

(Aus dem Pathologischen Institut der deutschen Universität in Prag
[Vorstand: Prof. A. Ghon].)

Über Beziehungen zwischen Gehirn, Schilddrüse und Körperwachstum.

Von

Erik Johannes Kraus und Hedwig Holzer.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Dez. 1923.)

In den Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Bd. 67, beschreibt *Sternberg* einen Fall von Zwergwuchs, in dem die Entwicklungshemmung nach seiner Ansicht thyreogenen Ursprungs war und den er als dritte Form von echtem, proportioniertem Zwergwuchs den beiden anderen Formen der Nanosomie, der Nanosomia pituitaria und der von ihm angenommenen Nanosomia hypoplastica, anreihen möchte. In dem genannten Falle handelt es sich um einen 20jährigen männlichen Zwerg von 126 cm Körperlänge mit proportionierten Körperformen und größtenteils, wenn auch nicht vollständig, offenen Epiphysenfugen und hochgradigem Intelligenzdefekt, so daß ihn *Sternberg* geradezu als Kretin bezeichnet. Die sekundären Geschlechtsmerkmale waren unterentwickelt, das Genitale sehr klein. Bei der Sektion fanden sich, entsprechend der geringen Körpergröße, kleine innere Organe. Die endokrinen Drüsen waren entsprechend klein; die histologische Untersuchung der Hypophyse ergab vollkommen normale Verhältnisse. Der eine Lappen der Thyreoidea erinnerte in seinem histologischen Bilde an die Schilddrüse von Neugeborenen mit leeren, von schönem, hohem Zylinderepithel ausgekleideten Follikeln, der andere Lappen enthielt nur wenige solche Follikel, die meisten waren mit kubischen Epithelzellen ausgefüllt. Die Hoden zeigten starke Atrophie nebst Zeichen von Unterentwicklung. Vom eigentlichen kretinistischen Zwergwuchs unterscheidet sich die auf Hypothyreose beruhende Nanosomie nach *Sternbergs* Ansicht dadurch, daß ersterer unproportioniert, letzterer proportioniert ist.

Die Auffassung des kurz skizzierten Falles als Nanosomia thyreogenes oder hypothyreotica stößt unserer Ansicht nach auf einige Schwierigkeiten. Vor allem können für die genannte Zwergwuchsform die „größtenteils, wenn auch nicht vollständig offenen Epiphysenfugen“

des 20jährigen (!) Individuums nicht als charakteristisch angeführt werden. Bekanntlich verknöchern die Epiphysenfugen einer ganzen Reihe von Knochen erst um das 20. oder erst nach dem 20. Lebensjahr, so die distale Epiphysenfuge des Femur zwischen dem 19. und 20. Lebensjahr, die Clavicula zwischen dem 20. und 22. Jahr, die Scapula zwischen dem 21.—22. Jahr, die proximale Epiphysenfuge des Humerus mit 22 Jahren und noch später, die distale Epiphysenfuge des Radius und der Ulna zwischen dem 20. und 21. Jahr, die Knorpelfugen des Hüftbeines zwischen dem 16. und 24. Jahr usw. — Es handelt sich demnach in dem Fall von *Sternberg* um einen Skelettbefund, der in Anbetracht des jugendlichen Alters des Individuums kaum als pathologisch bzw. für eine bestimmte Zwergwuchsform als pathognomonisch bezeichnet werden kann. Gegen die rein thyreogene Natur der Nanosomie in *Sternbergs* Falle sprechen ferner die proportionierten Dimensionen des Skelettes. Der dritte Einwand, den man gegen die Auffassung *Sternbergs* erheben könnte, ist der, daß das anatomisch-histologische Bild der Schilddrüse durchaus nicht auf eine so hochgradige Minderleistung des Organs schließen läßt als notwendig wäre, um einen hypothyreotischen Zwergwuchs zu erzeugen. Man vergleiche mit dem Schilddrüsenbefund in *Sternbergs* Falle den hochgradigen Ausfall von spezifischem Schilddrüsenparenchym, wie er bei dem mit Zwergwuchs einhergehenden angeborenen und kindlichen Myxödem vorkommt. In *Sternbergs* Fall maßen die beiden Schilddrüsenlappen je 5 cm, das Interstitium war, wie aus Beschreibung und Abbildung hervorgeht, zart, die Bläschen erschienen in dem einen Lappen leer, mit hohem zylindrischem Epithel, in dem anderen Lappen fanden sich solche Bläschen nur in sehr geringer Zahl, während die anderen mit desquamierten Zellen ausgefüllt waren.

Aus einem derartigen Schilddrüsenbefund, der — wie übrigens aus Abb. 17 und namentlich Abb. 18 auf Tafel XVI deutlich hervorgeht — fast dem einer Basedowstruma gleicht, kann wohl kaum mit Sicherheit eine Minderleistung der Thyreoidea abgeleitet werden. Andererseits wird von *Sternberg* bei dem Versuche, die Pathogenese des Falles aufzuklären, die hochgradige Hypoplasie des Gehirnes, das nur 770 g wog, vollständig vernachlässigt, ein Befund, der zusammen mit dem schweren Intelligenzdefekt zweifellos die Diagnose einer mikrocephalen Idiotie gestattet, bei der ja Wachstumshemmung des Skelettsystems nicht selten beobachtet wird und bei der, wie wir später noch hören werden, auch Schilddrüsenveränderungen vorkommen können.

Auf Grund all dieser Erwägungen möchten wir den Fall von *Sternberg* nicht so ohne weiteres als einen hypothyreotischen Zwergwuchs auffassen, sondern eher in der hochgradigen Hypoplasie des Gehirnes die Hauptursache für die Wachstumsstörung erblicken. — Daß

Idiotie mit Zwergwuchs einhergehen kann, ist nicht unbekannt, wenn gleich diese Tatsache in den Lehrbüchern im allgemeinen wenig gewürdigt erscheint. In *Kaufmanns* Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, 1922, findet sich eine kurze Bemerkung, daß Anomalien des Zentralnervensystems (Mikrocephalie, Anencephalie, Hydrocephalie und Porencephalie) zwerghafte Zustände bedingen, die mit Idiotie verbunden sein können. — Fälle von Zwergwuchs bei mikrocephalen Idioten sind ferner in *Rössles* jüngst erschienenem Bericht über Wachstum und Alter in den Ergebnissen der allgemeinen Pathologie von *Lubarsch* und *Ostertag*, 20. Jahrg., 1923, angeführt. Auch *Falta* erwähnt das Vorkommen von Zwergwuchs bei Mikro- und Porencephalie.

