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

## Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Eine experimentelle Studie.

Von Dr. **Hermann Knaus**, Assistent der Klinik.

Als die Schilddrüsenchirurgie unter ihren Vorkämpfern Billroth, Kocher und Reverdin eine solche Förderung erfahren hatte, daß die Strumektomie am Menschen ohne besondere Lebensgefahr ausgeführt werden konnte, eröffnete sich erst dem Chirurgen allmählich durch die der Operation manchmal folgenden Krankheitserscheinungen Physiologie der Thyreoidea. Im Laufe der Entwicklung der Kropfoperation kamen nun diese ab und zu auftretenden, die Gesundheit der Patienten schwer störenden Folgezustände immer wieder in so typischer Weise zur Beobachtung, daß man schließlich die Überzeugung gewinnen konnte, daß die allzu radikale bzw. totale Schilddrüsenextirpation Ursache der Cachexia strumipriva, wie auch der postoperativen Tetanie sei. Erst nach Entdeckung der Epithelkörperchen durch Sandström und dieser nachfolgenden klinischen und experimentellen Studien wußte man die beiden Krankheitsbilder ätiologisch zu unterscheiden und so durch Wahrung bestimmter operativer Grundsätze den üblen Ausfallserscheinungen zu begegnen. Die am Menschen erworbenen Erfahrungen gaben Anlaß zu zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen, welche den Einblick in die funktionelle Stellung der Schilddrüse im Organismus und in ihr Verhältnis zu den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion erweiterten. Nachdem bereits am Menschen eine auffallende gegenseitige Beeinflußbarkeit zwischen Schilddrüse und den Genitalorganen vor allem beim weiblichen Geschlechte erkannt wurde, sind die Beziehungen in diesem endokrinen Drüsensystem am Tier experimentell mehrfach studiert worden.

Vorerst will ich erwähnen, daß viele dieser Experimente in einer Zeit angestellt wurden, in welcher man die akute postoperative Tetanie noch nicht richtig zu werten verstand, welcher Umstand zu Fehlschlüssen

führte. Erst nach dem gelungenen Nachweis der Glandulae parathyreoideae und ihrer spezifischen, für den Körper unentbehrlichen Funktion übte man in der Auswahl der Experimentaltiere eine gewisse Vorsicht, da man nach vergleichenden anatomischen Untersuchungen die wechselvolle topographische, für jede einzelne Tiergattung arteigene Lokalisation der Epithelkörper kennen lernte. So sah man im allgemeinen bei Karnivoren die Epithelkörperchen innig an oder selbst in der Schilddrüse liegen, während sie bei Herbivoren gewöhnlich mehr oder weniger weit abseits davon gelagert sind. Somit wären also zur exakten Prüfung des Funktionsausfalles der Schilddrüse und der sich daran schließenden Spätfolgen im Experiment nur solche Tiere geeignet, an denen die totale Schilddrüsenexstirpation ohne Schädigung bzw. Mitentfernung der Epithelkörperchen möglich ist. Außer dieser Tatsache verdient noch der eine Umstand Berücksichtigung, daß bei mancher Tierspezies, insbesondere bei den Hunden, oftmals neben der normal angelegten Thyreoidea aberrante Schilddrüsenknoten innerhalb des Brustraumes vorkommen, die nach Exstirpation der Halsschilddrüsen vikariierend hypertrophieren und so die experimentelle Ausschaltung der Schilddrüsenfunktion illusorisch machen. In vielen Versuchen wurde da das eine, dort das andere eben erwähnte Moment nicht genügend respektiert, so daß den daraus resultierenden Ergebnissen das Odium der Ungenauigkeit anhaftet.

Soweit ich die deutsche Literatur überblicke, war Hofmeister der erste, der experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes ausführte und dabei die Ovarien einer besonderen Prüfung unterwarf. Er verwendete hierzu ausschließlich junge, vor der Geschlechtsreife stehende Kaninchen und sah, daß die totale Schilddrüsenexstirpation degenerative Vorgänge im Sinne einer follikulären Hypertrophie oder einer generalisierten Follikelschrumpfung im Ovarium zur Folge hatte. Während bei gleichaltrigen Normaltieren die Follikelreifung kaum zu erkennen oder nur wenig fortgeschritten war, zeigten die Eierstöcke der Versuchstiere eine abnorme Anzahl gleichzeitig reifender Follikel, so daß das histologische Bild infolge der starken Reduktion des Ovarialstromas einen siebartigen Charakter aufwies. Ohne eigene Erfahrung theoretisiert nun Hofmeister weiter, inwieweit etwa die geschlechtlichen Funktionen durch diese Eierstockaffektionen alteriert werden könnten und ist der Ansicht, daß ein derartiger Degenerationsprozeß im weiteren Verlaufe schließlich zum Untergange sämtlicher Follikel und so zur Funktionsunfähigkeit des Ovariums führen dürfte.

