

Aus dem Pathologischen Institut (Prof. Dr. W. DOERR)
und der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Prof. Dr., Dr. h. c. Frhr. v. KRESS)

Über das gemeinsame Vorkommen von Dystrophia musculorum progressiva Erb und Morbus Basedow

**Koinzidenz von progressiver Muskeldystrophie und thyreotoxischer
Myopathie***

Von

VOLKER BECKER und PETER KÖRTGE

Mit 14 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. August 1956)

Einleitung

Die Dystrophia musculorum progressiva Erb ist in ihrem klinischen Ablauf gleichermaßen eindrucksvoll wie in ihrem anatomischen Erscheinungsbild. Mit P. E. BECKER werden drei genetisch selbständige Formen unterschieden, nämlich die dominant-autosomale, die recessiv-autosomale und die recessiv-x-chromosomale Form, die sich teilweise auch durch ihren Sitz an Schulter- oder Beckengürtel unterscheiden. Trotz der in dem letzten Jahrzehnt stark erweiterten Kenntnisse über die genetischen Zusammenhänge der Dystrophia musculorum progressiva, die sogar schon zu Vorschlägen eugenischer Konsequenzen geführt haben (LEVISON), bleibt die ätiologische und die formale Genese der Faseruntergänge in ihrem vielfältigen Bilde nach wie vor voller Unklarheiten. Der im folgenden behandelte Fall eines 41 Jahre alt gewordenen Mannes, bei dem mit Beginn des 2. Lebensjahres klinisch faßbare Symptome der Beckengürtelform der Dystrophia musculorum progressiva sichtbar wurden, der niemals gehen konnte und schließlich mit 41 Jahren an einer im 38. Lebensjahre auftretenden Thyreotoxikose in einer Basedow-Krise starb, bietet über die Darstellung des Einzelfalles und der mannigfaltigen morphologischen Veränderungen hinaus Gelegenheit, auf die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zwischen Dystrophia musculorum progressiva und thyreotoxischer Myopathie hinzuweisen. Die vielseitigen Besonderheiten des Falles, die — unseres Wissens bisher noch nicht beschriebene — mögliche Kombination von Dystrophia musculorum progressiva

* Herrn Professor R. RÖSSLE zur Vollendung des 80. Lebensjahres ergebenst gewidmet.

und thyreotoxischer Myopathie und schließlich die therapeutischen und prognostischen Konsequenzen für gleichartige Fälle können ein allgemeineres Interesse beanspruchen.

Fallbeschreibung

FA. Der Vater des Patienten war von Beruf Arzt, stammte aus Ostpreußen und verstarb mit 69 Jahren an den Folgen eines apoplektischen Insultes. Von den 5 Geschwistern des Vaters des Patienten leidet eine jetzt 75jährige Schwester seit dem 15. Lebensjahr an *epileptischen Anfällen*. Eine weitere, mit 58 Jahren verstorbene Schwester ging eine Verwandtenehe mit dem Bruder ihrer Mutter ein. Aus dieser Ehe gingen 2 Kinder hervor, der ältere Sohn starb im Alter von 22 Jahren an den Folgen einer seit dem 2. Lebensjahre zunehmenden *Muskelerkrankung*. Wahrscheinlich handelte es sich um eine *Dystrophia musculorum progressiva* Erb vom aufsteigenden Typ. Eine Krankenhausbehandlung hatte nie stattgefunden. In der sonstigen Familienanamnese des Vaters kein Anhalt für Blut-, Geistes- oder Stoffwechselleiden, Carcinom oder Tbc.

Die 62jährige Mutter des Patienten stammt aus Berlin und erscheint bei der klinischen Nachuntersuchung bis auf eine hochgradige Myopie gesund. Von den 2 Geschwistern der Mutter verstarb ein Bruder im 40. Lebensjahr an den Folgen eines *Suicids*. In der sonstigen Familienanamnese ebenfalls kein Anhalt für Carcinom, Tbc, Blut-, Geistes- oder Stoffwechselleiden.

EA. Bei der komplikationslosen Geburt nach einer normalen Schwangerschaft wog der Patient 3050 g bei 51 cm Körperlänge. Während der ersten 12 Lebensmonate angeblich normale Entwicklung. Er konnte nach Ablauf dieser Zeit mit Hilfe stehen, nur bestand schon damals ein Unvermögen, sich allein aufzurichten. Laufen und Springen hat der Patient niemals gelernt. Es wurde zunächst an eine Rachitis gedacht und entsprechend behandelt, aber erst anlässlich einer Scharlacherkrankung am Ende des 2. Lebensjahres wurde die klinische Diagnose *Dystrophia musculorum progressiva* Erb von Professor CZERNY in der Universitäts-Kinderklinik Berlin gestellt.

Bis zum 8. Lebensjahr war der Patient auffällig dick. Dann setzte über etwa 2 Jahre eine zunehmende Atrophie der unteren Extremitäten mit langsam folgendem Wiederanschwellen der Beine ein. Außer Scharlach, Masern, Keuchhusten und Röteln hatte der Patient noch häufig rezidivierende Otitiden beiderseits gehabt. Im 10. Lebensjahr machte er eine doppelseitige Pneumonie durch. Seit diesem Zeitpunkt hatte der Patient einen ständigen Pfleger, der ihn bis zum Lebensende betreute.

Er wurde *seit dem 2. Lebensjahr nur getragen* und im Fahrstuhl gefahren und mußte des Nachts mehrere Male umgebettet werden.

Stuhl und Urin wurden kontrolliert ausgeschieden. Bis auf das etwas zurückbleibende Längenwachstum (145 cm) war die körperliche Entwicklung sonst normal. Der Eintritt der Pubertät war nicht verzögert. Wegen einer erblichen Myopie mußte der Patient seit dem 16. Lebensjahr eine Brille tragen. Augenärztlicherseits wurde auch später keine Katarakt nachgewiesen.

In diesen Jahren wurde eindeutig die klinische Diagnose: Beckengürtelform der Dmp. gestellt. Besonders befallen waren die Ileopectas-, Glutäal-, Quadriceps- und Peronealmuskulatur. Im Gefolge davon traten eine Spitzfußstellung und eine Kontraktur im Kniegelenk an beiden Beinen auf. Es wurde der Versuch unternommen, neben leichter Massage durch langdauernde Gaben ausreichender Glykoll- bzw. Glutaminsäuremengen das Leiden zu beeinflussen. Ein wesentlicher Effekt konnte nicht erzielt werden.

Die geistige Entwicklung war normal. Der Patient lernte zeitgerecht sprechen. Vom 10. Lebensjahr ab erhielt er Privatunterricht und konnte, nachdem er 3 Jahre im Selbstfahrer eine öffentliche Schule besucht hatte, mit 20 Jahren sein Abitur machen. Nebenbei nahm der Patient *Klavierunterricht und wurde ein ausgezeichnete Spieler* auf diesem Instrument. Nach bestandenen Abitur studierte der Kranke Philosophie und Musikwissenschaften. Nach Abschluß des Studiums im 27. Lebensjahr Promotion zum Doktor der Philosophie. Danach war er als Lektor für Musikwissenschaften tätig. — Nach dem 2. Weltkriege baute der seit dem 2. Lebensjahr gehunfähige kranke und jetzt 32jährige Patient, dessen Muskel-leiden vornehmlich immer noch auf den Beckengürtel beschränkt war, eine Musikalienhandlung mit Versand-Geschäft sowie eine Autovermietung auf.

Im Alter von 38 Jahren wurde eine auffällige Gewichtsabnahme des bis dahin relativ adipösen Patienten festgestellt. Er selbst klagte über Ermüdbarkeit, Schwitzen und Schwäche in den Armen. Der Telefonhörer konnte nicht mehr gehalten werden. Es trat auch eine Schwäche in der Halsmuskulatur auf und die Kopfhaltung war erschwert. Kraftloser Mund- und Augenschluß, lose Schultern. Der Kopf erschien jetzt ganz besonders groß. Nach einigen Monaten allgemeiner ausschließlicher Ruhebehandlung (Bettruhe) setzte jetzt wieder eine stärkere Gewichtszunahme ein und die geschilderten Symptome gingen zurück.

Mit 39 Jahren trat nach einer fieberhaften Erkältung erneut eine vermehrte Schwäche im *Schultergürtel* auf, wobei besonders die Pectoralis-, Cucullaris-, Biceps-, Triceps- und Deltoides-Muskulatur beiderseits und im weiteren Verlauf auch die Handmuskulatur befallen waren. Die *Reflexe*, die an der unteren Extremität nicht mehr nachweisbar waren, konnten an der oberen Extremität sogar *gesteigert* ausgelöst werden. Im Urin wurde anlässlich einer ambulanten Untersuchung ein vermehrter Gehalt an Kreatin und eine vorübergehende Glykosurie sowie Proteinurie festgestellt. Gleichzeitig wurden ein Anschwellen der Schilddrüse, vermehrte Schweißneigung, beginnender Exophthalmus sowie Tachykardien mit Extrasystolen beobachtet.

Unter medikamentöser sedierender Behandlung gingen die geschilderten Beschwerden zurück. Die Stimmungslage des Patienten war weiterhin euphorisch, sein Krankheitsbewußtsein sehr mangelhaft. Im 40. Lebensjahr, 1 Jahr vor dem Tode, machte er noch die Buchhändlerprüfung als Vollbuchhändler. Mit 41 Jahren verlobte sich der Patient. Nach einer von ihm gewünschten Phimosenoperation in Lokalanästhesie (Novocain) kam es zum Ausbruch des *Vollbildes einer Basedowschen Erkrankung*, was zu einer stationären Aufnahme in der Medizinischen Universitätsklinik der Freien Universität führte.

Bei der Aufnahmeuntersuchung befand sich der 41jährige Mann in gutem Ernährungszustand (54 kg, 145 cm groß). Haut und sichtbare Schleimhäute waren ausreichend durchblutet, die Körpertemperatur gesteigert (38,6°).

Runder, mächtig wirkender Schädel auf dem in seinem Längenwachstum etwas zurückgebliebenen Stamme. Geringe Lippencyanose, Schweißneigung, feinschlägiger Tremor der Finger, hochgradige Unruhe, örtlich und zeitlich zeitweise nicht orientiert. Stuhl und Urin werden unter sich gelassen. Exophthalmus beiderseits, links mehr als rechts. Beginnende Keratitis e lagophthalmo. GRAEFE-, STELLWAG- und MOEBIUSsches Zeichen deutlich positiv. Weiche vergrößerte Struma beiderseits. Konvexe Skoliose der Wirbelsäule. Bauernpflaumengroße Testes beiderseits. Beide Beine waren verkürzt. Es fand sich beiderseits eine Equinovarusstellung sowie eine Beugekontraktur der Hüft- und Kniegelenke. Geringe aktive Beweglichkeit der Finger-, Hand- und Ellenbogengelenke. Wegen der unteren Extremität, Aufrichten und Sitzen war nur mit Hilfe möglich.

Röntgenbefund (P. D. Dr. FROMMHOLD)*

Schädel (in 2 Projektionsebenen): Auffällige Verbreiterung der gesamten Schädelkalotte mit Verdichtung der Tabula interna und externa, besonders occipital und frontal.

Ausgeprägte Hyperostosis frontalis interna. Normal weite Naht- und Gefäßfurchen. Regelrecht tiefe Impressiones gyrorum. Verkalkung der normal gelagerten Glandula pinealis.

Im Vergleich zum Hirn- und Gesichtsschädel findet sich eine relativ *kleine* glatt begrenzte Sella mit Pseudobrückenbildung.

Die Felsenbeinkanten sind glatt begrenzt, die Pyramidenspitzen zeigen seitengleichen Kalkgehalt. — Kräftig ausgebildete Glabellae. — Deutliche Prognathie von Ober- und Unterkiefer. Kronencaries mit otitischer Herdbildung an den Molaren des Oberkiefers. Rö. kein Anhalt für sekundäre Hirndruckzeichen oder Destruktion. Die Nasennebenhöhlen sind etwa seitengleich strahlendurchlässig.

Rechtes Handgelenk d. v.: Deutlich herabgesetzter Kalkgehalt an den gelenknahen Skeletanteilen. Verkürzung und grazile Ausbildung der Ossa metatarsalia. Relativ schmale Corticalis an allen dargestellten Röhrenknochen. Die Gelenkspalten sind überall verschmälert. Verschmälerung der diaphysären Schaftanteile von Radius und Ulna (Abb. 1).

Rechtes Kniegelenk a. p.: Hochgradige Decalcifizierung und Rarefizierung der Spongiosa am dargestellten Skelet des rechten Kniegelenkes. Auch die diaphysären Schaftanteile von Femur, Tibia und Fibula sind erheblich verschmälert und grazil ausgebildet. Hantelform. Sie stehen im deutlichen Gegensatz zu den normal angelegten Femurkondylen und dem annähernd normal breiten Tibiakopf. Die Corticalis ist wiederum sehr dünn ausgebildet. Es besteht jedoch eine mäßige Deformierung des Tibiakopfes, die Gelenkflächen, besonders die laterale, sind schräg gestellt (Abb. 1).

Rechtes Fußgelenk a. p.: Wiederum findet sich die erhebliche Entkalkung am dargestellten Unterschenkel- und Fußskelet. Poröse Auflockerung der Knochenstruktur. Erhebliche Verschmälerung der Gelenkspalte, insbesondere des oberen Sprunggelenkes. Der Talus ist dysplastisch, die Talusrolle verschmälert und nach kranial abgerundet. Schlanke Tibia- und Fibuladiaphysen.

Auswertung. Die beschriebenen dystrophischen und dysplastischen Knochen- und Gelenkveränderungen an den genannten Extremitäten und die beschriebenen Anomalien am dargestellten Hirn- und Gesichtsschädel (Hyperostosis front. int., kleines Sellacavum, Verbreiterung der Schädelkalotte, Prognathie) sind typische Skeletveränderungen wie sie bei der progressiven Muskeldystrophie beobachtet werden. Sie sind von WALTON und WARRICK in Verbindung mit Fällen von Alterspoliomyelitis und Dermatomyositis sowie Myotonia congenita eindrucksvoll beschrieben worden.

