

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

## Anatomische Untersuchungen über den angeborenen Ausfall von Schilddrüsenhormon<sup>1</sup>.

Von

Karl-Günther Ober.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Oktober 1941.)

Auch heute noch bedient sich die Hormonforschung zur Beantwortung der Frage nach der Wirkung der Drüsen mit innerer Sekretion des Experimentes, der Dauerausschaltung des Organes durch Operation oder Röntgenbestrahlung oder der künstlichen Überfunktion durch Implantation von Drüsengewebe oder Zuführung seines Wirkstoffes. Ganz selten macht uns nun die Natur ein solches Experiment selbst vor und zwar in einer Vollendung, wie wir sie aus technischen Gründen im Laboratorium nie erzeugen können, dadurch, daß Kinder geboren werden, denen eine Blutdrüse ganz oder zum größten Teil fehlt. Wegen der großen Seltenheit dieser Fälle einmal und andererseits wegen der Reinheit mit der hier die Ausfallserscheinungen zu beobachten waren, erscheint es angebracht, zwei hierhergehörende Fälle zu veröffentlichen.

### Fall I.

Helmut P. wurde am 20. 1. 41, 3 Wochen vor dem errechneten Zeitpunkt, mit zum Teil mangelnden Reifezeichen, leicht mongoloiden Zügen, 52 cm Länge und 2550 g Gewicht, sowie einem Kopfumfang von 34 cm als Kind gesunder Eltern geboren. Zunächst gute Gewichtszunahme (Brustkind). Am 23. 5. 41 Krankenaufnahme. Nach Angabe der Mutter atmete und trank er in letzter Zeit schlecht, er wurde noch gestillt, bekam aber seit einiger Zeit zusätzlich dreimal Flaschenhalbmilch. Klinisch bot der Knabe das volle Bild des Myxödems, daneben wies ein lautes systolisches Geräusch über sämtlichen Ostien, bei starker Cyanose, vorwiegend von Nase, Mund und Schleimhäuten, auf einen Herzfehler hin. Starker Schnupfen behinderte die Nahrungsaufnahme. Am 26. 5. trat ein mit starker Cyanose verbundener Atemstillstand auf, der zunächst mit Suprarenin durchbrochen wurde, aber nach zwei weiteren Anfällen starb das Kind trotz Lobelin- und Cardiazolinjektion. Während des kurzen Krankenaufenthaltes konnte keine spezifische Behandlung durchgeführt werden. Die Röntgenaufnahmen von Thorax und Skelet zeigten ein deutlich vergrößertes Herz, eine offenbar durch Stauung bedingte Verschattung der rechten Lunge, besonders hilusnah, eine Verbreiterung fast aller dargestellten Metaphysen, sowie eine Störung der Knochenkernentwicklung. Die Werte für Phosphor und Calcium wurden mit 5,70 mg-% bzw. 9,70 mg-% im Serum ermittelt, der Cholesteringehalt betrug 300,0 mg-%.

Blutbild. Hb. 60,3%, Eryth. 3,5 Mill., Leuk. 10800, große Lympho. 2, kleine Lympho. 55, Segmentk. 36, Stabk. 9, Jugendl. 1, Monocyt. 2.

<sup>1</sup> D 11.

Mit der Diagnose Myxödem und Vitium cordis congenitum kam das Kind am 27. 5. zur Sektion.

Kurzer Auszug aus dem Sektionsprotokoll (691/41):

4 Monate alter Knabe in ausreichendem E.Z., 53,5 cm lang, 4315 g schwer. Haut sehr blaß, trocken, etwas schilfernd, teigig anzufühlen. Spärliche, struppige Kopfhaarung, tiefliegende Augen, stark geschwollene, schwer zu öffnende Lider, stark eingezogene Nasenwurzel, aufgeworfene Nasenlöcher, wulstige Lippen, große dicke, in die Mundspalte reichende Zunge. Kurzer, dicker Hals, kleiner Brustkorb, großer, seitlich ausladender Bauch, Nabel etwas vorgewölbt. Hoden im Scrotum, kurze plumpre Glieder.

*Bauchsitus:*  $\frac{3}{4}$ —1 cm blaßgelbes Unterhautfettgewebe, sehr blasse, feuchte Muskulatur. Darmschlingen gebläht. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Zwerchfellstand: links unterer Rand der 4. Rippe, rechts 3. Intercostalraum.

*Brustsitus:* Sämtliche Knorpelknochengrenzen der Rippen zeigen knotige Aufreibungen, besonders im knorpeligen Teil, im ganzen an einen Rosenkranz erinnernd. Gezackte Knorpelknochengrenzen. Das Gebiet des wuchernden Knorpels ist stark verbreitert, bläulich-glasig mit eingestreuten, kleinen graugelblichen Flecken und deutlich sichtbaren Gefäßen. Knochen eher schwer schneidbar.

*Thymus* befindet sich mit  $9\frac{1}{2}$  g im unteren Bereich des Sollgewichtes.

*Herz* gleichmäßig stark vergrößert (59 g — Sollgewicht etwa 25 g). In der rechten Kammer und A. pulmonalis nur flüssiges Blut, Kammern richtig weit, ihre Wand zu dick. Endocard und Klappenapparat zart und intakt. For. ovale weit offen, Duct. Botalli geschlossen. Herzfleisch sehr blaß und feucht. *Lungen* richtig gelappt, gehörig groß, zu schwer, Pleura spiegelnd, vordere Teile gut lufthaltig, hintere Abschnitte vermehrt saft- und bluthaltig.

*Halsorgane:* Zunge groß und plump, Zungengrund glatt, For. coecum nicht sichtbar. Bei vorsichtiger Präparation Schilddrüse nicht auffindbar. Die Halsorgane werden im Zusammenhang in Formalin gehärtet.

*Bauchorgane.* Pankreas und Milz ( $14\frac{1}{2}$  g) o. B. *Leber* (159 g) richtig gestaltet, entsprechend groß, ihre Oberfläche braunrot und glatt. A. d. S. vermehrt safthaltig, Schnittfläche gleichmäßig.

*Nebennieren:* Eher etwas klein, Rinde stark fetthaltig, Mark graurötlich. *Nieren* (zusammen 34 g), *Beckenorgane* und *Magen-Darm* ohne Besonderheiten. Die großen *Gefäße* sind richtig weit, ihre Intima zart. Untere Femurepiphyse zu plump, Epiphysenlinie etwas gezackt, wuchernder Knorpel etwa 4 mm breit, von gleicher Beschaffenheit wie an den Rippen. Knochenmark rot.

*Schädel:* Fontanellen offen, große Fontanelle 5 mal 5 cm, Schädelknochen hart, Pachy- und Leptomeninx intakt. Das Gehirn (640 g) zeigt sehr gutes Furchungsrelief sowie auf allen Schnitten regelrechte Zeichnung. *Epiphyse* o. B. Die *Hypophyse* ragt aus der mäßig erweiterten Sella in Größe eines halben Kirschkernes heraus. Sie misst 14 mm in der Breite, 8 mm in der Höhe und 8 mm im sagittalen Durchmesser.

*Histologische Untersuchung:* *Halsorgane.* Auf Stufenschnitten von  $10 \mu$  Dicke in  $50 \mu$  Abstand durch die gesamten Halsorgane zwischen Zungenbein und 8. Lufttröhrenknorpelring lässt sich keinerlei Schilddrüsengewebe finden. In Höhe des Ringknorpels, in der Mitte zwischen den großen Halsgefäßen und der Speiseröhre, findet sich in lockeres Bindegewebe eingelagert auf der rechten Seite eine Gruppe von dichtliegenden, dünnwandigen, teilweise in Verbindung stehenden cystischen Räumen, deren Durchmesser zwischen  $50 \mu$  und 2 mm schwankt; sie sind mit plattem bis kubischem Epithel ausgekleidet und enthalten fädige, schleierartige Massen, offenbar Schleim. Dicht neben und zwischen ihnen liegen Gruppen von kleinen, gewundenen, drüsenaartigen Gängen, die mit kubischem bis zylindrischem Epithel ausgekleidet sind und stellenweise Schleimdrüsen gleichen. Sie münden

zum Teil in die Cysten, wobei sie wie Speicheldrüsenausführungsgänge aussehen. Die hier reichlich vorhandenen Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt. Dieser Cystengruppe liegt hinten medial ein hanfkorngroßes Epithelkörperchen, vorn ein etwa kirschkerngroßes, aus mehreren Läppchen bestehendes Thymusmetamer an. Weiter findet sich je ein reiskorngroßes Epithelkörperchen links in Höhe des 3., rechts in Höhe des 4. Trachealringes, etwa in der Mitte zwischen Trachea und A. carot. com. Abgesprengte Thymusläppchen finden sich beiderseits der Luftröhre bis hinunter zum Thymus. Die *Epithelkörperchen* zeigen trabekulären Aufbau, polygonale Zellen mit lichtem Protoplasma, ihre Gefäße sind prall blutgefüllt. Alle



Abb. 1. Masson-Färbung. Vergr. 100fach. Herzmuskelfasern mit großen, spindeligen Hohlräumen um die Kerne herum.

*Halsgefäß*, insbesondere die Arterien, zeigen richtige Wanddicke und zarte Intima. Die *Nerven* zeigen vereinzelt innerhalb ihrer Scheiden eine deutliche Auflockerung, als wenn sich hier ein kolloidaler Stoff befinden hätte. Aber weder mit Mucikarmin noch mit Kresylechtviolett lassen sich hier und auch nicht in anderen Abschnitten der Halsorgane pathologische Schleimkörper anfärbten. Die *Ganglien* des Grenzstranges zeigen regelrechten Bau. Die *Lymphknoten* zeigen spärlich Keimzentren und sind verhältnismäßig arm an Lymphocyten. *Luft- und Speiseröhre* bieten keinerlei Besonderheiten. Das *Fettgewebe* ist noch unreif, reich an Lipoblasten, die Fettzellen haben zentralen Kern und traubiges Protoplasma.

Der *Zungengrund* wurde in sagittaler Richtung vom Beginn der ersten Papillae circumvallatae bis zum Zungenbein einschließlich in einem Ausschnitt beiderseits  $\frac{3}{4}$  em von der Mittellinie in Stufen von  $50\mu$  Abstand, das Gebiet jederseits 2 mm der Mittellinie in Serien geschnitten. Es wurden kein For. coecum, keine Überreste des Duct. thyreoglossus und keinerlei Schilddrüsengewebe gefunden. Nur die üblichen Schleimdrüsen mit einigen Ausführungsgängen sind vorhanden. Das Zungenbein ist rein knorpelig, die Muskelfasern sind im H.E.-Schnitt gehörig. Sie

zeigen keinerlei Schleimablagerungen. Mit *Best-Carmine* lässt sich trotz tagelanger Formalinfixierung noch reichlich Glykogen nachweisen.

**Herzmuskel:** Die gut begrenzten, verhältnismäßig gleichgroßen, dichten Kerne der Herzmuskelfasern liegen in 60—100  $\mu$  langen, etwa 15  $\mu$  breiten, spindeligen Hohlräumen, an denen nur wenige Myofibrillen vorbeiziehen, die sich gegen das Ende der Fasern vereinigen, wobei die Fasern selbst sich bis zu einer Breite von etwa 8  $\mu$  verjüngen. Die Querstreifung ist sehr deutlich. Auf den ersten Blick macht das Gewebe den Eindruck, als ob es aus Schlüuchen bestände, die um die Kerne herum aufgetrieben sind (Abb. 1). Auf Querschnitten entsprechen den Fasern größtenteils Ringe aus Myofibrillen, die gelegentlich einen Kern enthalten, daneben



Abb. 2. Färbung mit *Best-Carmine*. Vergr. 400fach. Glykogenablagerung im M. glut. maxim.

sieht man außerordentlich dünne, volle Querschnitte, die den Faserenden entsprechen. Der Gefäßbindegewebsapparat bietet keine Besonderheiten, mit Scharlachrot und Mucicarmine lassen sich keine krankhaften Fett- bzw. Schleimablagerungen nachweisen. *Best-Carmine* färbt reichliche Mengen fein- bis mitteltropfigen Glykogens, das gleichmäßig im ganzen Schnitt verteilt und nicht genauer lokalisierbar ist. Im ganzen entspricht das Bild etwa dem Herzmuskel eines 35—40 cm langen Feten.

**Skelettmuskel:** Untersucht wurden M. glutaeus, M. vastus lat., Zwerchfell und Halsmuskeln. Schon bei der Bearbeitung fiel auf, daß sich die Gewebsstücke im 70% igem Alkohol mit einem dünnen, weißen Film überzogen und in der Flüssigkeit kleine, weiße Flocken ausfielen. Die H.E.-Schnitte zeigen außer einer leichten, offenbar durch starken Saftgehalt bedingten Auflockerung des Fasergefüges keine Besonderheiten, die Kerne stellen sich gut dar, die Querstreifung ist deutlich, das Myoplasma färbt sich gleichmäßig blaßrot. Mucicarmine- und Kresylechtviolett-färbung negativ, dagegen mit *Best-Carmine* reichlich Glykogen nachweisbar (bestätigt durch die Speichelprobe), das wegen der Formalinfixierung und langsamen Entwässerung des Materials zu einem großen Teil zwischen den Fasern liegt, teils in groben Schollen, teils in feinen Tropfen (Abb. 2).

