

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER).

Pseudohermaphroditismus masculinus und kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie*.

Von

HANS PETER GURTNER.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Oktober 1954.)

Bei der Sektion des im Alter von 6 Wochen verstorbenen Kindes Verena G. (S.-Nr. 1392/53) habe ich die Kombination eines Pseudohermaphroditismus masculinus externus (weibliches äußeres Genitale, männliche Gonaden) mit kongenitaler Hyperplasie der Nebennierenrinde beobachtet.

Vorgeschichte, klinische Befunde und Verlauf.

(Auszug aus der Krankengeschichte des Kinderspitals Zürich (Direktor: Prof. Dr. G. FANCONI¹). Eine eingehende Darstellung dieses Teils findet sich in der Arbeit von PRADER und GURTNER.)

Die Eltern der Verena G. sind gesund, aber blutsverwandt (Vettern 2. Grades). Keine Genital- und Menstruationsstörungen bei den 3 Geschwistern des Kindes und in der weiteren Verwandtschaft.

Termingerechte Geburt (Extraktion wegen Nabelschnurvorfall bei Fußlage) nach komplikationsloser Schwangerschaft. Geburtsgewicht 4500 g, Länge 53 cm. Vom 4. Tag an erbright das Kind, nimmt täglich an Gewicht ab und verfällt in den Zustand einer schweren Dystrophie. Da zudem eine Pyurie und eine gespannte Fontanelle bestehen, wird das Kind zur Abklärung in das Kinderspital Zürich eingewiesen.

Bei der Aufnahme findet man ein schwer dystrophisches Mädchen. Das äußere Genitale ist regelrecht weiblich entwickelt und läßt keinen Zweifel am Geschlecht des Kindes aufkommen; Clitoris nicht hypertrophisch. Eine Pylorusstenose als Ursache des Brechens kann klinisch ausgeschlossen werden. Dagegen ergibt die Bestimmung der Serumelektrolyte deutlich verminderte Werte für Na und Cl bei normaler Cl-Ausscheidung im Urin. Diese Befunde legen, da hinreichende Gründe für das Vorliegen einer zentralnervösen Schädigung als Ursache der Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes fehlen, den Verdacht auf eine Insuffizienz der elektrolytregulierenden Partialfunktion der Nebennierenrinde nahe, wie sie beim kongenitalen adreno-genitalen Syndrom (k. a.-g. S.) angetroffen wird. Die Diagnose k. a.-g. S. muß aber fallen gelassen werden, da das äußere Genitale keinerlei Zeichen von Vermännlichung aufweist. Die Serum-Cl-Werte sowie das Körpergewicht steigen unter kleinen subcutanen Kochsalzinfusionen wieder etwas an. Die Pyurie spricht auf Streptomycin und Penicillin günstig an, ohne jedoch ganz

* Arbeit unter Leitung von PD. Dr. CHR. HEDINGER.

¹ Herrn Prof. G. FANCONI, Direktor des Kinderspitals Zürich, verdanke ich die freundliche Überlassung der Krankengeschichte.

zu verschwinden. Vom 29. Lebenstag an gesellt sich zum Erbrechen ein Durchfall unter weiterem Absinken des Körpergewichtes. Vereinzelte generalisierte klonische Krämpfe treten auf. Über dem Herzen wird ein systolisches Geräusch hörbar; im EKG beginnt sich ein zunehmender diffuser Myokardschaden abzuzeichnen; im EEG potentielle Epilepsiepotentiale links präcentral. Auf mehrtägige intravenöse Zufuhr von Kochsalz, Lävulose und Plasma sistieren sowohl Erbrechen als auch Durchfall, und das Körpergewicht steigt wiederum an. Der Zustand verschlechtert sich aber erneut nach Absetzen der intravenösen Salz- und Flüssigkeitszufuhr, und das Kind kommt unter heftigem Erbrechen und starker Exsicose rasch zum Tode. Die letzten Serumelektrolytbestimmungen ergeben ein stark erniedrigtes Na und ein normales Cl. Die post mortem (an vital gewonnenem Urin) vorgenommene Bestimmung der 17-Ketosteroide ergibt einen Wert von 0,2 mg-%.

Die *klinische Diagnose* lautet: progrediente Dystrophie bei stetigem Erbrechen ungeklärter, wahrscheinlich zentraler Genese nach schwieriger manueller Entwicklung aus Fußlage.

Sektionsbefunde.

(Auszug aus dem Sektionsprotokoll vom 6. 10. 53). Wohlproportionierte Leiche eines weiblichen Säuglings im Zustande schwerster Dystrophie. Die etwas dunkelgetönte Haut lässt sich in dünnen, lange stehenbleibenden Falten abheben. Der magere Thorax kontrastiert stark zum aufgetriebenen, nach beiden Seiten ausladenden Abdomen. Über beiden Anguli inferiores scapulae ist die Haut in der Ausdehnung eines Frankenstückes zu einem schwarzbraunen De-

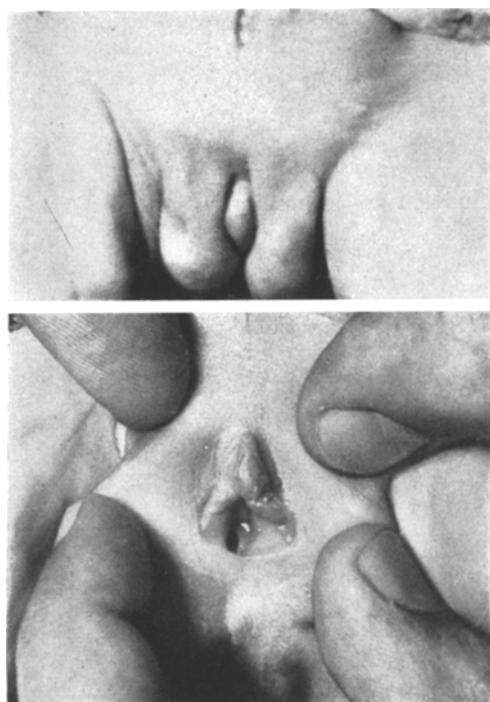


Abb. 1. (S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen). Äußere Genitalien. Oben: Die Labia maiora bedecken die Labia minora vollständig. Clitoris nicht hypertrophisch. In beiden Inguinæ eine flache Schwellung. Unten: Labia maiora seitwärts gespreizt. Clitoris mit Praeputium Clitoridis. Die Labia minora umfassen das Vestibulum und den Introitus vaginae.

cubitalschorf umgewandelt. Die Mammæ sind nicht vergrößert. Das äußere Genitale ist regelrecht weiblich entwickelt: Die Labia maiora bedecken die Labia minora fast vollkommen, die Clitoris ist nicht vergrößert; Urethra und Vagina münden getrennt in das Vestibulum. Weder in den Labia maiora noch in den Leisten lassen sich irgendwelche Resistenzen palpieren (Abb. 1).

Gehirn (570 g) und Hirnhäute normal. Hypophyse reiskorngroß, Epiphyse hanfkorngroß, beide von unauffälligem Aussehen.

Halsorgane und Herz (22 g) lassen makroskopisch keine pathologischen Veränderungen erkennen. Die Lungen sind schwer und saftreich.

Die Thymusdrüse misst 8/2,5/0,7 cm und wiegt 12 g. Die Schilddrüse misst beiderseits 2/0,7/0,7 cm und wiegt 2,1 g.

Die Schnittfläche von Leber (12/8/3 cm, 180 g) und Milz (5/3,5/1,5 cm, 20 g) ist etwas bräunlich getönt. Die Lymphfollikel der Dünnd- und Dickdarmschleimhaut sind geschwollen, desgleichen die mesenterialen Lymphknoten.

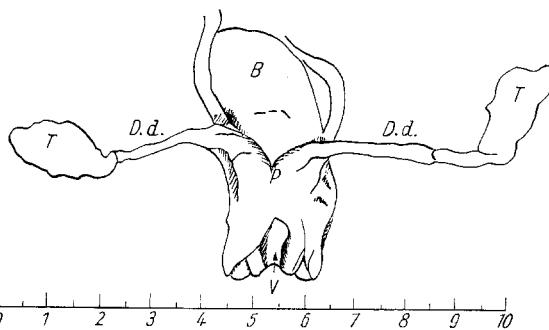
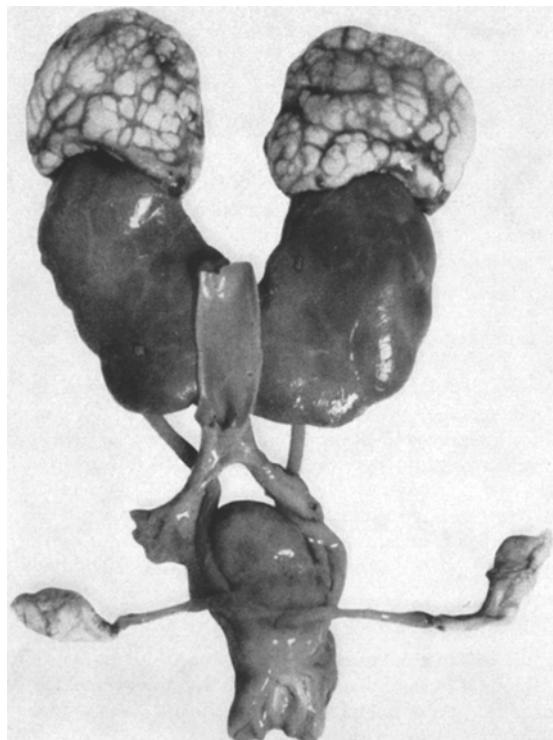


Abb. 2. (S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen). Nebennieren und Urogenitaltrakt von dorsal. Hyperplastische Nebennieren. Hufeisenniere. Hoden (T) mit Nebenhoden. Die Ductus deferentes (D. d.) verschmelzen an der Harnblasenrückseite (B) mit einer der (eröffneten) Vagina (V) aufsitzenden Gewebsplatte (P).

Die Nebennieren überraschen durch ihre ungewöhnliche Größe: Die rechte mißt 4/4/1,2 cm, die linke 3,9/3,8/1,3 cm, beide zusammen wiegen 17,5 g (Abb. 2). Die

Oberfläche ist höckrig; die einzelnen Höcker halten bis 6 mm im Durchmesser. Auf Schnitt erkennt man eine hochgradig verdickte, homogen weißgelbe Rinde. Mark ist makroskopisch auf keinem der angelegten Schnitte sichtbar.

Beide Nieren (je 5/3,5/1,2 cm messend, zusammen 38 g schwer) sind an den caudalen Polen durch eine 2,5 cm breite und 0,7 cm dicke Parenchymbrücke hufeisenförmig miteinander verbunden. Oberfläche der Nieren glatt, Schnittfläche o. B. Die Hili sind napfförmig in die Vorderseite beider Nieren eingelassen. Die Ureteren ziehen ventralwärts vom Querstück des Nierenhufeisens zur Blasenhinterwand.

Die Harnblase besitzt eine auffällig dicke Wandung.

Uterus und Adnexe fehlen. In regelrechter Lage zwischen Urethra und Rectum befindet sich eine 14 mm lange Vagina, die sich in kranialer Richtung konisch verjüngt und blind endigt. Ihre Schleimhaut zeigt eine feine querlaufende Fältelung sowie zwei etwa 1 mm breite, seitlich gelegene Falten, die sich gegen das blinde Ende zu in Form eines gotischen Spitzbogens vereinigen.

Dem oberen Ende der Vagina sitzt eine rechteckige, 15/10/6 mm messende Platte von derber Konsistenz auf; sie erscheint mit ihrer ventrocaudalen Hälfte schuppenartig an der Blasenrückseite angeheftet. Auf dem homogen grauweißen Sagittalschnitt erkennt man zwei übereinanderliegende weiße hirsekorngroße Flecken, jedoch kein Lumen. Von den kranialen Ecken der Platte entspringen zwei zarte Stränge, die zuerst in wellenförmigem Verlauf über die Blasenrückseite und anschließend in einem nach ventral offenen Bogen in den Leistenkanal ziehen, wo sie beidseits an einem kaffeebohnengroßen ovoiden Knoten endigen.

Dem im frischen Zustand sehr weichen Knoten liegt ein Wulst kammartig auf, der die unmittelbare Verlängerung des in den Leistenkanal eindringenden Stranges bildet. Das ganze Gebilde erinnert an männliche Gonaden. Die Knoten messen 15/10/6 mm und wiegen zusammen 1,65 g.

Schnittfläche der Wirbelkörper mit kräftiger Spongiosa und hellrotem Knochenmark.

Mikroskopische Untersuchung.

In bezug auf die histologische Untersuchung von Myokard, Lungen, Leber, Milz, Nieren, Ileum, Colon und mesenterialen Lymphknoten verweise ich auf die Sektionsdiagnose und gebe im folgenden nur die im Zusammenhang bedeutungsvollen pathologischen Befunde wieder.

Das *lymphatische Gewebe* von *Milz*, *Ileum*, *Colon* und *Mesenterium* ist nicht in signifikanter Weise vermehrt.

Gehirn (Untersuchung durch Herrn Prof. F. LÜTHY): In der Tiefe des Centrum semiovale, im Balken und im Tapetum enthalten die Gliazellen oft mehr oder weniger reichlich Fett bis zur Ausbildung von richtigen Fettkörnchenzellen. Die perivasculären Lymphräume sind infiltratfrei. Der Markscheidenaufbau lässt keine Retardierung erkennen.

Blasen-Scheiden-Präparat (Vagina und Harnblase wurden durch einen Sagittalschnitt in 2 Hälften geteilt; die eine Hälfte wurde alsdann sagittal, die andere horizontal in Stufen geschnitten). Harnblase und Urethra lassen keine Besonderheiten erkennen. Die Vagina ist von einem nicht verhornten Pflasterepithel ausgekleidet; das Epithel ist wechselnd dick, mit einer deutlich ausgebildeten Basalzellschicht, großen Stachelzellen mit hellem, blassem Protoplasma und großem, rundem, chromatinarmem Kern. Zwischen den Stachelzellen kleine Zellen mit pyknotischem Kern und vacuolärem Plasma. Im „Fornix“ der Vagina eine frontal verlaufende Schleimhautduplicatur, in der sich ein enger, von mehrreihig zylindrischem Epithel ausgekleideter, in der verlängerten Vaginalachse verlaufender Schlauch befindet. Die der Rückseite des Blasenhalses angelagerte Gewebeplatte setzt sich beidseitig aus übereinanderliegenden tubulär verzweigten

Drüsenschläuchen mit spaltförmigen, leeren Lumina zusammen, die von zirkulär angeordneten glatten Muskelfasern und kollagenen Fibrillen umschlungen sind. Die Drüsen sind von mehrreihig zylindrischem Epithel ausgekleidet, mitunter auch nur von 1-schichtig kubischem. Gelegentlich läßt sich eine Korbzellenschicht abgrenzen, stellenweise auch eine Basalmembran. — Der am weitesten kranial und lateral liegende Schlauch ist aus dem Verband der übrigen Schläuche herausgelöst und weist große Ähnlichkeit mit dem D. deferens auf.

Hypophyse (Stufenschnitte; Hämalaun-Eosin-, Romanowsky- und Azan-Färbung). Mit allen 3 Färbemethoden läßt sich eine augenfällige Verschiebung in der Häufigkeitsverteilung der 3 hauptsächlichen Zelltypen des Hypophysenvorderlappens zugunsten der chromophoben und (in geringerem Ausmaße) der basophilen Zellen nachweisen bei einem fast vollständigen Fehlen der acidophilen Zellen.

Die *chromophoben Zellen* erscheinen als große, polyedrische Zellen mit großem, rundem bis ovalem, bläschenförmigem, chromatinarmem Kern und blaß-angefärbtem, mitunter fast wasserklarem Protoplasma. Sie sind in Form von kompakten Haufen oder engen, mitunter homogen eosinophil gefärbtes Kolloid enthaltenden Schläuchen angeordnet.

