

Aus dem Pathologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. A. SCHMINCKE) und der Medizinischen Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. C. OEHME) der Universität Heidelberg.

Über das Myxödemherz.

Von

WILHELM DOERR und KLAUS HOLLDACK.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Oktober 1947.)

Nach den grundlegenden Untersuchungen von H. ZONDEK und deren Bestätigung durch ASSMANN und MEISSNER über die *klinische* Pathologie des Herzmuskels beim Myxödem sind zahlreiche entsprechende Beobachtungen mitgeteilt worden. Pathologisch-anatomische Befunde sind jedoch sehr selten geblieben. Einwandsfreie kombinierte klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen liegen bis jetzt kaum vor. Schon deshalb, und weil wir den Eindruck haben, daß das Myxödem in der Nachkriegszeit häufiger geworden ist, glauben wir, über folgende Beobachtung berichten zu sollen.

Es handelte sich um eine 66 Jahre alt gewordene, kinderlos verheiratete Frau. Stoffwechsel- und Erbkrankheiten in der Familie nicht bekannt. Außer den im einzelnen nicht mehr erinnerlichen Kinderkrankheiten und den Folgen eines 1937 erlittenen Autounfalles angeblich immer gesund gewesen. Der Unfall selbst sei nicht schwer gewesen, ein Schädelbruch habe nicht bestanden. Die Frau habe indessen seit Jahren über eine besondere Kälteempfindlichkeit, über kalte Füße, sowie wechselnd starke Schwellungen von Gesicht und Beinen geklagt. Der Ehemann der Verstorbenen gab an, daß seine Frau von jeher besonders ruhig und langsam gewesen wäre. Diese Eigenschaften seien in den letzten Wochen jedoch so hervorgetreten, daß sie in der Unterhaltung und auf Befragen fast nicht mehr reagiert habe. Nur nach jeweils langem Zureden habe seine Frau einige Worte von sich gegeben; dabei sei sie über Zeit und Ort völlig orientiert gewesen und habe die gestellten Fragen stets verstanden. Sie wurde in den Monaten vor ihrem Tode von mehreren Ärzten untersucht, ein Nervenleiden angenommen und erfolglos mit Tabletten und Tropfen behandelt. Bei der Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik 3 Tage vor dem Tode bestand das typische Bild eines schweren Myxödems mit verquollener alabasterfarbener, rauher, trockener Haut und einer heiseren Sprache. Die Pulsfrequenz betrug 40/Min., die Herzdämpfung war verbreitert und über der Spitze hörte man ein deutliches systolisches Geräusch. Die Herztöne waren leise. Neurologisch kein krankhafter Befund. Wegen des schlechten Zustandes war eine Thoraxröntgenuntersuchung nicht möglich. — Das Ekg (Abb. 1) zeigt eine Sinusbradykardie von 36/Min. mit Verlängerung der PQ-Zeit auf 0,33 Sek. Die Endschwankungen sind abgeflacht. Alle Ausschläge sind bei gewöhnlicher Extremitätenableitung gewonnen. Bei Nadelableitung haben sie regelrechte Größe. Ein ausgesprochenes Niederspannungs-Ekg besteht auch bei der gewöhnlichen Extremitätenableitung nicht. — Der Grundumsatz

betrug — 57%. Es wurde nun eine Thyroxinbehandlung eingeleitet. Die Frau erhielt am ersten Behandlungstag 2 mg Thyroxin, die gleiche Dosis ebenfalls am 2. Tage. Am Nachmittag dieses 2. Tages wurde die Patientin plötzlich unruhig und starb, bevor ein Arzt herbeigeholt werden konnte.

Die am Tage nach dem Tode vorgenommene *Obduktion* (Sekt.-Nr. 28/47) führte zu folgender pathologisch-anatomischer *Diagnose*: Atrophie der Schilddrüse (10 g) mit erheblicher interstitieller chronisch entzündlicher Bindegewebswucherung, Hypertrophie des Hypophysen-

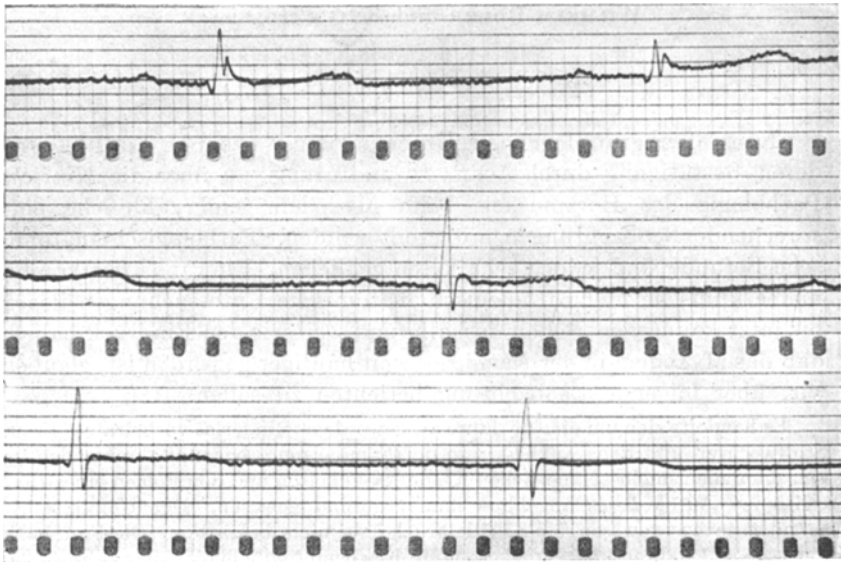


Abb. 1.

vorderlappens (Hypophysengesamtgewicht 3 g) mit besonderer Vermehrung der Hauptzellen. Myxödematöse Schwellung von Haut und Unterhaut an Handrücken, Stamm und Unterschenkeln, geringer allgemeiner Höhlenhydrops, myxödematöse Degeneration der Skelettmuskulatur, sog. *Myxödemherz* (s. unten). Allgemeine verfettende und noduläre Arteriosklerose, Coronarsklerose, Herzmuskelschwielen, Atheromatose der Syphonstrecken beider innerer Carotiden. Atrophie von Stirn- und Scheitellhirn, akute Zellreizung bis schwere Zellerkrankung Nissls, besonders im Hirnstamm. Erhebliche Anämie der inneren Organe, seröse Hepatitis, chronischer Stirnhöhlenkatarrh beiderseits.

Auszug aus der ausführlichen allgemeinen *histologischen Untersuchung*:

Gehirn. Untersucht wurden linker Gyrus prä- und postcentralis, Linsenkapsel, Hippocampus, Brücke, Medulla und Kleinhirnrinde. Es fanden sich Schwellung und Blähung der Ganglienzelleiber, exzentrische Lagerung der Kerne, Tigrolyse. An anderen Stellen Schrumpfung der Zellen, Verdickung und Ab-

schmelzung der Fortsätze, Homogenisation des Protoplasmas und Verlust der Kernsichtbarkeit. Im Hirnstamm Arteriolenhyalinose und -verkalkung.

Schilddrüse. Bei Lupenübersicht lockerer unregelmäßig begrenzter Bindegewebskörper mit einzelnen gut färbbaren Parenchymresten. Gerade dort starke Infiltrate aus kleinen Bindegewebszellen und Lymphocyten. Bei mittlerer Vergrößerung Einbruch der Infiltrate in die Parenchymlager erkennbar. Bei starker Vergrößerung zahlreiche Sekretvacuolen, aber auch vacuolige Degeneration der Epithelzellen, Kernverklumpungen und Riesenzellbildung sichtbar. Im lockeren Bindefettgewebe der äußeren Umgebung ebenfalls aufgesplittertes Parenchym der Epithelkörperchen in Anlehnung an kleine wandverdickte Gefäße. Die pflanzenzellenartigen Epithelkörperchenelemente sind nach Größe und Färbbarkeit regelrecht.

Leber. Hydropisch-vacuoläre Entartung zahlreicher Epithelzellen, scharfrandige Vacuolen, keine Verfettung, Erweiterung der pericapillären Lymphräume, ausgedehnte serös-zellige Ergüsse wechselnder Dichte.

Nieren. Trübe Schwellung der Epithelzellen der geraden Harnkanälchen, intratubuläre serös-schollige Ergüsse, keine Verfettung, keine stärkere Hyalinose der Gefäße.

Milz. Geringe Schwellung der Sinusendothelien und Retikulumzellen.

Lungen. Fleckiges Ödem, venöse Hyperämie, besonders in den Unterlappen.

Hypophyse. Starke Entwicklung des Vorderlappens, Vermehrung der Hauptzellen, kleine Follikelbildung mit spärlichem Kolloid.