Gley machte gelegentlich seiner zahlreichen Untersuchungen über den Einfluß der Thyreoidektomie am Hasen die einmalige Beobachtung, daß eine geschlechtsreife Häsin, an welcher er am 16. II. die Schilddrüse exstirpierte, am 23. III. 9 tote Junge warf. Ohne auf dieses Ereignis

näher einzugehen, spricht er in seinen Publikationen nirgends mehr über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und den Genitalorganen.

Halsted sah an 5 neugeborenen Hunden, deren Mutter teilweise ihrer Schilddrüsen beraubt war, eine so mächtige Hypertrophie der Thyreoidea, daß bei allen die Schilddrüsen ca. 20 fach gegenüber der Norm vergrößert erschienen. In 2 anderen Fällen erwiesen sich die Schilddrüsen der Neugeborenen von Hündinnen mit reduzierten Schilddrüsen 10- bzw. 12 mal so groß als von normalen Muttertieren stammenden, neugeborenen Hündchen. Diese kompensatorische Schilddrüsenhyperplasie bei den Föten blieb aber aus, wenn die Thyreoidektomierte Mutter Jod erhielt.

In einer experimentellen Arbeit über Thyreoidismus gibt Lanz folgenden Versuch bekannt. Er verfütterte einer trächtigen Häsin und einer graviden Katze täglich 5-10 g frische Schilddrüse, um zu untersuchen, ob sich bei den Jungen Basedowerscheinungen oder Zeichen von Thyreoidismus einstellten. Bis auf eine deutliche Magerkeit und eine Steifigkeit in den hinteren Extremitäten ist dem Autor an den Jungen nichts aufgefallen. Die weiteren Untersuchungen, welche Lanz an Kaninchen angestellt hat, sind aus den eingangs erwähnten Gründen zum Großteil nicht einwandfrei, außerdem begnügte er sich insbesondere bei Hunden, um die Tiere nicht gleich in den ersten Tagen post op. an den akuten Ausfallserscheinungen (Tetanie) zu verlieren, nur mit einer ausgiebigen Reduktion des Schilddrüsengewebes, so daß sich seine Beobachtungen nicht an einen vollständigen Schilddrüsenverlust anschlossen. Er konnte wohl konstatieren, daß an seinen thyreoidektomierten jungen Kaninchen keines das geschlechtsreife Alter erreichte, daß fortpflanzungstüchtige schilddrüsenlose Ziegen ihre Fortpflanzungsfähigkeit völlig verlieren können, daß bei Muttertieren die Milchsekretion in unmittelbarem Anschluß an die Thyreoidektomie sehr rasch um ein Bedeutendes zurückgehe und daß die Jungen thyreopriver Hündinnen wohl kretinoiden Typus, aber keine makroskopische Veränderung der Schilddrüsen erkennen lassen. Interessant ist noch die Angabe, daß die dauernde Zufuhr von schwacher Jodlösung per injekt. während eines ganzen Jahres eine Hündin nicht trächtig werden ließ und daß die Obduktion des nach dem angegebenen Zeitraum verendeten Tieres einen Schwund der beiden Schilddrüsenlappen bis auf papierdünne Lamellen nachwies.

Von dem Wunsche ausgehend, die Bedeutung der Schilddrüse während der Gravidität einwandfrei festzustellen, unternahm Caro folgenden Versuch. Von der Tatsache überzeugt, daß ein nicht gravider Hund mindestens ca.  $^{1}/_{8}$  seiner Gesamtschilddrüsensubstanz zum Leben bedarf, daß man ihm also ohne sichtbaren Schaden  $^{7}/_{8}$  der Drüse exstirpieren könne, resezierte er bei graviden Hündinnen ebenso  $^{7}/_{8}$  der

Thyreoidea und hoffte damit die Frage zu lösen, ob die bei Hunden in der Gravidität so häufig vorkommende Schilddrüsenvergrößerung eine lebenswichtige Bedeutung habe oder nicht. Die derartig operierten Tiere trugen sämtlich aus und blieben auch nach der Entbindung am Leben, so daß der Autor zu dem Schlusse sich berechtigt glaubt, daß seine Versuchsresultate zunächst der Ansicht widersprächen, es müsse in allen Fällen von Gravidität unbedingt eine Hyperfunktion der Schilddrüse als notwendig für die Mutter vorausgesetzt werden, ja sie bewiesen sogar, daß eine schwangere Hündin mit demselben Minimum von Schilddrüse, wie es für die nicht gravide Hündin zum Leben genügt, austragen und gut weiterleben könne.

Blumenthal experimentierte an erwachsenen Ziegen, die nach der radikalen Schilddrüsenexstirpation allmählich alle typischen Ausfallserscheinungen bekamen. Die meisten dieser leidenden Tiere konzipierten nicht, eine geringe Zahl abortierte und nur zweimal wurden lebende Früchte zur Welt gebracht, die aufgezogen werden konnten und absolut gesund blieben.

