

(Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt [Dir. Geh.-Rat Prof. Dr. Schmorl].)

## **Über einen Fall von Athyreosis congenita (Myxödem) mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen.**

Von

**Dr. A. Schultz.**

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 24. Dezember 1920.)*

In der ziemlich umfangreichen Literatur über Myxödem haben die verschiedensten Organveränderungen das besondere Augenmerk der Autoren auf sich gelenkt. Vor allem waren es neben der Schilddrüse und ihren Keimanlagen (Erdheim) das Knochensystem sowie das zentrale und periphere Nervensystem, die wiederholt Gegenstand eingehender pathologisch-anatomischer und experimenteller Untersuchungen gewesen sind (Dieterle, Dolega, Langhans, Kopp u. a.). In einigen der Veröffentlichungen ist auch die quergestreifte Muskulatur nicht unberücksichtigt geblieben; die zur Beobachtung gekommenen Veränderungen sind jedoch meist recht geringfügiger Natur und beziehen sich im wesentlichen auf die Angabe, daß die Muskeln auffallend blaß befunden wurden bzw. von graugelblicher Farbe (Langhans), wobei sich mikroskopisch die Muskelfasern als von feinsten Fetttröpfchen durchsetzt erwiesen. Sehr interessante Befunde teilt Kopp mit, der einige der von Kocher thyreoidektomierten Hunde pathologisch-anatomisch eingehend untersuchte. Bei einem der Tiere, das eine nur siebentägige Krankheitsdauer erlebt hatte, wurden folgende merkwürdige Muskelveränderungen festgestellt. In bestimmten Muskeln besonders ausgeprägt fanden sich herdweise auftretende Degenerationen der Fasern, manchmal sogar völliger Untergang derselben. „Ihre Stelle wird eingenommen durch ein Gewebe, das hauptsächlich aus dichtgedrängten zelligen Gebilden besteht. Diese sind rund, oval bis spindelförmig und besitzen einen großen, ovalen, bläschenförmigen Kern mit 1—5 Kernkörperchen. Zwischen diesen Zellen liegen auch freie Kerne von obiger Beschaffenheit.“ Die Zellmassen sind gefäßreich; Reste von Muskelfasern liegen in ihr in Schollen umher. Die Degenerations-

herde sind gegen die normale Muskulatur nicht scharf abgegrenzt. Einen weiteren Hinweis auf Veränderungen der Skelettmuskulatur bei Ausfall der Schilddrüsenfunktion gibt Marchand in einer Sitzung der Medizinischen Gesellschaft zu Leipzig im Jahre 1906. Es handelt sich um Präparate, die von einem 35jährigen weiblichen und einem 15jährigen männlichen Kretin mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse herstammen. Dem Referat der „Münchener Medizinischen Wochenschrift“ entnehme ich folgende Sätze: „Die Veränderung besteht in der Einlagerung homogener, scholliger Massen zwischen Sarkolemm und contractiler Substanz, die an Längsschnitten die Muskelfasern streckenweise umgibt; an vielen Stellen ist in den einzelnen Schollen ein Sarkolemmkern zu sehen, so daß es den Anschein hat, daß diese homogene Masse sich in dem Sarkoplasma um die Kerne ablagert. Auch an Querschnitten ist ein Teil der Muskelfasern von diesen homogenen Massen umgeben; die Muskelfasern sind unregelmäßig zerklüftet. Bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin heben sich die intensiv bläulichen Schollen sehr scharf von der schön rot gefärbten fibrillären Substanz ab. Es scheint, daß es sich um eine schleimartige Masse handelt, die vielleicht gleicher Natur ist wie die das Myxödem der Haut bedingende.“

Beachtenswert im vorliegenden Zusammenhange, weil ebenfalls bei Störung der Schilddrüsenfunktion vorkommend, erscheinen mir ferner die eingehenden Studien über Veränderungen der quergestreiften Muskulatur in Fällen von Basedowscher Krankheit zu sein, die wir Askanazy verdanken. Letzterer fand in den von ihm untersuchten 4 Fällen ausnahmslos eine schwere Erkrankung der Muskeln, die in der Hauptsache in lipomatöser Degeneration der Fasern sowie Vermehrung der Kerne und Chromatinauflösung derselben bestand.

Aus der mir von Herrn Professor Grunert in dankenswerter Weise überlassenen Krankengeschichte des Myxödempalles, der infolge seiner interessanten Muskelveränderungen Veranlassung zu vorliegender Veröffentlichung gegeben hat, sei folgendes mitgeteilt:

Am 5. III. 1920 wird die fast siebenjährige A. H. wegen allgemein zurückgebliebener Entwicklung in das Kinderhospital eingeliefert. Die Familienanamnese ergibt, daß sie zweites Kind gesunder Eltern ist. Zwei Geschwister sind normal. Kropf oder Kretinismus sind anderweitig in der Familie nicht vorgekommen. Die Eltern stammen aus keiner Kropfgegend. Das Kind hat mit 5 Jahren die ersten Zähne bekommen, spricht nicht, läuft nicht, nimmt von selbst keine Nahrung zu sich, sondern muß stets mit großen Schwierigkeiten von der Mutter gefüttert werden. Stuhlgang nur alle 4—5 Tage. Keine Thyreoidinkur bisher! Von früheren Erkrankungen wird nur Grippe angegeben.

