

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Solingen
(Leiter: Prof. Dr. E. DORMANNS).

Die Schilddrüse und ihre Krankheiten im Bergischen Land*.

Von

F. LEICHER.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Januar 1951.)

Seit den grundlegenden Arbeiten der Freiburger (ASCHOFF) und Berner Schule (LANGHANS, WEGELIN, DE QUERVAIN) entstand in allen Teilen der Welt eine Fülle von Veröffentlichungen, in denen das Lebensbild der Schilddrüse in verschiedenen Gegenden zum Zwecke der vergleichend geographischen-morphologischen Kropfpathologie festgelegt wurde. Dennoch weist die Karte der Verteilung des Kropfes noch manche Lücken auf und die Beziehungen anderer Gewebsveränderungen der Schilddrüse — etwa der lymphatischen Herde, der chronischen Thyreoiditiden und auch der Struma maligna — zu den jeweiligen Umweltbedingungen sind vielfach noch weitgehend ungeklärt.

Aus dem Bergischen Land liegen bisher noch keine Berichte über das Kropfvorkommen oder andere Schilddrüsenerkrankungen vor, weder über Schulkind- und Rekrutenuntersuchungen noch Sektions- oder Operationsstatistiken. Es schien daher wünschenswert, auf diese Fragen an Hand größerer Reihenuntersuchungen näher einzugehen, um so mehr, als schon kurz nach Errichtung des Solinger Pathologischen Instituts 1936 erhebliche qualitative und quantitative Unterschiede gegenüber den bekannten Verhältnissen in endemiefreien Gebieten und typischen Kropfgegenden in Erscheinung traten. Da wenige Jahre zuvor dieses Thema durch ORATOR-SCHLEUSSING im benachbarten Düsseldorfer Raum eine eingehende Bearbeitung erfahren hatte, bot sich zudem die Möglichkeit eines exakten Vergleiches nach gleichen Gesichtspunkten und an Hand eines gleichartigen Materials.

Erdgeschichte, Klima, Bodenverhältnisse, Wasser.

Trotz der räumlichen Nähe unterscheidet sich das Bergische Land sowohl bezüglich der Bodenzusammensetzung, der Oberflächengestaltung wie auch des Klimas zum Teil erheblich von der Niederrheinischen Tiefebene.

Geologisch besteht das Bergische Land wie das gesamte Rheinische Schiefergebirge fast ausschließlich aus Ablagerungen des urgeschichtlichen Devonmeeres von verschiedener Mächtigkeit. Ganz vereinzelt treten südlich Solingen auch ge-

* Starke gekürzte Fassung einer ausführlichen Monographie.

ringe ältere Silurschichten zutage. Die westlich angrenzende Rheinische Tiefebene mit einer Meereshöhe von 20—50 m besteht dagegen ausschließlich aus diluvialen Formationen.

Durch Auffaltungen und Verwerfungen erhebt sich das Land in plateauartigen Terrassen bis zu einer Höhe von 380 m bei einer durchschnittlichen Meereshöhe von 80—350 m. Durch die tiefen Taleinsenkungen, vor allem der Wupper und ihrer Zuflüsse, ist das Gelände stark zerklüftet (Abb. 1).

Das *Klima* ist gegenüber dem Niederrhein zunehmend rauh und durch die Zufuhr feuchter Meeresluft mit vorherrschenden Westwinden bestimmt. Die relative

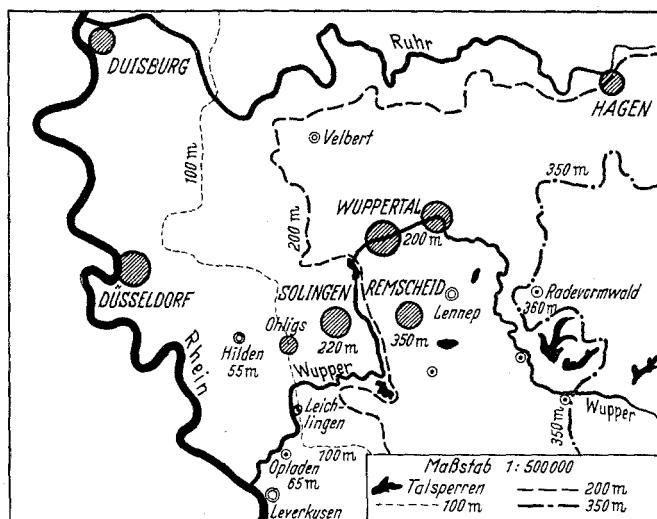


Abb. 1. Übersichtskarte des Bergischen Landes.

Luftfeuchtigkeit beträgt im Mittel um 75 %. Damit verbunden ist eine starke Wolkenbildung mit kurzen Sonnenscheindauer von etwa 3,8 Std gegenüber Bonn von 4,2 Std und vielen Nebeltagen (55). Durch die Erhebung aus dem Rheintal sind ausgedehnte „Steigungsregen“ bedingt, die von Terrasse zu Terrasse ergiebiger werden und in Solingen 1040, Remscheid 1180 und Lennep 1270 mm je Jahr betragen. Sie machen das Bergische Land zu einem der regenreichsten Gebiete Deutschlands. Die Niederschläge sind im Winter und Sommer am ergiebigsten. Die Temperaturen bewegen sich im Winter um 0°, im Sommer um 16° und weisen mittlere Tagesschwankungen von 7° auf.

Das *Wasser* besitzt nur 3 Pariser Härtegrade und ist nach der Prüfung des chemischen Untersuchungsamtes Remscheid frei von Jod und Fluor. Die Wasserversorgung der Städte Solingen und Remscheid erfolgt größtenteils durch Quellwasser, das in mehreren Talsperren aufgestaut wird.

Hinsichtlich der Bodenaufschlußtheorie (v. PFAUNDLER, LANG) fehlen Untersuchungen über die Radioaktivität des Bodens. Nachforschungen über die kropferzeugende Wirkung von Erdgeschoßwohnungen (EUGSTER) blieben ergebnislos, da sich auch die alten bergischen Schieferhäuser als unterkellert erwiesen. Ebenso ließ sich kein Einfluß hinsichtlich der Sonnen- und Schattenlage auf die Kropfentstehung ermitteln

da die tiefeingeschnittenen, nebelfeuchten Täler gemieden werden und Sonnentage an sich selten sind.

Um die geographische Verteilung des Kropfmaterials innerhalb des Bergischen Landes vorwegzunehmen, sei festgestellt, daß die Häufigkeit des genuinen Basedow mit zunehmender Meereshöhe von 33 % auf 11 % abnahm, während die Zahl der toxischen und indifferenten Knotenkröpfe kontinuierlich anstieg. Dies dürfte mit den klimatischen Unterschieden zwischen den einzelnen Terrassen und wohl auch mit einem gewissen Jodmangel in Zusammenhang stehen. Fälle von *Struma congenita* wurden vereinzelt im Material des oberbergischen Landes (Radevormwald, Lennep) festgestellt. Aus diesem Raum stammen auch die schwersten Kröpfe (bis 600 g) sowie die einzigen Kretins und Fälle von Myxödem (2:100 000).

Zusammensetzung des Materials.