Die von Halsted und Lanz gemachten Angaben wurden von Schlagenhaufer und v. Wagner an 3 Hündinnen überprüft, von denen 2 durch Halbseitenresektion der Schilddrüse mit Exstirpation der Epithelkörper derselben Seite und eine durch Totalexstirpation der Thyroiedea mit Erhaltung der Epithelkörper für den Versuch vorbereitet wurden. Auch dieser 3. Hund war nicht schilddrüsenfrei, wie v. Wagner in einer späteren Publikation mitteilt, sondern zeigte bei der Obduktion nicht bloß eine erbsengroße Aortendrüse, sondern auch 2 ungefähr kirschkerngroße Schilddrüsenknoten, die sich aus den um die Epithelkörper zurückgebliebenen Resten der Schilddrüse entwickelt hatten. Nachdem die Tiere die Operation gut überstanden hatten, wurden dieselben von Wien nach Judenburg gebracht, wo Kropf und Kretinismus stark verbreitet sind und von einem dortigen Männchen geschwängert. Alle 3 Hündinnen konzipierten, warfen teils lebende, teils tote Junge, von denen keines irgendwelche Anzeichen von Kretinismus, noch sichtbare Veränderungen an den Schilddrüsen bot.

Um das Zustandekommen der Schwangerschaftsschilddrüse zu studieren, hat *Engelhorn* genaue histolog sche Untersuchungen an Drüsen von graviden, kastrierten und von mit menschlichen Plazentarfiltrat vorbehandelten Kaninchen angestellt und dabei gefunden, daß die Schilddrüse bei allen diesen Tieren eine Veränderung im Sinne einer Hyperplasie und einer Vermehrung der Kolloidabscheidung erfährt. Nach Festlegung dieser Befunde kommt *Engelhorn* zu dem Schlusse, daß die Schwangerschaftsschilddrüse bzw. deren Hypofunktion durch eine Veränderung der inneren Sekretion des Ovarium und durch Abbauprodukte der Föten oder Placenta bedingt sei.

Gelegentlich von Untersuchungen über die Einwirkung eines selbst hergestellten Lipoidextraktes aus Schweineovarien auf den Organismus 3 Monate alter, virgineller Kaninchen beobachtete *Iscovesco* eine bedeutende Vergrößerung des Schilddrüsenapparates und kam nach theoretischer Überlegung zu der Ansicht, daß diese wachstumsfördernden Eierstocklipoide jenen des Corpus luteum gleichzuhalten seien.

In einer Arbeit zur Frage über den Einfluß der Entfernung der Geschlechtsdrüsen und der Schilddrüse auf den Gas- und Stickstoffwechsel bei weiblichen Kaninchen und Hündinnen berichtet Schneider, daß die Thyreoidektomie ähnlich wie die Kastration bei weiblichen Tieren eine Gewichtszunahme, einen Abfall des Gasstoffwechsels und einen verminderten Eiweißabbau mit gleichzeitig vermehrter Eiweißablagerung im Organismus hervorrufe und meint damit, daß die Schilddrüse wie die Eierstöcke in gleichsinniger Weise den Eiweißstoffwechsel beherrschen.

Mosbacher nahm an 30 schwangeren Meerschweinchen und 3 schwangeren Katzen Schilddrüsenfütterungen vor und sah mit Ausnahme von 2 Tieren bei allen 2—10 Tage nach Beginn der Fütterung Abortus eintreten. Kontrollversuche mit Fütterung von Hammelfleisch vermochten bei keinem Tiere die Schwangerschaft zu stören. In der Annahme, daß die Schilddrüsenstoffe den Uterusmuskel direkt erregend beeinflussen, prüfte der Autor die pharmokologische Wirksamkeit des Thyreoglandols auf den überlebenden Kaninchenuterus und konnte dabei feststellen, daß es in den meisten Fällen nicht gelingt, mit Thyreoglandol allein Kontraktionen auszulösen.

Scala studierte neuerdings die Wirkungen der Kastration auf die Schilddrüse an Kaninchenweibehen und ermittelte durch die mikroskopische Untersuchung, daß es 1—3 Monate nach der Kastration zu einer endocellulären Hypersekretion in der Schilddrüse komme, nach längerer Zeit aber eine Verminderung der sezernierenden Funktion und damit der Kolloidsubstanz zu erkennen sei.

In ähnlicher Weise haben Demel, Jatrou und Wallner die Beziehungen der Ovarien zur Thyreoidea an Ratten zu erforschen gesucht. Wie Scala haben auch sie dabei beobachten können, daß die beiderseitige Ovariektomie bei jungen, bei älteren und auch bei trächtigen Tieren in der Thyreoidea eine Kolloidstauung hervorruft, welche die Autoren sonderbarerweise als ein Zeichen leichter Hyperfunktion auffassen, trotzdem sie als Grund für diese Erscheinung einen herabgesetzten Kolloidbedarf des Organismus annehmen.

