

ÜBERSICHTEN.

ÜBER ENDEMISCHE STRUMA, KRETINISMUS UND IHRE PROPHYLAXE.

Von

Prof. G. HOTZ,

Vorstand der chirurg. Klinik d. Univ. Basel.

In Nr. 10 dieser Wochenschrift hat ENDERLEN über den heutigen Stand der Kropffrage, insbesondere über die operative und prophylaktische Behandlung übersichtlich berichtet. Die Schweiz hat in einigen Kantonen jodiertes Kochsalz eingeführt und diese Art der Prophylaxe gewinnt damit auch für weitere Länder mit Kropfendemie ein erhöhtes Interesse. Es dürfte sich deshalb lohnen, die leitenden Gedanken etwas genauer auszuführen.

Veranlassung zur Kropfprophylaxe geben nicht sowohl das häufige Vorkommen der Struma an sich, als vielmehr die mit dem Kropf verbundenen endemischen Degenerationsvorgänge, welchen breite Schichten der Stadt- und Landbevölkerung gleichmäßig unterworfen sind. Hauptsächlich sind es die mit kretinoiden Wachstumsstörungen aus der Jugendzeit hervorgegangenen Kümmerformen, dann die im späteren Leben, namentlich bei der geschlechtsreifen Frau hervortretenden thyreogenen Erschöpfungszustände, welche die weibliche Bevölkerung frühzeitig dahinwelken und altern lassen und den Landesbewohnern den Charakter einer wenig widerstandsfähigen oder sogar minderwertigen Rasse aufzeichnen. Rechnen wir dazu die gegenüber früheren Zeiten an Zahl allerdings stark verminderten, aber in einzelnen Tälern doch noch auffallenden Vollkretinen, so ergibt sich das mancherorts prägnante Bild der Volksdegeneration um so auffallender, als doch die Einwohner dem Klima und ihrer sozialen Lebensweise nach keineswegs zu den schlechstsituierten gezählt werden müssen. Unsere günstig gestellte Landwirtschaft ist von den Folgen der Kropfendemie ziemlich stark betroffen. Statistisch sind die Verhältnisse nicht leicht zu erfassen, weil im Laufe der Jahrzehnte die Intensität der Kropfendemie — an der Struma gemessen — unerklärbare Schwankungen erkennen läßt, welche der Kropfforschung schon öfters übel mitgespielt haben. Rekrutenuntersuchungen ergeben nur unzuverlässige Resultate. Viel sicherer wird die Endemie nach dem Vorbilde TH. KOCHERS bei der Schuljugend festgestellt.

Kropfprophylaxe ist eine alte Forderung, für welche schon vor der operativen Ära die bedeutendsten Schweizer Chirurgen eingetreten sind. In ihrer heutigen Form zeigt sie ein gesundes Maß von Optimismus und verfügt damit über eine erfreuliche Stoßkraft, welche erwarten läßt, daß das bedeutsame Experiment in großem Maßstab durchgeführt werden kann. Das Prinzip beruht auf der alten Erfahrung, daß Jod, in kleinen Dosen über lange Zeit verabreicht, die beiden Hauptformen des Kropfes, die Struma colloidosa diffusa und nodosa, zur Rückbildung bringt. Auf diesem schmalen Boden der Empirie fußt die ganze Unternehmung, denn alle wissenschaftlichen Theorien, die zur Stütze des Vorgehens angeführt werden können, erweisen sich bei genauerer Prüfung noch als so wenig konsolidiert, daß wir schlechterdings heute mehr als vor 20 Jahren noch beim ehrlichen Bekenntnis des Ignoramus bleiben müssen.

Eine sehr vorsichtige Beurteilung der Kropfprophylaxe ist aus dem weiteren Grunde angezeigt, weil alle wesentlichen Ideen der heutigen Bewegung bis zu den Details der Kochsalzjodierung schon vor 60 Jahren durchdacht und in praxi ausgeführt worden sind (ST. LAGER), mit dem bedauerlichen Resultat allerdings, daß das Risiko der schädlichen Einwirkung größer erkannt wurde als der tatsächliche Nutzen. Wenn wir heute glauben, mit besserer Aussicht wiederum den

Kampf mit Jod gegen die Kropfendemie aufnehmen zu dürfen, geschieht dies in der Erkenntnis, daß wir uns *nur sehr kleiner Joddosen* bedienen dürfen, welche allerdings viele Jahre, womöglich während der ganzen Kindheit und im fortpflanzungsfähigen Alter zur Anwendung kommen sollten. Wenn die von HUNZIKER erneut verfochtene, einleuchtende, aber noch keineswegs bewiesene Hypothese: Der Kropf entstehe in den Gebirgsländern wegen Mangel des Jodes in der Nahrung nur erst die Überzeugung bringt, daß wir die Behandlung der Struma nicht mit Medizin vornehmen, sondern als diätetische Frage beurteilen sollen, dann kann die Gefahr der wilden Selbstbehandlung besser beschworen werden; aber erst das Experiment im großen wird uns zeigen, ob es überhaupt möglich ist, eine Dosis zu finden, welche einerseits der breiten Masse den erhofften Nutzen bringt und andererseits die besonders empfindlichen Einzelwesen vor Schädigung bewahrt, denn wir müssen es vermeiden, die unter dem Begriff der Thyreotoxikose längst bekannten unerwünschten Wirkungen dafür einzutauschen.

In diesem Zusammenhang ist es angebracht, einiges anzuführen, was wir vom Einfluß der Schilddrüse auf das Körperwachstum wissen.