Im folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse von Reihenuntersuchungen autoptisch gewonnener Schilddrüsen und operierter Kröpfe aus dem Bergischen Land wiedergegeben werden. Das Sektionsmaterial setzt sich zusammen aus 1024 Schilddrüsen der Vorkriegszeit von 1937—1939, von denen 513 auch histologisch ausgewertet wurden. Da infolge der Kriegsergebnisse die Ergebnisse zunächst nicht veröffentlicht werden konnten, wurde im 1. Halbjahr 1948 eine 2. Serie von 300 Leichendrüsen gesammelt, um dem Einfluß der veränderten Ernährungs- und Umweltbedingungen der Nachkriegszeit auf das Erscheinungsbild der Thyreidea nachzugehen. Gleichzeitig kam das gesamte Operationsmaterial von 650 Strumen aus den Jahren 1936—1947 zur Verarbeitung, von denen 244 auf die letzten Friedensjahre und 406 auf die Kriegs- und Nachkriegszeit entfallen.

Alle Schilddrüsen wurden nach Präparation unter Schonung der Lobi pyramidales in frischem Zustand gewogen, in Formalin fixiert und dann in Scheiben von 0,5 cm Dicke zerlegt. Nach der makroskopischen Beschreibung wurden je nach Lage des Falles ein oder mehrere Blöcke geschnitten, histologisch untersucht und nach H. E., van Gieson und Sudan III gefärbt. Bei Bedarf wurden die verschiedensten Spezialfärbungen angewandt. Zur exakten Bestimmung der Follikelgrößenkurve wurde nach den Angaben von SIGURJONSSON verfahren, mit Hilfe des LERRZSchen Mikrometerokulars und Objektmikrometers 100—200 Follikel gemessen und für jede Drüse ein Follikeldiagramm gezeichnet.

I. Die normalgewichtige Schilddrüse der Vorkriegszeit.

Zur Aufstellung der Lebens-Gewichtskurve standen 1024 Schilddrüsen zur Verfügung. Um den Einfluß der Knoten in nicht vergrößerten Drüsen sowie der Kröpfe auf das Durchschnittsgewicht feststellen zu können, wurden 3 Kurven angelegt (Abb. 2). Die niedrigste Kurve gibt die Durchschnittswerte der 578 knotenfreien „Normalschilddrüsen“

(unter 50 g) wieder; die mittlere Kurve zeigt den Verlauf aller nicht-kropfigen Drüsen einschließlich der knotigen Formen (899), während die obere Kurve das Gewicht des Gesamtmaterials (1024) einschließlich der Kröpfe veranschaulicht.

Die Gegenüberstellung beleuchtet die ganze Problematik der statistischen Auswertung, vor allem hinsichtlich des Begriffes „Kropf“, der bisher gewichtsmäßig noch nicht allgemeingültig festgelegt ist. Bei gleichem Grenzgewicht weicht die Kurve der „Normaldrüsen“ nur

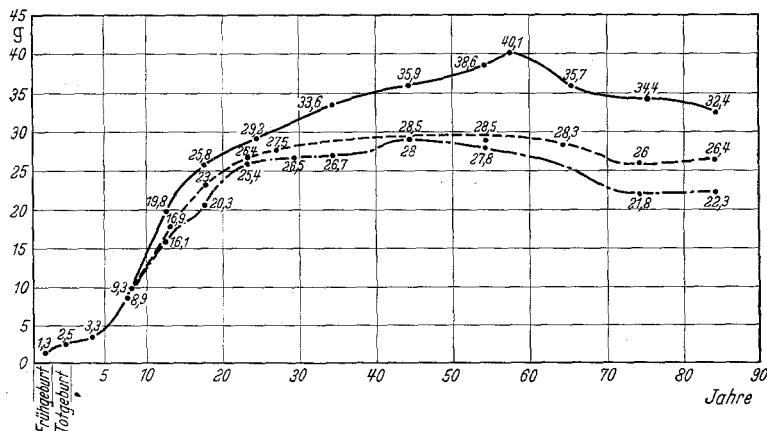


Abb. 2. Schilddrüsen-Lebens-Gewichtskurve Solingen (1024 Fälle). — Gesamtmaterial einschließlich Kröpfen. - - - Normalgewichtige Drüsen mit Knoten (899 Fälle). ······ Normalgewichtige Drüsen ohne Knoten (576 Fälle).

unbedeutend von derjenigen der knotenhaltigen nicht vergrößerten Drüsen ab und erst mit zunehmendem Alter macht sich eine deutliche Erhöhung des Gewichts der letzteren bemerkbar. Dies ist auf die bekannte Zunahme der Zahl und Größe der Knoten zurückzuführen. Die Erhöhung der Gesamt-Lebens-Gewichtskurve tritt schon mit der Pubertät in Erscheinung und überschreitet mit zunehmendem Alter den Gipfel der Normalkurve bis zu 12,5 g bei Verschiebung des Scheitelpunktes gegen das Senium. Das Durchschnittsgewicht der Erwachsenenschilddrüse betrug im Gesamtmaterial 35,5 g, bei den knotenhaltigen Normaldrüsen 28 g und bei den knotenfreien Drüsen 25,9 g.

In Anlehnung an ORATOR-SCHLEUSSING wurde als Grenzgewicht der Kröpfe ein Wert von 50 g festgesetzt, da diese Zahl das Doppelte des anerkannten Normalgewichtes endemiefreier Gebiete darstellt. Dieses Gewicht lässt den physiologischen und individuellen Schwankungen genügend breiten Raum und gleicht den Fehler der in unserem Material nicht geringen Zahl von untergewichtigen Drüsen weitgehend aus. Andererseits scheint dieses Gewicht hoch genug bemessen, um jede Schilddrüse über 50 g unbedenklich als Kropf ansprechen zu können. RISCH und SCHÄER setzen die Grenze mit 25 g an, WEGELIN und SCHNETZ mit 30 g, ARNDT mit 35 g, PICKER mit 40 g, NOLAN und FAGRAEUS sogar mit 60 g. Die

„Normalkurven“ dieser Arbeiten sind daher mit der unseren nur mit Einschränkung zu vergleichen.

Wäre es bei diesen — durch die wechselnde Endemiestärke in den einzelnen Regionen bedingten — Schwierigkeiten nicht zweckmäßig, zwischen „Normalschilddrüse“ und „Kropf“ eine Kategorie von *Grenzfällen* einzuschalten und als Grenzwerte hierfür 25—60 g zu wählen, da erstere Zahl das anerkannte Normgewicht darstellt, während letzteres Gewicht in der Mehrzahl der Fälle zu einer auch klinisch wahrnehmbaren Vergrößerung (FAGRAEUS) führt?

Bezüglich der *Geschlechtsunterschiede* ergab sich, daß die normalgewichtigen Drüsen der Frau lediglich im geschlechtsreifen Alter etwas schwerer sind als beim Mann. Demgegenüber überschritten die knotigen Schilddrüsen des weiblichen Geschlechts das Gewicht des männlichen bereits in der Jugend und dann vom Postklimakterium an ganz beträchtlich. Im 6. Dezennium erreichte die weibliche Drüse ein Gewicht von 46 g, die männliche von 36 g.

Bei der histologischen Untersuchung von 513 Schilddrüsen der Vorkriegszeit ergab sich folgendes Bild der *Entwicklung der Bergischen Thyreoidea*:

Unter 8 Drüsen von *Frühgeburen* des 6.—9. Monats erwiesen sich nur 2 als vollkommen solide, die übrigen zeigten teils nur an den unteren Polen, teils auch in größerer Ausdehnung eine mehr oder minder starke Entfaltung mit Ausbildung von „Zentralschlüuchen“ (WEGELIN) bzw. „Zentralbläschen“ (SCHLEUSSING). In der Drüse einer weiblichen Frühgeburt war bereits Kolloid in den eröffneten Follikeln nachzuweisen. Das Durchschnittsgewicht betrug 1,3 g.