Über den Einfluß der Bestrahlung der Schilddrüse auf die Empfänglichkeit und Nachkommenschaft berichtet Coulaud, daß Röntgendosen von 70—100 H die Fertilität der Kaninchenweibchen schwäche, daß die Würfe geringer an Zahl und die Jungen leichter im Gewichte seien, welcher Unterschied gegenüber neugeborenen Kontrolltieren sich

nach Monaten aber ausgleiche. Unter der Nachkommenschaft herrsche das männliche Geschlecht vor, die Schilddrüsen der Jungen seien vergrößert, auffällig kolloidarm und von adenomatösem Charakter. Dieselben Schilddrüsenveränderungen konnte angeblich Coulaud auch bei den Jungen sehen, deren Mutter kurz vor dem Wurfe die Schilddrüse mit 90 H bestrahlt bekam, in welcher Erscheinung sieh der Einfluß der Milch des hypothyreoten Muttertieres auf die Säuglinge geltend mache.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Schwangerschaftshypertrophie der Thyreoidea der Ausdruck einer verstärkten Sekretion oder einer verminderten Exkretion sei, zog Decio Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüsen von graviden und nichtgraviden Kühen heran und fand, daß es in der Schwangerschaft zu einer leichten, allerdings nicht konstanten Vermehrung des Jodes im Schilddrüsenparenchym komme. Entgegen der deutschen Auffassung, nach welcher mit dem Grade der Funktionssteigerung der Schilddrüse auch der Jodgehalt in derselben zunimmt, schließt der Verfasser aus seinen Befunden, daß die Schilddrüsenvergrößerung in der Schwangerschaft nicht auf einer glandulären Hyperfunktion, sondern auf einem verminderten Abtransport des Sekretes beruhe.

In einer Arbeit über die Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft habe ich darauf hingewiesen, daß unsere Kenntnisse von den Graviditätsveränderungen der Thyreoidea und das Verhalten des Gesamtorganismus in der Gestationsperiode nur den Schluß zuließen, daß die Schilddrüse während der Schwangerschaft nicht, wie bisher angenommen, in ein Stadium erhöhter Inanspruchnahme, d. h. Hyperfunktion geraten, sondern nur eine hypofunktionelle Zustandsänderung erfahren könne. Ich habe weiter darauf aufmerksam gemacht, daß die physiologischen Schilddrüsenschwellungen in der Pubertät, Menstruation und Gravidität vor allem ihre Ursache in der intrafollikulären Kolloidanreicherung haben - darin deckt sich mein Standpunkt ganz mit dem von Decio -, welche Erscheinung wiederum in der innersekretorischen Tätigkeit des Corpus luteum und in dessen die Exkretion hemmen. den Einfluß auf die Thyreoidea bedingt zu sein scheint. An weißen Ratten konnte ich zeigen, daß sich nach täglicher Einverleibung von geringen Mengen eines erwiesen wirksamen Corpus luteum-Extraktes an den Schilddrüsen Veränderungen vollziehen, die in ihrer Art an Schwangerschaftsschilddrüsen erinnern, sich also vorwiegend durch eine Kolloidanschoppung auszeichnen.

Nach dieser Änderung in der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft schien es mir interessant, einmal den akuten Funktionsausfall der Schilddrüse und seine Auswirkung auf Mutter und Kind am graviden Tier zu beobachten. Aus den anfangs zitierten

Arbeiten ist ersichtlich, daß derartige experimentelle Studien bereits von einigen Autoren angestellt wurden, die allerdings einer scharfen Kritik nicht standzuhalten vermögen, da bei den Ausführungen dieser Tierversuche nicht alle für das Experiment erforderlichen Bedingungen eingehalten wurden. Mir schien das Meerschweinchen aus mehrfachen Gründen für diese Untersuchung als das geeignetste Tier. Hofmeister und Eiselsberg erbrachten entgegen der alten Ansicht den Beweis, daß sich die Herbivoren der Thyreoidektomie gegenüber durchaus nicht refraktär verhalten, sondern von anfangs kaum erkennbaren, aber allmählich sich steigernden Ausfallserscheinungen betroffen werden. Dieser charakteristische Ablauf thyreopriver Störungen findet seine Erklärung darin, daß bei den meisten Pflanzenfressern die vollständige Schilddrüsenexstirpation neben absoluter Schonung der Epithelkörperchen gelingt, welche operative Möglichkeit auch für das Meerschweinchen zutrifft, bei welchem nach Kohn und Verdun nur je ein äußeres Epithelkörperchen caudalwärts fern der Schilddrüse vorliegt. Ferner sind beim Meerschweinchen bisher keine akzessorischen Schilddrüsen beobachtet worden, so daß mit der radikalen Entfernung der Halsschilddrüsen ein kompletter Funktionsausfall dieses Organs zu erwarten ist. Außerdem bietet das Meerschweinchen neben den heute für das Tierexperiment nur in Frage kommenden Kleintieren den Vorzug, daß seine Tragzeit ca. 65 Tage dauert, also gegenüber den anderen Tieren eine bedeutend verlängerte Beobachtungszeit innerhalb der Schwangerschaft zuläßt. Es kam mir ja bei dem Versuche wesentlich darauf an, bei schon bestehender, allerdings junger Gravidität plötzlich die Schilddrüse vollständig auszuschalten, um nach diesem Eingriffe möglichst lange die Gelegenheit zu haben, etwa auftretende Störungen zu beobachten.