Die *Leber* zeigt bei der Bearbeitung das gleiche Verhalten wie die Muskelstückchen. Im H.E.-Schnitt ist das Bild recht eintönig. Die Zellen liegen überall sehr dicht, sind polygonal mit großem, deutlichem Kern, wabigem Plasma und sehr deutlichen Zellgrenzen, dadurch etwas an Pflanzenzellen erinnernd (Abb. 3). Zellbalken, Capillaren und *Dissesche* Räume sind wegen der dichten Zellage nur selten abzugrenzen. Vereinzelte Blutbildungsherde vorhanden. *Glissonsche* Drei ecke o. B. Mit Scharlachrot spärliche, zentrale, feintropfige Verfettung nachweisbar. *Best-Carmin* stellt außerordentlich große Glykogenmengen dar, die größtenteils in typischer Weise an einer Zellseite liegen, zum Teil aber durch die ungeeignete Bearbeitung schon in die Gefäße abgewandert sind.

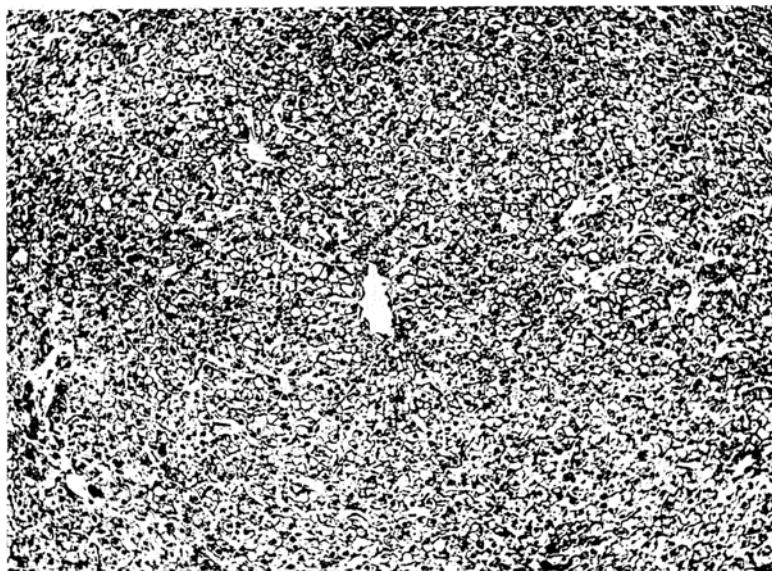


Abb. 3. Häm.-Eos.-Färbung. Vergr. 100fach. Glykogenose der Leber.

Die *Milz* ist sehr blutreich, sonst zeigt sie durchaus normalen Aufbau. Keine Ablagerungen.

*Niere:* Der glomeruläre und der Kanälchenapparat zeigen, von einer möglicherweise postmortalen Verquellung der Tubulusepithelien abgesehen, keine Besonderheiten. Starker Blutgehalt, einzelne Glykogentröpfchen im Epithel der *Henleschen* Schleifen (Formalinfixierung).

*Haut:* Das Epithel, die Haarbälge und Drüsen bieten normales Verhalten. Dagegen zeigen die subzentanen Bindegewebsbündel ein sehr lockeres Gefüge, das zusammen mit einer wenig dichten Lage der großen, angereiften Unterhautfettgewebszellen den Schlüß nahelegt, daß sich ein flüssiger oder kolloidaler Körper dazwischen befindet. Allein mit färberischen Mitteln war er nicht darzustellen.

*Knochen:* Untersucht wurden Rippen, eine untere Femurhälfte und das Manusrium sterni. *Rippen:* Die schon makroskopisch beobachtete Verbreiterung der Knorpelknochengrenze gehört vorwiegend der Schicht der hypertrophenen Knorpelzellen an (Abb. 4), die sehr unregelmäßig gelagert sind, kaum klare Säulen bilden, sich mit einer dicken Kapsel umgeben und im H.E.-Schnitt einen blau granulierten Inhalt um den Kern herum zeigen. Auch die Zone des wuchernden

Knorpels ist entschieden zu breit, während der ruhende Knorpel keinerlei Besonderheiten bietet. Die Grenze gegen den Knochen ist etwas gelappt, offenbar dadurch

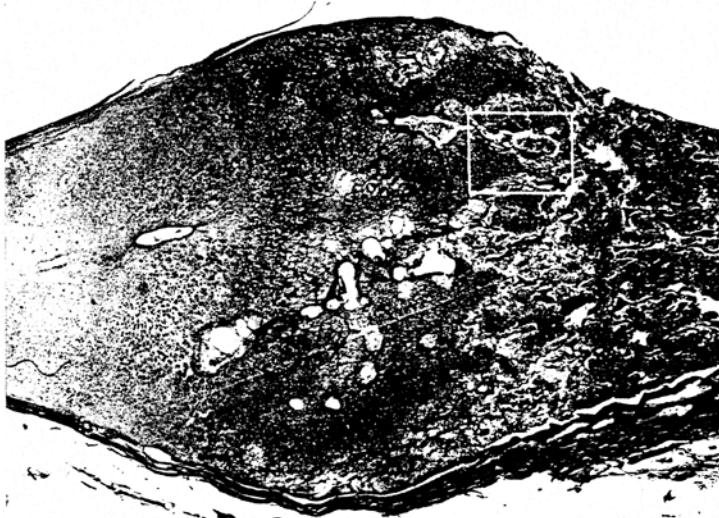


Abb. 4. Häm.-Eos.-Färbung. Mit Sulphopersäure entkalkt. Vergr. 10fach. Rippe: Aufreibung des Knorpels an der Knochengrenze.

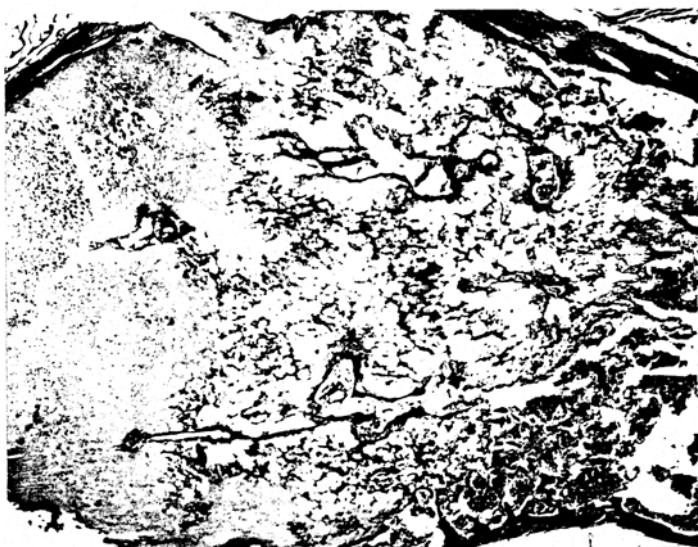


Abb. 5. Unentkalktes Material. Kossas Kalkreaktion. Kernechtrot. Vergr. 12fach. Kalkablagerung im Knorpel.

bedingt, daß sich vom Mark her nur wenig Gefäße, vor allem in unregelmäßiger Dichte, gegen den Knorpel vorschieben, so daß einzelne nicht verbrauchte Knorpel-

zungen etwas in das Knochenmark vorspringen. Auffallend sind die sehr reichlichen, fleckig angeordneten Kalkablagerungen im Knorpel (Abb. 5), vorwiegend in der

Gegend besonders großer Zellen und meist in einer gewissen Entfernung der kaum verniehrten Knorpelmarkkanäle. Sie sind auch mit Röntgenstrahlen darzustellen (Abb. 6). Merkwürdig ist ferner, daß sich der sonst überall basophile Knorpel kurz vor der Knochengrenze und um die Knorpelmarkkänele herum in einem schmalen Saum im H.E.-Schnitt plötzlich rot färbt (Abb. 7). Dieser Streifen eosinophilen Knorpels, der gleichfalls herdförmige Verkalkungen, besonders der Knorpelzellkapseln aufweist, grenzt direkt an das Mark, von dessen Zellen einzelne seiner Knorpelkapseln aufgebrochen



Abb. 6. Röntgenbild von Rippen.

werden (Abb. 7). Osteoblasten lagern auf ihn gut verkalkten Knochen ab und zwar an der Knochengrenze geringe Mengen, in den Knorpelmarkkanälen reichliche

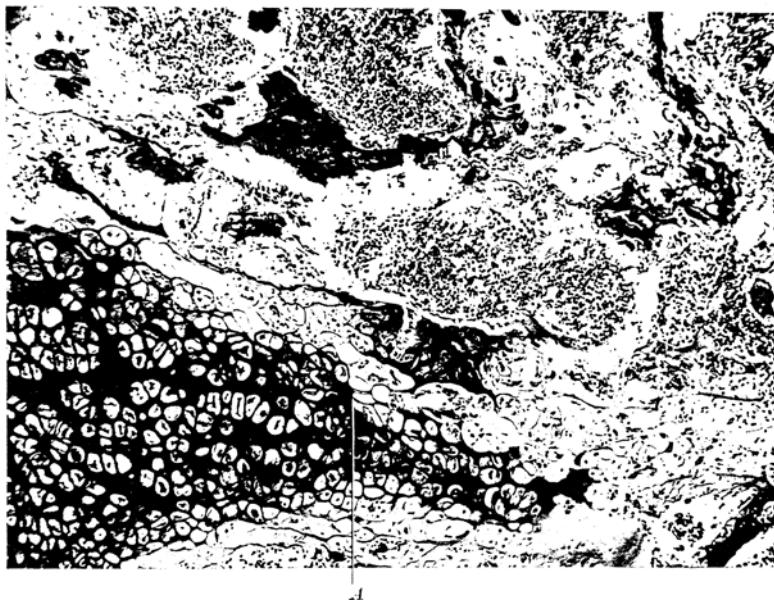


Abb. 7. Ausschnitt aus Abb. 4. Vergr. 100fach. Bei A Grenze des basophilen gegen den eosinophilen Knorpel. Eindringen von Markzellen in die Zellkapseln des eosinophilen Knorpels.

Massen. In einem der Rippenpräparate findet sich zwischen den hypertrophenischen Knorpelzellen eine kleine, etwa  $800\mu$  messende, gut abgesetzte ruhende Knorpelinsel (Abb. 8), vielleicht wie eine Enchondromanlage aussehend. Der Knochen zeigt sehr schmale Bälkchen, die ganz selten spärlichen Osteoidbelag zeigen, die Corticalis

bietet ein ähnliches Verhalten. Die Osteoblasten- und vor allem Osteoclastentätigkeit ist eingeschränkt. Bis weit in den Knochen hinein finden sich zentral in den Spongiosabälkchen Knorpelreste. Das Knochenmark ist rein zellig und ohne Besonderheiten, die bei Athyreose gelegentlich beobachtete Eosinophilie fehlt. Für die vorhandene Anämie findet sich histologisch keine Erklärung. Femur und Manubrium sterni zeigen grundsätzlich die gleichen, nur weniger stark ausgebildeten Veränderungen.

*Hypophyse:* Die hochgradige Massenzunahme des Organes ist ausschließlich durch Vergrößerung des Vorderlappens bedingt. Der Hinterlappen hat übliche

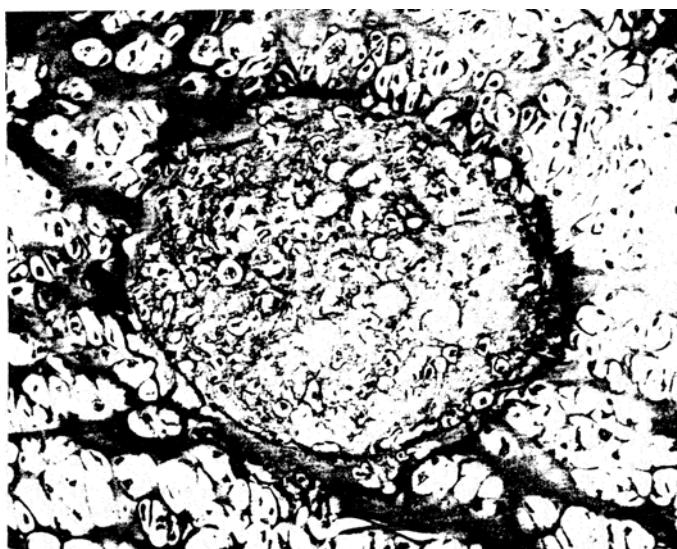


Abb. 8. Ham.-Eos.-Färbung. Vergr. 200fach. Ruhende Knorpelinzel zwischen hypertrophen Knorpelzellen.

