V. Ueber die Behandlung des Myxödems.

Vorläufige Mittheilung von F. Vermehren, Kopenhagen.

I. Erster von Professor Howitz in Kopenhagen mittels Fütterung mit Glandula thyreoidea behandelter Fall von Myxödem.

Auf dem skandinavischen Naturforschercongress in Kopenhagen im Jahre 1892 trat Professor Howitz¹⁾ am 6. Juli mit einer Mittheilung über einen Fall genuinen Myxödems hervor, der nach neuer von ihm angegebener Methode mittels Fütterung mit Glandula thyreoidea mit günstigem Erfolge behandelt worden war. Die Behandlung der betreffenden Kranken nahm ihren Anfang am 27. März 1892. Zu diesem Zeitpunkte hatte die Behandlung des Myxödems, auf welche die Aufmerksamkeit der letzten Jahre sich mehr und mehr concentrirt hatte, schon bedeutende Resultate aufzuweisen. Nach dem Rathe Horsley's hatten Lannelongue, Merklen und Walther nebst mehreren anderen mit Erfolg Transplantation von Schafsdrüsen ausgeführt, und Murray und Beatty hatten die gleichen Wirkungen durch subcutane Einspritzung des Drüsenextractes erreicht.

Während nun diesen beiden therapeutischen Formen analoge Experimente an Thieren (Schiff, Vassale) zugrunde liegen, hat Howitz zuerst den Gedanken ausgeführt, die wirksamen Stoffe der Drüse dem Organismus mittels der Darmresorption zuzuführen.

Wenn die erste Krankengeschichte von Professor Howitz noch nicht veröffentlicht worden ist, ist dieses durch die wohlwollende Ueberlassung der Veröffentlichung an mich begründet, woran sich die Aufforderung seinerseits knüpfte, eine ausführlichere Darstellung der Frage mit seinem ersten Fall als Grundlage auszuarbeiten.

Da indess in der letzten Zeit von England her Mittheilungen über Fälle von Myxödem gekommen sind, die mittels Fütterung mit Glandula thyreoidea (von Schafen) behandelt sind (Fox,²⁾ Mackenzie,³⁾ Baber,⁴⁾ Lundie⁵⁾), von welchen jedoch der zuerst behandelte Kranke erst einen Monat nach dem Abschluss der Behandlung der Howitz'schen Kranken in Behandlung genommen wurde, so dürfte es geboten sein, nicht länger mit einem kürzeren vorläufigen Auszuge aus der Krankengeschichte zu zögern.

Frau A. C., 42 Jahre alt, wurde in die Klinik des Professor Howitz am 25. März 1892 aufgenommen. In der Familie der Kranken ist kein Fall von Tuberculose oder Myxödem vorgekommen. Als Kind gesund, keine Scrophulose. Natürlich menstruiert vom 16. Jahre an, drei rechtzeitige Partus. Die letzte vor acht Jahren, nie Aborte. Die Krankheit hat sich in den letzten sieben Jahren entwickelt. Die ersten Symptome waren: starkes Gefühl von Müdigkeit, drückende Schmerzen bald am einen, bald am anderen Orte. Kurzatmigkeit mit Herzklopfen. Später ist hinzugekommen: geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände und Füße, stumpfer Ausdruck des Gesichtes, Heiserkeit, schleppendes langsames Sprechen, träge Bewegungen. Die Haut ist trocken geworden, die eigentliche Schweißsecretion hat aufgehört. Das Haar ist dünn geworden. Blutungen aus dem Zahnfleisch und der Nase häufig. Die Menses sind reichlicher geworden, in der letzten Zeit starke Metrorrhagien. Sie ist beständig kalt, hat zahlreiche Parästhesien und oft vollständige Anästhesie der Hände und Füße. Die ursprünglich energische und lebhaft Kranke hat alle Lust zur Arbeit verloren, ist zerstreut, reizbar, deprimirt geworden. Die Temperatur in der Regel zwischen 36—36.5. Appetit gut. Öffnung träge. Diurese sparsam. Der Zustand hat sich ebemässig verschlechtert, jedoch fanden Remissionen statt. Behandlung mit Massage hatte kurzdauernde Erleichterung der Bewegungen ergeben.

