Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Halle.
(Direktor: Prof. Volhard.)

Chronische Kolitiden mit sekundären inkretorischen Störungen und ihre Bedeutung für die Konstitution.

Von Priv.-Doz. Dr. L. R. Grote.

Durch die Verhandlungen der letzten Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Homburg ist die Frage der Beziehungen zwischen den Intestinalerkrankungen und den inkretorischen Drüsen in Fluß gekommen. Es war zweifellos sehr dankenswert, diesen Gegenstand vor einem größeren Forum zur Besprechung zu stellen, weil dadurch manche schwebenden Fragen einer Klärung zugeführt werden können. Das in diesen Verhandlungen zutagegeforderte Material war allerdings keineswegs so geartet, daß ein abgeschlossenes Bild des ganzen Problems resultierte. Vielmehr zeigte es sich, daß wir im wesentlichen noch mit Ansätzen und Versuchen auf diesem Gebiet zu rechnen haben, aus denen sich die Richtlinien für eine systematische Bearbeitung der ganzen Fragen erst noch ergeben. So sind im besonderen die Beziehungen, die die Intestinalorgane im engeren Sinne, d. h. Magen und Darm, zum endokrinen System aufweisen, klinisch noch zum großen Teil wenig beachtet. Auch das von Biedl erstattete Referat ließ gerade in dieser Beziehung noch viele Fragen offen, während es die diagnostischen Möglichkeiten für andere Erkrankungen (Stoffwechselstörungen, Wachstumsstörungen u. a.) ungleich deutlicher zur Darstellung bringen konnte.

Bei der zunehmenden Erkenntnis auf dem Gebiete inkretorischer Störungen ist es aber mit Sicherheit zu erwarten, daß dieses System, das zu allen anderen Organsystemen des Körpers und ihren wechselseitigen Beziehungen so enge Bindung aufweist, bezüglich der Magen-Darm-Pathologie keine Ausnahme machen wird. Im allgemeinen ist man doch schon so weit gekommen, daß man Veränderungen des endokrinen Systems etwa in folgender Weise zu Erkrankungen des Magen-Darmkanals in Beziehung setzen kann. Die dahin gehörigen Möglichkeiten lassen sich in 3 Gruppen zusammenfassen:

1. Gruppe: Hierher gehören diejenigen Störungen der Magen-Darmfunktion, die als unmittelbarer Ausdruck einer primären Erkrankung inkretorischer Drüsen aufzufassen sind. Sekretionsstörungen des Magens bei der Basedowschen Krankheit sind bekannt, im großen und ganzen scheinen sie, wenngleich darüber widersprechende Angaben der Literatur zu finden sind, zu einer Depression der sekretorischen Tätigkeit der Magenschleimhaut zu führen. Es fehlt nicht an Beobachtungen von Superacidität und Supersekretionen, doch findet die Mehrzahl der Autoren ein Herabgehen der Magensaftabscheidung. Die Darmstörungen der Basedowschen Erkrankung sind bösartige Komplikationen, ebenso bekannt als gefürchtet. Die oft unstillbaren Durchfälle, die gelegentlich eine ganz besondere Störung der Fettverdauung, sei es durch unmittelbaren Pankreassaftausfall, sei es durch Resorptionsstörung, aufweisen, können das Bild so beherrschen, daß in einzelnen Fällen der mehr oder weniger intuitive therapeutische Versuch der Schilddrüsenentfernung (Kolb [1], Curschmann [2]) die eigentliche Natur der Darmkrankung aufklärte und sie beseitigte. Bei der Addisonischen Krankheit finden wir ähnliche, wenn auch in der Regel nicht so schwere Ausfallserscheinungen der Magen- und Darmtätigkeit. In späteren Stadien besonders ist Achylie des Magens, nicht ohne Ausnahme, die Regel; Durchfälle, die häufig unter dem Zeichen gestörter Fettresorption einsetzen (Adolf Schmidt), können gegen das Ende hin sich zu organischen enteritischen Krankheitsbildern steigern. Bei der Akromegalie scheint die Obstipation die Darmtätigkeit zu beherrschen, über die sonstigen Verhältnisse ist nicht viel bekannt. Das Gleiche gilt für die übrigen Krankheitsbilder, die man mehr oder weniger umschrieben auf die vorwiegende Störung einer inkretorischen Drüse zurückführt. Bei manchen der in Betracht kommenden Erkrankungen, so der pluriglandulären Insuffizienz, hat wohl die relative Seltenheit

ihres Auftretens ein genaueres Eingehen auf verborgene Magen-Darmsymptome noch verhindert.

