

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

Pluriglanduläre Sklerose bei Myxödem mit mucoider Degeneration der Skeletmuskulatur.

Von

Dr. W. Dietrich,

Assistent am Institut.

Mit 6 Abbildungen, darunter einer farbigen.

(Eingegangen am 14. Februar 1941.)

Die Beziehung der pathologisch-anatomischen Veränderungen innersekretorischer Organe zu ihrem klinischen Ausdruck birgt noch immer so viel Unklarheiten, daß die Aufzeigung einschlägiger Fälle notwendig und berechtigt erscheint.

In vorliegendem Fall handelt es sich um eine 55jährige Frau.

Die klinischen Daten, die mir dankenswerterweise von der Med. Universitätsklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. *Hanns Löhr*) zur Verfügung gestellt wurden, lassen in der Familienanamnese keine Besonderheiten ersehen. Menarche mit 18 Jahren, unregelmäßig. Fehlgeburt mit 22 Jahren, kurze Zeit später soll eine Blasenmole ohne Operation abgegangen sein. Seit dieser Zeit Sistieren der Menses. Eine venerische Infektion ist nicht bekannt. Seit etwa 20 Jahren zeitweilig auftretende Schwellungen an Händen, Gesicht, besonders unter dem Auge: es wurde der Kranken gesagt, daß „ihre Schilddrüse und Speicheldrüse nicht richtig funktionierten“. Seit 1936 wurde sie verschiedentlich mit Thyroxin behandelt, doch hat sie sich nie recht wohl gefühlt. Sie klagt seit kurzem über Schmerzen am Brustbein. *Aus dem klinischen Untersuchungsbefund* ist zu erwähnen: Trockene teigige Haut. Reflexe und Pupillenreaktionen richtig. Die serologischen Reaktionen auf Lues sind alle positiv. An den inneren Organen findet sich eine Linksverbreiterung des Herzens und eine Vergrößerung und Verhärtung der Leber. *Verlauf:* Nach einer Injektion von Jod-Tetraglykoll tritt ein Kollaps auf, der trotz ausgiebiger Kreislauftherapie in etwa 14 Stunden zum Exitus führt. (Die näheren klinischen Befunde sollen in einer gesonderten Arbeit dargestellt werden.)

Sekt.-Nr. 493/38 (Sekant: Dr. *Dietrich*). Hochgradige Schwellung der fahl gelblich-grauen Haut. Viele zarte Fältchen im Gesicht, typischer Gesichtsausdruck des Myxödems. Fehlende Schambehaarung, Ausfall der Kopfhare. Hochgradiges Ödem des Bindegewebes des Brust- und Bauchraumes. Sehr feuchte grau-rötliche Muskulatur. Brustdrüse in reichlich Fettgewebe, derbweißlich-grau, Läppchen klein und spärlich. Das ausfließende Blut gerinnt eigenartig gallertig-gelblich.

Die *Schilddrüse* (6,6 g) liegt an richtiger Stelle, makroskopisch keine Zungen-Grundstruma. Sie ist äußerst klein, derbschwielig und liegt der Trachea fest an. In der Farbe ist sie von Fettgewebe kaum zu unterscheiden, Drüsengewebe mit Kolloid ist makroskopisch nicht erkennbar. Oesophagus und Trachea lassen keine Veränderungen erkennen. Die Epithelkörperchen sind nicht eindeutig zu finden, als solche angesprochene Gebilde können auch kleine Lymphknötchen sein. Das Herz (10 : 9,5 cm) liegt in glattem Herzbeutel, die Ventrikel enthalten dickflüssiges, zum Teil gallertig geronnenes Blut. Die Klappen zeigen keine Besonderheiten. Das

Herzfleisch des rechten Ventrikels und der äußeren Schichten des linken ist trübe-grau-braun, feucht. Die inneren Schichten des ganzen linken Ventrikels sind mehr gelblich. Die Coronargefäße zeigen derbe, zum Teil kalkige Einlagerungen der verdickten Wand. Ihre Abgänge sind eingeengt. Mehrere subepikardiale Blutungen an der Hinterwand des linken Ventrikels. An Stelle der Thymus findet sich Fettgewebe. Die Lungen sind mäßig gebläht, schlaff, auf dem Schnitt wenig schaumige Flüssigkeit und viel Blut; in den größeren Lungengefäßen gallertig geronnenes Blut. Die Leber ist derb und zeigt vergrößerte Läppchenzeichnung mit angedeuteter peripherer Verfettung. Die Lymphgefäße der Leberkapsel sind weit, stellenweise finden sich flottierende Auflagerungen auf ihr. *Nieren* derb, feinhöckerig, Rindenmarkgrenze ist deutlich. Nebennieren sind etwas klein, sie haben feste Konsistenz;

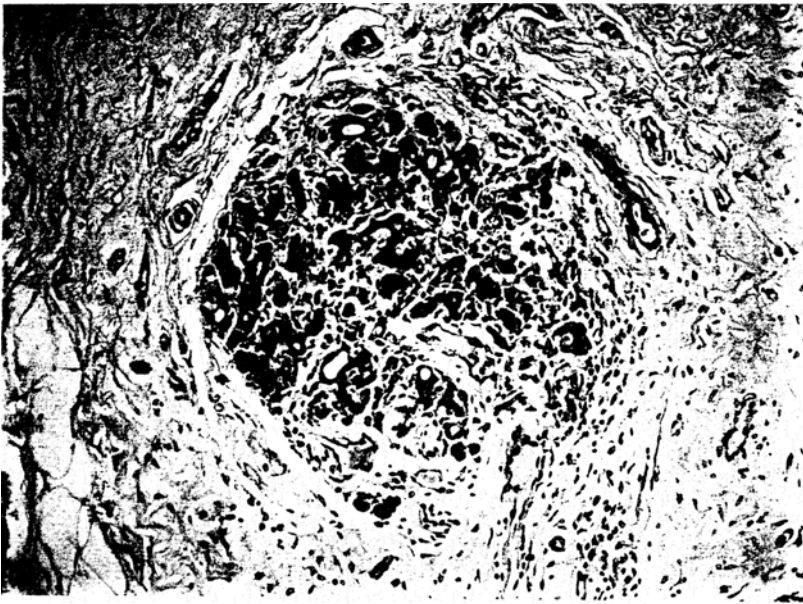


Abb. 1. Adenomatöser Schilddrüsenrest inmitten von atrophisch-sklerotischem Gewebe.

