

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Graz. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *E. Knauer*.)

Zur Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft.

Von

Dr. **Hermann Knaus**,

Assistent der Klinik.

Mit 2 Kurven.

Das gegenüber andern Gegenden so abnorm häufige Auftreten von Strumen in unseren Alpenländern hat schon seit langem meine besondere Aufmerksamkeit erregt, zumal von dieser Erkrankung vor allem die Frauen betroffen werden. Der Umstand, daß im flachen Norden Deutschlands die Strumen mit klinischen Anzeichen verminderter Funktion selten, dafür aber relativ häufig der Morbus Basedow zur Beobachtung gelangt, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei uns, wo in der weiblichen Bevölkerung eine auffallende Kropfbereitschaft der Schilddrüse, d. i. eine ausgesprochene Neigung zum Hypothyreoidismus besteht und diese Schilddrüsenvergrößerung in einem hohen Prozentsatz der Fälle in der Schwangerschaft oder im Anschluß an eine solche ihren Anfang nimmt, ließ mir die *Seitz-Engelhorn*sche Beurteilung der Schwangerschaftsschilddrüse in ihrer Richtigkeit zweifelhaft erscheinen. Ich habe bereits in einer gleichnamigen Arbeit darauf hingewiesen, daß die als physiologisch anerkannte Schilddrüsenhypertrophie in der Gravidität nicht der Ausdruck gesteigerter Tätigkeit sein könne, sondern einer durch die Schwangerschaft bedingten Hypofunktion der Thyreoidea entspricht, für welche Auffassung mir typische Schwangerschaftsveränderungen der Schilddrüse selbst, wie auch solche des mütterlichen Gesamtorganismus beweisend waren. Dem seinerzeit herangezogenen Tatsachenmaterial, welches einheitlich für eine Funktionseinschränkung der Schilddrüse in der Gestationsperiode spricht, mögen nun weitere biologische Dokumente angereiht werden, welche diese geänderte Deutung der Schwangerschaftsschilddrüse zu stützen imstande sind.

Seitdem wir durch die vorbildlichen Untersuchungen *Eppingers* über das menschliche Ödem die dominierende Stellung der Schilddrüse gegenüber dem Schwellungszustand des subcutanen Gewebes kennen gelernt haben, ist es möglich geworden, aus dem Grade der Ansammlung von Gewebsflüssigkeit in der Haut bei sonst normalen Organbefunden

auf die Funktion der Thyreoidea einen Rückschluß zu ziehen. Unter dem Einflusse dieser Erkenntnis, daß die Bildung von Ödemen unter den oben erwähnten Voraussetzungen, d. h. die Resorptionsvorgänge in der Haut in elektiver Weise von der Schilddrüse beherrscht werden, haben nun *Eppinger* selbst und nach ihm zahlreiche andere Autoren nachzuweisen vermocht, daß die Resorptionsgeschwindigkeit eines künstlich gesetzten Flüssigkeitsdepots im Subcutangewebe mit der Schilddrüsenfunktion parallel gehe und auf diese Weise die Möglichkeit bestehe, den Funktionszustand der Thyreoidea klinisch zu ermitteln. Diese wissenschaftliche Entdeckung hat nun weiterhin dazu geführt, die von *Eppinger* und *Hess* inaugurierte Vagotonielehre zum Großteil in ihrem Wesen damit zu erklären, daß nicht der jeweilige Erregungszustand des sympathischen bzw. parasymphatischen Nervensystems maßgebend sein könne für die Art der Reaktion auf das subcutan in den Organismus eingebrachte Adrenalin oder Pilocarpin, sondern daß das Resorptionstempo, mit welchem die genannten Pharmaka aus dem Unterhautzellgewebe in den Säftekreislauf geschafft werden, für den Ausfall der örtlichen wie der Allgemeinerscheinungen bestimmend wäre. Um diese Aufklärung hat sich in erster Linie *Csépai* verdient gemacht, indem er mit der Einführung der intravenösen Adrenalinjektion am Menschen entscheidende Vergleichswerte gegenüber der subcutanen Methodik zu erbringen vermochte, welches Verdienst auf dem Kongreß für innere Medizin 1922 volle Würdigung und Anerkennung fand.