2. Gruppe: In dieser Gruppe lassen sich Störungen zusammenfassen, bei denen die Magen-Darmerscheinungen den vorhandenen endokrinen Krankheitszeichen nicht ohne weiteres unterzuordnen sind, sondern die vielleicht mit ihnen einer dritten, übergeordneten Ursache zuzuschreiben sind. Es ist dies besonders das Gebiet der Magen- und Darmneurosen, über die der Krieg nicht zu unterschätzendes Material geliefert hat. Die Beobachtungen von Caro (3) und namentlich von H. Strauß (4) haben gezeigt, daß Magen- und Darmneurosen augenscheinlich gleichzeitig mit einer Thyreotoxikose in einem Milieu vorkommen können, das der Neuropathie nahesteht. Wenigstens kommt Strauß zu der Ansicht, daß die Schilddrüsen Symptome nicht ohne weiteres für die Magen- und Darmneurose verantwortlich gemacht werden können, wenn auch in der Überfunktion dieser Drüse selbst wieder Faktoren gegeben sind, die den allgemeinen Status nervosus zu steigern vermögen. Die Erfahrung zeigt, daß unter diese Gruppe auch wohl manche Fälle von Magengeschwüren fallen, bzw. solche Fälle, bei denen es klinisch oft unmöglich ist festzustellen, ob es sich hier noch um eine rein funktionelle motorisch-sekretorische Neurose oder schon um ein fertiges Ulkus handelt. Dahin gehören manche Fälle von Obstipation, bei denen der Wechsel zwischen spastischen und Erschlaffungszuständen des Darms einen Tonuswechsel im sympathischen und autonomen Nervensystem voraussetzen läßt, der eine endokrine Beteiligung, auch wenn sie nicht schärfer zu präzisieren ist, zum mindesten als determinierenden Faktor aufweisen kann.

3. Gruppe: Hierherin wären diejenigen Krankheitszustände zu fassen, bei denen die endokrine Komponente als sekundäres Symptom auftritt. Eine Unterteilung ist möglich in solche, bei denen

a) durch unmittelbare Fortleitung eines organischen Prozesses eine inkretorische Drüse geschädigt wird. Das ist der Fall bei allen chronischen Enteritiden, denen sich eine sekundäre Pankreatitis aufpropft, in deren Gefolge sekretorische und inkretorische Störungen auftreten können (alimentäre Glukosurie).

In der 2. Untergruppe möchte ich

b) diejenigen Fälle vereinigen, bei denen dieser Zusammenhang ein funktioneller ist. Es kann sich in dieser Untergruppe sowohl um endokrine Drüsen handeln, die dem Darm anatomisch unmittelbar nahestehen (Pankreashypochylie ohne anatomische Veränderung bei gleichzeitiger Achylie oder Subacidität des Magens, funktionelle Pankreasstörungen bei chronischen Dyspepsien), oder auch um solche, die dem Darmkanal anatomisch fernstehen, wie die Schilddrüse.

Gerade diese letzte Untergruppe scheint eine besondere Beachtung in der Klinik noch nicht gefunden zu haben, die ihr aber, nicht nur aus unmittelbaren therapeutischen Rücksichten heraus, doch zukommen dürfte. In Adolf Schmidts „Klinik der Darmkrankheiten“ findet man über diese Zustände nur Andeutungen, und auch die übrige Literatur nimmt bis heute wenig Notiz davon¹⁾, und doch sind wohl diese sekundären funktionellen inkretorischen Störungen nicht ohne Belang.