Aufnahmebefund: Auffallend kleines Kind von gedunsenem Aussehen. Haut trocken, pergamentartig; Unterhautzellgewebe teigig geschwollen. Spärliches, struppiges Kopfhaar. Augenlider stark verquollen; Lidspalte nur wenig geöffnet. Nase breit und platt mit eingesunkener Wurzel und großen, geblähten Nasenlöchern. Mund sehr groß; Zähne rudimentär. Zunge dick und wulstig. Hals

auffallend kurz, so daß der Kopf fast ohne Übergang in den Rumpf übergeht. Leib aufgetrieben; dünne schlaife Bauchdecken mit deutlicher Rectusdiastase. Extremitäten sehr kurz. Das Kind liegt meist regungslos da; nur hin und wieder macht es unмотivierte, schwerfällige Bewegungen. Der Lidschlag ist selten und verlangsammt. Ein vorgehaltener Gegenstand wird nicht fixiert und zu ergreifen versucht. Sitzen ohne Unterstützung unmöglich. Das psychische Verhalten ist durch eine vollkommene Stupidität gekennzeichnet. Mitunter brüllt das Kind wie ein Tier, ist aber im allgemeinen ruhig und gutartig. Die Nahrungsaufnahme ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Stuhlgang erfolgt selten spontan, fast nur auf Einlauf. An den inneren Organen keine Besonderheiten. In der Kehlkopfgegend ist nichts von Schilddrüse zu tasten. — Als Therapie wird eine Thyreoidinkur eingeleitet. Pat. erhält vom 26. III. an 17 Tage lang täglich zweimal eine halbe Tablette à 0,1 g; danach bis zu dem 8. Tage später erfolgenden Exitus 3 mal täglich eine Tablette Thyreoidin. Die Todesursache war eine 4 Tage lang bestehende Pneumonie. Der Erfolg der Thyreoidinverabreichung war unverkennbar und äußerte sich vor allem in größerer Lebhaftigkeit und einem zunehmenden Interesse an der Umgebung. Das Kind verfolgte einen vorgehaltenen Gegenstand mit den Augen und griff danach. Die Augen wurden weiter geöffnet; der Lidschlag erfolgte häufiger und schneller.

Die Sektion wurde am 23. IV. 1920 vom Verfasser ausgeführt.

Aus dem Sektionsprotokoll sei folgendes mitgeteilt: 73 cm langes weibliches Kind von ziemlich mangelhaftem Ernährungszustand und sehr blasser, im Gesicht gelblich-grünlicher Farbe. Die Haut ist sehr schlaff und dünn und läßt sich in großen Falten abheben. Eine ödematöse Schwellung besteht nur in der Wangen- und Augengegend sowie an den Händen und Füßen. Der Fingerabdruck bleibt jedoch nicht stehen. Die Stirnhaut ist eigentümlich gerunzelt; eine ganz feine Runzelung zeigt auch die Bauchhaut. Das Unterhautfettgewebe ist spärlich entwickelt, von körniger Beschaffenheit und dunkelgelber Farbe. Die ebenfalls spärlich entwickelte Muskulatur fällt durch ihre sehr blasse Farbe und ihren großen Feuchtigkeitsgehalt auf. Die Untersuchung der Halsorgane läßt makroskopisch nichts von Schilddrüsen Gewebe erkennen. An Stelle des rechten Lappens findet sich jedoch ein etwa hirsekorngroßes Bläschen mit dünnflüssig-schleimigem Inhalt. Der Thymus ist auffallend klein, wiegt nur 2 g und ist von ziemlich derber Konsistenz. Die Lungen weisen zahlreiche bronchopneumonische Herde auf; die Bronchialdrüsen sind geschwollen und teilweise verkäst. Am Herzen, das sonst keine Besonderheiten zeigt, fällt eine eigenartige ödematöse Quellung der Aortensegel auf. An den Bauchorganen makroskopisch keine wesentlichen Veränderungen. Das Gehirn zeichnet sich durch breite, plumpe, wenig ausgeprägte Windungen aus. Die langen Röhrenknochen sind auffallend kurz, die Epiphysenenden kolbig aufgetrieben; sie enthalten sehr kleine Knochenkerne. Die Diaphysen sind unverhältnismäßig dünn, die Markräume klein. Der Knochen ist ziemlich leicht mit dem Messer schneidbar.

Die mikroskopische Untersuchung der Halsorgane ergibt die von Erdheim und anderen Autoren bei Athyreosis congenita wiederholt eingehend geschilderten Befunde. Auch in Serienschnitten finden sich nirgends Reste von Schilddrüsen Gewebe. Als indifferenten Entodermrest jener Bucht, aus der die laterale Schilddrüsenanlage hervorzugehen pflegt (Erdheim), ist wohl die bereits erwähnte, mit flachem Epithel ausgekleidete Cyste an der rechten Seite des Kehlkopfes aufzufassen. Epithelkörperchen sind drei vorhanden, welche ihrer Größe und ihrem

histologischen Bau nach keine Besonderheiten aufweisen. Der in den Erdheimischen Fällen konstant angetroffene und von ihm genau beschriebene Zungengrundtumor wurde auch im vorliegenden Falle beobachtet. In ihm finden sich als Derivate des Ductus thyreoglossus die drei charakteristischen Gewebsanteile: mit Plattenepithel (bzw. Flimmerepithel) ausgekleidete Cysten, die sogenannten „kavernösen Räume“ und — in sehr spärlicher Anzahl — typische, mit Kolloid gefüllte, kleinste Schilddrüsenfollikel.

Die Thymusdrüse fällt, wie schon erwähnt, durch ihre Kleinheit und Derbheit auf. Dem entsprechen im mikroskopischen Bilde sehr kleine, von Bindegewebszügen vielfach zerklüftete Läppchen und eine erhebliche Verbreiterung des interlobulären Bindegewebes. Ein Unterschied zwischen Mark- und Rindensubstanz ist nicht erkennbar; Hassalsche Körperchen finden sich nur spärlich und sehr kümmerlich entwickelt. Die Läppchen setzen sich in der Hauptsache aus kleinen, durchaus Lymphocyten gleichenden Rundzellen und etwas größeren Zellen mit hellen blasigen Kernen zusammen. Ganz vereinzelt stößt man auf vielkernige Riesenzellen mit wandständig angeordneten Kernen.