Von solchen Überlegungen geleitet, wählte ich 12 geschlechtsreife, jungfräuliche Meerschweinchen, die während des Winters separiert gehalten, am 25. März zu den Böcken gesetzt wurden. In der Annahme, daß innerhalb der ersten Wochen beim Großteil der Tiere die Konzeption eingetreten sein dürfte, wurde am 13. April mit den Operationen bei gonnen.

Die Operation erfolgte am mit Äther narkotisierten, am Operationstisch aufgespannten Tier unter den notwendigen aseptischen Kautelen. Nach sagitalem Hautschnitt, stumpfem Auseinanderdrängen der vorderen Halsmuskulatur wurden die Schilddrüsen beiderseits sorgfältig anatomisch dargestellt und der Gefäßstiel präpariert. Bei den ersten 3 Tieren wurde nun gleich unter Emporhalten der Schilddrüse mittels einer Pinzette die radikale Verschorfung der Drüse mit dem Glüheisen ausgeführt, bei den übrigen 9 geschah nach sorgsamer Unterbindung des Gefäßstieles die vollständige Abtrennung der Schilddrüse beider-

seits mittels Thermokauters. Die Haut wurde mit Michlschen Klammern geschlossen<sup>1</sup>).

Versuchstier Nr. 1, Gewicht 595 g, Operation 13. IV., glatter Operations- und Heilungsverlauf. 19. VI. Wurf von 3 lebenden Jungen: 1. Weibchen, Gewicht 75 g, Schilddrüsengewicht 35 mg; 2. Männchen, Gewicht 80 g, Schilddrüsengewicht 38 mg; 3. Männchen 70 g, Schilddrüsengewicht 34 mg. 1. IX. zum Bock gesetzt, 12. XI. neuerlicher Wurf von 2 normal entwickelten, lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 2, Gewicht 472 g, Operation 13. IV., leichte Blutung, glatter Heilungsverlauf. 13. V. Wurf von 2 normal entwickelten, lebenden Jungen: 1. Männchen, Gewicht 75 g, Schilddrüsengewicht 42,5 mg; 2. Weibchen, Gewicht 70 g, Schilddrüsengewicht 33,25 mg. 1. IX. zum Bock gesetzt, 17. XII. Wurf von 3 normal entwickelten, lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 3, Gewicht 505 g, Operation 16. IV., ohne Blutung, Heilung per sec. int., Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, 16. VIII. Wurf von 2 normalen lebenden Jungen.

Versuchtier Nr. 4, Gewicht 545 g, Operation 16. IV., Operation und Heilung glatt. 4. VI. Wurf von 2 normal entwickelten lebenden Jungen: 1. Weibehen, Gewicht 102g, Schilddrüsengewicht 42,5 mg; 2. Weibehen, Gewicht 97 g, Schilddrüsengewicht 37,5 mg. 1. VIII. zum Bock gesetzt, 8. X. neuerlicher Wurf von 2 normalen lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 5, Gewicht 465 g, Operation 17. IV., Operation und Heilung glatt, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Block gesetzt, 13. IX. Wurf eines normalen lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 6, Gewicht 465 g, Operation 17. IV., Operation und Heilung glatt, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, Sterilität.

Versuchstier Nr. 7, Gewicht 395 g, Operation 17. IV., links Nachblutung, glatter Heilungsverlauf, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, 8. X. Wurf eines normalen lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 8, Gewicht 495 g, Operation 17. IV., Operation und Heilung glatt, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, 24. VIII. Wurf von 2 normal entwickelten, lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 9, Gewicht 530 g, Operation 19. IV., Operation und Heilung glatt, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, 28. VIII. Wurf von 2 normalen lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 10, Gewicht 527 g, Operation 29. IV., Operation und Heilung glatt, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, 12. VIII. Wurf von 3 und am 13. XII. neuerlicher Wurf von 2 normalen lebenden Tieren.

Versuchstier Nr. 11, Gewicht 407 g, Operation 19. IV., Operation und Heilung glatt, Wurf ausgeblieben. 5. VI. zum Bock gesetzt, 17. X. Wurf eines normalen lebenden Jungen.

Versuchstier Nr. 12, Gewicht 474 g, Operation 19. IV., Operation und Heilung glatt, 18. VI. Wurf eines normalen lebenden Jungen: Weibehen, Gewicht 93 g, Schilddrüsengewicht 42 mg.

<sup>1)</sup> An dieser Stelle sei es mir gestattet, dem Vorstande des Universitätsinstitutes für allgemeine und experimentelle Pathologie, Herrn Prof. Dr. H. Pfeiffer für seine liebenswürdige Unterstützung in der Durchführung der Schilddrüsenexstirpationen in seinem Institute nochmals meinen höflichen und aufrichtigen Dank auszusprechen.

neugeborenes Kontrolltier, Gewicht 90 g, Schilddrüsengewicht 46 mg.
neugeborenes Kontrolltier, Gewicht 87 g, Schilddrüsengewicht 39 mg.