Als *basophile Zellen* müssen kleinere, ebenfalls polyedrische Zellen mit verklumpten chromatinreichen Kernen von recht unterschiedlicher Form (rund, tropfenförmig, rechteckig, oft mit gezähneltem, oft mit polycyclischem Rand) und Größe (mitunter Riesenkerne) und spärlichem, basophil granuliertem Plasma bezeichnet werden. Crooksche Zellen lassen sich nicht nachweisen.

Der Zelleib der *acidophilen Zellen* ist ungefähr so groß wie derjenige der chromophoben Zellen und gelegentlich nierenförmig eingedellt; der Kern ist oval, glatt-randig, chromatinreich, das Protoplasma von dichtstehenden großen acidophilen Granula übersät. Je Gesichtsfeld findet sich bei Übersichtsvergrößerung höchstens 1 acidophile Zelle.

Epiphyse: histologisch o. B.

Die *Schilddrüse* wird durch auffallend breite, bindegewebige (intra- und interlobäre) Septen in epitheliale Trabekel, Mikrofollikel und vorwiegend subcapsulär gelegene kolloidhaltige Follikel gegliedert. Das sezernierende Epithel ist intakt und weist zahlreiche Mitosen auf.

Ein knapp stecknadelkopfgroßes *Epithelkörperchen* besteht aus durch weite sinusoide Capillaren voneinander getrennten schmalen epithelialen Strängen. Die Stränge setzen sich ausschließlich aus Hauptzellen zusammen, welche mitunter Palisaden mit basalständigen Kernen bilden. Eosinophile Zellen und Fettgewebe lassen sich nicht nachweisen. Zwei makroskopisch als Epithelkörperchen verkannte erbsgroße weiche Knötchen an der Schilddrüsentrückseite setzen sich mikroskopisch aus Thymusgewebe von derselben Struktur wie die Hauptdrüse zusammen.

Die Läppchen der *Thymusdrüse* werden durch kräftig entwickelte Mark- und Rindenzenonen aufgebaut. Die Markthymocyten zeigen oft Ansätze zur Bildung von Schichtungskugeln. Degenerative Prozesse lassen sich nicht nachweisen.

Das an sich intakte exokrine Parenchym des *Pankreas* ist in der Ausdehnung kleiner Herde durch lymphatisches Gewebe ersetzt. Die Zahl der LANGERHANSschen Inseln scheint vermindert, ihre Größe entspricht der Norm.

Gonaden. Die als Gonaden betrachteten Knötchen in den Leistenkanälen wurden, um der Möglichkeit eines Vorliegens von Ovotestes Rechnung zu tragen, in Stufen geschnitten. Ovarialgewebe konnte auf keinem der Stufenschnitte nachgewiesen werden. Beide Knötchen bestehen ausschließlich aus *Hoden- und Nebenhodengewebe*. Der einzelne Hoden ist in toto um ein geringes kleiner als der Vergleichshoden eines gleichaltrigen gesunden Knaben. Er ist auffallend kompakt

gebaut; während beim Vergleichshoden das Interstitium breit und von lockerem Bau ist, liegen beim Hoden unserer Beobachtung die einzelnen Samenkanälchen dicht aneinander. Die Basalmembranen der Samenkanälchen werden von aufgesplitteten kollagenen Fibrillen gebildet, die ohne Abgrenzung in das stellenweise stark vermehrte kollagenfasrige Interstitium übergehen. Das samenbildende Epithel baut sich aus 3 Zelltypen auf: 1. Mittelgroße Zellen mit runden bis ovalen, mäßig chromatinreichen Kernen, 2. längliche, basalständige Zellen mit stabförmigen Kernen (Sertolizellen ?) und 3. große, basalständig oder lumenseitig liegende Zellen mit großen, das Chromatin in groben Körnern verteilt enthaltenden Kernen und

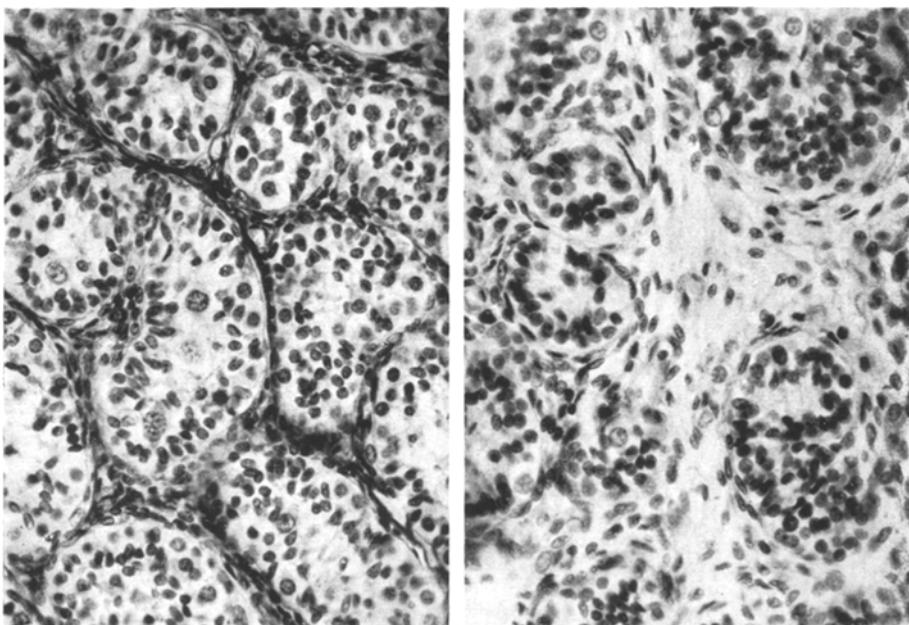


Abb. 3. Hoden. Links: S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen. Die Anordnung der Samenkanälchen ist kompakter und die Zahl der LEYDIGSchen Zwischenzellen geringer als bei einem normalen Vergleichshoden (rechts). Die Samenkanälchen selber zeigen keine wesentlichen Unterschiede (Paraffin, van Gieson, 270 \times).

eosinophilem, gelegentlich dendritenartig angeordnetem Protoplasma. In diesen letzten Zellen mitunter eine Mitose. Das Lumen vereinzelter Tubuli seminiferi enthält homogenes Kolloid.

LEYDIGSche Zwischenzellen sind seltener als im Vergleichsfalle. Der Nebenhoden besteht aus einem Konvolut von Schläuchen, die von einem einschichtig zylindrischen Epithel mit Stereocilien auskleidet sind (Abb. 3). Der Ductus deferens besitzt ein mehrreihig zylindrisches Epithel. Rete testis, Epi- und Periorchium sind regelrecht entwickelt.

Nebennieren. Die histologischen Bilder der Nebennieren sind verschieden, je nachdem ob die Schnitte mehr von der Mitte oder mehr vom Rand des Organs stammen. Es seien zunächst die Veränderungen beschrieben, wie sie an den Orten stärkster Hyperplasie (Mitte der Nebennieren) gefunden wurden. Das auf das 3- bis 4fache der normalen Nebennierenrindendicke verbreiterte Rindenparenchym ist in Lappen und Läppchen gegliedert, welche die Kapsel halbkugelig vorwölben

(Abb. 4). Die Läppchen werden voneinander getrennt durch schmale bindgeweibige Septen, die sich von der Kapsel aus in die Tiefe des Organs eisenken und mit zunehmender Entfernung von der Kapsel in feine leimgebende Fibrillen aufsplittern. Gelegentlich kommt es durch Vereinigung zweier benachbarter Septen zur Abschnürung von Knötchen.

Die architektonische Gliederung der Rinde lässt sich am vorteilhaftesten an Hand einer Darstellung der argyrophilen Fasern verfolgen. Die einzelnen Läppchen lassen eine radiäre Anordnung der stützenden Elemente erkennen. Im Kern der Läppchen, bzw. an dem am weitesten von der Kapsel entfernt liegenden Bereich, bilden die

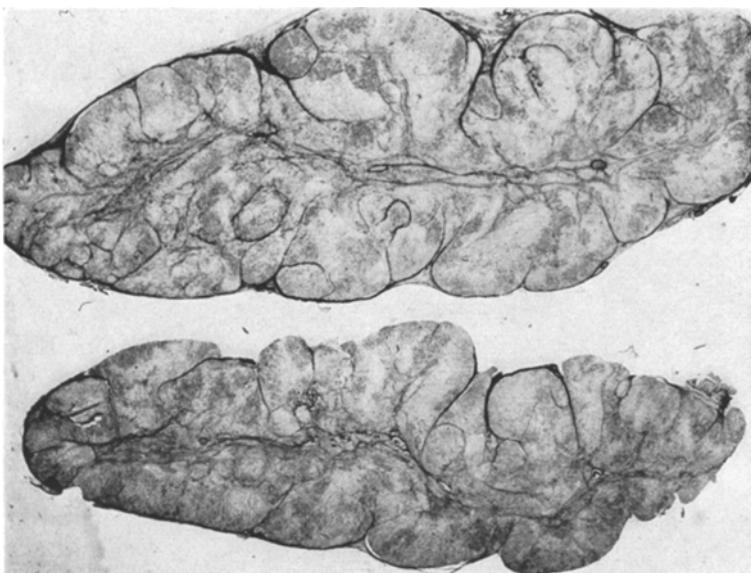


Abb. 4. (S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen). Nebennieren. Architektonische Gliederung der hyperplastischen Rinde in Lappen, Läppchen und Knötchen (Paraffin, Silberfärbung nach TIBOR-PAP, Übersicht).

argyrophilen Fibrillen ein feinmaschiges Netzwerk; dieses löst sich peripherwärts ohne scharfen Übergang in mehr oder weniger parallel verlaufende, etwas divergierende Strahlen auf, die gelegentlich durch Querleisten miteinander verbunden sind. Unter der Kapsel vereinigen sich die Enden der Strahlen unter Bildung von bald mehr runden, bald mehr spitzen Bogen; dadurch, und infolge einer parallel zur Kapsel laufenden Aufsplitterung der Fasern, entsteht subcapsulär ein weiteres feinmaschiges Netzwerk argentaffiner Fasern, allerdings von recht ungleichmäßiger Dichte.

Die strukturelle Gliederung der Rindenepithelien (Abb. 5) folgt dem Muster der Silberfasern. Der weitaus größte Teil der Rinde wird von plumpen radiär verlaufenden epithelialen Strängen gebildet. Markwärts lösen sich die Stränge allmählich in Zellhaufen und Einzelzellen auf. Die Haufen liegen zunächst in der Verlängerung der Faszikel, platten sich dann mehr und mehr quer zur Faszikelrichtung ab und bilden in den innersten Rindenabschnitten mehrere, parallel zur Kapsel bzw. zu den sich von der Kapsel her eisenkenden Septen, verlaufende Schichten von abgeflachten Zellnestern. Die Zellen dieser inneren Rindenschicht

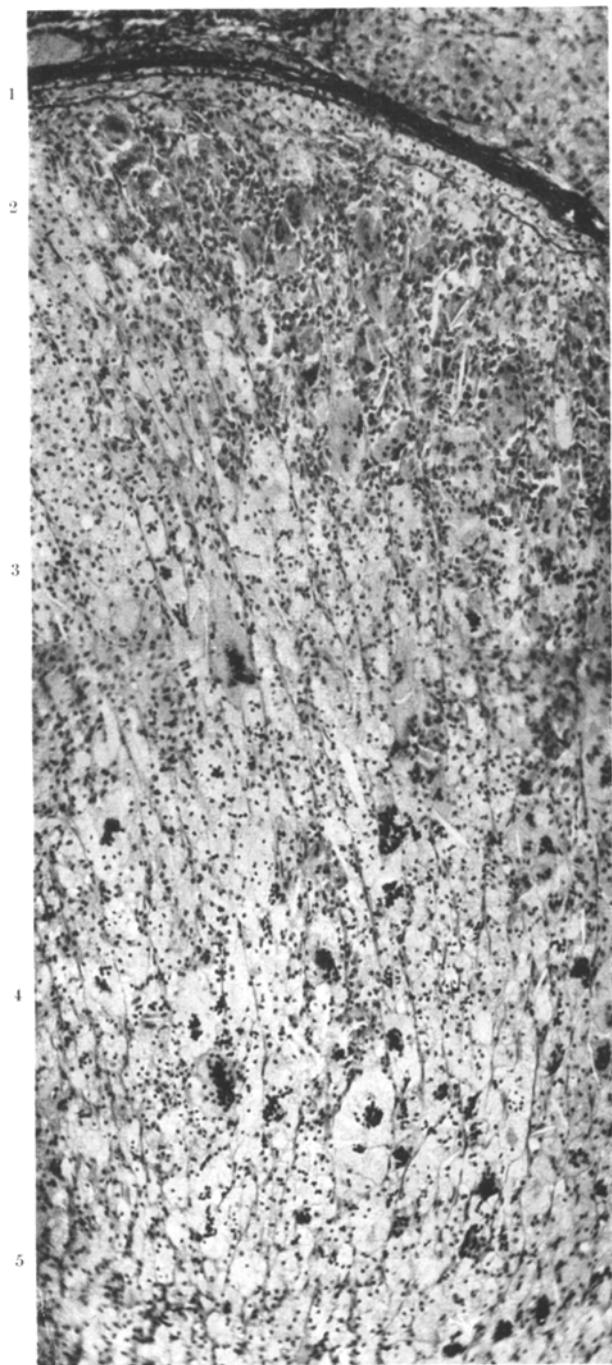


Abb. 5.

werden nach innen zu deutlich kleiner, die die Zellen umfassenden kollagenen Fibrillen bilden einen immer dichteren Faserfilz.

Kapselseitig reichen die Fasikel stellenweise bis unmittelbar an die Kapsel (bzw. an die Septen), stellenweise jedoch schieben sich zwischen Kapsel und äußerem Fasikelrand ein oder mehrere Lagen von parallel zur Kapsel verlaufenden platten Zellnestern.

(In der Umgebung der größeren Markgefäße zahlreiche, zum Teil sinusoid erweiterte blutreiche Capillaren; in der Rinde nur ausnahmsweise eine enge Capillare.)

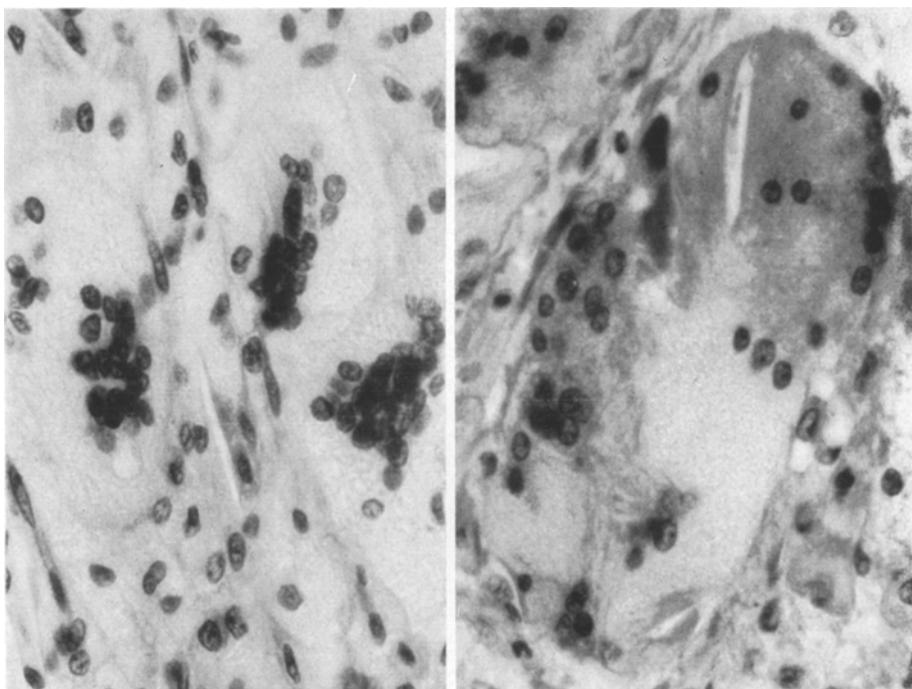


Abb. 6. (S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen). Nebennierenrinde. Darstellung der Rindencytologie. Rechts: Kristallhaltige mehrkernige Riesenzelle mit gemischt spongiöshomogenem Protoplasma. Links: drei kristallfreie mehrkernige Riesenzellen mit spongiösem Protoplasma (Paraffin, van Gieson, 288 \times).