es finden sich mehrfach gelbe Knötchen in der Rinde und relativ breites grau-weißliches Mark. *Ovarien* sehr klein, derb, schrumpelig, keine Blutungen oder gelbe Körper erkennbar. *Uterus* klein, hart, infantil. *Cervix*: Fundus fast wie 1 : 1. Magen-Darmkanal ohne wesentlichen Befund, Pylorusmuskulatur kräftig, auf dem Schnitt etwas glasig. Das Gehirn zeigt richtige Zeichnung und Struktur, geringes Ödem, feste Konsistenz. In den Sinus dickflüssiges Blut. Die Hypophyse ist stark eingesunken und platt bei recht flacher Sella. Die Knochen zeigen makroskopisch keine Besonderheiten. Alle großen Gefäße zeigen starke Intimaverdickungen und kalkige Einlagerungen zum Teil mit starken Ulcerationen, besonders in der Aorta descendens. Keine Aneurysmen, keine Aortitis luica.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt zunächst an den inkretorischen Organen folgendes:

Schilddrüse. In vielen Schnitten aus verschiedenen Stellen des Organes findet sich überhaupt kein Drüsengewebe, sondern nur ein mehr oder minder derbes Bindegewebe. Lediglich in einigen Schnitten sieht man ein kleines umgebautes Läppchen

aus etwa 10—15 engen Drüsenbläschen bestehend. Kolloid fehlt. Bei *Kresylecht-Violett*färbung zeigt sich eine fädige geronnene Masse in einzelnen Bläschen. Das Epithel ist ganz flach, ein Lumen ist meist nicht zu erkennen, meist liegen die Zellen mit pyknotischen Kernen zu kleineren Zellhäufchen beisammen. Das interlobuläre Bindegewebe erscheint gequollen und reichlich, zwischen den einzelnen Bläschen weite Zwischenräume schaffend. Auch finden sich gelegentlich größere Zellhaufen vorwiegend aus einkernigen Rundzellen bestehend, in deren Zentrum in angedeutet bläschenartigem Verband einige Epithelzellen liegen. Dazwischen liegen nur selten einige gelappte Leukocyten. Im ganzen entsteht der Eindruck als ob der Epithelverband durch die Zellen gleichsam aufgesprengt würde. Innerhalb solcher Zellhaufen liegen gelegentlich Gruppen von 3—4 größeren epithelialen Zellen mit stark



Abb. 2. Schilddrüse. Großzellige Infiltration im Bereich eines untergehenden Schilddrüsenläppchens (s. Text).

eosinophilem Plasma und kleinen dichten Kernen, völlig ohne epithelartigen Zusammenhang. Sonst besteht das Organ aus zellarmen kollagenem, stellenweise fibrösem Bindegewebe, in das reichlich eosinophile Zellen eingestreut sind. Ein richtiges Granulationsgewebe findet sich nicht. Gefäße sind reichlich vorhanden, besonders an einem Pol des aufgeschnittenen Blockes. Starke Veränderungen der Arterien bestehen in Zerfall und Verkalkung der *Elastica interna*, herdförmigen Medianekrosen und starken ödematösen Auflockerungen der Gefäßwand mit leichter Metachromasie. Intimaproliferationen sind mäßig ausgebildet. Auch die Venenwänden zeigen lockeren ödematösen Bau, bei *Kresyl*-Färbung nimmt dieses Ödem eine leicht rötliche Färbung an. Für eine Endarteriitis findet sich kein Anhalt. Die erwähnten Parenchymreste finden sich nahe an Gefäßen etwas stärkeren Kalibers.

Nebenniere. Die Befunde an beiden Organen sind die gleichen. Sie zeigen eine dicke derbe fibröse Kapsel, die stellenweise durch tiefer gehende Septen einzelne Partien der schmalen Rinde gleichsam abschnürt. So ist der normale gleichmäßige

Aufbau der Rinde vielfach aufgehoben durch runde adenomartige Abgrenzungen. Von den Rindenpartien ist die Zona fasciculata stets deutlich, die Zona reticularis und glomerulosa oft nur undeutlich ausgeprägt. Geringe Lymphocytenansammlungen sind hin und wieder vorhanden. Der Lipoidgehalt der Rinde ist genügend, in den adenomatösen Bezirken grobtropfiger als in den übrigen Teilen. Das Mark zeigt gute Chromierbarkeit, regelrechte Zellformen. Lymphocytenhaufen sind selten, sie verändern die Markstruktur nicht wesentlich. Bei *v. Gieson*-Färbung ist in den Organen bis auf die verdickte Kapsel und die Septen der Rinde keine wesentliche Vermehrung des Bindegewebes feststellbar.

Ovarien. Wechselnd fibröses und hyalines gefäßreiches Bindegewebe das nur an einigen Stellen das typische zellreiche Ovarialstroma zeigt. Dagegen finden sich in den untersuchten reichlichen Schnitten keine Follikel oder Follikelreste.