Es war mir nun darum zu tun, unter Anwendung dieser Erfahrungstatsachen einen neuen Weg in der Erschließung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft zu gehen, der in vergleichenden Untersuchungen über die cutanen Resorptionsverhältnisse an ein und demselben Individuum in und nach der Gravidität bestehen sollte. Hierzu schien mir die Prüfung der wahren und scheinbaren Adrenalinempfindlichkeit ante und post partum die geeignetste Methode zu sein, da dieselbe anerkannt exakte Resultate liefert. Unter wahrer Adrenalinempfindlichkeit versteht man nach *Csépai* jenen Grad von Blutdrucksteigerung, welcher nach intravenöser Injektion einer bestimmten Menge (0,01 — 0,02 mg) Adrenalins meßbar in Erscheinung tritt, ein Phänomen, das bei stets gleichmäßiger Ausführung der Injektion unmittelbar nach derselben auflebt und bereits nach 2—3 Min. sein Ende findet. Die scheinbare Adrenalinempfindlichkeit dagegen ist jenes Maß von Blutdruckerhöhung, welches nach subcutaner Applikation von 0,8 — 1 mg Adrenalin auftritt und erfahrungsgemäß unter normalen Verhältnissen in einer von *Dresel* angegebenen allmählich ansteigenden und ebenso absteigenden Blutdruckkurve von 20—30 Minuten Dauer seinen Ausdruck findet. Während man also durch das direkte Einbringen der Substanz in die Blutbahn die wirkliche Empfindlichkeit des Organismus

gegenüber dem sympathikotropen Adrenalin feststellen kann, ist man nach Ermittlung dieser Reaktionsfähigkeit des Körpers mittels der subcutanen Methodik in der Lage, die Resorptionsvorgänge in der Haut unter Beobachtung des Verlaufes der Blutdrucksteigerung zu studieren. Um mir die Angaben über die näheren Details in der Ausarbeitung dieser Untersuchungsmethode hier ersparen zu können, verweise ich auf die in der gynäkologischen Literatur bereits erschienenen Arbeiten von *Louros*, *Peyser* und *Knaus*.

Ich untersuchte wahllos 35 bis auf Schilddrüsenveränderungen gesunde erst- und mehrgeschwängerte Frauen, die alle in der zweiten Hälfte, zum Großteil in den letzten Wochen der Schwangerschaft standen. Es wurde nach der stets typisch und gleichartig ausgeführten intravenösen Injektion von 0,02 mg Adrenalin in Form von 2 ccm Flüssigkeit in die Venae cubiti des linken Armes unter Festhaltung der von *Csépai* vorgeschlagenen Blutdruckmessung mit dem Recklinghausenschen Blutdruckmeßapparat die wahre Adrenalinempfindlichkeit der Schwangeren bestimmt. Unmittelbar nach Ablauf dieser Reaktion schloß ich die subcutane Injektion von 0,8–1 mg Adrenalin an, die immer am linken Oberarm der Frau gegeben wurde, um gleichzeitig zwei Reaktionsvorgänge zu beobachten, die beide sich gegenseitig bestätigend Aufschluß über die Zirkulationsverhältnisse in den Gewebsräumen der Subcutis gaben. Einmal gestattete die Bestimmung der Blutdruckkurve nach *Desel* ein Urteil, wieviel von dem subcutan verabfolgten Adrenalin resorbiert wurde und in den großen Kreislauf gelangte, wo sich ja die jeweils kreisende Menge Adrenalin in der Höhe des gleichzeitig bestehenden Blutdruckes zu erkennen gibt. Außerdem war es möglich, durch genaue Kontrolle der lokalen Reaktion, die in Form eines entweder kaum erkennbaren oder mehr oder weniger ausgeprägten, großen anämischen Hofes an der Injektionsstelle auftritt, den Schwellungszustand des Unterhautzellgewebes zu beurteilen, da z. B. bei pathologischer Ruhe der Gewebsflüssigkeit, bei Darniederliegen der resorptiven Kraft des Gewebes das Adrenalin am Ort der Applikation abnorm lange liegenbleibt, um sodann seinen örtlich begrenzten kontrahierenden Einfluß auf die Capillaren zur Geltung zu bringen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen von schwangeren Frauen habe ich bereits in der oben angegebenen Arbeit berichtet. Ich habe seither das Untersuchungsmaterial um weitere 7 Beobachtungen an Graviden bereichert und bin nun nach Abschluß meiner Untersuchungen in der Lage, die seinerzeit aufgestellten Behauptungen vollinhaltlich aufrechtzuerhalten. Alle 35 Frauen sprachen auf die intravenöse Adrenalininjektion mit nur geringen Schwankungen in der Höhe der Blutdrucksteigerung in ausnahmslos typischer Weise an, so daß mit Recht von einer normalen wahren Adrenalinempfindlichkeit in der Schwangerschaft

