

Aus der Chirurgischen Poliklinik des Krankenhauses der Jüdischen Gemeinde in Berlin. (Leiter: Prof. Dr. F. Karewski.)

## Ueber thyreotoxische Symptome nach Jodmedikation.

Von Dr. Georg Wolfsohn, Chirurg in Berlin.

Bei der großen Verbreitung, welche das Jod in unserem therapeutischen Schatze findet, ist es erklärlich, daß die Wirkungen und Nebenwirkungen dieses Medikaments eingehend studiert worden sind. So kennt man seit langer Zeit die Reizerscheinungen, die unter dem Namen Jodismus zusammengefaßt werden und durch die Ausscheidung übermäßiger Joddosen auf der Haut und den Schleimhäuten gekennzeichnet sind. Wesentlich anderer Natur ist ein Symptomenkomplex, welcher nach Darreichung minimaler Jodmengen bei wenigen, dazu disponierten Menschen eintritt und sich in mehr oder minder heftigen nervösen und vasomotorischen Störungen äußert. Die Hauptsymptome dieses Zustandes sind: übermäßige vasomotorische Erregbarkeit, motorische Unruhe; Schlaflosigkeit, Schweißausbrüche, „Nervenanfälle“; Abmagerung; Tachykardie und Herzklopfen; Durchfälle und Erbrechen. Seitdem man weiß, welche ungeheure Rolle für den Jodhaushalt im Organismus die Schilddrüse spielt, hat man besonders bei Kranken mit vergrößerter Schilddrüse auf diesen Symptomenkomplex geachtet und in der Tat auch einen Zusammenhang gefunden. Besonders sind es die epochemachenden Arbeiten von Theodor Kocher, welche auf diese interessanten Beziehungen hingewiesen haben. Kocher hat nämlich nachdrücklich betont, daß eine Anzahl von Strumakranken nach Darreichung minimaler Jodmengen mit den soeben erwähnten schweren toxischen Erscheinungen reagieren, die mit der Basedowkrankheit sehr nahe verwandt sind, so zwar, daß es klinisch kaum möglich ist, diesen Zustand von einem echten Morbus Basedowii zu trennen. Diese Erkenntnis, die von einzelnen Autoren wie Krehl, Krecke, Oppenheim, Kraus u. a. schon gelegentlich in der Literatur erwähnt worden ist, hat in der jüngsten Zeit, seit Kochers Vortrag auf dem diesjährigen Chirurgenkongreß, eine intensive Auffrischung erhalten.

Während nun die Publikationen über diesen sog. Jodbasedow, d. i. das Auftreten thyreotoxischer oder Basedowähnlicher Erscheinungen nach Darreichung geringer Jodmengen, bei Kranken mit Struma nicht gar so selten sind, ist das gleiche Vorkommen bei gesunden Menschen, welche zufällig Jod erhalten haben, relativ selten beobachtet worden. Short beschreibt z. B. nach Applikation von Jodoform das Auftreten von Struma, Tremor und Tachykardie. B. F. Davis äußert die Meinung, daß die Strumen, die man im Beginn einer sekundären Lues gelegentlich beobachtet, möglicherweise auf die Darreichung von Jodkali zurückzuführen sind. Krecke, Pineles, Römheld u. a. warnen eindringlich vor einer kritiklosen Jodbehandlung ohne ärztliche Aufsicht auch bei Menschen ohne nachweislich vergrößerte Schilddrüse, aus Furcht vor thyreotoxischen Erscheinungen.