Die Krankheitsbilder des Myxödems, der angeborenen Athyreose, thyreopriven Kachexie und der Kretinismus werden nach KOCHER einheitlich als Folge der Hypothyreose aufgefaßt. Die Tatsache, daß Kropf und Kretinismus zusammengehören, wird durch ihre gemeinsame geographische Ausbreitung bewiesen. Der Kretin ist das Endprodukt dieser Noxe. Der Kropf ist die erste Etappe, welcher zum Kretinismus führt (MOREL 1854). KOCHER hat 1892 die Kenntnis weitergefördert: „Die Schädlichkeiten, welche den Kretinismus erzeugen, führen niemals, und wenn sie auch noch so mächtig einwirken, direkt zum Kretinismus, nicht einmal in seinen gelindesten Graden; erst dann und nur dann entsteht Kretinismus, wenn durch die kropfige Entartung der Schilddrüse, aber ganz ebensogut durch jede andere Schädlichkeit die Funktion der Schilddrüse aufgehoben oder schwer beeinträchtigt ist. Der Kretinismus ist einzig und direkt abhängig von der Aufhebung der Schilddrüsenfunktion.“

Damit hat KOCHER den Kretinismus zur Gruppe der Hypothyreosen eingeteilt und die ganze spätere Literatur behält diese anscheinend feststehende Tatsache bei, mit um so mehr Recht, als die Organtherapie mit Schilddrüsenpräparaten (WAGNER VON JAUREGG, KUTSCHERA) diesen Zustand in verblüffender Weise bessern kann und andererseits H. BIRCHER über Kretinen berichtete, welche nach der Kropfexstirpation einer tödlichen thyreopriven Kachexie erlagen. Die Beweiskette der Hypothyreose schien mit doppelter Sicherung geschlossen. 1911 freilich schreibt TH. KOCHER: „Es ist von der allergrößten Wichtigkeit, daß die Ärzte sich allmählich von dem Gedanken losmachen, daß Hypothyreose notwendigerweise das klinische Bild des Kretinismus hervorbringen müsse.“ Weitere Ausführungen folgen nicht, aber die Worte zeigen doch, daß auch dieser erfahrenste Forscher die Akten nicht für geschlossen hält.

Es wurde mehrfach vorgeschlagen, die Ursachen des endemischen Kropfes in seinen extremsten Folgen, also beim Kretinismus zu studieren. Auffallenderweise sind bis heute die Mitteilungen über die Kretinenschilddrüse sehr spärlich geblieben; manche älteren Angaben befriedigen unsere heutigen Ansprüche an die pathologisch-anatomische Diagnose nur unzureichend. WEGELIN schreibt 1916: Bei denjenigen Fällen, welche körperlich dem typischen Bild des Kretinismus entsprechen, haben wir eine schwer degenerierte Schilddrüse gefunden mit hochgradiger Atrophie der Drüsenbläschen, Epitheldegeneration, geringem Kolloidgehalt, pyknotische Kerne, Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, Mangel

an kolloidhaltigen Lymphbahnen. Kleine circumscrippte Epithelwucherungen und Adenomknotten mit anscheinend funktionstüchtigen Bläschen kommen gegenüber der hochgradigen Sklerose des übrigen Gewebes kaum in Betracht, da die Abfuhr des Sekretes erschwert oder fast unmöglich ist. Diese Darstellung von WEGELIN resümiert die älteren Untersuchungen DE COULON und GETZOWAS aus demselben Institut, dessen Material allerdings im wesentlichen ältere Kretinen umfaßt.

Bei der Untersuchung von strumösen Neugeborenen findet WEGELIN eine auffallende Hemmung der Ossification am unteren Ende des Femur und bezieht diese Erscheinung auf den Einfluß der kropfig entarteten kindlichen Schilddrüse. Die degenerative Veränderung beim Neugeborenen und Foetus ist so häufig, daß man an eine gleichmäßige Schädigung der mütterlichen und der fötalen Schilddrüse denken muß. Das kindliche Organ reagiert mit einer überstürzten Epithelwucherung, ist aber trotzdem nicht imstande, genügendes Sekret zu liefern und infolgedessen kommt es schon intrauterin zu Erscheinungen einer leichten Hypothyreose, zu welchen die Ossificationsstörungen zu rechnen sind. WEGELIN hält an der Hypothyreose fest. Mit den genannten Störungen der Ossification Neugeborener, welche HELLER unter E. BIRCHERS Leitung bei zahlreichen Epiphysen älterer Kinder verfolgte, gewinnen wir einen guten objektiven Maßstab für die Einschätzung zahlreicher Hemmungsvorgänge. Geringes Skelettwachstum unter abnormen Proportionen, tiefstehende breite Nasenwurzel, wulstige Lippen, dicke trockene oder welke faltige Haut mit spröden, dünnen Haaren, kurze Extremitäten, kurzer Hals, dazu die Defekte an Intelligenz und Charakter, welche in fließender Intensität die zahlreichen Kümmerformen der endemisch kropfigen Bevölkerung kennzeichnen.