Bemerkenswerterweise kommen nun bei Idioten nicht selten pathologische Veränderungen der Schilddrüse vor, so daß der Befund einer krankhaft veränderten Thyreoidea bei dem zwerghaften Idioten *Sternbergs* durchaus nicht vereinzelt dasteht. — Leider liegen keine umfangreicheren Untersuchungen über die Schilddrüse bei Idioten mit Zwergwuchs vor. Vor allem wissen wir nicht, wie häufig Schilddrüsenveränderungen bei zwerghaften Idioten überhaupt vorkommen, so daß es unserer Ansicht nach gewagt erscheint, die Wachstumsstörung, wie sie im Gefolge der Idiotie beobachtet wird, ohne weiteres auf eine Hypothyreose zurückzuführen, zumal die Idioten, die *Getzowa* untersucht hat, trotz schwerer Veränderungen der Thyreoidea keine Zwerge waren, das eine Individuum sogar als ziemlich groß bezeichnet wird. Wir können daher die bei Idioten vorkommenden Hemmungen des Skelettwachstums nicht immer als thyreogen ansehen, zumal es noch sehr fraglich erscheint, ob Schilddrüsenveränderungen ständig bei zwerghaften Idioten vorkommen. In dieser Beziehung erscheint uns der nachstehende Fall mitteilungswert, bei dem Idiotie, Zwergwuchs und eine hochgradige Veränderung der Thyreoidea miteinander vergesellschaftet waren.

Es handelt sich um die 40jährige Anna Nousa (Abb. 1 und 2) aus Bohumilic bei Prachatitz im Böhmerwald, die von der deutschen geburtshilflichen Klinik (Prof. *Wagner*) am 23. III. 1923 zur Sektion gelangte. Von klinischen Angaben sei erwähnt, daß Pat. von normalen Eltern abstammt und daß 6 Geschwister gleichfalls vollkommen normal sind. Sie war von Geburt angeblich blöd, stets auffallend klein, hatte in ihrer Jugend keine Krankheiten mitgemacht, Menses waren vorhanden. Pat. wurde von einem 19jährigen Burschen angeblich vergewaltigt und in der deutschen geburtshilflichen Klinik in Prag am 12. III. 1923 am Ende der Gravidität durch Sectio caesarea eines normalen Kindes entbunden. Körper 115 cm lang. Die Intelligenz entspricht der eines 2—3jährigen Kindes. Pat. war während der Gravidität vollkommen gefügig, während des Wochenbettes wird sie ungebärdig und widersetzt sich mit Kraft jeder Untersuchung. Bemerkenswert erscheint die peinliche Sauberkeit der Pat. 10 Tage nach der Sectio geht Pat. an Peritonitis zugrunde.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Hypoplasie des Stirnhirns mit Hydrops der Menigen über den Stirnlappen (Idiotie). Unproportionierter Zwerg-

wuchs. Allgemeine Osteoporose geringen Grades. — Kleine Struma nodosa. Status nach Kaiserschnitt (10 Tage vor dem Tode): Pseudomembranöse jauchige Endometritis. Diffuse fötid-eitrige Peritonitis. Lobulärpneumonie beider Unterlappen. Akutes Lungenödem. Weicher Milztumor. Fettige Degeneration der Leber und Nieren. Anasarca der unteren Körperhälfte.

Dem Sektionsprotokoll seien noch folgende Daten entnommen: Körper 115 cm lang, Haut weiß, weich, glatt. Fettpolster am Abdomen 2 cm, am Oberschenkel 2,5 cm, am Oberarm 1 cm dick. Nasenwurzel eingezogen, wie bei einem Kretin.

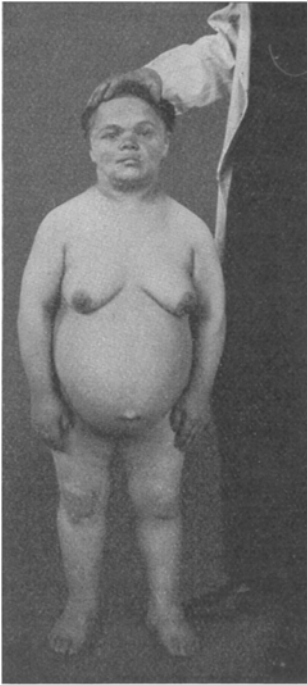


Abb. 1.



Abb. 2.

Mammae klein, spitz, mit eingezogenen Brustwarzen und großen pigmentierten Warzenhöfen. Haupthaar dunkel und reichlich. Achselhöhlen spärlich, Genitale etwas reichlicher behaart. Schädel nicht ganz symmetrisch, 7 mm dick, 55 cm im Umfang, 17,8 cm im Sagittal- und 15,2 im Frontaldurchmesser betragend. Gebiß sehr defekt. Länge der Humeri 21 cm, der Femora 28 cm, der Tibiae 22,5 cm, der Fibulae 23,5 cm. Die Füße 18,7 : 7,3 cm, die Hände 14 : 7,2 cm. Das Becken mißt im geraden Durchmesser im Beckeneingang (*Conjugata vera*) 9,4 cm, in der Beckenmitte 11,4 cm und im Beckenausgang 8 cm. Der quere Durchmesser beträgt: 11 cm, 8 cm, 8 cm entsprechend dem Eingang, der Mitte und dem Ausgang des Beckens. Der rechte (I) schräge Durchmesser beträgt 10,2 cm, der linke (II) 10 cm. Die Distantia spin. ant. sup. mißt 19,6 cm, die Distantia cristarum 21 cm, die Beckenhöhe 16,5 cm. Das Gehirn: 1150 g schwer, die beiden Stirnlappen

gegenüber dem übrigen Gehirn wesentlich verkleinert, mit verschmälerten und namentlich an der Basis weniger reichlichen Windungen; sonst ohne makroskopisch erkennbare Veränderungen. Herz so groß wie die Faust der Leiche. Leber: 1320 g. Milz: 70 g. Nieren (zusammen): 560 g.