Der Zustand bei der Aufnahme war folgender: Die Kranke ist hochgewachsen, schwer und unförmlich. Das Gesicht geschwollen. Die Züge

grob. Die Palpebrae fest infiltrirt. Es findet sich starke Ptosis, weshalb der Kopf nach hinten geneigt ist. Die Lippen stark vorspringend, bläulich; die Gesichtsfarbe bleichgelblich, nur an den Backen begrenzte Röthe. Der Ausdruck starr, maskenartig. Der Hals kurz und dick. Die Glandula thyreoidea nicht zu fühlen. Grosse Ausfüllungen über den Claviculae. Die Hände und Füße sind breit und kurz wie Maulwurfstatuen. Die Haut überall rauh, trocken und kühl, verdickt. Das Haupthaar dünn, fehlt ganz im Nacken. Die Augenbrauen sparsam. In den Axelhöhlen fehlt der Haarwuchs ganz, Pubes schwach entwickelt; ein paar Vorderzähne sind lose. Die Stethoscopia pulmonum zeigt nichts pathologisches. Die Herztöne sind rein, aber schwach, der Puls 64, klein. Die Herzdämpfung von normaler Ausdehnung. Sensibilität deutlich herabgesetzt. Die Hautreflexe aufgehoben, die tieferen Reflexe schwach. Bewegungen coordinirt, aber träge. Sprechen beschwerlich, schleppend. Stimme monoton. Erinnerung geschwächt. Die Kranke macht einen intelligenten Eindruck. Gesicht und Gehör, sowie der Geschmack normal. Urin normal. Gewicht 93 375 g, rothe Blutkörper 4120000. Hämoglobin 50%.

Am 27. März nahm die Behandlung mit Glandula thyreoidea von Mastkälbern ihren Anfang. Die Drüsen wurden gereinigt, darauf leicht gekocht, gehackt und in verschiedener Weise mit dem Wasser zubereitet, in welchem sie gekocht waren. Die Behandlung wurde mit einer täglichen Dosis von vier Drüsenlappen bis zum 27. April fortgesetzt und vom 27. April bis zum 5. Mai mit zwei Lappen jeden zweiten Tag wieder aufgenommen.

Schon drei Tage nach dem Beginn der Cur liess sich eine Veränderung in dem Aeussern der Patientin nachweisen, und die Besserung schritt stetig fort. Die Wirkung wurde durch eine starke Vermehrung der Diurese eingeleitet, während gleichzeitig das spezifische Gewicht des Harns stieg. Der Puls wurde stärker und kräftiger. Die Temperatur war während des ganzen Aufenthaltes in der Klinik normal. Es zeigte sich an den Händen in grossen Lamellen starke Abschälung der Epidermis. Am dritten Tage der Behandlung trat ein starkes Urticariaexanthem an dem Truncus und den Gliedern hervor, welches sich während der Fütterung unverändert hielt, in der Pause etwas verschwand und wieder stärker wurde, als die Cur wieder aufgenommen wurde. Während der Behandlung entstanden stenocardische Anfälle mit geschwindem und kleinem Pulse, die einige male einen gefährdrohenden Grad annahmen, weshalb die Fütterung zeitweilig ausgesetzt wurde. Die Kranke wurde anfangs von der Cur einigermaassen angegriffen, erholte sich aber nach Aufhören derselben rasch wieder.

Der Zustand war am 17. April 1892 folgender: Patientin ist im ganzen schlanker und dünner. Das Gesicht zeigt sich weit natürlicher, die Palpebrae normal. Die Ptosis ganz geschwunden. Die Gesichtszüge feiner, die Lippen schmaler, von natürlicher Farbe. Der Ausdruck lebhaft, die Farbe noch ein wenig gelblich, aber gesunder und natürlicher. Die Haut ist überall weich, warm, und oft feucht. Am Hinterkopfe sind zahlreiche, feine Haare im Hervorwachsen. Die losen Vorderzähne sind jetzt fest. Die Blutungen aus dem Zahnfleisch haben sich während des Aufenthaltes im Hospital nicht gezeigt; während dessen eine in normaler Weise verlaufende Menstruation. Die Herztöne kräftiger, der Puls ca. 90, regelmässig, kräftiger. Sie bekommt noch leichtes Herzklopfen. Das Sprechen ist ganz natürlich, die Rede geschwind, lebhaft. Alle Bewegungen gehen leichter und rascher vor sich. Die Reflexe sind unverändert, alle Parästhesien sind geschwunden. Das subjective Befinden ist gut. Sie ist beständig etwas müde, aber froh und vergnügt, fühlt sich in hohem Grade sowohl in körperlicher wie geistiger Beziehung erleichtert. Gewicht 80500 g (Verlust 13125), rothe Blutkörper 4100000, Hämoglobin 55%.