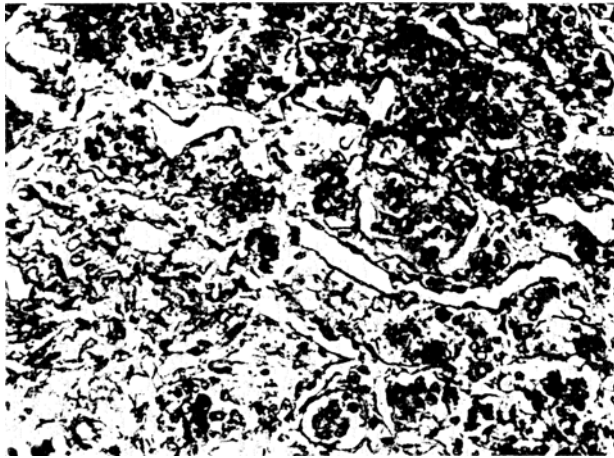


Abb. 3. Hypophyse. Atrophie des Vorderlappens mit Übergang in Sklerosierung.

Keine Corp. candicantia oder albicantia erkennbar. Reichliche Hyalinisierung von Gefäßwänden.

Hypophyse. Die vorderen Teile des Vorderlappens zeigen richtige Zellbalken aus eosinophilen und Hauptzellen. Basophile Zellen finden sich nicht. In einigen Zellhaufen findet sich homogenes eosinophiles Kolloid. Nach hinten zu werden die Zellbalken unregelmäßiger, wirrer; es tritt reichlich feinfaseriges Bindegewebe dazwischen, so daß die Dichte der Zellbalken und -gruppen wesentlich abnimmt. Gegen die Marksubstanz (*Kraus*) zu findet sich zunehmende kolloidale Einschmelzung des Parenchyms (*Kraus*) und es entstehen reichlich kleinere und größere Cysten mit geschrumpftem vakuolisiertem und sehr wechselnd mit Eosin tingierbarem Kolloid. Neben gut gebildeten eosinophilen und Hauptzellen liegen noch kleinere Zellen mit stark pyknotischen dunklen oft sichelförmigen Kernen. Gegen den Hinterlappen zu finden sich diese degenerierten Zellen in kleinen Gruppen und fast in jedem Zellbalken. Die Capillaren des Organs sind nur mäßig mit Blut gefüllt.

Der Hinterlappen stellt sich in verschiedenen Schnitten nur als kernarmes faseriges Gewebe dar mit wenig Blutgefäßen. Am Hypophysenstiel eine kleine Gruppe neurogliärer Zellen. Basophile und Pigmentzellen fehlen völlig. Einmal findet sich auch eine *Erdheimsche* Plattenepithelinsel im Stiel.

Zirbel. Die auf einem Schnitt des Gehirns mitgetroffene Zirbel zeigt keine Abweichungen von dem üblichen Bau.

Thymus. In dem Fettgewebe an Stelle der *Thymus* findet sich histologisch kein Drüsengewebe mehr, nur einige Lymphknötchen.

Epithelkörperchen. Die makroskopisch als solche erachteten Gebilde erweisen sich als kleine Lymphknötchen.

Pankreas. Die Inseln sind reichlich und groß, vereinzelt große syncytiale Zellhaufen bildend. Geringe Bindegewebsvermehrung zwischen Läppchen und um größere Gefäße und Ausführungsgänge.

Sonstige Organe. Die *Leber* bietet starke Veränderungen, wenn auch die gröbere Struktur erhalten ist. Die Leberbalken sind im Häm.-Eosinschnitt schmal, unscharf, oft auch zackig begrenzt, die Zellkerne sind teils chromatinarm, manchmal hohl, teils klein pyknotisch. Die Endothelmembran ist stark abgehoben. In den

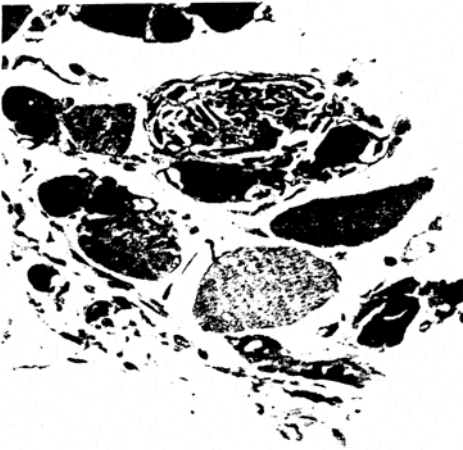


Abb. 4. Myxoide Degeneration in Skelettmuskelfasern mit beginnender Bildung von groben basophilen Schollen.

stark verbreiterten *Dissches* Räumen finden sich feinwolkige, selten fädige Ausfällungen, die sich eigenartigerweise bei der Berlinerblau-Reaktion auf Eisen feindiffus blau anfärben. Starke Eisenreaktion in Leberzellen und auch *Glissonschen* Scheiden, selten in Sternzellen. Im *r. Gieson*-Schnitt sind die Capillarrhäutchen als breite gequollene Bänder erkennbar, eine geringe feinfaserige Bindegewebsvermehrung findet sich um Zentralvenen und im Zentrum atrophier Läppchen. Im Fettschnitt grobtropfige Verfettung der Läppchenzentren neben feiner perinukleärer Fettbestäubung (*Lipofuscin*). Die Media kleiner Leberarterien zeigt geringe Verfettung ohne Intimaproliferationen. Im ganzen findet sich eine Atrophie der Läppchenzentren mit angedeutetem Kollaps

und Stauungsstraßen. Die Leberkapsel ist gering verdickt, für die makroskopischen weiten Lymphgefäße findet sich histologisch kein Äquivalent.