Um die Drüsen mit innerer Sekretion gleich im Zusammenhange zu besprechen, möchte ich nur kurz erwähnen, daß an der Hypophyse, Epiphyse und den Nebennieren keine bemerkenswerten Befunde erhoben werden konnten. Am Pankreas fallen die zahlreichen und großen, vom übrigen Drüsengewebe sich scharf absetzenden Langerhansschen Inseln auf. Die Ovarien sind von etwa Bohnengröße und zeigen eine ganze Anzahl gut entwickelter Follikel.

In den Lungen finden sich nichtspezifische bronchopneumonische Herde. Leber und Milz zeichnen sich durch sehr starke Hyperämie aus; in den Lymphfollikeln der letzteren sind deutliche Keimzentren erkennbar. An verschiedenen untersuchten Hautstellen konnte eine myxomatöse Umwandlung des Unterhautzellgewebes nicht festgestellt werden, was ja auch der makroskopische Befund bereits vermuten ließ. Nur im vorderen Abschnitt der Zunge zeigten die tieferen Schichten der Submucosa bei Anwendung von Kresylechtviolett R eine matte, diffuse Rotfärbung, die auf Anwesenheit schleimiger Substanzen schließen läßt. Körpergegenden, wo die Haut ein gedunsenes Aussehen zeigte, wie Gesicht und Hände, waren aus äußeren Gründen leider der mikroskopischen Untersuchung nicht zugänglich.

Sehr bemerkenswerte Veränderungen zeigt nun die quergestreifte Muskulatur, und zwar in ihrer gesamten Ausdehnung. Es wurden untersucht: Zunge, Oesophagus, Intercostalmuskulatur, Zwerchfell, Bauchdecken-, Oberschenkel- und Oberarmmuskulatur.

Am schwersten betroffen ist anscheinend die Zunge; hier wieder besonders der vordere und mittlere Abschnitt. Ich will daher mit den hier erhobenen Be-

funden beginnen. In den vielfach einander durchflechtenden Muskelzügen bemerkt man zunächst solche, die anscheinend keine oder nur geringe Alterationen zeigen. Sie bestehen vor allem darin, daß die einzelnen Fasern verschiedene Stärke und Färbbarkeit besitzen. In mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten finden sich einmal dicke, stark mit letzterem Farbstoff sich tingierende Fasern mit gut erkennbarer Quer- und Längsstreifung; daneben sieht man jedoch auffallend blaß gefärbte, teils schmale, teils aber verbreiterte, wie zerzupft aussehende Fasern, die vielfach eine variköse Wulstung und Schlängelung aufweisen. Stellenweise scheint der Sarkolemm Schlauch geplatzt zu sein; es kommt zu herniösen Ausstülpungen des Sarkoplasmas und Verdrängung der Nachbarfasern. Die Querstreifung ist nur mangelhaft erhalten. In ihrer Umgebung sind die Sarkolemmkerne sichtlich vermehrt, zu losen Haufen oder reihenartigen Zeilen angeordnet. An einigen Stellen bemerkt man nun, wie die Auflockerung der Fasern immer mehr zunimmt, die Konturen immer undeutlicher werden; blaßrosa gefärbte, nur schattenhaft angedeutete Schollen scheinen den letzten Rest der zugrunde gegangenen contractilen Substanz darzustellen. In den feinst abgestuften Nuancierungen vollzieht sich nun allmählich ein eigenartiger Farbumschlag an diesen Schollen vom zartesten Rosa zu einem eben angedeuteten blassen Blau. Schollen in beiderlei Farbtönen liegen mitunter in wirrem Durcheinander beisammen. Das Verhalten der Sarkolemmkerne an solchen Stellen ist dadurch charakterisiert, daß sie ihre regelmäßige längliche Form verloren haben, mehr rundlich oder polymorph geworden sind; ihre Zahl hat beträchtlich zugenommen. Gleichzeitig findet jedoch ein Untergang von Kernen statt. Chromatingerüst und Kernkörperchen sind nicht mehr deutlich zu erkennen; manche Kerne sind geschrumpft, pyknotisch; andere wiederum sind auffallend blaß, ihre Konturen sind kaum noch angedeutet. Sie liegen inmitten der blaßblauen Schollen, und man möchte fast den Eindruck gewinnen, als ob ihr Chromatin gewissermaßen „ausgelaufen“ sei und so die Sarkoplasma Reste gefärbt habe. Neben Muskelzügen, die die eben geschilderten Veränderungen an nur vereinzelten Fasern zeigen, finden sich nun andere, an denen mehr oder weniger fast sämtliche Fasern betroffen sind, und zwar zum Teil in einem weit höheren Grade als bisher beschrieben. Meist ist jedoch die einzelne Faser nicht in ihrer ganzen Länge und Breite krankhaft verändert. Mitunter liegen die eigentümlich scholligen oder mehr homogenen, diffus blau gefärbten Massen nur in den Randpartien, während die axial gelegenen Fibrillenbündel gut erhalten sind. Seltener ist es umgekehrt, daß das Zentrum schollig umgewandelt ist, während gleichsam wie ein Mantel normale Muskelsubstanz den degenerierten Kern umgibt, was namentlich an Querschnittsbildern deutlich hervortritt. Aber auch alle möglichen Übergänge kommen vor, etwa daß z. B. auf dem Querschnitt die eine Hälfte der Faser intensiv blau, die andere rot gefärbt erscheint oder daß sich ein blauer Keil in die fibrilläre Substanz vom Rande aus hineinschiebt oder endlich aber regellos blaue Schollen in ihr verteilt liegen. Stellenweise begegnet man geradezu grotesk erscheinenden Bildern: In länglichen, die Breite einer Faser oft ums Doppelte bis Dreifache überschreitenden Haufen liegen intensiv blau gefärbte Schollen dichtgedrängt zu fünfzig und mehr an Zahl beisammen. Sie als einzelne Kernindividuen anzusprechen oder als unmittelbar aus solchen hervorgegangen zu betrachten, halte ich nicht für angängig. Sie sind vollkommen strukturlos und übertreffen mitunter an Größe die Sarkolemmkerne um ein Vielfaches; jedoch ist ihre Größe und Gestalt außerordentlich verschieden, desgleichen die Intensität der Färbung (Abb. 1).