Bei 9 *reifen Totgeburen* waren keine ganz soliden Drüsen vorhanden; 6 zeigten wenigstens an den Polen deutliche Eröffnung, eine Drüse war bereits vollständig entfaltet und in 4 Fällen enthielten die Bläschen schon etwas Kolloid. Allen Drüsen dieser Gruppe war die starke Neigung zur Desquamation gemeinsam, die wir mit HESSELBERG (1910), WEGELIN u. a. in der Hauptsache mit postmortalen Veränderungen in Zusammenhang bringen möchten. Durchschnittsgewicht 2,5 g.

Im *Säuglingsalter* (32) verminderte sich das Gewicht auf 2,2 g. Solide Partien waren in 22 Drüsen feststellbar, jedoch setzte mit zunehmendem Alter eine rasche Entfaltung ein, die von den unteren Polen und Randpartien auf das ganze Parenchym übergriff. Bereits vom 3. Lebensmonat ab traten die ersten „Übergangsformen“ und „Jungkolloiddrüsen“ (ORATOR-SCHLEUSSING) auf. Sie beherrschten vom 3. Lebensjahr ab das Bild. Die ersten „reifen“ Kolloiddrüsen wurden im 8. Jahr beobachtet, sie waren teils ruhend, teils proliferierend.

Als charakteristisches Merkmal fanden sich nach Beendigung der Eröffnungsperiode die schon von WÖFLER (1880), WEGELIN u. a. beschriebenen *Leistenbildungen*. Sie wurden erstmals bei einem 5 Wochen alten Mädchen mit Jungkolloiddrüse und dann mit zunehmender Entfaltung und Vergrößerung der Follikel immer häufiger gefunden, und zwar mit allen Zeichen spitzenwärts gerichteten

Wachstums. Nach dem Höhepunkt ihres Auftretens im 3. Jahrzehnt (71 %) verloren sie rasch an Aktivität und Zahl, sie waren jedoch vereinzelt bis ins Greisenalter nachzuweisen. Sie dürften den Proliferationsknospen an den Ganggabelungsstellen der Zentralbläschen entsprechen (ASCHOFF, E. LÖSCHKE). Ihr Wachstum scheint an die Entwicklungsperiode der heranreifenden Schilddrüse gebunden zu sein und die Aufgabe einer *Follikelneubildung durch Teilung* zu besitzen. Möglicherweise ist ihr Auftreten regional verschieden, da sie von den Meisten kaum erwähnt werden. In unserem Material traten sie wesentlich stärker hervor als die sog. Sprossungen bzw. Knospungen EGGERTS und die follikulären Herde ORATORSCHLEUSSINGS, bei denen es durch Abschnürung von Follikelepithel zur Neubildung von Tochterbläschen kommt. Wenn RIENHOFF das Wachstum der Schilddrüse lediglich auf eine Vergrößerung der bestehenden Follikel zurückführt, so stehen dieser Annahme zahlreiche Beobachtungen entgegen.

Mit dem *Pubertätsalter* steigt das Gewicht in unserem Raum etwa mit der Zahl der Jahre in Gramm und das Organ wird zur reifen Kolloiddrüse. In dieser Zeit treten erst die sog. Proliferationspolster (SANDERSON 1911) mehr und mehr in Erscheinung. Sie erreichten in unserem Material beim Eintritt ins Erwachsenenalter mit 50 % den Höhepunkt und sanken in der Lebensmitte auf Werte zwischen 35—20 % ab, um im Klimakterium nochmals einen — vorwiegend vom weiblichen Geschlecht getragenen — Gipfel von 27 % zu erreichen. Sie sind offenbar der Ausdruck vorübergehender Funktionssteigerungen der Drüse und vermehrter Wachstumsenergie in den kritischen Lebensperioden der Frau, was bereits in der Gewichtskurve durch den steileren Anstieg im Pubertätsalter und den Gipfel im Klimakterium zum Ausdruck kommt. Die Polster verschwinden in der Bergischen Drüse erst nach dem 80. Lebensjahr. Unreife Drüsen waren bis zum 3. Dezennium in 2,2 % nachweisbar.

Die 365 „Normalschilddrüsen“ der *Erwachsenen* ließen sich im übrigen in 37,5 % „ruhende“, 4,1 % „follikuläre“, 11 % „proliferierende“ und 45,2 % „Altersdrüsen“ gliedern (Abb. 3); als proliferierend wurden nur Drüsen mit reichlicheren Polsterbildungen gewertet. In die Gruppe der Altersdrüsen wurden mangels exakter Unterscheidungsmöglichkeiten auch die atrophischen Drüsen kachektischer jüngerer Personen eingereiht. Die große Zahl der letzteren ergibt sich aus dem Altersaufbau des Obduktionsgutes, das zu 60 % aus über 50jährigen bestand.

Den von KLOEPPEL (1910), CLERC (1912), WEGELIN u. a. erhobenen mikroskopischen Befunden ist in unserem Material eine Neigung der Altersdrüse zur Erhöhung, Verfettung und Desquamation des Epithels hinzuzufügen, während der Grad der Bindegewebsvermehrung inkonstant war und offenbar mit der Grundkrankheit in Beziehung stand (vgl. später). Die Befunde am Epithel dürften teils durch die veränderten Druckverhältnisse in den schrumpfenden Follikeln, teils durch Änderung der Funktion und wohl auch durch Ernährungsstörungen infolge Dysorie bei zunehmender Sklerose zu erklären sein. Diese sichtlich bereits intravital einsetzenden Veränderungen am Epithel wurden

bereits von ASCHOFF mit steigendem Alter in zunehmendem Maße festgestellt. SCHÄFER fand gleiche Befunde bei alten Pferden neben knotiger Hyperplasie und echten Knotenbildungen.

Lymphatische Herde fanden sich erstmals bei einem 11jährigen Knaben und einem Mädchen von 16 Jahren, die an Diphtherie gestorben waren. Insgesamt wurden sie vom 11.—50. Lebensjahr in 23,2% und jenseits dieses Alters in 39,7% festgestellt. Besonders im Senium war vorwiegend das weibliche Geschlecht beteiligt (62,9:28,1%). Auf sie wird später noch näher einzugehen sein.

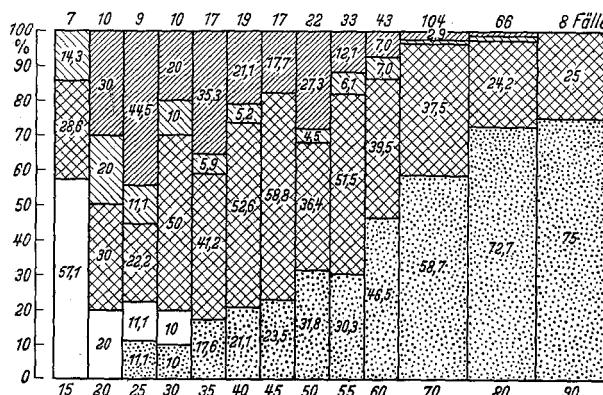


Abb. 3. Graphische Darstellung des Entwicklungs- und Alterungsprozesses der Bergischen Schilddrüse. ▨ Proliferierend; ▨ follikular; ▨ ruhende reife Drüsen; ▨ Altersdrüsen; □ unreife Drüsen.