Die Schilddrüsenbefunde bei diesen Halbkretinen sind nicht immer eindeutig als Degeneration mit Minusfunktion aufzufassen. Wir kennen Kretins mit Strumen und andere, bei denen der Palpationsbefund einen scheinbar normalen Drüsenkörper durchtasten läßt, schließlich auch solche, bei welchen keine Schilddrüse zu fühlen ist. Beim voll entwickelten Kretin hat meines Erachtens der Kropf sein abgeschlossenes Degenerationsstadium erreicht in irgendeiner der bekannten histologischen Formen: Fibrös, myxomatös, cystisch, kalkig oder in einfacher Atrophie. Anders ist das Bild bei vielen Kretinen und Halbkretinen im jugendlichen Alter, bei welchen der Kropf häufiger vorkommt als bei Erwachsenen. Bedeutungsvoll sind die Untersuchungen von E. BIRCHER 1912 über die Schilddrüse der Kretinen. Bei seinen älteren Fällen bestätigt er im wesentlichen die Befunde von WEGELIN. Bei jugendlichen Kretinen, auch bei schwersten Formen, verzeichnet er große Strumen mit leeren, kleinen Bläschen, zylindrischem Epithel, vielfach Papillenbildung mit spärlichen Bindegewebssepten, daneben myxomatös, hyalin umgewandeltes Gewebe. Auffallenderweise dominiert die Struma nodosa. Er kommt zum Schlusse, daß für den Kretin kein typischer Schilddrüsenbefund aufgestellt werden könne.

Unter meinem Basler Material verzeichne ich 14 Strumektomien bei Jugendlichen im Alter von 5–14 Jahren, bei welchen kretinische Merkmale in typischer Form vielfach verbunden mit geistiger Imbezillität beobachtet wurden. Es handelt sich um diffuse, weiche, oft sehr große (bis 300 g) und blutreiche, zum Teil um nodöse Formen. Die von Prof. HEDINGER gestellte Diagnose lautete 10 mal Struma nodosa, 4 mal Struma colloides diffusa. Nur einmal finden wir bei einem 12jährigen, körperlich sehr typischen Kretin Angaben über atrophisches Gewebe, fibröse Degeneration und Verkalkung. In allen anderen Fällen handelt es sich um kleine Kolloidbläschen mit wenig dünnflüssigem Kolloid, hohes kubisches bis zylindrisches Epithel, Papillenbildung, Lymphocytenherde, also um ein histologisches Bild, das vom Pathologen als charakteristisch für den Reizzustand, d. h. für eine gesteigerte Sekretionstätigkeit der Schilddrüse aufgefaßt wird. Einer 10jährigen Kretine, welche von meinem Vorgänger mit Enucleationsresektion behandelt war, mußte ich wegen hochgradiger Atemnot 3 Jahre später ein Rezidiv entfernen. Nach dem histologischen Bild: Struma nodosa mit kleinen Bläschen, kubisches Epithel, wenig Kolloid, hatte das

echte Rezidiv genau denselben Charakter wie der erstmalig entfernte Kropf. Die Struma dieser kretinösen Kinder, namentlich die nodöse Form, neigt stark zu Rezidiven. Ich habe deshalb 8 mal die doppelseitige Resektion ausgeführt nach Unterbindung aller 4 großen Arterien und nur beiderseits etwa daumendicke hintere Teile der Schilddrüse mit den Epithelkörperchen zurückgelassen. Auffallenderweise sind nun gerade die jüngeren dieser kropfigen Kinder nach der ausgedehnten Operation in ihrer Entwicklung stark vorwärtsgekommen. Das körperliche Wachstum hat überraschende Fortschritte gemacht. Die Eltern erzählten mir mehrmals, das Kind sei seit der Operation total verändert und könne nun dem Schulunterricht sehr leicht folgen. Diese Beobachtung, daß bei *jugendlichen* Kretinen, welchen der umfangreiche Kropf schätzungsweise um 9/10, d. h. bis auf kleine Reste entfernt worden ist, nach der Operation eine weitgehende Besserung des kretinösen Zustandes, ein Nachholen der körperlichen und geistigen Entwicklung eingetreten ist, sprechen mit großer Sicherheit dafür, daß es sich nicht um Kröpfe mit verminderter Funktion handeln kann. Auch der pathologisch-anatomische Befund spricht eindeutig für Reizformen und lebhaftes Sekretion. Die Degenerationsvorgänge, welche WEGELIN u. a. bei älteren Kretinen gefunden haben, verlieren damit keineswegs an Bedeutung; auch wir haben bei einer 12jährigen Kretine bereits ausgesprochene histologische Degenerationsvorgänge mit starker Verkalkung gefunden, aber meines Erachtens sind diese Entartungsprozesse bei älteren Kindern erst sekundär entstanden. Meine Beobachtungen, welche durch die früheren Beobachtungen E. BIRCHERS weitgehend bestätigt werden, beweisen, daß in früheren Kinderjahren der kretinische Zustand vielfach entsteht unter dem Einfluß einer großen, blutreichen, reichlich sezernierenden Struma — sowohl diffuse als knotige Form — und daß bei frühzeitiger, ausgedehnter Resektion dieser Kröpfe der kretinöse Zustand gehoben werden kann. Die bisher gültige Theorie, der Kretinismus sei eine Folge der Hypothyreose, ist meines Erachtens insofern einzuschränken, als bei jugendlichen Kindern Kretinismus entsteht unter dem direkten Einfluß der großen, stark sezernierenden Struma. Über die Ursache, welche die kindliche Schilddrüse in Reizzustand setzt, wissen wir nichts Genaues. Das Produkt der gesteigerten Tätigkeit ist geeignet, den wachsenden Körper in kretinischer Richtung degenerieren zu lassen. Wird diese Struma auf annähernd normale Größe reduziert, so kommt die kretinoide Degeneration zum Stillstand, das Kind entwickelt sich in normaler Weise weiter. Wir haben niemals nach diesen ausgedehnten Operationen Ausfallserscheinungen beobachtet (vgl. meine Bilder in Nr. 10).