Im Prinzip die gleichen Veränderungen finden sich nun in allen untersuchten Muskelstücken, wenn auch nicht in dem hohen Grade wie in der Zunge. Nirgends wird die schollige Degeneration vermißt. Die außerordentlich wechselnde Breite der Fasern, die variköse Schlängelung und die oft wie mit dem Lineal gezogenen

sehr langen Kernzeilen präsentieren sich besonders schön an den langen Bündeln der Oberschenkelmuskulatur. Überall prägt sich das schon makroskopisch auffallende Ödem in den weiten Abständen zwischen den Fasern und dem lockeren Gefüge des Perimysiums aus.

Um die Natur der eigentümlichen Muskelveränderungen zu ergründen, wurden nun die verschiedensten Färbungen in Anwendung gebracht, wobei ich vor allem von der bereits von Marchand ausgesprochenen Vermutung ausging, daß es sich um eine schleimige Degeneration handeln könnte. Diese Annahme hat sich jedoch nicht be-

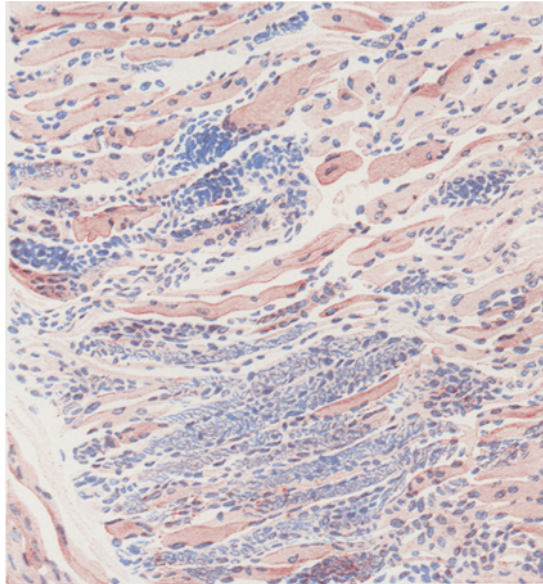


Abb. 1. Muskulatur der Zunge. Schollige Umwandlung der Muskelsubstanz bei kongenitalem Myxödem. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung: Zeiss Apochromat 8 mm. Compensationsokular 6.

stätigt. Alle Methoden der Schleimfärbung (Mucikarmin, Thionin, polychromes Methylenblau, Safranin) ließen die typische Reaktion vermissen. Auch die sehr schöne Metachromasie ergebende Färbung mit Kresylechtviolett R nach Merkel, die an Präparaten der Zunge das Sekret der Schleimdrüsen intensiv rot färbte, ergab an den Muskeln des gleichen Schnittes ein negatives Resultat. Da der erwähnte Farbstoff zugleich in hervorragend distinkter Weise die Kerne zur Darstellung bringt, konnten an mit ihm gefärbten Schnitten die Vermehrung der Sarkolemmkerne, ihre außerordentlich wechselnde Gestalt und Färbbarkeit besonders gut studiert werden. Die eigentümlichen, teils blaß, teils intensiv blau gefärbten Schollen und Klumpen jedoch, die bei Hämatoxylinfärbung so sehr ins Auge fielen, waren hier nur schatten-

haft in blaßbläulichem Farbton angedeutet. Bemerken möchte ich noch, daß mir bei der Färbung mit Kresylechtviolett und polychromem Methylenblau sowohl unter den Zellen innerhalb der Muskelbündel wie auch sonst im Gewebe überall verteilt verhältnismäßig zahlreiche Zellen aufgefallen sind, die leuchtend rote bzw. violette Granula in dem ziemlich großen, meist langgezogenen Protoplasmaleib erkennen ließen; (mitunter schienen die Granula außerhalb der Zellen zu liegen). Ich möchte sie als Gewebsmastzellen deuten. Von anderen Kernfärbemitteln wurden angewandt: Lithioncarmin, Safranin, Methylenblau; mit keinem jedoch konnten die eigenartigen Schollen auch nur annähernd mit der Deutlichkeit zur Anschauung gebracht werden, wie es mit Hämatoxylin möglich war. Sie blieben ungefärbt oder nahmen nur in Spuren die betreffende Farbe an. Auch in nach van Gieson behandelten Schnitten, die mit Weigertschem Eisenhämatoxylin vorgefärbt waren, zeichnen sich die degenerierten Muskelpartien durch mangelhafte Färbung aus; sie präsentieren sich in einem sehr blassen graugelblichen Farbton, während die normalen Faserabschnitte die gewöhnliche intensiv gelblich-bräunliche Farbe zeigen. Mit einer Färbemethode jedoch gelang es noch, in scheinbar elektiver Weise die Schollen zur Darstellung zu bringen, wenn auch mit wechselnd sicherem Erfolge; es ist dies die Weigertsche Fibrinfärbung mit Carbolgentianaviolett nach Art der Gramschen Färbung und Differenzierung in Anilinöl-Xylol-Gemisch. Sie bietet zugleich den Vorteil, daß die Fibrillenstruktur und Querstreifung der Muskelfasern sehr schön hervortritt. Weit deutlicher noch als mit der Hämatoxylinfärbung zeigt sich jetzt, daß die scholligen Massen nicht homogen sind, sondern eine fädig-wabige Struktur besitzen, deren Gefüge von wechselnder Dichtigkeit ist. Mit der gleichen Deutlichkeit kommt das Chromatingerüst der Zellkerne zur Geltung. Auffallend ist, daß selbst in hochgradig veränderten Fasern die übriggebliebenen Fibrillen meist gut erhaltene Querstreifung aufweisen.