Nachdem sie die Klinik verlassen, hat sie wiederholte male leichtere Recidive gehabt, die alle nach dem Genuss von einigen wenigen Drüsen rasch geschwunden sind. Jedes mal hat sich ein neuer starker Ausbruch des Urticariaexanthems gezeigt.

Auch später hat Professor Howitz in seiner Klinik in zwei Fällen Gelegenheit gehabt, die heilende Wirkung der Methode zu constatiren, und nach der Publication derselben ist sie theils in Kopenhagen in der St. Johannisstiftung (Oberarzt Grünfeld) und im Allgemeinen Hospital (Professor Brandes), theils an verschiedenen Orten von mehreren dänischen Aerzten angewendet worden. Es sind die Hospitalsfälle sowie drei der anderen Fälle (Dr. med. J. Schou, Dr. Zahlmann, beide aus Kopenhagen, Dr. F. B. Larsen aus Hadsten) mir freundlichst zur Verfügung gestellt worden, und werden dieselben in Verbindung mit dem Falle von Professor Howitz in Kürze veröffentlicht werden.

Die Wirkung ist bei allen diesen Kranken günstiger Art gewesen und stimmt durchaus mit den Resultaten, die mittels subcutaner Einspritzung von Drüsenextract gewonnen sind, überein.

Die Fütterungsmethode bietet jedoch daneben wesentliche Vortheile dar, indem dadurch das Mittel leichter der täglichen Praxis zugänglich wird, und — was am wesentlichsten ist — man die Uebelstände vermeidet, die erfahrungsgemäss trotz aller Vorsichtsmaassregeln wiederholt bei subcutaner Injection von Extracten aus thierischem Gewebe beobachtet sind.

II. Fall von sporadischem Cretinismus, der mit einem der Glandula thyreoidea von Kälbern entzogenen Stoffe behandelt wurde.

Als Assistent von Professor Howitz ist mir Gelegenheit geworden, die besprochene Wirkung der Drüsenfütterung zu verfolgen. Jeder Zweifel über den heilsamen Einfluss derselben musste

¹⁾ Verhandlungen des 14. Congresses der skandinavischen Naturforscher in Kopenhagen p. 517.

²⁾ Brit. medic. Journal, 29. October 1892. — ³⁾ ibidem.

⁴⁾ ibidem 7. Januar 1893.

⁵⁾ ibidem 14. Januar 1893.

bald schwinden, und es stellte sich mir als in mehrerer Hinsicht vortheilhaft dar, den wirksamen Stoff zu isoliren und denselben anstatt der eigentlichen Substanz zu gebrauchen. Theils haben nämlich die Kranken trotz Zusatzes verschiedener reizender Stoffe eine Aversion gegen das Mittel, theils schien mir eine Form des Mittels nöthig, die sich leichter als die Drüsen selbst dosiren liesse, indem diese letzteren in ganz verschiedenen Graden mit Bindegewebe durchsetzt sind; endlich dürfte es geboten sein, ein derartiges, nicht indifferentes Mittel dem Bereiche der ausserpharmaceutischen Anwendung zu entziehen.