die Rede sein kann. Im Gegensatze hierzu konnte ich nach subcutaner Einverleibung der Substanz bei nur 7 Frauen einen normalen Verlauf der Blutdruckänderung finden, bei 19 kam es zu einer deutlich verzögerten und verminderten Allgemeinreaktion und 9 dieser Schwangeren zeigten sogar eine anfängliche bzw. während der ganzen Beobachtungszeit anhaltende Blutdrucksenkung. In Übereinstimmung mit *Louros* und *Peyser* konnte auch ich niemals die sogenannte sympathikotonische Form der Blutdrucksteigerung sehen. Die örtliche Reaktion stand bei allen Fällen den Allgemeinerscheinungen kontrastreich gegenüber, überall dort, wo es an der Einstichstelle zur Entwicklung eines umfangreichen, wachsfarbenen anämischen Hofes kam, der meist Gänsehautbildung erkennen ließ, mangelte der Einfluß auf den Blutdruck oder es entstand eine unverkennbare Hypotonie. Nahezu sämtliche Frauen und insbesondere jene, welche in hervorstechender Weise diesen abnormen Reaktionsverlauf aufwiesen, waren durch mehr oder weniger ausgedehnte Schilddrüsenveränderungen ausgezeichnet. Im analogen Verhältnis bestanden bei diesen Schwangeren Ödeme an den Unterschenkeln, die nach Angabe der betreffenden Frauen erst mit Eintritt der Schwangerschaft die Beine befallen und allmählich gegen das Ende der Gravidität an Ausbildung zugenommen hatten.

Es war nun jedenfalls sehr interessant, die gleichen Untersuchungen und Beobachtungen an denselben Frauen zu einem möglichst fernen Zeitpunkt post partum anzustellen, um den Organismus in seinem Normalzustande anzutreffen und um auf diese Weise Vergleichswerte gegenüber den intra graviditatem erworbenen Untersuchungsergebnissen zu schaffen. Leider war es mir nur möglich, den in der Schwangerschaft an 35 Frauen ausgeführten Versuch an 20 Entbundenen wiederholen zu können, da die übrigen 15 Wöchnerinnen meist plötzlich oder von mir übersehen die Klinik verließen, ehe ich die in der Gravidität an ihnen begonnene Untersuchung durch den zweiten Versuch zum Abschluß gebracht hatte. Das Ergebnis dieser zweiten Versuchsreihe läßt zweifellos ein eindeutiges Urteil zu, daß nämlich die Resorptionsbedingungen im Unterhautzellgewebe während der Schwangerschaft im allgemeinen verschlechtert sind. Dies geht aus folgenden Tatsachen hervor. Die Prüfung der wahren Adrenalinempfindlichkeit ergab ausnahmslos bei allen 20 Frauen eine der intra graviditatem in ihrer Form vollkommen entsprechende Blutdruckkurve, so daß ich in der Beurteilung dieser Erscheinung denselben Standpunkt wie *Peyser* einnehme. Damit scheint wohl die Annahme, daß die Schwangerschaft eine Desequilibrierung des vegetativen Nervensystems zugunsten einer vermehrten Erregbarkeit des parasympathischen Systems hervorruft, wie die Lehre von der Vagotonie selbst ungenügend fundiert zu sein. Dagegen ließ sich nur an 2 Frauen, die innerhalb der Schwangerschaft auf das subcutan

gegebene Adrenalin in normaler Weise reagierten, auch post partum eine analoge Blutdrucksteigerung von 30 cm feststellen. Bei allen übrigen 18 Frauen aber war eine typische Änderung in der Reaktionsfähigkeit auf das unter die Haut applizierte Pharmakon eingetreten. 5 davon, die in der Gravidität einen inversen Reaktionsverlauf zeigten, d. h. mit einer Blutdrucksenkung bis zu 20 cm auf das subcutan injizierte Tonikum antworteten, reagierten nun entsprechend einer normalen Kurvenform. Die restlichen 15 Frauen ließen eine um so deutlichere Rückkehr zur Norm erkennen, je ferner der Tag der zweiten Untersuchung dem Geburtstermin war. Nachdem an der Klinik die Möglichkeit besteht, Wöchnerinnen bzw. stillende Mütter in einem eigens hierfür eingerichteten Mutterheim mehrere Monate post partum in der Anstalt zu behalten, war ich imstande, die 2. Versuche oft wochenlang hinauszuschieben, so daß ich die zeitlichen Grenzen derselben mit dem 7. bzw. 93. Wochenbettstage bekanntgeben kann.