Bei der hochgradigen Degeneration der Muskulatur und in Anbetracht der Tatsache, daß Askanazy bei seinen Basedowfällen sehr ausgedehnte Verfettung fand, lag die Vermutung nahe, daß auch im vorliegenden Falle fettige Entartung stattgefunden hätte. Diese Annahme hat sich jedoch nicht bestätigt. Mit Sudan gefärbte Präparate lassen in nur wenigen Fasern, und hier streckenweise begrenzt, staubförmige Fetteinlagerungen erkennen. Mitunter sind es auffallend dicke, wie gequollen aussehende Fasern, die so verändert sind, jedenfalls aber stets solche, die die eigentümlich schollige Degeneration nicht aufweisen. Stärkere Verfettung sieht man vereinzelt an sehr schmalen, fast ganz dem Untergang verfallenen Faserresten. Die verschiedenen Muskeln sind ungleich betroffen. Während die Zunge z. B., die im übrigen sehr hochgradige Muskeldegeneration aufweist, so gut wie frei von Verfettung ist, sind

Zwerchfell und Interkostalmuskulatur relativ stark befallen, was vielleicht damit zusammenhängt, daß letztere durch die Atmung ständig beansprucht worden sind. Die übrigen Muskeln hingegen, insbesondere die der Extremitäten, sind bei dem meist regungslos daliegenden Kinde wohl nur wenig in Tätigkeit getreten.

Bei der Durchmusterung der verschiedenen untersuchten Muskelstücke wurde auch den in ihnen enthaltenen peripheren Nerven und den neuromuskulären Bündeln besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Beide zeigten sich, zum Teil in hohem Grade, verändert. Da bei der Sektion auf Gewinnung von Nervenmaterial nicht besonders geachtet wurde, konnte das Verhalten der größeren Nervenstämmе leider nicht näher studiert werden. Bei den in den Muskelstückchen zufällig im Längs- oder Querschnitt getroffenen Nerven fällt auf, daß der vom Perineurium eingeschlossene Raum stellenweise gleichsam wie zu weit und nicht, wie sonst, vollkommen von markhaltigen Nervenfasern und endoneuralem Bindegewebe ausgefüllt erscheint. Da wo der Längs-

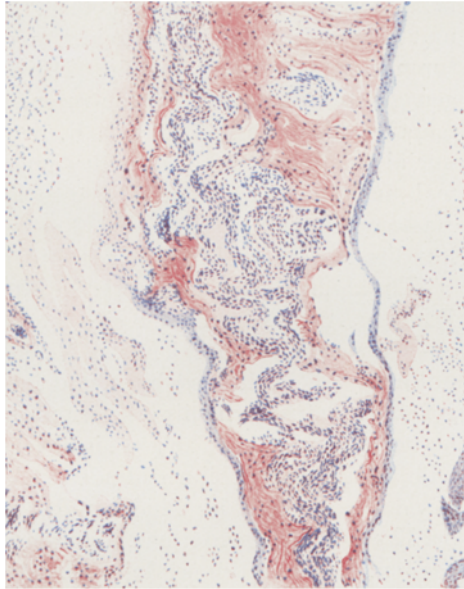


Abb. 2. Nervenast der Oberschenkelmuskulatur. Schleimsubstanz in der Nervenscheide. Kongenitales Myxödem. Schleimfärbung mit Kresylechtviolett nach Merkel. Vergrößerung: Zeiss Obj. A. A. Okular 2.

schnitt das Faserbündel mehr tangential getroffen hat, scheint es mitunter streckenweise unterbrochen zu sein, während die Nervenscheide kontinuierlich ihren Zusammenhang bewahrt und lediglich von mit Hämatoxylin sich sehr blaß färbenden fädigen Massen ausgefüllt ist, die ohne weiteres die Vermutung aufkommen lassen, daß es sich um Schleimsubstanz handelt. Diese Vermutung bestätigt sich auch bei Anwendung spezifischer Färbemittel. Färbung mit Kresylechtviolett R zeigt den mitunter stark erweiterten Raum innerhalb des Perineuriums mit leuchtend roten wolkigen Massen angefüllt, neben denen die Nervenfasern an Ausdehnung oft weit zurückstehen (Abb. 2). In anderen Bildern jedoch erscheint das Bündel nur von einem schmalen roten, unter der Scheide, gelegenen Streifen eingesäumt, oder es füllt den Raum vollkommen und die schleimigen



Massen fehlen, was allerdings nur an wenigen Nerven der Fall ist. Das Perineurium selbst scheint stellenweise etwas verdickt zu sein, während das endoneurale Bindegewebe, wie die van Gieson-Färbung deutlich erkennen läßt, keine Vermehrung erfahren hat. Die schleimigen Massen werden von nur spärlich vorhandenen zartesten Fäserchen in der verschiedensten Richtung durchzogen. Desgleichen ist die Zahl der Kerne eine sehr geringe. An Gefrierschnitten, die nach der von Spielmeyer angegebenen Methode der Markscheidenfärbung behandelt wurden, ist ein scholliger Markzerfall unverkennbar. Dicke und Färbbarkeit der Markscheiden wechseln außerordentlich; ihre Konturen sind sehr unregelmäßig. Der Rand erscheint vielfach wie angenagt; mitunter kommt es zu rosenkranzartigen Bildungen. Während manchmal die Markscheiden bzw. deren Reste ungefärbt bleiben oder nur als blaßblaue Schollen andeutungsweise zu erkennen sind, manchmal auch nur fadendünne Stränge bilden, ist an anderen Stelle ihre Masse erheblich vermehrt, so daß es zu meist unregelmäßig konturierten kugeligen oder länglich-kolbigen Auftreibungen kommt.