Ich hatte jüngst Gelegenheit, einen derartigen Fall zu beobachten, und möchte ihn kurz hier wiedergeben:

Es handelt sich um eine 42jährige Patientin, Auguste H., welche die Hilfe der Chirurgischen Poliklinik wegen rechtseitiger Unterschenkelgeschwüre aufsuchte. Die Patientin, die erblich nicht belastet war und auch sonst keine auffallenden krankhaften Veränderungen darbot, hatte am rechten Unterschenkel Varizen und drei bis talergroße Geschwüre mit ziemlich scharfen Rändern und etwas schmierigem, granulierendem Grunde. Es wurde zunächst die bei uns übliche Fußentwicklung nach Bestreuen der Wunden mit Peruformestonpulver vorgenommen. Da nach einigen Wochen die Ulcera keine Neigung zur Heilung zeigten, wurde, in der Annahme, es könne sich vielleicht um Lues handeln, Sol. Kal. jodat. 20,0; 200,0, dreimal täglich ein Teelöffel, verordnet. Tags darauf erschien die Patientin mit der Angabe, sie habe einen dicken Hals und fühle sich im allgemeinen unbehaglich. Die objektive Untersuchung zeigte nun eine sehr deutliche, ziemlich weiche Vergrößerung beider Schilddrüsenlappen, weder schmerzhaft noch druckempfindlich; weiterhin einen deutlichen Tremor der Augenlider, der Zunge und der Finger; eine Pulsbeschleunigung von 128 in der Minute bei starkem Herzklopfen und sehr erregter Herzaktion; schließlich eine geringe Verbreiterung des Herzens nach links. Kein Fieber.

Es wurde die Jodkalibehandlung sofort ausgesetzt mit dem Erfolge, daß sämtliche Erscheinungen im Laufe einer Woche schwanden. Eine interkurrente Influenza hinderte die Patientin daran, sich weiter ambulant behandeln zu lassen. Sie erschien erst nach drei Monaten wieder. Die Ulcera cruris waren noch ziemlich unverändert. Es wurde nun die lokale Behandlung gewechselt und der rechte Unterschenkel mit Vioformpulver verbunden. Eine halbe Stunde nach Anlegung des Verbandes verspürte Patientin ein starkes Brennen und Jucken auf der Haut des Unterschenkels. Abends bemerkte sie, daß der Hals wieder dick wurde und daß die Haut fast des ganzen Körpers sich rötete. Als sie am nächsten Tage die Poliklinik aufsuchte, fanden wir wiederum eine ungemein deutliche, schmerzlose Schwellung beider Schilddrüsenlappen bei normaler Temperatur, einen deutlichen Tremor der Hände und ein ausgebreitetes, stark juckendes Erythem am ganzen Körper.

Es wurde das Auftreten dieser Erscheinungen mit dem Vioform, welches bekanntlich ebenfalls Jod enthält (Jodchloroxychinolin), in Zusammenhang gebracht und statt dessen ein Verband mit essigsaurer Tonerde angelegt.

Trotz mehrfacher Aufforderung hat die Patientin sich seitdem der Behandlung leider entzogen.

In dem mitgeteilten Falle handelt es sich zweifellos um einen Organismus, der auf die geringste, sei es innerliche, sei es äußerliche Einverleibung von Jod mit schweren thyreotoxischen Symptomen reagiert, ohne daß im Intervall eine Schwellung der Schilddrüse klinisch nachweisbar ist. In biologischem Sinne muß dieser Zustand als eine echte Ueberempfindlichkeit (Anaphylaxie) bezeichnet werden. Es ist das Verdienst von C. Bruck, diesen biologischen Zusammenhang bei einer Anzahl von Arzneixanthenen strikte bewiesen zu haben, indem es ihm gelang, in derartigen Fällen (Jodoform, Tuberkulin, Antipyrin) die Ueberempfindlichkeit auf Meerschweinchen passiv zu übertragen. Klausner hat diese Experimente bestätigt und sie auch auf Ueberempfindlichkeit gegen Jodkali ausgedehnt.