Nieren. Mehrfach finden sich hyaline Glomeruli sowie starke Verdickungen und Verquellungen der *Baumannschen* Kapsel, vereinzelt auch hyaline Schlingen und Schlingenverquellungen. Geringe Arteriosklerose, an größeren Gefäßen geringe Intimaproliferation. Chronisches Ödem des Marks mit geringer feinfaseriger Sklerosierung, weite Lymphspalten und in der Nähe der *Vas. rencul.* und medull. Schwach eosinophiler wolkiger Inhalt in Tubuli und Schleifen. In ihnen liegt ein eigenartiges, braun-gelbes körneliges Pigment, das keine Fettfärbung oder Eisenreaktion gibt. Im Markteil liegt es vorwiegend in den dünnen Teilen der *Henleschen* Schleifen, nicht nur im Lumen, sondern auch in den Parenchymzellen. Besonders deutlich ist es in den erweiterten Schleifen unter verödeten Glomeruli erkennbar, wo es das gelb-braun körnelige Zentrum von homogenen Eiweißzylindern bildet. Es gibt keine Doppelbrechung im polarisierten Licht.

Herz. Im Herzmuskel, der an den verschiedensten Stellen untersucht wurde, besteht eine ziemlich ausgedehnte fein- bis mitteltropfige Verfettung der Herzmuskelfasern, besonders in den tiefen Schichten der Muskulatur des linken Ventrikels. Außerdem finden sich überall im Herzmuskel verteilt schon im Hämatoxylin-Eosinpräparat auffallende mehr bläulich gefärbte Bezirke in einzelnen Herz-

muskelfasern, die leicht spindelig aufgetrieben erscheinen und in deren Bereich die Struktur, insbesondere die Querstreifung undeutlich ist. Vielfach ist in solchen Stellen das Sarkoplasma wolkig und flockig, oft auch körnelig, daneben finden kleinere und größere vakuolenartige Hohlräume ohne erkennbaren Inhalt. Eine besondere Bevorzugung bestimmter Herzmuskelabschnitte hinsichtlich des Auftretens dieser „basophilen“ Degenerationen ist nicht festzustellen. Bei Färbungen mit *Bestschem Carmin* werden diese Stellen rot, zusätzliche Behandlung mit Speichel bringt die Anfärbung nicht zum Verschwinden. Mit Methylviolett färben sie sich blaßviolettrot. Ihre Umgebung ist stets völlig reaktionslos, an den Sarkolemmkernen keine Veränderungen. Sonst besteht ein leichtes Ödem in allen Herzmuskelabschnitten ohne deutliche Vermehrung der feinen Bindegewebsfasern. Auch bei



Abb. 5. Ausgedehnte Schollenbildung und verschiedene Phasen des Degenerationsprozesses Skelettmuskulatur.

von *Gieson*-Färbung ist das kollagene Gewebe nicht vermehrt. Um die Kerne herum vielfach braunes Lipofuscinpigment. An den Muskelästen der Kranzgefäße gelegentlich eine leichte Auflockerung in den inneren Abschnitten und geringe Bindegewebsspolster der Intima. Das Endokard im Bereich des linken Ventrikels ist etwas verdickt, aber ohne Zellpolster.

Geßäße. Hochgradige einengende Atheromatose an Aorta desc., Carotiden und linkem Kranzgefäß. Besonders an der Carotis finden sich auffallend viele und dichte Rundzelleninfiltrate, die an der Grenze von Media-Intima liegen sowie besonders um die Vas. vas. der Adventitia. Auch in der Aorta finden sich solche leukocytenlose Infiltrate. Dagegen keine eindeutigen Medianekrosen bzw. -narben der Aorta asc. An den kleinen Arterien in Schilddrüse und Muskeln sieht man ein beträchtliches Ödem der aufgelockerten Wand, das sich meist als helle Höfe um die Muskelkerne der Media darstellt.

Gehirn. An Schnitten von Rinde und zentralen Stammganglien läßt sich an der Struktur nichts Pathologisches erkennen. Bei Eisenreaktion ist eine geringe körnelige Blauspeicherung in der Nähe von kleinen Gefäßen in der Glia und in

Adventitiazellen zu sehen, ganz vereinzelt auch in Ganglienzellen. Diese erscheinen im Stirnhirn etwas gequollen mit groben, wenig ausgeprägten und nur kurz verfolgbar Fortsätzen. Die Glia ist recht zellreich, aber ohne eindeutige Neuronophagie. Eigenartig ist der Befund bei Scharlachrotfärbung: in fast allen kleineren Gefäßen und Capillaren des Gehirns und der Pia färbt sich das Blutserum gelb-braun bis gold-rot an, was auch schon in geringerem Maße in Leber, Nieren und Herz zu beobachten war. Daneben aber sieht man eine rote Fettspeicherung in der Adventitia, nicht selten erscheint die Fettfärbung auch in Endothelzellen positiv. Im Gehirngewebe selbst finden sich keine Fettkörnchenzellen, auch Reste älterer Degenerationen sind nicht zu finden. Verfettung von

Ganglienzellen ist nicht einwandfrei. Einmal liegt eine größere Zelle mit feinen Fetttröpfchen beladen in einer kleinen Vene (Leukocyt?).

Die *Haut* (von Oberschenkel und Brust) zeigt hochgradige Atrophie des Epithels, das stellenweise bis auf 2—3 Zellagen reduziert ist, entsprechend kaum ausgeprägte Papillen, beträchtliche hyperkeratotische Abschilferung. Das Corium ist locker, ödematös mit weiten Saftspalten und ziemlich zellarm. In der Subcutis grobe breite verquollene kollagene Bindegewebsfasern. Mit Schleim färbenden Farbstoffen gelingt keine Darstellung pathologischer Stoffe.