Cytologie der Rinde (Abb. 6): Das in der ganzen Rinde vorherrschende Element ist der *Spongiocyt*: die große, polyedrische Zelle mit kleinem, rundem (mitunter etwas eckigem) chromatinreichem Kern und großem, durch feinste Protoplasmastränge in zahlreiche wasserklare Kammern aufgeteiltem Zelleib (mittlerer Kern durchmesser D: 4,66 μ). In den subcapsulären Schichten sind die Spongiocytenerkerne wesentlich größer als in der Rindenhaustschicht (D: 7,65 μ), ihr Chromatingerüst ist

Abb. 5. (S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen). Nebennierenrinde. Darstellung der strukturellen Gliederung. 1. sub-,capsuläre Zone mit parallel zu einem Septum liegenden Zellnestern; 2. äußere Riesenzellzone mit vorwiegend kristallhaltigen mehrkernigen Riesenzellen; 3. Zwischenzone ohne oder mit nur spärlichen mehrkernigen Riesenzellen; 4. innere Riesenzellzone mit vorwiegend kristallfreien mehrkernigen Riesenzellen; 5. innere Zona fasciculata (Paraffin, van Gieson, 75 \times).

lockerer, der Nucleolus ist groß und deutlich und die Protoplasmastränge des Zelleibes sind breiter und färben sich tiefer eosinophil an.

Die Spongiocyten gehen fließend über in den 2. Zelltyp der Rinde, die *mehrkernige Riesenzelle*. Die reinen Formen besitzen einen Riesenzelleib, dessen Durchmesser ein Mehrfaches des Spongiocytendurchmessers beträgt. Die Anzahl Kerne variiert von 2 bis über 30. Die Kerne sind mittelgroß ($D: 5,15 \mu$), rund, chromatinreich und in Form von kompakten Haufen oder Rosetten angeordnet, wobei die Rosetten nicht selten einen tiefeosinophilen Protoplasmabezirk einschließen. Mitosen finden sich sehr selten. Das Protoplasma ist meistens homogen eosinophil, seltener spongiös, mitunter gemischt homogen-spongiös. Riesenzellen mit nur vereinzelten Kernen und spongiösem Protoplasma bilden Übergangsformen zu den normalen Spongiocyten. Die bevorzugte Lage der Riesenzellen ist die Grenze mittleres-äußeres Rindendrittel, wo sie oft zu ganzen Gruppen vereinigt sind. In der Umgebung der Riesenzellen ausnahmsweise vereinzelte Lymphocyten und Plasmazellen.

Ein 3. Zelltyp der Rinde wird durch *kristallhaltige mehrkernige Riesenzellen* dargestellt. Ihr runder bis elliptischer Zelleib entspricht in der Größe demjenigen der beschriebenen Riesenzellen, oft ist er etwas kleiner. Im Protoplasma ist eine schmale, lanzettförmige, oft den ganzen Zelldurchmesser einnehmende und meist radiär orientierte Kristalllücke ausgespart. Die meist sehr chromatinreichen Kerne liegen entweder in Haufen der Kristalllücke an oder sind lose im ganzen Zelleib verteilt. Der Kerndurchmesser ist meist etwas größer als derjenige in den kristallfreien Riesenzellen ($D: 6,57 \mu$). Das Protoplasma färbt sich tiefeosinophil an und ist am Kristalllückenrand meist saumartig verdichtet; selten ist das Plasma spongiös oder gemischt homogen-spongiös. Die Lokalisation der kristallhaltigen Riesenzellen entspricht im allgemeinen derjenigen der gewöhnlichen Riesenzellen. Meist kommen die beiden Zelltypen gemischt vor, stellenweise überwiegen die kristallhaltigen, stellenweise die kristalleeren, mitunter folgt auf eine Schicht von kristallfreien, nach außen zu eine Schicht von kristallhaltigen Riesenzellen. An mehreren Stellen der Rinde sind die subcapsulären Bezirke ausgedehnt fleckförmig durch Konglomerate von kristallhaltigen Riesenzellen ersetzt; die Riesenzellhaufen reichen zum Teil bis unmittelbar an die Kapsel heran, zum Teil sind sie von ihr durch eine schmale Spongiocytenzone getrennt.

Außer in den eosinophilen Riesenzellen kommen gelegentlich auch in gewöhnlichen Spongiocyten lanzettförmige Kristalllücken vor.

Im Gegensatz zur läppchenförmigen Hyperplasie im Zentrum des Organs findet sich im Bereich der Schmalseite der Nebennieren eine deutliche zonale Gliederung der Rinde: Auf eine schmale Zona glomerulosa mit zum Teil arcuataartiger Anordnung des Epithels, zum Teil intracapsulär liegenden Zellnestern, folgt eine breite, aus kräftigen Strängen sich aufbauende Zona fasciculata, die sich markwärts in eine breite Zona reticularis auflöst. Diese ist scharf abgegrenzt gegen das etwas schmälere Umbaufeld der fetalen reticulären Zone. Auch hier enthalten die mittleren Rindenschichten zahlreiche, zum Teil kristallhaltige mehrkernige Riesenzellen.

In der Umgebung von sinusoid erweiterten Capillaren der Markgegend liegen lose verstreut spärliche Haufen von 2—4 großen epithelialen Zellen mit großen, ovalen, chromatinreichen Kernen und reichlich basophilem, perinuklear aufgehellt Protoplasma. Sie sind von einer Anzahl kleinkerniger Trabantenzellen kranzartig umgeben. Es scheint sich um Markelemente zu handeln. Ganz vereinzelt finden sich subcapsulär miliare *Nekroseherde*, die von massenhaft Kristalllücken durchsetzt sind und eine angedeutete bindegewebige Abkapselung aufweisen.

Die Spezialfärbungen ergeben folgendes: Mit der Kossaschen Kalkdarstellungs-methode lassen sich im Protoplasma von vereinzelten kristallhaltigen Riesenzellen schwarzbraune, die Kristallgrenze nicht überschreitende Körner und Klumpen nachweisen.

SUDANSche Fettfärbung. Sämtliche Spongiocytēn von der Kapsel bis zum (mutmaßlichen) Mark sind vollgestopft mit überwiegend feintropfigen sudanophilen Einlagerungen. Bei starker Abblendung und im Polarisationsmikroskop (s. unten!) erkennt man in den Spongiocytēn zudem feinste spindlige bis lanzett-

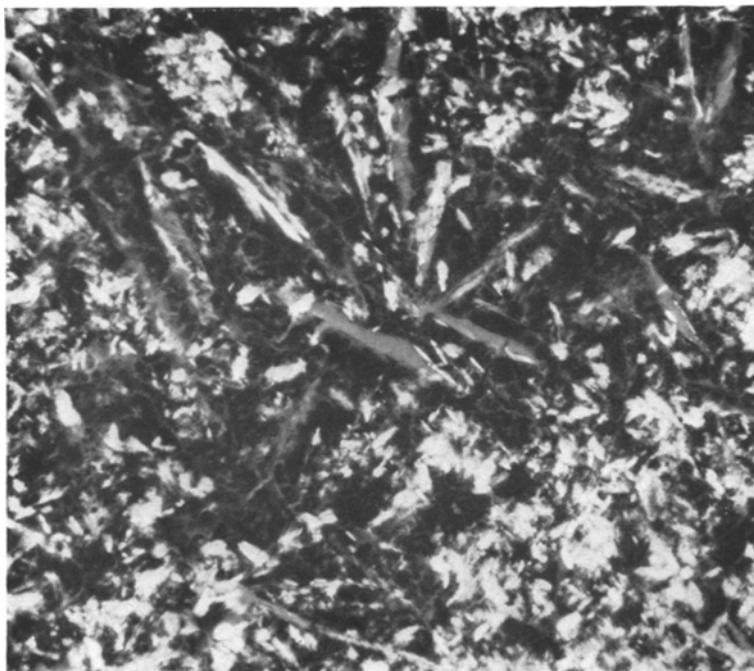


Abb. 7. (S.-Nr. 1392/53, Verena G., 6 Wochen). Nebennierenrinde. Aufnahme im polarierten Licht (teilweise gekreuzte Filter). Darstellung der doppellichtbrechenden intraspongiocytären Plättchen und Nadeln und der nicht doppellichtbrechenden großen Kristalle (Gefrierschnitt, Sudan III, 135×).

förmige Kristalle. Die Riesenzellen enthalten kein oder nur äußerst spärlich sudan-positives Material. Auf diese Weise kommt an den Orten größerer Riesenzell-anhäufung eine fleckförmige Entfettung der Nebennierenrinde zustande. (Auch die Zellen der fetalen Zona reticularis enthalten vereinzelte Kristalle.)

Doppelbrechung (Abb. 7). Bei der Untersuchung mit polarisiertem Licht finden sich in den (sudanophilen) Spongiocytēn der ganzen Rinde massenhaft doppellicht-brechende Substanzen in Form von kleinen Scheiben, rechteckigen Plättchen und kurzen Nadeln. Die nicht-sudanophilen Riesenzellen enthalten keine doppellicht-brechenden Einlagerungen. Die großen spindel- bis nadelförmigen Kristalle sind mit wenigen Ausnahmen nicht doppellichtbrechend.

Die Cholesterinfärbung nach SCHULTZ ergibt weder für die Kristalle noch für das Spongiocytēn- oder Riesenzellplasma eine positive Reaktion.

Mit der VINESSchen *Fuchsinfärbung* lassen sich im Protoplasma, mitunter auch im Kern, von subcapsulär gelegenen Spongiocyten äußerst selten vereinzelte rosa-farbene kleine Granula darstellen.

Ceroidpigment (Färbung nach ZIEHL-NEELSEN) läßt sich auf keinem der Schnitte nachweisen.

Plasmalddarstellung. Ein Schnitt von der Schmalseite der Nebenniere wurde nach CAIN mit SCHIFFSchem Reagens gefärbt. Die Plasmale lassen ein Konzentrationsmaximum in der inneren Fasciculata erkennen. Sie nehmen nach außen zu kontinuierlich ab; auch die schmale (bleibende) Reticularis weist eine schwächere Reaktion auf. Keine Reaktion in den Zellen der Umbauzone der fetalnen Reticularis und in den mehrkernigen Riesenzellen.

Periodatfärbung. Mit dem SCHIFFSchen Reagens lassen sich im Plasma ver einzelter Riesenzellen (unabhängig davon, ob sie Kristalle enthalten oder nicht) feinkörnige violette Granula darstellen. Mitunter färben sich ganze Protoplasma- bezirke diffus violett an, nicht selten die von einer Kernrosette eingeschlossenen.

Bakteriologisch (Hygiene-Institut der Universität Zürich, Direktor Prof. H. MOOSER) wurden im Dünndarminhalt E. Coli und Enterokokken, in der Milz Enterokokken nachgewiesen.

Das *chromosomalale Geschlecht* ist männlich. Es wurde in Abänderung der von MOORE und Mitarbeitern angegebenen Methode aus Lebergewebe bestimmt (Prof. H. U. ZOLLINGER, Pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen).

Der größere Teil der beiden Nebennieren (11,270 g) wurde von den Herren Dr. WETTSTEIN und Prof. SCHULER (Ciba AG., Basel), denen an dieser Stelle für ihre zeitraubende Arbeit herzlich gedankt sei, einer *chemisch-biologischen Analyse* unterzogen. Acetonlösliche Extrakte wurden zwischen Petroläther und Methanol verteilt und die Methanolösungen, die erfahrungsgemäß die Steroide enthalten, im Hochvakuum eingedampft und getrocknet. Die getrockneten methanol löslichen Anteile wurden im Kammwachstumstest am Kapaun auf androgene, im Allen-Doisy-Test auf oestrogene Wirkung geprüft. Beide Teste sind negativ ausgefallen.

Wir können die geschilderten Befunde zu folgender *pathologisch-anatomischen Diagnose* zusammenfassen:

Pseudohermaphroditismus masculinus externus: Leistenhoden, rudimentäre Prostata, blind endigende Vagina, weibliches äußeres Genitale. *Hyperplasie der Nebennierenrinde mit progressiver Transformation*, teilweise Umwandlung der Spongiocyten in mehrkernige Riesenzellen und Kristallausfällungen. Vereinzelte miliare Nekrosen und geringgradige Kalkablagerungen in der Nebennierenrinde. Hypoplasie des Nebennierenmarkes? Verminderung der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Hufeisenniere.

Paediatrophie. Dekubitalveränderungen an der Rückenhaut. Hämosiderose von Milz und Leber.

Enterocolitis catarrhalis und akut entzündliche Veränderungen in den mesenterialen Lymphknoten. Fixer Gewebsabbau in der Tiefe des Centrum semiovale, des Balkens und des Tapetum. Akute Stauungsorgane, Ödem und partielle Atelektase der Lungen.

Epikrise.

Ein weiblicher Säugling (4./4 Kind) fängt vom 4. Lebenstag an zu erbrechen, verliert zusehends an Gewicht und wird schwer dystrophisch. Subcutane und intravenöse Salz- und Flüssigkeitszufuhr bessern den Zustand mehrmals vorübergehend und beheben eine Hypochlörämie von 298 mg %, nicht aber eine Hyponatriämie von 290 mg %. Zum Erbrechen gesellt sich ein Durchfall, und das Kind stirbt am 26. Tage. Für die Erklärung des Krankheitsbildes finden sich klinisch keine hinreichenden Gründe. Gastroenterale, kardiale und cerebrale Prozesse können als Ursachen ausgeschlossen werden. Eine Störung der elektrolytregulierenden Funktion der Nebennierenrinde bei konnataler Rindenhyperplasie erschien angesichts des Fehlens von Genitalmißbildungen bei einem anscheinend rein weiblichen Säugling und der nicht erhöhten Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin unwahrscheinlich.

Bei der Sektion findet man überraschenderweise männliche innere Genitalien mit beidseitigen Leistenhoden, eine beträchtliche Rindenhyperplasie beider Nebennieren mit besonderen cytologischen Merkmalen (mehrkernige Riesenzellen, Kristallbildungen), ein fast völliges Fehlen der eosinophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen und eine Hufeisenniere.

Diskussion.

Im Begriff des *Hyperadrenokortizismus* [WILLIAMS, R. H. (1 u. 2), WILKINS, L. (1)] werden heute die beiden Kardinalsyndrome pathologisch gesteigerter Nebennierenrindenfunktion zusammengefaßt: das CUSHING-sche und das adrenogenitale Syndrom. Eine große Zahl der das CUSHING-sche Syndrom kennzeichnenden Symptome läßt sich aus der Wirkung von in exzessiver Weise gebildeten (katabolischen) Glucocorticoiden deuten [ALBRIGHT (1)].

Die klinischen Erscheinungsformen des *adrenogenitalen Syndromes* sind je nach Geschlecht des betroffenen Individuums und Zeitpunkt des Beginns der pathologischen Nebennierenrindenfunktion recht unterschiedlich. Doch fällt es nicht schwer, auch hier als gemeinsame Ursache der Entstehung der mannigfaltigen Krankheitsbilder die überschließende Bildung einer bestimmten Hormongruppe durch die Nebennierenrinde anzunehmen. Die meisten Untersucher fassen denn auch das adrenogenitale Syndrom als Ausdruck der (anabolen) Wirkung von in pathologischem Ausmaß gebildeten Rindenandrogenen auf [ALBRIGHT (1 u. 2), WILKINS (1 u. 2), WILLIAMS, R. H. (1 u. 2)].

Demgegenüber sind Beobachtungen von Krankheitsbildern mit Vermehrung von Nebennierenrindengewebe, die als Ausdruck einer

pathologisch gesteigerten corticogenen Oestrogenwirkung imponieren, sehr selten. WILKINS (1) erwähnt 1950 12 Beobachtungen von Feminisierung männlicher Individuen (darunter eines Knaben) durch einen Nebennierenrindentumor. Die corticogene Feminisierung wurde ausschließlich bei Tumoren der Nebennierenrinde beobachtet [WILKINS (1), HARTMANN, ANDERSON, SELYE, HOFF].