Größe und normalen histologischen Aufbau. Im Vorderlappen sind die chromophilen Zellen verhältnismäßig in der Minderzahl, aber an Vergleichspräparaten gemessen doch ausreichend vorhanden. Die Eosinophilen liegen verstreut, nie in kompakten Massen, sie sind etwas klein, sehr gut begrenzt, ihre Kerne rund und sehr dicht, die Basophilen liegen gelegentlich in dichten Gruppen, sie sind größer, gleichfalls scharf begrenzt mit deutlich abgesetztem, gut färbbarem Kern. Besonders bei der modifizierten Mallory-Färbung nach Farkas kann man unter ihnen zwei Typen unterscheiden, einen kleineren Teil, dessen Granula sich blauviolett färben und den größeren, dessen Granula intensiv blau erscheinen. Beherrscht wird das ganze Bild jedoch von Zellen, die die Chromophilen an Größe weit übertreffen, der Zahl nach weitaus an erster Stelle stehen und die besonders in den Seiten- und Randteilen fast ausschließlich zu finden sind, wo sie ganz selbständige Balken bilden. Wenn sie mit Chromophilen zusammenliegen, nehmen sie oft das Zentrum eines Alveolus ein, was unter anderem dafür spricht, daß sie von den Hauptzellen abstammen. Sie sind sehr undeutlich begrenzt, benachbarte Zellen sind kaum voneinander zu trennen, ihr Plasma, das stellenweise — wahrscheinlich durch die Härtung bedingt — Vakuolen zeigt, ist fein gekörnt. Im H.E.-Schnitt erscheinen diese Granula rot, bei Masson- und Farkas-Färbung zart bläulich. Mit Heidenhains

Eisenhämatoxilin, das die eosinophilen Granula schwarzblau färbt, färben sich in diesen Zellen nur vereinzelte Körnchen. Kresofuchsin, das die Basophilen elektiv darstellt, nehmen sie nicht an. Ihre Kerne sind verschieden groß, bei weitem die größten im Präparat, von ovaler bis bohnenförmiger Gestalt, hell und blasig, mit scharfem, chromatinreichem Saum und ein bis zwei deutlichen Kernkörperchen. Daneben finden sich aber auch pyknotische Kerne, oft in zusammenliegenden Zellen. Damit gleichen diese Zellen stark den menschlichen Schwangerschaftszellen, wie sie von Erdheim und Stumme beschrieben wurden, ja bei Anwendung der bekannten Hypophysenfärbungen lassen sie sich morphologisch von Schwangerschaftszellen nicht unterscheiden (Abb. 9), wenn man zu den Vergleichspräparaten

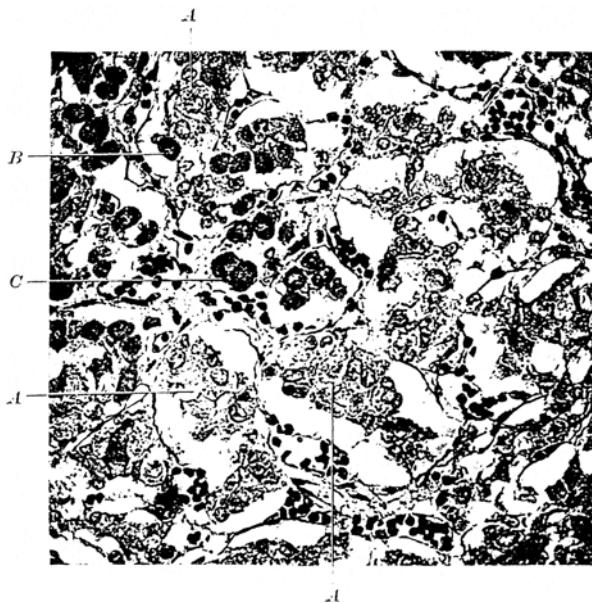


Abb. 9. Masson-Färbung. Vergr. 400fach. Hypophyse: Bei A: Aus Hauptzellen entstandene schwangerschaftsgleiche Zellen. Bei B eosinophile, bei C basophile Zellen.

das übliche Sektionsmaterial nimmt, das 24–36 Stunden nach dem Tode gewonnen und in Formalin fixiert wurde, wie das vorliegende Organ. Die an frischer und geeigneter fixierten Hypophysen nachweisbare leichte Eosinophilie der Schwangerschaftszellen scheint wenig beständig zu sein. In unseren Präparaten sind typische Hauptzellen mit kleinerem, dichteren Kern und an formalinfixiertem Material meist nur schwer erkennbarem Plasmaleib nur mit großer Mühe aufzufinden. Der Kolloidgehalt ist im ganzen spärlich, nur vereinzelt findet es sich im Zentrum eines Acinus oder als kleines Tröpfchen in den reichlich blutgefüllten Gefäßen.

Der Thymus und die am Hals gefundenen akzessorischen Thymusteile zeigen normalen Läppchenbau mit gut entwickelter Rinde und zahlreichen, deutlichen Hassalschen Körperchen im Mark.

*Pankreas:* Das Organ macht einen recht unreifen Eindruck. An Vergleichspräparaten gemessen sind noch viel zu wenig Acini entwickelt, dadurch erscheint das Gewebe sehr locker. Im untersuchten Schnitt aus dem Mittelstück des Organes sind reichlich, aber größtenteils kleine Inseln vorhanden, deren Aussprössung aus den Drüsengängen noch an vielen Stellen zu beobachten ist (Abb. 10).

*Nebenniere:* Die einzelnen Schichten der Rinde sind gut ausgebildet. Auf die innerste Schicht folgt eine schmale Lage lockeren Bindegewebes, gegen die sich das Mark deutlich absetzt. Letzteres ist gut entwickelt und reich an Rundzellen. Einzelne akzessorische Rindenkörperchen außerhalb der Kapsel.

Die *Hoden* sind dem Alter entsprechend. In den Kanälchen Spermatogonien und *Sertoli-Zellen*.

*Fall 2.*

Hans Joachim R. Am 21. 12. 40 im 10. Schwangerschaftsmonat durch Kaiserschnitt entwickelt. Seit der Geburt fast täglich Schreikrämpfe mit Cyanose und

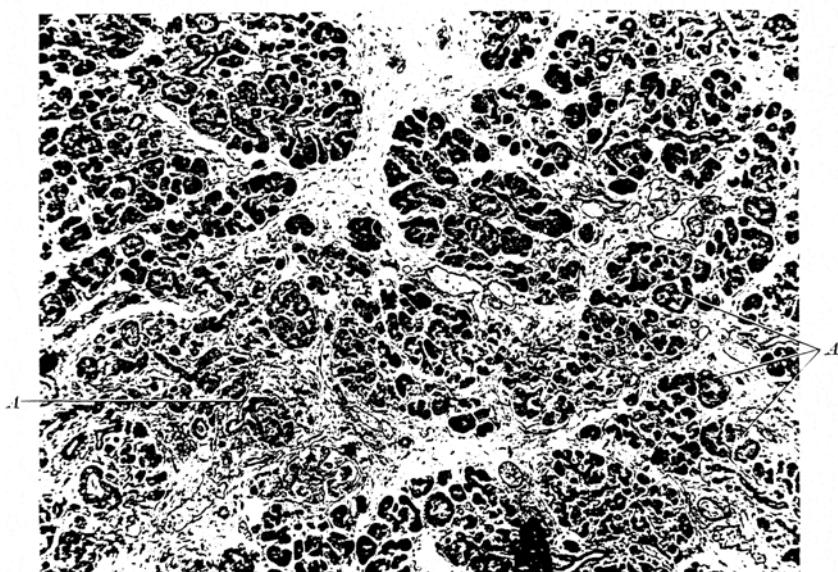


Abb. 10. Häm.-Eos.-Färbung. Vergr. 150fach. Pankreas; Starke Unreife. Bei A in der Entwicklung begriffene Inseln.

Luftmangel. Leib stets aufgetrieben, Stuhlgang jeden 2. Tag. Schon immer eine große Zunge. Wird wegen Erkältung einem Arzt gezeigt und von diesem wegen Hypothyreose in das Krankenhaus zur Thyreoidinbehandlung eingewiesen (22. 5. 41). Hier typisches Bild des Mxyödems. Eingesunkene Nasenwurzel, struppiges Haar, auffallend rauhe Stimme, großer Mund, große breite Zunge, kurzer Nacken und Hals, trockene Haut, aber guter Turgor, großer Bauch mit Nabelbruch. Deutliche Peristaltik sichtbar. Körperlänge 61 cm, Gewicht 6350 g. Röntgenologisch fehlen die beiden zu erwartenden Knochenkerne in der Handwurzel. Serumwerte für Phosphor 3,20 mg-%, Ca 7,85 mg-% und Cholesterin 156,0 nig-%. Rest-N 23,53 mg-%, Gesamteiweiß 5,063%, Albumin 3,244%, Globulin 1,819%.

Blutbild: Hb. 68,3%, Erythrocy. 3,4 Mill., Leukoc. 8000, große Lymphocy. 2, kleine Lymphoc. 74, Segmentkernige 18, Stabkernige 4, Monocyten 2.

Vom 26. 5. bis 28. 5. täglich  $\frac{1}{2}$  Tablette Thyreoidin 0,1. Dann anlässlich eines Racheninfektes Erbrechen, Gewichtssturz, dünne Stühle. Wasserverlust nicht ausgleichbar. Plasmabehandlung. Anurie. Rest-N 147,10 mg-%. Im toxischen Zustand tritt der Tod ein (11. 6. 41).

*Kurzer Auszug aus dem Sektionsprotokoll (755/41) des pathologischen Institutes der Universität Berlin.* 6 Monate alter, 61 cm langer, 4 kg schwerer Knabe. Allgemeine Austrocknung. Haut dünn, faltig. Nasenwurzel eingesunken, große Zunge, großer, geblähter Bauch, Nabelbruch, sonst ist das Bild des Myxödems durch die Austrocknung verwischt. *Bauchsitus:*  $\frac{1}{4}$  cm trockenes Unterhautfettgewebe, Muskulatur blaß, Darmschlingen gehäuft, sehr blaß. Leber und Milz nicht vergrößert. *Brustsitus:* Rippenknorpelknochengrenzen scharf, nicht verbreitert, deutliche gelbe Kalkzone im Knorpel. *Thymus* (5 g) kleinfingergliedgroß, sehr blaß. Die Lungen zeigen paravertebral vermehrten Saft- und Blutgehalt sowie einzelne graurote, festere Knoten. *Herz:* Eher zu groß (35 g). In der A. pulmonalis und der rechten Kammer Speckhautgerinsel und gestocktes Blut. Rechte Kammer zu weit. Eudokard und Klappenapparat zart und intakt. Herzfleisch saftreich und blaß. *Halsorgane:* Zunge zu groß. Zungengrund gehörig. Bei vorsichtiger Präparation am richtigen Ort keine Schilddrüse auffindbar. Härtung der Halsorgane in Formalin. *Punkreas, Leber* (170 g), *Milz* (13,5 g) und *Nebennieren* sehr blutreich, sonst o. B. *Nieren* (zusammen 54 g): Deutliche Renkulifurchung. Schnittfläche sehr trübe, Rinde blaß, etwas verquollen. *Becken- und Geschlechtsorgane* dem Alter entsprechend. *Magen-Darm:* Faltenrelief verstrichen, Schleimhaut sehr blaß, seifig. Dünndarminhalt flüssig, Dickdarminhalt formbar. Femurepiphyesenlinie scharf, kleiner Knochenkern vorhanden. — *Schädelsektion:* Fontanellen offen, Hirn (690 g) makroskopisch o. B. Hypophyse vergrößert (380 mg), sie mißt 7 mm im sagittalen Durchmesser, 12 mm in der Breite und 6 mm in der Höhe.

*Histologische Untersuchung:* *Halsorgane:* Untersucht wurde wie im ersten Fall. Zwischen Zungenbein und 10. Luftröhrenknorpelring keinerlei Schilddrüsengewebe. Auch hier in Höhe des Ringknorpels beiderseits cystische Gebilde und drüsenartige Gänge vom gleichen Aussehen wie im ersten Fall. Auch hier in den Hohlräumen ein schleimiger, schwach basophiler Inhalt, dem sich stellenweise einzelne große Zellen mit schaumigem Plasma und kleinem Kern, offenbar abgeschilferte Epithelien, anlagern. Keiner der Drüsengänge erinnert an Schilddrüsenfollikel. Rechts legt sich von hinten her ein etwa reiskorn großes Epithelkörperchen den Cysten an. Thymusgewebe fehlt auf beiden Seiten, übrigens in sämtlichen Schnitten. Je ein weiteres Epithelkörperchen liegt in Höhe des 4. Trachealringes links zwischen Speiseröhre und A. carot. com. und in Höhe des 7. Trachealringes in der Mitte vor der Luftröhre. Sämtliche E.K. bestehen aus Nestern und Strängen von kleinen Zellen, die außenliegenden haben wasserklares, die innenliegenden blaßrotes Plasma, sie sind stark durchblutet, in einem finden sich feinkörnige Ablagerungen eines eisenhaltigen Pigmentes. *Lymphknoten, Gefäße, Nerven und Ganglien* zeigen regelrechtes Verhalten, an *Speise- und Luftröhre* keinerlei Veränderungen. Das Fettgewebe ist reif, die Muskulatur gut entwickelt und frei von krankhaften Ablagerungen. *Zungengrund:* Das  $2\frac{1}{2}$  mm tiefe, von Plattenepithel ausgekleidete For. coecum wird von Schleimdrüsen umgeben. Von unten her springt ein kleines, etwa 1 mm hohes, mit Plattenepithel bedecktes Wärzchen in das Foramen vor, das den obersten Pol eines im Zungengrund gelegenen tumorähnlichen Gebildes darstellt, welches folgende Elemente enthält: einzelne Plattenepithelstränge, -inseln und -perlen innerhalb und unterhalb des Wärzchens, zahlreiche dichtliegende, verschieden große, teils runde, teils gebuchtete Schilddrüsenfollikel mit niedrigem Epithel und gut rot färbbarem Kolloid sowie am unteren Pol einige größere kavernöse Räume mit schwer erkennbarem, sehr flachem Epithel und schleierartigem, schwach basophilem Inhalt. Dazwischen Bindegewebe und am Rand einzelne Muskelfasern. Die Ausmaße dieser Bildung betragen 5 : 6 : 6 mm. Die Zungenmuskulatur selbst zeigt normales Verhalten, sie ist frei von Ablagerungen. Im Zungenbein ein Knochenkern. — *Herz:* Das Bild erinnert stark an Fall 1, ist aber nicht so deutlich ausgeprägt. Auch hier zeigen die Muskelfasern um die Kerne herum einen sehr großen,

spindelförmigen Hohlraum, an dem nur einige Myofibrillen vorbeiziehen, die sich gegen das dünne Faserende vereinigen. Querstreifung gut erkennbar, Glykogengehalt bei Alk.-Fixierung nicht besonders reichlich. Im ganzen entsteht auch hier der Eindruck einer Reifungs hemmung. — *Skelettmuskulatur*: Untersuchte Stücke von Zwerchfell, M. vast. lat. und M. glut. max., sowie Zungen- und Halsmuskulatur zeigen keinerlei krankhafte Veränderungen oder auffallende Ablagerungen. *Leber*: Außer einer geringen, vorwiegend peripheren Verfettung, regelrechter Bau. Trotz Alkoholfixierung kein Glykogen nachweisbar. — *Pancreas* und *Milz* hyperämisch, sonst o. B. — *Nieren*: Als Zeichen einer Nephrose finden sich eweißartige Absonderungen in den Glomeruluskapseln und in der Lichtung der Tubuli contorti