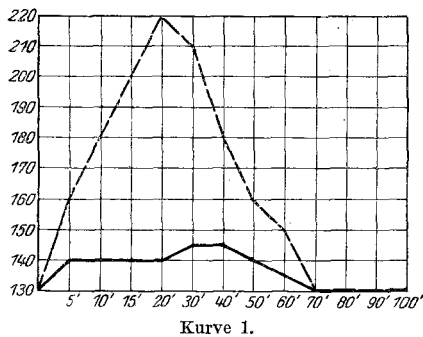
In völlig gleichsinniger Weise verliefen die lokalen Hautreaktionen. Dieselben waren gegenüber jenen in der Gravidität ohne Ausnahme deutlich schwächer geworden, vielfach kaum erkennbar, ja sogar ganz fehlend, welcher Erscheinung eine beschleunigte Resorption des Adrenalins aus der Haut zugrunde gelegt werden muß. In allen Fällen, wo diese Umkehr im Reaktionsverlauf mit besonderer Deutlichkeit wahrgenommen wurde, war es zum Schwinden der intra graviditatem bestandenen Ödeme an den Unterschenkeln gekommen, ein Vorgang, der mindestens zum Großteil mit dem Eintritt eines normalen Schwellungszustandes der Haut nach verschlechterten Resorptionsbedingungen in der Schwangerschaft seine Erklärung findet.

Den geänderten lokalen und allgemeinen Adrenalinreaktionen analog hatte sich bei den betreffenden Fällen die in der Gestationsperiode beobachtete Vergrößerung der Schilddrüse mehr oder weniger stark zurückgebildet, wofür ich seinerzeit schon den post partum einsetzenden Abtransport des während der Gravidität in der Schilddrüse aufgestapelten jodarmen Kolloides als Ursache angegeben habe. Ich hatte gerade im Verlaufe des letzten Jahres Gelegenheit, Schilddrüsen von 4 intra partum plötzlich verstorbenen Frauen histologisch zu untersuchen, um an diesen abermals mit Sicherheit festzustellen, zu welcher übermäßigen Anreicherung von scholligem, dunkel sich färbenden Kolloid die Schwangerschaft Anlaß gibt, ohne dabei nennenswerte hyperplastische Wucherungen des sezernierenden Epithels hervorzurufen. Mit dieser Schilddrüsenveränderung im Sinne eines Hypothyreoidismus stehen — wie bereits erwähnt — alle übrigen Lebensvorgänge, die das Gesamtbild der Schwangerschaftsphysiologie ausmachen, in vollem Einklang.

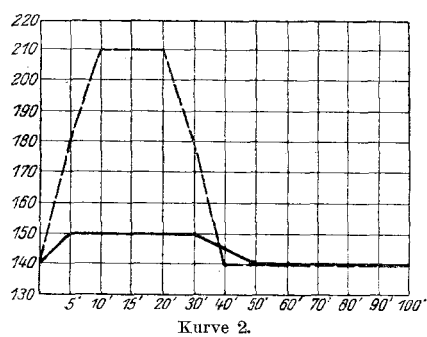
Um mit besonderem Nachdruck auf den ursächlichen Zusammenhang zwischen mangelnder oder inverser scheinbarer Adrenalinempfindlichkeit

und dem Funktionszustande der Schilddrüse in der Gravidität hinzuweisen, möchte ich auf jene Beobachtungen, die ich an 2 sicher schilddrüsenkranken, hypothyreoten Frauen machen konnte, näher eingehen.

H. A., 29 J., 2. para, ledig, in der Kindheit Rhachitis, mit 14 Jahren Menarche, Regeln von 4wöchentlichem Typus, von 14 Tage Dauer (Hypothyreoidismus?), schmerzhaft, 1911 normale Geburt, letzte Regel 10. II. 1923. Kleine kretinoide Person mit schweren Sprachdefekten, Schilddrüse nicht palpabel (Schilddrüsenhypoplasie), starke Ödeme an den Unterschenkeln, das gesamte Intugoment von pastöser Beschaffenheit. Harn, Albumen schwach positiv. 1. Untersuchung 26. XI. 1923: Normale wahre Adrenalinempfindlichkeit mit einer Blutdrucksteigerung von 70 cm, nach 0,8 mg Adrenalin subcutan, verzögerter Reaktionsverlauf mit einer Blutdruckerhöhung von 15 cm und starker lokaler Hautreaktion. Geburt am 15. I. 1924, normales Wochenbett, Ödeme deutlich im Schwinden. 28. I. 1924: Ödeme nahezu vollkommen resorbiert, Gesichtshaut blaß und faltig, Harn, Albumen negativ, 2. Versuch: Gleiche Empfindlichkeit gegenüber dem intravenös injizierten



Kurve 1.