Die Wirkung des zuerst von Murray zur subcutanen Injection angegebenen Extractes, zu dem er Glycerin und Wasser zu gleichen Theilen benutzte, machte es wahrscheinlich, dass das Glycerin geeignet sei, die wirksame Substanz auszuziehen. Ich habe deshalb dieses Mittel versucht und nach dem Beispiel von Howitz zur Darstellung die Drüsen von Mastkälbern benutzt. Die Drüsen wurden vorsichtig von allem Fett und Bindegewebe gereinigt, darauf fein gehackt und im Mörtel zu einer breiartigen Masse zerstoßen. Die doppelte Gewichtsmenge an reinem Glycerin wurde hinzugesetzt. Hat diese Masse 24 Stunden an einem kühlen Orte gestanden, so wird sie einige Male durch eine Schicht hydrophiler Baumwolle filtrirt. Das Filtrat ist eine leicht unklare, röthliche Flüssigkeit, die unter dem Mikroskop eine Beimischung von nur ganz wenigen cellulären Elementen zeigt, nebst einigen kleinen lichtbrechenden Körpern, die den in den Drüsenzellen wahrzunehmenden im Aussehen gleichen. Durch Zusatz von absolutem Alkohol lässt sich ein dichter, graugelber Bodensatz abfällen, der nach einer Filtration in's Vacuum mittels weiteren Zusatzes von Alkohol ausgespült wird. Der Bodensatz wird bei schwacher Wärme getrocknet — ich habe keine höhere Wärme als die Körpertemperatur angewendet — und lässt sich dann mit einiger Schwierigkeit zu einem graubraunen Pulver zerstoßen.

Dieser Stoff ist, was sich von selbst ergibt, nicht rein; sind aber die Drüsen vor dem Gebrauch gepresst und gut ausgespült worden, so werden die aus dem vorhandenen Blute sowie der vorhandenen Lymphe sich beimischenden Stoffe sicherlich relativ sehr gering sein; solches gilt noch mehr in Bezug auf die Stoffe, die vermuthlich aus den Stützgeweben der Drüsen herausgezogen sind. Ich habe selbst nicht die Gelegenheit gehabt, den Stoff von fremder Beimischung zu befreien, was sich aber wohl durch complicirtere Methoden ermöglichen liesse.

Die einzige Probe, durch welche der Nachweis geführt werden kann, ob die wirksame Substanz sich in diesem Stoffe befindet und ob sie nach der Einwirkung des Alkohols ihre Wirksamkeit behält, ist die klinische Anwendung. — Anfang December 1892 ergab sich mir die Gelegenheit, den Versuch zu machen, indem ich durch das Wohlwollen des Oberarztes Holstein Erlaubniss erhielt, in seiner Abtheilung des Friedrichsberger Hospitals eine Kranke zu behandeln, bei der ich das Myxödem diagnosticiert hatte, und ich werde hier in aller Kürze die Hauptpunkte der Krankengeschichte mittheilen.

Alexandra H., 29 Jahre alt, in's Friedrichsberger Hospital am 9. December 1892 aufgenommen. Der Vater an Phthisis gestorben, kein Fall von Myxödem in der Familie, kein Nachweis von Lues. Die Kranke ist das sechste von acht Kindern, alle Geschwister wohl gewachsen. Sie ist rechtzeitig geboren, war bei der Geburt gross und wohlgebaut, bekam die Brust im ersten Jahre, soll an Rhachitis gelitten haben, konnte gehen, als sie ein Jahr alt war, entwickelte sich gut bis zum fünften Jahre, begann früh zu sprechen, war mütterlich und still und schon damals in auffallendem Grade dick. Ungefähr nach Eintritt des fünften Jahres ging die körperliche und geistige Entwicklung sehr langsam vorwärts, sie wurde dicker, aufgedunsen, besonders in ihrem Gesicht, war bleich, kränkelte stets, ohne eigentlich krank zu sein, klagte beständig über Kälte und Müdigkeit, sie wurde stumpfer, sass stets schlafend, vermochte in der Schule nicht mitzufolgen. In den folgenden Jahren zahlreiche scrophulöse Hautaffectionen, weshalb sie im 13. Jahre vier Monate in dem Strandhospital auf Refsnaes behandelt wurde. Aus dem dortigen Journal (Oberarzt Schepelern) ist zu notiren: Die Höhe 102 cm, das Skelet ziemlich schwer, mit Anzeichen überstandener Rhachitis. Reichlicher Panniculus adiposus. Die Haut bleich, rau, trocken. Die Schleimhäute bleich; sie besserte sich unter der Hospitalbehandlung um einiges, nahm ungefähr um sechs Pfund zu, wurde lebhafter, sie fror nicht mehr, sie war stets sehr bleich. Sie ist seitdem sehr wenig gewachsen, hat sich geistig nicht entwickelt; wie der Zustand jetzt ist, ist er im wesentlichen seit vielen Jahren gewesen. Während der Pubertät hat sie sich eine Scoliose zugezogen, wie sich vermuthen lässt, durch das Tragen von Kindern. Sie leidet sehr an Kopfschmerzen, Schwindel, wird durch die mindeste Bewegung erschöpft, sie friert beständig, besonders an den Beinen, sie hat häufige vage Schmerzen im Rücken und in den Gliedern, zahlreiche Parästhesien, ist bisweilen ganz und gar anästhetisch an Händen und Füssen. Häufiger Sehnenzuck. Eigentlich schwitzt sie nie, wird nur bei starker Wärme in den Handflächen ein wenig feucht. Der Schlaf ist tief mit unheimlichen Träumen. Oft Nebel vor den Augen, beständiges Ohrensausen. Das Geschmacksvermögen gering. Häufiges Bluten des Zahnfleisches. Sie ist seit dem 18. Jahre sparsam menstruiert