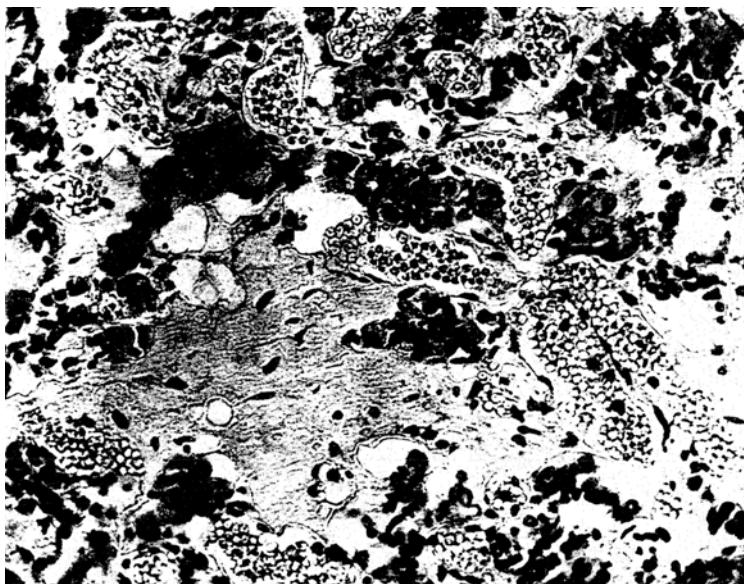


Abb. 11. Färbung mit Weigerts Hämatoxylin. Vergr. 100fach. Hypophyse: Schweres Ödem.

mit Trübung und Verquellung des Epithels der letzteren. Sonst normaler Aufbau. *Haut* o. B. Keine Ablagerungen. — *Hypophyse*: Die Vergrößerung ist sicher zu einem großen Teil bedingt durch strotzende Füllung aller Gefäße und ein außergewöhnlich starkes Ödem (Abb. 11), besonders in den zentralen Abschnitten des Vorderlappens. Der regelrecht gebaute Hinterlappen ist vom Vorderlappen durch einen langen, spaltförmigen, etwas Kolloid enthaltenden Raum fast völlig getrennt, nur am Rand bestehen schmale Verbindungen. Durch Silberimprägnation lassen sich im Ödem zarte, gewellte Fasern darstellen, von denen sich aber nicht sagen läßt, ob sie neu entstanden sind. Der zellige Aufbau des Vorderlappens erinnert stark an den des ersten Falles. Auch hier sind die Hauptzellen vermehrt, aber nur zu einem Teil auch vergrößert, wobei der Zelleib nicht die Größe erlangt, wie sie im ersten Fall üblich ist. Sonst gleicht aber das Kernbild und das Plasma der hypertrophenischen Zellen durchaus denen des Fall 1 und damit auch Schwangerschaftszellen. Der übrige Teil der Hauptzellen zeigt jedoch das Bild, wie wir es aus der normalen, formalinfixierten Hypophyse gewöhnt sind, mit kleinerem, dichterem Kern und sehr spärlichem Plasmaleib. Eosinophile und Baseophile sind in gewöhnlicher Menge vorhanden und zeigen keinerlei Besonderheiten. — *Thymus*: Als

Zeichen der akzidentellen Involution sieht man sehr reichlich Bindegewebe zwischen den Läppchen, deren Rinde hochgradig geschwunden ist, während das Mark mit zahlreichen *Hassalschen* Körperchen gut entwickelt ist. — *Pankreas*: Zwischen den Läppchen verhältnismäßig viel Bindegewebe. Mittlerer Inselgehalt, einige Inseln in der Entwicklung. Im ganzen etwas unreif. — *Nebennieren*: Gute Ausbildung der äußeren Rindenschichten. Die innerste Schicht ist undeutlich begrenzt, vom spärlich entwickelten Mark durch einen mehr oder minder breiten Streifen lockeren Bindegewebes getrennt, in dem zahlreiche Zellen mit eisenhaltigem Pigment liegen. Mehrere extracapsuläre Rindenkeime. — *Hoden*: Dem Alter entsprechend. Ein reiskorn großes Stück Nebennierenrinde neben dem Nebenhodenkopf. — *Knochen*: Rippen und untere Femurhälfte zeigen durchaus normales Verhalten der Knorpelknochengrenzen. Das Knochenmark ist zellig und hat das dem Alter entsprechende Ausschen.

#### Besprechung.

Das vollständige Fehlen von Schilddrüsengewebe am Hals und im Zungengrund des ersten Falles sichert die Diagnose totale Thyreoaplasie, während die geringe Schilddrüsenmenge im Zungengrund des zweiten Falles diesen zum dystopischen Hypothyreoidismus (*Thomas*) zählen läßt. Man versteht darunter, daß sich beim Fehlen der Schilddrüse am richtigen Ort im Verlauf des Duct. thyreoglossus, meist am Zungengrund, mehr oder minder große aber nicht ausreichende Mengen von Schilddrüsengewebe entwickeln. Während der dystopische Hypothyreoidismus bisher verhältnismäßig häufig beobachtet wurde, ist der vollkommene Schilddrüsenmangel äußerst selten. Als anatomisch und vor allem histologisch sicher nachgewiesen sind aus dem Schrifttum nur 11 Fälle anzuerkennen (3 Fälle von *Erdheim* und je 1 von *Maresch*, *Peucker*, *Dieterle*, *Schilder*, *Rössle*, *Wegelin*, *Kraus* und *Hoelzer*). Die gelegentlich dazugerechneten Fälle von *Muratow* und *A. Schultz* sind nicht eindeutig. Es ist wichtig, diese beiden Formen zu unterscheiden, weil die totale Aplasie auch die Veränderungen deutlich zeigen wird, die schon ganz geringe Hormonmengen verhindern können, während der dystopische Hypothyreoidismus wie die experimentelle Schilddrüsenentfernung wohl immer nur eine hochgradige Hypothyreose zeigen wird.

Als Ursache dieser Krankheitsbilder wird heute allgemein ein mangelhafter Descensus mit einer Entwicklungshemmung der Schilddrüsenanlage angenommen, Störungen, die sich schon im frühesten Fetalenbeginn abspielen müssen, ätiologisch aber noch völlig unklar sind. Dafür, daß die Schilddrüse beim Feten angelegt war, spricht, daß bisher in allengut untersuchten Fällen von Schilddrüsenmangel am Hals Reste des Duct. thyreoglossus bzw. von ihm ausgehende Bildungen gefunden wurden, fast immer am Zungengrund. Als solche sind anzusprechen: das For. coecum, indifferente Cystenbildungen, Schilddrüsenfollikel und die erstmalig von *Erdheim* eingehend beschriebenen und wohl mit Unrecht als Tumor angesprochenen epithelialen Wucherungen in Form von Plattenepithelperlen und -strängen, verbunden mit kavernösen, von einschichtigem Epithel ausgekleideten Räumen; dieser „Tumor“ drängt sich charakte-

ristisch in das For. coecum vor. Das For. coecum war bisher regelmäßig vorhanden, dazu kamen bei den Fällen mit totaler Aplasie nur die epithelialen Wucherungen und beim dystopischen Hypothyreoidismus entweder nur Schilddrüsenfollikel oder in der überwiegenden Mehrzahl Schilddrüsengewebe und epitheliale Wucherungen, wie auch im vorliegenden zweiten Fall.

Unser erster Fall läßt nun erstmalig alle diese Bildungen mit Sicherheit vermissen, was dafür spricht, daß hier entweder die entscheidende Störung ganz besonders früh im Embryonalleben in die Entwicklung eingriff, oder aber, daß hier möglicherweise einmal ein vollständiger Mangel auch in der Anlage der Schilddrüse, eine Agenesie, vorliegt.

Die in unseren beiden Fällen in Höhe des Kehlkopfes gefundenen cystischen und drüsigen Gebilde, zum Teil von einem Epithelkörperchen und Thymusgewebe begleitet, entsprechen dem postbranchialen Körper, wie er letztmalig eingehend von *Getzowa* beschrieben wurde. Er ist fast bei allen Fällen von Athyreosis, aber auch bei vorhandener Schilddrüse und bei endemischem Kretinismus gefunden worden. Er entspricht offenbar einem selbständigen Rest der letzten Kiementasche, der für gewöhnlich von der Schilddrüse umwachsen, bei ihrem Fehlen deshalb leichter beobachtet wird. Die besonders früher gelegentlich vertretene Ansicht, daß er die laterale Schilddrüsenanlage darstellt und auch bei Athyreose Schilddrüsenfollikel ausbildet, ist gerade durch die Untersuchungen von *Getzowa* sehr unwahrscheinlich geworden. Auch in unseren beiden Fällen fanden sich keine an Schilddrüsenfollikel erinnernde Bildungen.

Der Ausfall des Schilddrüsenhormones in der Wachstumszeit bedingt bekanntlich hochgradigen Zwergwuchs mit einem kennzeichnenden Aussehen, das diese armseligen Lebewesen eindeutig als Urbild des Kretins festlegt. Bei der angeborenen Athyreose kommen die Kinder dank des mütterlichen Brustdrüseninkretes in der Regel ausgereift und ohne das den Schilddrüsenmangel später so einförmig häßlich machende Aussehen zur Welt. Nur ganz vereinzelt (*Abels* und unser erster Fall) fielen schon bei der Geburt kretinoide Züge auf, was man sich nur durch eine Schwäche der mütterlichen Schilddrüse erklären kann. Im Fall von *Abels* hatte die Mutter eine Struma. Gewöhnlich werden im dritten bis vierten Monat, auch bei gestillten Kindern, die Mängelerscheinungen selbst bei oberflächlicher Betrachtung offenbar und die Kinder ärztlicher Behandlung zugeführt. Diese Erscheinungen pflegen dann schon so deutlich zu sein, daß man annehmen muß, daß sie sich schon vom Tag der Geburt an zunehmend entwickelt haben und nur dem ungeübten Blick der kindlichen Umgebung so lange entgangen sind. Dafür spricht auch, daß die Wachstumszunahme in dieser Zeit stets nur ganz unbedeutend war, was (entgegen anderen Ansichten) dafür spricht, daß mit der Muttermilch dem Säugling wohl nur unbedeutende Hormonmengen zugeführt werden. Ob

bei diesem geringen Wachstum in den ersten Monaten überhaupt Schilddrüsenhormon eine Rolle spielt, erscheint sehr fraglich, denn der Kretin wächst auch nachdem er abgestillt ist, regelmäßig noch etwas weiter, die älteste, von *Rössle* beobachtete Zwergin wurde in 28 Jahren 99 cm lang (übrigens der am ältesten gewordene Fall totaler Thyreoaplasie). Dieses geringe Wachstum ist sicher auf andere Ursachen zurückzuführen, wohl in erster Linie auf Hypophysenwirkung, vielleicht auch auf einen Thymuswirkstoff. Auch unsere beiden Fälle zeigen die Wachstums-hemmung, der zweite Fall in sehr geringem Maße und ohne absonderlichen histologischen Knochenbefund, — offenbar konnte das im Zungengrund entwickelte Schilddrüsengewebe schwerere Störungen hintan-halten — dagegen der erste Fall mit großer Deutlichkeit. In 4 Monaten ist der Knabe nur um  $1\frac{1}{2}$  cm gewachsen, wobei die Wachstumsgebiete des Skelets zur Zeit des Todes ein auffallendes, bisher noch nicht beobachtetes Bild boten.