Ovarien. Multiple kleine Follikelcysten, mächtige Bindegewebsvermehrung, Hyalinose der Hilusarteriolen.

Haut und Muskulatur (Sternocleidomastoideus). Starke Schwellung und Verquellung des Bindegewebes, Schwellung und stellenweise Vacuolisierung der Muskelfasern, vereinzelt basophile Degenerationsherde, zellige, meist lymphocytäre Infiltrate im Interstitium.

Die Untersuchung des *Herzens* ergab folgende Einzelheiten: Das Herz (befreit vom Herzbeutel) wog 482 g. Außenhaut unregelmäßig weißlich sehnig verdickt, sonst durchscheinend, subepikardiales Fettgewebe reichlich entwickelt. Herzmuskel blaßrot, kräftig, zahlreiche unregelmäßig verteilte, die großen Papillarmuskeln gering bevorzugende Bindegewebssehnen. Kammerwand links im Durchschnitt 1,6, rechts 0,5 cm dick. Herzinnenhaut verdickt, milchig (Abb. 2), Verdickung einzelner Sehnenfäden, Einlagerung pfennigstückgroßer Lipoidflecke im Aortensegel der Mitralklappe, Klappenränder mäßig verdickt, keine Zeichen einer frischen Entzündung. Mitralostium am Klappenansatzrand 8,0, Tricuspidalostium 9,5, Aorten- 7,5 und Pulmonalostium 8,0 cm Umfang. Die Kranzgefäße zeigen besonders im absteigenden Ast der linken Coronarie mehrfache gelbe schwielige Innenhautverdickungen, zum Teil mit flachem Geschwür. Die Lichtung ist aber überall frei durchgängig. Die Innenhaut von Aorta und Pulmonalis ist von gelben flachen Höckerchen und Platten bedeckt.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung des Herzens* kam es uns auf eine systematische Erfassung der feingeweblichen Veränderung an. Das Herz wurde daher im ganzen über Methylbenzoat in Paraffin eingebettet und an Stufenschnitten parallel zur Kammerbasis vollständig

aufgearbeitet. Der jeweils erhobene Befund wurde in eine für jeden Schnitt eigens angefertigte schematische Zeichnung (Herzkarte) eingetragen. Endlich konnten alle so entstandenen Herzschnittkarten hinsichtlich der räumlichen Lagerung der Veränderungen zu einer Art Histotopographie zusammengefaßt werden. Das Reizleitungssystem wurde besonders berücksichtigt. Die histochemischen Unter-

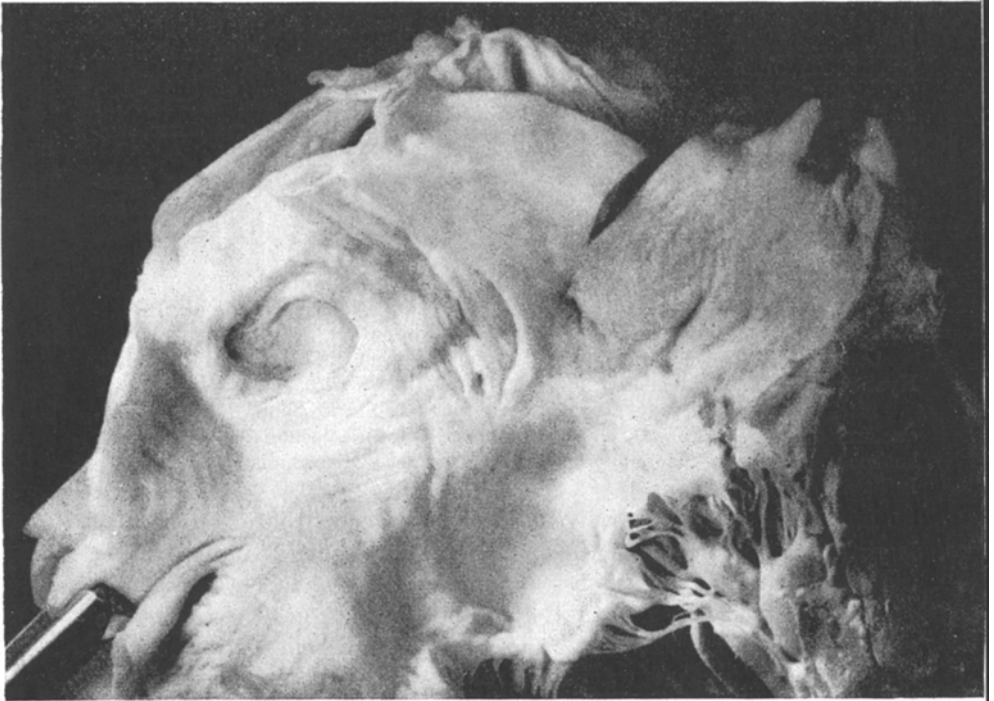


Abb. 2. Einblick in den linken Vorhof; Schwellung und Quellung des parietalen Endokards, Fibrose der Mitralklappen, teigige Konsistenz der Endokardwülste.

suchungen hatten unter den äußeren zeitbedingten Schwierigkeiten der Materialknappheit zu leiden und mußten beschränkt werden. Zur Anwendung kamen die H.E.-, v. Gieson-, v. G.-Elastica-, WEIGERTs Fibrin-, FEYRTERS Thionin-, Mucicarmin-, Mallory-, Azan-, Masson-, die BESTsche Carminfärbung, sowie die Berlinerblau-, die Nuclealreaktion FEULGENs und die Reaktion auf Polysaccharide von H. BAUER. Dabei hat sich eine Fülle von Befunden ergeben: Sie bestehen aus uncharakteristischen, aber auch spezifischen Veränderungen, die in ihrer Gänze hinsichtlich Form und Ausbreitung als für das Myxödemherz typisch gelten dürfen.

Das *Epikard* zeigte eine fleckförmige, wechselnd stark ausgebildete Fibrose, vielfach mit Einlagerung kleinzellig entzündlicher Infiltrate.

Sie sind im Bereich des Margo obtusus der linken Kammer mantelförmig ausgebreitet und zum Teil von erstaunlicher Dichte. Das *Myokard* bietet die interessantesten Veränderungen. Am Parenchym selbst kann man in Übereinstimmung mit SCHULTZ, W. DIETRICH und UMEDA spindelige und walzenförmige, vielfach inhomogene, schollig zusammengesetzte, mit Hämatoxylin blauschwarz gefärbte Massen

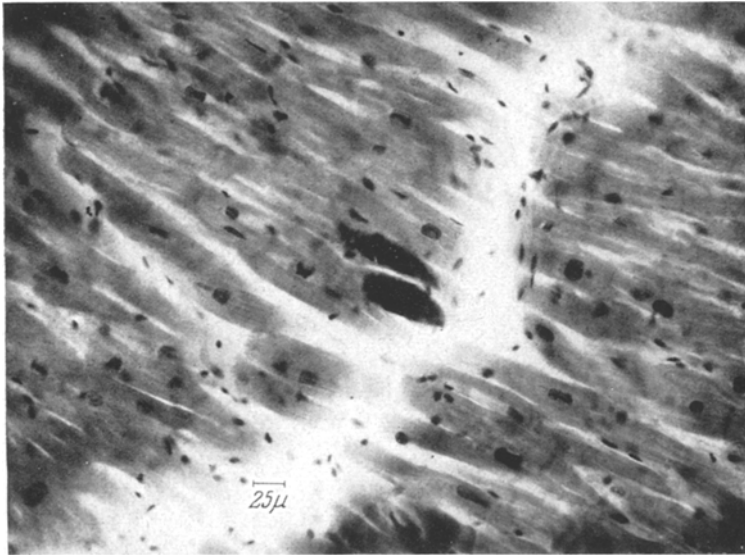


Abb. 3. Zwei mucoide Degenerate des Herzmuskels, Schnitt 25 des mittleren Drittels der Apex-Basis-Höhe, hinterer Abschnitt der Kammerscheidewand; H.E.-Färbung Vergrößerung 205 ×.

erkennen. Sie sind mit BESTs Carminfärbung und BAUERS Polysaccharidreaktion vorzüglich, mit WEIGERTS Fibrinfärbung wechselnd, im v. Giesonpräparat gerade eben noch als schwach blau angefärbte Bezirke darstellbar. Sie sind mit FEYRTERS Thionin schattenhaft färbbar. Die Herde entziehen sich aber dem sonstigen färberischen Nachweis nahezu vollständig. *Diese Degenerationsherde sind wegen ihrer ungewöhnlichen Häufigkeit in fast allen Teilen des Herzmuskels als histologisches Charakteristikum des Myxödemherzens schlechthin* aufzufassen. Abb. 3. und 4 vermitteln einen Eindruck vom gewöhnlich erkennbaren Befund. Die Größe dieser Degenerationsprodukte wechselt. Sie schwankt zwischen der einer und mehrerer hintereinander liegender Muskelfasern. Diese meist längsspindelig lanzettförmigen Degenerate liegen gern im Innern der Muskelfasern und in der Umgebung der Kerne. Auf Querschnitten erkennt man, daß sie meist nicht die ganze Dicke der Fasern einnehmen, sondern ein schmaler Saum von Sarkoplasma

erhalten bleibt. Die wegen der stark angehenden Hämatoxylinfärbung und der räumlichen Nachbarschaft zu den Zellkernen verständliche Vermutung, die genannten Entartungsprodukte würden durch Zellkernbestandteile dargestellt, ließ sich durch den negativen Ausfall von FEULGENS Nuclealreaktion entkräften. Die blauschwarzen Muskeldegenerate der gewöhnlichen H.E.-Färbung sind also zunächst hinsichtlich ihrer stofflichen Zusammensetzung nicht näher definierbar.