Klinischer Befund

Derbe bis prallteigige Konsistenz der pseudohypertrophischen Muskulatur an Wade und Gesäß. Der PSR und ASR sowie der BDR war in allen 4 Quadranten nicht auslösbar. Im Gegensatz dazu waren die Sehnen- und Periostreflexe der

* Für die Überlassung der Röntgenbilder danken wir Herrn Prof. Dr. H. OESER, Strahleninstitut der Freien Universität Berlin, Herrn P. D. Dr. W. FROMMHOLD für den Befundbericht.

oberen Extremität verstärkt. Der Ausfall der Entartungsreaktionen war negativ, es fanden sich keine fibrillären Zuckungen oder Sensibilitätsstörungen.

Faßförmiger Thorax, Horizontalstellung der Rippen, Zwerchfellatmung, Tachypnoe, hypersonorer Klopfeschall über der rechten Lunge, Schallverkürzung über dem linken Untergeschoß, kleinblasige Rasselgeräusche über dem linken Unterfeld, Trachealrasseln.



Abb. 1a u. b. Röntgenaufnahmen: a Rechtes Handgelenk. b Rechtes Kniegelenk. Beschreibung s. Text

Linksverbreitertes Herz, Tachykardie, unregelmäßige Herzaktionen (etwa 100 Schläge je Minute) mit Extrasystolen, die sich bei Lagewechsel verstärkten. Zweiter Aortenton in gleicher Stärke wie der zweite Pulmonalton. Systolicum über der Mitralklappe. Blutdruck 130/80, erhebliche Blutdrucklabilität.

Im EKG fand sich ein Linkstyp mit etwas unregelmäßigem Sinusrhythmus und einer Frequenz zwischen 100 und 105. P und PQ im Bereich der Norm ($P = 0,1$, $PQ = 0,16$), QRS in der 1. und 2. Ableitung positiv 0,07 sec, in der 3. Ableitung rS-Zacke. ST in allen 3 Ableitungen isoelektrisch. T_1 positiv, T_2 flach positiv, T_3 flach negativ. QT im Bereich der Norm. Goldberger: mittlere Horizontallage der elektrischen Herzachse. Wilson: Brustwandableitung: QRS in V_1 mehrfach gesplittet 0,09 sec, tiefe S-Zacken in V_2 und V_5 , negative T-Zacke in $V_1 - V_3$, biphasisches T in V_4 , positives T in V_5 und V_6 , P in V_1 und V_2 biphasisch, nicht verbreitert. Insgesamt handelte es sich um eine *Sinustachykardie* mit Anzeichen für eine rechtsventrikuläre Myokardschädigung.

Trotz entsprechender Therapie mit Sedativa, Dextrose, Vitaminen, Antibiotica und Jodgaben konnte das Krankheitsgeschehen nicht beeinflußt werden, so daß der Patient nach viertägigem Klinikaufenthalt unter den Anzeichen eines Herz- und Kreislaufversagens im *Coma basedowicum* starb.

Die Sektion wurde 24 Std post mortem ausgeführt (P. D. Dr. BECKER, SN. 711/54).

Pathologisch-anatomische Diagnose

Zustand bei BASEDOWscher Krankheit: Von Kolloid entleerte Schilddrüse (60 g), hochgradiger Exophthalmus beiderseits, seröse Myokarditis, Sklerose der Leber mit beginnendem Umbau. Dystrophia musculorum progressiva mit totalem, fettigem Ersatz der Muskulatur des gesamten Unterkörpers. Fettige Durchwachsung und Pseudohypertrophie der Muskulatur des Stammes, Hypertrophie der Muskulatur des Zwerchfells. Beginnender Untergang der Muskulatur des Schultergürtels und der oberen Extremitäten.

Zirkuläre Hyperostose des Schädeldaches (Kopfumfang 59 cm, Schädelumfang 54 cm; Sägeschnitt: frontal 1,0 cm, lateral 0,6 cm dick. Gehirngewicht 1300 g). Verkürzung beider Beine. Beugekontraktur der Kniegelenke, Verkrümmung der Füße (Equinovarusstellung). Arthrotische Dystrophie der Gelenkknorpel der Hüft- und Kniegelenke. Hochgradige linkskonvexe Skoliose der Brustwirbelsäule, Einengung der linken hinteren Lungenabschnitte, Atelektasen, Überblähung der rechten Lunge.

Hypertrophie des Herzmuskels, besonders der Wandung der rechten Herzkammer. Allgemeine Adipositas, Lipomatosis der Nierenkapsel und des Pankreas. Dekubitalgeschwür des Oesophagus in Höhe des Kehlkopfes. Chronische Cholecystitis, Cholelithiasis. Hyalinose der Basalmembranen der Hodenkanälchen.

Aus dem *Sektionsprotokoll* erscheint für das Verständnis des Falles folgendes von Wichtigkeit:

Leiche eines 41 Jahre alt gewordenen Mannes von 145 cm Länge und 54 kg Gewicht. Livide Totenflecke an den abhängigen, nicht aufliegenden Partien. Die Augenlider sind halb geöffnet und lassen sich auch passiv nicht schließen. Die Augäpfel stehen weit vor, links mehr als rechts, an der linken Conjunctiva findet sich eine blutige und rostbraune Verfärbung (nach Entfernung der Orbitadecke quillt reichlich retrobulbäres Fettgewebe unter Druck in die vordere Schädelgrube).

Der Hals ist etwas geschwollen, hart. Thorax faßartig, die Rippen stehen fast in der Waagerechten. Unterleib ist eingezogen, Schambehaarung spärlich. Die unteren Extremitäten sind beidseits verkürzt, verdickt, eingedrückte Dellen bleiben nicht stehen, der Kontur des Kniegelenkes ist verstrichen. Die Füße stehen in Spitzfußstellung, ferner in leicht angedeuteter Klumpfußstellung. Die Konturen der Fußgelenke sind verstrichen, die Fußsohlen flach, die Fußzehen dick und verkrümmt. Die Arme sind schlank, die Finger spinnenartig dünn, teilweise ankylotisch verkrümmt.

Brusthöhle und Halsorgane. Unterhautfettgewebe über Brust und Bauch sehr stark (4–6 cm dick) entwickelt. Die Eigenfarbe der Muskulatur ist völlig geschwunden. Die Muskulatur ist nur an der Fiederung des Fettersatzgewebes zu erkennen, Muskelsubstanz fehlt völlig. Auch die gesamte Zwischenrippenmuskulatur ist durch Fettgewebe ersetzt. Der Thorax ist starr, die Rippenknorpel sind weitgehend verknöchert. Zwerchfellstand rechts 3. ICR, links in Höhe der 4. Rippe. Die Brustwirbelsäule ist nach links konvex gebogen, der rechte Pleuraraum ist etwa doppelt so groß wie der linke.

Die *Schilddrüse* zeigt vergrößerte Seitenlappen und einen knopfartig vorspringenden Mittellappen. Sie wiegt 60 g. Auf dem Schnitt hat sie eine schim-

mernde, graubraune Farbe. Hochgradige Hyperämie. Die Trachea wird nicht wesentlich eingeengt, dagegen ist die Epiglottis auffallend klein und der obere Eingang der Trachea eng und wenig geräumig.

Untere Extremitäten. Der rechte Oberschenkel ist stark verdickt, die Haut durch reichliches Fettgewebe unterpolstert. Die gesamte Muskulatur der unteren Extremitäten ist von Fettgewebe ersetzt. Man erkennt noch den gefiederten Bau der Muskulatur, die sehnigen Ansätze und den ehemaligen Muskelbauch. Man kann die einzelnen Muskeln gut voneinander abgrenzen. An die Stelle der Muskelsubstanz ist jedoch überall Fettgewebe getreten. Das Femur ist ebenso wie Tibia und Fibula nur wenig dünner als die entsprechenden Knochen gleich großer Menschen. Der Schaft-Hals-Winkel des Femur ist ein stumpfer, das Femur ist durch eine knorpelige Ankylose in die Pfanne des Beckenknochens eingelassen. Sowohl an der Gelenkkapsel der Pfanne als auch an der des Femurkopfes sowie an dem Knorpelbelag des Gelenkes finden sich hier Schliffspuren und Defekte. Die Kniescheibe ist klein, der innere Knorpelüberzug nur in der Mitte vorhanden.

Beschreibung der histologischen Befunde

Muskulatur. Die Muskeln der *unteren Extremitäten*, einschließlich der Mm. glutaei, sind völlig durch Fettgewebe ersetzt. Die grobanatomische Struktur der einzelnen Muskeln ist ebenso wie die histologische Ausrichtung der Fasern noch gut sichtbar, jedoch ist innerhalb der intermysialen Septen kein Fasermaterial, sondern nur noch Fettgewebe erkennbar.

Das histologische Bild der Mm. quadriceps femoris, biceps femoris, gastrocnemius, tibiales ant. et post., fibulares ist an beiden Beinen völlig gleichartig, so daß eine Einzelbeschreibung sich erübrigt. Nur noch ganz vereinzelt sind verstreut Muskelemente zu erkennen, doch liegen jeweils nur einige wenige Fasern angelehnt an eine Scheide des Perimysium inmitten von der reichlichen Fettgewebsvakatuwucherung. Das ganze Blickfeld wird durch ein Fettgewebe eingenommen, dessen einzelne Fettzellen reihenförmig hintereinander angeordnet und deren Reihen parallel nebeneinanderliegen. Durch das erhalten gebliebene Perimysium internum und externum sowie durch die kleinen und mittelgroßen Gefäße bekommt das Bild einen gestrüppartigen Charakter (Abb. 2). Um die kleinen Gefäße liegen manchmal etwas vermehrt adventitielle Zellen. Die Gefäße erscheinen im Vergleich zu dem Fettgewebe der Umgebung zu groß, ihre Wandung — sowohl die Media als auch die Intima — ist verdickt. Peri- und Endomysium mit zugehörigen Blutgefäßen und Nerven umhüllen also einen muskelleeren, von reihenartig an geordneten Fettzellen eingenommenen Raum.

An den wenigen noch vorhandenen und in kleinen Gruppen zusammenliegenden Fasern ist die Querstreifung gut erhalten. Die Fasern besitzen ein ganz unterschiedliches Kaliber, aber auch die einzelne Faser wechselt in ihrem Verlaufe stark in der Breite. Die Enden der einzelnen Fasern sind manchmal kolbig aufgetrieben und haben dann eine mehr basophile Farbtönung, andere sind zipfelig ausgezogen oder enden entlang einer Querstreifung relativ abrupt. An diesen Stellen sind die Fasern weniger gut anfärbbar, der Sarkolemm Schlauch enthält weniger Sarkoplasma, dagegen relativ vermehrt Kerne.

Sehr auffallend sind die Kernketten, die in verschiedener Anordnung und Form den Sarkolemmschläuchen anliegen. Kommaförmige Kernreihen liegen neben strichförmig dicht aufgeschlossenen Kernketten, nur getrennt durch eine oder zwei Muskelfasern im gleichen Areal (Abb. 3). An anderen Stellen haben die Muskelfasern Haarlocken- oder Mäanderform. Die Zahl der Kerne erscheint auch hier vermehrt (relative Vermehrung). Die Anfärbbarkeit ist von Faser zu Faser stark wechselnd. Vermehrt werden auch große Faservacuolen angetroffen (Abb. 4).

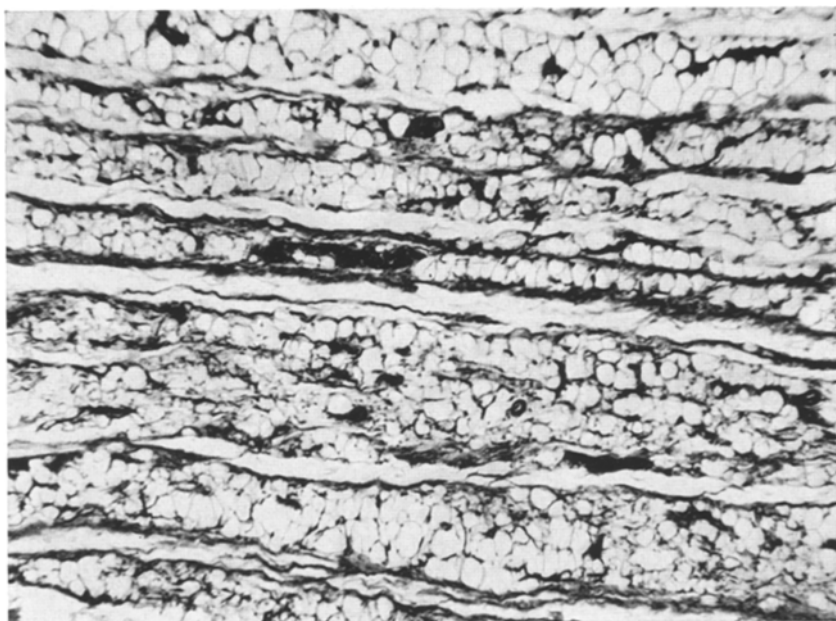


Abb. 2. *M. glutaeus maximus dexter*. Pseudohypertrophie. Fettgewebssubstitution der völlig zugrunde gegangenen Muskelfasern bei erhaltenem und der ursprünglichen Anordnung gemäß ausgerichtetem Perimysium. Formalin, Paraffin, H.E. Mikrophotogramm, Vergr. 1:50

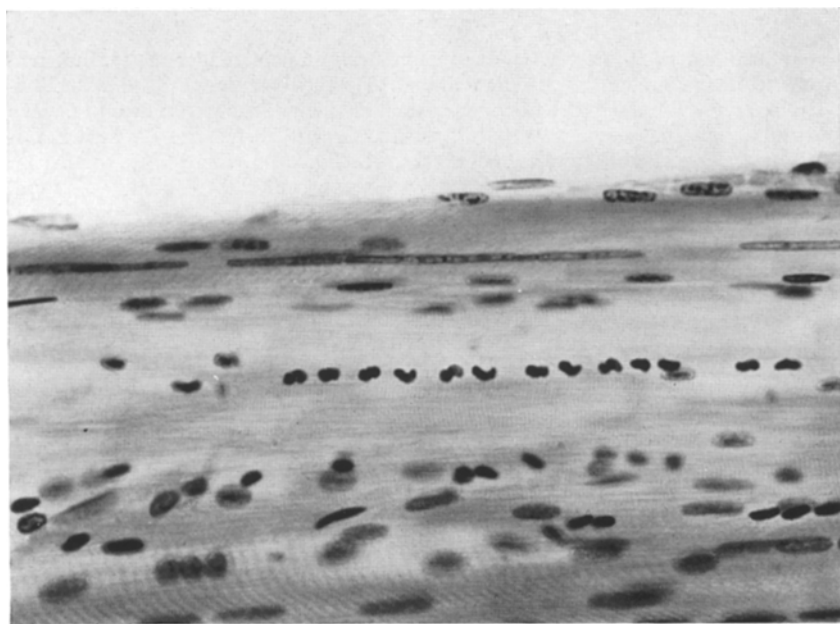


Abb. 3. *M. ilioc dexter*. Verschiedenartige Kernketten. Oben: Zeile von dicht an dicht liegenden elongierten Kernen; in der Mitte eine Reihe kommaförmiger Ketten. Starke Faserausblassung. Formalin, Paraffin, H. E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:120