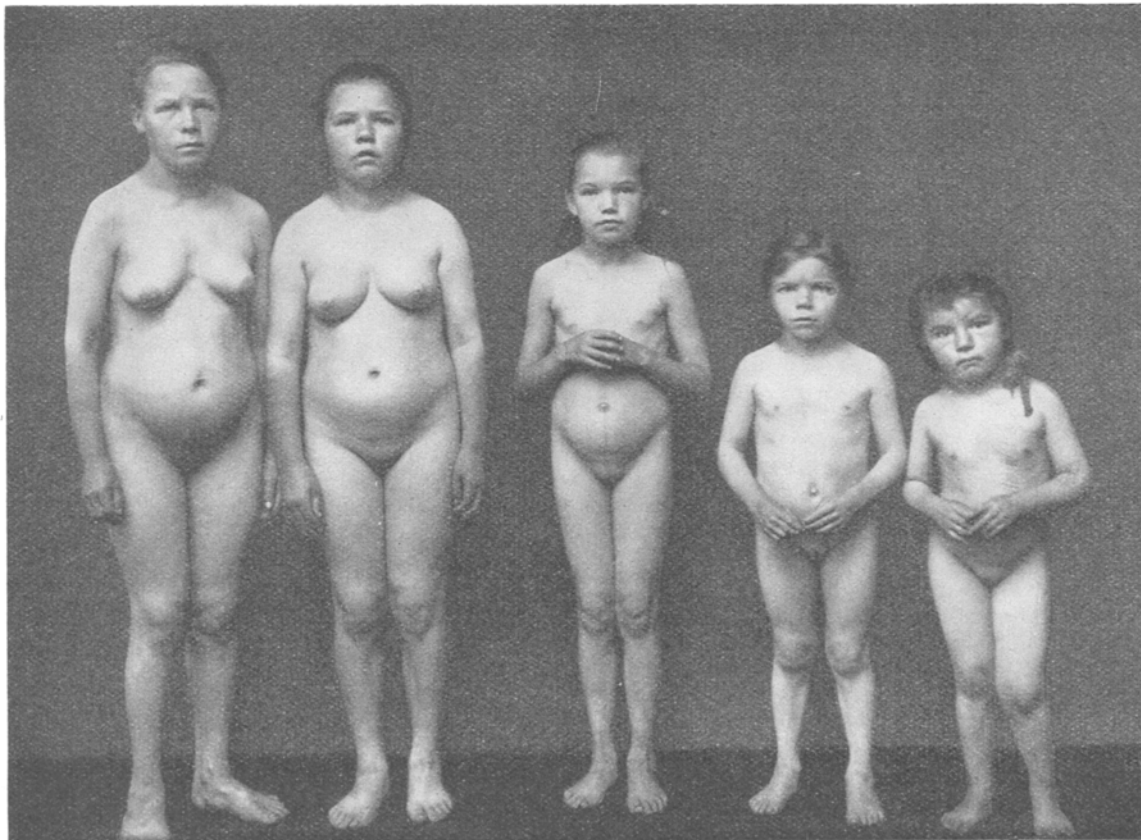
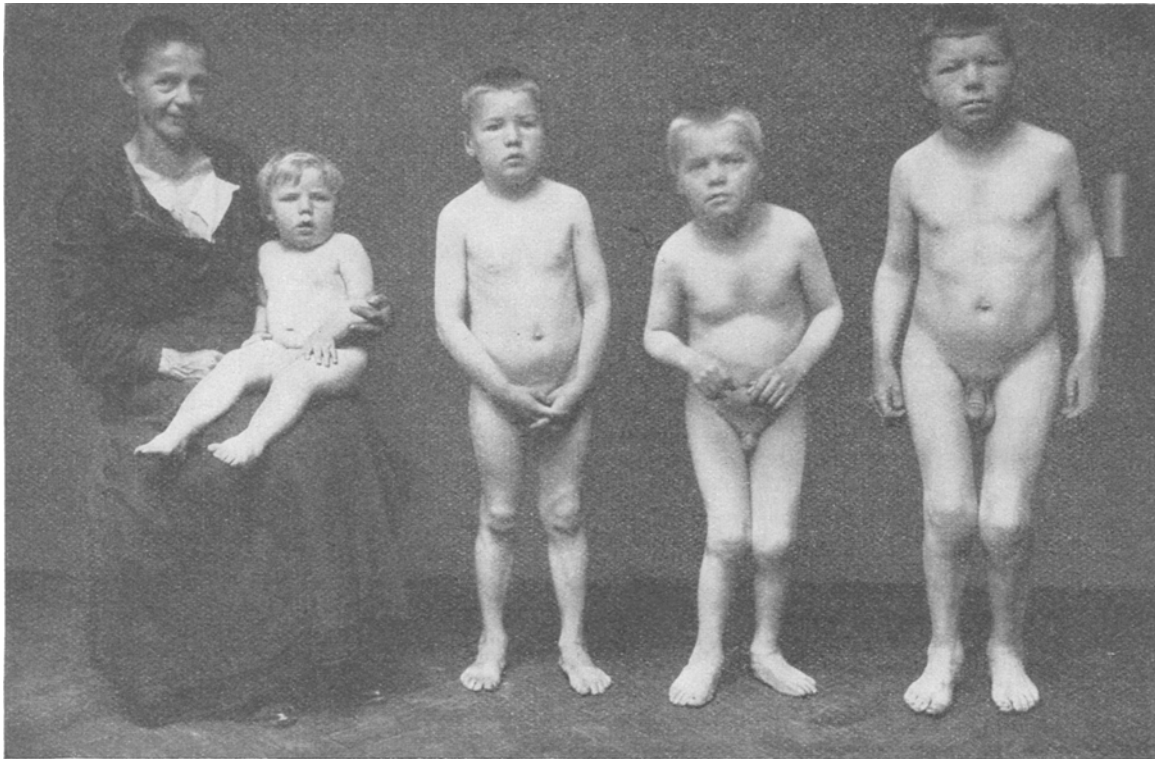
Unsere Erfahrungen nach der Kropfoperation kretinoider Kinder im Alter von 5–8 Jahren — die frühe Jugend sei nochmals ausdrücklich hervorgehoben — zeigen ganz ähnliche Resultate, wie sie mit der Organtherapie (KUTSCHERA, WAGNER VON JAUREGG) und neuerdings von KLINGER und HUNZIKER mit der „prophylaktischen“ Jodbehandlung erzielt wurden. Mit der Reduktion des Kropfes starkes Längenwachstum und auffallend rasche Entwicklung.