Die *anatomisch-histologische* Untersuchung des endokrinen Systems ergab folgendes:

Hypophyse: 0,81 g schwer, 18 : 13 : 8 mm, etwas kahnförmig von oben nach unten ausgehöhlt und in den zentralen Teilen des Vorderlappens von auffallend schlaffer Beschaffenheit. Die histologische Untersuchung zeigt vorwiegend im Zentrum des Vorderlappens einen großen, sehr unregelmäßig geformten, auf Horizontal-

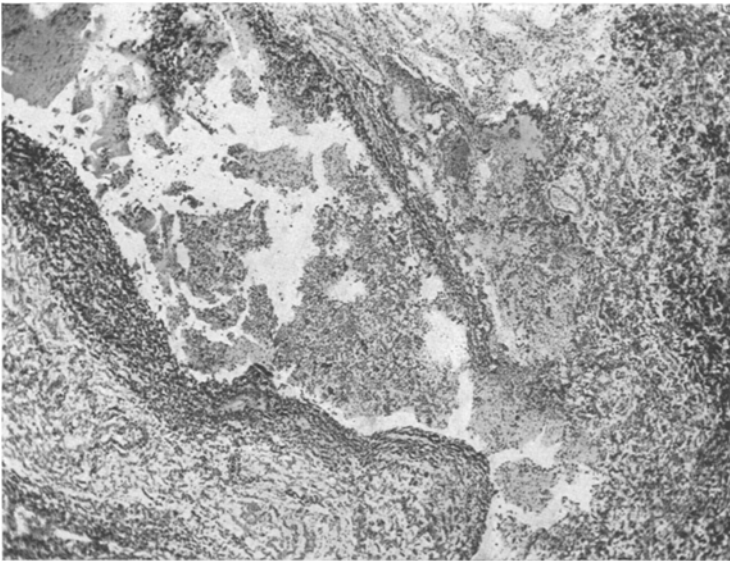


Abb. 3.

schnitten durch die Hypophyse landkartenförmig begrenzten Herd, der etwa ein Drittel des ganzen Vorderlappens einnimmt und in dessen Bereich das Parenchym fast vollständig in eine dünne, schwach färbbare, kolloidähnliche Flüssigkeit umgewandelt ist, in der verschieden reichliche Zellen und Zellreste, darunter viele Basophile, nachweisbar sind und die dem fuchsinophilen Kolloid im Sinne von *E. J. Kraus* entspricht. (Abb. 3.) Der Herd ist vielfach unscharf begrenzt, und zwar namentlich dort, wo die kolloide Einschmelzung des Parenchyms unter Eröffnung von Gefäßen weiterschreitet, auf welche Gefäßzerstörung die stellenweise reichlich nachweisbare Beimengung von Blut innerhalb der Kolloidmassen zurückzuführen ist. In der rechten Hälfte des Vorderlappens liegt eine etwa hanfkorngroße, scharf begrenzte Cyste mit dünnem fuchsinophilem Kolloid, augenscheinlich infolge einer analogen kolloiden Einschmelzung des Parenchyms entstanden. In der Marksubstanz finden sich multiple, schon makroskopisch sichtbare Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid, daneben findet sich ein kleiner Herd, innerhalb dessen das Parenchym in gerbsäurefest-kolloider Einschmelzung begriffen ist. Im vorderen Anteil der Mantelschicht liegt ein kleiner Bezirk mit mehrfachen

kleinen Follikeln mit gerbsäurefestem Kolloid. Dieses ist auch in einem beträchtlichen Teil der Basophilen enthalten. In dem erhaltenen Teil des Vorderlappens erscheinen die Eosinophilen sehr reichlich, die Basophilen entsprechend reichlich; beide ohne pathologische Veränderungen. An Stelle der Hauptzellen sieht man typische Schwangerschaftszellen, die jedoch weniger zahlreich erscheinen als in normalen Fällen am Ende der Gravidität. Im Hinterlappen sehr spärlich basophile Zellen und augenscheinlich kein Pigment.

Zirbeldrüse: 0,09 g schwer, stellenweise mit deutlicher Läppchenstruktur, zartem Stroma, da und dort mit Anhäufungen von Corpora arenacea. Die Pinealzellen zum großen Teil mit gekerbtem Zellkern, wenige mit einem homogenen Kerneinschluß.

Thyreidea: 16,15 g schwer, mit 5 bis kleinpflaumengroßen Adenomen, zum größten Teil mit stark regressiven Veränderungen. Nach Ausschälung der Adenome

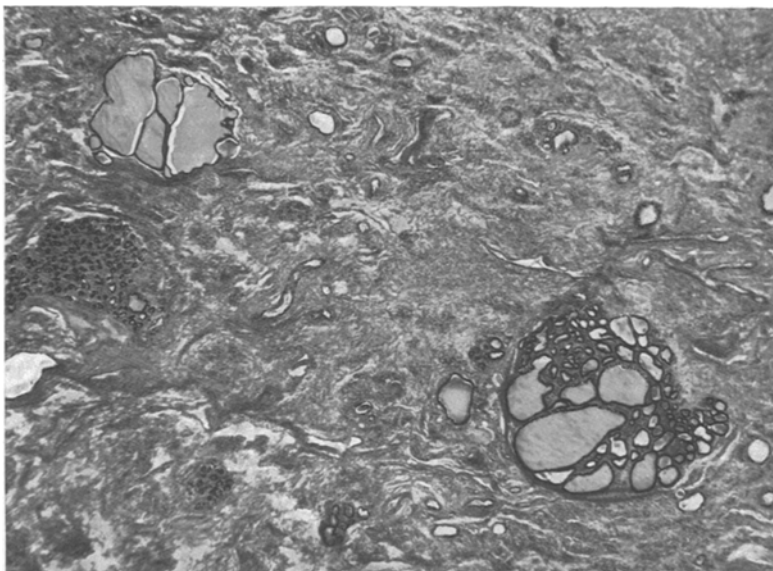


Abb. 4.