Kurve 2.

Adrenalin. Subcutan: Elementarer Unterschied, Blutdrucksteigerung von 130 auf 220 cm bei ganz geringer lokaler Veränderung. (Kurve 1.)

P. M., 23 J., 2. para, ledig, Menarche mit 13 Jahren, sehr stark, 8 Tage Dauer, schmerzhaft vor dem 1. Kind. Erste Geburt 1919 durch Sectio caesarea. Sehr kleine kretinoide Person mit myxödematösem Habitus, rhachitisch-plattem Becken (Maße: 25, 26, 30, $27\frac{1}{2}$, — 10). Struma adenomatosa, Harn, Albumen negativ. 1. Untersuchung 3. XII. 1924: Normale wahre Adrenalinempfindlichkeit mit einer Blutdrucksteigerung von 60 cm. Nach 0,8 mg Adrenalin subcutan mangelnde Allgemeinreaktion (Blutdruckerhöhung 10 cm), dagegen auffallend starke Lokalreaktion. 20. III. 1924: Geburt (Sectio caesarea), normales afebriles Wochenbett. Die pastöse Beschaffenheit der Haut und die Ödeme an den Unterschenkeln nahezu völlig geschwunden. 2. Untersuchung: Gleiche wahre Adrenalinempfindlichkeit wie intra graviditatem. Subcutan: Gewaltiger Unterschied, Blutdrucksteigerung von 140 auf 210 cm bei fast fehlender lokaler Reaktion. (Kurve 2.)

Der aus den wiedergegebenen Kurven deutlich ablesbare Unterschied in den Reaktionen nach der subcutanen Adrenalininjektion erklärt sich wohl damit, daß die beiden Frauen zur Zeit des zweiten Versuches gerade in einem Stadium intensivster Resorption der Gewebsflüssigkeit standen, so daß die in das Unterhautzellgewebe deponierte Adrenalinmenge von der Ödemflut mitgerissen eine solche exzessive Wirkung nach sich zog. Leider war ich nicht mehr in der Lage, später

in einem Zeitpunkte vollkommener Ausgeglichenheit der humoralen Verhältnisse eine 3. Untersuchung anzuschließen, um den für die beiden Frauen charakteristischen normalen Typus der Adrenalinblutdruckkurve nach *Dresel* zu gewinnen.

Daß die Schwankungen in den Adrenalinreaktionen nach subcutaner Injektion der Substanz nicht auf einen jeweils vorherrschenden Erregungszustand des sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystems zurückgeführt werden können, sondern auf Unterschieden in der Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Subcutangewebe beruhen, haben in Widerspruch mit der Ansicht von *Louros* bereits *Peyser* und *Knaus* zu beweisen versucht, indem sie neben den eigenen Erfahrungen und kritischen Beobachtungen auf die einschlägige moderne Literatur der inneren Medizin hingewiesen haben. Wie unsicher die Beurteilung des Erregungszustandes im vegetativen Nervensystem nach den Grundsätzen der *Dreselschen* Lehre von der Vagotonie ist, geht am besten daraus hervor, wenn der Autor selbst in seiner umfangreichen Arbeit über die Erkrankungen des vegetativen Nervensystems für die Schwangerschaft folgende Zustandsänderung vorsieht: „Aus verschiedenen Symptomen, wie in der Vergrößerung der Schilddrüse, der Neigung zu Glykosurien und vor allem der sehr häufig beobachteten Darmatonie möchte ich schließen, daß die Gravidität eine Verschiebung zugunsten des Sympathicotonus bedingt. Vielleicht ist hierauf zurückzuführen, daß manche Frauen mit vagotonischen Beschwerden sich während der Schwangerschaft wohler fühlen als je zuvor.“ Die diesem Urteil nachfolgende Untersuchung, welche genau im Sinne *Dresels* von *Louros* unternommen wurde, zeitigte entgegen den ausgesprochenen Erwartungen gerade das konträre Ergebnis, so daß auch die meiner Ansicht nach ungenügend beweiskräftige Erwiderung *Louros'* auf die *Peyser*sche Arbeit nicht standhalten dürfte.