Auf den ersten Blick erinnern die Veränderungen an Rachitis, aber bei genauerer Betrachtung sind doch eine Reihe von Einzelheiten zu beobachten, die keineswegs zu dieser Krankheit passen. Die Frage, ob Rachitis bei Schilddrüsenausfall vorkommen kann oder ob Athyreose diese ausschließt, ist oft gestellt worden und gerade in neuerer Zeit wird sie in der Form wieder aufgeworfen, ob Schilddrüsenunterfunktion im Krankheitsgeschehen und in der Ätiologie der Rachitis eine Rolle spielt. Nachdem schon *Quincke* Rachitis bei Myxödem gesehen hatte, beschrieb *Bernheim-Karrer* einen Fall, wo bei einem 17 Monate alten Mädchen, das einer Tuberkulose erlag, klinisch Myxödem mit schwerer Rachitis bestand. Anatomisch fand sich keinerlei Schilddrüsengewebe am richtigen Ort, sondern an seiner Stelle zum Teil verkäste Lymphknoten. Rippen und Radius boten histologisch ein rachitisgleiches Bild. Dieser Fall, bei dem ein angeborener Schilddrüsenmangel nicht sicher feststeht, wurde von *Siegert* als Myxödem nicht anerkannt, da dieses, ob angeboren oder erworben, nach der mehrfach vertretenen Ansicht *Siegerts* und später *Fricks* und *Uffenheimers* den Eintritt einer Rachitis grundsätzlich ausschließt. *Wegelin* hält dagegen dieses Zusammentreffen durchaus für möglich, das tat zunächst auch *Wieland*, der sich aber später dann doch der Ansicht *Siegerts* anschloß. Auch *Bessau* betont, daß stärkere Hypothyreose und Rachitis sich ausschließen. Im Tierversuch beobachteten *Claude* und *Rouillard* an den Nachkommen thyreoekтомierter Kaninchen, nachdem sie sich zunächst 5 Wochen gut entwickelten, einen bemerkens-werten Wachstumsstillstand gegenüber Vergleichstieren. Am Knochen-apparat fand sich bei einem Wurf ein rachitisgleiches Bild, bei einem zweiten eines, das mehr an Chondrolystrophie erinnerte. Die Verfasser erblickten darin die Möglichkeit, die Rachitis als Hypothyreose zu erklären. Gegen diese Ansicht ist aber einzuwenden, daß die auffällige Ver-schiedenheit der Ergebnisse genau auf die einzelnen Würfe beschränkt

war, was sehr stark den Verdacht nahelegt, daß dabei äußere Einflüsse von entscheidender Bedeutung waren. *Kunde* und Mitarbeiter entfernten bei mehr als 400 Kaninchen in der zweiten und dritten Lebenswoche unter Schonung der Epithelkörperchen die Schilddrüse. Die Tiere bekamen eine Nahrung, die einen Überschuß von Vitamin D enthielt, wurden aber nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt. Es entwickelte sich eine chronische Kachexie und ein röntgenologisch und histologisch rachitisgleiches Bild, daneben eine schwere Anämie. Im Serum gesenkter Phosphor- bei normalem Calciumspiegel. Durch Schilddrüsenhormon war diese Rachitis heilbar. *Kunde* vertritt die Ansicht, daß die schilddrüsenlosen Tiere nicht in der Lage sind, die wichtigen, rachitisverhütenden Stoffe aus der Nahrung zu verwerten. Übrigens heilt diese Rachitis spontan, sobald die Tiere ausgewachsen sind. Ähnliche Ergebnisse wurden an schilddrüsenlosen Ratten erzielt. Gegen die Befunde von *Kunde* ist einzuwenden, daß die Tiere sorgfältig vor Sonnenstrahlen geschützt wurden. Zweifellos vermag auch bei ausreichender Diät der Mangel an Sonnenlicht eine Rachitis auszulösen (*Lobeck*). Wichtig in diesem Zusammenhang sind in neuerer Zeit die Arbeiten von *Nitschke*, der auf Grund ausgedehnter Tierversuche mit anatomischer Kontrolle sowie klinischer Erfahrung die Ansicht vertritt, daß die Schilddrüsentätigkeit im Krankheitsbild der Rachitis eine führende Rolle spielt, kraft ihrer zentralen Stellung im Phosphorstoffwechsel. Bei Hypothyreose tritt eine Störung im Mineralhaushalt ein, die wesentlich zur Entstehung der Rachitis beiträgt. Dabei soll das Vitamin D einen wichtigen Einfluß auf die Tätigkeit der Schilddrüse haben, dergestalt, daß bei D-Avitaminose unzureichende, bei D-Vergiftung übermäßige Schilddrüsentätigkeit besteht. Entsprechend ist bei Ratten trotz rachitogener Kost durch Thyroxingaben eine Rachitis zu vermeiden. Zu widersprechenden Befunden gelangten aber *Thoenes* und *Haase*. Hierin gehören auch die Arbeiten von *Breithbarth* und *Landsberger*, die, ähnlich wie *Kunde* im Tierexperiment, bei Myxödem klinisch die Serumwerte für anorganischen Phosphor stark erniedrigt fanden, dagegen nach Thyroïdinzufuhr zur Norm ansteigen sahen. *Aub* dagegen beobachtete bei Myxödem eine positive Phosphor- und Calciumbilanz. Gerade unser erster Fall mit totaler Thyreoaplasie und durchaus normalem P- und Ca-Wert im Serum und der kürzlich veröffentlichte Fall von *Hoelzer* (totale Thyreoaplasie mit allerschwerster verkalkender Arteriosklerose) sprechen dafür, daß eher die Beobachtungen von *Aub* richtig sind und die bei Myxödem gelegentlich beobachtete Senkung des P- und Ca-Spiegels im Serum andere Ursachen hat.

Bei Berücksichtigung dieser Arbeiten erschien es nun ganz besonders wichtig, in unserem Fall mit größtmöglicher Sicherheit zu erklären, ob Rachitis vorliegt oder nicht. Wir haben aus diesem Grund unsere Präparate Herrn Prof. *M. B. Schmidt* vorgelegt. Für die große Freundlichkeit, mit der sich Herr Prof. *Schmidt* zu den Schnitten in einem eingehenden

kritischen Bericht geäußert hat, möchte ich ihm an dieser Stelle höflichst danken.

Auszug aus dem Bericht von Prof. M. B. Schmidt:

„Die Verbreiterung der Knorpelwucherungszone gleicht im allgemeinen denjenigen bei Rachitis, sie gehört der hypertrophen Zellschicht an; etwas ungewöhnlich ist die Bildung dicker Zellkapseln um die „hypertrophen“ Zellen, auch der an vielen solchen Zellen im H.-E.-Präparat blau granulierte Inhalt um den Kern herum. Mit Rachitis ließe sich auch das fast vollständige Fehlen der Markraumbildung vom Knochen her erklären. Dagegen lässt sich meiner Meinung nach das Übrige kaum mit Rachitis in Einklang bringen.“

Zunächst nicht die immerhin reichlichen Kalkablagerungen in der Intercellularsubstanz; ferner das Verhalten der Knorpelmarkkanäle; sie sind kaum vermehrt und verbreitert und deshalb fehlen auch die gegen den Knochen sich vorschiebenden Knorpelzungen, vielmehr bleibt die wuchernde Knorpelschicht bis an den Knochen heran recht kompakt. Zwischen beiden fehlt die eigentliche „rachitische“ Zone, die aus osteoidem Knochengewebe besteht, welches teils aus direkter Umwandlung des Knorpelgewebes in kalklosen Knochen besteht, teils aus kalkloser Apposition auf die Knorpelpfeiler hervorgeht. An ihrer Stelle liegt im H.-E.-Präparat eine eosinophile Knorpelschicht mit herdförmigen Verkalkungen, die besonders die Knorpelzellkapseln betreffen, und diese bei der Rachitis gerade die Umwandlung zu Osteoid einleitende eosinophile Beschaffenheit des Knorpels grenzt direkt an das Zellmark des Knochens, dessen Zellen stellenweise in die Höhlen der Knorpelzellen eingetreten sind; normal und, soweit vorhanden, auch bei der Rachitis erfolgt diese Eröffnung der Knorpelzellhöhlen im basophil gefärbten Knorpel und die eosinophile Umwandlung tritt an dieser Stelle nur im Zusammenhang mit der rachitischen Metaplasie zu Osteoid ein. — In den Knorpelmarkkanälen findet sich eine ausgesprochene Apposition verkalkten Knochens auf den eosinophilen Knorpel in langen Linien, ebenso nur auf kürzere Strecken beschränkt, auf den eosinophilen Knorpelgrenzen gegen die Markräume des Rippenknochens.“

Also kalkloses Knochengewebe fehlt im Bereich der endochondralen Ossifikation ganz. Am spongiösen und dem kompakten Rindenknochen überschreitet das Osteoid ebenfalls kaum die Norm. Die subchondrale Spongiosa ist sehr atrophisch, ebenso die Knochenrinde. Ich würde nach den vorliegenden Präparaten die Veränderung nicht der Rachitis gleichstellen, am Knochen ist das Wesentliche eine starke Atrophie durch mangelhafte Apposition, am Knorpel eine fortdauernde Wucherung, die nicht zur Umwandlung in Knochen führt, mit den genannten Abweichungen der Knorpelstruktur in den Grenzonen. Ob man beides auf eine mangelhafte Tätigkeit des Knochenmarks, speziell des Endosts, zurückführen darf?“

Ein kurzer Überblick über die bisher bei Schilddrüsenausfall beobachteten Skeletveränderungen soll nun zeigen, wodurch sich unser Fall grundsätzlich von den bisher erhobenen Befunden unterscheidet:

Die erste eingehende Knochenuntersuchung in einem Fall histologisch einwandfrei nachgewiesener totaler Thyreoaplasie bei einem 4 Monate alten Mädchen stammt von *Dieterle*, der das Wesen des thyreogenen Zwergwuchses vorwiegend in einer Schwäche des Knochenmarkes erblickt, das nicht die nötige Kraft aufbringt, den zur Verknöcherung vorbereiteten Knorpel aufzuschließen. Dieser zeigt im ruhenden Teil eine geringe Zellverarmung, eine Verschmälerung seiner Wucherungszone um die Hälfte sowie sehr stark eingeschränkte Säulenbildung, aber sehr

starke Verkalkung der reichlichen Grundsubstanz, wobei der verkalkte Knorpelsaum gegen den übrigen Knorpel durch eine gerade, scharfe Linie abgesetzt ist. Das Mark besteht als Ausdruck seiner eingeschränkten Vitalität an den Diaphysengrenzen aus Fettmark und bildet als Zeichen des Wachstumsstillstandes eine Platte aus lamellärem Knochen als Abschluß gegen den Knorpel, die nur ganz vereinzelt von schmalen Marksprossen siebartig durchbrochen wird, die dann durch den ganzen verkalkten Knorpel vordringen können, jedoch nie in den unverkalkten Knorpel eindringen. (Diese Abschlußplatte, die übrigens schon von *Langhans* bei endemischen Kretinismus sowie in einem Fall von Athyreosis gesehen wurde und auf mangelnde Bewegung der Glieder zurückgeführt wurde, ist auch röntgenologisch als Balken nachweisbar.) Die Spongiosabälkchen enthalten bis weit in die Diaphyse hinein im Zentrum verkalkte Knorpelgrundsubstanz, sind plump und in einem gewissen Grade osteosklerotisch, da der Abbau mehr als der Anbau eingeschränkt ist, die Markräume sind dadurch eingeengt. Am Periost findet sich eine starke Verschmälerung der Kambiumschicht. Makroskopisch zeigen die Knochen keine Veränderungen, ihre Proportionen entsprechen denen eines gleichgroßen, gesunden Kindes. Im wesentlichen die gleichen Befunde erhoben später *Hoelzer* bei totaler Aplasie sowie *Wegelin* und *Stoccarda* bei dystopischer Hypoplasie und endemischem Kretinismus, den sie in Bezug auf die Wachstumshemmung als der Thyreoaplasie wesensgleich betrachten. Dabei betont *Hoelzer*, daß die Knorpelwucherung stark eingeschränkt ist und das die knorpelig vorgebildeten Knochen gegenüber den aus Bindegewebe entstehenden stärker im Wachstum gehemmt sind. Im Falle *Mareschs* fanden sich makroskopisch allgemein sehr plumpe Knochen, die Tibiaepiphyse seines 11 jährigen Mädchens zeigte histologisch verminderte Knorpelproliferation sowie einen bohnengroßen Knochenkern, wie er etwa im zweiten Lebensjahr gefunden wird; in der Diaphyse Fettmark. Die übrigen Fälle mit einwandfrei totaler Thyreoaplasie sind leider nicht genauer untersucht, wenn man von dem Neugeborenen von *Kraus* und dem 20tägigen Kind von *Wegelin*, die keinen abweichenden Befund boten, absieht; nur bei einigen finden sich makroskopische Befunde. So wurde im Falle *Peuckers* aus dem klinischen Bild und den verdickten Knorpelknochengrenzen Rachitis diagnostiziert, die Knochen waren dabei nicht leichter brechbar. Bei *Schilder* fand sich nichts Auffallendes, nur röntgenologisch fehlten bei seinem  $3\frac{1}{2}$  Monate alten Knaben die Knochenkerne, bei der 28jährigen Zwergin von *Rössle* entsprachen die Größe und die guten Proportionen einem 4jährigen Kinde, bedingt durch eine gleichmäßige, allgemeine Hemmung des endochondralen und periostalen Wachstums. Die Knochensubstanz war hart und spröde, die Markräume eng, das Mark gemischt, sämtliche Fugen erhalten (Abb. 12). Beim dystopischen Hypothyreoidismus sind die Befunde gleichfalls nicht einheitlich. So sah *Aschoff* makroskopisch

eine leichte Verbreiterung der Knorpelwucherungszone, *A. Schultz* sah kolbig aufgetriebene Epiphysen bei unverhältnismäßig dünnen Diaphysen, *Schilder* fand makro- und mikroskopisch keine Veränderungen, *Wegelin* dagegen in 2 Fällen wieder ein Bild, das dem von *Dieterle* beschriebenen ähnelt.