Ein positiver Ausfall des Experiments war in unserem Falle wohl zu erwarten. Deuten doch die Eigenart der Symptome sowie die Schnelligkeit ihres Eintretens (Beginn bereits eine halbe Stunde nach der Jodapplikation!) mit Sicherheit auf eine Ueberempfindlichkeit des Organismus gegen Jod hin. Leider hat die Patientin ihre Einwilligung zu einer Blutentnahme nicht gegeben und sich auch, wie erwähnt, einer weiteren Beobachtung entzogen.

Eine Analogie der geschilderten Symptome mit dem sog. Jodbasedow ist nicht zu verkennen, und ich glaube, man geht nicht fehl, wenn man, trotz vorherigen Fehlens einer Struma, den Fall in diese Kategorie einreicht. Es lag nun der Gedanke nahe, auch beim typischen Jodbasedow eine derartige Jod- resp. Jodeiweißanaphylaxie zu suchen und die Ueberempfindlichkeit gegen Jod, welche Th. Kocher u. a. mehrfach betont haben, auf experimentellem Wege nachzuweisen. Ich habe vor kurzem eine Notiz bekanntgegeben, aus welcher die Möglichkeit dieses Nachweises hervorgeht. Zur weiteren Stützung dieser Tatsache sei mir die Mitteilung eines typischen Falles gestattet, den ich jüngst in der Privatpraxis zu beobachten Gelegenheit hatte.

Ein 37jähriges Fräulein, welches von Kindheit an nervös und kropfleidend war, erhielt vor fünf Jahren von einem Arzte zur Behandlung der Struma Jod und Schilddrüsen-tabletten. Die damalige Dosis ist leider nicht zu ermitteln. Jedenfalls gibt die Patientin aber an, daß

sich seit dieser Zeit ihr Zustand plötzlich wesentlich verschlechterte. Sie bekam Herzklopfen und Herzbeklemmungen, häufige Anfälle von Zittern und Bewußtlosigkeit, Schweißausbrüche, Heißhunger, Durchfälle und Erbrechen. Auch gibt sie an, seit dieser Zeit erheblich an Gewicht abgenommen zu haben.

Die objektive Untersuchung zeigt eine äußerst magere, blasse Patientin mit ängstlichem, nervösem Gesichtsausdruck. Starker, feinschlägiger Tremor der Finger und der Augenlider. Das Herz ist nach rechts und links deutlich verbreitert; über allen Ostien sind laute systolische Geräusche wahrnehmbar. Der Puls ist rhythmisch, jedoch von ungleicher Stärke; die Zahl der Pulsschläge übersteigt 130 in der Minute. Lungen bis auf diffuse Bronchitis intakt. Die Schilddrüse ist über faustgroß, so zwar, daß beide Lappen gleichmäßig vergrößert sind. Die Struma ist im ganzen weich, deutlich pulsierend und reicht zum Teil hinter dem Sternum in das vordere Mediastinum hinein. Beim Atmen besteht deutlicher Stridor. Augen: Erheblicher doppelseitiger Exophthalmus. Graefe positiv, Moebius positiv, Stellwag positiv. Abdomen: Weich, ohne Besonderheiten, bis auf deutliche doppelseitige Ovarie. Häufige Schweißausbrüche; flüchtige Erytheme auf dem ganzen Körper, häufiger Heißhunger, bisweilen Diarrhoe und Erbrechen. Während der Untersuchung Anfall von Bewußtlosigkeit mit epileptoiden Konvulsionen. Patientin ist nicht imstande, allein über die Straße zu gehen.

Aus der soeben mitgeteilten Krankengeschichte eines echten Jodbasedow geht hervor, welche gefährlichen und irreparablen Erscheinungen die Joddarreichung bei Strumakranken unter Umständen nach sich zieht. Auch nach Aussetzen des Jods war es nicht möglich, die Patientin zu bessern, sodaß der augenblickliche Allgemeinzustand die einzig mögliche Rettung, nämlich die Strumektomie, kontraindiziert. Dieser Fall schien mir nun besonders geeignet zum Nachweis einer biologischen Ueberempfindlichkeit gegen Jod. Ich bin dabei in ähnlicher Weise vorgegangen, wie es Bruck für seine Experimente bezüglich der Jodoformexantheme vorschreibt.