Um einen genauen Überblick über die tatsächliche *Follikelgröße* zu erhalten, wurden von den knotenfreien Schilddrüsen Follikelgrößen-Diagramme angefertigt und durch Zusammenfassung bestimmter Altersgruppen die Durchschnittsdiagramme ermittelt (Abb. 4). Sie ergaben einen guten Einblick in die zahlenmäßige Verteilung der einzelnen Größenordnungen sowie Minimal- und Maximalgrößen in jedem Alter, ebenso über die Reifung und Altersinvolution mit ihrem charakteristischen Kurvenverlauf. Aus den Durchschnittsdiagrammen wurde die Follikelgrößenlebenskurve errechnet. Hier kommen insbesondere die biologischen Verschiedenheiten im Ablauf des Entwicklungs- und Alterungsprozesses der Geschlechter zum Ausdruck (Abb. 5). Die Kurve der Frauen erhebt sich rascher und erreicht auch höhere Werte (303 : 246 μ) fällt jedoch auch wesentlich steiler ab.

Eine aus 106 ausgewählten Drüsen der Vor- und Nachkriegsserie zusammen-gestellte „Idealkurve“, deren Träger plötzlich starben (Unfälle, Apoplexien, Embolien, Vergiftungen u. a.), zeigte denselben Rhythmus bei leichter Erhöhung der Gipfelwerte auf 317 bzw. $277\text{ }\mu$.

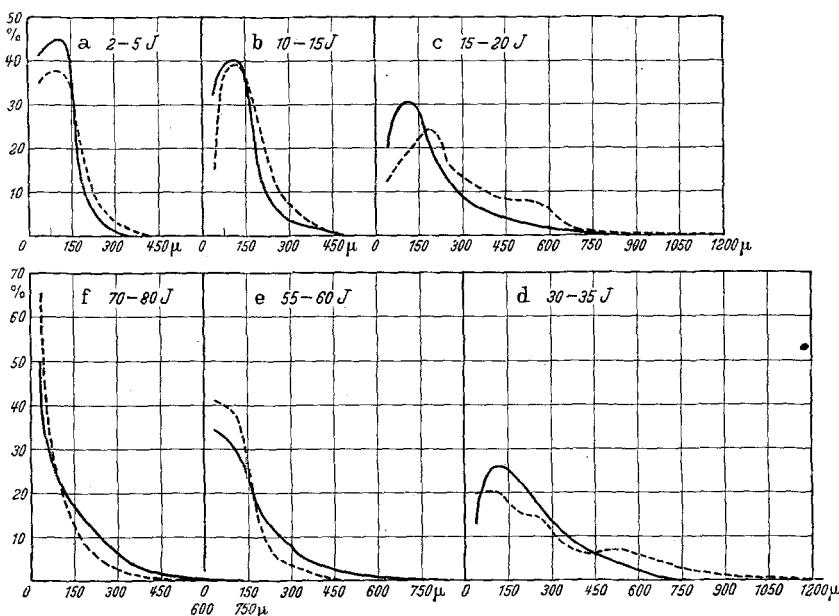


Abb. 4. Charakteristische Follikeldiagramme in verschiedenen Lebensabschnitten.
♂ ——; ♀ - - -

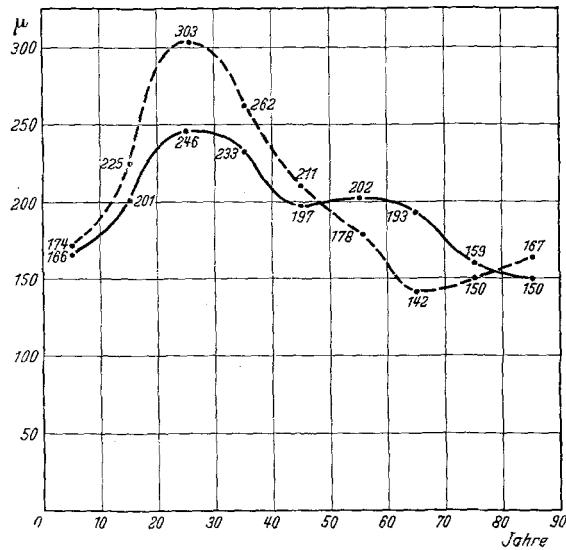


Abb. 5. Lebenskurve der Follikelgröße (1938). ♂ ——; ♀ - - -

II. Knotenbildungen in nichtvergrößerten Schilddrüsen.

Die Erörterung der Knotenbildungen röhrt an die umstrittenen Begriffe der Hyperplasie und des echten Geschwulstwachstums. Sie sollen vor der Behandlung des Kropfes besprochen werden, da sie auch in nichtvergrößerten Drüsen mit zunehmendem Lebensalter in großer Zahl auftreten und einen wertvollen Hinweis auf die potentielle Verkropfung jedes Berichtsraumes geben.

Die Schwierigkeiten beginnen bei der Abgrenzung der sog. knotigen Hyperplasie (WEGELIN). Denn einerseits bestehen fließende Übergänge zwischen mehr zufälligen Anhäufungen von größeren Follikeln, andererseits ist die Einkapselung der Knoten nicht immer vollständig. Ähnliche Schwierigkeiten bestehen bei der Deutung entsprechender Veränderungen in Prostata, Mamma, Hypophyse, Nebennieren u. a. Hier sind der objektiven Deutung der Befunde Grenzen gesetzt.

Der prinzipielle Unterschied gegenüber den diffus-hyperplastischen Wucherungen besteht offenbar darin, daß der *Knotenbildung eine umschriebene Aktivierung des Parenchyms zugrunde liegt*. Ihre Prädilektionsstellen in gewissen Teilen der Lappen weist auf dieselben Grundlagen ihrer Entstehung hin, die bei der Schilddrüsenentwicklung und den lymphatischen Herdbildungen eine wesentliche Rolle spielen. Letzten Endes handelt es sich hierbei wohl um das *Ergebnis von lokalen, nerval gesteuerten Durchblutungsänderungen*. Als Regulatoren dürften die von M. B. SCHMIDT und v. WATZKA in der Schilddrüse beschriebenen arteriovenösen Anastomosen und Sperrarterien anzusehen sein, welche die Gewebsdurchblutung dem jeweiligen Bedürfnis anpassen. Da es durch Nervenreizung zur Öffnung dieser Anastomosen kommt, dürfte unter dem Einfluß geeigneter Erregungen exogener oder endogener Art jene umschriebene fluxionäre Hyperämie (RICKER) ausgelöst werden, die in allen aktivierten Schilddrüsenteilen zu beobachten ist, sei es nun in den follikulären Herden, den Proliferationspolstern, Leistenbildungen oder knotigen Hyperplasien, sei es bei den Hyperthyreosen oder herdförmigen Basedowifizierungen. Die Knoten sind wohl kaum durch Erschöpfung des umgebenden Gewebes zu erklären, sondern als *Ausdruck einer Anpassung an Belastungen aller Art* (Infektionen, hormonale Revolutionen, psychische Insulte, Klima, Ernährung, Boden, konstitutionelle Einflüsse, Arbeit u. dgl.) zu werten.