Abb. 12. Skelet einer 28jährigen Zwergin mit totaler Thyreoaplasie. (Nach Rüssle).

schränkung der Knorpelwucherung, reichliche Kalkablagerung in die Grundsubstanz, Umwandlung des Knochenmarks in Fettmark, Einschränkung der Markraumbildung und einen den Stillstand kennzeichnenden Querbalken, wobei einige nicht so eingehend untersuchte Fälle übrig bleiben, bei denen die Knorpelwucherung vermehrt war (*Peucker, Aschoff*) und im Falle *Peuckers* Rachitis auf Grund des makroskopischen Bildes diagnostiziert wurde.

Unser Fall ist nun der erste, bei dem histologisch eine außerordentlich breite Knorpelwucherungszone einwandfrei beobachtet wurde, die nicht durch Rachitis bedingt ist und die durch den völligen Ausfall des Schilddrüsenhormons allein nicht erklärt werden kann. Da zum Zustande-

Die ersten Tierversuche zur Beurteilung der Wachstumsverhältnisse im Zustand des Schilddrüsenmangels wurden 1894 von *Hofmeister* an jungen Kaninchen vorgenommen. Die thyreoektomierten Tiere, die das Bild einer chronischen Kachexie boten, zeigten gegenüber Vergleichstieren aus dem gleichen Wurfe eine deutliche Hemmung des Knochenwachstums mit Persistenz der Fugen, die nach Ansicht des Verfassers bedingt ist durch eine primäre Erkrankung des das Wachstum vermittelnden Epiphysenkorpels, eine Chondrodystrophia thyreopriva, die sich histologisch äußert in einer Herabsetzung der normalen Zellwucherung, Quellung und Zerklüftung der Grundsubstanz, bei ganz jungen Tieren verbunden mit blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen und Schrumpfung, ja sogar teilweise Untergang der Zellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam *v. Eiseisberg* bei Schafen und Ziegen. *Dieterle* sah bei einer sofort nach der Geburt thyreoektomierten Katze nach 4 Tagen, daß im Vergleich zu einem Geschwistertier das Vordringen der primitiven Markräume hält gemacht hatte. Vor dem in allen Zonen normalen Knorpel lag ein schon zum Teil verknöchernder Querstreifen osteoiden Gewebes, vor dem sich Osteoblasten in den primitiven Markräumen „anstauten“, weil kein neuer Knorpel aufgeschlossen wurde.

Wenn man von den im Zusammenhang mit der Rachitis besprochenen Befunden absieht, erscheint also zusammengefaßt die Wachstumshemmung bei Athyreose in der Regel ausgezeichnet zu sein durch eine Ein-

kommen eines geregelten Wachstums außer richtiger Schilddrüsentätigkeit auch noch eine Reihe anderer Bedingungen erfüllt werden müssen, liegt es nahe zu fragen, ob andere Faktoren dieses abweichende Bild verursachen können. Hier muß man in erster Linie an die Wirkstoffe anderer Blutdrüsen denken.

Daß die *Hypophyse* einen hervorragenden Einfluß auf das Wachstum ausübt, steht außer Frage, gleichfalls ein solcher der Keimdrüsen, eine Wirkung des Thymus ist noch unischer.

Der frühzeitige Epiphysenschluß bei der Pubertas praecox führt regelmäßig zu Kleinwuchs mit untersetzter Gestalt und plumpen Knochen, während wir beim Kunuchoidismus einen ganz charakteristischen Hochwuchs (Überwiegen der Gliedmaßenlänge gegenüber der des Rumpfes) beobachten, der sich zwanglos durch den verzögerten Epiphysenschluß erklärt. Man nimmt an, daß die erwachende Keimdrüsenfunktion den Einfluß der Schilddrüse auf die Knorpelwucherung hemmt. Dadurch schließen sich die Epiphysenfugen und das Wachstum hört auf. In den Fällen von Thyreoaplasie, Kachexia thyreopriva und von Myxödem der Erwachsenen von *W. H. Schultz*, *Marchand*, *Wegelin*, *Veil*, *Curschmann* sowie in den Tierversuchen von *Hofmeister* und *v. Eiselsberg* fanden sich Bilder, die für eine unzureichende Keimdrüsentätigkeit sprachen. Zeichen einer Überfunktion oder gar vorzeitige Geschlechtsreife wurden nie gesehen. In den vorliegenden Fällen zeigten die Hoden keinerlei Besonderheiten. Somit läßt sich aus diesen Befunden nur der verspätet oder gar nicht eintretende Epiphysenschluß bei Schilddrüsenmangel erklären, für die Verschiedenheit der beschriebenen Bilder geben sie aber keinen Anhalt.

Über die Absonderung eines *Thymusinkretes* gehen die Ansichten noch stark auseinander. Eine im Zusammenhang mit dem Abschluß des Wachstums eintretende Rückbildung des Organes läßt aber die Bildung eines für das Wachstum wichtigen Hormones vermuten. Allein die klinischen Beobachtungen und zahllosen experimentellen Untersuchungen in dieser Frage führten zu so entgegengesetzten Befunden, daß ein näheres Eingehen darauf an dieser Stelle weit über die Grenzen dieser Betrachtungen hinausgehen würde. Ich verweise deshalb nur auf die eingehende Darstellung bei *Lenart*. Verhältnismäßig gleichsinnig lauten aber die Befunde bei menschlichem Schilddrüsenmangel. Meist wurde eine deutliche, mehr oder minder hochgradige Rückbildung des Organes, hauptsächlich auf Kosten der Rinde beobachtet, entsprechend dem Bild der akzidentellen Involution (*Erdheim*, *Schilder*, *Zuckermann*, *Bernheim-Karrer*, *Schultz*, *Rössle*, *Muratow*, *Hoelzer*, *Kraus*, zweiter vorliegender Fall). *Maresch* fand den Thymus dem Alter entsprechend klein, nur bei *Peucker* und in unserem ersten Fall fand sich ausreichende Größe. (Ohne die akzessorischen Teile wog der Hauptthymus  $9\frac{1}{2}$  g.) Durch die Schwere der Grundkrankheit und durch die den Tod schließlich auslösende

Ursache, — es fand sich fast stets ein Infekt oder eine Ernährungsstörung — ist die Involution erklärbar, vielleicht kann man aus der so häufig anzu treffenden Thymusvergrößerung bei Hyperthyreose auch noch auf eine Entwicklungshemmung bei Fortfall des Schilddrüsenhormones schließen, dafür würde besonders die hochgradige Hypoplasie sprechen, die *Kraus* bei einem Neugeborenen mit totaler Thyreoaplasie fand. Auffallend ist aber, daß in den beiden Fällen mit ausreichender Thymusgröße die Knorpelknochengrenzen so verdickt sind. *Peucker* spricht von Rachitis, leider fehlt in seinem wichtigen Fall die mikroskopische Untersuchung. Die Knochen seines Kindes waren nicht leichter zu brechen. Daß im vorliegenden Fall ein relatives Überwiegen eines Thymushormones die auftreffende Veränderung im Epiphysenkörper bewirkt hat, läßt sich nicht ausschließen, es erscheint aber unwahrscheinlich, da weder klinisch noch experimentell ähnliche Bilder beobachtet worden sind. Es ist zu hoffen, daß sich diese Frage einmal beantworten läßt, wenn wir über den Thymus mehr wissen.

Es steht außer Zweifel, daß eine normale Hypophysentätigkeit für das Wachstum unerlässlich ist. Zerstörung des Hypophysenvorderlappens oder seine Trennung vom Hinterlappen und Zwischenhirn in früher Kindheit führt zum Zwergwuchs. Die endochondrale Ossifikation kommt zum Stillstand, die Fugen bleiben unverbraucht, oft zeitlebens erhalten. Im Tierexperiment konnte *Aschner* durch Entfernung der Hypophyse bei jungen Hunden Wachstumstillstand erzeugen, was später auch bei anderen Tieren vielfach wiederholt wurde. Andererseits wissen wir, daß ein eosinophiles Adenom gegenteilige Wirkung ausübt. Es steigert die endochondrale Ossifikation, und sofern die Fugen noch offen sind, ist Riesenwuchs die Folge, sonst, was meist der Fall ist, Akromegalie, wobei an den Stellen, wo auch beim Erwachsenen noch Knorpel an Knochen grenzt (Rippen, Wirbelbandscheiben), das schon zur Ruhe gekommene Wachstum neu belebt wird. So wird bei Akromegalie vom Rippenknorpel eine neue, sehr breite Knorpelwucherungszone gebildet, die auch vom Mark ossifiziert wird (*Erdheim*). Durch Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakten konnte zuerst *H. M. Evans* bei Ratten Gigantismus und bei Hunden Akromegalie erzeugen.

Nun ist bekannt, daß Schilddrüsenmangel eingreifende Rückwirkungen auf die Hypophyse haben kann. *Rogowitsch*, *Stieda* und *Gley* fanden nach Thyreoektomie beim Tier wesentliche Veränderungen und zwar Vergrößerung bedingt durch Vermehrung und Hypertrophie der Hauptzellen, später beobachteten zahlreiche andere Untersucher Veränderungen des Vorderlappens hinsichtlich seiner Größe und seines Zellbildes, aber mit im einzelnen stark voneinander abweichenden Befunden. Dagegen sind die Befunde beim menschlichen Schilddrüsenausfall viel einheitlicher. Bei totaler Thyreoaplasie und bei dystopischem Hypothyreoidismus fanden eine deutliche Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens

*Rössle, Wegelin, Kraus, Aschoff, Merkel, Schilder und Zuckermann.* Das Gleiche beobachteten bei Kachexia thyreopriva und endemischem Kretinismus *Wegelin* und *Berblinger*. Dabei war das histologische Bild stets ausgezeichnet durch eine Vergrößerung und Vermehrung der Hauptzellen, die bei *Schilder, Zuckermann, Berblinger* und *Rössle* stark Schwangerschaftszellen glichen, bei *Kraus* und *Wegelin* an die *Krausschen* Übergangszellen erinnerten, wobei die Möglichkeit besteht, daß diese Verschiedenheit durch postmortale Veränderungen und verschiedene Fixierungsmittel zu erklären ist. Diesen positiven Befunden stehen völlig negative gegenüber (*Dieterle, Hoelzer, Zuckermann, Maresch, A. Schultz*).

Nun drängt sich in den Fällen mit Hypertrophie der Hauptzellen die Frage nach dem Warum auf. Die ehemals geäußerte Vermutung, daß es sich einfach um eine vikariierende Hypertrophie handele mit dem Ziel, den ganzen Schilddrüsenmangel auszugleichen, ist heute höchst unwahrscheinlich. Nun könnte man annehmen, daß der Schilddrüsenmangel in der Hypophyse eine Überproduktion von thyreotropem Hormon anregt mit vermehrter Ausbildung der Zellen, die dieses schilddrüsenanregende Hormon liefern, analog den stark erhöhten Werten von gonadotropem Hormon in Blut und Harn nach der Kastration, die ja auch mit Hypophysenvergrößerung einhergehen kann, — man spricht sogar von Kastrationszellen, die aber sehr verschieden beschrieben werden. — *Aron* hat tatsächlich in den Körperflüssigkeiten von Myxödemkranken enorme Mengen von thyreotropem Hormon nachweisen können, doch werden seine Ergebnisse von Nachuntersuchern abgelehnt (*Krogh, Okkels, Giedosz*). Es erscheint auch wahrscheinlicher, daß die Bildung von thyreotropem Hormon eingeschränkt ist, denn gerade die Fälle von dystopischem Hypothyreoidismus, bei denen eine primäre funktionelle Insuffizienz des Schilddrüsengewebes nicht vorliegt, — wie zahlreiche Fälle zeigen, bei denen die Ausfallserscheinungen nur gering und allein durch die unzureichende Menge Schilddrüsengewebes erklärbar waren, — zeigen regelmäßig große Follikel mit niedrigem Epithel und gut färbbarem Kolloidgehalt. Da solche Fälle gelegentlich auch vergrößerte Hypophysen mit Hauptzellenhypertrophie aufweisen (*Zuckermann, Schilder, Merkel*), müßte man erwarten, wenn die Vergrößerung durch Überproduktion von thyreotropem Hormon bedingt wäre, daß das vorhandene Schilddrüsengewebe ein hochaktives Bild zeigt. Dennoch wäre es wünschenswert, wenn einmal beim angeborenen Myxödem die Werte für thyreotropes Hormon bestimmt würden. Die Annahme, daß sich das ruhige Bild der Schilddrüsenfollikel durch eine überreichliche Bildung von antithyreotropem Hormon erklären könnte, entsprechend der von *Collip* vertretenen Ansicht, daß alle Hormone mit Antihormonen gepuffert sind, erscheint sehr gezwungen, zumal durch *Eickhoff* und *Sunder-Plassmann* die Existenz eines solchen Hormones aus guten Gründen stark bezweifelt wird.

Eine andere Möglichkeit, die Hypophysenveränderung im vorliegenden ersten Fall zu erklären, wäre vielleicht die, anzunehmen, daß die vorhandene Glykogenose durch Überproduktion des sog. ketogenen Hormones bedingt ist, für dessen Entstehungsort man wieder die vergrößerten Hauptzellen verantwortlich machen müßte. Da aber einerseits die Absonderung dieses ketogenen Wirkstoffes noch unsicher ist und wir über seine Entstehung in bestimmten Zellen garnichts wissen, andererseits, wie wir noch später sehen werden, die Glykogenose viel leichter anders zu erklären ist (sie ist außerdem noch nie mit abweichendem Hypophysenbefund vereint vorgekommen), erscheint diese Möglichkeit sehr unwahrscheinlich.