Um so zahlreicher finden sich die Argumente, welche den Gedanken stützen, daß die Resorptionsverhältnisse zwingend für den Ausfall der Adrenalinreaktion seien. So konnte *Geiger* gelegentlich seiner Untersuchungen über die Rolle der Schilddrüse beim Zustandekommen der Adrenalinglykosurie bzw. Hyperglykämie feststellen, daß schilddrüsenlose Hunde nach subcutaner Adrenalininjektion wohl den gleichen Grad von Hyperglykämie zeigen wie normale Tiere, daß aber die Blutzuckersteigerung langsamer eintritt und länger andauert. Da nach intravenöser Injektion der Substanz bei schilddrüsenlosen Hunden der Verlauf ganz gleich war wie bei normalen, glaubt der Autor die Ursache der Verzögerung nach subcutaner Injektion in der für thyreoprive Individuen charakteristischen Resorptionsstörung zu sehen und belegt diese Meinung noch mit folgenden Tatsachen. Während bei normalen und bei schilddrüsengefütterten Tieren die lokalen Symptome kaum angedeutet waren,

traten bei den schilddrüsenlosen lang anhaltender, heftiger Schmerz und Nekrose der Injektionsstelle ganz auffallend in Erscheinung. Kann es eine zutreffendere Beweisführung für die Richtigkeit meiner Auffassung von der Verschiedenheit der Adrenalinreaktionen in und außerhalb der Schwangerschaft geben, als es dieses Tierexperiment ist?

In einer Arbeit über pharmakodynamische Untersuchungen an der lebenden Haut berichten *Gröer* und *Hecht* über 4 myxödematöse Kinder, bei welchen ausnahmslos die Haut eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit zu erkennen gab. Extreme Adrenalinverdünnungen riefen noch eine Erblassungsreaktion hervor. Mit der Thyreoidinbehandlung änderte sich dieses Verhalten in dem Sinne, daß entsprechend einer Besserung der cutanen Resorptionsbedingungen die normale Reaktionsweise allmählich wieder erreicht werden konnte.

Außer den eben erwähnten dokumentierenden Mitteilungen erinnere ich noch an folgende biologische Momente, die sämtlich nur mit der Vorstellung vereinbar sind, daß die Schilddrüsenvergrößerung während der Schwangerschaft wie in der Zeit der physiologisch der Gravidität nahestehenden Menstruation mit einem hyporrhoeischen, d. h. hypofunktionellen Zustand der Thyroidea kausal im Zusammenhang steht. Der den Hypothyreoidismus auslösende primäre Reiz dürfte vom Corpus luteum aus erfolgen, was ich künstlich am Tierexperiment nachzuahmen vermochte. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung wären auch die Untersuchungsergebnisse *Frankes* zu deuten, welcher im Sinne *Eppingers* und *Hess'* eine menstruelle Vagotonie konstatieren konnte. Die meisten von ihm untersuchten Frauen antworteten auf die subcutane Adrenalininjektion während der Menstruation mit einer deutlich schwächeren Allgemeinreaktion als im Intermenstruum, an den übrigen Menstruierenden, die außerhalb der Regel mit einer normalen Blutdrucksteigerung auf Adrenalin reagierten, kam überhaupt keine Allgemeinreaktion zur Wahrnehmung. Daß diese Beobachtung wohl auch nur in der Änderung der Resorptionsverhältnisse im Subcutangewebe während der Menses ihre sinnfälligste Erklärung findet, dürfte am besten aus den Menstruationsstudien *Heiligs* über den Wasser- und Kochsalzhaushalt hervorgehen. Dieser konnte nachweisen, daß menstruierende Frauen in den ersten beiden Tagen der Blutung von 1000 ccm Wasser resp. 15 g Kochsalz, die nüchtern per os zugeführt werden, bis um 50% weniger ausschieden als im Intervall. *Heilig* sieht die Ursache für diese Hemmung in der Wasser- und Kochsalzausscheidung extrarenal liegen, und zwar durch hormonale Einflüsse von seiten der Hypophyse und des Corpus luteum einerseits und durch die geänderte Funktion der Leber während der Menstruation andererseits bedingt. Nachdem die Niere am Zustandekommen dieser Anomalie nicht beteiligt sein kann, da ein für extrarenale Störungen