Mit der bisherigen einfachen Formel: Kretinismus = Hypothyreose wird meines Erachtens die Rolle der Schilddrüse in diesem Krankheitsbild nicht genügend geklärt. Wir kommen dem Verständnis näher, wenn wir das Alter bzw. die Korrelation der Struma mit anderen endokrinen Drüsen berücksichtigen. Je nach der Lebensperiode ihres Trägers kann die epidemische Struma sehr verschiedene Wirkungen auf das Wachstum und den Unterhalt des menschlichen Organismus entfalten, welche in ganz bestimmten Typen zum Ausdruck kommen. In den Pubertätsjahren der Typus Holmgren, hochaufgeschossene, schmale junge Männer mit langem Hals, zarter Haut, glänzenden, oft etwas vorstehenden Augen, erethischer Typus mit Neigung zu Tachykardie. Auffallenderweise auch hier dieselbe histologische Form: stark durchblutete, kleinbläsige, kolloidarme Struma mit hohem Epithel, Papillenbildung, Lymphocytenherden. Nodöse Strumen habe ich dabei nicht gefunden.

Eine weitere Figur ist die vorzeitig erschöpfte Frau im geschlechtsreifen Alter: abgezehrt, vorzeitig gealtert, an-

fällig für Tuberkulose und chronischen Rheumatismus. Hier zeigt die Struma die mannigfachsten Bilder. Unter den Klimakterischen begegnen wir oft den etwas fetten Frauen mit

Es ist naheliegend, daß bei diesen Typen der Einfluß der Kropfschädigung weitgehend seine Richtung erfährt durch die Sexualorgane.



Kretinenfamilie B. in R.: Mutter: große, pulsierende Struma. Vater: gestorben, ebenfalls strumös, leicht kretinös. Knaben: $2\frac{1}{2}$ j., leichte Struma, wenig zurück. 8 j., rudimentäre Schilddrüse, Vollidiot. 13 j., Thyreoidea anscheinend normal? taubstumm, Vollidiot. 16 j., Struma nodosa, Vollidiot. 18 j., nicht abgebildet, Struma nodosa, kretin. Idiot. Mädchen: 5 j., kleine Thyreoidea, geistig ordentlich, taubstumm. 10 j., Thyreoidea rudimentär, Idiot. 12 j., Struma nodosa, intelligent. 14 j., Struma nodosa, Idiot. 15 j., Struma nodosa, Halbidiot.

dickem Kropf, und wiederum etwas kretinem Gesichtsausdruck, oft mit entsprechender psychischer Einstellung. Histologisch finden sich alle Kropfformen.

Die Untersuchung hochgradig kretinös verseuchter Familien ergibt noch weitergehende Beziehungen. Regelmäßig sind Mutter oder Vater oder beide Eltern kropfig, häufig

findet man bei ihnen schon einzelne deutliche kretinöse Zeichen. Dürftige Ernährung (Kaffee und Kartoffeln), schmutzige Wohnung, Alkoholismus, Inzucht spielen als wesentliche unterstützende Faktoren auch heute noch eine große Rolle, aber daneben ist die Heredität von besonders großem Einfluß. Über viele Details dieser fürchterlichen Verheerung orientiert beigegebenes Familienbild (siehe Seite 2075).

Mehrfach fand ich gerade bei den älteren Kindern den Kretinismus stärker entwickelt als bei den jüngeren. In einer Serie von 4–6 idiotischen Vollkretinen trifft man nicht selten ein Kind, das ziemlich normal ist. Gerade bei den höchsten Formen des Kretinismus finden wir oft nur kleine Strumen, derbe glatte Knoten, wenig über kirschgroß, oft multipel, sehr oft im Jugulum kaum fühlbar oder zur Seltenheit einen kurzen, dicken Hals, an welchem schlechterdings nichts von Schilddrüse nachzuweisen ist. Einzelne kommen schon mit kretinösen Zeichen zur Welt, meistens aber entwickelt sich der Zustand in den ersten Kinderjahren zunehmend. Es gibt viel mehr Kretins von 15 als von 5 Jahren. Gerade bei den familiären Vollkretinen finden wir die kleinsten Strumen oder völligen Schilddrüsenmangel, während bei Halbkretinen die große Struma häufiger ist.

Dennoch glaube ich, daß die anatomisch und histologisch nachgewiesene Hypothyreose erst sekundär aufgetreten sei. Die Schuld am Kretinismus trägt auch bei diesen eine lebhaft sezernierende Struma. Und wenn bei einzelnen Kindern die Schilddrüse nicht nachweisbar ist, finden wir den zugehörigen Kropf doch bei der Mutter und beim Vater. HEDINGER hat uns dafür die Erklärung gegeben, daß die mütterliche Schilddrüse während der Gravidität in hohem Maße für die Entwicklung der kindlichen Schilddrüse maßgebend sei.