Wegen der schon mehrfach beobachteten und auch in unseren Fällen vorhandenen verblüffenden Ähnlichkeit der vergrößerten Hauptzellen mit denen, die wir in der Hypophyse der schwangeren Frau finden, erhebt sich nun die Frage nach der Bestimmung der echten Schwangerschaftszellen, da ja dem gleichen histologischen Bild auch die gleiche Funktion entsprechen kann. Es ist heute sicher, daß die Schwangerschaftszellen mit der vermehrten Prolanbildung während der Schwangerschaft nichts zu tun haben, dieses wird anscheinend ausschließlich durch die Placenta gebildet. *Philipp* konnte nämlich zeigen, daß die Implantation einer Schwangerschaftshypophyse in eine infantile Maus keine Follikelreifung und -luteinisierung zur Folge hat und auch der Einwand, daß damit nur etwas über den augenblicklichen Hormongehalt gesagt ist, die Drüse aber dennoch sehr aktiv sein könnte (*Zondeck*), wird entkräftigt durch einen seltenen, von *Philipp* mitgeteilten Fall von Blasenmole, in dessen Körperflüssigkeiten das gonadotrope Hormon fehlte. Die Erklärung dafür war die, daß die Mole vom mütterlichen Kreislauf durch eine massive, fibrinoide Grenzzone abgeschlossen war, die den Übertritt des im Molengewebe tatsächlich vorhandenen Hormones verhinderte. Auch in Fällen von teratogenem Chorionepteliom der Frau und des Mannes, wo histologisch die schwangerschaftsartige Hypophysenveränderung auftritt, sofern das Choriongewebe selbst hormonal aktiv ist, was die positive Schwangerschaftsreaktion beweist, wurde später die Unfähigkeit der Hypophyse Prolan zu bilden, bewiesen.

Nun hat *Erdheim* versucht eine andere Erklärung für die Funktion der Schwangerschaftszellen und der ihnen morphologisch völlig gleichen Zellen bei Athyreose zu geben, und zwar sieht er ihre Aufgabe in der zusätzlichen Bildung von Wachstumshormon, die bei der Gravidität dem Feten zukommt und bei der Thyreoaplasie den Versuch der Hypophyse zeigt, mit den ihr gegebenen Mitteln diese auszugleichen, was ihr als Wachstumsorgan in gewissem Maße gelingen kann. Bei teratogenem Chorionepteliom im Kindesalter und dadurch ausgelöster Pubertas praecox wurde stark beschleunigtes Wachstum beobachtet, und zwar in einem Grade, der den Wachstumsanstieg, den wir auch sonst im Beginn

der Pubertät sehen, weit übertrifft. Die Hypophyse zeigte dabei Schwangerschaftszellen und war im Implantationsversuch frei von Prolan. Ferner ist seit langem bekannt, daß sehr jung geschwängerte Mädchen in der Gravidität rasch wachsen und daß bei der ausgewachsenen Schwangeren häufig akromegale Züge auftreten, die sich nach der Geburt rasch zurückbilden. Andererseits soll das auch bei totaler Thyreoplastie immer vorhandene geringe Wachstum durch Hypophysenhormon unterhalten werden.

Dafür, daß dabei tatsächlich eine zusätzliche Bildung von Wachstumshormon eine Rolle spielt, geben aber die bisher beobachteten Fälle keinen Anhalt, mit Ausnahme des Falles von *Aschoff*, wo sich makroskopisch neben einer stark vergrößerten Hypophyse eine Verbreiterung der Knorpelwucherungszone fand. Im Falle *Peuckers*, wo die verbreiterte Knorpelknochengrenze zur Diagnose Rachitis veranlaßte, fehlt der Hypophysenbefund. Dagegen zeigen die Fälle von *Dieterle* und *Hoelzer* die am eindrucksvollsten das lehrbuchmäßige Skeletbild des thyreogenen Zwergwuchses zeigen, einen negativen Hypophysenbefund. Die Fälle mit starker Hypophysenvergrößerung und einem der Schwangerschaft gleichen Bild (*Schilder*, *Zuckermann*) sind ohne Knochenbefund. Einzig in seinem Fall, den mir Herr Prof. *Rössle* freundlicherweise zur Einsicht überließ, zeigte die 28jährige, 99 cm lange Zwergin eine 725 mg schwere Hypophyse mit zwei kleinen Adenomen, von denen eines einem sog. fetalen Adenom (*Kraus*) gleicht, während das andere uncharakteristisch ist, daneben viele große Hauptzellen, die an Schwangerschaftszellen erinnern. Die Epiphysen bieten ein Bild, wie man es ähnlich beim 4jährigen Kinde sieht, die Knorpelproliferation ist nur mäßig gesteigert. Nun ist diese Hypophysenvergrößerung im Vergleich zur Körpergröße beträchtlich, aber für das Alter nicht auffallend und im Vergleich zu unserem ersten Fall nur gering. Da außerdem Gebärmutter und Eierstock von der Größe eines erwachsenen Weibes waren, — das Ovar zeigt histologisch auch einige Ovulationsnarben, — kann man annehmen, daß von den Keimdrüsen ein der Hypophyse entgegengesetzter Einfluß ausgegangen ist, der eine stärkere Knorpelwucherung verhinderte. Außerdem pflegt an sich beim Athyreotiker im Alter von 28 Jahren kein Wachstum mehr feststellbar zu sein.

Dagegen zeigt nun unser Fall erstmalig sehr deutlich eine Hypophysenvergrößerung mit dem Auftreten von Schwangerschaftszellen und dabei die starke Verbreiterung der Knorpelwucherung im histologischen Bild. Er dürfte somit am ehesten für die Überproduktion von Wachstumshormon seitens der Hypophyse bei totaler Thyreoplastie sprechen. Anscheinend greift dieser Wirkstoff im Gegensatz zum Schilddrüseninkret vorwiegend im Bereich des wuchernden Knorpels an, wo er in unserem Fall diese außerordentlich starke Proliferation verursacht. Da andererseits dieser Knorpel wegen der geringen Fähigkeit des Knochenmarks

ihn aufzuschließen, wenig verbraucht wird, wirkt diese Verbreiterung der Knorpelwucherungszone noch eindrucksvoller.

Es erscheint durchaus berechtigt, die Knochenveränderung auf vermehrt gebildetes Wachstumshormon der Hypophyse zurückzuführen, die in ihrer Aufgabe als Wachstumsorgan vikariierend hypertrophisch geworden ist.

Es ist ferner denkbar, daß auch andere Zeichen des angeborenen Myxödems dadurch zu erklären sind, wie z. B. die starke Zungenvergrößerung, für die sich histologisch meist keine rechte Erklärung findet, allein durch Ödem oder Schleimablagerungen ist sie sicher nicht zu erklären, das zeigt unser zweiter Fall, wo sie vorhanden war bei hochgradiger allgemeiner Austrocknung des Kindes. Auf das Vorkommen von Akromegalie mit myxödematösen Zügen und umgekehrt hat *Pineles* hingewiesen und *Pierre Marie* hat die Wichtigkeit der Differentialdiagnose zwischen Myxödem und Akromegalie betont.

Der zweite Fall zeigt nun auch eine Hypophysenvergrößerung. Sie ist nicht so stark, wie im ersten Fall, vorwiegend durch Hyperämie und Ödem bedingt, zum Teil aber auch auf Hypertrophie der Hauptzellen zurückzuführen, mit dem gleichen, nur nicht so deutlich ausgeprägten Bild. Die Knorpelknochengrenzen zeigen dabei keine Reaktion, was so zu erklären ist, daß bei dem für einen Athyreotiker noch recht beträchtlichen Wachstum die Hypophysenmehrleistung sich im histologischen Bild noch nicht auswirkt. Möglicherweise spielt in diesem Fall noch ein zweiter Umstand eine Rolle. Bemerkenswert ist das hochgradige Ödem der Hypophyse, das in diesem Organ anscheinend sehr selten vorkommt (*Kraus*). Einfach mechanisch ist es kaum erklärbar. Für eine hochgradige kardiale Stauung oder gesteigerten Schädelinnendruck ergab die Sektion keinen Anhalt, höchstens die auffallend lockere Verbindung von Vorder- und Hinterlappen könnte eine Zirkulationsstörung erklären. Vielleicht wäre es aber auch denkbar, daß im Blutdrüsensystem bei einer so schwerwiegenden Veränderung, wie sie der hochgradige Schilddrüsenausfall darstellt, gelegentlich einmal noch andere, vorläufig unbekannte und nicht erklärbare Wechselwirkungen auftreten können, die in der Hypophyse zu einem Ödem führen mit Beeinträchtigung der Funktion als Einleitung einer bindegewebigen Verhärtung und daß vielleicht ähnliche Vorgänge sich abspielen können, wie wir sie bei der multiplen Blutdrüsensklerose annehmen (*Rössle* 1934). In unserem Falle ist die Frage, ob eine Faserbildung in diesem Sinne schon vorhanden ist, nicht eindeutig zu beantworten. Da bei Myxödem aber schon sehr selten ähnliche Bilder beobachtet wurden (*Ponfick, Borberg*) und da eine Sklerose der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, die vielleicht die gleiche Ursache hat, bei der Athyreose zur Regel gehört, scheint es berechtigt, diese Erwägung anzustellen.

Eine weitere Besonderheit des ersten Falles stellen die ausgedehnten *Glykogenablagerungen* dar, die dadurch ausgezeichnet sind, daß sie anscheinend nur in geringem Maße dem postmortalen Abbau ausgesetzt sind. Dafür spricht der Umstand, daß sie trotz Leichenöffnung etwa 15 Stunden nach dem Tode und zum Teil 8tägiger Formalinfixierung in den betreffenden Organen mit *Best-Carmine* in großer Menge nachzuweisen sind. Die Löslichkeit durch Speichel beweist, daß es sich dabei tatsächlich um Glykogen handelt. Leider ist das Glykogen durch die seiner Darstellung wenig günstige Entwässerung mit langsam steigender Alkoholkonzentration größtenteils aus seiner ursprünglichen Lage verdrängt. Ob die großen spindeligen Hohlräume in den Herzmuskelfasern nur durch Glykogenablagerung zu erklären sind, ist schwer zu sagen, im Präparat war die Glykogenmenge längst nicht mehr groß genug, um diese Räume auszufüllen. Es ist aber zu berücksichtigen, daß gerade der Herzmuskel nach dem Tode im Vergleich zur Leber sein Glykogen schneller verliert (*Berblinger*).

Ähnliche Glykogenablagerungen wurden selbst bei totalem Schilddrüsenmangel bisher noch nicht beobachtet, wobei aber berücksichtigt werden muß, daß bei der Art der Auswertung in vielen Fällen letzteres übersehen werden konnte. Durch den Ausfall des katabiotischen Schilddrüseninkretes und der damit verbundenen Herabsetzung des Tonus im vegetativen Nervensystem mit relativem Überwiegen der Pankreaswirkung ist nun eine Glykogenspeicherung durchaus zu erklären, so wie sie aus ähnlichen Ursachen in geringerem Maße auch bei winterschlafenden Tieren zustande kommt (*Adler*), deren Glykogen postmortale auch nicht abgebaut wird (*Lesser*). Dafür sprechen auch die Untersuchungen von *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, die an schilddrüsenlosen Hunden eine auffallende Erhöhung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker nachweisen konnten und die ferner das Ausbleiben einer Glykosurie selbst nach der beim normalen Hund sonst regelmäßig glykosurisch wirkenden subkutanen Adrenalininjektion beobachteten. Die gleiche Störung im Kohlehydratstoffwechsel mit Erhöhung der Toleranz für Traubenzucker wurde bei menschlicher Athyreose klinisch mehrfach bestätigt (Lit. bei *Wieland*). Umgekehrt ist es bekannt, daß sich mit kleinsten Insulinmengen beim myxödematischen Säugling schwerste hypoglykämische Erscheinungen auslösen lassen (*Beumer*). In gleicher Weise ist auch die Erhöhung des Blutcholesterinspiegels zu verstehen, der mit 300 mg-% stark über dem Mittelwert liegt; sie ist häufig beobachtet worden und hat diagnostischen Wert (*Linneweh* und *Doxiades*). In unserem zweiten Fall bestanden dagegen, von geringen Mengen im Herzmuskel abgesehen, keine Glykogenablagerungen und auch keine Erhöhung des Cholesterinspiegels. Das kann eine Folge der schweren Ernährungsstörung in den beiden letzten Lebenswochen sein, an der das Kind schließlich auch zugrunde ging, kann aber auch auf eine nicht näher faßbare Kompen-

sationserscheinung zurückzuführen sein oder auch auf das spärlich vorhandene Schilddrüsengewebe, denn der Cholesterinwert wurde schon vor Eintritt der Ernährungsstörung bestimmt.

Auf jeden Fall erscheint aber der Schilddrüsenausfall schwerwiegend genug, um eine vorkommende Glykogenspeicherung zu erklären, wobei bei der Thyreoaplasie im Gegensatz zum Schilddrüsenverlust beim ausgewachsenen Individuum sicherlich noch ein weiterer Gesichtspunkt eine Rolle spielt, und zwar der, daß der Kohlehydratstoffwechsel ohne Schilddrüsenhormon sich nicht über die fetalen Verhältnisse hinaus entwickeln konnte, unter denen er an sich schon im Sinne einer gesteigerten Assimilation bei geringerer Dissimilation eingestellt ist, wofür spricht, daß die fetalen Organe sehr glykogenreich sind. Eine außerordentlich starke Resistenz des fetalen Leberglykogens gegen postmortalen Abbau wurde von Fopp beschrieben. Man muß also von einer Reifungshemmung des Kohlehydratstoffwechsels sprechen und sich im Stoffwechselgeschehen die entgegengesetzte Erscheinung vorstellen, wie sie morphologisch bei gesteigerter Hormonwirksamkeit seit langem bekannt ist. So zeigte Gundernatsch in seinen klassischen Versuchen, daß mit Schilddrüse gefütterte Kaulquappen beschleunigt die Metamorphose zum Frosch durchmachen.