Ein ähnliches Verhalten wie die Nerven zeigen die neuromuskulären Bündel. Auch hier finden sich in dem von der Spindelscheide eingeschlossenen Raum reichliche Mengen von Schleim, die den Raum mitunter erheblich ausdehnen und ihn in nicht spezifisch auf Schleim gefärbten Präparaten teilweise leer erscheinen lassen. Nerven und Muskelfasern in den Spindeln zeigen die gleichen Veränderungen, die wir außerhalb derselben an ihnen finden. Aufblätterung der Lymphscheide sowie Vermehrung des Bindegewebes in den Spindeln, was Langhans bei Kretinen beobachtet hat, konnten in unserem Falle nicht festgestellt werden. Übereinstimmend jedoch ist der Befund von Mucinausscheidung. Langhans hat auch sehr eingehende Untersuchungen über Veränderungen an den peripheren Nerven bei Kachexia thyreopriva angestellt. Unter seinen Befunden spielen ein- und mehrkernige sogenannte „Blasenzellen“ eine besondere Rolle. Ich habe sie ebenso wie die von ihm beschriebenen eigentümlichen, aus degenerierten Bindegewebsfasern hervorgegangenen spindelförmigen Gebilde in der Nervenscheide nicht beobachten können. Langhans selbst erklärt übrigens seine Annahme, daß diese Gebilde spezifisch für Kachexia thyreopriva seien, in einer späteren Arbeit für irrtümlich.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß auch der Herzmuskel pathologische Veränderungen zeigt.

Auch hier sehen wir erhebliche Vermehrung der Kerne; Anordnung, Größe, Gestalt und Färbbarkeit wechseln in hohem Maße. Andeutungsweise kommt es auch hier zur Ausbildung von Kernzeilen; meist jedoch liegen die Kerne, die teilweise unverkennbare Zeichen des Zerfalls tragen, in losen Haufen beisammen und zwar vornehmlich an solchen Stellen, an denen auch der Muskel eigentümliche Veränderungen aufweist, die in gewisser Weise an die in der Skelettmuskulatur

beobachteten erinnern. Wir sehen ebenfalls, wie sich die contractile Substanz auflockert, vakuoläre Hohlräume und scholligen Zerfall zeigt. Die Begrenzung der Fasern wird unscharf; dort, wo benachbarte Fasern zerfallen, bilden sie mitunter ein scheinbar zusammenhängendes, schollig-wabiges, von zahlreichen Kernen durchsetztes Maschenwerk. An nur ganz wenigen Stellen jedoch kommt es bei Anwendung der Hämatoxylin-Eosin-Färbung zu jener eigentümlichen diffusen blaßbläulichen Tingierung der Zerfallsmasse, die am Skelettmuskel einen so auffallenden Befund darstellt. Manchmal lassen sich im Untergang begriffene Fasern auf längere Strecken isoliert verfolgen; sie sind stark verschmälert, sehr unregelmäßig konturiert, von Vakuolen und Kerntrümmern durchsetzt. Fibrillen sind in ihnen nicht mehr erkennbar. Weite Zwischenräume zwischen den einzelnen Fasern, sowie ein auffallend lockeres Gefüge des die Gefäße begleitenden Bindegewebes lassen auf das Vorhandensein von Ödem schließen. Schleimige Entartung konnte im Herzmuskel selbst nirgends nachgewiesen werden. Sehr bemerkenswert jedoch ist die reichliche Anwesenheit von Schleim in den Aortenklappen, sowie in der Wand der größeren arteriellen Gefäße. Schon makroskopisch fielen die Aortensegel durch ihre Dicke und ein eigenartig gequollenes Aussehen auf, während alle übrigen Herzklappen zart und unverändert erschienen. Mit Kresylechtviolett gefärbte Präparate zeigen deutlich, daß insbesondere die zentral gelegenen Teile der Aortenklappen einer hochgradigen schleimigen Degeneration verfallen sind. Leuchtend rot gefärbtes Gewebe von dichter faseriger Struktur bildet das Klappeninnere; nach der Oberfläche zu lockert es sich mehr und mehr, und der Klappenrand selbst auf der dem Herzzinnern zugewandten Seite ist fast frei von schleimigen Veränderungen. Bei Elastinfärbung fällt auf, wie die an der Unterseite der Klappenbasis oberflächlich gelegenen, anfangs dichten elastischen Faserzüge sich nach dem freien Rande zu immer mehr aufsplintern; auch das Klappeninnere ist von nur eben angedeuteten feinsten Fasern durchzogen. Am oberen Rande der infolge der myxödematösen Schwellung sehr breiten Klappenbasis beginnt mit scharfer Grenze das dichte elastische Fasergefüge der Aortenwand, das jedoch ebenfalls von reichlich vorhandenen Schleimmassen durchtränkt ist. Nur ein schmaler, unter der Intima gelegener Gewebstreifen ist hiervon nicht betroffen, desgleichen nicht das adventitielle Bindegewebe, das lediglich starke ödematöse Auflockerung erkennen läßt. Das gleiche Verhalten wie die Aorta zeigen die Pulmonalarterie und die Carotiden. Die Gefäßwand der kleineren Arterien jedoch und der Venen erwies sich als frei von mucinösen Einlagerungen; hingegen fand sich überall Ödem der Adventitia, was bei der allgemeinen ödematösen Durchtränkung des gesamten Bindegewebes und der Muskulatur schließlich nicht zu verwundern ist.