des Wasser- und Kochsalzhaushaltes charakteristischer Parallelismus für beide Faktoren vorliegt, während bei renalen Erkrankungen eine weitgehende Diskrepanz zwischen Wasser- und Kochsalzverschiebung nachweisbar ist, glaubt der Autor, die Gewebe, die sog. Vorniere für die Diuresehemmung anschuldigen zu müssen. Wir wissen nun, daß die Ödem- und Diuresebereitschaft der Gewebe in erster Linie von der Schilddrüsenfunktion abhängt, allerdings auch noch vom Funktionszustand der Hypophyse bestimmt werden kann, so daß die hier vorherrschenden Verhältnisse besser auf die sichergestellte menstruelle Schilddrüsenanschwellung (Hypofunktion) als auf die noch unbeobachtete Hypophysenveränderung bezogen werden mögen. Außerdem ist es naheliegend, Thyreoida und Hypophyse als ein einheitliches Drüsen-system mit der Herabsetzung der Wasser- und Kochsalzausscheidung zur Zeit der Menstruation in Verbindung zu bringen, da ein graduell ausgeglichener, feinst abgestimmter Antagonismus dieser beiden innersekretorischen Organe die von jeder Drüse geforderte Funktion regelt. Wenn *Heilig* in dem Umstand, daß gravide und menstruierende Frauen eine Neigung zu alimentärer Hyperglykämie besitzen, einen Widerspruch findet, die Ödembereitschaft zur Zeit der Menstruation und Gravidität mit einer Hypothyreose zu erklären, weil solche Hyperglykämien auch bei Hyperthyreosen beobachtet wurden, möchte ich auf die komplexe Natur der Umstellung aller Lebensvorgänge während Menstruation und Gravidität verweisen und mit ihm der Ansicht sein, daß die menstruelle bzw. Schwangerschaftshyperglykämie mit der ihr folgenden Glykosurie letzten Endes hepatogenen Ursprunges ist.

Nach dem Vorangehenden wäre der Sprung nicht weit, die in der Schwangerschaft sehr häufig auftretenden Ödeme bei normaler Herz- und Nierentätigkeit von einer gedrosselten Funktion der Schilddrüse abzuleiten. Es müßte also gelingen, durch künstliche Zufuhr wirksamer Schilddrüsensubstanz Schwangerenödeme zum Schwinden zu bringen. In der Tat gibt *Kermauner* an, daß er in einer großen Reihe von Fällen gesehen habe, daß sich auch dieses Ödem durch Schilddrüsenverabreichung geradezu prächtig beeinflussen läßt. Da nun *Eppinger* ausdrücklich betont, daß man im Thyreoidin kein Allheilmittel gegenüber Ödemen erblicken dürfe, sondern daß es nur dort erfolgversprechend in Anwendung kommen soll, wo eine mangelnde Schilddrüsentätigkeit als Ursache der Ödembildung wahrscheinlich gemacht wurde, sehe ich in der Mitteilung *Kermauners* einen neuerlichen Beitrag für die Stützung meiner Auffassung von der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Im harmonischen Einklang damit steht auch das Urteil *Mathes* über das Ödem der Schwangeren, indem er dasselbe als ein lokal bedingtes ansieht, welches durch die Hypodynamik, d. i. die Trägheit der oxydativen Vorgänge in den Geweben entstände. Daß solches biologisches Geschehen

niemals mit Hyperthyreose einhergehen kann, braucht gewiß nicht näher auseinandergesetzt werden.