beträgt das Gewicht der Thyreidea 4,4 g! Die Adenome sind kolloidfrei oder sehr kolloidarm, mit ziemlich stark verfettetem Epithel und zum größten Teil stark hyalin degeneriert. Der erhaltene Schilddrüsenrest zeigt eine hochgradige Atrophie des Parenchyms und reichliche Bindegewebsvermehrung, wobei die Bindegewebsmassen das Parenchym quantitativ bei weitem übertreffen. (Abb. 4.) Neben unregelmäßig verstreuten, großen Bläschen und kleinen Gruppen solcher mit dickem gerbsäurefestem Kolloid und plattem Epithel finden sich verschieden große, den ursprünglichen Schilddrüsenläppchen augenscheinlich entsprechende Herde von Parenchym, die entweder aus kleinsten kolloidhaltigen oder kolloidfreien Bläschen oder aus soliden Epithelknospen zusammengesetzt sind. Das Zwischengewebe erscheint dazwischen verdickt und stellenweise von sehr zahlreichen, stark gefüllten Blutcapillaren durchsetzt. Die Zellen, namentlich der soliden Epithelknospen, zeigen oft beträchtliche Atypien, wobei sie verschieden groß und

voneinander zum Teil schwer abgrenzbar erscheinen und zugleich große, verschieden gestaltete, oft dunkle, undurchsichtige Kerne zeigen. Manche dieser Zellen besitzen ganz auffallend große und atypische Zellkerne, ebenso wie man oft geschrumpfte, dunkle, offenbar pyknotische Zellkerne antrifft. Im Sudanpräparat erweist sich das Epithel durchwegs als stark verfettet. Nur hie und da findet sich eine kleine Gruppe von möglicherweise regenerierten, kolloidhaltigen Schilddrüsenbläschen mit kaum verändertem kubischem Epithel und normalen Zellkernen. Neben gerbsäurefestem enthalten manche Bläschen auch fuchsino-philes Kolloid.

Die 4 *Epithelkörperchen* (zusammen) 0,17 g schwer, hyperämisch, mit typischem Läppchenbau, von wenigen Fettgewebszellen durchsetzt. Die Hauptzellen von schwankender Größe, mit lichtem oder farblosem Protoplasma. Oxyphile Zellen in sehr geringer Zahl, einzeln oder in kleinen unscharf begrenzten Komplexen. Ein Epithelkörperchen zeigt in der Kapsel bzw. im Parenchym unter der Kapsel einige bis grißkorngroße Cysten mit plattem einreihigem Epithel und kolloidähnlichem Inhalt.

Pankreas: 75,2 g schwer. Inseln durchschnittlich 78 pro 50 qmm, im Schwanz viel reichlicher als im Kopf und Mitte und von recht schwankender Größe. Pathologische Veränderungen nicht nachweisbar. Auch sonst erscheint das Pankreas ohne pathologische Besonderheiten.

Nebennieren (zusammen): 7,33 g schwer. Die Rinde stark, wenn auch nicht gleichmäßig verfettet; namentlich die medialen Teile der Zona fasciculata vielfach lipoidarm. Doppelbrechendes Lipoid sehr reichlich. Die anisotrop verfetteten Zellen oft stark vergrößert, mit farblosem, wabigem Zelleib und ohne erkennbaren Zellkern. Die Zona glomerulosa etwas atrophisch. Die Zona reticularis zart pigmentiert und hyperämisch. Marksubstanz nur stellenweise chromaffin. Die Zellen und Zellkerne recht pleomorph, ohne pathologische Veränderungen. Rinde und Mark im entsprechenden Mengenverhältnis.

Ovarien (zusammen): 7,58 g schwer. Die Primordialfollikel deutlich vermindert. In der Rinde multiple bis hanfkorngroße Cysten, zum Teil mit niedrigem mehrschichtigem Epithel, zum Teil epithellos, vielfach von einem dünnen Saum verfetteter Thecazellen umgeben. Ziemlich viel Corpora fibrosa, zum Teil umgeben von verfetteten Thecazellen. Ein in Rückbildung begriffenes Corpus luteum graviditatis.

(*Mamma*: Bereits in Rückbildung begriffene Mamma lactans.)

Was die Art der Wachstumsstörung in unserem Falle anbelangt, so sei daran erinnert, daß das Individuum laut Anamnese von zartester Jugend auffallend klein war. Die in der Klinik vorgenommene Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen ergab durchwegs geschlossene Epiphysenfugen, was bei der Sektion (soweit aus äußeren Gründen die Knochen untersucht werden konnten) durchwegs bestätigt wurde. Die langen Röhrenknochen zeigten, abgesehen von ihrer Kleinheit und einem geringen Grad von Osteoporose, keine nennenswerten Veränderungen. Eine Berechnung der Proportion zwischen Körpergröße und der Länge der einzelnen Röhrenknochen ergibt, wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, daß namentlich die unteren Gliedmaßen im Vergleich zur Körperlänge zu kurz erscheinen; ebenso erscheint der Kopf des Individuums zu groß im Verhältnis zu dem kleinen Körper.

Verhältnis der Körpergröße zur Länge des	Anna Nousa 115 cm	a) Erwachsene Frau 160 cm (nach <i>Krause</i>)
Humerus	5,5	5,3
Femur	4,1	3,7
Tibia	5,1	4,7

Was die Form des Beckens anbelangt, handelt es sich hierbei um ein hypoplastisches Becken mit durchwegs verknöcherten Knorpelfugen, bei dem zu der allgemeinen Verengung noch eine besonders starke Verengung im queren Durchmesser des Beckenausgangs hinzutritt. — Auffallend erscheint, daß der linke Kreuzbeinflügel um $1\frac{1}{2}$ cm breiter ist als der rechte, wodurch der unten angegebene geringe Unterschied zwischen den beiden schrägen Durchmessern des Beckeneingangs bedingt ist. Erwähnenswert sind ferner die hohen, geradezu nach Art eines Stachels vorspringenden Tubercula pubica, sowie der ziemlich spitze Angulus pubis.

Beckenmaße.