Zusammenfassung der Veränderungen an den unteren Extremitäten: Es handelt sich bei der untersuchten Muskulatur der unteren Extremitäten um den Endzustand, ja zum größten Teil um den völligen Schwund des Faserbestandes der Muskulatur. Der „Muskel“ als Organ ist noch vorhanden, wenn auch wegen des Unterganges seiner spezifischen Differenzierungsprodukte, der Myofibrillen, des Sarkoplasmas, ja der Fasern, ein völliger Ersatz stattgefunden hat, der zumeist durch Fett-

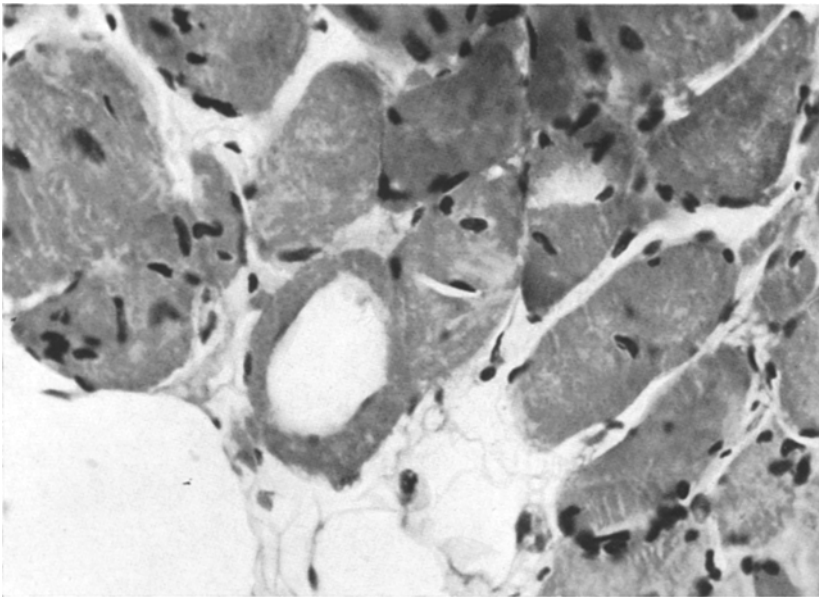


Abb. 4. M. ilicus dexter. Faserquerschnitt. Verquellung des Sarkoplasma, verstrichene COHNHEIMSche Felder, große zentral gelegene Faservacuole. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:520

gewebs- und nur zu einem kleinen Teil auch durch Bindegewebszellen geliefert wird. Dabei ist auffallend, daß bei diesem Endzustand der untergegangenen Muskelfasern wieder ein sehr regelmäßiges, geordnetes „organisiertes“ Bild entstanden ist, das durch die ursprüngliche Struktur insofern bedingt ist, als Perimysium und zum großen Teil auch Endomysium erhalten sind.

Die Muskulatur des Schultergürtels und der oberen Extremitäten ist noch weit besser erhalten, bietet aber die Übergangsstadien von erhaltener Muskulatur bis zur sog. Pseudohypertrophie durch Fettgewebe in allen nur denkbaren Bildern.

Musculus biceps brachii sinister. Das Muskelgewebe bietet ein sehr unruhiges Bild, keine Faser gleicht der benachbart gelegenen. Sowohl die Art der Quellung, die Anfärbbarkeit, die intrasarkolemmale Dichte, als auch die Breite der Einzelfaser sind außerordentlich verschieden. Zwischen erhaltenen, in Haarlockenform

angeordneten Muskelfasern liegen völlig leere Sarkolemmschläuche oder „ungefaßte“ und dann in Verwirrung geratene Myofibrillen. Es finden sich Faserreste, die bei nur äußerst spärlichem Sarkoplasma Gehalt eine wohlerhaltene Querstreifung aufweisen. An manchen Fasern ist der Sarkolemmschlauch eingerissen und die Sarkoplasma massen quellen heraus. Bemerkenswert ist der (relative) Kern-

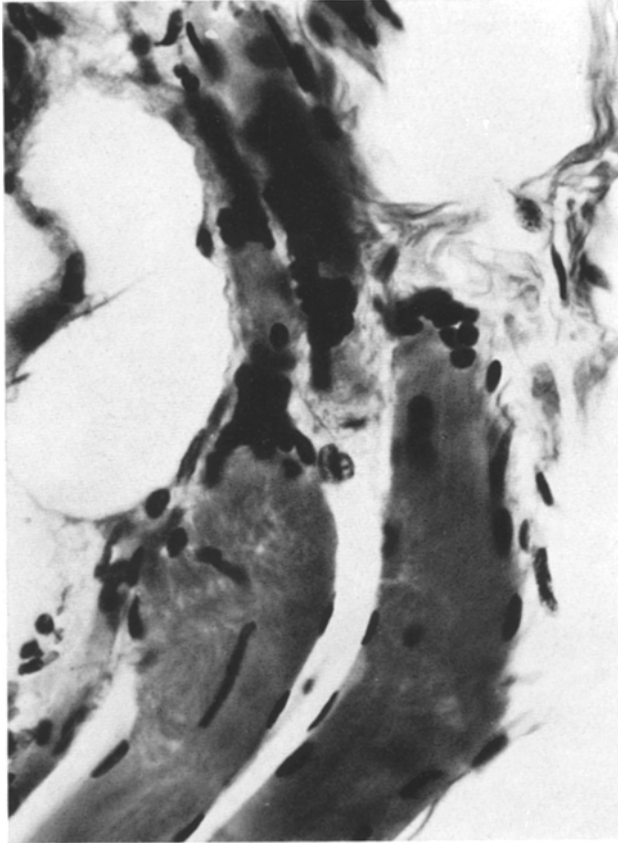


Abb. 5. *M. biceps brachii sinister*. Ende zweier Fasern. Linke Faser kolbig aufgetrieben und danach spitz ausgezogen. Kollabierter Sarkolemmschlauch, der durch den relativen Kernreichtum sich zwischen den Fettgewebszellen noch verfolgen läßt. Rechts: Faserende mit Kernansammlung. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:620

reichtum der wohl noch erhaltenen, jedoch vergrößerten und in Teilung begriffenen Muskelfasern. Um kolbige Auftreibungen oder zipfelige Ausziehungen an den Faserenden haben sich besonders viele Kerne knospenartig zusammengelegt, so daß die zwiebelartig verdickten und spitz zulaufenden Faserenden von den sog. Sarkolemmkernen umlagert werden, ein Bild, das an Dohlen erinnert, die einen Zwiebelkirchturm umschwärmen (Abb. 5).

Besonders ist auf die Verschiedenheit der Kaliberstärke benachbart liegender Fasern hinzuweisen. Neben zahlreichen aufgequollenen oder hypertrophischen, manchmal sich teilenden Fasern liegen hochgradig verdünnte Fibrillenbündel.

Eine „Regelklasse“ des Faserkalibers gibt es nicht. Verfolgt man eine Faser über ihren ganzen Verlauf durch einen Schnitt, so wechselt auch das Kaliber dieser einen Faser außerordentlich, ebenso ist die Quer- und Längsstreifung in ihrer Ausbildung sehr verschieden. Im Interstitium hat eine Aktivierung des mesenchymalen Zellbestandes stattgefunden, ferner werden Kerntrümmer angetroffen. Die Fettgewebssubstitution tritt hier — im Vergleich zu den Muskeln der unteren Extremität — bei weitem zurück!

Musculus brachialis sinister. Obwohl einzelne Fettgewebsstränge die Muskelfasern auseinanderdrängen, kann nicht eigentlich von einer Fettgewebsvakaturwucherung an der Stelle untergegangener Muskelfasern gesprochen werden. Auch findet sich hier im Interstitium ein eiweißarmes Ödem. Die Kaliberschwankungen der Fasern, deren Querstreifungen gut erhalten sind, sind auch hier sehr ausgesprochen. Sowohl haardünne als auch aufgeblähte, leicht basophil getönte Fasern, teilweise mit kolbigen Endverdickungen als auch verdämmerte Muskelschläuche, deren Grenzen unscharf in das Bindegewebe der Umgebung übergehen, werden in bunter Folge angetroffen. Die Querstreifung steht nicht immer genau senkrecht auf der Längsachse der Fibrillen. Oft sind die einzelnen Querstreifen nicht durch die ganze Faserbreite durchgeführt, sie haben einen spiraligen Verlauf oder bilden einen stumpfen Winkel, dessen Scheitel inmitten der Faser gelegen ist, so daß eine fischgrätenartige Querstreifung entsteht. An anderen Stellen verschwindet die Querstreifung völlig in einem homogenen, teilweise etwas brüchig erscheinenden Sarkoplasma, das dann spitz ausgezogen in eine Trümmerzone übergeht. Auch hier liegen sehr typische Kernreihen und -ketten. An einigen Stellen finden sich charakteristische Muskelknospen mit relativ viel Muskelkernen um Faserauftreibungen oder auch scheinbar ohne jede Beziehung zu sarkoplasmatischem Material. Dann liegen chromatinreiche Kerne in Gruppen oder auch in unregelmäßig begrenzten Haufen im Interstitium (kollabierte Sarkolemm-schläuche).

Musculus supinator longus sinister. Es ist noch relativ reichlich Muskelgewebe vorhanden. Zwar sind einzelne Muskelbündel durch Fettgewebe auseinandergedrängt, jedoch sind die Muskelfasern parallel angeordnet und einigermaßen von gleicher Dicke. Folgt man einer Muskelfaser durch den ganzen Schnitt, so kann man auf lange Strecken keinen pathologischen Befund erheben, wenn auch dann plötzlich eine Auftreibung im Verlaufe der Faser zu beobachten ist, die nach kurzer Strecke wieder in das gewöhnliche Faserkaliber zurückfällt, so daß eine Kugel in einem langen Faserzug eingebaut erscheint. Auffällig ist die (relative) Vermehrung sowohl der muskeleigenen als auch der interstitiellen Kerne. Zwischen den intakt erscheinenden Fasern liegen immer einzelne, die im Untergang begriffen oder deren Untergang schon weit fortgeschritten ist. Hier liegen dann dichte Kernansammlungen oder tiefschwarz anfärbbare ungeordnete Kernhaufen. Dennoch vermag man an einem Schnitt über mehrere Gesichtsfelder Muskelfasern zu verfolgen, die außer einem auffälligen Kernreichtum keine Besonderheiten erkennen lassen. Dazwischen kommen immer wieder weite Strecken von substituiertem Fettgewebe zu Gesicht. Im Interstitium besteht eine allgemeine Hyperämie und eine geringe perivaskulär gelegene Vermehrung des mesenchymalen Zellbestandes.

Musculus supinator longus dexter. Die Fettgewebsdurchwachsung der Muskulatur ist nur geringgradig. Die Muskelfasern liegen dicht zusammen, die Querstreifung ist fast durchwegs erhalten. Der Übergang von morphologisch intakt erscheinenden Fasern zu einem untergegangenen Faseranteil ist überraschend abrupt. An eine völlig intakte Faser schließt nach scharfer Begrenzung ein fast leerer Sarkolemm Schlauch oder eine basophil getönte Homogenisation des ganzen

Faserinhaltes. Auch deuten Kernreihen innerhalb der Muskelfasern auf eine beginnende Teilung und Aufsplitterung hin. In manchen Muskelfasern ist die Querstreifung im Fischgrätenmuster, an anderen durch eine Verbreiterung der I-Streifen besonders auffällig. Außer der beschriebenen scharfen segmentalen Abgrenzung der einzelnen Faserveränderung und der weiten Auseinanderdrängung der Querstreifung, die manchmal wie weit auseinanderliegende Scheiben wirken, ist an diesem Muskelabschnitt gegenüber dem bereits besprochenen keine Besonderheit.

Zusammenfassung der histologischen Befunde der oberen Extremitäten: Die Zeichen der *Atrophie* — Verdünnung der Fasern, Kernketten, Ausblassung, leere Sarkolemmschläuche, kollabierte Sarkolemmschläuche — herrschen an der oberen Extremität vor, wenn auch die Atrophie hier noch nicht so weit fortgeschritten ist wie an der unteren. Die Pseudohypertrophie, d. h. die Vakatuwucherung des Fettgewebes, ist bei weitem nicht so auffallend wie in der Muskulatur der unteren Extremitäten. Die anatomischen Befunde unterstreichen dabei den klinisch kürzeren Verlauf der Erkrankung an der Muskulatur des Oberkörpers, eine Erkrankung, die durch torpide verlaufende Muskelatrophie ohne wesentliche Reaktion des umgebenden Bindegewebes ausgezeichnet ist.

Halsmuskulatur: *Musculus sternocleido-mastoideus.* Es finden sich alle Übergänge von gesunden Muskelfasern, solchen mit breiter oder verbreiteter Querstreifung, basophiler Tönung, Faserauftreibung, Faserverdickung und -teilung, Muskelknospen, völligem Verlust der Form, Haarlockenform, Haustrierung oder Ausfließen aus dem Sarkolemm bis hin zu dem völligen Faseruntergang und lipomatösem Ersatz.

Neben allen beschriebenen Veränderungen fällt hier die fortgeschrittene Fragmentation der Fasern auf. Die Faser fällt bei erhaltener Querstreifung völlig zusammen. Die Querstreifung ist dann in Form von mehreren hintereinandergeschalteten Querscheiben am Orte der ehemaligen Fasern erkennbar, ohne daß eine stärkere histiocytäre Reaktion in der Umgebung erfolgt wäre. Eine Verbreiterung der Querstreifung ist, wie in allen anderen Muskelabschnitten, auch hier deutlich. An manchen Fasern ist die Verbreiterung der Querstreifung bzw. des Rhythmus der Querstreifung noch ausgeprägter, so daß der Zusammenhang der Faser völlig verlorengeht. Es ist daher möglich, daß die hier so häufig beobachtete Fragmentation ebenfalls eine Folge des Auseinandertretens der Querstreifung ist.