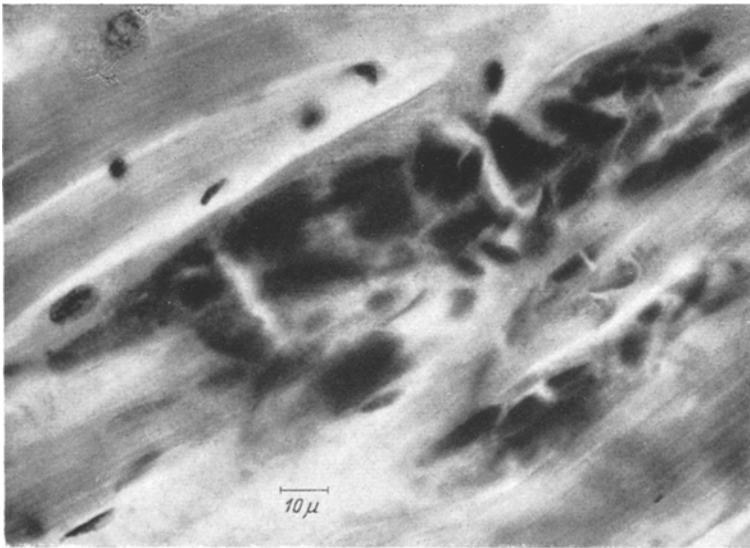


Abb. 4. Mucoides Degenerationsfeld im mittleren Drittel der Apex-Basis-Höhe im Bereich der Vorderwand der linken Kammer, H.E.-Färbung; Vergrößerung 740 x.

Trotzdem, und obwohl auch die gewöhnlichen Schleimfärbungen nicht, oder fast nicht angehen, ist der Gedanke naheliegend, daß es sich um eingedickte und durch Fixierung und Färbung künstlich ausgefällte, eiweißreiche, schleimartige Substanzen handelt. Wir sprechen von *mucoiden Degeneraten*. Interessanterweise finden wir sie, wenn auch seltener, *außerhalb* der Muskelfasern im Perimysium internum und in der Wand kleiner Venen. Sie sitzen bei letzteren wie Schollen und Kleckse in der Intima unter dem Endothel (Abb. 5). — Die Muskelfasern zeigen sonst reichliche Mengen von Lipofuscinpigment, wechselnd gute Erhaltung der Querstreifung, starke Schwankungen hinsichtlich Kerngröße und -dichte und im Bereich der Kammerbasis mehr Fragmentation als sonst. An den großen Papillarmuskeln der linken Kammer fanden sich vielfach noch Aufhellung des Sarkoplasmas, kleinste umschriebene Bindegewebsnarben und mehr diffuse zarte, fibröse Einlagerungen. — Das Reizleitungssystem wurde in seinem ganzen Verlauf

kontrolliert. Es war fast ganz frei von mucoider Degeneration, zeigte aber besonders in den beiden Hauptschenkeln der Kammern reichlich viel Vacuolen- und Wabenbildung im Sarkoplasma. Sie geht über das im Vergleich mit den Abbildungen bei BENNINGHOFF¹ erlaubte, durch die Organisation der myofibrillären Substanz im Inneren der Reizleitungssystemfasern bedingte Maß deutlich hinaus. Inwieweit es sich hierbei um Zellhydrops, also um Entartung, oder um Glykogen-

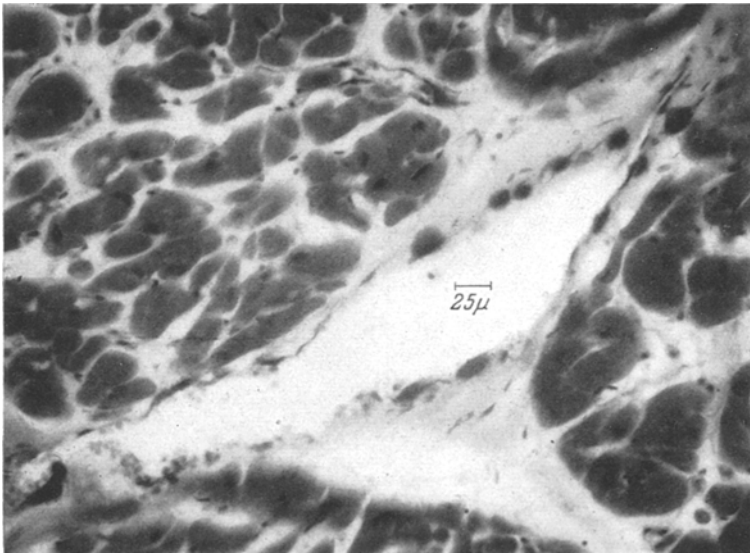


Abb. 5. Mucoides Degenerate in der Wand einer kleinen Vene. Subendotheliale „Schollen“. Schwellung und Quellung des paravasalen Bindegewebes; H.E.-Färbung, Vergrößerung 230 ×.

speicherung oder konstitutionell bedingte Fibrillenordnung handelt, ist zunächst nicht zu entscheiden (Abb. 6). Dem Reizleitungssystem ganz entsprechende Verhältnisse wurden im Bereich der Konturfasern beider Kammern beobachtet (BENNINGHOFF²). Diese Tatsache, sowie der Umstand, daß, wenn auch kleinere Vacuolen auch in der sonstigen Muskulatur besonders bei der v. Giesonfärbung gesehen wurden, legen indessen den Verdacht nahe, daß es sich um eine die ganze Muskulatur allgemein betreffende vacuoläre Degeneration wechselnder Intensität handelt.

Das *Endokard* zeigte eine wechselnde Fibrose. Diese war besonders im Ausflußteil der linken Kammer und an den Klappen entwickelt.

¹ BENNINGHOFF: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI, 1, S. 203, Abb. 143a.

² BENNINGHOFF: 32. Verh. anat. Ges. Heidelbg. 1923. — Anat. Anz. 57, Erg.-H., 185.

Die schon makroskopisch erkennbare Verdickung der linken Vorhofswand (Abb. 2) ist histologisch durch eine mucoid-ödematöse Verquellung der Tunica propria unterlegt. Das gilt besonders auch für die Mitralklappen. Die Grundsubstanz zeigt eine bläuliche Farbtonung im H.E.-Präparat und eine deutliche, wenn auch bescheidene Metachromasie bei der Einschlufßfärberei nach FEYRTER. Auch die Sehnenfäden lassen vielfach eine deutliche Bindegewebsverquellung erkennen.

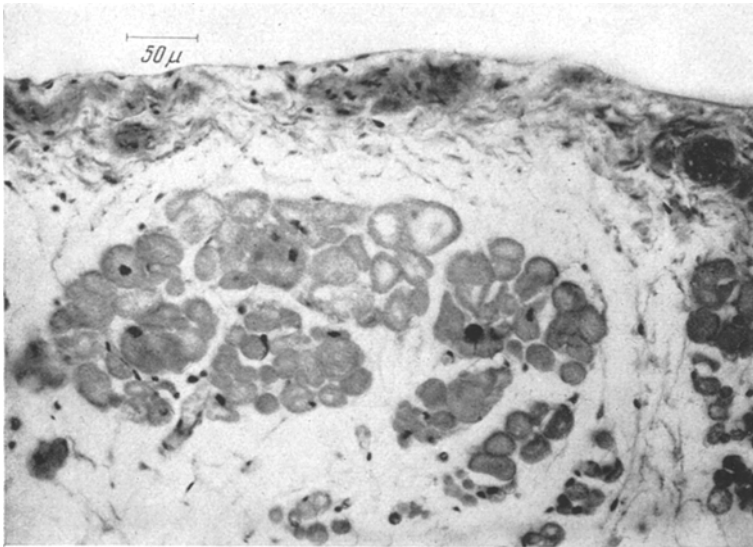


Abb. 6. Linker Hauptschenkel des Reizleitungssystems, Schnitt 10 im mittleren Drittel der Apex-Basis-Höhe der Kammerscheidewand, Grenze von mittlerem zu oberem Drittel; v. Gieson-Färbung, Vergrößerung 210 \times .