Bei einem größeren Material von chronischen Kolitiden, die als Rückstände durchgemachter Dysenterien aufzufassen sind, habe ich die Beobachtung einer zweifellos sekundär im Verlauf der organischen Darmkrankung auftretenden thyreotoxischen Störung nicht ganz selten machen können. Auf Prozentzahlen will ich mich nicht einlassen, weil ich früher auf diese Verhältnisse nicht geachtet habe. Im Verlauf etwa des letzten halben Jahres habe ich bis jetzt 9 Fälle sekundärer Thyreotoxikose bei postdysenterischer Kolitis gefunden. Als Beispiel greife ich aus den Krankengeschichten folgende heraus: H. K., 33 Jahre, Feldwebel, Eltern gesund, in der Verwandtschaft angeblich keine erblichen Krankheiten, kam im August 1914 ins Feld, im Mai 1915 in Galizien Ruhrerkrankung, in ambulanter Behandlung gebessert. Im Juli 1916 Wiederholung der Durchfälle, die viel Schleim und Blut enthielten, nach kurzer Lazarettbehandlung gebessert. Im Frühjahr 1917 nochmaliger Ruhrerkrankung, Lazarettbehandlung von einem Monat Dauer; nochmals ein starker Rückfall im August 1918. Während des Jahres 1919 hat er wechselnd Durchfälle und Verstopfung gehabt, bei den Durchfällen ist ihm oft der Blutgehalt wieder aufgefallen. Seit Ende 1918 hat sich in seinem Allgemeinbefinden ziemlich plötzlich eine Veränderung gezeigt, insofern der sonst ruhige und gelassene Mann sehr reizbar und häufig wegen plötzlich auftretender Anfälle von „Herzkrämpfen“ im Schlaf gestört wird und daß er bei ganz kleinen Anstrengungen unverhältnismäßig stark schwitzt. Aus dem Befund ist hervorzuheben, daß es sich um einen äußerlich kräftig gebauten Menschen handelt mit gut entwickelter Muskulatur und Fettpolster. Die Schilddrüse ist gut fühlbar, aber nicht vergrößert. Sehr starke flächenförmige Dermographie und sehr erhebliche Schweißausbrüche bei leichter seelischer Erregung werden bei der ersten Untersuchung schon festgestellt. Löwysche Reaktion negativ. Am Herzen normale Verhältnisse, der Puls schwankt zwischen 80 und 100 Schlägen in der Minute, Blutdruck 100 mm Hg. Probefrühstück: 70 ccm, freie Salzsäure 5, Gesamtsäure 25. Rektoskopie: schon nach 10–12 cm sehr starke Spasmen, die ein weiteres Vordringen verhindern; bis dahin ist die Darmschleimhaut stark gerötet und glasig geschwollen, von durchsichtigem Schleim hier und da bedeckt, kein Geschwür bis in diese Höhe. Während der Beobachtung werden täglich 2–4 Stühle abgesetzt, die meist mittelbreiig, von dunkelbrauner

¹⁾ Vgl. dazu das Referat von H. Strauß über die Folgezustände der Ruhr auf der Homburger Tagung (erscheint im Arch. f. Verdauungskr.), in dem der Autor Thyreotoxikosen bei postdysenterischer Kolitis ebenfalls erwähnt.

Farbe sind und neutrale Reaktion aufweisen. Makroskopisch deutlich Bindegewebsreste, ziemlich viel feiner und oft grobflockiger Schleim. In mehreren Stühlen sehr große Mengen von schlecht verdauten Muskelfasern mit erhaltener Querstreifung und scharfen Kanten. Keine Vermehrung von Stärkeresten und Fett bei Probediät.

Der Blutzucker beträgt nüchtern 0,122 g %. Nach Zufuhr von 300 g Brot in den ersten 2 Stunden im Urin Nylander negativ, nach 4 Stunden schwach positiv, nach 6 Stunden deutlich positiv. Blutbild: RBK. 4.380.000, WBK. 7200. Eosinophilie von 10%.

Die psychische Erregung des Mannes war augenscheinlich; so hat er nach der Rektoskopie, die ihm nach seiner eigenen Angabe nicht wesentliche Schmerzen bereitet hat, halbtags eine halbe Stunde lang geschluchzt. Auch der Schlaf war, wie die Beobachtung zeigte, nur sehr wenig tief.