Intercostalmuskulatur. Die Fettgewebsthroughsetzung der Intercostalmuskulatur ist noch nicht weit fortgeschritten. Auffallend jedoch ist, daß das Fettgewebe in der Mitte zwischen der Muskulatur eingelagert ist und zwar so, daß jeweils unter der Pleura parietalis und unter der Fascie des äußeren Brustkorbes die Muskulatur erhalten ist, während zwischen diesen beiden Schichten sich Fettgewebe eingelagert hat. In den randnahen Muskelbezirken ist hingegen das Fettgewebe nur sehr geringfügig ausgebildet, es liegt also vorwiegend zwischen den Schichten der noch erhaltenen Intercostalmuskulatur. Unter der Pleura, die etwas verdickt ist, sind die Muskelfasern relativ gut erhalten. Im Interstitium dagegen findet sich eine sehr reichliche Mobilisation von Histiocyten, so daß auf einem Querschnitt die rundlichen Muskelfasern durch ein zellreiches Bindegewebe eingeschleitet sind. An einigen Stellen finden sich auch perivascular angeordnete lymphocytäre Infiltrate. Einzelne Fasern sind stark aufgequollen, in ihrem Kaliber vermehrt und in ihrem Sarkoplasma homogenisiert. Der Sarkolemm Schlauch ist

haustrienartig eingeschnitten. Die verdickten und leicht basophil getönten Fasern besitzen zahlreiche Kerne, die teilweise in typischen Kernketten und -reihen angeordnet sind. Die Querstreifen dagegen sind meistens verschwunden. Auf zahlreichen Querschnitten wird die unterschiedliche Faserdicke am deutlichsten. Vereinzelt sog. Ringbinden. Gelegentlich kann man typische Faserteilungsfiguren (Abb. 6) und Querschnitte von Muskelknospen, aber auch intramyossale Vacuolen antreffen. Die Vacuolen sind häufig nicht solitär, sondern in der Vielzahl in ein und derselben Faser vorhanden. Die Haustrierung der Fasern ist als Vorstufe

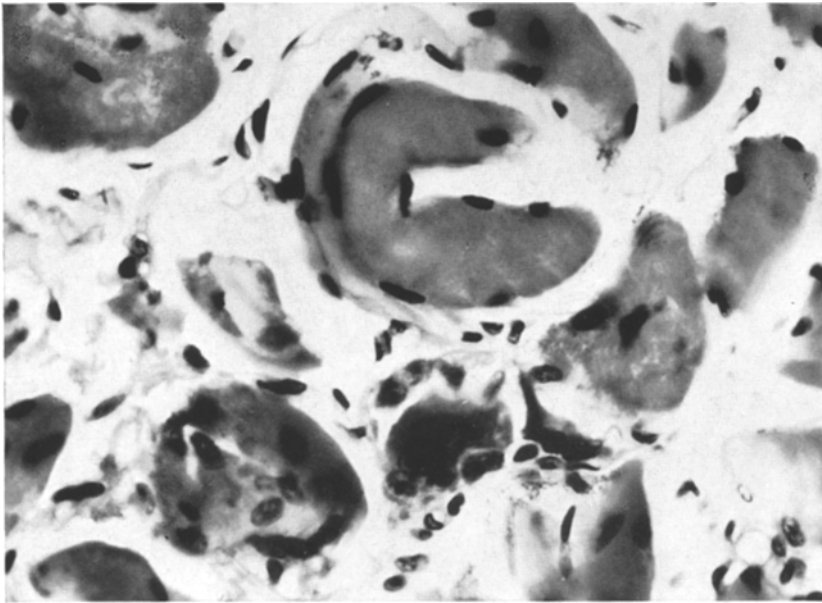


Abb. 6. Interkostalmuskulatur. Faserquerschnitt. Stark verdickte Faser mit tiefer Teilungsfurche, darum angedeutete sog. Ringbinde. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:570

der Haarlockenform bzw. Mäanderform anzusehen. Man sieht in diesem Muskelabschnitt alle Phasen des Unterganges, ja sogar auch die Stadien des Abbaues der Fasern mit der Reaktion des umgebenden mesenchymalen Zellbestandes.

Zwerchfell. Die Muskulatur des Zwerchfelles ist noch relativ gut erhalten. Unter dem Pleura- bzw. Peritonealüberzug findet sich eine nicht sehr dicke Fettgewebslage. Der interstitielle Mesenchymbestand ist leicht vermehrt.

Der Faserzug der Zwerchfellmuskulatur ist etwas gewellt, die Muskelfasern sind parallel angeordnet und haben meist eine gut ausgeprägte Längs- und Querstreifung, die Kerne sind gleichmäßig spindelförmig, oval oder auch strichartig langgestreckt. Auch hier finden sich Aufquellungen der Fasern, dann auch Schwund der Querstreifung und Homogenisierung. Die homogenen Muskelabschnitte sind jedoch immer nur eng begrenzt. Manchmal liegen mehrere Auftreibungen hintereinander, so daß eine Perlschnurform entsteht. Seltener sind einzelne Fasern gänzlich von basophilen Granula eingenommen, die weit kleiner als die Kerne sind. Die Fasern sind dann stark aufgetrieben und ohne scharfe Begrenzung nach der

Umgebung hin (Abb. 12). Die Anfärbbarkeit der Muskulatur ist in ihrer Intensität ungleichmäßig. Das interstitielle Ödem, die Aktivierung des Mesenchymbestandes, die teilweise auch gelapptkernige Leukocyten umfaßt, die hochgradige Hyperämie der Capillaren und kleinen Venen, vor allem aber die ungleichmäßige Anfärbbarkeit und das Überwiegen von homogenisierten Fasern in manchen Abschnitten bei verschwundener Querstreifung deuten auf einen im Vergleich mit den geschilderten Veränderungen der übrigen Skelettmuskulatur rascher fortschreitenden Krankheitsprozeß hin. Es ist möglich, die einzelnen Stadien der Erkrankung in der ver-

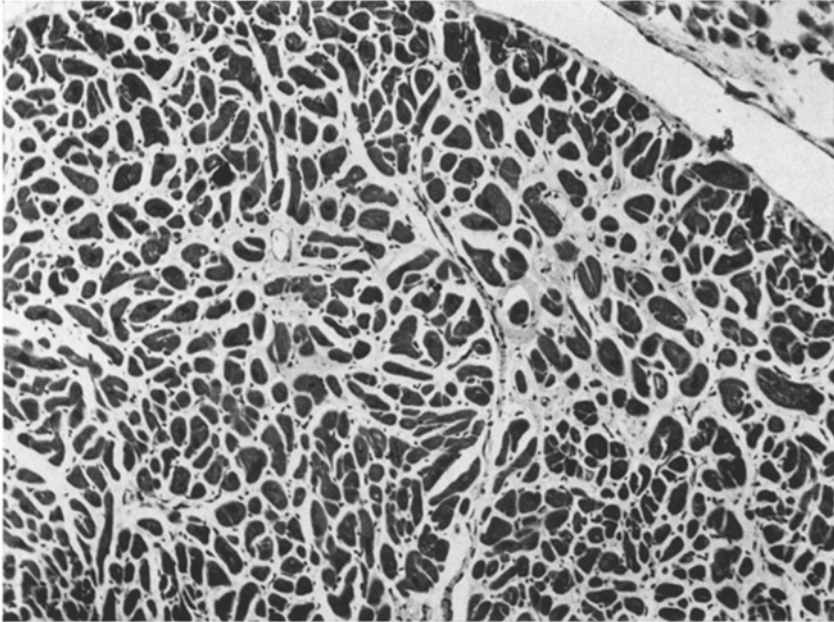


Abb. 7. Herzmuskel, Wandung der linken Kammer. Breite Distension der Fasern. Eiweißreiches Exsudat und beginnende Sklerose ohne wesentliche zellige Reaktion im Interstitium. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:140

schiedenen Intensität des Muskelunterganges und teilweise auch der Fettgewebssubstitution im gleichen Blickfeld zu erkennen.

Zunge. Die Submucosa weist eine lymphocytäre und histiocytäre Zellunruhe auf. Die darunterliegenden in allen Richtungen des Raumes angeordneten Muskelfasern sind weitgehend intakt und in ihrer Quer- und Längsstreifung gehörig. Es liegen jedoch immer gleichsam übergangslos und ohne besondere interstitielle Reaktionen einige Fasern in das übrige Gefüge eingeordnet, die entweder durch Verdickung oder Verdünnung oder auch schon durch weiter fortgeschrittene Auflösung ihren Untergang anzeigen oder bereits vollendet haben.

Herzmuskel. Die Capillaren und kleinen Venen sind strotzend hyperämisch. Die Anfärbbarkeit und die Struktur der Muskelfasern ist gleichmäßig und gleichförmig. Unterschiedlich weite Auseinandertrennung der Fasern durch ein eiweißreiches Exsudat (Abb. 7). Stellenweise geringfügige Aktivierung des interstitiellen Mesenchyms. Nur vereinzelt kleine disseminiert gelegene Faseruntergänge. Lipo-

matose der Wandung der rechten Herzkammer — *Diagnose*: Seröse Myokarditis, vorwiegend der linken Herzkammer.

Schilddrüse. Die Schilddrüse ist durch breite bindegewebige Septen in einzelne große Lappen unterteilt. Innerhalb der Septula sind die Follikel sehr ungleichmäßig in Größe und Form. Sie sind teilweise angefüllt mit einem zart eosin- getönten oder manchmal auch nur schlierig anfärbbarem Kolloid. Die Begrenzung der Follikel ist völlig ungleichmäßig, teilweise bizarr und von papilliformen Epithel- strängen gebildet. Unter der meist hochzylindrischen, lumenwärtigen Epithellage liegt ein polymorphes, verschieden reichhaltiges Epithelgewebe, in dem sich kleinere Follikel neu formieren, die zum Teil auch mit dem erwähnten schlierigen oder auch eingedickten Kolloid angefüllt sind. An vielen Stellen ist die Begrenzung der Follikel mehrschichtig, im ganzen ist das Bild durch die Verschiedenheit der Follikel und der umgrenzenden Epithelien unruhig. Die Epithelien haben meist ein kräftig anfärbares eosinophiles Protoplasma, sie sind nach der Follikelseite etwas zipfelig ausgezogen. Doch wechseln hochzylindrische mit kubischen oder abgeflachten Epithelien. Das Protoplasma der tiefergelegenen Epithelien ist nicht so kräftig mit Eosin anfärbbar, es ist in vielen Fällen licht, manchmal auch vacuolisiert. Durch dieses interfollikuläre Epithel entstehen an der Grenze zwischen zwei benachbarten bizarr gestalteten Follikeln solide zylindrische oder auch un- regelmäßig geformte Epithelformationen, die in ihrem Inneren hier und da eine andeutete neue Follikelbildung erkennen lassen.

In den Randpartien finden sich einzelne größere Follikel, die ein stark anfär- bares, eingedicktes Kolloid enthalten; ihre Epithelumgrenzung ist nicht überall erhalten, das Interstitium ist von narbigem hyalinisiertem Bindegewebe einge- nommen. An den in die Follikel hineinragenden Spornen von Epithelien liegen Kernansammlungen. Andere Partien sind relativ gleichmäßig in der papilliformen Struktur und den eingengten Follikeln, ferner auch durch die regelmäßigen und zahlreichen Follikelneubildungen in den soliden Strängen. In dem Interstitium, meist in den Septen, liegen einzelne Lymphocytenanhäufungen, diese sind jedoch nicht sehr zahlreich. — *Diagnose*: Struma basedowiana.

Leber. Die Läppchenzeichnung der Leber ist etwas verwaschen, die Zentral- venen sind dilatiert. In der Peripherie der Leberläppchen sind die Epithelien von großen Fetttropfen eingenommen, so daß die eigentliche Leberstruktur nicht mehr erkennbar ist. Die Leberepithelplatten sind nur noch im Zentrum erkennbar, hier sind sie weit auseinandergedrängt durch die stark erweiterten Sinusoide. Die DIESSENschen Spalträume sind deutlich entfaltet.

In den GLISSONschen Dreiecken findet sich ein reichliches Fasergewebe, das an manchen Stellen, jedoch nicht überall nach dem Nachbardreieck übergreift. Die Faserbildung ist gegenüber einer zelligen Infiltration ganz vorherrschend. Nur an einigen Stellen finden sich herdförmig angeordnete Bindegewebszellhaufen. Die Fasern haben manche Leberepithelien am Rande der Leberläppchen korbartig umfaßt.

Wird das Schnittbild der Leber durch die großtropfige periphere Vertettung insgesamt beherrscht, so wird das Zentrum der noch erhaltenen Leberepithel- läppchen durch die Auftreibung der Sinusoide, die weniger Erythrocyten als Plasma enthalten, bestimmt. Die Leberepithelien haben in diesen Bezirken ein aufge- lockertes, manchmal etwas vacuolisiertes Protoplasma; ihre Zellgrenzen wirken wie angenagt. An manchen Stellen sind ganze Epithelbezirke „ausgelaugt“, ihre Konturen sind unscharf, teilweise sind sie kollabiert, teilweise noch schattenhaft zu erkennen. Stellenweise finden sich auch sog. Gallengangswucherungen. In der van Gieson-Färbung ist eine mäßig starke Neubildung von kollagenem Binde- gewebe in dem Gebiet der GLISSONschen Dreiecke und besonders um die größeren

Gefäße herum erkennbar. In den Wandungen der Sinusoide ist nur eine spärliche und feine Anbildung von kollagenem Bindegewebe festzustellen. Eine Neubildung von elastischen Fasern ist an keiner Stelle nachzuweisen. Im Silberfaserbild (nach OLIVEIRA) erkennt man eine reichliche Umspinnung aller Leberepithelien von einem argyrophilen Netz. Dabei handelt es sich nicht um einzelne Fasern, sondern um Faserbündel, die in der Wandung der Sinusoide angeordnet sind. In den Bezirken, in denen die Leberepithelverfettung nicht so reichlich ist, sind besonders diese Gitterfaservermehrungen im Gegensatz zu den peripher gelegenen Epithelabschnitten nachzuweisen. Dort nimmt die großtropfige Verfettung das ganze Protoplasma ein.