	Anna Nousa cm	Normale Erwachsene (<i>O. Bumm</i>) in cm
Beckeneingang:		
Conjugata vera	9,4	11,0
Diam. transv.	11,0	13,0
Diam. obliquus	10 bzw. 10,2	12,0
Beckenmitte:		
Conjugata	11,4	12,0
Diam. transv.	9,6	10,0
Beckenausgang:		
Conjugata	8,0	9,5
Distanz der Spinae isch. .	8,0	10,5
Distanz d. Tubera ossis ischii	8,0	11,0
Distanz der Spinae ant. sup.	19,6	24,4
Distanz der Cristae . . .	21,0	25,7
Beckenhöhe	16,5	19,6

Die Einreihung des kurz beschriebenen Falles in eine der bekannten Kategorien von Zwergwuchs bereitet nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Rachitischer sowie chondrodystrophischer Zwergwuchs ist von vorn herein auszuschließen. Ebenso die Annahme einer hypophysären Nanosomie trotz der nicht unerheblichen Veränderung der Hypophyse, die, wie erwähnt, in einer ziemlich ausgedehnten kolloiden Einschmelzung des Vorderlappenparenchyms besteht. Doch handelt es sich bei dieser Veränderung, wie aus dem histologischen Bild mit Sicherheit gesagt werden kann, vorwiegend um einen ziemlich frischen Prozeß, der ätiologisch für den Zwergwuchs nicht in Frage kommen kann, vielmehr eine sekundäre Veränderung (möglicherweise als Folge des hochgradigen

Schilddrüsenausfalls) darstellen dürfte. — Mit den Veränderungen, wie sie beim endemischen Kretinismus von *Comte* und *Coulon* sowie bei Thyreoaplasie von *Schilder* und von *Zuckermann* in der Hypophyse beschrieben wurden, deckt sich der Befund in unserem Falle zwar nicht, vielmehr dürfte die kolloide Degeneration des Vorderlappenparenchyms eher der von *Bayon* und von *Stefanoff* beobachteten Kolloidvermehrung in der Hypophyse bei Thyreoaplasie entsprechen.

Die hochgradige Verödung der Schilddrüse, der schwere geistige Defekt, dessen anatomisches Substrat in der Hypoplasie des Stirnhirns deutlich hervortritt, der unproportionierte Zwergwuchs, der durch die eingezogene Nasenwurzel besonders charakterisierte Gesichtsausdruck erinnern in hohem Maße an das Bild, wie wir es bei endemischem Kretinismus zu sehen gewohnt sind. Dagegen spricht das Fehlen des Myxödems ebensowenig wie die vollständige Verknöcherung der Epiphysenfugen und die Geschlechtstüchtigkeit des Individuums, die durch die Gravidität bewiesen erscheint. Nach *Bircher* fehlen bekanntlich in 60% der Fälle bei Kretinen Hautveränderungen im Sinne des Myxödems, ebenso wie nach *Bircher* nicht in allen Fällen die Hypoplasie des Genitale vorhanden zu sein braucht. Was die Epiphysenfugen anbelangt, wissen wir, daß dieselben bei endemischem Kretinismus trotz lang bestehender Ossifikationsstörung endlich doch verknöchern können, wenngleich sie in anderen Fällen auch noch in höherem Alter offen angetroffen werden.

Da das Individuum aus dem Böhmerwald stammt, der, laut Aussage dortiger Ärzte sowie einer persönlichen Mitteilung des Herrn Sanitätsinspektors Dr. *Zielecki*, nicht frei von endemischem Kretinismus sein soll, scheint es nicht völlig ausgeschlossen, daß es sich hier doch um einen Fall von endemischem Kretinismus handelt, wenngleich Erhebungen, die wir beim Stadtamt Bohumilic gepflogen haben, ergaben, daß in dem genannten Ort einschließlich der Umgebung keine derartigen Fälle vorkommen und unser Fall in der Familie der Verstorbenen ganz vereinzelt dasteht. Leider sind in Böhmen keine wissenschaftlich einwandfreien Angaben über das Vorkommen von endemischem Kretinismus vorhanden, so daß bei der Beantwortung der Frage, ob das Individuum ein endemischer Kretin sein könnte, große Vorsicht geboten erscheint.

Ferner wäre an die Möglichkeit zu denken, daß eine in frühester Jugend erworbene Erkrankung der Schilddrüse (Thyreoiditis?), als deren Ausheilungsstadium das bei der Sektion gefundene Bild der fibrösen Atrophie anzusehen wäre, zu Hypothyreose und damit zu thyreogenem Zwergwuchs geführt hat. Das Fehlen des Myxödems, der offenen Knorpelfugen sowie das Fehlen der Genitalatrophie könnte damit erklärt werden, daß der Schilddrüsenausfall kein vollständiger war, wie dies bei der Thyreoaplasie der Fall ist. Einer Erklärung bedarf noch die Veränderung, die sich am Gehirn nachweisen ließ.

Während wir über die Gehirnveränderungen bei endemischem Kretinismus gut unterrichtet sind, scheinen über das Verhalten des Gehirnes bei sporadischem Kretinismus fast gar keine näheren Angaben zu bestehen¹⁾, so daß die in unserem Falle vorhandene Hypoplasie des Gehirns mit Sicherheit auf einen in der Jugend erworbenen Schilddrüsenausfall ebensowenig zurückgeführt werden kann, wie dies mit Bestimmtheit auszuschließen ist. Bei den engen Beziehungen zwischen Schilddrüsenfunktion und geistiger Entwicklung wäre immerhin an einen derartigen Zusammenhang zu denken, es sei denn, daß der Gehirnprozeß und die Veränderung in der Schilddrüse in unserem Falle durch eine gemeinsame Schädlichkeit, die in frühester Jugend Gehirn und Schilddrüse zugleich getroffen hätte, bedingt wären, wofür ein teilweises Analogon im Morbus *Wilson* bzw. der Pseudosklerose von *Strümpell-Westphal* vorläge, wo gleichfalls eine gemeinsame Noxe, die Gehirn und Leber zugleich schädigt, angenommen wird. Gegen die Annahme einer zufälligen Verbindung der Gehirnhypoplasie mit der Schilddrüsenveränderung spricht die Tatsache, daß eine solche, wie wir später hören werden, viel zu häufig zur Beobachtung gelangt.