Sind nun die geschilderten Muskelveränderungen spezifisch für Myxödem und wie haben wir uns dieselben zu erklären? Auffallend ist, daß, abgesehen von der Mitteilung Marchands sich in der ganzen Literatur keine Angaben finden, die sich mit meinen Befunden decken. Allerdings scheint man überhaupt bisher der Histopathologie des Muskels bei Myxödemkranken wenig Beachtung geschenkt zu haben. Weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht sind daher entschieden sehr wünschenswert. Ich selbst hatte Gelegenheit, unter dem mir zur Verfügung stehenden Material des Instituts noch drei weitere Fälle zu untersuchen. Es handelt sich dabei jedesmal um erworbenes Myxödem bei älteren Individuen, die klinisch die charakteristischen Kennzeichen dieses Krankheitszustandes boten. Die Schilddrüse fand sich stark verkleinert, in

derbes Bindegewebe umgewandelt. Funktionierendes Drüsengewebe konnte nur im ersten Falle in spärlichen Resten nachgewiesen werden; im zweiten waren die Follikel gänzlich verödet; im dritten war die Schilddrüse der histologischen Untersuchung nicht mehr zugänglich. In den Protokollen wird stets die Blässe der Muskulatur hervorgehoben. Mikroskopisch läßt sie Veränderungen erkennen, die im Prinzip vollkommen denen gleichen, die bei dem Kind mit Athyreosis congenita gefunden wurden, nur daß sie an Ausdehnung weit hinter letzteren zurückstehen. Die Zunge, die leider nur in Fall 1 aufgehoben war, ist wiederum anscheinend am meisten betroffen; jedoch gehört auch hier schon einige Aufmerksamkeit dazu, um die ganz vereinzelt vorkommenden kurzen Faserstrecken, die jene eigentümliche schollige Umwandlung zeigen, nicht zu übersehen. Noch seltener finden sich die Veränderungen in der übrigen Skelettmuskulatur, soweit dieselbe an den wenigen aufbewahrten Stücken untersucht werden konnte. Kernwucherungen, Auftreten von Vakuolen und Abscheidung brauner Pigmentkörnchen in den Fasern war namentlich in Fall 3 deutlich wahrzunehmen. Das nur in Fall 2 untersuchte Herz (es lag hochgradige Arteriosklerose und Schrumpfnieren vor) zeigte neben starker Hypertrophie im wesentlichen nur eine ausgesprochene braune Atrophie. An den Muskelnerven fanden sich keine Veränderungen.

Als Vergleichsmaterial sind Muskeldegenerationen verschiedener Ätiologie von mir untersucht worden, und zwar in Fällen von abgeheilter Poliomyelitis anterior, entzündlichem Bauchdeckentumor, Rippen-Tuberkulose, schwerer, 50 Jahre lang bestehender Osteomyelitis, Diabetes. Stets fanden sich „atrophische Kernwucherungen“, außerdem in den einzelnen Fällen: bindegewebige Entartung (Poliomyelitis), wachstartige Degeneration (Tuberkulose), hochgradige Verfettung (Osteomyelitis); in der Muskulatur des Diabetikers kamen jene merkwürdigen, durch Verschmelzung von Kernen entstandenen „Kernplatten“ zur Beobachtung, wie sie Kottmann in Fällen von hochgradiger Kachexie beschrieben hat. Niemals fand sich die anscheinend nur bei Ausfall oder Störung der Schilddrüsenfunktion vorkommende schollige Umwandlung der contractilen Substanz unter Annahme von Kernfärbung. Ähnliche Bilder, wie ich sie bei Myxödem sah, beschreibt, wie schon erwähnt, Askanazy bei Morbus Basedowii. Neben sehr ausgedehnter Verfettung finden sich auch hier Kernvermehrung und Untergang der Fasern, indem ihr Inhalt homogen wird oder auch schollig zerfällt und sich blaßblau mit Hämatoxylin färbt. Die Fasern sind von wechselnder Breite, varikös geschlängelt, enthalten Vakuolen und in der Peripherie blaßblaue Körnchen. In den sehr dichten Kernhaufen liegen nicht selten 20—50 Kernindividuen zusammengedrängt beieinander; sie degenerieren mitunter zu großen Klumpen und schieben sich tief ins Faserinnere vor. Daneben kommen

auch gebogene Kernplatten und flache Bänder vor, die sich dachrinnenartig um die Fasern herumlegen. Das periphere und zentrale Nervensystem fand A. unverändert. Seiner Ansicht nach kann nur die Blutbahn die Noxe übermitteln, die zum Untergang der Muskeln führt. Es handelt sich um eine „Intoxikation“, hervorgerufen durch eine Erkrankung der Schilddrüse. So möchte auch ich den Krankheitsvorgang beim Myxödem auffassen, nur daß hier, wo der Ausfall der Schilddrüsenfunktion ein mehr oder weniger vollkommener ist und somit auch die „Entgiftung“ gewisser vom Darm herstammender Toxine (Blum) in Wegfall kommt, die „Giftwirkung“ unter Umständen eine weit größere sein kann, wie der Fall von Athyreosis congenita beweist. Dasselbe schädigende Agens, das die schleimige Degeneration des Bindegewebes in der Cutis, in den Gefäßen und Nervenscheiden verursacht, führt auch eine Degeneration der quergestreiften Muskulatur herbei. Unter lebhafter Wucherung der Sarkolemmkerne zerfällt die contractile Substanz, wobei die Querstreifung der Fibrillen verlorengeht und diese selbst sich mit dem Sarkoplasma zusammen in eine schollige Masse umwandeln. Im weiteren Verlaufe des Prozesses kommt es dann zu einer Auflösung der Kerne, deren Chromatin die Zerfallsmasse des Muskels zunächst ganz diffus durchdringt. Im Endstadium kommt es anscheinend wieder zu einer Verdichtung der Chromatinsubstanz, indem die Zerfallsmasse des Muskels an Volumen abnimmt, sich fest zusammenballt und durch fortgesetzte Abschnürung endlich jene eigentümlichen intensiv gefärbten Haufen kleinster Schollen und Klumpen bildet. Die Intensität der Färbung läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß durch ständige Wucherung der Kerne und wiederum Zerfall derselben reichliche Mengen von Chromatin frei werden. Daß letzteres jedoch chemisch nicht unverändert bleibt, dafür spricht das ungleiche Verhalten gegenüber kernfärbenden Mitteln; die größte Affinität besteht offenbar zum Hämatoxylin. Daß gerade die Muskelsubstanz einer Durchtränkung mit Chromatin zugänglich ist, erhellt aus zwei Angaben in der Literatur. Mouchet sah in einem Falle von allgemeiner Neurofibromatose, wie nach vorangegangener Vermehrung der Sarkolemmkerne eine Schrumpfung derselben eintrat und ihr Chromatin in das Sarkoplasma hinein diffundierte. Ferner beschreiben Ricker und Ellenbeck das Auftreten von mit Methylenblau sich tingierenden Höfen um die gewucherten Kerne der Muskeln, die nach Durchschneidung ihrer Nerven der Atrophie anheimfielen. Die Autoren vermuten, daß aus den ödematösen Kernen Chromatinstoffe abgegeben werden.