In den oben beschriebenen Bezirken von untergegangenen atrophischen Leberepithelien, die teilweise kollabiert sind, ist das Gitterfasernetz besonders dicht und überzieht den ganzen kollabierten Bezirk in relativ vermehrter und besonders auffälliger Weise („streifige Atrophie“, RÖSSLE). — *Diagnose:* Seröse Hepatitis mit pericellulärer Sklerose. Periphere großtropfige Leberverfettung.

Zentralnervensystem. Im Rindengebiet und in den Stammganglien ist das Gliagefüge außerordentlich stark aufgelockert durch eine ödematöse Durchtränkung besonders des Marklagers. Die kleinen Gefäße sind strotzend hyperämisch, die perivascularären Spalträume (VIRCHOW-ROBIN) weit entfaltet. Besonders in den subependymalen Bezirken ist die Durchwässerung sowohl perivascular als auch zwischen den Gefäßen besonders hochgradig ausgebildet. Die subependymalen ödematösen Bezirke leiten kontinuierlich zu den unterschiedlich stark entwickelten Ödembezirken im Inneren des Gehirnes über, deren Anfärbarkeit eine wechselnd intensive ist. An einigen wenigen Stellen, besonders im Gebiet der Stammganglien liegen einzelne Ansammlungen weniger Rundzellen um die Gefäße. Im Mittel- und Zwischenhirn ist die Ödemisierung eine viel geringere, im Rückenmark dagegen ist das Ödem wieder stärker entwickelt. Im Gebiet des gesamten Endhirnes finden sich unregelmäßig verstreut ohne feste Bindung an Herde oder vorgebildete Strukturen einzeln gelegene Fettkörnchenzellen. In der Wandung der kleinen Gefäße, sowohl in der Intima als auch im adventitiellen Raume, liegen vereinzelt oder auch zu mehreren zusammengelagert größere Fetttropfen, ohne daß dort immer Fettkörnchenzellen angetroffen werden.

Die *Spinalganglien* weisen keinerlei pathologische Veränderungen auf, ebenso sind die peripheren Nerven frei von gestaltlichen Veränderungen. — *Diagnose:* Thyreotoxisch bedingte Encephalopathie.

Im **Skeletsystem** fällt die allenthalben vorhandene hochgradige Verdünnung der Corticalis an den großen Röhrenknochen und die Rarefizierung der Spongiosa mit starker Erweiterung der Markräume auf. — *Diagnose:* Hochgradige Osteoporose besonders der großen Röhrenknochen der unteren Extremität bei graziellem Skeletsystem.

Diskussion

Morphologische Befunde. Bei der Übersicht über die histologischen Befunde der quergestreiften Muskulatur ist die *Fülle der Untergangsformen* der Fasern auffallend. Dabei können wir die folgende Formen unterscheiden, die in allen Muskeln zu finden sind. Sie kommen oft dicht nebeneinander vor und scheinen Stadien *eines* Vorganges oder auch Phasen *verschiedener* Vorgänge zu sein. Der Untergang der Fasern geht offenbar auf *mehreren* Wegen vor sich.

1. Faserhypertrophie mit Ausbildung von Binnenkernen, Kernketten und nachfolgender Teilung.
2. Verdünnung der Fasern als Folge der Teilung hypertrophischer Fasern.
3. „Haarlocken-“ oder „Korkzieherform“ der Fibrillenbündel.
4. Ausblassung der Fasern bis zu leeren Sarkolemmschläuchen mit anschließendem Sarkolemmkollaps.
5. Granuläre Degeneration, teilweise mit Verfettung.
6. Verbreiterung der „I“-Abschnitte zwischen der Querstreifung („transversale scheibenförmige Zerklüftung der Muskelfasern“, FRIEDREICH).
7. Aufspießung der Fasern.
8. Homogenisation bis zur intralemmalen Koagulation.

Gemeinsam ist allen diesen Vorgängen, daß sie in der Muskelfaser selbst beginnen und auch dort ablaufen, während das umgebende interstitielle Mesenchym auffallend wenig auf die deletären Vorgänge *in* der Faser reagiert und über eine gewisse Aktivierung des Zellbestandes nicht hinauskommt. Andererseits kann man die oft überschießende Vakatuwucherung des Fettgewebes, die zu dem klinischen Bilde der Pseudohypertrophie führt, als eine eigenartige Reaktion des Interstitium nicht auf das Untergehen, sondern auf den totalen Schwund des Faserbestandes auffassen. Der Endzustand aller dieser Vorgänge ist der totale Muskelschwund mit der Fettgewebssubstitution, wie er in den Muskeln der unteren Extremitäten erreicht ist.

1. Die Faserhypertrophie und Kernveränderungen gehören ebenso zu dem histologischen Bilde der Dystrophia musculorum progressiva wie die Fettgewebsvakatuwucherung und die Faserteilung (WOHLFART). Das auffallende Faktum, daß keine „Regelklasse“ im Kaliber der Faserquerschnitte aufgestellt werden kann, daß sowohl zu dünne als auch zu dicke Fasern in so großer Anzahl vorhanden sind, daß die ursprüngliche (normale) Größe in der Minderzahl ist, leitet seinen Ursprung von einer derartigen ungleichmäßigen Vergrößerung her. Bei der Beobachtung *der* Muskeln, die erst relativ kurze Zeit erkrankt sind — Sternocleidomastoideus, Interkostalmuskulatur, Zwerchfell —, kann man eine Unterscheidung unter den zu großen Fasern treffen zwischen denen, die *aufgequollen* sind und keine Längs- und Querstreifung aufweisen, und denen, die im ganzen bei gut sichtbarer Querstreifung zu groß sind, also eine echte *Hypertrophie* zeigen. Die aufgequollenen Fasern können vielleicht als Vorstufe der Homogenisation aufgefaßt werden, von der noch zu handeln sein wird. Hier sei von der echten Hypertrophie der Faser die Rede, die zu den konstanten Charakteristica der Erkrankung gehört. Die *Ursache* der echten Hypertrophie einzelner

Muskelfasern ist unbekannt. Die Hypertrophie ist nicht Zweck und Ende des Prozesses, sie geht mit einer Vermehrung der sog. Binnenkerne einher, am Sarkolemmschlauch bilden sich die Kernreihen und -ketten, die eine Faserteilung vorzubereiten scheinen. Der Sarkolemmschlauch wird an einer Seite eingedellt, schließlich eingestülpt (Abb. 6). Eine auf dem Querschnitt hufeisenförmige Faser, z.B. aus dem Zwerchfell, kann als Vorstufe der Teilung in Längsrichtung aufgefaßt werden. Häufig sind gespaltene Fasern in Form eines Ypsilon auf Längsschnitten zu erkennen: An einer Seite ist noch *eine* hypertrophische Faser erkennbar, die sich dann aufspaltet in zwei voneinander völlig getrennte, nunmehr zu dünne mit einem eigenen Sarkolemmschlauch versehene Fasern. Durch die Kenntnis dieses Vorganges wird eine Ursache für die verschiedene Kalibergröße in den erkrankten Muskeln verständlich. Zeitlich scheint also der Atrophie und Verdünnung eine Hypertrophie und Teilung der Faser vorauszugehen. Die Kernketten, die eine Art von vorbereitender Rolle bei der Teilung spielen, kommen in ganz verschiedenen Formen und in unterschiedlicher Häufigkeit vor (Abb. 3). Die Kerne, die dem Sarkolemmschlauch anliegen, nehmen nicht nur durch ihre Lage (Zusammenlagerung), sondern auch durch ihre eigenen Umgestaltungen am Krankheitsprozeß teil. FRIEDREICH sprach schon von der „hypertrophischen Elongation der Muskelkerne“: wir fanden neben Ketten elongierter Kerne Reihen von kommaförmigen Kernen. Wenn auch ihre Rolle bei der Faserteilung als sicher angenommen werden kann, deutet schon die außerordentlich deutliche Formverschiedenheit, die auch in dicht benachbarten Faserzügen vorkommt, darauf hin, daß die Bedeutung der Kernzeilen mit der Teilungsvorbereitung des Sarkolemmschlauches nicht erschöpft ist. Die Deutung und Bedeutung der Kernreihen ist keineswegs klar. Auch bei der einfachen Atrophie der Einzelfaser kommt es bei der Verkleinerung der Länge und Breite zu einem Zusammenrücken der Kerne und damit zu einer relativen Vermehrung des Kernbestandes mit kettenähnlicher Zusammenlagerung. Bei völligem Verlust des Sarkoplasma und bei dem Schwund der Myofibrillen, z.B. bei dem Ausfließen des Inhaltes aus dem Sarkolemmschlauch, treten die sog. Sarkolemmkerne durch den Kollaps des leeren Schlauches noch mehr zusammen, und es werden im Interstitium die so charakteristischen Kernklumpen und schließlich Kernverklumpungen angetroffen.

Die Sarkolemmkerne bleiben relativ lange erhalten und liegen nach dem Untergang der Muskelfasern in Kettenform, in Kernhaufen im Bindegewebe oder auch inmitten des zeilenförmig angeordneten Fettgewebes, das längst an die Stelle des untergegangenen Muskelgewebes getreten ist (Abb. 8).

2. Faserverdünnung. Die dünnen Faserkaliber treten zu einem Teil, wie wir oben sahen, als Folge einer Faserteilung auf (PAPPENHEIMER). Sie können aber auch durch einfache Atrophie von Fasern zustande kommen. Dann besitzen sie relativ zahlreiche Sarkolemmkerne, die zusammengerückt sind. Eine solche Atrophie kann zu so dünnen Fasern führen, daß nur noch ein Fibrillenbündel, also auf dem Quer-

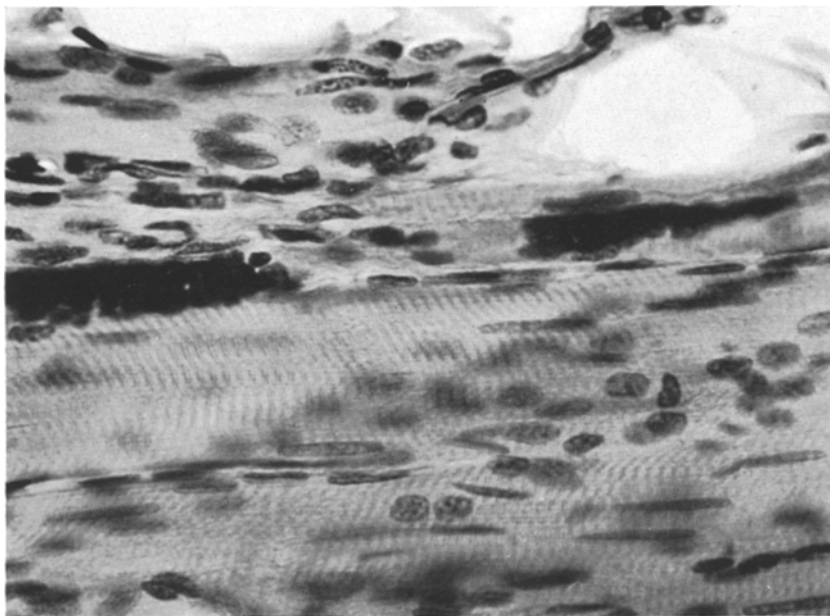


Abb. 8. M. biceps brachii sinister. Zwischen einigermaßen erhaltenen verschieden dicken und ausgelaugten, atrophischen relativ kernreichen Fasern (oben) Kernhaufen von kollabierten „leeren“ Sarkolemmschläuchen. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:620

schnitt ein einziges COHNHEIMSCHEs Feld, in dem Sarkolemmschlauch gefaßt ist. Eine solche Faser kann abschmelzen oder spitz ausgezogen in einem leeren kollabierten Sarkolemmschlauch als Ausdruck einer exzessiven Atrophie enden (Abb. 9 und 10). Meist ist eine derartig atrophische Faser von der durch Teilung entstandenen nur durch den relativen Kernreichtum unterscheidbar.