Einen unserem sehr ähnlichen Fall beschreibt *Dolega* in den Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol., Bd. 9, mit dem Unterschied, daß der allerdings viel jüngere Zwerg offene Epiphysenfugen zeigte und augenscheinlich myxödematös war. Die Sektion des 28 jährigen Individuums, das bis zum 9. Lebensjahr ziemlich normal war, dann aber in körperlicher und geistiger Beziehung auffallend stark zurückblieb, ergab u. a. ein zu kleines Gehirn mit mehreren Anomalien und einen hochgradigen Schwund der Thyreoidea, die einen „blaßbraunen, zähen Rest“ darstellte. Das Individuum stammte aus einer Gegend, in der kein endemischer Kretinismus vorkommt. Mit Ausnahme dieses Falles und des Falles von *Schultz* gelang es uns nicht, in der Literatur etwas über Gehirnveränderungen bei sog. sporadischen Kretinen zu finden, so daß bei der Deutung der Gehirnveränderung in unserem Fall bezüglich ihrer Abhängigkeit von der Thyreoidea immerhin Vorsicht geboten ist. Daß irgendwelche Beziehungen zwischen Schilddrüse und Gehirn bestehen müssen, beweist ja der schwere Intelligenzdefekt, den schilddrüsenlose Individuen, wie wir sie in reinsten Form bei der Thyreoplasie finden, aufweisen. — Höchst interessant erscheinen die Angaben von *Getzowa*, die die gleichen Veränderungen in der Schilddrüse wie beim endemischen Kretinismus auch bei Idioten fand, bei denen von einem kretinistischen Habitus

¹⁾ Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir nur bei *Schultz* die Angabe, daß in einem Falle von Athyreosis bei einem 7 jährigen Mädchen die Gehirnwindungen plump, breit und wenig ausgeprägt waren. Eine histologische Untersuchung scheint nicht vorgenommen worden zu sein.

nichts festzustellen war. Weitere Untersuchungen müßten zeigen, wie häufig derartige Befunde in der Schilddrüse von Idioten nachweisbar sind, was uns um so wichtiger erscheint, als es vielleicht möglich wäre, gewisse Fälle von Idiotie, die scheinbar mit sporadischem Kretinismus nichts zu tun haben, doch auf eine frühzeitig erworbene Hypothyreose zurückzuführen. Auch in dem eingangs angeführten Falle von *Sternberg*, bei dem es sich um einen mikrocephalen Idioten gehandelt hat (Gehirngewicht 770 g), war die Schilddrüse, und zwar in ganz eigentümlicher Weise, verändert.

Wir selber hatten Gelegenheit, die Schilddrüse bei zwei idiotischen Kindern zu untersuchen und möchten, da bei beiden Fällen pathologische Veränderungen derselben nachweisbar waren, die zwei Fälle hier kurz einschalten. Der erste Fall betrifft ein 11 Monate altes Kind, Rudolf F., aus dem deutschen Kinderspital (Vorstand Prof. *Langer*), das am 29. Dez. 1920 mit der klinischen Diagnose Mikrocephalie, Idiotie, Tetanie zur Sektion gelangte.

Der Krankengeschichte, die uns von der Spitalsleitung in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde, haben wir folgende Daten entnommen. Das Kind stammt aus Niederpetzersdorf bei Grottau in Böhmen; Vater hat einen sehr starken Blähhals, die Mutter hat gleichfalls eine vergrößerte Schilddrüse und leicht vorstehende Augäpfel. Der Vater der Mutter hatte gleichfalls einen sehr dicken Hals und war Schnapstrinker. Das Kind war bei der Geburt schwächlich, hatte einen sehr kleinen Schädel mit zurückfliehender Stirn und litt vom 2. Lebensmonat an Krämpfen, die sich täglich mehrmals wiederholten. Bei der Aufnahme ins Spital zeigt das Kind einen sehr starken Fettpolster, namentlich unter dem Kinn, am Nacken, in der Inguinalgegend und am Mons veneris. Die Haut ist von teigiger Konsistenz, im Gesicht gespannt, glänzend, stellenweise schuppig, am Fußrücken fast wie ödematös, Sohlen fettig glänzend. Schädelumfang 37 cm, Nasenwurzel etwas eingezogen. Gesicht groß, rund, mit breiten Backen; keine Zähne, Gaumen hoch gewölbt, Hals auffallend kurz, Arme etwas kürzer als der Körperlänge entspricht; alle Extremitäten in starrer Haltung, mit gesteigerten Sehnenreflexen. Facialisphänomen beiderseits positiv. Die Augen fixieren vorgehaltene Gegenstände nicht. Atmung schnaufend durch die Nase, im Schlaf schnarchend. Das Kind leidet außerdem an tonisch-klonischen Krämpfen und geht am 29. XII. 1920 an akuter Nephritis zugrunde.

Path.-anat. Diag.: Mikrencephalie vorwiegend des Großhirns mit Mikrogylie (451 g Hirngewicht bei 37 cm Schädelumfang) und diffuse Sklerose der Marksubstanz des Großhirns, weniger des Kleinhirns. Starke Adipositas universalis. Flörde Rachitis. Allgemeine sekundäre Anämie. Hämorrhagische Diathese mit Blutungen im Fett- und Muskelgewebe der vorderen Brustwand und Ekchymosen in der Pleura beider Lungen. Akute hämorrhagische Glomerulonephritis. Degeneration der Leber und des Myokards. Hyperplasie der Tonsillen mit Pigmentierung. Dreilappige linke Lunge. 8 cm lange Appendix. Coecum, Colon ascendens und Colon descendens mobile. Geringe Dystopie der rechten Niere. (Körpergewicht 5750 g, Körperlänge 61 cm gegen 69 cm nach *Heubner*.) Fettpolster am Oberarm: 8 mm, über dem Manubrium sterni 9 mm, am Abdomen 6,5 mm, am Mons veneris 18 mm, am Oberschenkel 19 mm.

Anatomisch-histologische Untersuchung der *Thyreoidea*: 4,3 g schwer, in ungleich große, scharf begrenzte Läppchen gegliedert, die durch ein deutlich verbreitertes Interstitium voneinander getrennt erscheinen (Abb. 5). Der allergrößte Teil der Läppchen setzt sich aus soliden Epithelmassen zusammen, die nicht einmal andeutungsweise Bläschenbildung zeigen. Sehr gering ist die Zahl der Läppchen, die vereinzelte oder auch mehrere entfaltete, allerdings leere Schilddrüsenbläschen enthalten. An den Kernen der Schilddrüsenepithelien, die sehr protoplasmaarm erscheinen, keine pathologischen Veränderungen. Zur