Ich habe einem Meerschweinchen 5 ccm Serum der Patientin subkutan injiziert, einem zweiten Meerschweinchen 5 ccm Serum eines gesunden Menschen und ein drittes Meerschweinchen als unvorbehandeltes Kontrolltier reserviert. Nach 24 Stunden erhielten alle drei Tiere die gleiche Menge Jodoform in Gestalt von 10 %igem Jodoformöl subkutan injiziert, und zwar, nach Brucks Vorschrift, 0,33 g Jod pro kg Körpergewicht.

Während Meerschweinchen 2 und 3 keinerlei auffallende Symptome darboten und gesund blieben, zeigte Meerschweinchen 1 ein eigentümliches Verhalten: Nach zwei Minuten lag es mit platten Hinterpfoten am Boden und war nicht imstande, sich von der Stelle zu bewegen. Bald traten tonisch-klonische Zuckungen im Gesicht und an den vorderen Extremitäten ein. Nach zehn Minuten lag das Tier bewegungslos und platt auf dem Boden, atmete außerordentlich mühsam und schnell. Dieser Zustand hielt sich etwa eine Stunde, die Temperaturmessung ergab um diese Zeit 36,1°. Nach Verlauf einer weiteren Stunde legte sich das Tier, das sich noch immer auf derselben Stelle befand und auf Nadelstiche mit keiner Bewegung reagierte, auf die Seite und starb. Die Sektion hat an den inneren Organen keine nachweisbare Veränderung ergeben.

Es ist zweifellos, daß das mitgeteilte Experiment auf eine Uebertragung der Ueberempfindlichkeit gegen Jod zurückzuführen ist. Damit ist der Nachweis erbracht, daß in dem oben erwähnten Fall von Jodbasedow im Organismus resp. im Blutserum gewisse Stoffe vorhanden sind, welche mit Jod-Eiweiß in spezifischer Weise reagieren, sodaß das Bild der biologischen Anaphylaxie zustande kommt.

Auf die Gefahren der Jodmedikationen ist gerade in den letzten Monaten (Krehl, Römheld u. a.) besonders nachdrücklich aufmerksam gemacht worden. Auf Grund der mitgeteilten Fälle kann ich mich der Ansicht dieser Autoren nur anschließen und die Behauptung aufstellen, daß nicht nur bei Strumakranken, sondern auch bei Menschen ohne fühlbare Schilddrüse die Darreichung von Jod keineswegs ohne strenge ärztliche Ueberwachung stattfinden soll. Die Jodwirkung ist eben, wie auch aus meinen Fällen hervorgeht, unberechenbar, indem durch minimale Mengen gelegentlich die allerschwersten thyreotoxischen Erscheinungen hervorgerufen werden können. Daß es sich hierbei um eine echte Ueberempfindlichkeit im biologischen Sinne handelt, glaube ich durch die zuletzt mitgeteilte Krankengeschichte bewiesen zu haben. Diesbezügliche Experimente über eine größere Serie von Basedowfällen sollen demnächst folgen.

Literatur: C. Bruck, Berliner klinische Wochenschrift 1910, No. 12. — Klausner, Münchener medizinische Wochenschrift 1910, No. 27 und 38. — Krecke, Münchener medizinische Wochenschrift 1909, S. 15. — Krehl, Münchener medizinische Wochenschrift 1910, No. 47. — Davis, ref. Zentralblatt für innere Medizin 1910, S. 522.

— Römheld, Medizinische Klinik 1910, No. 49. — Pineles, Wiener klinische Wochenschrift 1910, No. 10. — Short, ref. Zentralblatt für Chirurgie 1910, S. 1071. — Wolfsohn, Zentralblatt für Chirurgie 1910, No. 31.