Abgesehen von typischen atheromatösen Veränderungen der Kranzschlagadern sieht man an den *Herzwandgefäßen* dreierlei. *Einmal* sind die Bindegewebslagen in der tiefen Intima so stark durchtränkt, daß man von Rarefikation des Gewebes und Ausbildung von Spaltspalten sprechen kann (Abb. 7). Zum *andern* findet sich eine besonders starke Anschwellung der Media. Abb. 8 zeigt eine kleine Vene, deren Wände so verquollen sind, daß dadurch eine erhebliche spaltförmige Verengung der Lichtung entstanden ist. Daneben findet man, wie oben erwähnt, solche Venen, bei denen unter dem Endothel mit Hämatoxylin blauschwarz gefärbte Schollen und Flecke liegen, die der mucoiden Degeneration der Muskulatur entsprechen (Abb. 5). Es handelt sich sehr wahrscheinlich um eine Art eingedickter Ödemflüssigkeit mit schleimartiger Metamorphose. Neben einer mucoiden Degeneration der Muskelfasern gibt es also auch eine solche von Bindegewebe und Gefäßwänden. — Die einfachen Schleimfärbungen lassen zum *Dritten* grundsätzlich in der Umgebung fast aller Gefäße mehr

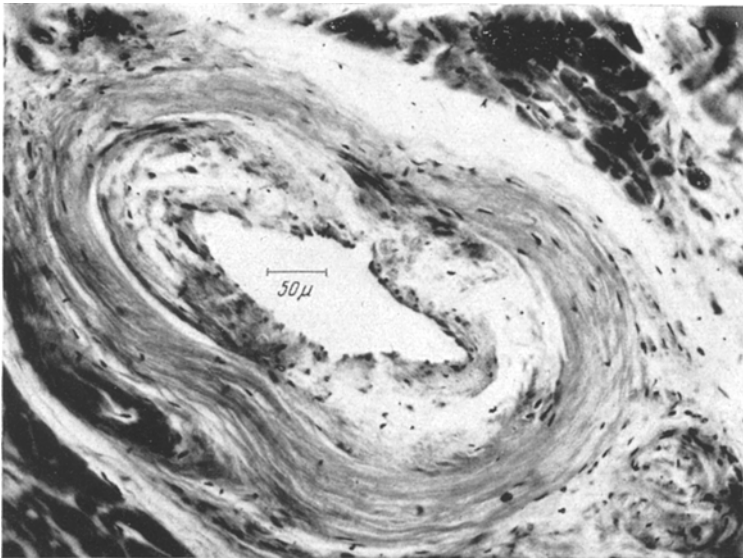


Abb. 7. Auffällig starkes Wandödem einer kleinen Arterie, intimale Saftspaltenbildung; Kammerseidewand, mittlere Apex-Basis-Höhe, ventraler Abschnitt; H.E.-Färbung, Vergrößerung 180 ×.

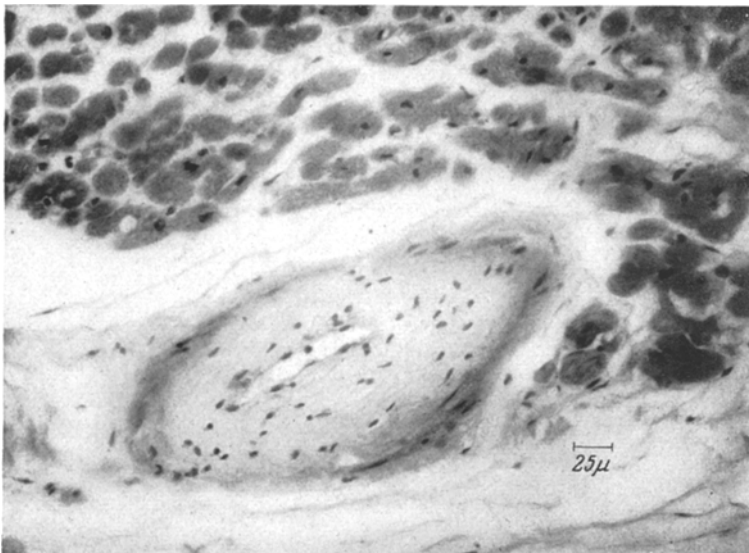


Abb. 8. Kleine Vene mit starker ödematöser Schwellung der Intima und Media aus dem rechten hinteren Abschnitt der mittleren Höhe der Kammerseidewand; H.E.-Färbung, Vergrößerung 240 ×.

oder weniger dichte Mäntel aus schleimartigen Massen erkennen. — Anhangsweise nennen wir als Besonderheit kleine Blutungen in der

Wand vereinzelter Arteriolen und in deren Umgebung (Abb. 9). Es scheint sich hierbei um Diapedesisblutungen zu handeln, die durch die Gefäßwand hindurch in das Gewebe der Nachbarschaft eingesickert sind. — Die schwerstwiegenden Veränderungen haben die Gefäße im Bereich des Herzskeletes erlitten. Die hier nachweisbare ganz besonders starke Ödementwicklung hat zur Kompression der Gefäßwände geführt. Neben dieser Druckwirkung von außen spielt die zusätzliche Verenge-

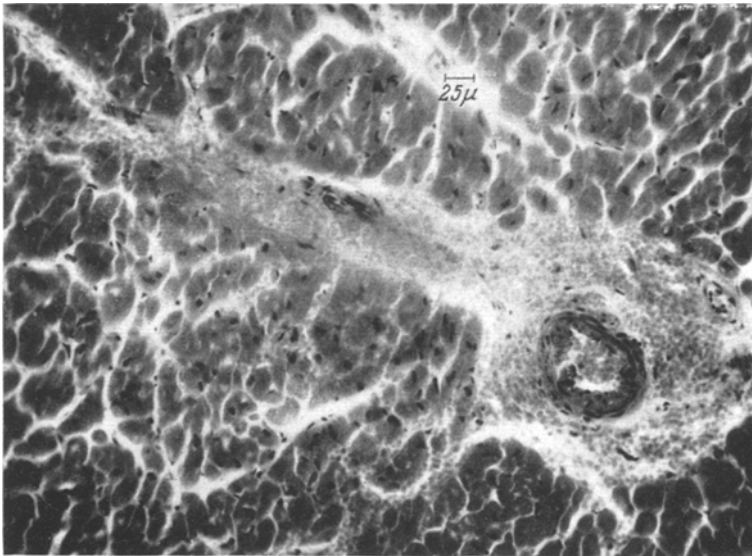


Abb. 9. Periarteriolar Blutung im Bereich der Vorderwand der linken Kammer. Blutung in das benachbarte Bindegewebslager; H.E.-Färbung, Vergrößerung 180 ×.

rung der Gefäßlichtung durch Schwellung und Quellung der Gefäßwand selbst eine vielfach entscheidende Rolle.

Das *Herzskelet* läßt vereinzelt, und zwar im fibrösen Zentralkörper zwischen den großen venösen Ostien knorpelartige Partien erkennen. Die breitesten Bindegewebsmassen finden sich aber an der Aortenwurzel (BENNINGHOFF). Dort war zwar kein Knorpel aber ein chronisches Ödem mit basophiler Chromotropie und streifenförmiger Verkalkung nachweisbar. — Die Herzbindegewebsverhältnisse beanspruchen überhaupt unsere besondere Aufmerksamkeit, weil man sie als Träger des Gefäßapparates für die Ödementwicklung besonders berücksichtigen muß. Die rechte Kammerwand ist in besonderem Maße von Binde- und Fettgewebe durchwachsen. Die Muskulatur ist ganz erheblich aufgelockert. In der Nähe der Kammerbasis kann man gelegentlich freie Ergußmassen nachweisen, die im Perimysium internum in den Saftspalten gelegen sind. Ähnliche Verhältnisse liegen im Septum

atriorum vor. Hier konnten im übrigen an mehreren Stellen nächst der Ventilebene auf der linken Seite, und zwar dicht hinter dem ASCHOFF-TAWARASchen Knoten streifige parasagittale Blutungen nachgewiesen werden.

Neben der Erkennung der *Qualität* der Herzmuskelveränderungen beim Myxödem galt unsere Aufmerksamkeit der *regionär-topographischen* Verteilung der Degenerationsherde. Die genannte Methode, die verschiedenen Prozesse durch Zeichen zu markieren und diese in Herzkarten einzutragen, ermöglichte einen Überblick über die *Gesamtsituation*.