Bei Müttern junger Vollkretinen habe ich häufig große, stark pulsierende Strumen gefunden. Ich kann mich nun nicht der weiteren Erklärung HEDINGERS anschließen, daß die mütterliche Schilddrüse sich erschöpft habe, und daß darum der Kretin geboren werde. Ich möchte eher glauben, daß die überproduzierende Schilddrüse während der Gravidität das Kind schädigt, sowohl die Entwicklung des kindlichen Skelettes als auch seine Schilddrüse. Wir hätten damit in der Schwangerschaft der Mutter wieder eine jener durch die Sexualfunktion gerichteten Entwicklungsperioden, welche sich der Zeit des Kleinkindes, der Pubertät, der Geschlechtsreife und des Klimakteriums zur Seite stellen läßt, mit der Besonderheit, daß die schädigende Noxe von der ersten Generation auf die zweite übergeht.

Welcher Natur ist das schädigende Strumasekret? Unsere Kenntnis über die Wirkung des Schilddrüsensekretes ist nach zwei Richtungen hin bereichert worden. HERZFELD und KLINGER glauben nicht, daß das wirksame Prinzip der Schilddrüse dem Eiweißkörper Jodthyreoglobulin (OSWALD) zuzusprechen sei. Durch Alkoholfällung aus Schilddrüsenautolysaten gewannen sie ein Gemisch von Abbauprodukten, abiurete Peptide und Aminosäuren. Das Jod findet sich in der Drüse in Form von Salzverbindungen dieser Eiweißabbauprodukte. Es sei kein wesentlicher Bestandteil des Sekretes, seine Rolle bei der Funktion der Drüse bestehe vielmehr darin, daß es Bildung und Abgabe des Sekretes fördert. KENDALL an der Klinik MAYO ist es 1914 gelungen, das wirksame Prinzip der Schilddrüse im Thyroxin gewissermaßen in nuce darzustellen. Es handelt sich um eine β -Indolpropionsäure vom Molekulargewicht 585 (chem. Formel $C_{11}H_{16}O_3N_2J_2$). Die 3 JCH-Moleküle des Benzolkernes bedingen den hohen Jodanteil von 65%. Nach PLUMMER enthält der Körper etwa 14 mg dieses Thyroxins, welches den normalen Stoffwechsel reguliert. Die Athyreose wird durch 1 mg pro die ausgeglichen. Stärkere Einverleibung erzeugt die Symptome der Hyperthyreose mit entsprechender Beschleunigung des Grundstoffumsatzes. Über den Einfluß dieses Thyroxins auf Froschlaven berichtete kürzlich ROMELIS. Über das Vorkommen von Jod in Schilddrüse und Struma orientiert ferner eine Arbeit von RIETMANN, welche die alten Angaben BAUMANNs bestätigt. 100 g Schilddrüse enthalten Jod:

in Holland	8,5 mg
in der Schweiz	1,2 mg
Schweizer Strumen	0,9 mg.

Niemand wird von den Kaulquappenversuchen einen bindenden Schluß ziehen auf die Kretinenentwicklung. Wie hervorgehoben ist beim Menschen je nach der Sexualreife der Einfluß der Struma sehr verschieden, z. T. in entgegengesetzter Richtung wirksam. Die chemisch-physiologischen Untersuchungen der endemischen Struma stehen noch in ihren Anfängen. Wir wissen nicht, welche Ursache bei der Schilddrüse diese Reaktion der histologisch als Reizform anzusprechenden, lebhaft sezernierenden Struma auslöst, und damit zu kretinischen Wachstumsstörungen führt. Nur das wissen wir sicher, daß sowohl gesunde Schilddrüsensubstanz vom Tier, Jodothyryn, Jodthyreoglobulin und Thyroxin den Kropf und seine nachfolgenden Störungen beseitigen oder verhindern können. Die „prophylaktische“ Jodbehandlung zeigt, daß auch andere organische, nicht schilddrüsen-spezifische Jodpräparate und Jodkali dasselbe Ziel erreichen, vorausgesetzt, daß noch funktionierende Schilddrüse vorhanden ist, jedenfalls sicherer als Arsen Benzonaphthol u. a. m. Die praktische Durchführung der Jodprophylaxe in der Schweiz wird nach den Verhandlungen der vom Bundesrat eingesetzten Kommission in zwei Formen betrieben:

1. Jodkali wird dem Kochsalz bereits in der Saline beigegeben: Jodkali 0,5 g: Kochsalz 100 kg (nicht zu 100 g, wie fälschlich berichtet wurde, S. 1720); dieses Jodsalz wird neben dem bisher gebrauchten jodfreien zum selben Preis verkauft und nach freier Wahl im Haushalt gebraucht. Die vom Menschen genossene Tagesmenge beträgt ca. $\frac{1}{10}$ mg. Diese Prophylaxe haben die Kantone Appenzell a. Rh. und Wallis angenommen.
2. An zahlreichen anderen Orten werden in den Schulen Tabletten gegeben (Jodostarin: Hoffmann-La Roche) á 5 mg Jod pro Tablette, wöchentlich 1 Tablette.

Über die Kochsalzjodierung liegen Berichte vor von BAYARD, welche ein starkes Zurückgehen der endemischen Struma beweisen. Schädliche Einwirkungen sind nicht bekannt geworden; weitere Mitteilungen bleiben abzuwarten. Wichtig sind diejenigen des St. Galler Schularztes STEINLIN und des Zuger Arztes IMBACH über 7500 mit Tabletten behandelte Schulkinder. Nach zweijähriger Behandlung ergeben sich folgende Zahlen:

Struma vor Behandlung	65 und 32%
Struma nachher	10 und 2%.