Dieses Krankheitsbild ist mit einigen Modifikationen nicht selten anzutreffen. Ich schätze, daß man einen mehr oder weniger deutlichen thyreotoxischen Symptomenkomplex im angedeuteten Sinne bei etwa jedem 5.—6. Falle von chronischer postdysenterischer Kolitis antreffen wird. Loewenthal (5) erwähnt in seiner Arbeit über das vorliegende Krankheitsbild diese Komplikation nicht. Einen Hinweis auf eine schon von anderer Seite für möglich gehaltene innere Verbindung von Dickdarm und Schilddrüse wäre in einem Zitat in Biedls Werk zu erblicken, wonach Hemmeter die Entstehung einer echten Basedowschen Erkrankung auf eine chronische Kolitis zurückführt. Die Originalmitteilung Hemmeters ist mir zur Zeit nicht zugänglich.

Diese Fälle brauchen durchaus nicht bis zum voll ausgeprägten Bild der Basedowschen Erkrankung zu kommen, wenigstens soweit meine bisherigen Erfahrungen reichen. Fast alle bekannten Symptome der leichten Schilddrüsenvergiftung können in wechselnder Kombination vorkommen. Eines aber, auf das im allgemeinen nicht der Wert gelegt zu sein scheint, wie es das verdient, habe ich bei allen diesen Fällen in deutlicher Ausbildung gefunden, das ist die vermehrte Zuckerausscheidung nach Phlorizin-Injektion. Dieses Alkaloid macht bekanntermaßen eine Zuckerausscheidung im Urin ohne Steigerung des Blutzuckers. Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß die Nierenzelle so beeinflusst wird, daß sie entweder den vorhandenen Blutzucker filtert oder aber auch aktiv Zucker aus Material bildet, das im Blut nicht als Zucker kreist. Von der Nierenwirkung unabhängige Störungen anzunehmen, dazu lag bislang anscheinend keine Nötigung vor. Doch sind schon Bedingungen aufgedeckt worden, die auf die Größe der Glukosurie einen maßgebenden Einfluß ausüben. Caro (6) hat anscheinend zuerst gefunden, daß die Basedowsche Erkrankung die Zuckerausscheidung erheblich vermehrt und daß auch die thyreotoxischen Zustände, besonders auch die Gravidität, in gleichem Sinne von Einfluß sind. Er fand, daß besonders die prozentuale Ausscheidungskurve stärker ansteigt als bei normalen Menschen und daß Fälle mit alimentärer Glukosurie auch eine vermehrte Phlorizinglukosurie aufweisen. Cohn und Peiser (7) haben später dieses Symptom benutzt, um bei organischen Pankreaserkrankungen eine thyreotische Mitbeteiligung festzustellen, was ihnen auch in 5 Fällen gelungen ist. Ich habe den Eindruck, daß die vermehrte Phlorizinglukosurie für die Aufdeckung dieser Schädigungen sehr gute Dienste leisten kann. Die thyreotoxischen Fälle von chronischer Kolitis haben sämtlich in diesem Sinne positiv reagiert. Wenn wir dem gesunden Menschen eine halbe Stunde nach der Mittagsmahlzeit 0,01 g Phlorizin intramuskulär injizieren, so werden im Durchschnitt innerhalb der nächsten 6 Stunden maximal etwa 6 g Zucker ausgeschieden. In unseren Fällen wurde der Urin zweistündlich gesammelt und kontrolliert. Bei thyreotoxischen Zuständen vermehrte sich diese Menge auf das 2—3fache. In einem Falle, der bis jetzt die stärkste Reaktion gab, betrug die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers 23,7 g. Dieser Fall zeigte neben seiner chronischen Kolitis ausgesprochenen Fingertremor, profuse Schweiß, Anfälle von Tachykardie, Dermographismus und zweifelhafte Vergrößerung der Schilddrüse; Löwy war negativ. Einer der Kontrollfälle, bei dem es sich um eine seit langem bestehende Akromegalie mit röntgenologisch nachweisbarer erheblicher Vergrößerung des Türkensattels handelte, der auch gleichzeitig durch Veränderungen der Haut und der Haare auf einen myxödematösen Einschlag schließen ließ, ergab der Phlorizinversuch nur eine Gesamtausscheidung von 0,7 g Zucker. Der Gesunde scheidet zum mindesten etwa 2 g aus.