Aus den vorangehenden kurzen Angaben über die Beobachtungsergebnisse dieser Tierversuche können wir entnehmen, daß es einmal entgegen der Annahme, daß bei den meisten Meerschweinchen zur Zeit der Schilddrüsenexstirpation eine Gravidität bestanden habe, nur bei 4 Weibchen anscheinend zur Konzeption ante op. gekommen war, denn 8 der Tiere blieben in dieser ersten Beobachtungszeit ohne Nachwuchs. Sämtliche Meerschweinchen ertrugen den Eingriff ohne erkennbare Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens, erst im Verlaufe von Monaten war an allen eine deutliche Zunahme des Fettansatzes festzustellen. Die 4 Tiere nun, die tatsächlich mit Beginn der Gravidität ihre Schilddrüse verloren haben, zeigten einen völlig ungestörten Ablauf der Schwangerschaft und brachten durchwegs lebensfrische Junge zur Welt. Um zu entscheiden, ob für den Funktionsausfall der Schilddrüsen im Muttertier etwa diese der Föten aufgekommen wären, wurden sämtliche Junge sofort nach der Geburt mittels Chloroform getötet, gewogen und das Gewicht der sorgfältig exstirpierten Schilddrüsen auf der Torsionswage von Hartmann und Braun bestimmt. Die vergleichende Untersuchung mit Schilddrüsen von neugeborenen Meerschweinchen normaler Muttertiere ergab, daß im Gewichte kein Unterschied besteht. Um in dieser Untersuchung das Urteil noch genauer zu gestalten, wurden die Präparate histologisch überprüft. In allen Fällen bot der histologische Schnitt das Bild einer kolloidarmen, in ihrem epithelialen Aufbau durch Nichts auffälligen Schilddrüse. In den weiteren Monaten wurden mit Ausnahme eines Tieres auch die übrigen 7 schilddrüsenlosen Meerschweinehen gravid, so daß im allgemeinen der Schilddrüsenverlust im geschlechtsreifen Alter auf die Fortpflanzungsfähigkeit dieser Tierart keinen schwerwiegenden Einfluß zu nehmen scheint.

Wenn ich nun zu den Ergebnissen der allerdings nicht exakt angestellten Versuche der eingangs angeführten Autoren Stellung nehme, so muß ich mit Schlagenhaufer und v. Wagner die Beobachtungen Halsteds und Lanz' als nicht bestätigt erklären, da in meinen Versuchen die Jungen der thyreoidektomierten Meerschweinchen keine hyperplastischen Veränderungen an den Schilddrüsen, noch kretinoiden Habitus erkennen ließen. Wenn also der komplette Schilddrüsenverlust beim Muttertier auf die Schilddrüsen der Föten keine Einwirkung auszuüben vermag, so erscheint mir die Mitteilung Coulauds sehr unwahrscheinlich, wonach allein schon die Bestrahlung der Thyreoidea des graviden Tieres Veränderungen in den Schilddrüsen der Nachkommenschaft zur Folge hätte. Ganz stimme ich der Ansicht Caros bei, daß zufolge der Tierexperimente die Gravidität durchaus nicht eine Hyperfunktion der Schilddrüse zur Voraussetzung haben müsse, sondern darin

weitergehend möchte ich behaupten, daß die Thyreoidea in der Schwangerschaft wesentlich in ihrer Bedeutung als innersekretorisches Organ verliert, da beim graviden Meerschweinchen selbst der plötzliche totale Funktionsausfall die Gravidität zu irritieren nicht imstande ist.

Um das aus den angeführten Untersuchungsergebnissen abgeleitete Urteil in seiner Richtigkeit zu überprüfen, versuchte ich bei Meerschweinchen im Beginne der Gravidität künstlich einen Hyperthyreoidismus herbeizuführen. Wie erwähnt, fütterte bereits Mosbacher schwangere Meerschweinchen mit frischer Schilddrüse und sah bei nahezu allen Tieren innerhalb der ersten 10 Tage Abortus eintreten. Aus seiner Arbeit geht bedauerlicherweise nicht hervor, wieviel Schilddrüsensubstanz die Versuchstiere täglich zu fressen bekamen, ja es hat den Anschein, als wenn er die Meerschweinchen ausschließlich nur mit Schilddrüsen ernährt hätte. Wenn diese meine Vermutung zutrifft, so darf es nicht wunderlich erscheinen, daß beim Großteil der Tiere infolge der akuten Thyreotoxikose die Schwangerschaft eine Unterbrechung erlitt. Im gleichen Sinne wurden bereits die von Lanz ausgeführten Versuche von Wagner v. Jauregg unter dem Hinweise angegriffen, daß bei Schilddrüsenfütterungsversuchen nur jene Dosen biologisch einwandfrei seien, die in einem natürlichen Verhältnis zum Gewichte der Schilddrüse des Versuchstieres stehen. Unter dem Eindrucke, daß diese Tierexperimente eine Schlußfolgerung über den Einfluß erhöhter Schilddrüsentätigkeit auf die Schwangerschaft nicht gestatten, trachtete ich durch Einverleibung annähernd physiologischer Dosen von Jodthyreoglobulin eine Funktionssteigerung der Schilddrüse beim schwangeren Meerschweinchen zu imitieren. Nachdem ich auch hier wiederum die geänderte Schilddrüsenfunktion schon in der ersten Zeit der Gravidität auf den mütterlichen Organismus einwirken lassen wollte, mußte ich in der Auswahl der Tiere nach den Erfahrungen der früheren Versuche einen sichereren Weg gehen. Zu diesem Zwecke führte ich an den Tieren, die bereits seit Wochen für das Experiment bestimmt und zum entsprechenden Zeitpunkt zum Männchen gesetzt worden waren, die Laparotomie aus, um so mit Sicherheit die Gravidität im frühen Stadium feststellen zu können. Auf diese Art blieben mir 5 schwangere Weibchen, von denen ich eines als Kontrolltier unbehandelt ließ. Nach reaktionslos ertragener Laparotomie wurde nach ca. 14 tägiger Pause mit der Verabreichung eines Schilddrüsenpräparates begonnen, welches in der hiesigen Spitalsapotheke hergestellt, pharmakologisch sich als sehr wirksam erwiesen hat. Um eine genaue Dosierung einzuhalten, schien mir die Einverleibung der wirksamen Substanz mittels der subcutanen Injektion als das verläßlichste Verfahren, so daß die Tiere täglich 0,0175 g Jodthyreoglobulin (0,4% Jodgehalt), d. i. 0,25-0,3 g frische Drüse in Form von  $^1/_2$  ccm Lösung unter die Rückenhaut injiziert bekamen. Die Tiere wurden stets morgens vor der Fütterung gewogen, um im Gewichte annähernd fehlerfreie Vergleichswerte zu erhalten.