Unsere Beobachtung von teilweiser Verweiblichung eines männlichen Individuums bei gleichzeitig bestehender Nebennierenrindenhyperplasie berechtigt darum zur Frage, 1. ob die Vermännlichung weiblicher (und die Hypervirilisation männlicher) Feten die einzige Form einer hormonal wirksamen kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie sei oder ob dem corticogen-androgenen Pseudohermaphroditismus femininus nicht auch ein corticogen-oestrogener Pseudohermaphroditismus masculinus gegenüberzustellen sei, 2. ob die adrenale Feminisierung auf Nebennierenrindentumoren beschränkt sei, oder ob sie auch die Folge einer Nebennierenrindenhyperplasie sein könne.

Wir haben bei der Durchsicht der Literatur 7 Mitteilungen über Beobachtungen von Pseudohermaphroditismus masculinus mit kongenitaler Überschußbildung von Nebennierenrindengewebe gefunden, die zum Teil auch bei D. I. WILLIAMS und GYLLENWÄRD erwähnt sind. Zusammen mit der eigenen Beobachtung lassen sich also mindestens 8 Fälle zusammenstellen, bei denen eine Überschußbildung von Nebennierenrindengewebe mit einem Sexualdimorphismus vom Typ des Pseudohermaphroditismus masculinus vergesellschaftet ist.

Wir glauben, daß die Analyse dieser 8 Fälle imstande ist, zur teilweisen Beantwortung der oben gestellten Fragen beizutragen.

Fall 1. BRUTSCHY (1920). Ein bei der Geburt als weiblich bezeichneter Säugling, dessen Eltern Geschwisterkinder sind, zeigt dauernd Inappetenz und Trinkunlust, nimmt an Gewicht nicht zu und stirbt am 17. Lebenstag nach einer 2 Tage dauernden Episode von Brechdurchfall.

Sektion. Die Beschreibung der äußeren Genitalien ist widersprüchsvoll: Sie werden einerseits als „ganz normal weiblich“ geschildert mit deutlichen Labien, einem kleinen klitorisähnlichen Gebilde und flacher Vaginalgrube, anderseits ist die Rede von einem „klitorisähnlichen wenig prominenten rudimentären Penis“ und einer ausgesprochenen „Hypospadiasis penis-scrotalis“. Die Hypospadiie dürfte der Wahrheit näherkommen, da der Autor auf Stufenschnitten durch die inneren Genitalien das Vorhandensein eines weitverzweigten Sinus urogenitalis (= rudimentäre Vagina) nachweist. In der Nähe beider Leistenkanäle je ein kleiner Hoden ohne histologische Anzeichen von Spermatogenese. Zwei Ductus deferentes führen in eine am Blasenhals liegende Prostata. Samenblasen sind histologisch nicht nachweisbar. Uterus und Tuben fehlen. Im rechten Hoden findet sich ein Knoten von aberrierendem Nebennierenrindengewebe, das genau dieselben Veränderungen aufweist wie die Nebennieren selber; an der Kapsel und auf der Oberfläche der rechten Niere vier weitere versprengte Nebennierenrindenkeime.

Die Nebennieren sind vergrößert (3,8/2,2/1 cm), von fein- bis grobhöckriger Oberfläche. Die Rinde ist aus intensiv gelben, vorwiegend subcapsulär gelegenen

Knötchen zusammengesetzt. Der Feinbau des Organs ist bemerkenswert: An Stelle der zonal gegliederten Rinde findet sich eine in Wülste und Läppchen unterteilte gleichartig gewucherte Rindensubstanz. Die Wülste und Läppchen sind aus radiär angeordneten Zellsträngen aufgebaut, die vorwiegend aus Spongiocyten bestehen; einzig die an die Kapsel, bzw. an die Septen angrenzenden Bezirke bestehen aus eosinophilen Rindenepithelien. Die Spongiocyten sind mit sudanophilen, doppelbrechenden Lipoiden und mit unregelmäßigen, doppelbrechenden kristallinen Nadeln und Plättchen angefüllt. In der Mehrzahl der Läppchen finden sich (vorwiegend in deren Zentren) Herde von drusenartigen oder maulbeerförmigen Kalkkonkrementen sowie zahlreiche spitz-spindlige Kristalllücken (als Cholesterinkristalle gedeutet), denen vielkernige Riesenzellen angelagert sind. — Marksubstanz kann auch am chromfixierten Schnitt nicht nachgewiesen werden.

Der Hypophysenvorderlappen zeigt neben einer Hyperämie ein Fehlen der eosinophilen Zellen. In der 20 g schweren Thymus zahlreiche HASSALSche Körperchen. Im Pankreas reichlich LANGERHANSSche Inseln. Nebenbefunde: gespaltene Uvula und 2 kleine Nebenmilzen.

Die Angabe des Titels der Arbeit von BRUTSCHY erübrigt deren *Zusammenfassung*: „*Hochgradige Lipoidhyperplasie beider Nebennieren mit herdförmigen Kalkablagerungen bei einem Fall von Hypospadias peniscrotalis und doppelseitigem Kryptorchismus mit unechter akzessorischer Nebenniere am rechten Hoden (Pseudohermaphroditismus masculinus externus)*“. Man müßte höchstens befügen: *bei einem 17 Tage alten Säugling*.

Fall 2. KRABBE (1924). In der Familie des Vaters Zwillingstendenz. Die Mutter macht während der Schwangerschaft eine schwere Nephritis durch. Frühgeburt: minus 4—6 Wochen. Geburtsgewicht 1650 g, Scheitelsteißlänge 48 cm. Tod 15 Std post partum. Multiple Mißbildungen: Rachischisis, Spina bifida und Hautulceration in der Sakralgegend, Parese beider Beine, pes valgus beiderseits, zu kurze Großzehe beiderseits.

Genitalorgane: beiderseits ein labium maiusähnliches Gebilde, rechts 3mal so groß wie links und einem kleinen Hoden enthaltend. Zwischen den Labien ein kleines penisartiges Gebilde, das einer hypertrophen Klitoris sehr ähnlich sieht und auf dessen Unterseite sich eine sagittale Spalte befindet. Eine Urethralöffnung liegt am hinteren Ende dieser Spalte und führt in die normale Blase.

Sektion. Der im rechten „Labium maius“ liegende Hoden setzt sich aus zahlenmäßig verminderten, normalen Samenkanälchen und unauffälligem Interstitium zusammen. Er, sowie der Nebenhoden, enthalten einige große Inseln von neebennierenrindenähnlichem Gewebe, das sich von Leydig-Zellen unterscheiden läßt. An Stelle des linken Hodens liegt auf Höhe der Linea terminalis im Abdomen ein torquierter 17 g schwerer Tumor, der ebenfalls aus regellos angeordneten neebennierenrindenartigen Zellen mit teilweise pyknotischen Kernen besteht. Ein Uterus fehlt. Von einer Vagina steht in der Originalarbeit nichts.

Beide Nebennieren sind stark verkleinert: rechts 0,25 g, links 0,20 g. Form und Rindenmarkzeichnung sind unauffällig. Die Schichtung der Rinde in der rechten Nebenniere ist deutlich; an einer Stelle zeigt die Rinde einen Defekt, so daß das Mark unmittelbar an die Kapsel angrenzt. Die Zellen selber sind unauffällig. In der linken Nebennierenrinde sind die Zellen in Gruppen angeordnet, die an das Bild der Zona reticularis erinnern. Die Rindenschichtung ist undeutlich. Das Mark erscheint in beiden Nebennieren unauffällig.

Die starke Vascularisation beider Nebennieren, der Nebennierenrindenkeime im Hoden und des Tumors im Abdomine wird betont.

Eine männliche Frühgeburt mit multiple Mißbildungen der unteren Körpersegmente und einem zwittrig ausgebildeten äußeren Genitale stirbt 15 Std nach der

Geburt. Im nur einseitig ausgebildeten Hoden finden sich Versprengungen von Nebennierenrindenähnlichem Gewebe. An Stelle des andern Hodens ein Tumor aus demselben Gewebe. Beide Nebennieren sind hypoplastisch.

Fall 3. v. GIERKE (1928). Bei einer 62jährigen „Frau“, die zeitlebens nie menstruiert hat und kinderlos verheiratet ist, fördert eine doppelseitige Leistenbruchoperation 2 Hoden mit Nebenhoden und D. deferentes zutage. Die Hoden bestehen aus weitgehend hyalin umgewandelten Samenkanälchen ohne jede Zeichen einer Spermatogenese; die mächtig gewucherten lipoid- und pigmentfreien LEYDIGSchen Zwischenzellen bilden breite solide Stränge (Spermatozoen sind nicht nachweisbar). Zwei Wochen post op. Tod unter der klinischen Verdachtsdiagnose Lungenembolie.

Bei der *Teilsektion* wird ein völlig weiblicher Habitus mit weiblichen Brüsten, weiblichen Pubes und vollständigem Fehlen eines Bartwuches festgestellt. Die äußeren Genitalien sind rein weiblich, die Klitoris ist nicht vergrößert, die Vagina 3—4 cm lang und eng. In das obere Ende der Vagina, wo sich auch einige (als Prostatarudiment zu deutende) Drüsen finden, münden 2 Samenbläschen, welche die Fortsetzung der bei der Operation durchtrennten Samenleiter sind. Uterus und Tuben fehlen.

Die eiförmigen, 5/3,5/2,5 cm messenden Nebennieren lassen auf Schnitt beiderseits ein grau- und gelbflecktes Rindenadenom erkennen, das die ursprüngliche Nebennierensubstanz, außer an den Polen, wo noch ein Rest der normalen Nebenniere sichtbar ist, zu einem papierdünnen Überzug komprimiert. Die Adenome bestehen aus mehr oder weniger lipoidhaltigen Teilen und scheinen von verschiedenen Zentren aus gewachsen zu sein; Besonderheiten sind nicht erkennbar, insbesondere nicht eine stärkere Pigmentierung.

Die Mamma entspricht histologisch dem Bild einer virginellen Brustdrüse. v. GIERKE bezeichnet seine Beobachtung als 1. mitgeteilten Fall von Pseudohermaphroditismus masculinus beim *Erwachsenen* mit interrenaler (d. h. Nebennierenrinden-)Überschüßbildung.

Fall 4. HEALEY-GUY (1931). Eine zweite ähnliche Beobachtung teilen HEALEY und GUY 1931 mit. Eine Philosophiestudentin, die seit ihrer Kindheit an Herzattacken und gelegentlichem Nasenbluten leidet, und die mit 15 Jahren ein einziges Mal während eines Tages menstruiert hat, kommt mit 21 Jahren wegen appendicitischen Beschwerden in ärztliche Behandlung. Sie ist auffallend groß, erscheint in Aussehen und Verhalten ausgesprochen weiblich, besitzt aber weder Axillar- noch Schambehaarung und nur sehr kleine, infantile Brüste. Blutdruck 180—150/140—98 mm Hg. Im Urin Albumen und Cylinder. Blutchemismus normal. Im Verlauf desselben Jahres steigt der Blutdruck allmählich an, die Kopfweheepisoden fangen an sich zu häufen und Augenlider und Hände sind mitunter morgens und abends geschwollen. Auch in den folgenden Jahren leidet die Patientin häufig unter quälenden Kopfschmerzen. Die klinische Diagnose lautet: chronische diffuse Nephritis, Hypertension, Hypogonadismus und Infantilismus. Plötzlicher Tod mit 26 Jahren.

Im *Sektionsbericht* werden die äußeren Genitalien mit denjenigen eines präadoleszenten Mädchens verglichen; vereinzelte Haare auf den Labien, dagegen keine Pubes. Die Brüste sind dürftig entwickelt. Die 3 cm lange Vagina endigt blind; Uterus und Ovarien lassen sich weder makroskopisch noch mikroskopisch nachweisen. Rechts retrocöcal ein 2,5/1,1 cm messender Hoden mit rudimentärem Nebenhoden, von dem aus ein D. deferens zu einer Gewebsmasse zieht, die an der Blasenrückseite liegt und aus wenig differenzierten Bündeln glatter Muskulatur besteht. Die Samenkanälchen des Hodens, deren bindegewebige Basalmembran nicht verdickt ist, sind klein, fast ausnahmslos solid und aus an embryonale Sertoli-zellen erinnernden Epithelien aufgebaut. Zwischen den spärlichen Tubuli breite

solide Stränge aus „nicht pigmentierten“ LEYDIGSchen Zwischenzellen. Subcapsulär ein kleines tubuläres Adenom; das bindegewebige Stroma des Hodens ist nicht vermehrt.

Beide Nebennieren sind stark vergrößert (rechts 8/4,5/1 cm, links 7/4/1 cm) und wiegen zusammen 46,5 g. Rinden- und Markgewebe sind gleichermaßen hochgradig gewuchert. Die Z. glom. wird durch die gewucherten tieferen Schichten stark komprimiert, oft fehlt sie; ihre Zellen, deren Plasma leicht eosinophil ist und deren Kerne chromatinreich sind, dringen mitunter in die Kapsel ein und bilden extracapsuläre Knötchen. Z. fasc. und ret. können nicht voneinander unterschieden werden; ihre Stelle nimmt ein diffus hyperplastisches Rindenepithel ein, das gelegentlich bindegewebig abgekapselte Knötchen bildet und sowohl die äußersten Rindenschichten mitsamt der Kapsel, als auch das Mark durchsetzt. Die Hyperplasiefelder bauen sich aus großen, unregelmäßig angeordneten, polyedrischen Zellen mit acidophilem Plasma und bläschenförmigen, weniger chromatinreichen Kernen auf. Zahlreiche Zellen enthalten spongiöses Plasma, die marknahe gelegenen Elemente sind von reichlich braunem körnigem Pigment beladen. Ver einzelte Herde von lymphatischem Gewebe.

Das Nebennierenmark wird als ausgedehnt diffus hyperplastisch beschrieben.

Von den übrigen Sektionsbefunden erwähnen wir nur eine Hypertrophie beider Herzkammern (430 g), eine geringgradige, allgemeine Arteriosklerose, eine hochgradige Sklerose der basalen Hirnarterien, eine ausgedehnte Blutung in der rechten Großhirnhemisphäre und vereinzelte arteriosklerotische Nierenrindenarben. Im Hypophysenvorderlappen wird eine geringgradige Zunahme des Bindegewebes vermerkt (über die Verteilung der verschiedenen Zellelemente steht nichts), während von einer Epiphyse auch auf Serienschnitten durch die entsprechende Region nicht eine Spur nachgewiesen werden kann. Das lymphatische Gewebe von Darm, Mesenterium und Milz (380 g) ist stark hyperplastisch, eine Thymus wird dagegen nicht gefunden. Die Blase ist sehr klein, aber äußerst dickwandig.

Eine die Mitte der dritten Dekade knapp überschreitende, infantile, amenorrhöische, aber durchaus weiblich ausschende Patientin, die Jahrzehntelang unter Kopfschmerzen, Herzattacken und Hypertension gelitten hat und an einer Hirnblutung stirbt, entpuppt sich bei der Obduktion als männlicher Scheinzwitter mit beidseitiger hochgradiger Nebennierenrindenhyperplasie.

Fall 5. WERTHEMANN (1) (1935). (Alfred F., Bruder von Fritz F.: Fall 6.) Ein Knabe, der von Geburt an ikterisch ist, dauernd an Gewicht abgenommen hat und eine Hypospadié aufweist, verfällt zusehends, erbricht in den letzten Lebens tagen und stirbt mit 8 Wochen.