Auch in physiologischer Hinsicht handelt es sich nach den experimentellen Untersuchungen von GRAHAM (1916) WEGELIN und ABELIN (1921) u. a. bei den makrofollikulären knotigen Hyperplasien und Knoten wenigstens zunächst um vollwertiges Drüsengewebe. Sie dienen offenbar dem Zweck, durch Vergrößerung der Adsorptionsfläche das Gleichgewicht zwischen Jodzufuhr und Jodbindungsvermögen des Organs sicherzustellen (SIGURJONSSON). Denn quantitative Jodbestim-

mungen aus verschiedenen Gegenden ergaben trotz großer Gewichtsschwankungen einen ziemlich konstanten Jodgehalt. So darf denn die diffuse und knotige Hyperplasie in funktioneller Hinsicht als Kompressionsversuch angesehen werden. Angesichts des geschilderten Entstehungsmodus der großfollikulären Knoten und der Tatsache, daß auch knotige Kröpfe sich unter dem Einfluß der präoperativen Jodbehandlung nach PLUMMER (SCHINDLER-SCHEICHER) sowie bei Wegzug aus Endemiegebieten erheblich verkleinern können und damit wenigstens teilweise rückbildungsfähig sind, wird man sie mit BORST und HUECK (1922) als *ausgleichende Hypertrophien* auffassen und den knotigen Hypertrophien anderer Organe an die Seite stellen können. Auch nach WEGELIN, der im übrigen für die echte Blastomnatur der Knoten eintritt, kommt man „wohl der Wirklichkeit viel näher, wenn man sich vorstellt, daß die Bildung von Adenomknoten in der Hauptsache wohl eine kompensatorische Hypertrophie ist, welche neues Parenchym an Stelle eines ungenügend funktionierenden Drüsengewebes liefert“.

Diese Auffassung gilt auch für die Mehrzahl der „gemischten“ und kleinblasigen Knoten. Nach unseren Untersuchungen steht die Art der Knotenbildung mit dem jeweiligen Reifungs- bzw. Alterungsprozeß des Mutterbodens in enger Beziehung. Im allgemeinen scheint das Drüs parenchym — besonders mit zunehmendem Alter des Trägers — auf Reize gewöhnlich nur mit der Bildung jener Knotentypen reagieren zu können, die in etwa seiner derzeitigen Differenzierungshöhe entspricht. Manchmal glaubten wir aus einer offensichtlichen Inkongruenz zwischen Matrix und Knotenart sogar auf eine Entstehung derselben in früheren Lebensperioden schließen zu können, vor allem in atrophischen Altersdrüsen.

Wir möchten also als „Knoten“ im Sinne von kompensatorischen Hypertrophien die groß-, gemisch- und kleinblasigen Bildungen ansprechen und die Bezeichnung „Adenom“ auf die trabeculären, tubulären, papillären und großzelligen abgekapselten Wucherungen beschränken, deren Blastomnatur wohl allgemein anerkannt wird.

Diese Auffassung entspricht auch weitgehend den Erfahrungen der Kliniker, von denen vor allem SCHINDLER (München) trotz stärkster Verkropfung seines Krankengutes das Heer der Knotenstrumen im bayerischen Endemiegebiet aus dem „Adenom“-Begriff herausgenommen wissen will. Nach seinen Darlegungen nimmt das sog. Adenom der Schilddrüse als Tumor sui generis eine Sonderstellung ein und ist in Oberbayern relativ selten.

Es soll damit aber nicht bezweifelt werden, daß auch gewöhnliche Kropfknoten unter unbekannten Umständen allmählich sowohl in bezug auf ihr Wachstum wie auch in ihren Beziehungen zur Umgebung und ihre Funktion eine zunehmende Selbständigkeit erwerben und sogar funktionstüchtige Metastasen erzeugen können. Nach CHOLDIN birgt jede

Knotenbildung in der Potenz die Möglichkeit einer künftigen autonomen Neubildung in sich. Neben papillären Adenomen (JOLL, DISSMANN u. a.) sind hier vor allem die sog. metastasierenden Adenome (WEGELIN, ZAPF, SPIRIG u. a.) zu nennen. Wenn aber FLÖRCKEN sowie HINTON und LORD jr. die Rate der maligne entarteten Knoten in Kröpfen mit über 2% bzw. gar 4,8—7,6% angeben, so gehen sie darin nach den allgemeinen Erfahrungen sicher zu weit.

Die Auswertung der histologischen Untersuchung von 813 Schilddrüsen der Vor- und Nachkriegszeit ergab 698 normalgewichtige Drüsen

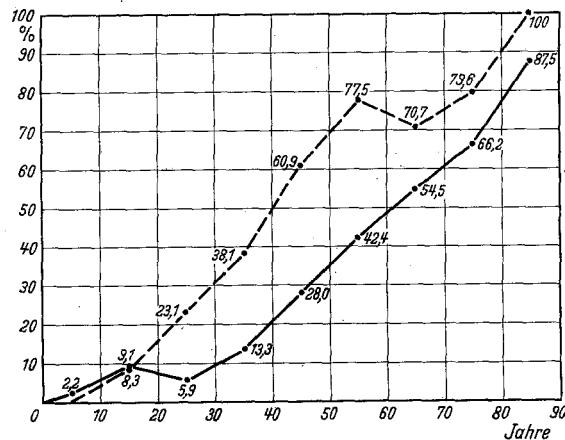


Abb. 6. Geschlechtsverteilung der Knoten in nichtvergrößerten Schilddrüsen.
— ♂; - - - ♀.

(unter 50 g). Von diesen wiesen $320 = 45,8\%$ Knoten auf. Das männliche Geschlecht war mit $174 = 40,2\%$, das weibliche mit $146 = 55,1\%$ beteiligt. Der Durchschnittswert für Erwachsene betrug 54%. In einer nach Geschlechtern getrennten Kurve (Abb. 6) der Altersverteilung der Knoten kommt neben der steigenden Frequenz mit zunehmendem Alter auch die größere Neigung der weiblichen Drüse zur Knotenbildung eindeutig zur Geltung. Sie bleibt während der ganzen Phase der Lebenshöhe bis zum Postklimakterium bestehen und weist auf die Beziehungen zum Ovarialcyclus und zu den hormonalen Krisen der Frau hin.

Es sei hervorgehoben, daß sich bei der getrennten Bearbeitung des Vor- und Nachkriegsmaterials kein Unterschied in der Häufigkeit und Verteilung der Knoten nachweisen ließ. Die veränderten Lebensbedingungen der Kriegs- und Nachkriegszeit waren im Bergischen Land also ohne Einfluß auf die Knotenbildung. Auch bezüglich der histologischen Struktur der Knoten ließ sich kein Wandel erkennen.

Unter den 320 knotenhaltigen Drüsen fanden sich 44,1% makrofollikuläre, 39,1% gemischte (oder makro- und mikrofollikuläre) und

16,8% parenchymatös-mikrofollikuläre Knoten. Die Geschlechtsverteilung zeigte nur geringfügige Schwankungen von 2—4%. Großblasige Knoten wurden häufiger bei jüngeren Personen und in den mittleren Altersgruppen mit Kolloiddrüsen angetroffen, gemischte Knoten vorwiegend bei den älteren Jahrgängen. Die kleinblasig-soliden Typen waren dagegen ziemlich gleichmäßig auf jedes Alter verteilt.

Zu erwähnen sind noch üppige papilläre Wucherungen in 7 Kolloidknoten, tubuläre Gewebspartien (2) und trabeculäre Strukturen (1) in mikrofollikulären Knoten, während nur je 1 rein trabeculäres und tubuläres Adenom nachgewiesen werden konnte.

In Übereinstimmung mit den meisten Angaben des Schrifttums ließ sich ein leichtes Überwiegen der Knotenbildung im rechten Lappen feststellen (44:37), meist waren beide Lappen gleichzeitig befallen. Von 20 Isthmusknoten war nur einer solitär. Mit besonderer Vorliebe entwickelten sich die Knoten in den caudalen Teilen der Lappen, ihre Zahl nahm auch je Drüse mit steigendem Lebensalter stetig zu.