In sämtlichen untersuchten Stücken der *Skelet- und Zungenmuskulatur* liegen ausgedehnte eigenartige Veränderungen vor, die sich überall sowohl in der Waden-, Hals-, Psoas- und Zungenmuskulatur in ziemlich gleicher Stärke finden. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen die veränderten Bezirke durch



Abb. 6. Mucoid degenerierter Muskelherd bei Färbung nach Fevter.

starke Unterschiede in der Anfärbbarkeit mit Hämatoxylin auf. Neben hellroten Fasern mit deutlicher Quer- und Längsstreifung liegen unvermittelt in normale Bezirke übergehend leicht aufgetriebene dunkler gefärbte, stellenweise ausgesprochen blau tingierte Faserabschnitte, die ein mehr homogenes Aussehen haben und eine deutliche Querstreifung meist vermissen lassen. Bei stärkerer Vergrößerung stellen sich die so veränderten Teile als meist scharf abgegrenzte spindelig- bis längsovale Faserabschnitte dar, wobei die Veränderung nicht immer den ganzen Querschnitt einer Muskelfaser einnimmt. Die mit Hämatoxylin blau sich färbende Substanz ist gelegentlich netzartig und flockig, längs und quer zu den Fibrillen und zwischen ihnen gelagert. Die Intensität der Blaufärbung wechselt, ist aber immer sehr stark, wenn die verdichtete Substanz kommaartig oder sichelförmig geformt und von kleinen Höfen umgeben erscheint. Oft ist in dem gleichen Herd ein besonders stark färbbarer Bezirk vorhanden. An den Enden der meist spindeligen Herde sind die Myofibrillen etwas auseinandergedrängt, zeigen aber gute Querstreifung. Am deutlichsten auf Querschnitten läßt sich noch folgendes beobachten: zwischen den noch eben erkennbaren Fibrillen bildet sich eine wolkige rosettenartige Verdichtung der Grundsubstanz aus, von bläulich-roter zarter Farbe bei H.E.-Färbung.

In anderen Fasern finden sich um solche Verdichtungen helle ungefärbte Höfe, wodurch diese zunächst diffuse Verdichtungen etwas schärfer umrissen werden. Schließlich geht das feingekörnte gleichmäßige Bild der quergetroffenen Muskelfasern ganz verloren, eine dicht blau-violett gefärbte Masse liegt in der Faser, in der sich die rotgefärbten Fibrillen und die contractile Substanz nur mehr in ungleichmäßig geformten Strängen finden. Doch liegen diese Massen fast nie kontinuierlich zusammen, sondern teilen sich schollig auf und nehmen eine mondsichelartige Form an. Seltener scheinen die dichtblau gefärbten sicheligen Schollen in einer Art fädig-vacuolärer, mehr blau-violett gefärbter Grundsubstanz eingebettet. Diese Schollen können nun ganz verschieden zahlreich sein und auch eine unterschiedliche Lage aufweisen; bald liegen sie mehr unter dem Sarkolemm und umfassen das rotgefärbte Zentrum der erhaltenen Faserreste, bald liegen sie im Zentrum, so daß die Muskelreste wie ein Kranz um das schollig blaue Faserzentrum liegen, auch bilden sich gelegentlich bizarre Strukturen zwischen den roten Strängen und den blauen Schollen aus. Eigenartig ist nun, daß diese im Paraffinschnitt recht häufigen und auffallenden Gebilde im Gefrierschnitt viel schwerer zu finden sind (allerdings sind nicht dieselben Muskeln untersucht). Die kleinsten Herde liegen mitten im Sarkoplasma. Die wolkigen Netzbildungen stellen offenbar das jüngste Stadium, die schollenförmigen Verklumpungen, die oft von deutlichen Hofbildungen umgeben sind, das älteste Stadium der Veränderungen dar. Zellige Reaktionen in der Umgebung der Herde werden stets vermißt. Das Sarkolemm erscheint leicht aufgelockert. Die *Feulgen*sche Nuklearreaktion fällt negativ aus. *Mallory*-Färbungen ergeben eine leicht blaue Anfärbung gegenüber der sonst rotbraun erscheinenden Muskulatur. Basische Anilinfarbstoffe, wie Methylviolet und Kresylviolet färbten leicht metachromatisch, dagegen ergibt die Färbung mit weinsteinsaurem Thionin nach *Feyrter* eine geradezu elektive Darstellung sowohl der wolkigen Massen als auch besonders der groben Schollen in tieferer Farbe. Ebenso werden sie durch *Bestsches* Carmin ausgezeichnet zur Darstellung gebracht. Im Gegensatz zum Glykogen der Muskulatur sind sie aber speichel- und diastaseresistent. *Lugolsche* Lösung färbt blaßbraungelb, viel heller als das sonst vorhandene Glykogen. Die Methode von *Bauer* zur Darstellung des Glykogens führt zu einer violettroten Anfärbung, die nach Verspeichelung abbläßt. Fibrinreaktion nach *Weigert* ist deutlich positiv. In der Umgebung der Kerne im Bereich so veränderter Muskelbezirke ist meist die Ablagerung eines feinkörnigen braunen Pigmentes zu erkennen. Mit Scharlachrot und anderen Fettfarbstoffen ist eine Anfärbung nicht zu erzielen, auch die übrigen Lipoidreaktionen, insbesondere die Färbung nach *Smith-Dietrich* sind negativ. Mucicarmin und Bismarckbraun färben nicht.

Es kann sich in dieser Darstellung nicht darum handeln, einen lückenlosen Überblick der Literatur zu den verschiedenen Befunden des Falles zu geben. Es soll nur kurz einiges beleuchtet werden.