3. Haarlockenform. Sehr eindrucksvoll, ja dekorativ wirkt die „korkzieherartig gewundene Form“ (FRIEDREICH) einer untergehenden Faser. Um die gewellten Fibrillenbündel ist der — nicht gewellte, sondern ausgestreckte — Sarkolemmschlauch noch wohl erhalten. Von einer einfachen Haustrierung bis zu mäanderartig zusammengeschobenen Fibrillen gibt es alle Übergänge. Sie kommen wohl durch eine

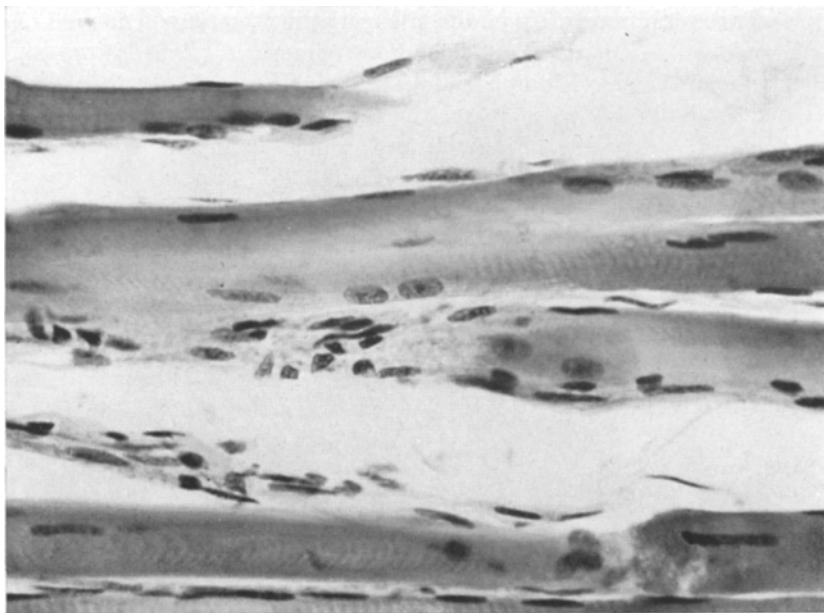


Abb. 9. *M. psoas sinister*. Spitz ausgezogene Faser, deren Sarkolemm Schlauch noch nicht gänzlich kollabiert ist. Kolbige Auftreibung des Faserendes, dort Querstreifung nicht mehr erhalten. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:620

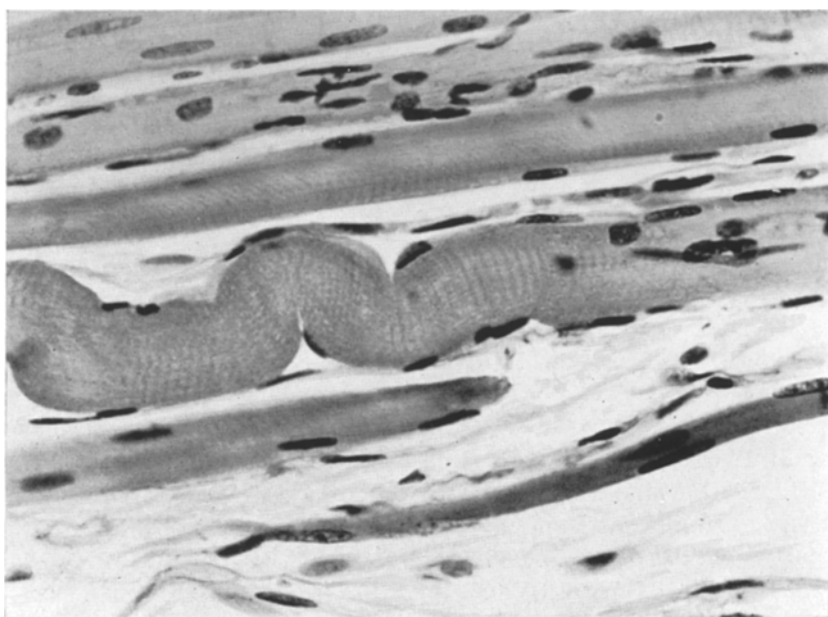


Abb. 10. *M. brachialis sinister*. Haarlockenform einer Faser innerhalb des erhaltenen Sarkolemm Schlauches bei gut sichtbarer Querstreifung. Darunter zwei spargelkopffähnliche Faserenden. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:570

Kontraktion der Fibrillen bei Verlust der „Aufhängung“ an den Enden innerhalb der erhaltenen Sarkolemmschläuche zustande. Die Querstreifung ist stets erhalten und macht — senkrecht zur (gewundenen) Längsachse — alle Windungen des Fibrillenbündels mit (Abb. 10).

4. Ausblassung der Faser. Diese Art des Faserschwundes besteht in einem allmählichen Verlust der Färbbarkeit. Auffallend ist, daß die Querstreifung selbst bei hochgradiger Leptochromie noch erhalten ist, ja deutlicher hervortritt (Abb. 3). Die Ausblassung der Faser geht bis zu der Entleerung des nicht kollabierten Sarkolemm Schlauches, in dem jegliche spezifische Muskelsubstanz fehlt, weiter. Dem leeren Sarkolemm Schlauch ist die Art des Verlustes seines Inhaltes nicht anzusehen, es besteht die Möglichkeit eines Ausflusses von granulär-degeneriertem Sarkoplasma, der Retraktion der Myofibrillen in Haarlockenform oder der echten Ausblassung durch Verminderung des Sarkoplasma. Das weitere Schicksal des leeren Sarkolemm Schlauches besteht in dem Kollaps der Hülle, deren Kerne schließlich haufenartig zusammenliegen, verklumpen und in ihrer Individualität nicht mehr zu erkennen sind (ASKANAZY).

5. Die granuläre Degeneration der Faser geht mit einem frühzeitigen Verlust der Querstreifung und Fibrillenzeichnung einher. Manchmal läßt sich eine feinste Fettbestäubung nachweisen, doch ist die Verfettung kein regelmäßiges Characteristicum dieser Untergangsform. Die granuläre Degeneration führt oft zu umschriebener oder auch totaler Faseraufquellung, die so weit führen kann, daß das Sarkolemm einreißt (Abb. 11 und 12). Dann fließt der granuläre Inhalt aus dem Sarkolemm Schlauch heraus, und es entstehen eigenartige Quellfiguren an einer derartigen Sarkolemmhülle.

6. Die eigenartigste Form des Faserunterganges ist die von FRIEDREICH als „transversale scheibenförmige Zerklüftung der Muskelfaser“ bezeichnete. Der „I“-Streifen der Faser wird unregelmäßig verbreitert, die Querstreifen — durch die breiten Zwischenräume jetzt als Scheiben erkennbar — entfernen sich mehr und mehr, manchmal in Gruppen (Abb. 13), voneinander und verlieren durch den weiten Spielraum ihre absolut parallele Lage (Abb. 14). Die Sarkolemmhülle bleibt dabei lange erhalten, die Fibrillen sind nicht mehr als Längsstreifung erkennbar, die Faser fällt nach einer derartigen scheibenförmigen Zerklüftung der Ausblassung oder der intralemmalen Fragmentation zum Opfer. Ob die häufig zu beobachtende, innerhalb einer Faser ungleichmäßig angeordnete Querstreifung, die im Winkel zueinander oder im Fischgrätenmuster anzutreffen ist, als eine Vorstufe der transversalen Zerklüftung zu werten ist, läßt sich nicht *ohne weiteres* sagen.

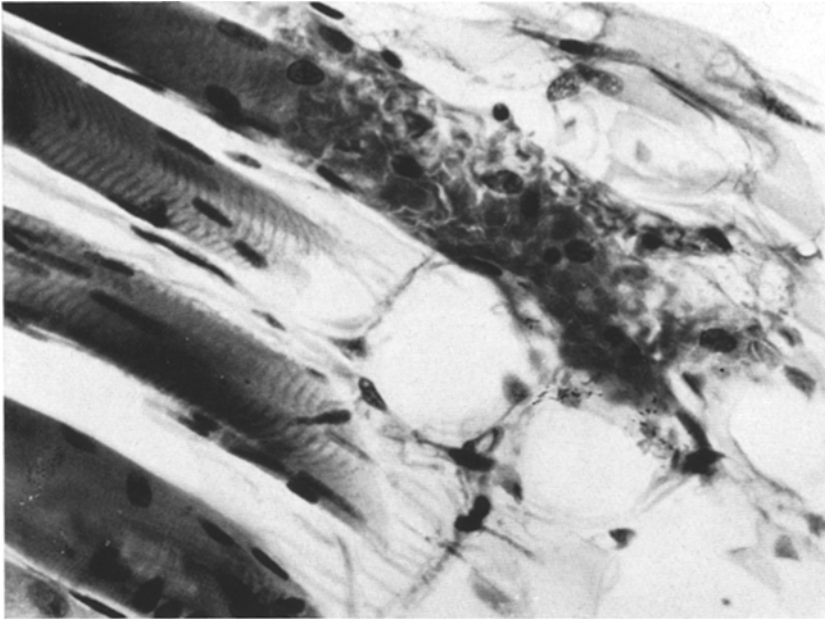


Abb. 11. Zwerchfellmuskulatur. Granulärer Zerfall und pinselartige Aufsplitterung einer Faser inmitten von sich zwischen die Muskelfasern einschubenden Fettgewebes. Trotz Zerfall der Faser Kerne noch erhalten. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:620

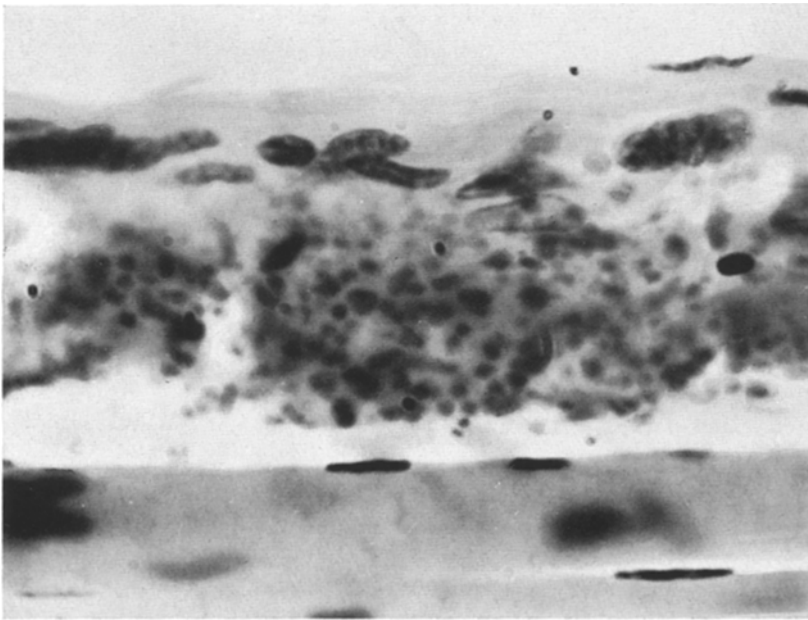


Abb. 12. Zwerchfellmuskulatur. Granuläre Degeneration und Faserzerfall. Sarkolemma-schlauch nur noch im Bilde oben zu erkennen. Kein Fett! Formalin, Paraffin. H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:1140

7. Gewissermaßen als Gegensatz zu den leeren Sarkolemmschläuchen, die Sarkoplasma und Myofibrillen verloren haben, kann man die **Aufspaltung der Muskelfaser** auffassen (Abb. 14). Hier geht die „Fassung“ im Sarkolemmschlauch frühzeitig verloren, die Myofibrillen werden pinselartig aufgesplissen und verlieren ihre parallele Lage, bald auch ihre Querstreifung. Die einzelnen Fibrillen gehen dann ohne scharfe Grenze in das Bindegewebe der Umgebung über und sind schwer noch



Abb. 13. Intercostalmuskulatur. Transversale scheibenförmige Zerklüftung und Zerfall. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:570

als Myofibrillen zu identifizieren. Daneben liegen die einzelnen oder auch in Reihen angeordneten, meist elongierten Muskelkerne.

8. **Faserhomogenisation.** Eine andere Form der Vergrößerung einer Muskelfaser stellt die Aufquellung und Homogenisation dar. Hier geht die Querstreifung frühzeitig verloren. Diese Form ist oft nur auf ein Faserende oder einen Faserabschnitt beschränkt. Dann kommt es zur kolbigen Auftreibung, zur Abstumpfung eines Faserendes, das an Fettgewebiszellreihen stößt, oder auch inmitten ungleich großer Muskelfasern liegt. Die Homogenisation der Faser geht häufig mit einer mehr oder weniger ausgeprägten basophilen Farbtönung einher, ohne daß je die Intensität und die scharfe Abgrenzung der sog. basophilen Degeneration erreicht werden. Wahrscheinlich stellt die Homogenisation

eine Vorstufe oder auch das erste Stadium einer intrasarkolemalen Koagulation, also einer innerfaserigen Nekrose, dar.

Die verschiedenen Formen des Faserunterganges liegen in ein und demselben Muskel unmittelbar nebeneinander. Eine Bindung einzelner Untergangsformen an bestimmte Areale oder Faserabschnitte — etwa im Sinne des neuralen Muskeldegenerationstyps von SLAUCK — kann an keiner Stelle nachgewiesen werden.

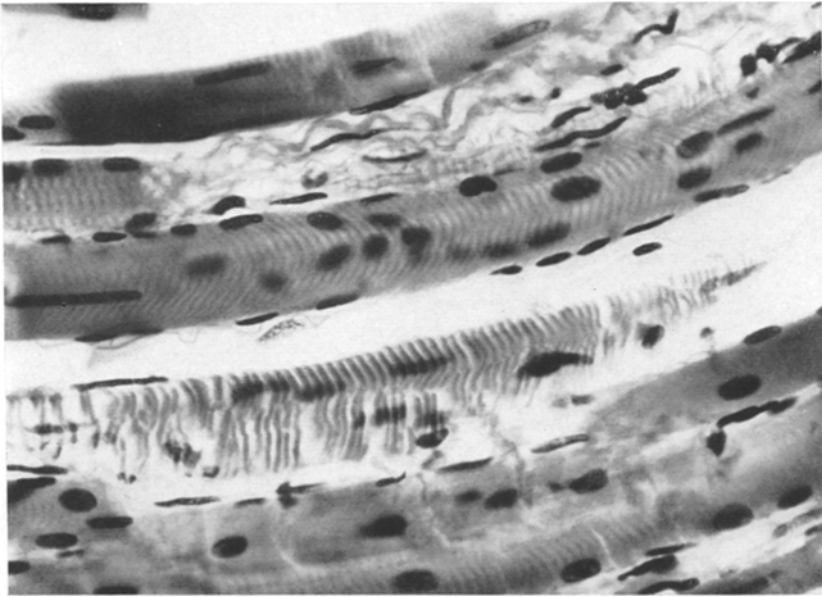


Abb. 14. Intercostalmuskulatur. Im Bilde unten scheibenförmiger transversaler Zerfall einer Muskelfaser, oben eine Auffaserung der Myofibrillen bei (frühzeitigem) Verlust des Sarkolemmeschlauches in Form einer Dressurpeitsche. Formalin, Paraffin, H.E., Mikrophotogramm, Vergr. 1:570

Die Veränderungen der Muskulatur unseres Falles in der unteren Extremität sind durch die ungewöhnliche Chronizität — 39 Jahre! — der Erkrankung so weit fortgeschritten, daß die Muskelfaserreste für eine vergleichende Faserpathologie nicht geeignet sind. An der unteren Extremität und am Beckengürtel sind die Muskeln nahezu in der Gänze durch Fettgewebe ersetzt. An den Muskeln des Schultergürtels und der oberen Extremität sowie am Zwerchfell besteht der Krankheitsprozeß ungleich kürzer, nach dem klinischen Bericht seit etwa 4 Jahren, so daß die anfänglichen Formveränderungen in den noch nicht lange erkrankten Muskelpartien besonders gut erkannt werden können. Sowohl nach dem klinischen Bericht als auch nach dem anatomischen Bilde gehören die Mm. sterno-cleidomastoidei, die Intercostalmuskula-

tur und das Zwerchfell zu den zuletzt erkrankten. Hier läuft die Erkrankung zwar in früheren Stadien, aber offensichtlich auch mit vergleichsweise großer „Brisanz“ ab, wie die am stärksten ausgeprägte Reaktion des umgebenden Bindegewebes erkennen läßt.