Die Kosten belaufen sich pro Jahr und Kind auf 1 Fr. Nach Angaben von HUNZIKER bewirkt diese „Prophylaxe“, deren Teilnahme natürlich nicht erzwungen wird, ein stark gesteigertes Längenwachstum der Kinder.

Daß eine derartige Maßnahme, wenn sie einmal breiten Boden gewinnt, auch einzelne unerwünschte Nebenerscheinungen zeitigt, ist leicht verständlich. Die falsche Annahme: mehr Jod hilft rascher, hat namentlich Erwachsene verleitet zur Selbstbehandlung ihrer Struma und damit eine Vermehrung des Jodbasedow herbeigeführt. Damit war zu rechnen und es wird vielleicht nötig sein, für die gegenwärtige Übergangszeit den freihändigen Verkauf von Jodpräparaten in Apotheken zu verbieten. Aber auch unter ärztlicher Kontrolle können Kropfträger Schaden leiden, denn es gibt Strumen, welche auch auf die kleinste Jodgabe mit Basedow reagieren. Andererseits bedürfen die großen Strumen älterer Kinder oft anfangs 2–3 Tabletten pro Woche. Dies hat der Schularzt im Einzelfalle zu bestimmen. Kinder sind sehr selten empfindlich, aber für Erwachsene ist eine Dosis optima weder nach unten noch nach oben sicher zu bestimmen.

Noch fehlt uns die Erfahrung über Dauerresultate und Spätfolgen, da die ersten breit angelegten Versuche kaum über 3 Jahre zurückreichen. Der heutige Überblick zeigt jedoch, daß bei der Schuljugend durchgehend das Kropfleiden und seine Folgen auf unerwartet günstige Reste zurückgegangen

ist. Demgegenüber bedeuten die Schädigungen einzelner Erwachsender ein bedauerliches, noch nicht vermeidbares Vorkommen. Wir werden diesen gerade unsere besondere Aufmerksamkeit zuwenden, uns aber darum nicht abhalten lassen, den bisher betretenen Weg der Volksprophylaxe ohne allen Zwang konsequent weiter zu verfolgen.

Literatur: HERZFELD und KLINGER: Studien zur Funktion der Schilddrüse; Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 647. — HUNZIKER: Der Kropf; Bern. Franke 1915. — ST. LAGER: Etudes sur les causes du goitre endémique. Paris 1867. — HELLER: Bruns Beitr. Bd. 94, S. 339. 1914. — TH. KOCHER: Funktionelle Diagnostik bei Schilddrüsenentzündung. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. 3, S. 4; Kretinismus; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 34, S. 578. — WEGELIN: Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1916, S. 609. — HEDINGER: Über das Kropfproblem; Verhandl. d. Schweiz. Naturforsch.-Ges.

1920. — E. BIRCHER: Beitr. z. Kenntnis der Schilddrüse von Kretinen. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 11, S. 263. 1912. — WAGNER v. JAUREGG: Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 420. — KUTSCHERA: Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 772. — KLINGER: Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1919, S. 575 u. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1. — OSWALD: Die Schilddrüse usw. Leipzig, Veit & Co. 1916. — HUNZIKER und WYSS: Systemat. Kropftherapie. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3. — STEINLIN, IMBACH: Schweiz. Zeitschr. f. Gesundheitspf. 1922, S. 250. — RIETMANN: Vorkommen von Jod in Schilddrüse. Dissert. Zürich 1922. — BAYARD: Beiträge z. Schilddrüsenfrage. Basel, Schwabe 1919. — KENDALL: Isolation of the Jodin compound in the Thyroid. The Physiologic Action of Thyroxin. Chemical Identification of Thyroxin. Alle in Collected Papers of the Mayo Clinic. 1919. — PLUMMER: Physiol. Action of Thyroxin. Collected Pap. of the Mayo Clinic. 1921.

ORIGINALIEN.

VERGLEICHENDE LEBERFUNKTIONSPRÜFUNGEN

II. Mitteilung.

Von

Dr. ERICH HESSE und Med. prakt. ANNI HAVEMANN.

Aus dem städt. Krankenhaus (Katharinenhospital) Stuttgart.
(Direktor: Geh. San.-Rat Dr. SICK.)

Die Milchsäurebelastung der Leber.

Von allen Funktionsprüfungen der Leber haben stets diejenigen besonderes Interesse erweckt, die den Einfluß einer Zuckerbelastung auf den Kohlenhydratstoffwechsel dieses Organs zu erforschen suchen. Ihr Prinzip beruht auf folgender Überlegung.

Die Leber ist, wie bekannt, imstande, die verschiedenen Monosaccharide, die bei der Verdauung im Darmkanal entstehen, die Dextrose, Lävulose und Galaktose, zu Glykogen aufzubauen. Belastet man nun eine normal funktionierende Leber mit einer bestimmten Menge eines der erwähnten Zucker, so wandelt das Organ diese Körper in der Regel restlos in Glykogen um. Die erkrankte Leber hat aber diese Fähigkeit nicht mehr in vollem Maße. Die verabreichten Monosaccharide treten dann zum Teil in das Blut über, erhöhen den Zuckerspiegel und können, wenn das Zuckerniveau die Nierendichtigkeit übersteigt, im Harn nachweisbar werden. So hat man in der alimentären Glykosurie (COUTURIER), in der Lävuloseurie (STRAUSS) und Galaktosurie (BAUER), einen Ausdruck für eine Leberinsuffizienz gesehen. Schon MINKOWSKI¹⁾ hat die alimentäre Belastung mit Dextrose abgelehnt; aber auch die Galaktose- sowie die Lävuloseprobe geben, wie man aus der Literatur [WÖRNER²⁾] entnehmen kann, sehr wenig brauchbare Resultate. Die Ergebnisse werden nämlich unter anderem durch die Tatsache beeinflusst, daß die Zuckerdichtigkeit der Niere individuell starken Schwankungen unterworfen ist.