Seitdem von französischer Seite (*Claude-Gougerot*) der Begriff der pluriglandulären Insuffizienz für die Klinik bestimmter inkretorischen Störungen geschaffen wurde, sind durch *Falta*, *Lindemann*, *B. M. Schmidt* u. a. die morphologischen Grundlagen hierfür umrissen worden. *Falta* glaubt, die pluriglanduläre Insuffizienz in einer „multiplen Blutdrüsen-sklerose“ begründet zu sehen, während *Lindemann* und später *Teutschländer* mit Nachdruck darauf hinwiesen, daß auch eine einfache *Atrophie* zu den klinischen Bildern einer vielfachen inkretorischen Mangelkrankheit führen könnten, wobei gerade *Lindemann* den Begriff der Sklerose auch nur für die primäre absolute Bindegewebsvermehrung reserviert wissen

wollte. Die Diskussion, inwieweit sich nun das „pluri“ und „multipel“ der obigen Begriffe durch den gleichartigen Befund an mehreren inkretorischen Drüsen decken, oder inwieweit sich der Befall einer dominierenden Drüse auf die anderen *auswirkt* (*Rössle*), scheint noch nicht abgeschlossen. *Rössle* hat 1914 in seinem Bericht über gleichzeitige *Addison'sche* und *Basedow'sche* Erkrankung als erster Kritik an dem Begriff der pluriglandulären Erkrankung geübt und die Frage nach der dominant führenden Drüse im Krankheitsgeschehen erörtert. Er hält es für notwendig eine pluriglanduläre Erkrankung nur dann als solche anzuerkennen, wenn auch der anatomische Beweis für die Häufigkeit von Läsionen an Blutdrüsen erbracht ist, wobei es zunächst außer acht gelassen werden könne, ob sich eine Rangordnung in den vorgefundenen miteinander kombinierten Lokalerkrankungen aufstellen läßt. Dabei wird es vorerst eine im allgemeinen noch nicht zu entscheidende Frage sein, welches die primär, welches die sekundär erkrankten Drüsen sind. In manchen Fällen wird es sich auch nicht um gesetzmäßig voneinander abhängige Erkrankungen, sondern um eine zufällige Vergesellschaftung zweier oder mehrerer uniglandulärer Krankheiten handeln. Eine pluriglanduläre Erkrankung wird dann am sichersten anzunehmen sein, wenn sich klinisch und anatomisch eine Begründung für gehäuft beobachtete hormonale Störungen in einem Fall nachweisen lassen, wie in dem von ihm mitgeteilten Fall, wo ein Morbus Addison mit einem Morbus Basedow klinisch und anatomisch vergesellschaftet waren. In einer späteren Mitteilung (1934) weist *Rössle* im Rahmen seiner Untersuchungen über Organsklerosen auf das bemerkenswerte Vorkommen von gleichzeitigen Sklerosen an mehreren Drüsen mit innerer Sekretion hin. Er läßt es dabei vorerst offen, ob diese Veränderungen aus multiplen schwachen (serösen) Entzündungen abzuleiten sind, oder durch Entlastung infolge primärer langsamer toxischer Atrophie der Parenchymzellen entstehen. Der gemeinsame pathogenetische Faktor dürfte aber für beide Entstehungsarten der bindegewebigen Neubildung in exsudativem oder transsudativem Ödem gegeben sein. Über einen Fall von *Addison* (Verkalkung der Nebennieren) mit sklerotischer Schilddrüsenatrophie berichtet im Anschluß an die erste Mitteilung *Rössles* auch *Sternberg*, über eine Kombination von Basedow und Diabetes *Ghon*, in dessen Fall gleichzeitig Veränderungen der Hypophyse bestanden. *Lindemann* wertet, den Franzosen folgend (*Gley-Quinquand*: humorale funktionelle Korrelation) die verschiedenen Drüsen nicht gleich, sondern teilt seinen Einzelsystemen als dominierende Drüsen die Schilddrüse und die Nebennieren zu. Eine Erkrankung einer dieser Drüsen kann durch Fortdauer der Schädlichkeit (*Lues*!) zu einem Mitbefall anderer Drüsen führen, so daß schließlich für die klinische „pluriglanduläre Insuffizienz“ der anatomische Begriff einer „polyglandulären Erkrankung“ gewahrt bleibt. Es erscheint berechtigt, wenn *Lindemann* scharf trennt: eine polyglanduläre Erkrankung als Deutung der „insufficiance pluri-

glandulaire“ kann nur bei Veränderungen mehrerer Drüsen vorliegen, die multiple Blutdrüsen-sklerose ist *ein* möglicher Ausdruck dieser polyglandulären Erkrankung; ein zweiter kann die einfache Atrophie sein. Somit ist auch der Fall von *Landsteiner-Edelmann*, der *nur* eine sklerotische Atrophie der Schilddrüse zeigte, hierbei auszuschalten. *Veit* zeigte aber, daß auch die Hypophyse eine stark dominierende Rolle im inkretorischen System spielen kann, er möchte die sklerotische Atrophie vieler inkretorischer Drüsen in seinem Fall auf die starken Veränderungen der Hypophyse zurückgeführt sehen. In diesem Zusammenhang schreibt er auch der *Simmondschen* Kachexie als primärer fibröser Atrophie der Hypophyse mit sekundären Veränderungen anderer Drüsen eine Verwandtschaft mit der multiplen Blutdrüsen-sklerose zu.

Einen weiteren Formenkreis konnte, nachdem bereits *Rössle* das Zusammenfassen an *Basedowscher* und *Addisonischer* Krankheit beschrieben hatte, *M. B. Schmidt* (1926) aus den polyglandulären Erkrankungen abspalten, indem er auf den gemeinsamen Befall von Schilddrüse und Nebennieren als einen thyreosuprarenalen Symptomenkomplex hinwies. Es erscheint dabei der Ersatz des untergegangenen Parenchyms durch lymphoides Gewebe recht charakteristisch. Auch *Müller* konnte diese Kombination von sklerotischer Atrophie der Schilddrüse und der Nebennieren durch eigene Beobachtungen bestätigen. Die Unsicherheit und das Dunkel in der Kenntnis dieser Zusammenhänge ist daraus zu ersehen, daß zur Klärung die Disposition konstitutionelle Schwäche oder eine konstitutionelle Empfindlichkeit des Epithels herangezogen werden, wie es z. B. *de Basteri* für die nichteitrige Thyreoiditis tut. Auch nach Störung übergeordneter trophischer Zentren wird gefahndet, um so die häufige Splanchnomikrie miterklären zu können (*Teutschländer*).

