien der männlichen Ratte sei. Es scheint also, als wenn das Corticosteron sich in dieser Hinsicht anders verhält als das Progesteron, und es muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es entweder direkt oder über die Hypophyse hemmend auf die Keimdrüsen einwirkt. Das würde mit der früher erwähnten Tatsache in Einklang zu bringen sein, daß dem Desoxycorticosteron eine androgene, d. h. dem Testoviron ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung zukommt. Von dem letzteren wissen wir aber nach den Untersuchungen von RÖSSLÉ und ZÄHLER, sowie von ISAJI, daß es eine recht ausgeprägte hemmende und schädigende Wirkung auf die Hoden besitzt. Es ist also möglich, daß es dieser androgene Faktor ist, der bei Nebennierenrindengeschwülsten und im Extrakt-Tierversuch den hemmenden Einfluß auf die Hoden ausübt.

Und damit taucht die Frage auf, ob in unserem Fall 2 des 14jährigen Knaben mit malignem Adenom der Nebennieren die Unterentwicklung des Hodens nicht Folge direkten hormonalen Einwirkens des übermäßig produzierten Rindenhormons ist, und nicht, wie früher erörtert, Folge einer Hemmung der Entwicklung durch den bösartigen Tumor als solchen. Eine solche hemmende Wirkung des Rindenhormons auf die Keimdrüsen läßt sich auch sehr viel leichter mit dem Auftreten heterosexueller Symptome bei Rindentumoren in Einklang bringen, denn eine solche heterosexuelle Umstimmung tritt doch im Tierversuch und beim Menschen eigentlich immer nur unter Mitwirkung des Ausfalles der eigenen Keimdrüsen ein. Leider liegen bisher keine Untersuchungen über die Keimdrüsen erwachsener, aber noch jüngerer Menschen mit heterosexual wirksamen Rindengeschwülsten vor, so daß die Parallelen zunächst nicht gezogen werden können.

Es bleibt also zwar die Tatsache bestehen, daß Corticosteron in größeren Mengen zur Hemmung der Hodenfunktion führt. Die Entstehung dieser Störung muß vorläufig offenbleiben.

Wenn man übrigens einmal die gesamten Versuche überblickt, mit Einwirkungen auf die endokrinen Drüsen oder vermehrter Zuführung

ihrer Hormone die Funktion der Keimdrüsen zu beeinflussen, so ist es für das Endergebnis am Hoden und an den Eierstöcken ziemlich gleichgültig, ob die Eingriffe an der Schilddrüse, an den Nebennieren oder der Hypophyse erfolgen, ob das Organ herausgenommen, in seiner Tätigkeit gehemmt oder durch Hormonüberschüttung gleichsam in seiner Funktion verstärkt wird. Immer kommt als Ergebnis eine Hemmung der Samenbildung und der Eireifung und Luteinisierung zustande. Zu beidem bedarf es also offenbar des harmonischen Zusammenwirkens der endokrinen Drüsen. Sobald dieses durch Ausfall eines Organs oder Überschwemmung mit einem Hormon gestört ist, tritt an den Keimdrüsen, als dem empfindlichsten Erfolgsorgan, eine Funktionshemmung ein. Eine solche kann also nur als Indicator für den Grad der Unordnung angesehen werden, gibt aber nicht den Ort an, von dem die Disharmonie ausgeht.

Fassen wir also zusammen, was sich nach eigenen Beobachtungen und dem Studium des Schrifttums über die Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Hoden sagen läßt:

1. Angeborene hochgradige Hypoplasie des Nebennierenrindengewebes ist ohne Einfluß auf Entwicklung und Funktion der Hoden, solange der allgemeine Stoffwechsel des Körpers nicht grob beeinträchtigt ist.
2. Epinephrektomie führt bei Ratten trotz deutlicher Schädigung des Gesamtkörpers nur zu sehr geringer Funktionshemmung der Hoden.
3. Nebennierenrindengeschwülste führen bei Knaben zu vorzeitiger Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane, während die Hoden selbst in ihrer Entwicklung nicht beschleunigt, sondern eher gehemmt werden.
4. Überschüttung des Körpers erwachsener männlicher Ratten mit Desoxycorticosteronacetat (Percorten-Ciba) hat eine beträchtliche Hemmung der Hodenfunktion zur Folge, die sehr viel stärker ist als die bei Epinephrektomie.
5. Eine wesentliche positive Einwirkung der Nebennierenrinde auf Entwicklung und Funktion des Hodens ist bisher unerwiesen.

### Literatur.

Die meisten zitierten Arbeiten finden sich bei STAEMMLER: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre **26**, 449 (1943).

### *Neuere Arbeiten.*

BAUER: Z. exper. Med. **112**, 155 (1943). — BÜTTNER: Arch. Gynäk. **173**, 389 (1942). — Vitamine und Hormone, Bd. 2, S. 255. 1942. — CARIDROIT: C. r. Soc. Biol. **134**, 450 (1940). — CZEH: Zbl. Path. **80**, 241 (1943). — DIETRICH u. SIEGMUND: HENKE-LUBARSCH, Bd. 8. 1926. — ENGELHART: Klin. Wschr. **1942** II,

937. — EUW and REICHSTEIN: *Helvet. chim. Acta* **24**, 879 (1941). — GREENE, BURRILL and THOMSON: *Endocrinology (Am.)* **27**, 469 (1940). — GREENE and BURRILL: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)* **43**, 382 (1940). — HOFFMANN: *Zbl. Gynäk.* **1940**, 1057. — *Z. Geburtsh.* **115**, 416 (1937); **121**, 159 (1940). — HOOKER and COLLINS: *Endocrinology (Am.)* **26**, 269 (1941). — KAHL: *C. r. Soc. Biol.* **135**, 1472 (1941). — KAPLAN: *Frankf. Z. Path.* **44**, 302 (1932). — KUPP, v.: *Frankf. Z. Path.* **56**, 482 (1942). — MARX: *Nebenniere. Handbuch innere Medizin*, 3. Aufl., Bd. VI/1. 1941. — MAZER and ISRAEL: *Amer. J. Obstetr.* **38**, 625 (1939). — MILOSLAVICH: *Zbl. Path.* **1920**, H. 17. — *Virchows Arch.* **218** (1914). — MØLLER-CHRISTENSEN u. FØNS-BECH: *Endokrinol.* **23**, 161 (1940). — PARIS, BENOIT, KEHL et GROS: *C. r. Soc. Biol.* **136**, 525, 527, 677, 678. — PASCHKIS: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)* **46**, 336 (1941). — REICHSTEIN: *Helvet. chim. Acta* **19**, 223 (1936). — THADDEA: *Erg. inn. Med.* **54**, 753 (1938). — *Z. Geburtsh.* **110**, 225 (1935). — VERZAR: *Schweiz. med. Wschr.* **1941 II**, 1329, 1625. — Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939. — WERTHEMANN: *Schweiz. med. Wschr.* **1941 II**, 1335; **1943**, I 985. — WESTPHAL: *Hoppe-Seylers Z.* **273**, 13 (1942).