Bei der *Sektion* fallen neben einem allgemeinen Ikterus die Anomalien der Genitalorgane und die stark vergrößerten Nebennieren auf. Auf der Unterseite des 18 mm langen plumpen Penis liegt eine seichte Urethralrinne, die zwischen den weit auseinanderliegenden leeren Scrotalhälften in einen bis in die Blase sondierbaren Kanal einmündet. Am Harnblasenausgang eine auch mikroskopisch identifizierbare Prostate, an der Blasenhinterwand zwei zarte Samenbläschen und Samenleiter. Hoden und Nebenhoden (1,7 g) liegen beiderseits im Leistenkanal; die Tubuli seminiferi sind aus Sertolizellen und zahlreichen Ursamenzellen aufgebaut; das bindegewebsreiche Interstitium enthält nur spärliche LEYDIGSche Zwischenzellen. Zwischen Hoden und Nebenhoden ein mikroskopisch kleines MARCHANDSches Knötchen (aberrierendes Interrenalkörperchen).

Die stark vergrößerten Nebennieren (23 g) zeigen oberflächlich eine hirnwundungsartige Oberfläche und auf Schnitt eine eigenartige Faltung und Furchung der Rinde. Mitunter adenomartige Rindenpartien. Die Rinde „besteht hauptsächlich aus Elementen der Zona fasciculata, wobei die Keimschicht — Glomerulosa — bald etwas üppiger, bald spärlicher ausgebildet ist“. Die Z. reticularis zeigt

„kümmeliche Ausbreitung und wird gewissermaßen aufgenommen von dem zentral gelegenen Bindegewebe. Die Elemente der Reticularis sind auch die einzigen, die bei Sudanfärbung kleinere Lipoidkörnchen enthalten“. Mikroskopisch lässt sich spärlich Marksubstanz nachweisen. Hypophyse vollkommen normal. Thymusgewicht 10 g.

Fall 6. WERTHEMANN (1) (1935). (Fritz F., Bruder von Alfred F.: Fall 5.) Der in den vier ersten Lebenswochen gelbsüchtige Knabe nimmt nicht an Gewicht zu, bricht häufig, wird dystrophisch, und toxisch benommen. Das äußere Genitale zeigt eine Hypospadie scrotalis, die Haut ist bräunlich pigmentiert, die Muskulatur hypotonisch. Stinkende, schmierig-schleimige Stühle. Tod mit 8 Wochen in tiefer Benommenheit an schwerer Kreislaufschwäche.

Genitalien und Nebennieren zeigen Veränderungen, die denjenigen von Fall 5 sehr ähnlich sehen. Eine Ausnahme bilden nur die Hoden (1,6 g), die in einem wohlausgebildeten Scrotum liegen und histologisch etwas reichlicher Ursamenzellen und LEYDIGSche Zwischenzellen, dagegen keine MARCHANDSche Nebennierenzellen enthalten. Die auf der Unterseite des stummelartigen Penis verlaufende Urethralrinne senkt sich in der die beiden Scrotalhälften trennenden Raphe zur Bildung einer echten Urethra ein. Gewicht beider Nebennieren: 24 g. Die Prostataanlage ist etwas weiter differenziert als in Fall 5. Thymusgewicht 5 g.

Eine Schwester dieser beiden Knaben, bei der man schon *in vivo* eine stark entwickelte Clitoris beobachtet hat, stirbt nach fast identischem Krankheitsverlauf im Alter von 12 Wochen. Inneres Genitale weiblich, Gewicht und Bau der Nebennieren wie in Fall 6 (24 g). In der weiteren Verwandtschaft der 3 Geschwister häufen sich zahlreiche schwere Erbleiden und Fehlbildungen: Kretinismus, Geisteskrankheiten, Imbezillität und moralischer Defekt, Syndaktylie, Naevus flammeus, Klumpfuß und Duodenalstenose.

Zwei erblich schwer belastete Brüder sterben im Alter von 8 Wochen unter den Zeichen der Dystrophie. Bei beiden ist eine Hypospadie mit einer Nebennierenrindenhyperplasie verbunden.

Fall 7. ZAHN (1948). Ein auf den Namen Susanne getaufter Säugling, bei dem man röntgenologisch Pyloro- und Oesophagospasmus nachwies und der durch seine grau-fahle Hautfarbe und Mattigkeit auffiel, stirbt am 32. Tag plötzlich mit Kollaps und Kreislaufversagen. Die Eltern des Kindes sind gesund, nicht blutsverwandt, dagegen starb eine ältere Schwester, bei der eine Hymenalatresie operativ behandelt wurde, im Alter von 5 Monaten.

Sektion. Die äußeren Genitalien sind regelrecht weiblich entwickelt mit getrennter Mündung von Urethra und Vagina. Uterus und Adnexe fehlen. An Stelle der Ovarien liegen kleine Hoden mit Nebenhoden; die Hoden setzen sich aus Gruppen von Samenkanälchen und kräftig entwickeltem bindegewebigem Stroma zusammen. Die normal ausgebildeten D. deferentes erweitern sich an der Harnblasenrückseite zu Samenbläschen, die einem derben, fibromuskulären Gewebskörper aufsitzen. Dieser erinnert makroskopisch an eine Prostata und enthält vereinzelte verzweigte kanalartige Bildungen; typisches Prostatagewebe lässt sich jedoch auf keinem der Schnitte erkennen.

Die mäßig vergrößerten Nebennieren (12 g) zeigen eine vorwiegend adenomatöse Rindenhyperplasie, mit teils wasserklaren, teils mehr protoplasmareichen Zellen. Neben spärlichen Kalkkonkrementen finden sich — namentlich perivasculär — lympho-leukozytäre Infiltrate. Mark nicht sicher nachweisbar.

Der Aufbau der Hypophyse wird als normalgeschichtet beschrieben; über die cytologischen Verhältnisse liegen keine Angaben vor.

Ein Säugling, über dessen weibliches Geschlecht nie die leisesten Zweifel bestanden haben, stirbt plötzlich im Alter von 4½ Wochen; die Sektion deckt neben männlichen inneren Genitalien eine Hyperplasie beider Nebennieren auf.

Epikrise der 8 Beobachtungen.

Aus der vergleichenden Gegenüberstellung der 8 Beobachtungen (unsere Beobachtung sei mit der Zahl 8 bezeichnet), lassen sich folgende *Gesetzmäßigkeiten* ableiten. In sämtlichen 8 Fällen besteht der Hauptbefund in der Kombination einer Überschußbildung von Nebennierenrinde mit einem Geschlechtsdimorphismus vom Typus des Pseudohermaphroditismus masculinus. Die Morphologie der im wesentlichen weiblich entwickelten äußeren Genitalien und sekundären Geschlechtsmerkmale stimmt mit dem Geschlecht der ausnahmslos männlichen Gonaden nicht überein. Das Ausmaß der Verweiblichung, wie wir vorderhand die vom männlichen (d. h. dem Gonadengeschlecht entsprechenden) Muster abweichende Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale bezeichnen möchten, ist unterschiedlich. Bei den Beobachtungen von v. GIERKE, HEALEY-GUY, ZAHN und bei unserer Beobachtung sind das äußere Genitale, bei denjenigen von v. GIERKE und HEALEY-GUY zudem die sekundären Geschlechtsmerkmale (Habitus, Mammae, Stimme, ferner das psychische Verhalten und im Falle v. GIERKE die sekundäre Geschlechtsbehaarung) eindeutig weiblich entwickelt. Dem entspricht die Ausbildung einer, wenn auch nur kurzen und blind endigenden Vagina. Es ist darum nicht verwunderlich, daß diese „Patientinnen“ auf weibliche Vornamen getauft und von ihrer Umwelt (auch von Ärzten) als dem weiblichen Geschlecht zugehörig betrachtet wurden. Eine der „Patientinnen“ (Fall v. GIERKE) ist sogar, allerdings kinderlos, verheiratet. Während „sie“ sich außer durch die primäre Amenorrhoe und die Kinderlosigkeit äußerlich in nichts von einer geschlechtsreifen Frau unterscheidet, deuten bei der Patientin von HEALEY-GUY die infantile Entwicklung der äußeren Genitalien und der Mammae, ferner das Fehlen einer sekundären Geschlechtsbehaarung zusätzlich auf das Vorhandensein einer endokrinen Störung hin.

Die schwere therapieresistente Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei unserer Beobachtung mußte, für sich betrachtet, an eine addisonähnliche Insuffizienz der Wasser- und Elektrolytregulation der Nebennierenrinde bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom erinnern. Gerade wegen des Fehlens einer Zweideutigkeit in der Entwicklung der äußeren Genitalien bei einem, allem Anschein nach weiblichen Säugling durfte jedoch die klinische Diagnose „kongenitales adrenogenitales Syndrom“ nicht gestellt werden. Denn das Kardinalsymptom des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms beim Mädchen ist die Zwilltrigkeit des äußeren Genitales (Clitorishyperthrophie, Sinus urogenitalis).

Diesen 4 Fällen von vollkommener Verweiblichung des äußeren Genitales und des Habitus stehen die Beobachtungen von KRABBE und WERTHEMANN gegenüber, bei denen sich der Geschlechtsdimorphismus

lediglich auf eine unvollkommene Differenzierung von Geschlechtskökern und Geschlechtswülsten beschränkt (hypoplastischer, hypospadischer, an eine Clitoris erinnernder Penis; labienartige, voneinander getrennte Scrotalhälften (Fall 2 und 5).

Eine Zwischenstellung nimmt der Fall BRUSCHTY ein, indem hier der Nachweis eines gemeinsamen Ausführungsganges von Vagina und Urethra in Form eines Sinus urogenitalis nicht vereinbar ist mit der Angabe eines „ganz normal weiblichen“ äußeren Genitales.

Bedeutend einheitlicher als die Veränderungen der äußeren sind die Befunde an den inneren Genitalien: In keiner der Beobachtungen lassen sich Uterus oder Adnexe auffinden. Eine eindeutige mikroskopisch identifizierbare Prostata findet sich in den meisten Fällen mit zwittrig ausgebildetem äußerem Genitale (WERTHEMANN, BRUTSCHY). Bei den Beobachtungen mit unzweideutig weiblichem äußerem Genitale jedoch (v. GIERKE, HEALEY-GUY, ZAHN, GURTNER) ist eine typische Prostata nie ausgebildet; an ihrer Stelle findet sich eine fibromuskuläre Gewebsplatte, die mitunter vereinzelt, an Drüsenschläuche erinnernde Lichungen aufweist. Die Entwicklung von Samenbläschen zeigt keine gesetzmäßigen Beziehungen zum Vorhandensein oder Fehlen der Prostata. Mit Ausnahme der Beobachtungen von KRABBE und HEALEY-GUY sind bei allen Fällen 2 Hoden gefunden worden. Sie liegen meistens im Leistenkanal (3, 5, 8) oder in dessen Nähe (1) und können in dieser Lage Anlaß zu einer Herniotomie werden (3). Ausnahmsweise sind sie im Scrotalsack palpierbar (6), selten werden sie im Abdomen zurückgehalten (4, 7). Während sich die Hoden der im Säuglingsalter verstorbenen Scheinzwitter (1, 2, 5—8) histologisch nicht in signifikanter Weise von solchen gleichaltriger, endokrin nicht gestörter Individuen unterscheiden (die Menge des interstitiellen Bindegewebes wird in 4 Fällen (5—8) als reichlich bezeichnet), zeichnen sich die Gonaden der beiden, das Erwachsenenalter erreichenden „Patientinnen“, durch histologisch faßbare pathologische Veränderungen aus. Sie sind besonders ausgeprägt bei der 62jährigen „Frau“ im Falle v. GIERKE: Die hochgradige Atrophie und hyaline Umwandlung der Tubuli seminiferi erinnern, zusammen mit der mächtigen Wucherung der LEYDIGSchen Zwischenzellen, lebhaft an das Bild der Hodenveränderungen beim KLINEFELTERSchen Syndrom. Auch bei der „Patientin“ von HEALEY-GUY ist das Zwischenzellgewebe vermehrt, es fehlt aber die Hyalinose der Tubuli; das Vorhandensein eines kleinen tubulären Adenoms wird von den Untersuchern besonders vermerkt. Man wird durch diese Angabe an die Beobachtungen von „hairless women“ erinnert, männlichen Scheinzwittern mit rein weiblich entwickeltem äußerem Genitale und Habitus ohne sekundäre Geschlechtsbehaarung, in deren (männlichen) Gonaden sich häufig tubuläre Adenome vorfinden (Literatur bei SPENCE,

KRÜCKMANN, WENNER und SCHEIDECKER u. a.). Aberrierendes Nebennierenrindengewebe im Hoden kommt bei 3 Fällen vor (1, 2, 5); die Tatsache, daß dieses Gewebe in einem der Fälle (1) genau dieselben Veränderungen aufweist wie die Nebennierenrinde, scheint nicht bedeutungslos für die Entscheidung der Frage der Herkunft dieser „MARCHANDSchen Beizwischenniere“ im Hoden.

Es entzieht sich unserer Kenntnis, inwieweit die fixen Abbauphänomene im *Telencephalon* bei unserer Beobachtung Ausdruck einer endokrin bedingten Aufbaustörung der Markscheidensubstanz sind. Veränderungen im zentralen Nervensystem bei kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie sind mehrfach beobachtet worden (ZOLLINGER und SCHACHENMANN). Wir können uns jedoch der aus Analogie zu den Nebennierenbefunden bei Anencephalie abgeleiteten Hypothese nicht anschließen, wonach die Veränderungen der Nebennieren die Folge des pathologischen Hirnprozesses sind; denn die Nebennieren bei Anencephalie und andern Mißbildungen des zentralen Nervensystems sind immer hypoplastisch (infolge mangelhafter Ausbildung der fetal retikulären Zone) und nie hyperplastisch. Ferner sind die kausalen Zusammenhänge zwischen Hirnmißbildung und Nebennierenrindenhypoplasie noch nicht genügend abgeklärt; es scheinen weniger die Veränderungen der zentralnervösen Substanz verantwortlich zu sein, als vielmehr quantitative und vielleicht sogar qualitative Störungen der glandotropen Sekretionen des Hypophysenvorderlappens (BAAR, LANMAN).

Die Menge des *Nebennierenrinden*-Gewebes ist bei allen 8 Beobachtungen in pathologischem Ausmaße vermehrt, 6mal in Form einer bilateralen Rindenhyperplasie (1, 4—8), einmal in Form bilateraler Rindenadenome (3), einmal als hyperplastisches heterotopes Nebennierenrindengewebe (2). Die Art der Rindenhyperplasie ist unterschiedlich. Es lassen sich 2 Haupttypen voneinander unterscheiden: 1. die vorwiegend knotige Hyperplasie (1, 7, 8), 2. die vorwiegend faltige Hyperplasie (5, 6), schließlich Mischformen (4). Die beiden Haupttypen unterscheiden sich schon makroskopisch durch die Verschiedenheit von Oberfläche und Schnitt: bei 1. höckrige, bei 2. hirnwindungsartige Oberfläche, bei 1. auf Schnitt deutliche Läppchen und (zum Teil extracapsulär gelegene) Knötchen in der in toto verdickten Rinde, bei 2. Übereinanderschichtung von mehreren Lagen aus an sich nicht wesentlich verdickter Rinde. Es fällt auf, daß in den Fällen mit faltiger Rindenhyperplasie das äußere Genitale zwittrig, in den Fällen mit knotiger Hyperplasie dagegen rein (oder vorwiegend) weiblich entwickelt ist.

Eine deutliche zonale Gliederung der Rinde wird in keinem Fall beschrieben. Mehrere Untersucher (1, 4, 8) machen im Gegenteil auf eine Verwischung der Zonengrenze aufmerksam. Das klassische Übersichtsbild der Rinde zeigt eine Vereinheitlichung, die durch eine

Expansion der Fasciculata- auf Kosten der Glomerulosa- und Reticulariszellen zustande kommt. WERTHEMANN erwähnt ausdrücklich, daß die Nebennierenrinde in seinen beiden Fällen hauptsächlich aus Elementen der Zona fasciculata besteht, die Glomerulosa bald üppiger, bald spärlicher ausgebildet sei und die Reticularis kümmerliche Ausbreitung zeige.

HEALEY-GUY sprechen von einer durch die diffus hyperplastischen, voneinander nicht abgrenzbaren tieferen Rindenschichten komprimierten Glomerulosa; die Hyperplasiefelder dringen einerseits bis in die Kapsel, andererseits bis in die Markregion vor.