#### Nachtrag bei der Korrektur.

Vor kurzer Zeit hatte Verfasser Gelegenheit, einen Fall von akut aufgetretenem Myxödem auf Veränderungen der Muskulatur hin zu

untersuchen. Es handelte sich um eine 61jährige Frau, die an einem rapid wachsenden Sarkom der Schilddrüse innerhalb weniger Wochen zugrunde gegangen war. An Stelle der Schilddrüse fand sich ein reichlich faustgroßer Tumor, der infiltrierend in die Nachbarschaft eingewuchert war und eine Kompression der Halsvenen herbeigeführt hatte. Infolge der hierdurch bedingten, mit Ödem des Gesichts verbundenen enormen Stauung war das Krankheitsbild des Myxödems klinisch verwischt worden. Da sich bei genauer mikroskopischer Untersuchung jedoch keine Spur erhaltenen Schilddrüsengewebes mehr fand, waren myxödematöse Veränderungen eigentlich mit Sicherheit zu erwarten, vorausgesetzt daß sie bei der Kürze der Zeit (höchstens 3—4 Wochen) überhaupt zur Ausbildung gelangen konnten. In der Tat fanden sich auch, wenngleich nur in sehr spärlicher Weise, an einigen Muskelfasern des Zwerchfells Veränderungen, die ich nach meinen obigen Ausführungen als spezifisch für Myxödem ansehen möchte. Sie bestehen darin, daß vereinzelte Fasern im H.-E.-Präparat von einem blaßbläulichen Streifen eingesäumt sind, in dem kaum erkennbare, sehr blasse Sarkolemmkerne liegen.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Askanazy, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Dtsch. Archiv f. klin. Med. **61**. 1898. — <sup>2)</sup> Bircher, E., Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse usw. **15**, 1. 1911. — <sup>3)</sup> Cordua, Über die Umwandlung des Morbus Basedowii in Myxödem durch die Röntgenbehandlung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **32**, H. 2, S. 283. — <sup>4)</sup> Dieterle, Die Athyreosis, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen, sowie der differentialdiagnostisch vornehmlich in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums. Virchows Archiv **184**. 1906. — <sup>5)</sup> Dolega, Ein Fall von Kretinismus beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **9**. 1891. — <sup>6)</sup> Dürk, Untersuchungen über die pathologische Anatomie der Beri-Beri. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **8**. Suppl.-Bd. 1908. — <sup>7)</sup> Erdheim, 1. Über Schilddrüsenaplasie. 2. Geschwülste des Ductus thyreoglossus. 3. Über einige menschliche Kiemenderivate. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **35**. 1904. — <sup>8)</sup> Fujinami, Über die histologische Veränderung des Muskelgewebes bei der Lepra und einer besonderen Wucherung und Hyperchromatose der Muskelkerne. Virchows Archiv **161**. 1900. — <sup>9)</sup> Kopp, Veränderungen im Nervensystem, besonders in den peripherischen Nerven des Hundes nach Exstirpation der Schilddrüse. Virchows Archiv **128**. 1892. — <sup>10)</sup> Kottmann, Über Kernveränderungen bei Muskelatrophie. Virchows Archiv **160**. 1900. — <sup>11)</sup> Langhans, Über Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Kachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie bei Kretinismus. Virchows Archiv **128**. 1892. — <sup>12)</sup> Langhans, Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virchows Archiv **149**. 1897. — <sup>13)</sup> Marchand, Med. Ges. zu Leipzig. Sitzung v. 15. V. 1906. Refer. i. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29. — <sup>14)</sup> Maresch, Kongenitaler Defekt der Schilddrüse mit vorhandenen Epithel-

körperchen. Zeitschr. f. Heilkunde **19**. 1898. — <sup>15)</sup> Mouchet, Ein Fall von Diffusion des Chromatins in das Sarkoplasma. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **45**. 1909. — <sup>16)</sup> Pineles, Über Thyreoaplasie (kongenitales Myxödem) und infantiles Myxödem. Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 43. — <sup>17)</sup> Ricker u. Ellenbeck, Beiträge zur Kenntnis der Veränderung des Muskels nach der Durchschneidung seines Nerven. Virchows Archiv **158**. 1899. — <sup>18)</sup> Rößle, Über Myxödem bei totaler Thyreoaplasie. Sitzung der Med. Gesellschaft zu Jena vom 4. II. 1920. Ref. d. Korrespondenzblätter d. allg. ärztl. Vereins von Thüringen 1920. Nr. 1/2.

---