Vergleichend-geographische Betrachtung der normalen Schilddrüse.

ORATOR-SCHLEUSSING haben 1931 eine Übersicht über die Lebensgewichtskurven von 16 verschiedenen Orten gegeben. In Abb. 7 sind die Kurven einiger inzwischen erschienener Veröffentlichungen gegenübergestellt. Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu erzielen, wurden nur die Werte von knotenfreien Drüsen berücksichtigt. Durch Zugrundelegung verschiedener Grenzgewichte ist die Vergleichbarkeit trotzdem etwas eingeschränkt; immerhin ist wegen des geringen Prozentsatzes der diffusen Strumen in allen Untersuchungsreihen (z. B. Solingen 1,8%, Düsseldorf 2%) die Fehlerquelle nicht sehr groß. Aus den Kurven lässt sich der Unterschied zwischen dem Gewichtsniveau der Küstengegenden des offenen Meeres (Reykjavik) und von Binnenmeeren (Danzig, Stockholm) einerseits, den Binnenländern (Solingen, Düsseldorf) andererseits und endlich von Endemiegebieten (Unterfranken, München) ablesen. Die Endemiezacke des Kindesalters tritt nur in der Düsseldorfer Kurve hervor.

Entsprechend dem Kurvenverlauf weisen die Durchschnittsgewichte der Thyreoidea erhebliche regionale Unterschiede auf; sie betragen bei Bewohnern offener Meeresküsten 12,6—17 g (Island, Norwegen, Schottland, Japan), bei Anwohnern von Binnenmeeren dagegen schon 20 bis 25 g (Ostsee, Mittelmeer, Schwarzes und Kaspisches Meer), was wohl im Zusammenhang mit dem verschiedenen Salz- und wohl auch Jodgehalt der offenen und Binnenmeere und des Milieus einschließlich der Nahrung (Fische!) zusammenhängen dürfte. Die Schilddrüsen von Bewohnern der tiefgelegenen Binnenländer weisen mit Ausnahme der zentralrussischen Tiefebene (Moskau, Charkow) durchwegs Drüsengewichte von

20—35 g auf. Bei Zugrundelegung des Gesamtmaterials befindet sich die *Bergische Schilddrüse mit 35,5 g bereits an der Grenze zwischen den Mittel-land- und typischen Endemiegebieten*, deren Durchschnittsgewichte bis zu 77,5 g (München) ansteigen.

Auch in der verzögerten Entwicklung, z. B. gegenüber Düsseldorf, läßt die Schilddrüse des Bergischen Landes ein deutliches Hinneigen zu den Endemiegebieten erkennen. Fanden sich hier doch vereinzelt

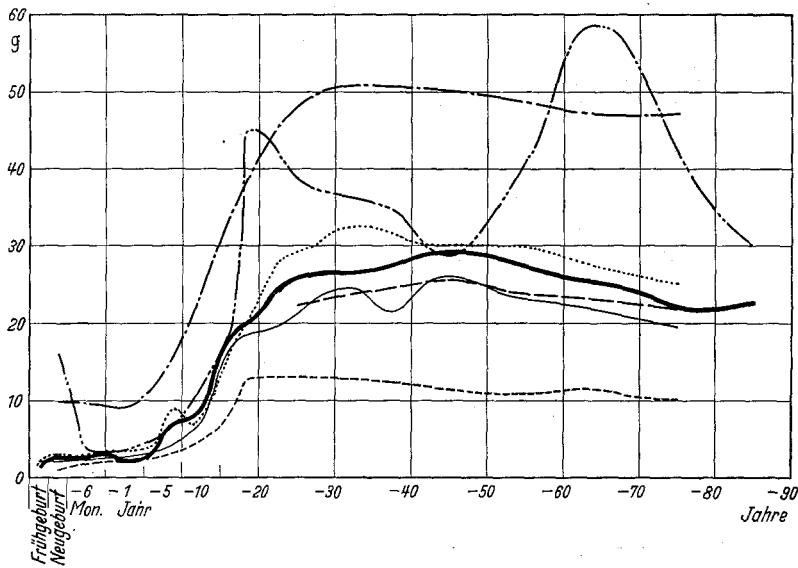


Abb. 7. Lebens-Gewichtskurve knotenfreier Schilddrüsen. von: —— München; —— Unterfranken; Düsseldorf; —— Solingen; —— Stockholm; —— Danzig; - - - Reykjavik.

noch nicht ganz ausgereifte Drüsen bis zum Ende des 3. Jahrzehnts. Hinsichtlich der Tendenz zur Proliferation wird die Bergische Drüse von der Niederrheinischen eindeutig überflügelt (50:65,2 %), wenngleich das Maximum in beiden Gegenden in der gleichen Lebensperiode (20- bis 25jährige) liegt. Dieser Unterschied ist wohl sicher örtlich bedingt. Er äußert sich auch klinisch in der größeren Zahl von Thyreotoxikosen im Düsseldorfer Raum. Vielleicht ist auch das Auftreten von Leistenbildungen an regional verschiedene Faktoren geknüpft, die wir in der Kindheit und frühen Jugend sehr häufig (bis 71 %) feststellen konnten (vgl. E. LOESCHKE).

Wegen der großen Differenzen in der Methodik der Follikelgrößenbestimmung (SCHAER, OKA) wurde auf die vergleichende Wiedergabe der entsprechenden Lebenskurven verzichtet. Immerhin steht fest, daß in den Meeresküstenländern die Durchschnittsgröße der Bläschen (300 bis 600 μ) um 3—4mal größer ist als in schweren Kropfgebieten (100

bis 200μ). Mit einer Follikelgröße von $250—300 \mu$ im Mittel nähert sich die Bergische Schilddrüse bereits mehr den Endemiegebieten.

Wenn auch den *Knotenbildungen* in nichtvergrößerten Schilddrüsen wegen ihrer Häufigkeit von verschiedener Seite keine besondere Beweiskraft für die Charakterisierung einer latenten oder manifesten Endemie zugesprochen wird, so geht ihre große Bedeutung schon aus der gewaltigen Zahl von Knotenkröpfen in den klassischen Endemiegebieten hervor. Will man aber eine *potentielle Endemie* exakt erfassen, so muß man auch die kleinen, oft nur mikroskopisch wahrnehmbaren Knoten in den normalgewichtigen Schilddrüsen in die Betrachtung einbeziehen. Statistische Erhebungen aus allen Teilen der Welt ergaben sehr erhebliche Unterschiede in ihrer Häufigkeit wie auch in dem Zeitpunkt ihres Auftretens. So bewegen sich die Prozentzahlen der Knotenbildungen in endemiefreien Gebieten zwischen 0% (Japan) und etwa 35% (Rußland, Türkei, Schweden, Island); in Mittellandgebieten schwankt ihre Häufigkeit zwischen 35—50% (Mitteldeutschland, USA), um mit zunehmender Endemiestärke über 72% (Unterfranken, Freiburg, München) auf 80% (Bern) und darüber anzusteigen. Das Bergische Land steht mit 53,8% knotenhaltigen Normaldrüsen und 59,4% Knoten im Gesamtmaterial (Erwachsene) weit jenseits des geographisch benachbarten Niederrheins (37% bzw. 41%) und schiebt sich bereits zwischen die schweren Endemiegebiete Zentralrußlands und Sibiriens (ARNDT) und die Freiburger Werte ein.