In unseren Fällen sprechen die histologischen Bilder einiger Organe durchaus dafür, daß Schilddrüsenausfall beim Neugeborenen eine Reifungshemmung zur Folge haben kann. Beide Herzmuskeln zeigen ein Bild, wie man es beim Feten am Ende der Schwangerschaft sieht, einer Zeit wo das fetale Herz auch sehr glykogenreich ist und seine Fasern im Bereich der Kerne fast wie leere Schläuche aussehen mit einigen randständigen Myofibrillen. Die starke gewichtsmäßige Vergrößerung im ersten Fall dürfte eher Folge der Glykogenablagerung sein. Ferner zeigt das Pankreas des ersten Falles ein durchaus fetales Bild, den gleichen Eindruck macht das Fettgewebe des Halses und im gleichen Sinne sind die Blutbildungsherde der Leber zu bewerten.

Es ist somit das ganze Bild der Glykogenspeicherung durch den Ausfall des Schilddrüsenhormones als katabiotisches und die Ausreifung förderndes Ferment zu erklären. Der verzögerte postmortale Abbau ist kennzeichnend für jede Glykogenspeicherung und findet sich bei allen über das normale Maß hinausgehenden Ablagerungen dieses Kohlehydrates (*Siegmund*).

In Bezug auf die Kohlehydratstoffwechselstörung ist es noch von Interesse auf die Ähnlichkeit hinzuweisen, die unser erster Fall mit einer Gruppe von Fällen hat, die der Glykogenspeicherungskrankheit zugerechnet werden, die erstmalig 1929 durch *v. Gierke* an Hand von 2 Fällen eingehend beschrieben wurde. Eine klare Ätiologie dieses Leidens war nicht erkennbar. In der folgenden Zeit wurden dann eine Reihe von Fällen beschrieben und der Glykogenspeicherungskrankheit zugerechnet, die zum Teil große Ähnlichkeit mit den *v. Gierkeschen* Fällen aufwiesen, zum

Teil sich aber von diesen und auch untereinander stark unterschieden, vorwiegend in der Ausdehnung und Lokalisation der Ablagerungen. Siegmund unterscheidet in seinem Referat auf der Stuttgarter Pathologentagung 5 Gruppen.

Unser Fall ähnelt nun stark denen der 4. Gruppe (bevorzugte Speicherung in Herz, Zunge und Skelettmuskulatur, geringere der Leber, von myxödematischen Zügen begleitet: Fälle von *Hertz* und *Jeckeln*, *Wolff*) besonders dadurch, daß er mit seinem völligen Schilddrüsenmangel die bei diesen klinisch beobachteten myxödematischen Zügen in reinster Form zeigt. Der Fall von *Hertz* und *Jeckeln* bot histologisch sicher das Bild einer Schilddrüsenunterfunktion, die Thyreoidea im Falle *Wolff* hatte hohes, helles Zylinderepithel, jedoch in den Follikeln auffallend eingedicktes Kolloid. Es ist sehr fraglich, ob man alle die zur Zeit unter dem Begriff der Glykogenspeicherungskrankheit zusammengefaßten Fälle als eine pathogenetische Einheit betrachten darf. Unser Fall hat mit der durch *v. Gierke* beschriebenen Form wohl sicher ätiologisch nichts gemeinsam, es ist aber durchaus wahrscheinlich, daß die Fälle von *Hertz* und *Jeckeln* sowie *Wolff* als Hypothyreosen unserem Falle sehr nahe stehen.

Rückblickend ergibt sich, daß unsere Fälle eine Reihe von Erscheinungen aufweisen, die bisher noch nicht beobachtet worden sind und daß weiter die bisher veröffentlichten Fälle, auch die mit einwandfrei totaler Thyreoplasmie, sich in verschiedenen Dingen unterscheiden, von denen im Rahmen dieser Arbeit nur einzelne betrachtet werden konnten. Es ist nicht anzunehmen, daß alle diese Abweichungen nur auf äußere Einflüsse zurückzuführen sind, viel wahrscheinlicher sind sie erbbedingt. Man kann sagen, daß der Schilddrüsenausfall, der den Betroffenen bei flüchtiger Betrachtung ein so gleichförmiges Aussehen verleiht, dennoch durch endogene Faktoren derart modifiziert wird, daß letzten Endes auch jeder Athyreotiker wieder ein Individuum ist. Durch Berücksichtigung dieser Tatsache, die sicher genauso für die anderen Blutdrüsen gilt, lassen sich viele Widersprüche, besonders in der experimentellen Hormonforschung erklären, die sicher nur auf das gerade verwendete Tiermaterial zurückzuführen sind. Dieser Ansicht hat bereits *Rössle* in seiner Arbeit über Wachstum und Altern treffend Ausdruck verliehen, wenn er sagt: „Nirgends prägt sich beim Menschen oder selbst beim Säugetier die individuelle Reaktionsweise schärfer aus als im Gebiet der hormonalen Wirkungen und der regulatorischen Funktionen des Nervensystems“.

#### Zusammenfassung.

Berichtet wurde über einen Fall totaler Thyreoplasmie und einen Fall mit dystopischem Hypothyreoidismus. Dabei ergab sich für die totale Aplasie:

1. Beim vorliegenden Fall liegt wohl eine Agenesie der Schilddrüse vor, da keinerlei Reste einer Schilddrüsenanlage nachweisbar sind.

2. Eine hochgradige Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens, in dem ein Zelltyp das Bild beherrscht, der sich von den Hauptzellen ableitet und sich weder morphologisch noch färberisch von Schwangerschaftszellen unterscheidet. Diese Veränderung stellt offenbar den Versuch der Hypophyse dar, mit den ihr als Wachstumsorgan gegebenen Mitteln für den Schilddrüsenausfall einzutreten durch vermehrte Bildung von Wachstumshormon.

3. Als Ausdruck dieser vermehrten Bildung von Wachstumshormon seitens der Hypophyse fand sich eine auffallende Veränderung der Wachstumszonen des Skelets, ausgezeichnet durch eine große Ausdehnung des Knorpelwucherungsgebietes, die sich deutlich von Rachitis unterscheidet.

4. Eine starke Glykogenspeicherung in Leber, Herz und Skeletmuskulatur von der Art, wie sie Fälle zeigen, die der Glykogenspeicherungs-krankheit zugerechnet werden, die aber im vorliegenden Fall allein durch Schilddrüsenausfall zu erklären ist.

Bei dem Fall mit dystopischem Hypothyreoidismus findet sich eine Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens mit dem gleichen, nur weniger deutlich ausgeprägten Zellbild wie bei der totalen Aplasie und mit Hyperämie sowie stärkstem Ödem, das möglicherweise als Beginn einer Sklerose zu deuten ist.

Für beide Fälle ergaben die histologischen Bilder einzelner Organe den Anhalt, daß Mangel an Schilddrüsenhormon neben Wachstums-hemmung auch eine Reifungshemmung zur Folge hat.

#### Schrifttumsverzeichnis.

- Abels, H.:* Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1581. — *Adler, L.:* Bethes Handbuch, Bd. 17, S. 105. 1926. — *Aron, M.:* Zit. nach *H. M. Evans.* — *Aschner, B.:* Wien. klin. Wschr. 1909 II, 1730. — *Aschoff, L.:* Dtsch. med. Wschr. 1899 II. V. B. 33. — *Aub, J. C.:* J. amer. med. Assoc. 89, 149 (1927). — J. clin. Invest. 7, 97 (1929). — *Berblinger, W.:* Zieglers Beitr. 53, 155 (1912). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 33, 92 (1921). — *Bernheim-Karrer, J.:* Jb. Kinderheilk. 64, 26 (1906). — *Bessau, G.:* Ref. Kinderärztl. Praxis 10, 143 (1939). — *Beumer, H.:* Verh. dtsch. path. Ges. 31, 188 (1938). — *Borberg:* Zit. nach *Wegelin* in *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — *Breibarth, P.:* Z. Kinderheilk. 62, 52 (1940). — *Claude, H. et J. Rouillard:* Presse méd. 23, 221 (1914). — *Collip, J. B.:* Die Drüsen mit innerer Sekretion. 1937. — *Curschmann:* Zit. nach *Wegelin* in *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — *Dieterle, T.:* Virchows Arch. 184, 56 (1906). — *Eickhoff, W. u. Sunder-Plassmann:* Verh. dtsch. path. Ges. 31, 461 (1938). — *Eiselsberg, A. v.:* Arch. klin. Chir. 49, 207 (1895). — *Eppinger, H., W. Falta u. C. Rudinger:* Z. klin. Med. 66, 1 (1908); 67, 380 (1909). — *Erdheim, J.:* Wien. klin. Wschr. 1901 II. — *Zieglers Beitr. 35, 366 (1904).* — *Virchows Arch.* 281, 197 (1931).

- Frankf. Z. Path. **49**, 452 (1936). — Erdheim, J. u. E. Stumme: Zieglers Beitr. **46**, 1 (1909). — Evans, H. M.: Die Drüsen mit innerer Sekretion, 1937. — Farkas, K.: Virchows Arch. **305**, 609 (1940). — Fopp, I.: Helvet. med. Acta **6**, 466 (1939). — Getzow, S.: Virchows Arch. **205**, 208 (1911). — Giedosz, B.: Zit. nach H. M. Evans. — Gierke, E. v.: Zieglers Beitr. **82**, 497 (1929). — Gley, M. E.: C. r. s. b. Paris **4**, 666 (1892). — Gründernatsch, J. F.: Amer. J. Anat. **15**, 431 (1914). — Haase, W.: Bruns' Beitr. **168**, 65 (1938). — Hertz u. Seckeln: Zit. nach Siegmund. — Hoelzer, H.: Zieglers Beitr. **104**, 289 (1940). — Hofmeister, F.: Bruns' Beitr. **11**, 441 (1894). — Kraus, E. J.: Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — Zieglers Beitr. **82**, 291 (1929). — Krogh, M. u. H. Okkels: Zit. nach H. M. Evans. — Kunde, M. M. and A. J. Carlson: Amer. J. Physiol. **82**, 630 (1927). — Kunde, M. M. and L. A. Williams: Amer. J. Physiol. **83**, 245 (1927). — Landsberger: Zit. nach Breithbarth. — Langhans, Th.: Virchows Arch. **149**, 155 (1897). — Lenart, G.: Erg. inn. Med. **50**, 1 (1936). — Lesser: Zit. nach Siegmund. — Linneweh u. L. Doxiades: Ref. Kinderärztl. Praxis **10**, 143 (1939). — Lobeck, E.: Frankf. Z. Path. **30**, 402 (1924). — Marhand, F.: Münch. med. Wschr. **1906** II, V. B. — Maresch, R.: Z. Heilk. **19**, 249 (1898). — Merkel, H.: Zieglers Beitr. **104**, 332 (1940). — Muratow, W.: Neur. Zbl. **17**, 930 (1898). — Nitschke, A.: Z. Kinderheilk. **54**, 222 (1932). — Mschr. Kinderheilk. **56**, 211 (1933). — Dtsch. med. Wschr. **1936** I, 629. — Pierre Marie: Zit. nach Pineles. — Peucker, H.: Z. Heilk. **20**, 341 (1899). — Philipp, E.: Zbl. Gynäk. **55**, 491 (1931). u. zit. bei Romeis. — Pineles, F.: Volkmanns Slg. klin. Vortr. **1899**, Nr 242. — Ponick: Zit. nach Wegelin in Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — Quincke, H.: Dtsch. med. Wschr. **1900** II. — Rogowitzsch, N.: Zieglers Beitr. **4**, 453 (1889). — Romeis, B.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin: Springer 1940. — Rössle, R.: Korresp. bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen **1920**. — Erg. Path. **20** II, 369 (1923). — Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 152 (1934). — Schilder, P.: Virchows Arch. **203**, 246 (1911). — Schultz, A.: Virchows Arch. **232**, 302 (1921). — Schultz, W. H.: Virchows Arch. **216**, 443 (1914). — Siegert, F.: Jb. Kinderheilk. **64**, 738, 863 (1906). — Münch. med. Wschr. **1927** II, 1072. — Siegmund, H.: Verh. dtsch. path. Ges. **31**, 150 (1938). — Stieda, H.: Zieglers Beitr. **7**, 535 (1890). — Stoccarda, F.: Zieglers Beitr. **61**, 450 (1915). — Thoenes, F.: Jb. Kinderheilk. **145**, 177 (1935). — Thomas, E.: Dtsch. med. Wschr. **1912** I, 461. — Uffenheimer, A. u. P. Frick: Münch. med. Wschr. **1927** II, 1265. — Veil: Zit. nach Wegelin in Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — Wegelin, C.: Virchows Arch. **254**, 689 (1925). — Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — Wieland, E.: Z. Kinderheilk. **4**, 310 (1912). — Die Athyreosis und Hypothyreosis im Kindesalter. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1940. — Wolff: Zit. nach Siegmund. — Zondeck, B.: Zbl. Gynäk. **55**, 1 (1931). — Zit. nach Romeis. — Zuckermann, H.: Frankf. Z. Path. **14**, 126, 143 (1913).