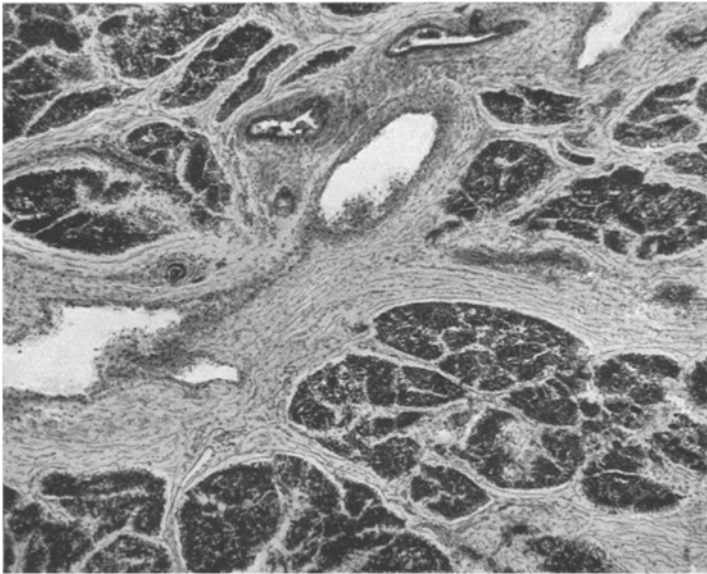


Abb. 5.

Charakterisierung des histologischen Bildes der Schilddrüse sei erwähnt, daß dieses bei schwacher Vergrößerung stellenweise an einen Thymus mit sklerotischer Atrophie erinnert. Im Sudanpräparat keine Lipide nachweisbar.

Der zweite Fall betrifft ein zweijähriges Kind, Josefa D., aus demselben Spital mit der klinischen Diagnose: Mikrocephalie, Idiotie, Biplegia spastica cereбрalis, Eklampsie, Rachitis.

Der Krankengeschichte ist zu entnehmen, daß die Idiotie offenbar seit Geburt besteht und daß die Mutter des Kindes einen Turmschädel besaß und augenleidend war. Das Kind zeigte kein Interesse für seine Umgebung, lernte nicht laufen, hielt die Beine steif. In der letzten Zeit litt es an Krämpfen, schlug dabei mit den Händen um sich, wurde blau im Gesicht und verdrehte die Augen. Die Krämpfe dauern 1—2 Minuten und sind sehr zahlreich. Dem Status ist zu ent-

nehmen, daß es sich um ein zartes Kind mit blasser, gelblicher Haut und kleinem Kopf handelt (42 cm Schädelumfang). Patellarreflexe lebhaft, ebenso Bauchdeckenreflexe, kein Babinski. Bei leichter Berührung treten in beiden Beinen Spasmen auf, namentlich in den Adductoren. Am 30. XII. 1921 Exitus an Meningitis purulenta.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet: Mikrocephalie (Schädelumfang 42 cm). Abnorme Kleinheit des Körpers (Körperlänge 73 cm, gegen 89,3 cm nach *Heubner*). Hypoplasie des Gehirns mit Andeutung von Mikrogryie im Stirnhirn. Beiderseitige Otitis media und eitrige Meningitis cerebrospinalis. Abnorm kleine Schilddrüse.

Die anatomisch-histologische Untersuchung der Schilddrüse ergibt: Gewicht 1,95 g, Bläschen von recht ungleicher Größe, durchwegs mit gerbsäurefestem Kolloid; Interstitium leicht verdickt. Sonst kein histo-pathologischer Befund.

In beiden Fällen handelt es sich demnach sowohl auf Grund des klinischen als auch des pathologisch-anatomischen Bildes um Fälle von Idiotie mit schweren offenbar angeborenen Gehirnveränderungen. Interessanterweise ist bei beiden Kindern die Thyreoidea als pathologisch zu bezeichnen, namentlich bei dem 11 Monate alten Knaben, bei dem die Schilddrüse wohl annähernd normale Größe zeigt, jedoch histologisch schwer verändert ist. Bei dem zweijährigen Kinde ist die Schilddrüse nur wenig verändert, dafür auffallend klein. Beide Kinder zeigen eine deutlich verminderte Körperlänge.

Fälle von Idiotie, bei denen die Gehirnveränderungen gepaart erscheinen mit schweren Veränderungen an der Schilddrüse, lassen immerhin an die Möglichkeit denken, daß die im zarten Alter erworbene Hypothyreose für den Gehirnprozeß organ-ätiologisch in Betracht kommt, wenngleich nicht ausgeschlossen werden kann, daß Gehirn und Schilddrüse von einer einheitlichen Schädlichkeit zugleich getroffen erscheint, wie es beim endemischen Kretinismus angenommen wird. Eine solche Annahme schiene uns besonders bei dem 11 Monate alten Knaben gerechtfertigt, bei dem die ausgedehnte Sklerose der Marksubstanz des Gehirns vielleicht weniger an ein Vitium primae formationis, sondern eher an den Folgezustand einer frühzeitig, wahrscheinlich intrauterin entstandenen degenerativen oder entzündlichen Hirnerkrankung denken läßt.

Was die Beziehungen zwischen Gehirn- und Schilddrüsenveränderungen anlangt, wäre allerdings auch an die Möglichkeit zu denken, daß die Veränderung der Schilddrüse eine sekundäre sei und sich in Abhängigkeit von dem Gehirnprozeß entwickle, ein Gedankengang, der insofern nicht neu erscheint, als *Kutschera* etwas Ähnliches beim endemischen Kretinismus angenommen hat, bei dem die Kretinnoxie auf dem Umweg über das Nervensystem auf die Schilddrüse wirken soll. Der nicht seltene Befund von angeborener Struma, den einer von uns bei Anencephalen ermitteln konnte, würde für eine bestimmte Abhängigkeit der Schilddrüse vom Gehirn sprechen; ebenso vielleicht die

Beobachtung *Cenis*, daß bei höheren Wirbeltieren nach Hirnverletzungen eine Kolloidstruma auftritt.

In diesem Sinne erscheint der nachstehende Fall von Interesse, der ein neugeborenes Kind mit einem hochgradigen Hydrocephalus internus betrifft und bei dem eine große parenchymatöse Struma vorhanden war. — Die am 16. März 1921 ausgeführte Sektion des ausgetragenen, neugeborenen Mädchens einer 23jährigen Primipara ergab nachstehenden Befund:

Hochgradiger angeborener Hydrocephalus internus. Ausgedehnte membranöse Defekte des Schädeldaches. Partielle Rachischisis im Bereiche der Lendenwirbelsäule. Beiderseitiger Klumpfuß. Dreilappige parenchymatöse Struma der Schilddrüse. Geringe Hyperplasie der Hypophyse. Hyperplasie der Scheide mit starker Wulstung der Schleimhaut und Hyperplasie der Cervix sowie der Portio uteri. Fast totale Atelektase der Lungen. Ekchymosen in der Pleura.