Für den vorliegenden Fall wäre kurz folgendes zu sagen: die Schilddrüsenveränderungen sind wohl, *Wegelin* folgend, den nichtentzündlichen (toxischen) Sklerosen zuzuordnen. Wenn auch die Parenchymveränderungen der Beschreibung *de Quervains* von der akuten, nichteitrigen Thyreoiditis, und zwar der parenchymatösen Form, sehr ähneln (Abstoßung von Epithelien, Kolloidschwund, größer-zellige Elemente bis zu Riesenzellen), so sind sie doch nicht ohne weiteres hierher einzureihen. Die Schilddrüse hat eben, wie alle gestaltlichen Systeme (*Siegmund*), nur eine beschränkte Zahl morphologisch sich ausprägender Reaktionsmöglichkeiten (*Quervain*). Eine bestimmte, klare Ätiologie kann aus solch grotesken Endstadien wie den vorliegenden nicht mehr abgelesen werden, doch ist wohl der bestehenden Lues eine entscheidende Rolle zuzusprechen. Bei Zusammenfassung aller Befunde der innersekretorischen Organe handelt es sich sicher um eine „polyglanduläre Erkrankung“; aus den ausgedehnten Parenchymveränderungen der dominierenden Schilddrüse und der Ovarien und den (erst ?) geringen Veränderungen der Nebennieren und der Hypophyse lassen sich für diese zeitliche

Abhängigkeiten und der Charakter sekundärer Veränderungen erkennen. Auf Grund der histologischen Befunde ist man auch mehr zur Auffassung einer sklerosierenden Atrophie als zu einer primären entzündlichen Sklerose (*Rössle*) geneigt. Die Veränderungen sind also zu deuten als hochgradige Atrophie von Schilddrüse und Ovarien mit folgender Sklerosierung dieser selbst und der Hypophyse und Nebennieren, als auslösend ist wohl die bestehende und nicht behandelte Lues anzusehen. Die klinischen Erscheinungen des Ausfalles der Schilddrüse als einer dominierenden Drüse beherrschen das Bild dieser schließlich doch polyglandulären Erkrankung im Sinne eines klinischen Myxödems.

Die Veränderungen der übrigen inneren Organe sind im wesentlichen als Kollapsveränderungen höchstwahrscheinlich als Folge der intravenösen Tetragnosteinverleibung zu deuten. Die fast infarktähnlichen Verfettungen der inneren Herzmuskelschichten des linken Ventrikels machen auf die verschiedenartige Reaktion der äußeren und inneren Ventrikelschichten aufmerksam. Sie sind wohl im Zusammenhang mit einer besonderen Capillarisation zu bringen, ähnlich wie es für die Veränderungen bei der Diphtherie der inneren Muskelabschnitte zu beobachten ist. Auch die Leberveränderungen gehören in das Gebiet der serösen Veränderungen beim Kollaps (*Rössle, Eppinger*), die geringe Bindegewebsneubildung spricht jedenfalls für einen noch frischen Vorgang, der vielleicht zusätzlich die infolge des Myxödem schon vorhandenen Veränderungen potenziert. Dagegen ist die feine Sklerosierung des Nierenmarks auf ein chronisches Ödem zu beziehen, das mit der allgemeinen Ödembereitschaft des Myxödem zusammenhängt. Schleimfärbungen sind aber auch hier negativ. Das in den Epithelien und Lumina der *Henleschen* Schleifen gefundene Pigment ist in die sonst bekannten Pigmente nicht recht einzureihen und es muß daran gedacht werden, ob das Jod-Tetragnost hier nicht eine Ausscheidung erfährt bzw. erfahren hat. Ein Versuch, das Jod eventuell als Jodstärke darzustellen, mißlang. Andere Methoden (*Hintzelmann*) waren leider an den fixierten Organen nicht mehr durchführbar. Röntgenaufnahmen der isolierten Organe (Herz, Leber, Milz) ergaben keine verwertbaren Befunde.

Wichtiger sind aber die Muskelveränderungen. Bisher hat nur *Schultz* solche Befunde in der Skelettmuskulatur bei kindlichem Myxödem infolge Athyreose beschrieben und ähnliche Befunde aus der Literatur zusammengestellt. Er kommt zu dem Schluß, daß diese Veränderungen 1. hervorgehen aus Kernveränderungen und 2. daß sie für Myxödem typisch und charakteristisch sind. Die letztere Annahme wird durch vorliegenden Fall gestützt, der ersteren Meinung ist aber zu widersprechen. *Schultz* hält die Schollen in der quergestreiften Muskulatur für ausgelauenes Chromatin, das bei der Degeneration der Sarkolemmkerne frei werden soll und sich mit der Grundsubstanz der Muskelfasern mische bzw. in diese hineindiffundiere; die Schollen entsprächen aber nicht