Versuchstier Nr. 1, 31. X. Laparotomie: Im rechten Uterushorn ein haselnußgroßes Ei. 17. XI. Gewicht 502 g, ab heute 0,0175 g Jodthyreoglobulin, 23. XI. 437 g, 29. XI. 445 g, 5. XII. 424 g. Keine Schwangerschaftszeichen.

Versuchstier Nr. 2, 31. X. Laparotomie: Im linken Uterushorn 2 haselnußgroße Eier. 17. XI. 580 g Gewicht, ab heute 0,0175 g Jodthyreoglobulin, 23. XI. 565 g, 29. XI. 582 g, 5. XII. 575 g, 7. XII. Abortus von 2 toten, unreifen Früchten.

Versuchstier Nr. 3, 3. XI. Laparotomie: Im linken Uterushorn 2 haselnußgroße Eier, im rechten Horn ein erbsengroßes Ei. 17. XI. Gewicht 592 g, ab heute 0,0175 g Jodthyreoglobulin, 23. XI. 585 g, 29. XI. 600 g, 5. XII. 583 g, 10. XII. Exitus im schwangeren Zustand. Obduktion: Kachexie ohne besonders auffallende Organveränderung, im Fruchthalter 2 noch unreife Früchte.

Versuchstier Nr. 4, Kontrolltier, 3. XI. Laparotomie: Im rechten Uterushorn ein haselnußgroßes Ei. 17. XI. Gewicht 441 g, 23. XI. 450 g, 29. XI. 529 g, 5. XII. 534 g, 12. XII. 565 g, 15. XII. Wurf eines normal entwickelten, lebensfrischen Jungen.

Versuchstier Nr. 5, 3. XI. Laparotomie: Im rechten und im linken Uterushorn je 1 haselnußgroßes Ei. 17. XI. Gewicht 472 g, ab heute 0,0175 g Jodthyreoglobulin, 23. XI. 437 g, 29. XI. 420 g, 5. XII. 375 g. Keine Schwangerschaftszeichen.

Aus der allerdings nicht sehr großen Versuchsreihe geht ein doch ziemlich einheitliches Resultat hervor. Alle Tiere sprachen auf die Jodthyreoglobulinzufuhr bald mit einer deutlichen Zunahme der Atemund Pulsfrequenz und trotz erhöhter Freßlust mit einem durch die Wage kontrollierten Gewichtsverlust an. Bei keinem der Tiere kam es zu einem normalen Ablauf der Schwangerschaft. Bei zweien dürfte es zu einem der Beobachtung entgangenen Abortus im frühen Stadium gekommen sein — sei es lediglich durch Übersehen der Embryonen in der Streu, oder weil die Muttertiere dieselben vertilgt haben - da die Tiere am Ende der Versuchszeit nicht mehr schwanger waren. Beim Versuchstier Nr. 2 endete die Gravidität mit einem Abortus, und das Versuchstier Nr. 3 ging noch im schwangeren Zustande unter den Erscheinungen einer Tachycardie und Dyspnoe plötzlich zugrunde, ohne daß die nachfolgende Untersuchung der Organe die Todesursache mit Sicherheit hat feststellen können. Es hat somit den Anschein, daß die Einbringung auch physiologischer Dosen wirksamer Schilddrüsensubstanz in den gesunden graviden Meerschweinchenorganismus die Schwangerschaft aufs schwerste zu stören imstande ist.