Hat nun fraglos diese Beobachtung auch vom rein klinisch-therapeutischen Standpunkt aus ihre Bedeutung, insofern die Behandlung weitgehende Rücksicht auf die inkretorische Erkrankung nehmen muß, so möchte ich doch noch auf zur Zeit zwar noch spekulative, aber für die Zukunft nicht unwichtige Ausblicke hinweisen. Wenn auf irgendeine Gruppe von Krankheitszuständen, so paßt auf diese sekundären endokrinen Störungen der Martiusche Begriff „erworbener Konstitutionalismus“ (8). Der Mensch erfährt in seiner Gesamtverfassung eine Umwandlung derart, daß der ganze Körper neue, und zwar schädliche, vom Gesunden abweichende Eigenschaften erhält, die sich in einer gegen die Norm verschobenen Reaktionsfähigkeit auf äußere und innere Reize ausspricht. Daß manche unserer Fälle auf der Grenze der Basedowschen Erkrankung stehen, ist nach dem Dargelegten ohne weiteres verständlich. Sie gewinnen also eine neuartige Krankheitsdisposition hinzu, die sie voraussichtlich ohne die konditionelle Darmkrankheit nicht erworben haben würden. Welche und wie erhebliche Reize noch hinzukommen müssen, um aus diesen sekundär thyreotischen Darmkranken echte Basedowkranke zu machen,

muß die Erfahrung zeigen. Nach meinen Fällen kann ich mich des Eindrucks nicht erwehren, daß der thyreotische Vergiftungszustand oft nicht als ganz leicht zu beurteilen ist und auch dem Anschein nach einen fortschreitenden Charakter aufweist.

Dieser Vorgang der sekundären Änderung der gesamten Körperverfassung auf Grund einer bestimmten inkretorischen Störung hat aber wohl noch eine Bedeutung, die über den betroffenen Menschen selber hinausgeht. Wir wissen, daß besonders der Krankheitskomplex des Basedow (vornehmlich beim männlichen Geschlecht) eine ausgesprochene direkte Ererblichkeit zeigt. Den ganzen Einfluß inkretorischer Störungen auf das Keimplasma haben wir erst in der neuesten Zeit verstehen lernen, nachdem die Untersuchungen von Gundernatsch, Adler, Abderhalden und namentlich Hart (9) die Wirkungen von Schilddrüse und Thymus auf das Wachstum und die Metamorphose von Kaltblütern gezeigt haben. Es sei davon hier nur so viel erwähnt, daß die Drüsen mit innerer Sekretion augenscheinlich die vermittelnden Organe darstellen zwischen der Konstitution oder den Individualwirkungen der Außenbedingungen und der Konstitution, dem Keimplasma. Es scheint das alte Problem der Vererbung erworbener Eigenschaften auf diesem Wege einer Lösung; und zwar in positivem Sinne, entgegengeführt zu werden. Unter diesem Gesichtswinkel gewinnen Beobachtungen sekundärer inkretorischer Störungen bei organischen Erkrankungen eine besondere Bedeutung. Die Vorstellung ist zum mindesten erwägenswert, ob nicht ein solcher inkretorischer Einschlag des Krankheitsbildes auf das Keimplasma gleichsinnig oder auch irgendwie anders schädigend einwirken kann, und daß wir gerade in Fällen der geschilderten Art eine Generation vor uns haben, deren Deszendenz hinsichtlich ihres Darmkanals konstitutionell gefährdet erscheint. Das läßt sich natürlich jetzt nicht beweisen, ist aber ein Gedankengang von prinzipieller Wichtigkeit. Die auffällige familiäre Häufung von Darmerkrankungen — ich denke nur an das Magengeschwür, für das Spiegel (10) eine Vererbung in über 60% der Fälle ermittelt hat, weiter auch an den Magenkrebs und die gar nicht selten familiär auftretenden Dyspepsien u. ä. — ist jedem Arzt geläufig. Irgendeine brauchbare Vorstellung darüber, wie etwa in eine Deszendenzreihe eine solche Organbelastung hineinkommt, haben wir nicht. Die augenscheinlich von einer Mehrzahl von Autoren geteilte Ansicht über die Entstehung einer Krankheitsanlage geht dahin, daß es sich hierbei um einen Vorgang handeln müsse, der dem von der experimentellen Vererbungslehre hier geläufigen Mutationsprozeß ähnlich ist oder ihm genau entspreche. (vgl. Naegeli [11], Dressel [12]). Doch müssen wir uns klarmachen, daß mit der Aufstellung des Begriffs der Mutation für eine Krankheitsentstehung noch nicht viel mehr gewonnen ist als eine Bezeichnung. Wir wissen zwar, daß eine Reihe von äußeren Faktoren bei gewissen Tierarten dauernd vererbte Mutationen hervorbringen kann, doch ist uns die besondere Art und Weise ihres Zustandekommens, der innere Faktor dabei, noch völlig dunkel. Haecker (13) hat einen Weg gezeigt, auf dem es vielleicht möglich ist, den inneren Faktoren näher zu kommen. Seine entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phänogenetik) setzt sich zum Ziel, die Ontogenese eines in irgendeiner Richtung abweichenden Organismus bis auf den Punkt zurückzuverfolgen, in dem sich diese Abweichung zum ersten Male bemerkbar macht. Haecker nennt diesen Zeitpunkt, in dem also irgendwelche Einflüsse eine von der Regel abweichende Entwicklung herbeizuführen beginnen, die phänokritische Phase. Ueber diesen Zeitpunkt hinaus muß die phänokritische Ursache gesucht werden, die den Anstoß zu der abweichenden Entwicklung der fertigen Außeneigenschaft abgibt. Unter dem Einfluß der Untersuchungen der oben genannten Autoren ist man versucht, der Einwirkung inkretorischer Drüsen einen wesentlichen Anteil an diesen phänokritischen Ursachen zuzusprechen. Ändern inkretorische Einflüsse in der Tat das Keimplasma im Sinne irgendeiner beim Deszendenten auftretenden Organanomalie, so müßten wir diese Einflüsse als die phänokritische Ursache des Auftretens einer Krankheitsanlage anerkennen und würden damit wesentlich den formell scharf umschriebenen, aber genetisch sehr schwer verständlichen Vorgang der Mutation aufklären.