Auch beim Vergleich der *histologischen Struktur der Knoten* ergeben sich starke Abweichungen in den verschiedenen geographischen Räumen. In den endemiefreien Gebieten Amerikas (Boston, Kansas) und in Küstengebieten überwiegen die makrofollikulären Knoten weit (85—62%), während sie in schweren Kropfgegenden stark in der Minderzahl sind (Bern 24%) zugunsten der gemischten (28%) und parenchymatös-mikrofollikulären Knoten (48%). Die Bergische Drüse läßt sich mit 44% großblasigen, 39% gemischten und 17% soliden Knoten bereits zwischen die leichten Tieflandendemiegebiete des Niederrheins und die typischen Kropfländer einreihen.

So ergibt sich denn übereinstimmend bei der vergleichend-geographischen Betrachtung der nicht vergrößerten Bergischen Schilddrüse nach allen erörterten Kriterien die Schlußfolgerung, daß *das Bergische Land als ein Gebiet mit leichter Kropfendemie anzusprechen ist*.

III. Der Bergische Kropf.

Die Definition des Kropfbegriffes wurde schon eingangs berührt und auf die Notwendigkeit einer allgemeinen Regelung hingewiesen, soweit sie Größe und Gewicht betrifft. Die Follikelgröße und vor allem die Knotenbildung stellen zwar wertvolle Kriterien einer Kropfendemie dar,

jedoch läßt sich aus ihnen allein eine Definition des Kropfbegriffes nicht ableiten, wenn auch die knotenhaltige Drüse zweifellos in jedem Fall als potentieller Kropf anzusehen ist. Sie können daher nur zur zusätzlichen Charakterisierung einer Endemie herangezogen werden.

Bekanntlich geht der Struma nodosa fast stets eine diffuse Hyperplasie voraus (WEGELIN, SCHINDLER u. a.). Nach ASCHOFF bewirkt erst die kropfige Reizung in der Jugend die Knotenbildung im Alter. Nach unseren Erfahrungen dürften jedoch auch ohne vorangehende diffuse Hyperplasie aus normalgewichtigen Schilddrüsen im Erwachsenenalter Knotenkröpfe entstehen. Es ergeben sich hier offenbar Unterschiede je nach der Schwere der Endemie.

1. Der Kropf im Sektionsmaterial.

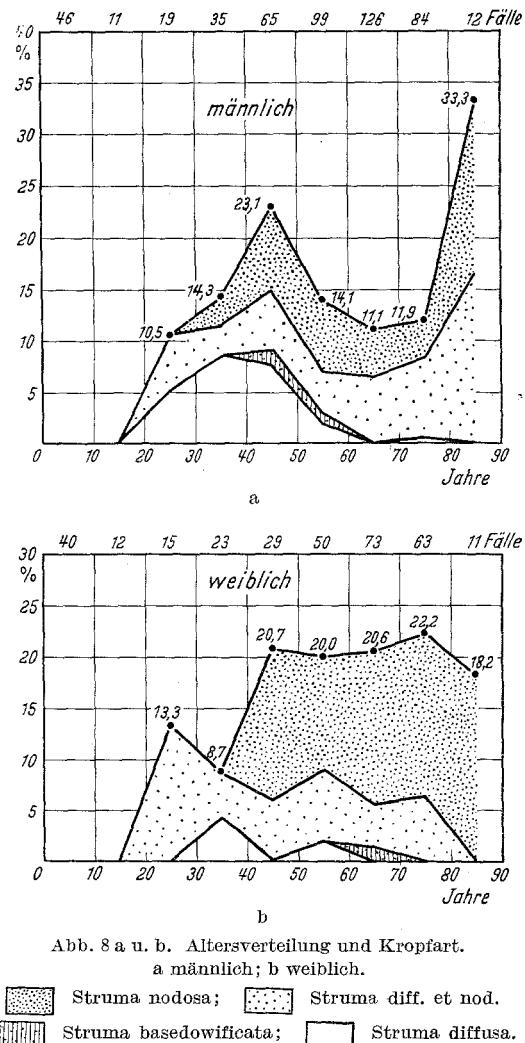
Wegen der Gleichtartigkeit der Befunde in beiden Berichtszeiten kann auf eine getrennte Wiedergabe des Vor- und Nachkriegsmaterials verzichtet werden. Unter den 813 histologisch untersuchten Leichendrüsen fanden sich 115 Kröpfe von über 50 g Gewicht, was einem Prozentsatz von 14,1 des Gesamtmaterials und knapp 16% der Erwachsenen entspricht. Von diesen Kröpfen wogen 90 weniger als 100 g, 18 waren zwischen 100—200 g schwer, der Rest von 7 Strumen hatte Gewichte bis zu 600 g. 87,8% der Kröpfe waren knotenhaltig und nur 12,2% erwiesen sich als diffuse Kolloidstrumen. Von letzteren betraf die überwiegende Mehrzahl (12:2) das männliche Geschlecht, wodurch die Neigung der weiblichen Drüse zur Knotenbildung erneut unterstrichen wird. Die knotenhaltigen Kröpfe reihten sich zu 42,5% in die Gruppe der Struma diffusa et nodosa ein, 54% zeigten das Bild des typischen Knotenkropfes, 3% erwiesen sich als basedowifiziert. Die Kurven (Abb. 8a und b) geben einen Überblick über die Altersverteilung und Art der Kröpfe bei beiden Geschlechtern, aus denen alle Einzelheiten zu ersehen sind.

Wenn in unseren Berichtszeiten keine eindeutigen Neugeborenen- und Kleinkinderstrumen beobachtet wurden, so lagen doch die Gewichte zum Teil an der oberen Grenze der Norm und erreichten bei Neugeborenen 4,5 g, bei Säuglingen 4—6 g. In der vorbereitenden Serie und nach Abschluß der Sammlung wurden auch Neonatenkröpfe mit Gewichten von 9 und 10 g festgestellt. Auch bei den Schulkindern und Jugendlichen erreichten die Drüsen mehrfach das 2—3fache der Norm. Die erste eindeutige Struma diffusa parenchymatosa betraf ein 19jähriges Mädchen.

Die vergleichend-geographische Auswertung des Materials ergab, daß die Bergische Schilddrüse hinsichtlich der Kropfhäufigkeit mit 14,1% des Gesamtmaterials bzw. 16% der Erwachsenen weit jenseits der Binnenmeer- und Tieflandgebiete (6—8%) steht. Sie überflügelt die Düsseldorfer Drüse (7,8%) bereits um das Doppelte und kennzeichnet das Bergische Land als ein Gebiet mit leichter Kropfendemie.

Bezüglich des Verhältnisses zwischen diffusen Hyperplasien und Knotenkröpfen verhält sich die Bergische Drüse genau wie diejenige der Endemiegebiete, welche eine zunehmende Verschiebung zugunsten der Struma nodosa erkennen lassen, während in kropffreien Gebieten die diffuse Vergrößerung stark überwiegt.

Bezüglich der Morphologie der Strumaknoten ist der klassischen Darstellung von WEGELIN nichts hinzuzufügen. Es erübrigt sich daher, auf nähere Einzelheiten einzugehen; es sei nur festgestellt, daß sich insbesondere die Struma nodosa mit ihren mannigfaltigen Degenerationerscheinungen vom leichten interstitiellen Ödem über die Hyalinose zur Narbenbildung, cystischen Erweichung, Blutung, Verkalkung und Cholesterinablagerung genau so verhält wie in schweren Kropfbezirken. Die Knoten der 101 nodösen Strumen verteilen sich auf 40,6 % großblasige, 50,5 % gemischte und 8,9 % parenchymatöse Typen.