einzelnen Kernindividuen. Eine nähere morphologische Beschreibung der Veränderungen wie sie *Schultz* sah, erübrigt sich hier, da sie genau mit den vorliegenden übereinstimmen. Der Ansicht von *Schultz* ist aber unser färberischer Befund entgegenzuhalten, der keinen Anhalt gibt, diese Massen dem Chromatin ähnlich zu halten. Auch *Schultz* findet keine Färbbarkeit mit anderen Kernfarbstoffen, z. B. Lithioncarmin, Methylenblau, Saffranin. Der negative Ausfall der Nuklealreaktion und der Ausfall der Färbung nach *Feyrter* beweisen, daß es sich nicht um Chromatin handelt. Die Kerne färben sich mit Thionin blau und die Schollen rot. Auch um Glykogen kann es sich nicht handeln. Zugehörigkeit der Schollen zu Fettsubstanzen ist auszuschließen, wie auch *Schultz* angibt. Vielmehr halten wir auf Grund von anderweitigen Untersuchungen, insbesondere auch an ödematösen Gehirnen, bei denen sich unter bestimmten Bedingungen eine sehr ähnliche Reaktionen gebende Substanz zur Darstellung bringen läßt, die auftretenden Stoffe für einen (mit Schwefelsäureestern gepaarten?) glucosidartigen Körper, der der Galaktose nahesteht. Er entstammt für den Fall der Muskulatur möglicherweise deren Polysacchariden, während er im Gehirn Beziehungen zu den Cerebrosiden haben dürfte. Daneben bestehen Beziehungen zum Plasmalogen *Feulgens*. (*Siegmund* wird demnächst ausführlicher darüber berichten, nachdem er in seinen Untersuchungen über die Glykogenspeicherkrankheit bereits kurz darauf hingewiesen hat.) Damit ergeben sich Beziehungen zu manchen schleimartigen Substanzen (Mucoiden), die ein ganz ähnliches färberisches Verhalten zeigen und deren Zusammenhang mit dem Plasmalogen gleichfalls Gegenstand von Untersuchungen ist. Die endgültige Differenzierung dieser Substanzen im Muskel ist aber noch offen und ungeklärt. Vielleicht geben bei weiteren Beobachtungen die Stoffwechseluntersuchungen von *Schittenhelm-Eisler* einen Fingerzeig: diese fanden bei Myxödem eine schwere Störung des Mineralhaushaltes und vor allem des Schwefelumsatzes, woraus sie auf eine qualitative Störung des Eiweißstoffwechsels schlossen, dies ist auch durch den hohen N-Gehalt der Ödemflüssigkeit bei Myxödem (2% nach *Boothby*) zu unterstreichen. Jedenfalls läßt das färberische Verhalten die Vorstellung, daß es sich dabei um ein aldehydhaltiges Glykosid handelt, nicht unbegründet erscheinen. Weitere Untersuchungen, die in die Wege geleitet sind, müssen zeigen ob gleichgerichtete Veränderungen der an Plasmalogen besonders reichen Skelettmuskulatur auch sonst vorkommen. In der bei Myxödem beobachteten Großartigkeit und Ausdehnung finden sie sich sonst aber sicherlich nicht. Nach unserem Wissen hat bisher lediglich *Zinck* bei Verbrennungen Skelettmuskelveränderungen als „basophile“ Degeneration beschrieben, die in einer Beziehung zu dem von uns erhobenen Befunde zu stehen scheinen, ohne allerdings mit ihm, zum mindesten nicht der Quantität nach, völlig identisch zu sein. Besser bekannt sind ähnliche Veränderungen im Herzmuskel, wo sie von *Haumeder*, *Liebegott* und

Hewitt, neuerdings auch *Umeda* als basophile Degeneration beschrieben sind, ohne daß über ihre Entstehung, Natur und Bedeutung bisher etwas Sicheres ausgesagt werden kann. *Umeda*, dessen Arbeit erst nach Abschluß unserer Untersuchungen erschienen ist, spricht von einer „mucoiden“ Degeneration, die in über 80% aller Herzen zu finden ist und keine erkennbaren Beziehungen zu bestimmten Erkrankungen besitzt. Auch in unserem Fall bestehen solche Veränderungen am Herzmuskel im erheblichen Ausmaße, ohne aber an Ausdehnung und Intensität die Großartigkeit der Veränderungen in der Skelettmuskulatur zu erreichen. Soweit es sich bisher übersehen läßt, ist lediglich das Myxödem durch die besondere Intensität der in Rede stehenden Veränderungen ausgezeichnet.

Zusammenfassung.

1. Bei einer 55jährigen Frau mit Myxödem wird eine hochgradige Atrophie mit Sklerose der Schilddrüse und der Ovarien festgestellt, daneben ein geringer sklerosierender Umbau der Hypophyse und der Nebennieren.

2. Die Befunde an den innersekretorischen Organen berechtigen zu der Annahme einer polyglandulären Erkrankung mit Überwiegen der Ausfallserscheinungen der dominierenden Schilddrüse, die anatomisch ganz im Vordergrund der Veränderungen steht.

3. Es werden charakteristische Veränderungen der Skelet- und Zungenmuskulatur in abgeschwächtem Maße auch in der Herzmuskulatur im Sinne einer scholligen mucoiden Degeneration beschrieben. Das Wesen der in die Fasern eingelagerten scholligen Substanzen ist unklar, es handelt sich aber nicht um Chromatin, Glykogen oder Fettgemische, sondern wohl um einen aldehydhaltigen glucosidartigen Stoff. In der gefundenen Großartigkeit sind diese Veränderungen dem Myxödem eigentümlich.

Schrifttum.

de Bastenie: Zit. nach *de Quervain*. — *Boothby*: Endokrinol. 3. — *Gohn*: Verh. dtsch. path. Ges. 1914. — *Landsteiner-Edelmann*: Frankf. Z. Path. 24 (1921). — *Lindemann*: Virchows Arch. 240 (1923). — *Müller*: Zbl. Path. 70 (1938). — *de Quervain*: Schweiz. med. Wschr. 1936 II. — *Rösste*: Verh. dtsch. path. Ges. 1914; 1934. — *Schittenhelm-Eisler*: Z. exper. Med. 61. — *Schmidt, M. B.*: Verh. dtsch. path. Ges. 21 (1926). — *Schultz*: Virchows Arch. 232 (1921). — *Siegmund*: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 156. — *Sternberg*: Verh. dtsch. path. Ges. 1914. — *Teutschländer*: Zbl. Path. 70 (1938). — *Umeda*: Virchows Arch. 307 (1941). — *Veit*: Frankf. Z. Path. 28 (1922). — *Wegelin*: *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8.