Die beiden einander gegenübergestellten Tierversuche erwecken mit ihren Resultaten wohl den Eindruck, daß das gravide Meerschweinchen seinen Körperhaushalt einem vollständigen Ausfall der Schilddrüsenfunktion besser anzupassen vermag als einem Zuviel dieser Hormonwirkung. Diese Beobachtung stärkt weiterhin meine Ansicht, daß die normale Gravidität für den Aufbau so ungeheurer Zellkomplexe im

Fötus wie im mütterlichen Organismus nicht die das Körpereiweiß zerstörende Tätigkeit einer übermäßig arbeitenden Schilddrüse verlangt, sondern einen Hypothyreoidismus fordert. Die Schilddrüse steht mit anderen Drüsen innerer Sekretion — ich erinnere nur an die Hypophyse und an die Keimdrüsen — in so inniger, vielstudierter Wechselbeziehung, daß man aus den Veränderungen dieser auf die Funktion der Thyreoidea schließen kann. Es erübrigt sich wohl, auf die charakteristische morphologische Umgestaltung der Hypophyse in der Schwangerschaft näher einzugehen, die einheitlich von allen Autoren als der Ausdruck einer Funktionssteigerung gedeutet wurde. Rogowitsch machte als erster auf eine experimentell konstant auftretende Hypophysenveränderung nach Schilddrüsenexstirpation aufmerksam, die vorwiegend den drüsigen Anteil des Hirnanhanges und da wieder die sog. Hauptzellen betrifft und mit einer Hypertrophie des Organs einhergeht. Diese nach der Thyreodektomie typisch sich einstellende Hypophysenvergrößerung wurde von Rogowitsch und seinen Nachuntersuchern als eine vikariierende angesehen, mit der Aufgabe, für den Funktionsausfall der Schilddrüse kompensatorisch einzustehen. In jüngster Zeit hat nun abermals Berblinger auf die bei Hypo- und Athyreosis beobachtete veränderte Hypophysenstruktur hingewiesen, die in auffallender Weise der Schwangerschaftsveränderung des Hirnanhanges gleicht. In der Schwangerschaft kommt es nach vielfach erhobenen histologischen Befunden zu einem Stillstand der Follikeltätigkeit in den Ovarien — dies gilt zumindest für den Menschen und für langtragende Säuger — zu einer allgemein angenommenen Unterfunktion der Keimdrüsen, welche in ähnlicher Art wie die Kastration auf die Lebensvorgänge im Gesamtorganismus, vor allem auf den Stoffwechsel Einfluß nimmt, Erscheinungen, die nichts mit einer erhöhten Schilddrüsenfunktion gemein haben können, sondern nur ein synergetisches Arbeitsbündnis zwischen Keim- und Schilddrüse voraussetzen, wie dieses bereits von Schneider experimentell bewiesen wurde. Alle diese Tatsachen formen in ungezwungener, bestimmender Weise ein Urteil, das für eine Überfunktion der Hypophyse, für eine Unterfunktion der Keim- und Schilddrüse in der Schwangerschaft spricht.

## Literaturverzeichnis.

Hofmeister, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. 11. — Gley, Nouvelle note sur les effets de la thyroidektomie chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893. — Halsted, zitiert nach Biedl und Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1911. — Lanz, Über Thyreoidismus. Dtsch. med. Wochenschr. 21. — Lanz, Progenitur Thyreopriver. Arch. f. klin. Chirurg. 74. — Caro, Die Beziehungen der Schilddrüse zu den Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. — Blumenthal, Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906. — Schlagenhaufer

und v. Wagner, Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Deuticke 1910. — Engelhorn, Über Schilddrüsenveränderungen in der Schwangerschaft. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Gynäkol. 1911. — Iscovesco, Action d'un lipoide extrait de l'ovaire sur l'organisme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1913. — Schneider, Zur Frage über den Einfluß der Entfernung der Geschlechts. drüsen und der Schilddrüse auf den Gas- und Stickstoffwechsel bei Weibehen (russisch); ref. Zentralorg. f. d. ges. Chirurg. u. Grenzgeb. 5. — Mosbacher, Klinischexperimentelle Beiträge zur Frage: Thyreoidea und Wehentätigkeit. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 75. — Scala, Die Wirkungen der Kastration auf die Schilddrüse (italienisch); ref. Zentralorg. f. d. ges. Chirurg. u. i. Grenzgeb. 16. — Demel, Jatrou und Wallner, Beziehungen der Ovarien, Nebennieren und des Thymus zur Thyreoidea bei Ratten. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 36. — Coulaud, Effets de l'irradiadiom du corps thyroide sur la conception et les produits de la conception. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923. — Decio, Über den Jodgehalt der Schilddrüse in der Schwangerschaft (italienisch); ref. Zentralbl. f. Gynäkol. 1923. — Knaus, Zur Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. 119. — Eiselsberg, Über Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. Arch. f. klin. Chirurg. 49. — Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Dtsch. Chirurg. 1911, Lief. 38. — Kohn, Die Epithelkörperchen. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 9. — Verdun, Zitiert nach Gulecke, Die Epithelkörper. Neue dtsch. Chirurg. — v. Wagner Jauregg, Gustav Bayer, Lehrbuch der Organotherapie. Thieme 1914. — Rogowitsch, Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 4. — Berblinger, Die Hypophyse bei Hypothyreose, nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 33.