UMEDA hat sich bei der Beschreibung der sog. basophilen Degeneration des Herzmuskels einer anderen Methode bedient. Er hat die Verteilung der Degenerate auf die in Quadratcentimetern ausgedrückte Flächeneinheit berechnet. Die so gewonnenen Zahlen vermögen aber nicht, dem Leser einen richtigen Eindruck von der räumlichen Verteilung der Degenerate ohne weiteres zu vermitteln.

Wir haben geglaubt, die Topographie der myxödematösen Herzmuskelprozesse durch Abb. 10 und 11 veranschaulichen zu sollen.

Man sieht daraus, daß die rechte Kammerwand praktisch frei von mucoiden Degeneraten war. Abb. 11 zeigt die Häufung der Muskeldegenerate im mittleren Drittel der Kammerscheide- und linken Herzkammerwand. Die mucoider Muskelentartung kommt zwar auch im apikalen Wandabschnitt und im Vorhofsbereich, seltener jedenfalls in der rechten Ventrikelwand vor. Die Schraffierung der erkrankten Partien entspricht der Stärke des Befalles. Das Reizleitungssystem war so lange von mucoider Entartung frei, als es nicht in dichteren Gewebsverbänden anzutreffen war. Lediglich in einem Teil des Atrioventrikularknotens — und zwar in dem zum linken Vorhof gehörigen — fanden sich einzelne mucoid degenerierte Muskelbezirke.

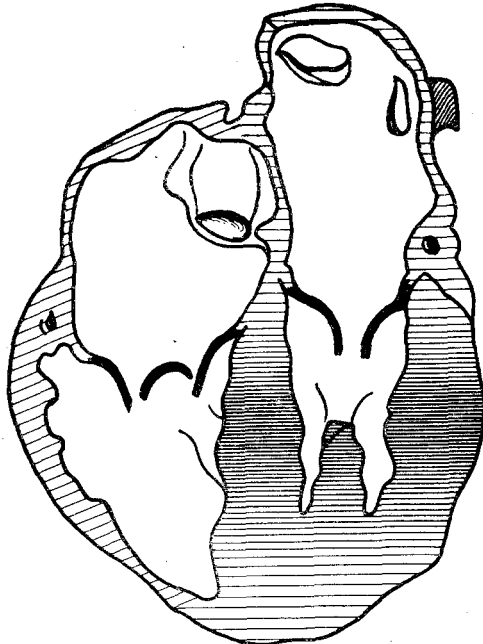


Abb. 10. Schema eines Frontalschnittes durch die ventro-dorsale Mitte; die Stärke der Schraffierung entspricht dem Grad der mucoiden Muskeldegeneration.

Diese bemerkenswerte Lokalisation der „spezifischen“ Degenerate findet ihre Erklärung aus deren Verteilung im Herzen. Die meisten Entartungsprodukte wurden dort gefunden, wo die Muskelsysteme in dichten Lagen, relativ arm an Interstitium und größeren ernährenden Gefäßen vorkommen. Immer dort, wo reichlicher Bindegewebe und Gefäße vorhanden sind, wo man einen leichteren Stoffaustausch und einen schnelleren Säftestrom vermuten darf, fehlt die mucoide Degeneration. So wird es verständlich, daß basal und apikal am linken

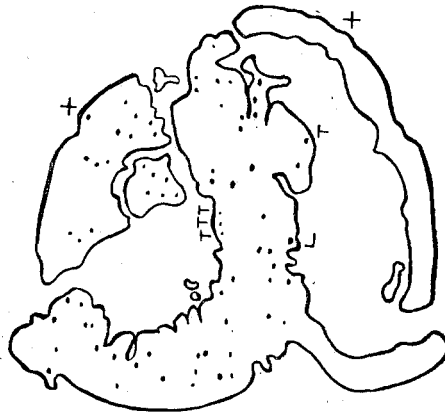


Abb. 11. Schematische Darstellung einer Herzschnittkarte aus dem mittleren Drittel der Herzkammern. Jeder Punkt (.) entspricht der Ansammlung eines Degeneratschollens oder mehrerer Degenerate; + kleinzellige Infiltration; T Reizleitungssystem; — Bindegewebsschwielen.

Ventrikel, wo die Oberfläche des nächst benachbarten Bindegewebes eine breite Berührungsfläche bietet (Herzskelet basal, Epicard apikal), myxödematische Degenerationsprodukte spärlicher werden. Sie werden fast ganz vermißt im Bereich der Vorhofswände mit ihrem großen Gehalt an Perimysium internum und der rechten Kammerwand mit ihrer Lipomatose und Fibrose.

Der Vergleich unserer Befunde mit den wenigen des *Schrifttums* ist geeignet, das Besondere unseres Falles erkennen zu lassen.

Die Herzmuskelveränderungen beim Myxödem wurden zuerst von

der englischen *Clinical society* (1883—1888) genauer beschrieben. Auf Grund von 15 Sektionsbeobachtungen sprach man vorwiegend von einer Art von Myokarditis. Es wurden interstitielle kleinzellige Infiltrate, gelatinöse und fettige Degenerationen des Herzmuskels und Sklerosen der Coronarien beschrieben. In einem Drittel der Fälle fand sich eine Hypertrophie des linken Ventrikels, allerdings vielfach gepaart mit granulärer Nierenschrumpfung. BENSEN hat 1902 nach Thyreoidektomie beim Kaninchen Schwund der Querstreifung, Spaltung der Muskelfasern in Primitivbündel, Auftreten von Längsstreifen, fettig-körnigen Zerfall und vacuolige Degeneration an Stelle des untergegangenen Zellkernes gefunden. — Im Jahre 1904 beschrieb KISHI bescheidenere Veränderungen. Es gelang ihm lediglich, ebenfalls nach Thyreoidektomie, bei Katzen, Hunden und Affen eine geringgradige Degeneration im Sinne trüber Schwellung und rundzellige Infiltrate im Interstitium zu erzeugen. — CRELEN beschrieb 1921 beim menschlichen Myxödem braune Atrophie, Coronarsklerose und Herzmuskelschwielen. Aus dem gleichen Jahr stammt von A. SCHULTZ eine wirklich reichhaltige Beschreibung von Herzmuskelveränderungen. Es handelte sich um das Herz eines 7 Jahre alt gewordenen Kindes mit sporadischem Kretinismus. SCHULTZ fand histologisch Vermehrung der Muskelzellkerne, wechselnde Größe, Gestalt und Färbbarkeit derselben, Ausbildung von Kernzeilen und losen -haufen, Auflockerung der kontraktile Substanz, sowie Vacuolen- und Schollenbildung im Sarkoplasma. An den Stellen, an denen die Muskelfasern zerfallen waren, war ein wabiges Maschenwerk der

benachbarten zu finden. Nur an ganz wenigen Stellen fand sich eine blaßblaue Tingierung der Zerfallsmassen. An den Gefäßwänden und in den Aortenklappen wurde Schleimablagerung nachgewiesen. Mucinöse Degenerationen an den Wänden der kleinen Gefäße wurde vermißt. Das interstitielle Bindegewebe war durch ein auffällig starkes Ödem gelockert. Diese Beobachtung von SCHULTZ unterscheidet sich von unserem Fall eigentlich nur dadurch, daß die mucoiden Muskeldegenerate, die wir geradezu als „spezifisch“ bezeichnet hatten, viel spärlicher waren. — In einem Falle von DEUSCH und NEUHARTS (1929) wird nur von brauner Atrophie des Herzmuskels gesprochen. — Nachdem Gg. FAHR in Amerika wiederholt auf die *Klinik* des Myxödemherzens hingewiesen hatte (1925, 1927, 1928, 1933), haben LERMAN, CLARK und MEANS bei ihren zusammenfassenden Berichten über den Stand der amerikanischen Untersuchungen zum Myxödemherzen auch *anatomische* Befunde erwähnt. Die autopsischen Beobachtungen an Menschen stammten aus dem Massachusetts General Hospital. Es ist dort die Rede von interstitiellem Ödem und Herzmuskelfibrose. — SIMPSON und GOLDBERG haben bei 17 Schafen und 3 Ziegen nach der Geburt eine totale Thyreoidektomie ausgeführt, die Tiere über 1—2 Jahre beobachtet, sodann getötet und Herzerweiterung, Ödem, Herzmuskelfibrosen, Arteriosklerose, Höhlenhydrops und Hydrops anasarca beobachtet. — Nach den zahlreichen, teilweise einander erheblich widersprechenden Mitteilungen von MORRIS (1931), CHRISTIAN (1925), WILLIUS und HAINES, CASE, MEANS, WHITE und KRANTZ (1926), TEACHER und WHITE, READ und KENNAWAY, sowie HOLZMANN (1929) hat HIGGINS (1936) durch pathologisch-anatomische Untersuchung von 2 Myxödemherzen das Problem wesentlich gefördert. Er teilt als Hauptbefunde Herzhypertrophie, allgemeine Arteriosklerose, Coronarsklerose, sowie Herzmuskelschwien mit und spricht sich dahin aus, daß das Wesen der myxödematösen Veränderungen am Herzgefäßsystem in den Folgezuständen einer Arteriosklerose durch Steigerung des Blutholesterinspiegels bestehe. Die zum Teil beträchtlichen Unterschiede zwischen experimentellem und spontanem menschlichem Myxödem erklärt HIGGINS durch die Zeitdauer der Krankheitsentwicklung. Die Arbeit von HIGGINS verrät deutlich das Bedürfnis nach morphologischer Klärung der Verhältnisse.