Differentialdiagnose

Nach dem klinischen Verlauf und dem anatomischen Befund ist die Diagnose Dystrophia musculorum progressiva nicht zweifelhaft. Und zwar handelt es sich um die Beckengürtelform, die im 2. Lebensjahre klinisch manifest wurde und eine Belastung der Beine, geschweige denn ein geordnetes Gehenlernen, unmöglich machte. Bis zum 10. Lebensjahre ist der Verlauf für die Beckengürtelform der Dystrophia musculorum progressiva typisch, fortschreitende Muskelschwäche, Pseudohypertrophie und Verunstaltungen der unteren Extremitäten charakterisieren das Leiden. Dann — etwa in der Pubertät — bleibt die Krankheit konstant bis zum 38. Lebensjahr, also bis 3 Jahre vor dem Tode. Während bis zu dieser Zeit keine differentialdiagnostischen Zweifel aufkommen können, so muß von jetzt ab — und besonders *katamnestic* — eine Differentialdiagnose diskutiert werden, die durch das zweite Leiden, nämlich die BASEDOWsche Krankheit bestimmt wird. Vier Jahre vor dem Tode tritt eine Hyperthyreose, eine progredient verlaufende Thyreotoxikose hinzu, der der Patient in einer Basedow-Krise erliegt. Dieser Krankheitsverlauf erfordert die Diskussion der Frage, ob es sich um eine aufsteigende Form der Dystrophia musculorum progressiva handelte oder um eine thyreotoxische Myopathie. Denn nach P. E. BECKER kommen Muskelfunktionsstörungen, die das Bild der Dystrophia musculorum progressiva nachahmen können, gerade bei der Hyperthyreose vor.

Die *aufsteigende Form der Dystrophia musculorum progressiva* ist klinisch durch ihren frühen Beginn gekennzeichnet. Nach den genetischen Untersuchungen von P. E. BECKER ist ein recessiver autosomaler und geschlechtsgebundener Erbgang anzunehmen. Die Patienten lernen verspätet laufen; oft haben sie nie so wie andere Kinder laufen können. Der typische watschelnde, schwankende Gang ist im 3. Lebensjahr, bisweilen im 2. Lebensjahr deutlich zu erkennen. Bei der recessiv geschlechtsgebundenen Form hat der dystrophische Prozeß nach wenigen Jahren auch die Schultergürtel-, Oberarm- und Rückenmuskulatur ergriffen. Die Krankheit dehnt sich dann weiter auf die Unterarme und im Endstadium auf die Hals- und kleine Handmuskulatur aus. Diese Reihenfolge des Befalls ist kennzeichnend und stets gleichbleibend. Die Gesichtsmuskulatur bleibt in der Regel frei. In weit fortgeschrittenen Fällen kann die übrige Skelettmuskulatur nahezu völlig geschwunden sein. Das Krankheitsgeschehen läuft innerhalb eines kurzen Zeitraumes,

gewissermaßen zusammengedrängt, ab und die Patienten sterben im Gegensatz zu den recessiv autosomalen Formen der Erkrankung meist vor dem 20. Lebensjahr an einer interkurrenten Erkrankung. Pseudohypertrophie der Waden und der Gesäßmuskulatur ist häufig und oft schon frühzeitig vorhanden. Ebenfalls gehören Kontrakturen der unteren Extremitäten zu dem Krankheitsbild. Vor allem die Spitzfußkontraktur bildet sich wiederholt schon vor dem Verlust des Gehvermögens aus. Später treten Beugekontrakturen in Knie- und Hüftgelenken hinzu. Die Wirbelsäule wird kyphotisch und skoliotisch, das Skelet ist auffallend grazil mit Ausnahme des Schädels. Im Gegensatz dazu ist das Krankheitsgeschehen beim recessiv-autosomalen Erbgang durch eine größere Variabilität des Krankheitsbildes und einen gewissermaßen protrahierten Verlauf gekennzeichnet.

Die *thyreotoxische Myopathie* ist ausgezeichnet durch eine progressive symmetrische Muskelschwäche mit Atrophie und Pseudohypertrophie bei minimalen Symptomen einer Thyreotoxikose und einer dramatischen Rückbildung nach Behandlung des Schilddrüsenleidens (FROMENT, GUINET, DEVIC und DEVIC, QUINN und WORCESTER, ADAMS, DENNY-BROWN und PEARSON). Bei dieser Charakterisierung wird deutlich, daß eine klinische Entscheidung der Differentialdiagnose zwischen Dystrophia musculorum progressiva und thyreotoxischer Myopathie nicht getroffen werden kann, wenn eine wirkungsvolle Behandlung der Thyreotoxikose nicht mehr durchgeführt wurde.

Ein Versuch, durch die histologische Untersuchung eine Entscheidung herbeizuführen, welche Erkrankung die klinischen und anatomischen Veränderungen der Schultergürtelmuskulatur herbeigeführt hat, die aufsteigende Dystrophia musculorum progressiva oder die thyreotoxische Myopathie, stößt auf die Frage, ob es spezifische Muskelveränderungen für die eine oder andere Erkrankung gibt. Die pathologische Anatomie der thyreotoxischen Myopathie stützt sich auf die von ASKANAZY berichteten ersten vier anatomisch untersuchten Fälle.

ASKANAZY selbst spricht nicht von einer thyreotoxischen Myopathie, obwohl seine Fälle als die ersten in der Weltliteratur beschriebenen gelten. Er macht nur auf die Häufung einer Muskelbeteiligung — Atrophie, Faseruntergänge, Kernverklumpungen, lipomatöser Ersatz — bei der BASEDOWschen Krankheit aufmerksam und betont die Notwendigkeit, bei der Thyreotoxikose die Muskulatur zu untersuchen.

ASKANAZY beschreibt bei seinen Fällen eine hervorragende interstitielle Lipomatose, eine intralemmale Fettbestäubung, eine wechselnde Faserbreite, Kernzeilen, -haufen und -verklumpungen, Faservacuolen, Ausblassung bis zur Atrophie der Fasern, doch fehlende Veränderung im Nervensystem.

Die pathologische Histologie der Dystrophia musculorum progressiva ist von ERB, FRIEDREICH, SLAUCK, v. MEYENBURG, WOHLFART und WOHLFART, HASSIM, um nur einige der grundlegenden Arbeiten zu nennen, und erst kürzlich von ADAMS, DENNY-BROWN und PEARSONS (dort weitere Literatur) zusammenfassend dargestellt worden. Bei dem Vergleich mit den Veränderungen, die für die Dystrophia musculorum progressiva einerseits und die thyreotoxische Myopathie andererseits charakteristisch sind, zeigt es sich, daß beide anatomisch sehr ähnlich, wenn nicht sogar in vielem gleichartig sind. Wir haben versucht, so weit dies bei einem so komplexen Krankheitsgeschehen möglich ist, die klinischen und anatomischen Verschiedenheiten der beiden Erkrankungen in Tabellen zusammenzufassen (Tabelle 1 und 2). Die Umgestaltungen bei der thyreotoxischen Myopathie sind als rückbildungsfähig anzusehen, falls das Stadium der Fettsubstitution noch nicht erreicht ist, während dies bei der Dystrophia musculorum progressiva nicht der Fall ist. Eine „dramatische“ Besserung und Rückbildung der Muskelsymptome gehört zu den eigentlichen Charakteristica der thyreotoxischen Myopathie (STARLING, DARKE, HUNT und BRAIN, MORGAN und WILLIAMS, QUINN und WORCESTER). Es liegt in der Natur der Sache, daß eine derartige Gegenüberstellung unvollständig und undifferenziert sein muß.

Auch der Vergleich der histologisch erkennbaren Veränderungen kann also nicht absolut die Frage entscheiden, ob bei dem in Rede stehenden Krankheitsfall eine aufsteigende Form der Dystrophia musculorum progressiva oder eine thyreotoxische Myopathie des Schultergürtels vorliegt.

Betrachten wir die Auswirkungen der Thyreotoxikose auf die anderen Organe, so können wir mit folgenden Krankheitsgruppen rechnen, die wir auf die Schilddrüse beziehen müssen:

1. seröse Myokarditis,
2. sog. „Basedow-Leber“ (RÖSSLE),
3. thyreotoxische Encephalopathie,
4. thyreotoxische Myopathie.

1. Seröse Myokarditis. Die Veränderungen im EKG, die wir oben beschrieben haben, lassen noch Zweifel zu, ob es sich hierbei um die Folgen einer Herzmuskelschädigung im Gesamtbilde der Dystrophia musculorum progressiva oder um eine thyreotoxische Herzmuskerkrankung handelt. Das histologische Bild einer serösen Myokarditis aber kann diese Entscheidung eindeutig klären. Anatomische Herzmuskelveränderungen bei der Dystrophia musculorum progressiva, wie sie gerade in den letzten Jahren häufiger beschrieben worden sind (GLOBUS, NOTHACKER und NETSKY; RUBIN und BUCHBERG, WEISSENFELD und MESSINGER; MOORE; TOURNIAIRE, FOURNIE, BLUM und

Tabelle 1. *Klinische Differentialdiagnose zwischen Dystrophia musculorum progressiva (Erb) und thyreotoxischer Myopathie*

	Dystrophia musculorum progressiva ¹			Thyreotoxische Myopathie
	dominant	recessiv- geschlechtsgebunden	recessiv-autosomal	
Geschlecht	männlich und weiblich gleich			männlich und weiblich gleich
Klinisches Erkrankungsalter	7.—25. Lebensjahr	0.—3. Lebensjahr	2.—40. Lebensjahr	häufig jenseits des 40. Lebensjahres
Verlauf	langsam	rasch, Tod um das 20. Lebensjahr	protrahiert	langsam progredient oder rasch in wenigen Wochen
Muskelschwäche	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden
Ermüdbarkeit	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden
Muskelatrophie	Schultergürtel, Gesicht, dann kleine Hand- muskulatur	Beckengürtel, rasch aufsteigend, Halsmuskulatur, selten: kleine Handmuskulatur	Beckengürtel, langsam aufsteigend, selten: Hals- und kleine Handmuskulatur	häufig vor einer klinisch bemerk- ten Thyreotoxikose. Schulter- und Beckengürtel symmetrisch!
Gewichtsverlust	gering	schubweise	schubweise	rasch, heftig
Skelet		grazil, Hantelknochen		grazil, Osteoporose
Watschelgang	fehlt	vorhanden	vorhanden	vorhanden, „signe due tabouret“
Pseudohypertrophie	selten	ausgeprägt	ausgeprägt	vorhanden
Elektrische Erregbarkeit	entsprechend den dystrophischen Veränderungen	entsprechend den dystrophischen Veränderungen	herabgesetzt	gesteigert
Entartungsreaktion	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
Fibrilläre Zuckungen	selten	selten	selten	meist vorhanden
Reflexe	entsprechend den dystrophischen Veränderungen	Veränderungen	herabgesetzt	erhalten bis gesteigert
Sensibilität	nicht gestört	nicht gestört	nicht gestört	(Hyperaesthesia)

Kontrakturen Kreatinurie EKG	mäßig vorhanden Neigung zur Sinustachykardie, erhöhte Amplitude der P-Zacke, leichte Verlängerung der PR- und ST-Strecken	besonders im Hüft- und Kniegelenk vorhanden vorhanden erhöhte Amplitude der P-Zacke, leichte Verlängerung der PR- und ST-Strecken	selten meist vorhanden Neigung zur Sinustachykardie, erhöhte Amplitude der P-Zacke, leichte Verlängerung von PR- und ST-Strecken, Vorhofflimmern, absolute Arrhythmie
Thyreostatische Therapie	ohne Einfluß	ohne Einfluß	dramatische Besserung
¹ In der Einteilung nach P. E. BECKER.			

SEMET, STORESTEIN und AUSTARHEIM), haben den gleichen Charakter wie die Umgestaltungen an der Skelettmuskulatur, wenn sie auch graduell geringfügiger sind und zeitlich offenbar später auftreten. Es werden bei dem dystrophischen Muskelschaden am Herzen ebenso wie an der Skelettmuskulatur Kernvermehrung, Faserverdickung, Vacuolen, granuläre Degeneration, Myolyse und anschließend Fettgewebersatz beschrieben. Von all dem ist in dem vorliegenden Falle nichts nachzuweisen. Dagegen liegt eine seröse Myokarditis vor, die in einem hohen Prozentsatz der Fälle bei der BASEDOWschen Krankheit beobachtet werden kann, wie RÖSSLE uns gelehrt hat. Die seröse Myokarditis mit dem eiweißreichen Exsudat zwischen den Muskelfasern führt elektrokardiographisch zu den *gleichen* Veränderungen wie sie bei der Faserzertrümmerung und dem lipomatösen Ersatz im Interstitium bei der Dystrophia musculorum progressiva zu erwarten wäre.

Wir dürfen also mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auch die EKG-Veränderungen — ebenso wie die histologischen Myokardveränderungen — auf die Thyreotoxikose zurückführen.