Borchardt macht in einer Publikation über thyreosexuelle Insuffizienz darauf aufmerksam, daß die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes mit hypothyreoiden Krankheitserscheinungen offenbar an den wellenförmigen Rhythmus der Ovarialfunktion und an die scharfe Abhebung der Schwangerschafts- und klimakterischen Erscheinungen gebunden sei. Die „kritischen Zeiten“ seien es, welche die hypothyreoiden Symptome oft erst geradezu hervorlocken. Von der Richtigkeit dieser Beobachtung überzeugt, habe ich bereits in einer früheren Veröffentlichung diese Erscheinung damit erklärt, daß die Schilddrüse der geschlechtsreifen Frau allmonatlich zur Zeit der Menstruation einen vom Corpus luteum ausgehenden funktionshemmenden Impuls empfängt, welcher zur Kolloidverhaltung in den Follikeln, zur physiologischen Schilddrüsenanschwellung führt. Daß sich anschließend an diesen stetig und regelmäßig erfolgenden Reiz zur temporären Funktionseinschränkung oftmals ein dauernder gutartiger Hypothyreoidismus entwickeln kann, ist nur allzuleicht verständlich. Besonders deutlich sehen wir den Einfluß der jung erwachten Ovarialfunktion auf die Thyreoidea in der Pubertät, wo die Schilddrüse sich zum erstenmal diesen bisher fremden Hormonen anzupassen hat, und oft in der Schwierigkeit, den neu gestellten Forderungen zu gehorchen, zu den dieses Lebensalter charakterisierenden innersekretorischen Störungen Anlaß gibt. Das Ovarium selbst fördert mit seinen Inkreten die Schilddrüsentätigkeit, wofür zahlreiche Beobachtungen am Menschen und einwandfreie tierexperimentelle Untersuchungen Zeugnis ablegen. Im analogen Sinne ist auch die Mitteilung *Bauers* aufzunehmen, in welcher er die günstige reduzierende Wirkung von Ovarialextrakten auf menschliche Strumen bekannt gibt, ein therapeutischer Erfolg, welcher einem durch die Eierstocklipoide angeregten Mehrverbrauch von Kolloid, also einer Kolloidverarmung der Thyreoidea zuzuschreiben sein dürfte. Mit dem Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit versiegt auch zum Teil die Schilddrüsenfunktion, was an der Thyreoidea selbst oft in einer Volumszunahme (Kolloidstauung) zu Beginn der Wechseljahre und einer nachfolgenden Atrophie des Drüsenparenchyms zum Ausdruck kommt, morphologische Veränderungen, die im Auftreten von klimakterischen Beschwerden, wie Fettsucht, Obstipation, Haarausfall, Kopfschmerzen, eine physiologische Bestätigung erfahren.

Mit jenen, den Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen bereits gewidmeten Arbeiten und dieser Studie glaube ich eine solche Last von Beweismaterial für eine physiologische Einschränkung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft und Menstruation herangeführt zu haben, daß diese genügen dürfte, die alte Lehre von der

erhöhten sekretorischen Tätigkeit dieses Organs während der Gestationsperiode völlig zu verdrängen. Ein Großteil der Tatsachen lag bereits vor, allerdings zerstreut und vielfach unrichtig gedeutet; es bedurfte nur der Ordnung, natürlichen Erklärung und Unterstützung durch wenige neue biologische Fakten, um daraus ein festes Bauwerk zu gestalten.

Es ist meine vornehme Pflicht, den Herren Dr. K. Huter und Dr. F. Höber für die Unterstützung in der Ausführung der Untersuchungen an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.

Literaturverzeichnis.

- Knaus, Zur Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. **119**. — Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin, Julius Springer 1917. — Eppinger und Hess, Die Vagotonie. Samml. klin. Abh. üb. Pathol. u. Therapie d. Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen, H. 9 u. 10. — Csépai, Fornet, Toth, Über die klinische Bedeutung der Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit. Arch. f. klin. Med. **6**. — Csépai, Fornet, Toth, Über Adrenalinempfindlichkeitsbestimmungen bei Erkrankungen der Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 12. — Csépai, Zur Frage der Adrenalinempfindlichkeit des menschlichen Organismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 33. — Csépai, Über die Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 47. — Dresel, Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie innerer Krankheiten. — Louros, Vagotonie als Schwangerschaftssymptom. Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 43. — Louros, Über den Erregbarkeitszustand des vegetativen Nervensystems in der Schwangerschaft und Eklampsie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **38**. — Louros, Vagotonie als Schwangerschaftssymptom. Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 15. — Peyser, Untersuchungen über das vegetative Nervensystem in der Schwangerschaft. Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 8. — Knaus, Vagotonie als Schwangerschaftssymptom. Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 15. — Geiger, Untersuchungen über die Rolle der Schilddrüse beim Zustandekommen der Leuchtgas- und Adrenalinglykosurie bzw. Hyperglykämie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **202**. — Gröer und Hecht, Pharmakodynamische Untersuchungen an der lebenden Haut. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **33**. — Franke, Verhalten des vegetativen Nervensystems während der Menstruation. Zeitschr. f. klin. Med. **84**. — Heilig, Menstruationsstudien. Klin. Wochenschr. 1924, H. 14 u. 25. — Kermauner, Dehnungsstreifen der Haut. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **64**. — Mathes, Das Ödem der Schwangeren. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **85**. — Borchardt, Über thyreosexuelle Insuffizienz. Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gynäkol. **64**. — Bauer, Beeinflussung von Strumen durch Ovarialextrakt. Wiener klin. Wochenschr. 1923. — Knaus, Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Arch. f. klin. Chir. 1924, v. Hacker-Festschrift.