In einem von KORTH, LÜDEKE und MARX (1937) beschriebenen, sehr eindrucksvollen Fall von Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems mit Myxödem, Hypoglykämie und Urämie wurden außer einer Fettdurchwachsung der rechten Kammer und einer Lipoidose der Schlagadern überhaupt keine Besonderheiten am Herz-Gefäßsystem gefunden.

1939 teilen BEHR und MULDER eine klinisch-anatomische Beobachtung eines Falles mit, bei dem die histologische Untersuchung Ödem des Herzbindegewebes, vacuolige Degeneration der Herzmuskelfasern, Coronarsklerose und Myofibrose ergeben hatte. BEHR und MULDER betonen die Übereinstimmung ihrer Befunde mit den tierexperimentellen von WEBSTER und COOK.

Unser Fall zeigt eine besondere Ähnlichkeit mit dem von W. DIETRICH (1941). Auch er hat die mucoiden Degenerate im Herzmuskel gesehen und histochemisch zu differenzieren versucht. Nach seiner Meinung (übrigens im Gegensatz zu A. SCHULTZ) kann es sich bei den Degenerationsherden nicht um Kernsubstanzen handeln, weil sie sich — Hämatoxylin ausgenommen — nicht mit Kernfarbstoffen anfärben und bei der FEULGENschen Nuclealreaktion negativ verhalten. Sie werden aber mit Thionin nach FEYRTER elektiv und durch die Polysaccharidreaktion nach H. BAUER dargestellt. Auf Grund anderweitiger Untersuchungen (an ödematösen Gehirnen) ist DIETRICH der Meinung, die mucoiden Degenerate seien ein mit Schwefelsäureestern gepaartes aldehydhaltiges Glucosid, das der Galaktose nahestehe. Die Degenerate sollen, wenn sie in der Muskulatur auftreten, den Polysacchariden, wenn sie im Gehirn gefunden werden, den Cerebrosiden entstammen. Dieses Glucosid habe außerdem Beziehungen zum *Plasmalogen*

FEULGENS. DIETRICH stützt sich hier auf eine Bemerkung SIEGMUNDS (1938). Die mucoiden Degenerate sollen demnach ein schwefel- und aldehydhaltiges Glucosid sein mit genetischen Beziehungen zu Cerebrosiden und Polysacchariden und verwandtschaftlichen zum Plasmalogen.

Nach FEULGEN stellt Plasmalogen ein Gemisch von Acetalphosphatiden dar. Die Vorstellung von DIETRICH, daß die mucoiden Degenerate Lipide enthielten, würde dazu passen. — Hierzu sei aber schon jetzt folgendes bemerkt: Wir hatten in unserem Falle das ganze Herz in Paraffin einbetten müssen, um unter Wahrung histotopographischer Verhältnisse eine serienmäßige Aufarbeitung vornehmen zu können. Trotzdem waren die mucoiden Degenerate in ungewöhnlicher Anzahl nachweisbar. Der Lipoidkomplex scheint demnach keine zu große Rolle zu spielen. ROMEIS weist ja ausdrücklich darauf hin, daß man die Plasmalreaktion nur am Gefrierschnitt anstellen kann und warnt vor Paraffineinbettung. — Die Beziehungen der mucoiden Degenerate zum Plasmalogen erscheinen uns daher problematisch. Auch das auf dem gleichen Prinzip wie die Plasmalreaktion (Aldehydnachweis) beruhende Verfahren von BAUER zum Nachweis der Kohlenhydrate darf nicht dazu verleiten, zwischen mucoiden Degeneraten und Lipoiden (Plasmalogen) Verbindungen zu knüpfen, die tatsächlich noch unbewiesen sind.

Schließlich möchten wir bemerken, daß die mucoiden Degeneration auch in der *Skelettmuskulatur* bekannt ist. KOPP hat 1892 unter LANGHANS zwei von KOCHER thyreoidektomierte Hunde untersucht und dabei Zellkernwucherungen und vacuolige Entartung im Sarkoplasma gefunden. KOPP erwähnt auch zahlenmäßige Vermehrungen der Muskelzellkerne und überzähliges Auftreten von Kernkörperchen. Wir vermuten, daß KOPP damals bereits kernähnliche Substanzen gesehen hat, die möglicherweise unseren mucoiden Degenerationsprodukten entsprechen. — MARCHAND (1906) berichtet über eine 35jährige Frau mit sporadischem Kretinismus und beschreibt hier schollige Massen zwischen Sarkolemm und kontraktile Substanz in verschiedenen Extremitätenmuskeln. MARCHAND war der Meinung gewesen, das schollige Material sei vorwiegend um den Sarkolemmkern herum angelagert worden. Er lobte die gute Färbbarkeit der Schollen mit Hämatoxylin und hielt sie für eine Art von Schleim. Auch SCHULTZ und W. DIETRICH berichten hauptsächlich über diese Degenerate des Skelettmuskels, während die Verhältnisse am Herzmuskel nur beiläufig erwähnt werden.

Zur Abrundung der Frage der mucoiden Degeneration muß einer Abhandlung von UMEDA über die sog. basophile Degeneration des Herzmuskels (GEIPEL, SAIGO, HEWITT, HAUMEDER, LIEBEGOTT) gedacht werden. Es handelt sich dabei um Veränderungen, die von GEIPEL entdeckt, von SAIGO bestätigt, von HEWITT als „eigentümliche Degeneration“ und von HAUMEDER erst als „basophile Degeneration“ bezeichnet wurden. Sie entsprechen unseres Erachtens durchaus den beschriebenen Degeneraten beim Myxödemherzen. UMEDA spricht ganz unabhängig vom Myxödem — er erwähnt dieses mit keinem Worte — als erster von „mucoider Degeneration der Herzmuskelfasern“. Gleichartige Veränderungen am Skelettmuskel sind ihm geläufig. Die basophile Degeneration des Herzmuskels wurde von UMEDA bei Menschen im Alter von 6–92 Jahren gefunden und besonders bei Fragmentation der Herzmuskelfasern, Myokardfibrose, Endokarditis, Krebskrankheiten und Lebercirrhose häufiger gesehen. Die Basophilie der Degenerate ist wechselnd stark, die Schleimfärbungen fallen meistens positiv aus, ebenfalls die BAUERSche und die BESTSche Probe, auch nach Verspeichelung. Die Degenerate sind also kein Glykogen, sondern galaktogenhaltig.

Bevor wir die morphologischen Einzelheiten unseres Falles auszuwerten versuchen, fassen wir das Wesentliche unserer Befunde noch einmal zusammen:

Es fanden sich eine exzentrische Hypertrophie der Herzhöhlen, eine Fibrose von Epi- und Endokard, eine schleimartige Schwellung und Quellung des Klappenbindegewebes, ein starkes Ödem des Perimysium internum mit fleckigen kleinzelligen geringgradigen Infiltraten, eine braune Atrophie und mucoider Degeneration des Herzmuskels, eine vacuoläre Entartung zahlreicher Muskelpartien mit Kernunruhe und wechselnder Kerngröße. Ferner eine allgemeine Atheromatose, eine verfettende Coronarsklerose, ein mächtiges Ödem auch der Wände der kleinsten Gefäße mit erheblicher Verengung der Lichtung, eine Ansammlung scholliger mucoider Degenerate im Bereich einzelner Venolenwände, vereinzelt eine Diapedesisblutung an den Arteriolen, eine unregelmäßige kleinfleckige Bindegewebsverschwielung besonders im Bereich der großen Papillarmuskeln, eine Aufhellung und Ausblutung einzelner Muskelfasern nächst der Kammerbasis und eine Lipomatose der rechten Herzkammerwand.