BRUTSCHY sagt wörtlich: „Die Substanz des Organs besteht aus fast gleichartig gewuchertem Nebennierengewebe, das jedoch nur die Struktur von Rindensubstanz aufweist“ und: „Eine Anordnung der Rindenelemente in 3 Zonen ist nicht erkennbar...“.

Die Nebennieren unserer Beobachtung sind den von BRUTSCHY beschriebenen sehr ähnlich. In beiden Fällen besteht die hyperplastische Rinde fast ausschließlich aus in radiären Strängen angeordneten Spongiocytten, wobei allerdings in unserem Fall in der subcapsulären und zentralen Region mitunter ein Übergang von der radiären in eine zur Kapsel parallele Gliederung vorkommt, ohne daß man deswegen vom Vorhandensein einer Zona glomerulosa und reticularis reden könnte. (Ob die bilateralen Adenome im Falle v. GIERKES Endstufen in der Entwicklung einer ursprünglich knotigen Hyperplasie darstellen, muß offen gelassen werden, ist aber unwahrscheinlich, weil an den Polen der Knoten komprimiertes, intaktes Rindengewebe vorhanden ist.)

Daraus geht hervor, daß in der Mehrzahl der Fälle die Art der Rindenstruktur die Kriterien erfüllt, welche TONUTTI im Begriff der *progressiven Transformation* zusammenfaßt: Aufhebung der zonalen Rindengliederung und Vereinheitlichung des Rindenmusters dadurch, daß das Gesamtparenchym in mehr oder weniger starkem Umfang das Aussehen und die Eigenschaften von Fasciculatazellen annimmt. Die Transformation der äußeren und inneren Reservefelder der Rinde zu fasciculataartigem, spongiocytärem Gewebe bedeutet eine „Erweiterung der Sekretionskapazität“ des Organs, indem der Spongiocyt als die gestaltlich und funktionell höchst differenzierte Form der Nebennierenrindenzelle zur quantitativ größten Leistung befähigt sei.

Nach TONUTTI kommt der Vorgang der progressiven Transformation unter dem Einfluß vermehrter corticotroper Beeinflussung der Nebennierenrinde zustande und bedeutet Anpassung des Organs an erhöhte Leistungsanforderung.

TONUTTI fordert als weiteres Kennzeichen einer progressiven Transformation eine Zunahme der Kernvolumina der Spongiocytten. Dazu passen die Kerngrößen der Spongiocytten unserer Beobachtung nicht,

denn es handelt sich — mit Ausnahme einiger subcapsulärer Felder — überall um ausgesprochen kleine chromatinreiche Kerne.

Im Gegensatz zur weitgehenden Ähnlichkeit der Rindenarchitektonik in der Mehrzahl der Fälle ergibt die cytologische Untersuchung und die Anwendung histochemischer Methoden bedeutende Unterschiede.

WERTHEMANN findet in den Reticulariszellen der faltig-hyperplastischen Rinden nur kleine *Lipoidkörnchen*. Die Spongiocytēn im Falle von BRUTSCHY und in unserem Falle sind dagegen äußerst reich an sudanophilen und doppelbrechenden, häufig die Form kleiner Plättchen aufweisenden Einlagerungen. Diese diffus über die ganze Rindenbreite verteilten kleinen Kristalle unterscheiden sich in mehr als einer Hinsicht von den nur zonal vorkommenden, großen, spindel- bis nadelförmigen Kristallen. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei ihnen um bei der Fixation entstandene Ausfällungen. Ihr feiner Dispersionsgrad darf wieder als Argument für das Vorhandensein einer progressiven Transformation gewertet werden.

Die Ponceaufuchsinfärberei nach VINES, deren Spezifität für die Darstellung androgenen Nebennierenrindensubstanzen neuerdings angezweifelt wird (vgl. bei LANMAN), ist in unserem Falle negativ ausgefallen.

Eine *Pigmentanreicherung* in den Zellen der inneren Rindenschichten wird von HEALEY-GUY beschrieben; in allen anderen Fällen scheint die Nebennierenrinde keine nennenswerten Pigmentmengen zu enthalten.

Kalkeinlagerungen finden sich in den Nebennieren der Fälle 1, 7 und 8. BRUTSCHY betrachtet sie als Reaktionsprodukte von (bei Lipoidzerfall entstehenden) Fettsäuren mit Calcium, wobei allmählich die Fettsäure- durch Kohlen- und Phosphorsäureanionen ersetzt werden. Daß der Mechanismus einer dystrophischen Verkalkung unwahrscheinlich ist, geht aus der Beobachtung von nichtverkalkten, submiliaren Rindennekrosen in unserem Falle hervor.

Besondere Beachtung verdienen die von TILP zum ersten Mal beschriebenen und von BRUTSCHY und in unserem Fall wieder beobachteten *Kristallbildungen* und mehrkernigen *Riesenzellen* in Nebennieren mit kongenitaler Rindenhyperplasie. TILP fand die Nebennieren eines im Alter von 2 Monaten an einer chronischen Dyspepsie verstorbenen Mädchens bedeutend vergrößert (12,5 g). Sie zeigten eine diffuse, die Zonengrenzen verwischende, vorwiegend spongiocytäre Rindenhyperplasie. Die vorzugsweise in der äußeren Rindenhälfte in Gruppen beisammenliegenden Kristalle stellten sich als feine, an den Enden oft zugespitzte Nadeln von der Dicke eines Erythrocyten und der Länge von 3—4 nebeneinanderliegenden Rindenzellen dar. Den Kristallen angelagert (in Form zweier Halbellipsen, was TILP zutreffend mit einer Kaffeebohne vergleicht) waren Riesenzellen nach Art

von Fremdkörperriesenzellen; TILP schloß daraus, daß die Kristalle intra vitam ausgefallen sein müssen. Bei den doppelbrechenden Kristallen handle es sich um Fett- oder Lipoidkristalle. Eine Fehlbildung der Genitalorgane scheint nicht vorgelegen zu haben (vgl. TILP bei BRUTSCHY).

Wir können *zwei Kristalltypen* unterscheiden: 1. die kleinen, doppellichtbrechenden Plättchen und Nadeln der Spongiocytent, die in der ganzen Rindenbreite vorkommen (s. vorne); 2. die großen, meist nicht doppellichtbrechenden, spindeligen bis nadelförmigen Kristalle der vielkernigen Riesenzellen, deren Vorkommen an bestimmte Rindenzenen gebunden ist.

BRUTSCHY deutet die Riesenzellen als Produkt einer Fremdkörperreaktion und nimmt an, daß es infolge Übersättigung einer sich in Lösung befindenden Rindensubstanz (Cholesterin-Fettverbindung) zur Bildung kristalliner Niederschläge kommt. Wir halten diese Idee vom Mechanismus der Kristallentstehung für richtig; es ist nur fraglich, ob es sich bei den großen spindelig-nadelförmigen Kristallen um Cholesterinkristalle handelt oder um eine andere chemische Substanz. So hat die Anwendung der SCHULTZSchen Cholesterinfärbung in unserem Falle ein negatives Ergebnis geliefert. Cholesterin pflegt zudem nicht in Form von Nadeln, sondern als Rhomboeder auszukristallisieren. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich deshalb bei den großen Kristallen nicht um Cholesterinausfällungen, sondern um chemisch anders definierte Substanzen. Welcher Art diese Substanzen (Substanz) sind, konnten wir nicht ermitteln. Die chemische Analyse der Nebennieren vermochte darüber keinen Aufschluß zu geben. Es ist denkbar, daß Hormone oder Hormonvorstufen unter bestimmten Bedingungen in der geschilderten Weise ausfallen können. Die Annahme eines partiellen Hypercortizismus (pathologisch gesteigerte Oestrogensekretion durch die hyperplastischen Nebennieren) zur Erklärung der Feminisation männlicher Individuen könnte dazu verleiten, in den Kristallen Ausfällungen von Substanzen mit Oestrogenwirksamkeit zu erblicken.

Die Annahme eines Fremdkörpermechanismus für die Entstehung der mehrkernigen Riesenzellen ist nicht ohne weiteres auf die in unserem Falle gefundenen Veränderungen übertragbar. Denn abgesehen davon, daß zahlreiche mehrkernige Riesenzellen rein morphologisch nicht dem Fremdkörpertyp der Riesenzellen entsprechen, ist bei einer großen Zahl von Riesenzellen gar kein Fremdkörper in Form eines Kristalleinschlusses erkennbar.

Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß die Entstehung der Riesenzellen nicht der Ausdruck einer Fremdkörperreaktion ist, sondern — wie auch die Kristallbildungen — das morphologische Äquivalent einer primär gestörten Rindenfunktion. Die Regelmäßigkeit der Anordnung der Riesenzellen (äußeres Rindendrittel) kann als Argument

für die Theorie einer funktionellen Gliederung der Rinde aufgefaßt werden.

Daß die Riesenzellen epithelialer und nicht bindegewebiger Herkunft sind, geht aus dem Befund lipoidhaltiger, gemischt spongiocytär-homogener (kristallhaltiger mehrkerniger) Riesenzellen hervor.

Auffällig ist das Fehlen oder die äußerst geringgradige Ausbildung von *Nebennierenmark* in der Mehrzahl der Fälle (1, 3, 5—8). Bei der im Falle HEALEY-GUY beschriebenen Markhyperplasie kann es sich um eine Anpassung an die jahrelang bestehende Hypertension handeln (vgl. bei LIEBEGOTT).

Das *thymolymphatische System* zeigt gewisse quantitative Beziehungen zum Funktionszustand der Nebennierenrinde: Es ist bei an Morbus Addison leidenden Patienten in der Regel vermehrt; Zufuhr von Glucocorticoiden führt im Tierexperiment zu einer allgemeinen Lympholyse. Es liegt darum nahe, aus Thymusgewicht und Menge des lymphatischen Gewebes auf die aktuelle Rindenfunktion zurückzuschließen. Fall 6, bei dem Hautpigmentierung, Hypotonie der Muskulatur und Erbrechen eine umfassendere Insuffizienz der Nebennierenrindenfunktion vermuten lassen, steht aber mit seinem Thymusgewicht eher an der unteren Grenze der Norm. Umgekehrt die „Patientin“ von HEALEY-GUY (Fall 5), bei der keine Anzeichen von Addisonismus bestehen, die Sektion jedoch eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates von Darm, Mesenterium und Milz aufdeckt. Der Regel entspricht eigentlich nur Fall 8: Addisonartige Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperplasie der mesenterialen Lymphknoten und eine Thymus, deren Gewicht an die obere Grenze der Norm reicht (12 g).

Es scheint, daß sich die Beziehungen zwischen Menge des thymolymphatischen Gewebes und Nebennierenrindenfunktion nicht in einer einfachen Proportion erschöpfen. KEYNES (THOMAS YOUNG Lecture 1954) weist auf die Schwierigkeiten hin, die beim Versuch, das normale Thymusgewicht festzulegen, entstehen. YOUNG und TURNBULL machen auf die Unabhängigkeit zwischen Thymusgewicht und Menge des lymphatischen Gewebes aufmerksam. Vorausgesetzt, daß die Theorie von HECHTER und Mitarbeitern stimmt, wonach die grundlegende Störung beim adrenogenitalen Syndrom bei kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie in einer mangelhaften Bildung von Glucocorticoiden liegt (s. unter: Pathogenese!), müßten alle mit diesem Syndrom behafteten Säuglinge eine Hyperplasie des thymolymphatischen Gewebes aufweisen — sofern eben Nebennierenrindeninsuffizienz und „Status thymico-lymphaticus“ ursächlich miteinander gekoppelt sind. Von zahlreichen Beobachtern wird indessen eine Vermehrung des lymphatischen oder Thymusgewebes bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom vermißt [BLACKMAN, ZUELZER, WERTHEMANN (1 u. 2), ZAHN]. Auch

wir neigen dazu, an der überlieferten Auffassung zu zweifeln, wonach Nebennierenrindeninsuffizienz und thymico-lymphatische Hyperplasie notwendig miteinander verbunden sind. Die Beziehungen zwischen Nebennierenrindenfunktion und Thymus, bzw. lymphatischem Apparat verdienen weiter untersucht zu werden. Es ist möglich, daß nur eine bestimmte Kombination selektiv gestörter Einzelfunktionen der Nebennierenrinde zu pathologisch-anatomisch erfaßbaren Veränderungen an Lymphorganen und Thymus führt.

Gesamthaft betrachtet entspricht der anatomischen Hyperplasie des Rindenparenchyms der Nebenniere eine Steigerung der Rindenfunktion. Aus dem morphologischen Befund allein läßt sich jedoch nicht unterscheiden, ob alle Funktionen gleichermaßen gesteigert sind, oder ob die Steigerung vorwiegend oder ausschließlich einzelne der Partialfunktionen betrifft. Die Analyse der *klinischen Befunde* zeigt nun, daß kein Panhypercortizismus besteht, sondern eine selektive Veränderung einzelner Partialfunktionen: Die elektrolytregulierende Partialfunktion kann verändert sein, braucht jedoch nicht (s. unten!); die „adrenogenitale“ Partialfunktion ist mit großer Wahrscheinlichkeit verändert (s. unter: Pathogenese!); eine klinisch latente Störung der glykoregulatorischen Partialfunktion muß aus theoretischen Erwägungen gefordert werden (s. unter: Pathogenese!).

Klinischer Verlauf und klinische Befunde seien hier unter Hinweisung auf die Arbeit von PRADER und GURTNER nur gestreift. Bedeutungsvoll erscheint, daß alle 5 Säuglinge, die nicht unmittelbar nach der Geburt starben, nach einer mehr oder weniger lange dauernden Periode des Erbrechens, das bei einigen Fällen von Durchfall begleitet wird (1, 8), im Zustande schwerer Dystrophie starben. Eine addisonähnliche Insuffizienz der elektrolytregulierenden Partialfunktion der kongenital hyperplastischen Nebennierenrinde, wie sie in unserem Falle durch die Bestimmung der Serum- und Urin-Elektrolyte nachgewiesen worden ist, darf aus Analogie auch für die anderen Fälle (1, 5—7) angenommen werden. Dies um so mehr, als in 2 Fällen (5, 6) weitere, für Nebennierenrindeninsuffizienz charakteristische Symptome beobachtet werden (Braunpigmentierung der Haut, allgemeine Muskelhypotonie, Mattigkeit). Die Diagnose Pylorospasmus in Fall 7 erklärt sich nachträglich aus dem Befund kongenital hyperplastischer Nebennieren; es dürfte sich weniger um einen echten Pylorospasmus als um das Krankheitsbild der Pseudopylorusstenose bei kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie (PIERIESches Syndrom) gehandelt haben (FANCONI-LANDOLT).

Daß die Störung der elektrolytregulierenden Funktion bei Pseudohermaphroditismus masculinus mit kongenitaler Nebennierenrindenvergrößerung nicht obligat ist, bzw. nicht so schwer zu sein braucht, daß sie sich im Säuglingsalter fatal auswirkt, geht aus den Beobachtungen

3 und 4 hervor. Ob man den umgekehrten Mechanismus, also eine pathologisch gesteigerte Bildung von Mineralocorticoiden, zur Erklärung der Hypertension bei der „Patientin“ von HEALEY-GUY heranziehen darf, entzieht sich unserer Kenntnis. Hypertension bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom ist ein sehr seltenes Symptom [WILKINS (1)].

Pathogenese.