So hat man sich bemüht, in der Änderung des Blutzuckerspiegels nach oraler Zufuhr von Monosacchariden einen Indicator für eine Leberinsuffizienz zu finden. [HETENYI³⁾, TRAUGOTT⁴⁾, TACHAU⁵⁾, SCHWAB⁶⁾ und EISNER⁷⁾]. Wenn auch bei dieser Methode eine Reihe von Faktoren, wie fieberhafte Zustände, Thyreotoxikosen, veränderte Reaktion des vegetativen Nervensystems u. a. m. in der Lage sind, das Zuckerniveau im Blut zu beeinflussen, so kommt doch neuerdings HETENYI zu dem Resultat, daß in der Regel bei Leberkranken der Anstieg des Blutzuckers nach oraler Zufuhr von 100 g Dextrose größer ist als bei normalen Menschen, und daß ein geringer Anstieg des Blutzuckers, unter 40%, entschieden gegen eine Leberschädigung spricht.

Bei der Fortsetzung unserer vergleichenden Leberfunktionsprüfungen⁸⁾ aber war es wünschenswert, einen Einblick in den Kohlenhydratstoffwechsel der erkrankten Leber zu bekommen. Wir haben uns bemüht, eine neue Funktionsprüfung zu finden, deren Prinzip im folgenden auseinander-gesetzt werden soll.

Schon früher hat man bei bestimmten Lebererkrankungen, der Phosphorvergiftung, der akuten gelben Leberatrophie,

festgestellt, daß im Harn Milchsäure ausgeschieden wird, während der Blutzucker schwindet. Das gleiche hat MINKOWSKI⁹⁾ experimentell im Tierversuch durch Leberexstirpation hervorrufen können. Die Milchsäure steht nun nach den neuen Anschauungen in einer engen Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. Dieses Organ ist nämlich imstande, Traubenzucker in Milchsäure und umgekehrt Milchsäure in Traubenzucker zu verwandeln. So geht nach den Untersuchungen von BEHR und PARNASS¹⁰⁾ in der isolierten Schildkrötenleber d-Milchsäure in Glykogen über. An der Warmblüterleber konnten BALDES und SILBERSTEIN¹¹⁾ die Überführung von Milchsäure in Glucose erweisen. Andererseits wissen wir von EMBDEN¹²⁾ und OPPENHEIM¹³⁾, daß die Leber imstande ist, das Traubenzuckermolekül zu spalten, als dessen erstes faßbares Produkt Milchsäure nachweisbar wird. Diese wechselseitige Beziehung zwischen Milchsäure und Traubenzucker stellt also wahrscheinlich einen reversiblen Prozeß dar.

Seine Bedeutung im Haushalt des Organismus wird um so wertvoller, als damit Gelegenheit gegeben ist, daß die bei angestrengter Muskelarbeit aus Traubenzucker sich bildende Milchsäure wieder rückläufig in Traubenzucker übergeführt werden kann. So entsteht nach EMBDEN „der chemische Kreislauf der Kohlenhydrate“.

Nun kann man wohl annehmen, daß bei Parenchymschädigungen der Leber irgendwelcher Art dieser Mechanismus mehr oder weniger gestört ist, wie das Beispiel der Phosphorleber zeigt. Die Leber wird dann einer starken Belastung mit Milchsäure nicht gewachsen sein, die Organschädigung muß offenbar werden. Ihren Nachweis kann man auf zweierlei Weise erbringen, indem man entweder den Milchsäurespiegel oder das Zuckerniveau im Blut nach Verabreichung von Natrium lacticum prüft und gleichzeitig den Harn auf Zucker- und Milchsäureausscheidung kontrolliert.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß schon früher SCHWARZ¹⁴⁾ Milchsäure in Form des Natriumsalzes zu einer Funktionsprüfung gegeben hat zu einer Zeit, wo diese neuen Anschauungen noch nicht bekannt waren. SCHWARZ baute seine Methode auf folgender Vorstellung auf. „Reicht man einem gesunden Menschen Milchsäure per os, so wird nicht lange darauf der Harn alkalisch. Die Säure wird also verbrannt und erscheint als basisches Alkalicarbonat im Harn. Sollte nun die Lebercirrhose in dieser Hinsicht den Stoffwechsel schädigen, so müßte Milchsäure als solche im Harn sich nachweisen lassen.“ SCHWARZ konnte bei Cirrhosis hepatis keine Milchsäure im Harn nachweisen und nahm an, daß in dieser Hinsicht bei der Cirrhose keine Stoffwechselschädigung vorliegt.

Wir haben uns bei unseren Untersuchungen zunächst auf die Verfolgung des Blutzuckerniveaus sowie auf die Harnkontrolle beschränkt.

Methodik. Am nüchternen Patienten wird frühmorgens der Blutzucker bestimmt. Nachdem er dann 15 g Natriumlactat in 60 ccm Wasser gelöst innerhalb $\frac{1}{4}$ Stunde zu sich genommen hat,