Das *wesentliche* und das *gemeinsame Kennzeichen* aller Veränderungen ist die *Störung des Wasserwechsels*. Wir glauben, daß auch die mucoiden Degenerate dadurch entstanden sind. Ihre Beziehungen zum echten Schleim (mesenchymaler Schleim LETTERER) halten wir für locker. Weil in unserem gut gewässerten Material, sogar nach Verspeichelung, die Reaktionen von BEST und BAUER positiv waren, und weil man mit UMEDA, sowie WALLRAFF und BECKERT mit positiven Reaktionen bei nicht glykogenigen Substanzen rechnen darf, und weil schließlich die mucoider Degeneration trotz Alkohol-Xylol-Methylbenzoat-Behandlung deutlich nachweisbar war, sind wir von der Kohlenhydrat- und Lipoidnatur der Degenerate vorläufig noch nicht vollständig überzeugt. Sicher ist offenbar nur die genetische Beziehung zu den Eiweißkörpern. Wahrscheinlich ist die Zusammensetzung der mucoiden Degenerate von Fall zu Fall verschieden. Dadurch würde sich ihre elektive Färbbarkeit mit Thionin im Falle DIETRICHs und der vorwiegend negative Ausfall der Schleimfärbungen in unserem Falle erklären. Es ist anzunehmen, daß die durch den hypothyreotischen Stoffwechsel verursachte Anreicherung von Stickstoff im Gewebe für die Entwicklung myxödematöser Degenerationsprodukte wichtig ist (LETTERER). Man darf sich also vorstellen, daß die Unterfunktion der Schilddrüse (der Mangel an Gewebsdiuretikum) zur Retention von stickstoffreichem Gewebswasser und zu dessen Eindickung geführt hat. Dadurch ist es stellenweise zur Entwicklung der Schollen gekommen. Ob sie tatsächlich vital entstanden sind, ist nicht zu entscheiden. UMEDA ist jedenfalls für die vitale Entstehung der Produkte der basophilen Degeneration eingetreten. Möglicherweise handelt es sich aber doch auch um Fällungsprodukte durch die postmortale Fixierung. Sie würden sich dann an den Stellen finden, an denen

zu Lebzeiten eine besondere Eindickung von Eiweißmassen erfolgt war. So verstanden sagen die Schollen doch einiges über den trägen Flüssigkeitswechsel während des Lebens aus. Hinsichtlich der genauen Lokalisation ihrer ersten Entstehung sind wir auf Vermutungen angewiesen. MARCHAND und SCHULTZ verlegen die Schollen zwischen Sarkolemm und Protoplasma. Abgesehen davon, daß man über die Existenz des Sarkolemmes beim Herzmuskel streiten kann, haben wir meist auf Längs- und Querschnitten die Schollen im Innern des Sarkoplasmas, aber auch inmitten der Bindegewebslager gesehen. Abb. 5 vermittelt weiter den Eindruck, als ob eine besondere Dichte der Gefäßwände vorhanden wäre. Wir glauben, die Lagerung der blauen Schollen, angeschmiegt an die Außenseite der Gefäßintima, so verstehen zu müssen, daß das aus dem umgebenden Mesenchym herandrängende Gewebswasser hier aufgestaut wurde. Die dem Tode vorausgegangene Gabe von Thyroxin dürfte wahrscheinlich eine Art von Hochwasser im Gewebe zustande gebracht haben. Es erscheint uns daher nicht ausgeschlossen, daß die Abnahme der Farbtintensität mancher Farbschollen im Sarkoplasma für ihre Verflüssigung (zwecks Abtransports), die gute Färbbarkeit der perivenösen Kleckse jedoch für die Aufstauung und vorübergehende Eindickung vor der Schleuse der Gefäßintima spricht. Bei länger dauernder Medikation des Gewebsdiuretikums wären wahrscheinlich keine paravasalen Schollen mehr gefunden worden, weil sie verflüssigt worden wären und die Schranken passiert hätten. — Diese Verhältnisse erinnern an die Herzmuskelveränderungen bei der *Beri-Beri* (DÜRCK). Nach AALSMEER und WENCKEBACH, sowie WENCKEBACH ist das Wesen auch des *Beri-Beri*-Herzens durch Quellung und Entquellung bestimmt. Das Zustandekommen der tödlichen Herzinsuffizienz ist durch Erweiterung des Querschnitts des arteriellen Schenkels der terminalen Strombahn mit erheblich gesteigertem Blutabfluß vom arteriellen zum venösen Schenkel, durch vermehrten Rückfluß von Blut zum rechten Herzen und myogene Dilatation besonders der rechten Kammer gekennzeichnet. Es ist leicht einzusehen, daß der *Beri-Beri*-Kranke unter diesen Bedingungen an akuter Rechtsinsuffizienz zugrunde gehen kann. — Der Myxödemkranke befindet sich bei brüsker Thyroxingabe in ähnlicher Lage, ganz abgesehen von der Thyroxinwirkung über die vegetativen Zentren (v. ISSEKUTZ und v. ISSEKUTZ jun.). Die Rolle des Permeabilitätsproblems beim Myxödem hat zuletzt BANSI besprochen. Zu welch erstaunlichen Flüssigkeitsretentionen das Myxödem Veranlassung geben kann, zeigt die Beobachtung von HANSEN¹.

¹ HANSEN: Vergleiche auch AAKE JOHANNSEN, ERIK WARBURG, sowie ESCAMILLA, LISSER und SHEPARD.

Abb. 9 zeigt eine Diapedesisblutung. Eine ähnliche kam, wie erwähnt, auch in der Nähe des Atrioventrikularknotens zur Beobachtung. Über Blutungen beim Myxödem ist uns sonst nichts bekannt geworden. Wir nehmen an, daß sie durch die Thyroxingaben zustande gekommen sind. Thyroxin fördert die Kreislaufgeschwindigkeit, steigert die Utilisation und die Permeabilität (BANSI, BANSI und GROSSKURTH, WISLICKI). Dadurch mag es, besonders auch durch Entquellung des Endo- und Perineurium der Herznerven, zur Erregung mancher Wege der terminalen Strombahn im Sinne von RICKER mit Prästase und Erythrodiapedese gekommen sein. Mit ähnlichen Vorkommnissen wird man um so mehr zu rechnen haben, wenn in kurzer Zeit große Thyroxingaben verabfolgt werden. Blutungen waren in unserem Falle — kleine therapeutische Thyroxinmengen — selten. Man wird verstehen, daß ihre Bedeutung dann nicht gleichgültig ist, wenn sie unmittelbar das Reizleitungssystem betreffen.

Wie BANSI, MERKELBACH, sowie DALLA VOLTA¹ betont haben, wird nahezu bei allen Myxödemfällen eine Hypercholesterinämie (durch Vermehrung der Cholesterinester), eine Arteriosklerose und vielfach auch ein arterieller Hochdruck beobachtet. Bekannt sind die Zustände von Myxödem, bei denen trotz erheblicher Coronarsklerose so lange keine Stenokardie beobachtet wurde, als man kein Thyroxin gegeben hatte (BANSI 1940). — Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß eine Coronarinsuffizienz bei dem allgemein erniedrigten Gewebsstoffwechsel nicht vorhanden sein kann. Erst bei Steigerung des Sauerstoffbedarfs kann eine latente Coronarinsuffizienz infolge der Gefäßveränderungen manifest werden. In Abb. 7 und 8 haben wir Gefäße dargestellt, deren Wände stark ödemisiert waren. Hier ist zu fragen, ob eine Sklerose, die möglicherweise auch diese Gefäße später befallen hätte, nur als Folge der Hypercholesterinämie oder auch des Gefäßwandödems entstanden wäre. Das ältere Ödem der Gefäßwand könnte im Sinne der Auffassung von BREDT und HOLLE (als Folge einer örtlichen Stoffwechsel-, d. h. Ernährungsstörung) als eine Art entzündlicher Ausgleichsreaktion vom subendothelialen Gewebe aus gewertet werden. Solche Prozesse fördern aber, wie HOLLE nachgewiesen hat, ganz beträchtlich die Entwicklung der Arteriosklerose. Die Atheromatose beim Myxödem scheint also nicht nur Folge der Hypercholesterinämie, sondern auch des lokalen Gewebsschadens, des Ödems, zu sein. Beide Faktoren unterstützen einander. — Der arterielle Hochdruck kann, wenn man den Gedankengängen K. WESTPHALS und seiner Mitarbeiter folgt, genetisch unschwer mit der Steigerung des Cholesterinspiegels — durch sog. „dauernde Entquellungsverkürzung“ oder Sensibilisierung

¹ Bei BANSI, MERKELBACH und DALLA VOLTA neuere, auch französische Literatur zitiert.

von Nebennierenmark und Hypophysenhinterlappen („Hypertonusreizstoff“) — verknüpft werden.