Aus dem Protokoll sei erwähnt: Körper $3\frac{1}{4}$ kg schwer, 51 cm lang. Kopf 43 cm im Umfang. Der Schädel stellt einen schwappenden Sack dar; durch die weiche Schädeldecke tastet man deutlich die gegeneinander stark beweglichen Schädelknochen. Das Gehirn zeigt einen hochgradigen Hydrocephalus internus. Sella turcica flach, Hypophyse knopfartig vorspringend, Epiphyse in dem breiig-zerfließlichen Gehirn nicht auffindbar. Hypophyse: 0,11 g, 6 : 7 : 5 mm. Schilddrüse: 17 g, linker Lappen 3,2 : 2,8 cm, rechter Lappen 3,2 : 2,4 cm, Mittellappen: 2,5 : 1 cm. Thymus: zweilappig, 14,8 g. Nebennieren: 4,48 g, linke Nebenniere 2,8 : 2,5 : 0,7 cm, rechte Nebenniere: 2,5 : 2,5 : 0,7 cm. Ovarien: linkes 1,3 : 0,6 cm, rechtes: 1,6 : 0,4 cm.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe: *Hypophyse* hyperämisch, sonst o. B. *Schilddrüse* (17 g!), deutlich in Läppchen gegliedert, hyperämisch, augenscheinlich frei von Kolloid. Die Bläschen mehr oder weniger dicht mit desquamiertem Epithel ausgefüllt. Die Zellen verschieden groß, mit verschiedenen großen, teils dunkleren, teils lichter Kern. Stroma zart. *Thymus*, *Pankreas*, *Nebennieren* und *Ovarien* o. B.

Wenngleich diese leider nur spärlichen Fälle keinen bestimmten Schluß zulassen und vor allem keinen Einblick in die inneren Vorgänge gewähren, so weisen sie doch auf die nahen Beziehungen hin, die zwischen Gehirn, Schilddrüse und Körperwachstum bestehen. Die Frage, ob der bei mikrocephalen Idioten mehrfach beobachtete Zwergwuchs¹⁾ auf den Hirnprozeß oder auf eine etwa unbemerkt gebliebene Schilddrüsenveränderung oder auf beide Umstände zurückzuführen ist, muß vorläufig offenbleiben. — Die Tatsache, daß die von *Getzowa* beschriebenen Fälle von Idiotie trotz der Schilddrüsenveränderungen, die denen beim endemischen Kretinismus glichen, durchaus nicht zwerghaft waren, beweist, daß nicht einmal die Kombination von Gehirn- und Schilddrüsen-schädigung unbedingt eine Wachstumsstörung hervorrufen muß. Woran dies liegt, erscheint gleichfalls unklar, ebenso wie die genetischen Beziehungen zwischen der Gehirnverbildung und der Veränderung der Schilddrüse.

¹⁾ Dyscerebrale Nanosomie von *Rössle*.

Fälle, wie der im vorhergehenden angeführte 11 Monate alte Knabe mit Mikrencephalie, Gehirnsklerose, Idiotie und Myxödem mit schwerer Schilddrüsenveränderung, verwischen die scharfen Grenzen zwischen Idiotie und sporadischem Kretinismus nicht minder als Fälle wie der von uns ausführlich beschriebene Fall Nousa, bei dem wir am ehesten die hochgradige Schilddrüsenveränderung als Ursache sowohl der Gehirnverbildung als auch der allgemeinen Wachstumsstörung ansehen möchten, so daß der Fall nach dieser Auffassung zum sporadischen Kretinismus zu zählen wäre, wenn anders es sich nicht doch — und dies kann nicht ausgeschlossen werden — um einen Fall von endemischem Kretinismus handeln sollte.

Wieweit der eingangs angeführte Fall von *Sternberg* hierher gehört, erscheint strittig, da unserer Ansicht nach die Veränderung der Schilddrüse im Falle von *Sternberg* nicht der entspricht, wie sie sonst bei Hypothyreose gefunden wird, so daß hier vielleicht die hochgradige Hypoplasie des Gehirnes allein für die Wachstumsstörung verantwortlich zu machen wäre¹⁾.

Literaturverzeichnis.

- Abrikosoff*, Anatomische Befunde in einem Fall von Myxödem. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **177**. 1904. — *Bayon*, Zentralbl. f. Neurologie 1905. — *Bircher, H.*, Die Chondrodystrophia foetalis, der Zwergwuchs und der endemische Kretinismus in ihren Beziehungen unter sich und zur Schilddrüsenfunktion. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. v. Lubarsch-Ostertag* **8**. 1902. — *Bumm*, Grundriß der Geburtshilfe. Jena 1921. — *Ceni*, zit. nach *Rössle*, *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. v. Lubarsch-Ostertag* **20**. Jg. — *Comte*, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **23**. 1898. — *Coulon*, Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretine. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **147**. 1897. — *Dolega*, Ein Fall von Kretinismus, beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **9**. 1891. — *Getzowa*, Über die Thyreoidea von Kretinen und Idioten. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **180**. 1905. — *Heubner*, Kinderheilkunde, 2. Aufl., **1**. — *Kaufmann*, Lehrb. d. pathol. Anat. **1**. 1922. — *Kraus, E. J.*, Zur Kenntnis der Nanosomie. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **65**. 1919. — *Kutschera*, zit. nach *Biedl*, Innere Sekretion. — *Rössle*, Wachstum und Altern. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Lubarsch-Ostertag*, **20**. Jg. Abt. 2. — *Schilder*, Über Mißbildungen der Schilddrüse. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **203**. 1911. — *Schultz*, Über einen Fall von Athyreosis mit besonderer Berücksichtigung der Muskelveränderungen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **232**. 1921. — *Steffanoff*, zit. nach *Zuckermann*, *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **14**. 1913. — *Sternberg*, Über echten Zwergwuchs. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **67**. — *Vierordt*, Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. Jena 1906. — *Zuckermann*, Über einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **14**. 1913. — *Zuckermann*, Über Schilddrüsenaplasie. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **14**. 1913.

¹⁾ Dyscerebrale Nanosomie von *Rössle*.