Trotz der Warnung von WILKINS (1), es sei beim gegenwärtigen Stand des Wissens unklug, über die Ursachen des männlichen Scheinzwittertums zu spekulieren, möchten wir ein paar Bemerkungen zum Thema der Pathogenese dieser seltsamen Störung beifügen. Die Differenzierung der Genitalorgane und der sekundären Geschlechtsmerkmale hängt von genetischen und hormonalen Einflüssen ab. Es erscheint uns unzweckmäßig, bei der Beantwortung der Frage nach den Ursachen des Pseudohermaphroditismus die Alternative „genetisch bedingt — hormonal bedingt“ zu stellen. Denn es ist durchaus vorstellbar, daß genetisch verursachte pathologische Veränderungen endokriner Drüsen sich hormonal morphogenetisch auswirken können; die sinnfälligen morphologischen Abweichungen der Erfolgsorgane sind dann unmittelbar hormonal, mittelbar jedoch genetisch bedingt. Es dürfte darum einfacher sein, wenn man die genetischen Faktoren zunächst aus dem Spiel läßt und sich fragt, wie groß der Anteil hormonaler Einflüsse an der Entstehung eines Sexualdimorphismus ist.

Eine weitere Frage ist dann, ob die morphogenetisch sich auswirkende hormonelle Dyskrasie genuin oder Folge primärer anderer Störungen (Vererbung, exogene Einwirkungen während der Schwangerschaft) ist. Schließlich muß man sich fragen, ob ein Sexualdimorphismus überhaupt ohne Vermittlung morphogenetisch wirksamer Hormone zustande kommen kann (rein genetisch, rein exogen).

Wir verzichten auf eine erschöpfende Angabe der zahlreichen Möglichkeiten, die beim Versuch, den Pseudohermaphroditismus masculinus mit Überschußbildung von Nebennierenrindengewebe pathogenetisch zu deuten, erwogen worden sind. Ausführliche Darlegungen finden sich bei WERTHEMANN (1 u. 2), ZAHN, WILKINS (1), SPENCE. Es sei vielmehr versucht, auf Grund der vorliegenden klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde unter Berücksichtigung einiger neuerer Ergebnisse der endokrinologischen Forschung zur Lösung des Problems beizutragen.

Es gilt heute als sicher, daß die Genitalveränderungen beim Pseudohermaphroditismus *femininus* mit kongenitaler Hyperplasie der Nebennierenrinde infolge einer, während der fetalen Entwicklung (vom dritten Schwangerschaftsmonat an) beginnenden, überschießenden Bildung androgen wirksamer Hormone durch die hyperplastische Nebennierenrinde zustande kommen. Es liegt darum nahe, für die Erklärung des

Pseudohermaphroditismus *masculinus* mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie einen analogen Entstehungsmechanismus anzunehmen, d. h. eine adrenocorticale Überschußbildung oestrogen wirksamer Substanzen, die die Differenzierung der äußeren Genitalien und der sekundären Geschlechtsmerkmale in weiblicher Richtung lenken.

Es ist bekannt, daß die Nebennierenrinde schon unter physiologischen Bedingungen Oestrogene bildet (z. B. die Oestrogene des Mannes), daß beim klassischen kongenitalen adrenogenitalen Syndrom neben der Androgen- auch die Oestrogenausscheidung im Urin erhöht ist [WILKINS (1), PINCUS] und daß sehr selten feminisierende Tumoren der Nebennierenrinde beobachtet werden (WILKINS erwähnt 1950 12 Fälle). Man kann sich darum vorstellen, daß die fetal hyperplastische Nebennierenrinde aus einem zunächst nicht näher bekannten Grunde oestrogene Hormone in exzessiver Weise bildet, welche zur Fehldifferenzierung am Genitalapparat führen.

CREENE und Mitarbeiter (2) haben 1940 gezeigt, daß Zufuhr von Oestrogenen bei graviden Ratten eine Verweiblichung der männlichen Feten zur Folge hat.

Die chemische Analyse der Nebennieren unserer Beobachtung ergab ein negatives Resultat insofern, als sich weder androgen noch oestrogen wirksame Substanzen nachweisen ließen. Eine Auswertung des Resultates scheint aber weder im positiven noch im negativen Sinne erlaubt zu sein, da die geringe Menge des Rohmaterials (11,270 g Nebennierengewebe) von Anfang an sehr wenig Aussichten für eine erfolgreiche Durchführbarkeit der Analyse bot. Ferner ist zu bedenken, daß der aktuelle Hormongehalt einer endokrinen Drüse wegen der geringen Speicherungstendenz für Hormone im allgemeinen nicht notwendig ein Spiegel ihrer Funktion zu sein braucht.

Klinisch bestehen allerdings bei keinem der 8 Fälle Anzeichen vermehrter *aktueller Oestrogenwirkung* (die Entwicklung von Mammea in Fall 3 kann als Oestrogeneffekt aufgefaßt werden, braucht aber nicht). Es läßt sich darum nicht entscheiden, ob in den mitgeteilten Fällen von Pseudohermaphroditismus *masculinus* mit Überschußbildung von Nebennierenrindengewebe eine pathologisch gesteigerte Oestrogensekretion durch die Nebennieren vorübergehend oder dauernd stattgefunden hat. Wir möchten dessen ungeachtet die Arbeitshypothese aufstellen, daß beim Zustandekommen des männlichen Scheinzwittertums mit kongenitaler Überschußbildung von Nebennierenrindengewebe eine pathologische Bildung von Rindenhormonen mit Oestrogenwirksamkeit eine wesentliche Rolle spielt. Anders formuliert lautet die Hypothese: Dem klassischen kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (= Pseudohermaphroditismus *femininus* = kongenitales corticoandrogenes Syndrom) ist der Pseudohermaphroditismus *masculinus* mit kongenitaler

Überschußbildung von Nebennierenrindengewebe als *kongenitales cortico-oestrogenes Syndrom* gegenüberzustellen. Leider fehlen zur Zeit Oestrogenbestimmungen, die die Hypothese erhärten könnten.

Anzeichen pathologisch gesteigerter *Androgensekretion* weist keine der 8 Beobachtungen auf. In einem Fall (8) ist die Menge der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide normal. Die auffällige Größe des Patienten von HEALEY-GUY darf nicht als Argument für die Annahme einer pathologisch vermehrten Androgenwirkung aufgefaßt werden. Denn bei den Fällen von kongenitalem Hyperandrogenismus (Pseudohermaphroditismus femininus, Makrogenitosomia praecox) kommt es nach einer geschlechtlichen und somatischen Frühreife wegen vorzeitigen Epiphysenschlusses schließlich zu einem Minderwuchs. Das Fehlen von Zeichen abnormer Androgenwirkung ist in einem andern Zusammenhang bedeutungsvoll. Nach MOORE (1) gleichen die Befunde beim Patienten von HEALEY-GUY (und grundsätzlich somit auch bei den 7 anderen Beobachtungen) den Verhältnissen bei der Rinderzwerke, dem vermännlichten Zwillingsskuhkalb. Das Kuhkalb soll durch die Wirkung androgener, vom Stierkalb gebildeter und durch den gemeinsamen Placentarkreislauf vermittelter Hormone vermännlicht werden, wobei die Vermännlichung bis zur Umwandlung der Ovarien zu Hoden fortschreitet. Daß dieser Entstehungsmechanismus für einen Teil der Fälle von Pseudohermaphroditismus masculinus mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie sehr unwahrscheinlich ist, geht unter anderem aus dem Ergebnis der chromosomalnen Geschlechtsbestimmung in unserer Beobachtung hervor. Das chromosomale Geschlecht ist männlich, also konkordant zum Gonadengeschlecht (Hoden), während es im Falle der Rinderzwickensituation weiblich sein müsste (diskordant zum Gonadengeschlecht), es sei denn, die Geschlechtschromosomen selber erlitten unter der Einwirkung der androgenen Hormone morphologische Veränderungen, die die Bestimmung des wahren chromosomalnen Geschlechts unmöglich machen würden.

Wenn sich schon keine *unmittelbaren* Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer Störung in der Bildung der Sexualhormone nachweisen lassen, so deuten doch bei einer Anzahl von Beobachtungen gewisse Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und der Hoden auf eine umfassendere Störung im Funktionskreis: Nebennierenrinde—Hypophyse—Gonaden hin.

Bei Fall 1 fehlen die eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, bei Fall 8 sind sie zahlenmäßig stark vermindert. Die basophilen Zellen dagegen scheinen bei Fall 8 vermehrt.

Die LEYDIGSchen Zwischenzellen des Hodens sind in Fall 4 vermehrt, in Fall 3 sogar mächtig gewuchert.

Nebennieren, Hypophyse und Hoden können also bei ein und demselben Krankheitsbild in wechselndem Ausmaß gleichsinnige pathologische Veränderungen aufweisen. Es bestehen keine Gründe, daran zu zweifeln, daß diesen strukturellen Abweichungen auch funktionelle Anomalien entsprechen. Für die Diskussion der morphologischen und funktionellen Zusammenhänge zwischen Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrinde und Hoden ist eine kurze Analyse der neueren Ansichten über die Pathogenese des klassischen kongenitalen adrenogenitalen Syndroms notwendig.

BARTTER-ALBRIGHT und Mitarbeiter haben 1951 auf Grund der mangelhaften Reaktion der Urincorticoide und der Bluteosinophilen auf ACTH-Verabreichung hin geschlossen, daß beim (klassischen) kongenitalen adrenogenitalen Syndrom die Nebennierenrinde primär nicht imstande ist, genügend zuckerstoffwechselregulierendes Hormon (S-Hormon) zu bilden. Da nach SAYERS-SAYERS der Blutspiegel der Corticoide (vor allem von Cortison und 17-Hydroxycorticosteron, nicht aber androgener Hormone) für die Regulation der Corticotropinsekretion durch den Hypophysenvorderlappen verantwortlich ist, führt der Mangel an Corticoiden im Blut zu einer Stimulation der ACTH-Abgabe durch die Adenohypophyse. Die Nebennierenrinde antworte auf die ACTH-Überflutung mit einer cellulären Hyperplasie und einer vermehrten Bildung und Ausschwemmung androgener Rindenhormone. Die Vermännlichung des weiblichen Feten und die sexuelle Frühreife des männlichen Neonatus seien unvermeidliche Nebeneffekte beim Versuch der Nebennierenrinde, genügend lebensnotwendige Corticoide zu synthetisieren (MASON und Mitarbeiter).

Die Studien von HECHTER und Mitarbeitern für die Corticosteroidgenese in der Nebennierenrinde haben ergeben, daß ACTH vermutlich nur auf die Initialstufe der Biosynthese der Rindenhormone einwirkt, während die Transformation der Vorläufer zu den Endstufen an die Anwesenheit von durch ACTH nicht beeinflußten Enzymsystemen gebunden ist. Die unter dem Einfluß des ACTH gebildeten C₁₉-Vorstufen werden schließlich zu 17-Ketosteroïden, die C₂₁-Vorstufen enzymatisch zu Gluco- und wahrscheinlich auch Mineralocorticoiden umgewandelt. MASON und Mitarbeiter glauben, daß beim Pseudohermaphroditismus femininus und bei der Makrogenitosomia praecox mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie die primäre Störung im vermutlich genetisch bedingten Fehlen eines der Enzymsysteme liegt, die für die Synthese der zucker- (und mineral-)stoffwechselwirksamen Rindenhormone nötig sind. Die Folge ist ein Minus an (die ACTH-Sekretion regulierenden) Corticoiden. Der weitere Ablauf in der Kausalitätskette entspricht den Vorstellungen von BARTTER-ALBRIGHT und Mitarbeitern.

Die Theorie von BARTTER-ALBRIGHT und Mitarbeitern hat in den folgenden Beobachtungen eine bedeutende Stütze gefunden. Nach SPRAGUE kommt es nach Cortisonverabreichung wegen Unterdrückung der hypophysären ACTH-Bildung zu einer Atrophie der Nebennierenrinde und zu einem Abfall der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide. Die Hemmung der ACTH-Sekretion ist abhängig von der Menge und der Art der im Blut zirkulierenden Corticoide, sie ist am größten bei Cortison und 17-Hydroxycortisol (SAYERS-SAYERS). Der Mechanismus der Hemmung der ACTH-Sekretion durch Cortison wird zur Erklärung der großartigen Erfolge der von WILKINS und Mitarbeitern (1950, 1951, 1952) zur Behandlung des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms eingeführten Cortisontherapie angenommen: Herabsetzung der corticotropen Stimulation der hyperplastischen Nebennieren zur Bildung überschließender Androgenmengen. MASON und Mitarbeiter bestätigten 1953 beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom das Ausbleiben einer Eosinopenie auf ACTH-Verabreichung, wiesen auf das Fehlen einer Salzretention und

eines Kaliumverlustes nach ACTH-Verabreichung hin und fanden im Urin eines Patienten reichlich Substanzen mit ACTH-Wirksamkeit. Nach KELLEY und Mitarbeitern sind beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom die 17-Hydroxycorticoide im Blut vermindert; sie steigen nach ACTH-Verabreichung nicht signifikant an (BAYLISS und Mitarbeiter). Im Blut von Kindern mit dieser Krankheit konnte ACTH nachgewiesen werden, nicht aber im Blut normaler Kinder (Literatur bei PINCUS und Mitarbeitern). Cortison wird von Patienten mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom ohne Auftreten von Überdosierungsscheinungen ertragen (PRADER), woraus PRADER schließt, daß bei der Krankheit ein primärer Cortisonmangel besteht und daß die Cortisontherapie nicht bloß eine ACTH-Hemmungs-, sondern auch eine Cortisonmangel-Ersatztherapie ist.

Es sprechen indes auch vereinzelte Beobachtungen gegen die Auffassung von BARTTER-ALBRIGHT und Mitarbeitern: Insulinempfindlichkeit [BASTENIE und Mitarbeiter, WILLIAMS (1), PRADER], Glucosetoleranz (BASTENIE) und Blutzuckerwerte [DARROW bei ZUELZER, WILLIAMS (1), PRADER] sind bei Patienten mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom in der Regel normal, was mit einem primären Mangel an Glucocorticoiden um so schwerer vereinbar erscheint, als die Ausscheidung der als Metaboliten der Glucocorticoide aufgefaßten und bei Morbus Addison fehlenden Fraktionen 5—7 der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide hoch ist (BASTENIE und Mitarbeiter). PRADER fand zudem in einem seiner Fälle hohe Plasmawerte für die 17-Hydroxycorticosteroide.

Ungeachtet dieser Einwände scheint uns aus den mitgeteilten Befunden hervorzugehen, daß beim klassischen kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (*Pseudohermaphroditismus femininus*) die primäre Störung in einem pathologischen Corticosteroidaufbau der Nebennierenrinde besteht. Es lassen sich zur Zeit keine Beweise dafür erbringen, daß auch der *Pseudohermaphroditismus masculinus* mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie denselben Gesetzmäßigkeiten der Pathogenese unterworfen ist. Die Häufigkeit der corticogenen Virilisierung im Vergleich zur Seltenheit der corticogenen Feminisierung (kongenital und postnatal) erweckt den Eindruck, als ob die Abweichungen der Oestrogenfunktion der Nebennierenrinde von den physiologischen Sekretionsverhältnissen weiter entfernt seien als diejenigen der Androgenfunktion. Es ist möglich, daß besonders geartete, seltene Störungen in der enzymatischen Biosynthese der Rindencorticoide vorhanden sein müssen, damit die Nebennierenrinde auf gesteigerte corticotrope Stimulation hin mit vermehrter Oestrogenbildung antwortet. Einer Vorstellung von UHLLINGER folgend könnte man sich diese Störung so denken, daß ein Teil der Hormonvorstufen nicht zu Glucocorticoiden, sondern unmittelbar zu oestrogenen Hormonen umgewandelt wird. Der Mangel an Corticoiden im Blut würde über die bekannte ACTH-Stimulation den pathologischen Prozeß wieder in besonderem Ausmaße ankurbeln.