gewesen. Der Geschlechtstrieb, wenn überhaupt vorhanden, nur wenig entwickelt. Oeffnung spontan. Wasserlassen in Ordnung. Sie vermag ein wenig Handarbeit auszuführen, unternimmt übrigens nichts.

Bei der Aufnahme ist der Zustand folgender: Höhe 124 cm. Der Kopf ist verhältnissmässig gross. Das Angesicht breit, die Stirne niedrig, aufwärts gekehrte Nase, der Hals kurz und dick. Es lässt sich durch Palpation bestimmt nachweisen, dass die Glandula thyreoides, wenn vorhanden, mindestens ganz rudimentär ist. Leichte dextro-convexe Scoliose. Die Hüften unverhältnissmässig breit, Arme und Beine kurz, Hände und Füsse kurz und breit; Crura leicht gekrümmt. Das Gesicht dick, geschwollen, besonders die Backen und die Regiones submaxillares. Der Ausdruck {starr. Die Haut fest, infiltrirt. Um die Augen und an der Stirn grobe Runzeln. Die Palpebrae geschwollen, und pellucid; leichte Ptosis. Die Farbe bleich, wachsartig; nur an den Backen ein wenig circumscribede Röthe, die Lippen geschwollen, bläulich. Die Zähne stark carios. Die Zahnstellung unregelmässig. Die Schleimhaut der Gingivae und in den Fauces bleich, geschwollen, succulent. Starker Geruch aus dem Munde. Die Haut überall verdickt, fest, kühl, trocken, leicht abschälend, an den Händen bläulichroth, nur in den Handflächen ein wenig klebrigfeucht. Das Haupthaar recht dicht, fein, trocken. Die Augenbrauen sparsam. Die Crines axillares fehlen. Pubes sehr sparsam, nur auf den Labia majora vorhanden. Mammæ gross, hängend, die Papillen klein. Die Stethoscopia pulmonum zeigt normale Verhältnisse. Die Herzöne rein, schwach. Abdomen gross. Labia majora geschwollen. Die Schleimhaut in der Vulva bleich, geschwollen, Hymen vorhanden, per Rectum fühlt sich der Uterus klein, die Ovarien sind nicht zu fühlen, Sensibilität und Reflexe natürlich. Die Stimme heiser, monoton, geht leicht in Füstelstimme über. Der geistige Habitus vollständig infantil. Sie ist in sich verschlossen, verdriesslich, apathisch, entbehrt der einfachsten Kenntnisse. Die Erinnerung scheint schwach zu sein. Gewicht 33 050 g. Hämoglobin 65%. Rothe Blutkörperchen 3 464 000. Das Verhältniss der weissen 1:124. Der Harn normal, Mucin nicht sicher nachgewiesen.