Die Möglichkeit, daß ein solcher inkretorischer Einfluß auf das Keimplasma in der angedeuteten Weise zustandekommt, ist jedenfalls im Auge zu behalten. Selbstverständlich wird es nicht immer die Schilddrüse sein, die für die Störung verantwortlich ist, in unseren Fällen steht ihre Schädigung klinisch nur sehr greifbar im Vordergrund. Sekundäre Störungen anderer inkretorischer Drüsen sind bekanntlich oft nur vermutungsweise festzustellen, wenn wir dabei von ganz ausgeprägten Krankheitsbildern (Akromegalie, Addison) absehen. Derartigen Fragen müßte aber in Zukunft ein größeres Interesse entgegengebracht werden. Namentlich wird das katamnestische Studium dieser Fälle und die Untersuchung ihrer Deszendenten eine wichtige Aufgabe darstellen, für die die Beobachtung sekundärer inkretorischer Erkrankungen die Grundlage abgibt.

1. M. m. W. 59 1912 S. 2669. — 2. Arch. f. Verdauungskr. 20 S. 1. — 3. D. m. W. 1915 Nr. 34. — 4. Magenkrankheiten durch Kriegseinwirkungen 1919 S. 27ff. — 5. Arch. f. Verdauungskr. 25 S. 465. — 6. Mitt. Grenzgeb. 23 H. 1 S. 100. — 7. D. m. W. 1912 (Nr. 2) S. 60. — 8. Konstitution und Vererbung 1914 S. 40ff. — 9. Zschr. f. angew. Anat. u. Konstit. 6 S. 71. — 10. D. Arch. f. klin. M. 126 S. 45. — 11. Zschr. f. angew. Anat. u. Konstit. 6 S. 33. — 12. Vfrch. Arch. 224 S. 256. — 13. Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phänogenetik) 1918 S. 5ff.