2. Sog. Basedow-Leber. Die histologische Untersuchung der Leber fördert einen Befund zu Tage, den man makroskopisch nicht erwartet hätte. Der makroskopische Sektionsindruck entsprach dem einer granulären Lebercirrhose. Eine Lebercirrhose gewöhnlichen Typs liegt aber nicht vor, da eine cirrhotische Bindegewebsanbildung weder um die GLISSONschen Dreiecke, noch im Inneren der Läppchen höhergradig ist. Mikroskopisch entspricht der Befund vielmehr weitgehend dem, was RÖSSLE als thyreotoxische seröse Hepatitis bezeichnet hat: Dissoziation der Leberepithelien, Lösung der Epithelplatten, Annäherung und „Maceration“ der Epithelien bei Verbreiterung der interepithelialen Räume, Erweiterung der Sinusoide

Tabelle 2. *Anatomische Differentialdiagnose zwischen Dystrophia musculorum progressiva (ERB) und thyreotoxischer Myopathie*

	Dystrophia musculorum progressiva	Thyreotoxische Myopathie
Fettgewebssubstitution	sehr stark	vorhanden
Kaliberschwankung der Faser	reichlich	mehr dünne Fasern
Muskelfaserteilung	reichlich	reichlich
Schwellung der Fasern	lange anhaltend	?
Faservacuolen	vorhanden	mehrere kleinere
Atrophie	vorhanden	vorhanden
Ausblassung der Fasern	vorhanden	vorhanden
Haarlockenform	vorhanden	vorhanden
Granuläre Degeneration	vorhanden	vorhanden
Kernketten	vorhanden	vorhanden
Kernhaufen	vorhanden	sehr reichlich
Nervöse Veränderungen	fehlen	fehlen
Motorische Endplatte	unverändert, erst sekundär geschrumpft	unverändert

ohne höhergradige Blutfülle, Exsudatbildung in den DISSESchen Spalträumen, ungewöhnlich geringe Zellinfiltration bei relativ hochgradigem Parenchymuntergang, streifige Atrophie bis Nekrose, — Befunde, die der Gruppe 4 der Einteilung von RÖSSLE entsprechen, in der er die relativ frischen Veränderungen zusammenfaßt. Die Leber ist insgesamt verhärtet, ohne daß eine Anbildung von kollagenem oder elastischem Bindegewebe in höherem Maße festzustellen wäre. Kennzeichnend für die thyreotoxische seröse Hepatitis entsteht auf die Atrophie bzw. Nekrose großer Parenchymbezirke hin eine Vernarbung in Sklerose, die in einer Verdickung und Vermehrung des Gitterfasergerüsts deutlich wird.

3. Thyreotoxische Encephalopathie. Die thyreotoxische Encephalopathie ist eine Erkrankung, die anatomisch vorwiegend im Endhirn durch eine Fettspeicherung besonders in der Umgebung der kleinen Gefäße sowohl in Gestalt von Fettkörnchenzellen als auch durch eine Intimaverfettung und eine Fettansammlung in den Hortega-Zellen ausgezeichnet ist (CREUTZFELDT und ROGGENBAU).

Im vorliegenden Falle können die Hirnveränderungen wohl als Folge der Thyreotoxikose aufgefaßt werden. Es sei besonders betont, daß sich sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark, im Spinalganglion und im peripheren Nerven keine Veränderungen auffinden ließen, die mit einer Muskelerkrankung in Zusammenhang gebracht werden könnten.

4. Thyreotoxische Myopathie. Wie wir oben sahen, kann die Frage, ob die Myopathie des Schultergürtels als Folge einer Thyreotoxikose aufgefaßt werden darf, durch die klinische und histologische Untersuchung nicht bindend entschieden werden. Die Anamnese, der Verlauf und das klinische Bild läßt einen Zusammenhang der Muskelerkrankungen zu der infantilen, recessiv vererbten Beckengürtelform der *Dystrophia musculorum progressiva* mit späterer Aszension zu. Der Morbus Basedow kann als Zweiterkrankung aufgefaßt werden, die dann zum Tode durch Herz- und Kreislaufversagen im Coma basedowicum geführt hat. Daß der Morbus Basedow die *Dystrophia musculorum progressiva* in ihrem schweren, schicksalhaften Verlauf beschleunigt hat, kann daher nicht abgelehnt werden. Andererseits ist vor allem auf Grund der hier gezeigten pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen eine seit dem 38. Lebensjahre in Erscheinung tretende thyreotoxische Myopathie in den Bereich der Betrachtungen zu ziehen. Für eine thyreotoxische Myopathie der Schultergürtelmuskulatur sprechen die Indizien:

- a) Langes Intervall zwischen den letzten fortschreitenden Symptomen der Beckengürtelform der *Dystrophia musculorum progressiva* und dem Beginn der neuen Muskelsymptome am Schultergürtel, die
- b) mit den thyreotoxischen Störungen zeitlich zusammentreffen.
- c) Die gute Rückbildungsfähigkeit während des ersten hyperthyreotischen Schubes durch ausschließliche Ruhebehandlung.
- d) Die nicht nur erhaltenen, sondern sogar gesteigerten Reflexe an der oberen Extremität.

Die übrigen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde, die sich nicht für eine eindeutige Diagnose verwerten lassen, sprechen zum mindesten nicht gegen die Annahme der thyreotoxischen Myopathie.

Wenn man aber die teilweise recht erheblichen allgemeinen toxischen Wirkungen des Morbus Basedow mit ihrer anatomischen Manifestation am Herzmuskel, an der Leber und am Gehirn betrachtet, dann wird die Annahme wahrscheinlich, daß die Thyreotoxikose an der Muskulatur des Schultergürtels einen *Locus minoris resistentiae* gefunden hat, so daß die verheerenden Veränderungen hier ganz besonders in die Augen fallen. Nach Abwägung dieser Indizien neigen wir der Auffassung zu, daß eine Kombination der Beckengürtelform der ERB-schen Erkrankung mit einer thyreotoxischen Myopathie vorliegt.

Schlußfolgerung

Der mitgeteilte Fall einer *Dystrophia musculorum progressiva* mit der Kombination einer Thyreotoxikose ist durch die außerordentliche Chronizität der Erkrankung ausgezeichnet. Die Krankheit begann am

Ende des 2. Lebensjahres. Die Patienten mit der infantilen Form der *Dystrophia musculorum progressiva* werden meist nicht so alt wie unser Patient. Die Ursache für eine so ungewöhnlich lange Lebenszeit bei einer derartig ausgeprägten Form ist einmal in der Tatsache zu sehen, daß der Patient eine vorzügliche Pflege genoß, und zum anderen darin, daß die *Dystrophia musculorum progressiva* etwa vom 10. Lebensjahr an stationär auf die untere Extremität beschränkt blieb und nicht weiter fortschritt. Erst mit dem 38. Lebensjahr trat als neue Komplikation — als Zweiterkrankung — die Thyreotoxikose hinzu.

Myopathien und Schilddrüsenstörungen — Hyper- und Hypothyreosen — kommen so häufig kombiniert vor, daß an einem inneren Zusammenhang nicht gezweifelt werden kann, wenn auch die Verbindung nicht klar ist. Mit dem Eintritt thyreotoxischer Symptome wurde die Muskulatur des Schultergürtels in Mitleidenschaft gezogen. Eine Entscheidung, ob es sich dabei um die aufsteigende Form der *Dystrophia musculorum progressiva* oder um eine thyreotoxische Myopathie handelte, kann nicht sicher getroffen werden, wenn auch Anhaltspunkte für die Kombination von *Dystrophia musculorum progressiva* und thyreotoxischer Myopathie vorliegen.

Die Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik und der pathologisch-histologischen Veränderungen in der Muskulatur, die aus unseren Tabellen hervorgeht, sollte bei jeder nicht ganz eindeutigen Myopathie dazu Veranlassung geben, die Schilddrüsenfunktion mit allen Mitteln moderner Diagnostik zu überprüfen. Denn es ist geradezu ein Charakteristicum der thyreotoxischen Myopathie, daß die Muskelsymptome unter Umständen schon sehr viel früher auftreten als die klassischen Symptome des Morbus Basedow. Die Feststellung, ob es sich bei einer derartigen Muskelerkrankung möglicherweise um die Vorstufe einer Thyreotoxikose handeln könnte, ist deswegen so wichtig, weil die Muskelsymptome bei einer geeigneten Schilddrüsenbehandlung „dramatisch“ beseitigt werden können (PARSONS und TWORT, MORGAN und WILLIAMS, QUINN und WORCESTER), bevor ein Stadium irreversibler Veränderungen erreicht ist; andererseits kann der Ausbildung des Vollbildes eines Morbus Basedow mit den für den Träger so unangenehmen Symptomen — Gewichtsabnahme, Tremor, Schweißabsonderung usw. — vorgebeugt werden. Ferner sollte die häufige Kombination von Thyreotoxikose und Myopathien (der verschiedensten Art) Veranlassung dafür sein, auch dem stets etwas vernachlässigten Organ der Skelettmuskulatur diagnostische und therapeutische Aufmerksamkeit zu schenken. Vor allem wird man, wenn man dem Vorgehen von ASKANAZY, SLAUCK u. a. von vor fast 60 bzw. 30 Jahren folgt und bei der Sektion von an Morbus Basedow verstorbenen Patienten die Muskulatur der verschiedenen Regionen histologisch untersucht, einen tieferen Einblick in den Zusammen-

hang zwischen der Dysfunktion der Schilddrüse und der Einschmelzung der Muskulatur erhalten. Darüber hinaus wird die Regeneration thyreotoxisch geschädigter Muskulatur am Biopsiematerial studiert werden können.

Zusammenfassung

Bericht über den Fall eines 41 Jahre alt gewordenen Mannes, der seit seinem 2. Lebensjahr an der infantilen, recessiv vererbten Beckengürtelform der Dystrophia musculorum progressiva (ERB) gelitten hat. Mit 38 Jahren trat eine Thyreotoxikose als Zweiterkrankung hinzu. Gleichzeitig wurden Atrophie und Untergang auch der Muskeln des Schultergürtels, der Intercostalmuskulatur und des Zwerchfelles mit Pseudohypertrophie und Fettgewebssubstitution beobachtet. Mit 41 Jahren verstarb der Patient in einer Basedow-Krise. Die Differentialdiagnose zwischen der aufsteigenden Form der ERBschen Krankheit und der thyreotoxischen Myopathie wird diskutiert, wobei eine Kombination von Dystrophia musculorum progressiva und thyreotoxischer Myopathie für möglich gehalten wird. Bei der klinischen und pathologisch-histologischen Ähnlichkeit beider Erkrankungen wird eine genaue diagnostische Überprüfung der Schilddrüsenfunktion bei allen atrophischen Myopathien gefordert, da eine thyreotoxische Myopathie therapeutisch gut beeinflussbar und prognostisch günstig ist und eine noch larvierte Thyreotoxikose verbergen kann. Eine genauere histologische Durchforschung der Skelettmuskulatur ist bei Sektionsfällen von Morbus Basedow lohnend.

Literatur

- ADAMS, R. D., D. DENNY-BROWN and C. M. PEARSON: Diseases of muscle. New York: P. B. Hoeber-Harper 1953. — ASKANAZY, M.: Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 118 (1898). — BECKER, P. E.: Dystrophia musculorum progressiva. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — Die Myopathien. In Handbuch der inneren Medizin. Bd. V/II; Neurologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — Zur Genetik der Myopathien. Sitzgsber. dtsch. Ges. Neur. Würzburg 1954. Ref. Zbl. Neur. **132**, 13 (1955). — CREUTZFELDT, H. G., u. CHR. ROGGENBAU: Encephalopathia thyreotica. Zbl. Neur. **68**, 278 (1933). — ERB, W.: Dystrophia musculorum progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. Dtsch. Z. Nervenheilk. **1**, 13, 173 (1891). — FRIEDREICH, N.: Über progressive Muskelatrophie, über wahre und falsche Muskelhypertrophie. Berlin: August Hirschwald 1873. — FROMENT, R., P. GUINET, M. DEVIC et M. DEVIC: Vingt et une observations des dystrophie musculaires hyperthyroidienne. Du Syndrome Myopathique au signe du tabouret dans la maladie de Basedow. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **63**, 843 (1947). — GLOBUS, J. H.: The pathologic findings in the heart muscle in progressive muscular dystrophy. Arch. of Neur. **9**, 59 (1923). — HASSIN, G. B.: Histopathology of progressive muscular dystrophy. J. of Neuropath. **2**, 315 (1943). — LEVISON, H.: Dystrophia musculorum progressiva. Clinical and diagnostic criteria in heritance. Opera ex domo biol. hered. human. Univ. Hafniensis **26**, 1 (1951). Ref. Ber. allg. u. spez.

Path. 19, 93 (1954). — MEYENBURG, H. v.: Die quergestreifte Muskulatur. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen Pathologie und pathologischen Anatomie, Bd. IX/1. Berlin: Springer 1929. — MOORE, W. F.: Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. J. of Pediatr. 44, 683 (1954). — MORGAN, H. J., and R. H. WILLIAMS: Muscular atrophy and weakness in thyrotoxicosis. South. Med. J. 33, 261 (1940). — NOTHACKER, W. G., and M. G. NETZKY: Myocardial lesions in progressive muscular dystrophy. Arch. of Path. 50, 578 (1950). — PAPPENHEIMER, A. M.: Über juvenile, familiäre Muskelatrophie. Beitr. path. Anat. 44, 430 (1908). — PARSONS, F. B., and R. J. TWORT: Chronic thyrotoxic myopathy cured by thyroidectomy. Lancet 1939 I, 1379. — QUINN, E. L., and R. L. WORCESTER: Chronic thyrotoxic myopathy. J. Clin. Endocrin. 11, 1564 (1951). — RÖSSLE, R.: Über die Veränderungen der Leber bei der BASEDOWschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. 291, 1 (1933). — Über die serösen Entzündungen der Organe. Virchows Arch. 311, 252 (1944). — RUBIN, I. L., and A. S. BUCHBERG: The heart in progressive muscle dystrophy. Amer. Heart J. 43, 161 (1952). — SLAUOK, A.: Beiträge zur Kenntnis der Muskelpathologie. Z. Neur. 71, 352 (1921). — Untersuchungen auf dem Gebiete der Myopathie und Myasthenie. Z. Neur. 80, 362 (1923). — STARLING, H. J., C. S. DARKE, B. W. HUNT and W. R. BRAIN: Two cases of graves disease with muscular atrophy. Guy's Hosp. Rep. 88, 117 (1938). — STORSTEIN, O., u. K. AUSTARHEIM: Progressive muscular dystrophy of the heart. Acta med. Scand. (Stockh.) 150, 431 (1955). — TOURNIAIRE, A., G. FOURNIE, J. BLUM et J. SEMET: Le coeur dans la myopathie. Arch. Mal. Coeur 1955, 738. — WALTON, J. N., and C. K. WARRICK: Osseous changes in myopathy. Brit. J. Radiol. 27, 1 (1954). — WEISENFELD, S., and W. J. MESSINGER: Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. Amer. Heart J. 43, 170 (1952). — WOHLFART, G.: Aktuelle Probleme der Muskelpathologie. Dtsch. Z. Nervenheilk. 173, 426 (1955). — WOHLFART, S., u. G. WOHLFART: Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien mit besonderer Rücksichtnahme auf Rückenmarks- und Muskelbefunde. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 63 (1935).

Dr. VOLKER BECKER, Pathologisches Institut der Universität
Kiel, Hospitalstr. 42