Die Diagnose kann hier kaum einen Zweifel lassen. Der beschriebene körperliche und geistige Habitus, sowie der Beginn der Krankheit im frühen Kindesalter passt ganz auf die von Bourneville, Loewy und anderen gegebene Schilderung des infantilen Myxoedems, des sporadischen Cretinismus. Die Kranke wurde zuerst acht Tage unter Observation gehalten, damit ich einen Ueberblick über ihren Stoffwechsel erhalte. Die Temperatur war während dieser Zeit normal. Der Puls ca. 70, schwach. Am 18. December 1892 nahm die Behandlung mit dem genannten Stoff in Pillen ihren Anfang, und die Kranke hat im ganzen bis zum 8. Januar 1893 in Dosen von 10—30 cg 4,25 g erhalten. Mit einer Reaction, die 48 Stunden nach dem Beginne der Cur eintrat und sich durch vermehrten Stoffwechsel, Zunahme der Diurese, Vermehrung der Pulsfrequenz und ein geringes, jedoch deutliches Steigen der Temperatur kennzeichnete, ist nach und nach bedeutende Besserung ihres Zustandes eingetreten. Die Cur wurde aus Rücksicht auf den Zustand des Herzens abgebrochen, indem der Puls 120, klein, wurde, und sie Anfälle von Stenocardie hatte. Diese Symptome verschwanden rasch, nachdem das Mittel ausgesetzt war. Sie wird weiter unter Observation gehalten, und der Zustand ist jetzt folgender:

Die Geschwulst des Gesichtes hat um einiges abgenommen. Der Ausdruck ist lebhaft. Die Ptosis ganz geschwunden. Die Haut weicher. Die Farbe gesund und natürlich. Die Lippen schmaler, natürlich gefärbt. Der Hals ist schlanker. Die Geschwulst des Truncus und der Glieder hat sehr abgenommen, besonders sind jetzt die Hände von normaler Fülle und die Mammæ viel kleiner als vorher. Die Haut weich, warm; die Kranke schwitzt täglich über den ganzen Körper. Auf den Crura und den Füssen stärkere Abschälung. Die Schleimhaut im Munde und den Fauces unverändert. In den Axillen und über der Symphyse sind feine Haare im Wuchse. Die Stimme ist klar und das Sprechen rasch. Das Befinden ausgezeichnet. Das Mattigkeitsgefühl und die Schmerzen sind geschwunden; sie ist stets warm; keine Paraesthesien. Sie ist lebhaft, munter, schwitzt ununterbrochen, lässt sich mit Leuten ein, ist in der Regel bei guter Laune. Der Schlaf ist gut, ohne Träume. Die Temperatur normal, das Gewicht 30 450 g (Verlust 2600). Hämoglobin 65%. Rothe Blutkörperchen 3 688 000. Das Verhältniss der weissen 1:375.

Es ist also eine unverkennbare und durchgreifende Veränderung im Zustande der Kranken eingetreten, eine Veränderung, die, wie schon die Reaction, mit der sie eintrat, durchaus derjenigen entspricht, welche Professor Howitz in seinen Fällen beobachtet hat.

Ueber einen anderen Fall, in welchem die gleiche Behandlung vor zehn Tagen ihren Anfang genommen hat, ist es unmöglich, mich hier schon auszusprechen. Die bereits eingetretene Reaction scheint aber eine analoge Wirkung zu versprechen.

Der hier benutzte Stoff, für welchen ich den Namen Thyreoidin in Vorschlag bringe, scheint also ganz in derselben Weise wie die Fütterung mit Drüsensubstanz zu wirken. Ein einziger Fall ist freilich nicht ausreichend, um Schlüsse darauf zu bauen; es ist indessen zu bemerken, dass die hier besprochene Behandlung im Princip nichts neues ist; sie ist ja ausschliesslich auf die bedeutende Entdeckung von Professor Howitz gegründet und eine Consequenz derselben. Es ergibt sich aber daraus für mich der

Vortheil, dass diese einzige Krankengeschichte nicht allein da-
steht, sondern gewissermaassen mit Recht sich in die Reihe von
glücklichen Resultaten einfügen lässt, die jetzt schon durch seine
Methode erreicht worden sind.