Endlich hätten wir noch der Frage zu gedenken, inwieweit die serösen Ergüsse beim Myxödem als Ausdruck einer serösen Entzündung aufzufassen sind oder eine solche nach sich ziehen. Man wird grundsätzlich eine seröse Myokarditis beim Myxödem anerkennen können. Es ist das eine Frage des *Standpunkts*. Die vasculäre Theorie der Entzündung (COHNHEIM) wird hier nicht ausreichen. Das Ödem bei der Hypothyreose kommt ja nicht durch den Gefäßwandschaden (also keine Albuminurie ins Gewebe, EPPINGER), sondern durch Wasserretention und mangelhafte Abgabe an die Gefäße zustande. — Wenn man am Entzündungsbegriff festhält, und als Entzündungen auch Ausgleichsreaktionen des Gewebes gegenüber Schädlichkeiten seitens des Stoffwechsels auffaßt (BREDT), dann ist ein Myxödem, und zwar um so mehr, je länger es besteht, begrifflich und tatsächlich als seröse Entzündung zu werten. Hypo- und Hyperthyreose können daher durch die allerdings entgegengesetzt gesteuerte Flüssigkeitsbewegung zu einem grundsätzlich gleichartigen Prozeß führen. Die histologische Leistung der serös-entzündlichen Ergüsse bei Basedow und Myxödem ist entsprechend ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzung vielfach graduell unterschiedlich, wesensmäßig aber in vielen Punkten doch gleichartig. — Die beschriebene Myokardfibrose deuten wir als Folge des chronisch inveterierten Ödems, so wie RÖSSLE Fibrillisation und Cirrhosen an den verschiedensten Organen vielfach als Folgen chronischer seröser Entzündung aufklären konnte.

Zusammenfassung.

Eine 66 Jahre alte Frau war wegen eines seit Jahren bestehenden, spontan aufgetretenen, zunehmend schlimmer gewordenen Myxödems erstmals mit Thyroxin behandelt worden. Der Tod trat nach 4 (2mal 2) mg Thyroxin (per os) überraschend ein. Die pathologisch-anatomische Untersuchung deckte eine Fülle von Herzmuskelveränderungen auf, die nach Pathogenese und hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Bedeutung besprochen werden. Als „spezifische“ myxödematöse Veränderungen wurden mucoide Degenerate (UMEDA) nachgewiesen. Die Großartigkeit der Befunde läßt den beschriebenen Fall als den schwersten eines Myxödemherzens erscheinen, der bis jetzt anatomisch untersucht worden ist. — Der Tod ist — höchstwahrscheinlich — durch Herzinsuffizienz, und zwar durch die Thyroxinmedikation verursacht worden. Die *Mechanik* des Herzversagens ist dagegen schwieriger zu erkennen: Wir denken einmal an die Manifestation einer bis zur Behandlung latent gebliebenen Coronarinsuffizienz; zum anderen an myogene Dilatation der Herzhöhlen infolge vermehrten

Blutrückstroms ähnlich den Verhältnissen bei der Beri-Beri. Die künftige Behandlung ähnlicher Fälle von Myxödem muß also mit derlei Vorkommnissen rechnen. Die ersten Thyroxindosen können also nicht klein genug gehalten werden.

Literatur.

- AAALSMEER u. K. F. WENCKEBACH: Wien. Arch. inn. Med. **16**, 193 (1929). — ASSMANN, H.: Münch. med. Wschr. **1919**, 66. — BANSI, H. W.: Med. Klin. **1937**, 356; **1939**, 1405; **1940**, 519. — BANSI, H. W. u. GROSSKURTH: Med. Klin. **1930**, 34. BAUER, H.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33**, 143 (1933). — BEHR u. MULDER: Ndd. Tsch. Geneesk. **82**, 4303 (1938). — BENNINGHOFF, A.: Anat. Anz., Erg.-Bd. **57**, 185 (1923). — Morph. Jb. **63**, 208 (1929). — Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von v. MÖLLENDORFF, Bd. VI/1, S. 198. Berlin: Springer. BENSEN, W.: Virchows Arch. **170**, 229 (1902). — BREDT, H.: Virchows Arch. **308**, 60 (1942). — CASE, MEANS, WHITE u. KRANTZ: Zit. nach LERMAN, CLARK u. MEANS. — CELEN, W.: Beitr. path. Anat. **69**, 342 (1921). — CHRISTIAN: Pennsylv. med. J. **32**, 40 (1928). — Clinical, Society: Rep. com. clin. Soc., Lond. Suppl. **21** (1888). — DALLA VOLTA: Wien. klin. Wschr. **1943**, 301. — DEUSCH u. NEUHAUS: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1992. — DIETRICH, W.: Virchows Arch. **307**, 566 (1941). — DÜCK, H.: Untersuchung über die pathologische Anatomie der Beri-Beri. Jena: Gustav Fischer 1908. — EPPINGER, H.: Wien. klin. Wschr. **1937**, 709. — ESCAMILLA, F., H. LISSER and C. SHEPARDSON: Ann. int. Med. (Am.) **9**, 297 (1935). — FAHR, G.: J. amer. med. Assoc. **84**, 345 (1925). — Amer. heart J. **3**, 14 (1927); **3** (1928); **8**, 91 (1933). — FEYRTER, F.: Virchows Arch. **296**, 645 (1936). — FEULGEN, R.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Liefg. 213, S. 1053. — GEIPEL, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. **1906**. — HANSEN, P.: Acta med. scand. (Schwd.), Suppl. **90**, 277 (1938). — HAUMEDER, M. E.: Amer. J. Path. **11**, 535 (1935). — HEWITT, J. H.: Bull. Hopkins Hosp., Baltim. **21**, 279 (1910). — HIGGINS: Amer. J. med. Sci. **191**, 80 (1936). — HOLLE, G.: Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — HOLZMANN: Amer. Heart J. **4**, 350 (1929). — ISSEKUTZ, B. v. u. B. v. ISSEKUTZ jun.: Klin. Wschr. **1934**, 1060. — JAKOBSEN, A. TH. B.: Acta med. scand., (Schwd.) Suppl. **90**, 219 (1938). — KISHI, K.: Virchows Arch. **176**, 260 (1904). — KOPP, J.: Virchows Arch. **128**, 290 (1892). — KORTH, LÜDEKE u. MARX: Virchows Arch. **300**, 141 (1937). — LERMAN, CLARK and MEANS: Ann. int. Med. (Am.) **6**, 1251 (1933). — LETTERER, E.: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung. Leipzig: S. Hirzel 1932. — LIEBEGOTT, G.: Beitr. path. Anat. **98**, 410 (1937). — MARCHAND, F.: Münch. med. Wschr. **1906**, 1440. — MEISSNER, R.: Münch. med. Wschr. **1920**, 1316. — MERKELBACH: Med. Klin. **1939**, 872. — MORRIS: Amer. J. med. Sci. **181**, 297 (1931). — READ and KENNAWAY: Zit. nach LERMAN, CLARK u. MEANS. — RÖSSLE, R.: Virchows Arch. **291**, 1 (1933); **311**, 252 (1943). — ROMEIS, B.: Taschenbuch, 14. Aufl., S. 418. 1943. — SAIGO, Y.: Verh. dtsh. path. Ges. **12**, 165 (1908). — SCHULTZ, A.: Virchows Arch. **232**, 302 (1921). — SIEGMUND, H.: Verh. dtsh. path. Ges. **1938**, 150. — SIMPSON u. GOLDBERG: Zit. nach HANSEN. — TEACHER u. WHITE: Zit. nach LERMAN, CLARK u. MEANS. — UMEDA, K.: Trans. jap. path. Soc. **26**, 123 (1936). — Virchows Arch. **307**, 1 (1941). — WALRAFF u. BECKERT: Zit. nach ROMEIS, § 1105, S. 370. 1943. — WARBURG, E.: Acta med. scand. (Schwd.), Suppl. **59**, 575 (1934). — WEBSTER u. COOK: Zit. nach BEHR u. MULDER. — WENCKEBACH, K. F.: Med. Klin. **1932**, 1447. — Klin. Wschr. **1932**, 1641. — WESTPHAL, K. u. R. BLUM: Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 331 (1926). — WESTPHAL, K. u. CH. SIEVERT: Z. klin. Med. **133**, 342 (1938). — WILLIAMS u. HAINES: Amer. Heart J. **1**, 67 (1925). — WISLICKI: Med. Klin. **1930**, 34. — ZONDEK, H.: Münch. med. Wschr. **1918**, 1180; **1919**, 681.