Nicht auszuschließen ist dann, daß die besondere histologische und cytologische Struktur der Nebennierenrinde in 2 der mitgeteilten Fälle (1, 8) das morphologische Äquivalent der besonderen Störung in der Biosynthese der Rindensterioide ist. Der Rückschluß aus der Morphologie auf die Funktion der Nebennierenrinde ist zwar von verschiedener Seite kritisiert worden. Schon v. GIERKE hat auf die Uneinheitlichkeit

der Nebennierenrindenveränderungen bei den verschiedenen Typen von adrenogenitalem Syndrom hingewiesen, ein Hinweis, dessen Richtigkeit auch aus einer Durchsicht der neueren Literatur [YOUNG, BLACKMAN, ZUELZER, WILKINS (1), R. H. WILLIAMS (1 u. 2), WERTHEMANN (1 u. 2), ZAHN] hervorgeht. Im Falle TILPs sind die Nebennierenveränderungen von denjenigen in BRUTSCHYS und in unserem Falle kaum zu unterscheiden, ohne daß ein Sexualdimorphismus vorhanden ist. Ein feminisierender Nebennierenrindentumor bei einem 5jährigen Knaben ließ sich histologisch nicht von einem maskulinisierenden Tumor unterscheiden [WILKINS (1)]. Die hyperplastischen Nebennieren der Fälle 4 bis 7 unserer Zusammenstellung unterscheiden sich weder histologisch noch histochemisch wesentlich von Nebennieren, wie sie häufig bei kongenitalem corticoandrogenem Syndrom beobachtet werden. Schließlich sei ein Satz TONUTTIS zitiert, dessen Gültigkeit nicht auf das Phänomen der pro- und regressiven Transformation beschränkt sein dürfte: „Die morphologisch sichtbare Ausgestaltung von Zellen spezifisch sekretorischer Fähigkeit ist wohl mehr Zeichen einer Anpassung an hohe quantitative Leistung, während die spezifische Fähigkeit selbst an den Besitz bestimmter Fermentsysteme gebunden ist, was gestaltlich nicht zum Ausdruck zu kommen braucht.“

Zum Schluß sei versucht, die Auswirkung der primären Nebennierenrindenstörung im Funktionskreis Nebenniere-*Hypophysenvorderlappen-Hoden* zu deuten. Dies ist um so schwieriger, als Herkunft und Wirkungsweise der verschiedenen gonadotropen und testiculären Hormone zur Zeit noch nicht restlos abgeklärt sind. Ferner ist zu bedenken, daß die Unterscheidung primärer Veränderungen von sekundären in einem endokrinen Organ mitunter nicht leicht ist (vgl. die Hypophysenveränderungen bei CUSHINGSchem Syndrom!). Die Hyp- bzw. Aneosinophilie des Hypophysenvorderlappens (1, 8) und die wahrscheinliche Vermehrung der basophilen Elemente (8) sind nur schwer vorstellbar ohne Annahme einer Änderung in der Sekretion der glandotropen Hormone. Die Bildung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und der gonadotropen Hormone (FSH, LH¹) wird heute meist in die basophilen Zellen der Adenohypophyse verlegt (HECKEL, LANDING u. a.). Das funktionelle Äquivalent des (zumindest relativen) Überwiegens der basophilen Elemente könnte demnach eine gesteigerte Sekretion dieser glandotropen Hormone sein. Diese Möglichkeit fügt sich einerseits in den Rahmen der BARTTERSchen Theorie ein (die eine gesteigerte ACTH-Sekretion annimmt), andererseits ließe sich auf diese Weise die Wucherung der Leydig-Zellen erklären (zuviel LH). Daß eine eindeutige Leydigzell-Wucherung nur bei den das Erwachsenenalter erreichenden Patienten (3, 4) gefunden wird, mag seinen Grund in der erst zur

¹ FSH = Follikel-Stimulierendes Hormon; LH = ICSH = Luteinisierendes Hormon = Zwischenzell-Stimulierendes Hormon.

Zeit der Pubertät richtig einsetzenden Sekretion gonadotroper Hormone haben.

Diese Auffassung steht im Widerspruch zur Ansicht LANDINGS, der eine überschießende Sekretion von (wahrscheinlich) LH durch die vermehrten basophilen Hypophysenvorderlappenzellen nicht nur für Leydigzell-Wucherungen in den Hoden von 3 Säuglingen, sondern [in Übereinstimmung mit einer von ALBRIGHT (2) geäußerten Ansicht] auch für die gleichzeitig bestehende kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie verantwortlich macht.

Unseres Wissens sind bis jetzt beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom noch keine LH-Bestimmungen im Blut vorgenommen worden. Die Urinwerte für FSH sind beim kongenitalen corticoandrogenen Syndrom vor der Cortisonbehandlung meist erniedrigt und steigen unter der Therapie mitunter an [WILKINS (1), PRADER]. Man kann sich das Verhalten von FSH unter Cortisontherapie durch die entsprechenden gegensinnigen Veränderungen der Androgene erklären. Weil bei den Beobachtungen von „kongenitalem cortico-oestrogenem Syndrom“ Anzeichen pathologisch gesteigerter Androgenfunktion fehlen und weil Oestrogene eher zu einer Stimulation der LH-Sekretion neigen [WILKINS (1)], ist die Annahme einer gesteigerten LH-Sekretion beim Pseudohermaphroditismus masculinus mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie gerechtfertigt.

Bei der Diskussion der Frage nach der Pathogenese des Syndroms Pseudohermaphroditismus masculinus mit Überschußbildung der Nebennierenrinde sei an einige in früheren Arbeiten geäußerte Erklärungsversuche erinnert.

GREENE (zit. bei SPENCE) erwog eine transitorische Einwirkung pathologisch gesteigerter mütterlicher Oestrogenmengen auf den männlichen Feten; die Nebennierenveränderungen sind durch eine solche Annahme aber nicht erklärt.

WERTHEMANN (1935) erteilt das Primat in der Kausalitätskette einer genetischen Disposition zur Intersexualität (zu geringgradige Epistase des einen geschlechtsbestimmenden Faktors über den gegengeschlechtlichen Faktor) und glaubt, daß hormonalen Einflüssen nur die Rolle von Multiplikatoren und Realisatoren der anlagemäßig vorhandenen Intersexualität zukomme. Die Hyperplasie der Nebennieren ist auch so nicht verständlich.

JOST fand, daß sich Kaninchenfeten, die in früher Embryonalzeit (in einem Zustand sexueller Indifferenz) kastriert werden, immer in weiblichem Sinne ausdifferenzieren. WELLS bestätigte die Versuchsergebnisse von JOST beim Rattenfeten, RAYNAUD beim Mäusefeten. WILKINS (1) baut auf diesen Befunden die Hypothese auf, daß ein unvollkommener Antagonismus zwischen den Hormonen des fetalen Hodens und einer allgemeinen Tendenz zur Verweiblichung eine mögliche Ursache für das Zustandekommen eines Sexualdimorphismus sei. Die Jostschen Ergebnisse scheinen jedoch nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse übertragbar zu sein; denn Kastration von weiblichen Triton-, Hühnchen- und Entenfeten führt umgekehrt zu einer paradoxen Vermännlichung (DE BEAUMONT, WOLFF).

Zusammenfassung.

Beschreibung einer Beobachtung von Pseudohermaphroditismus masculinus externus (weibliches äußeres Genitale, Leistenhoden) mit

kongenitaler Hyperplasie der Nebennierenrinde (17,5 g) bei einem Säugling, der im Alter von 6 Wochen unter den Zeichen einer addisonähnlichen Insuffizienz der Elektrolytregulation (Hyponatriämie und Hypochlorämie) ohne Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung verstorben ist. Die knotig hyperplastische Nebennierenrinde zeigt histologisch das Bild der progressiven Transformation mit besonderen cytologischen Merkmalen: mehrkernige Riesenzellen und vitale Kristallbildungen. Im Hypophysenvorderlappen sind die eosinophilen Zellen verminderd, die basophilen vermehrt. Das chromosomale Geschlecht ist männlich.

Zur Erklärung der Genitaldystrophie wird ein *partieller Hypercortizismus* im Sinne einer pathologisch gesteigerten Sekretion oestrogener Geschlechtshormone durch die hyperplastische Nebennierenrinde angenommen. Dem klassischen kongenitalen corticoandrogenen Syndrom wird hypothetisch das kongenitale *cortico-oestrogene Syndrom* gegenübergestellt.

Die Hypothese wird im Zusammenhang mit anderen Veränderungen im Funktionskreis Nebennierenrinde — Hypophysenvorderlappen — Hoden diskutiert. Es wird angenommen, daß die primäre Störung in der Nebennierenrinde liegt.

Gewisse Anhaltspunkte sprechen dafür, daß diese initiale Störung in der Nebennierenrinde genetisch bedingt ist.

Literatur.

- Adrenogenital Syndrome, The*: Leading Article, Lancet 1952 I, 1292. — ANDERSON, W. A. D.: Pathology, 2. Aufl. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1953. — ALBRIGHT, F.: (1) Harvey Lect. 38, 123 (1942). — (2) Recent Progr. in Hormone Res. 1, 323 (1947). — BAAB, H. S.: Lancet 1954 I, 670. — BACHMANN, R.: Verh. dtsch. path. Ges. 36, 68 (1953). — BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — BARTTER, F., F. ALBRIGHT, A. P. FORBES, A. LEAF, E. DEMPSEY and E. CAROLL: J. Clin. Invest. 30, 237 (1951). — BASTENIE, P. A., J. R. M. FRANCKSON, M. VERBIEST, L. KOVACS and CH. FLAMAND: Lancet 1953 I, 915. — BAYLISS, R. I., I. E. BROADBENT and A. W. STEINBECK: Lancet 1954 I, 434. — BEAUMONT, DE: Zit. bei PONSE. — BLACKMAN jr., S. S.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 78, 180 (1946). — BRUTSCHY, P.: Frankf. Z. Path. 24, 203 (1920). — CASTILLO, E. B. DEL, A. TRABUCCO and F. A. DE LA BALZE: J. Clin. Endocrin. 7, 493 (1947). — FANCONI, G., u. R. F. LANDOLT: Helvet. paediatr. Acta 4, 15, 22 (1948). — GIERKE, E. v.: Verh. dtsch. path. Ges. 23, 449 (1928). — GREENE, R. R.: J. Clin. Endocrin. 4, 335 (1944). — GREENE, R. R., M. W. BURRILL and A. C. IVY: (1) Science (Lancaster, Pa.) 88, 130 (1938). — (2) Amer. J. Anat. 67, 415 (1940). — GYLLENSTWÄRD, C.: In FANCONI-WALLGREN, Lehrbuch der Paediatrie, 2. Aufl. Basel: Benno Schwabe & Co. 1952. — HARTMANN, F. A., and K. A. BROWNELL: The Adrenal Gland. Philadelphia: Lea und Febiger 1949. — HEALEY, C. E., and C. C. GUY: Arch. of Path. 12, 543 (1931). — HECHTER, O., A. ZAFFARONI, R. P. JACOBSEN, H. LEVY, R. W. JEANLOZ, V. SCHENKER and G. PINCUS: Recent Progr. in Hormone Res. 6, 215 (1951). — HECKEL, N. J.: The effects of hormones upon the testis and accessory sex organs, in American Lectures in endocrinology. Springfield, U.S.A.: Ch. C. Thomas Publ.

1951. — HEYDEN, A.: Über einen Fall von Pseudohermaphroditismus femininus externus bei einem Nebennierenrindentumor. Diss. Kiel 1951. — HOFF, F.: Verh. dtsch. path. Ges. **36**, 90 (1953). — JOST, A.: Gynéc. et Obstét. **49**, 44 (1950). Zit. bei WILKINS (1) u. PONSE. — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl. Berlin u. Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1931. — KELLEY, V. C., R. S. ELY and S. B. RAILLE: J. Clin. Endocrin. **12**, 1140 (1952). Zit. bei MASON u. PRADER. — KEYNES, G. L.: Thomas Young Lecture 1954 (persönliche Mitteilung). — KLINEFELTER jr., H. F., E. C. REIFENSTEIN jr. and F. ALBRIGHT: J. Clin. Endocrin. **8**, 275 (1948). Zit. bei WILKINS (1) u. HECKEL. — KLOOS, K., u. H.-J. STAEMMLER: Virchows Arch. **324**, 285 (1953). — KRABBE, K. H.: Hosp. tid. (dän.) **67**, 561 (1924). — KRÜCKMANN, J.: Virchows Arch. **298**, 619 (1937). — KÜHNAU, J.: Verh. dtsch. path. Ges. **36**, 11 (1953). — LANDAU, M.: Verh. dtsch. path. Ges. **16**, 301 (1913). — LANDING, B. H., and E. GOLD: J. Clin. Endocrin. **11**, 1436 (1951). — LANMAN, J. T.: Medicine **32**, 389 (1953). — LIEBEGOTT, G.: Verh. dtsch. path. Ges. **36**, 21 (1953). — LILLIE, F. R.: J. of Exper. Zool. **23**, 371 (1917). Zit. bei HEALEY u. Mitarb. — MARTI, M., u. H. HEUSSER: Helvet. chim. Acta **37**, 327 (1954). — MASON, A. S., and C. J. O. R. MORRIS: Lancet **1953** I, 116. — MOORE, C. R.: (1) Quart. Rev. Biol. **1**, 4 (1926). — (2) J. Clin. Endocrin. **4**, 135 (1944). — (3) Embryonic sex hormones and sexual differentiation. Springfield, U.S.A. Ch. C. Thomas Publ. 1947. — MOORE, K. L., M. A. GRAHAM and M. L. BARR: Surg. etc. **96**, 641 (1953). — PINCUS, G., and F. ELMADJIAN: Ann. Rev. Physiol. **16**, 403 (1954). — PONSE, K.: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 170. — PRADER, A.: Helvet. paediatr. Acta **8**, 386 (1953). — PRADER, A., u. H. P. GURTNER: In Vorbereitung. — RAYNAUD: Zit. bei PONSE. — SAYERS, G., and M. A. SAYERS: Recent Progr. in Hormone Res. **2**, 81 (1948). — SELYE, H.: Textbook of Endocrinology, 2. Aufl. Montreal 1950. — SPENCE, A. W.: Clinical Endocrinology. London: Cassell & Co. 1953. — SPRAGUE, R. G., M. H. POWER, H. L. MASON, A. ALBERT, D. R. MATHIESON, P. S. HENCH, E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB and H. F. POLLEY: Arch. Int. Med. **85**, 199 (1950). Zit. bei SPENCE u. PRADER. — TILP, Verh. dtsch. path. Ges. **16**, 305 (1913). — TONUTTI, E.: Verh. dtsch. path. Ges. **36**, 123 (1953). — UEHLINGER, E.: Persönliche Mitteilung. — WELLS, L. J.: Zit. bei WILKINS (1). — WENNER, R., u. S. SCHEIDECKER: Mschr. Geburtsh. **115**, 57 (1943). — WENZ, W.: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 677. — WERTHEMANN, A.: (1) Schweiz. med. Wschr. **1935**, 218. — (2) Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1335. — WILKINS, L.: (1) The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield, U.S.A.: Ch. C. Thomas Publ. 1950. — (2) Schweiz. med. Wschr. **1950**, 766. — WILKINS, L., R. KLEIN u. E. ROSEMBERG: Johns Hopk. Hosp. Bull. **86**, 249 (1950). — WILKINS, L., R. A. LEWIS, L. I. GARDNER, J. F. CRIGLER jr., E. ROSEMBERG u. C. J. MIGEON: J. clin. Endocrin. **11**, 1 (1951). — WILKINS, L., L. I. GARDNER, J. F. CRIGLER, S. H. SILVERMAN and C. J. MIGEON: J. Clin. Endocrin. **12**, 257, 277 (1952). — WILLIAMS, D. I.: Brit. Med. J. **1952**, 1264. — WILLIAMS, R. H.: (1) Textbook of Endocrinology. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1950. — (2) Amer. J. Med. **10**, 612 (1951). — WOLFF: Zit. bei PONSE. — YOUNG, H. H.: Genital abnormalities, hermaphroditism and related adrenal diseases. London: Bailliere, Tindall & Cox 1937. — YOUNG, M., and A. M. TURNBULL: J. of Path. **34**, 213 (1931). — ZAHN, J.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 480. — ZOLLINGER, H. U., u. G. SCHACHENMANN: Ann. paediatr. (Basel) **163**, 129 (1944). — ZUELZER, W. W., and A. BLUM: J. of Pediatr. **35**, 344 (1949).

Dr. HANS PETER GURTNER, Inselspital (Abteilung Schüpbach),
Bern (Schweiz).