2. Der Kropf im Operationsmaterial.

Zur Untersuchung standen 244 Resektionspräparate aus der Vorkriegszeit und 406 aus den Kriegs- und Nachkriegsjahren zur Verfügung, die alle von Bewohnern des Bergischen Landes stammen. Das weibliche Geschlecht stellte 80 % der Kröpfe. Klinisch gingen in der Vorkriegszeit

34% mit Basedowsymptomen einher, etwa je 6% wurden als Hyperthyreose bzw. toxisches Adenom angesprochen, 3% als maligne Strumen, 1% als Strumitis, der Rest als indifferente, meist knotige Strumen. In 92% der Fälle ergab sich eine weitgehende Übereinstimmung der klinischen Diagnose Basedow mit dem anatomischen Befund, was den Angaben von PUTNOKY und VERESS entspricht. Groß war die Übereinstimmung auch bei den indifferenten Knotenkröpfen, während sich der Verdacht auf Struma maligna nur in knapp der Hälfte der Fälle bestätigen ließ. Bemerkenswert war der relativ hohe Prozentsatz der chronischen Strumitis mit 1,8% im gesamten Operationsmaterial.

Das Operationsmaterial 1936—1940 wurde pathologisch-anatomisch nach Alter und Geschlecht in 7 Gruppen aufgeteilt. Die überwiegende Mehrzahl der Operationen wurde im 4. und 5. Dezennium durchgeführt. Bis zu diesem Alter stellten der genuine Basedow, die Struma basedowificata und die proliferierenden Kröpfe einschließlich der toxischen Adenome weit mehr als die Hälfte aller Fälle. Insgesamt ergaben sich 19,7% Basedowstrumen, 15,8% Struma basedowificata, 4,5% Struma diffusa, 56,1% Struma nodosa, 2,3% Struma maligna und 1,6% chronische Strumitis. Die ersten Knotenkröpfe kamen schon im 2. Jahrzehnt zur Beobachtung und führten durch Kompressionserscheinungen zur Operation, im Senium waren sie fast ausschließlich Anlaß zum Eingriff. Jenseits des 60. Lebensjahres fand sich auch die Mehrzahl der bösartigen Kröpfe, während die chronische Strumitis auf den engen Zeitraum des Klimakteriums und das weibliche Geschlecht beschränkt war. Im übrigen zeigten beide Geschlechter ziemlich gleichen Anteil an den einzelnen Schilddrüsenerkrankungen.

Die aus endemologischen Gründen wichtig erscheinende Differenzierung der Knoten ergab im Operationsmaterial entsprechend der „negativen“ Auslese der Erkrankungsfälle ein deutlich stärkeres Hinneigen zu den parenchymatos-kleinfeldfollikulären Typen als im Sektionsmaterial. Es fanden sich unter 179 knotenhaltigen resezierten Kröpfen der Vorkriegszeit 31,8% makrofollikuläre, 44,1% gemischte und 24% solide Knoten. Ein nennenswerter Geschlechtsunterschied bestand dabei nicht. An besonderen Knotenarten wurden 7 papilläre, 7 trabeculäre und 2 tubuläre Adenome festgestellt. Dreimal wurden in degenerierten kleinblasigen Knoten Onkocytenherde beobachtet. In 3 Strumen fanden sich außerdem eingestreute Epithelkörperchen, weiter einmal eingesprengte Plattenepithelnester, wie sie in normalgewichtigen Schilddrüsen öfter gesehen wurden.

Bezüglich der Histologie der Basedowstrumen interessierten vor allem die lymphatischen Herde. In Übereinstimmung mit WEGELIN, PUTNOKY und VERESS u. a. fanden sie sich in 89,6%. In etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle waren typische Lymphfollikel mit Keimzentren vorhanden. Bei

den basedowifizierten Strumen betrugten die Herdbildungen fast 87%, in den proliferierenden und Knotenkröpfen 45,5%. Bei letzteren waren die Infiltrate jedoch viel spärlicher und kleiner, Lymphfollikel fehlten. Alle diese Befunde entsprechen den allgemeinen Erfahrungen und scheinen keine nennenswerten Abweichungen in den verschiedenen geographischen Räumen zu besitzen.

Besonderes Augenmerk wurde auf den *Einfluß der Ernährung und Umweltbedingungen auf die Häufigkeit des Morbus Basedow* während der Kriegs- und Nachkriegsjahre gerichtet. Dabei ergab sich die eindrucksvolle Feststellung, daß trotz schwerster psychischer Dauerbelastungen durch den Luftkrieg, Ernährungsschwierigkeiten, Plünderrungen, Wohnungsnot usw. mit zunehmender Kriegsdauer die Zahl der genuinen Basedowstrumen und auch der *Struma basedowificata* stetig abnahm (Abb. 9). Ob es sich bei der vorübergehenden anteilmäßigen Zunahme der Basedowerkrankungen im Jahre 1944 auf 15,4% um eine echte Zunahme handelt, darf in Frage gestellt werden. Die absoluten Zahlen sprechen zum mindesten nicht in diesem Sinne. Denn in diesem Jahr wurde nur knapp die Hälfte der Kropfoperationen ausgeführt wie in den vorausgehenden Jahren. Erwähnenswert ist, daß die Basedowstruma seit 1941 nur bei Frauen beobachtet wurde und daß auch bei der basedowifizierten Struma sich das Verhältnis allmählich auf 1:3 zugunsten des weiblichen Geschlechts verschob, während beide Geschlechter ehedem etwa gleichmäßig beteiligt waren.

Auf die Frage, was denn den jahrelang unter „Dauerschreck“-Versuchsbedingungen lebenden Menschen unserer Gegend an der Entwicklung des zu erwartenden genuinen Basedow (vgl. EICKHOFFS Experimente an Wildkaninchen) verhindert haben mag, glauben wir in erster Linie den Grund in der zunehmenden Eiweißverarmung der Nahrung erblicken zu müssen. Besonders der immer stärker werdende Mangel an hochwertiger Fleisch- und Fischnahrung dürfte über die Verminderung der notwendigen Aufbaustoffe bei der Thyreoglobulinsynthese zu einer Erniedrigung der Verbrennungsvorgänge geführt und so die Entwicklung des Basedow gehemmt haben. Die Bedeutung der Fleischnahrung erhellt aus Tierversuchen von NATUCCI und MONZARDO, die durch

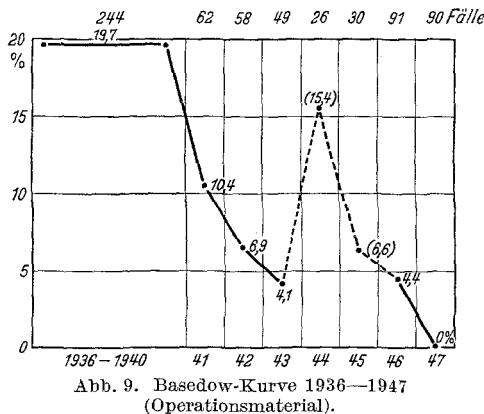


Abb. 9. Basedow-Kurve 1936—1947
(Operationsmaterial).

alleinige Fütterung von Muskelfleisch mit und ohne Zugabe von Tricalciumphosphat basedowartige Umwandlungen der Schilddrüse erzeugen konnten. Aus allem geht hervor, daß der Entstehung des Morbus Basedow ein komplexer Vorgang zugrunde liegt.

Im übrigen zeigte auch das Operationsmaterial der Kriegs- und Nachkriegsjahre keine auffallenden Abweichungen gegenüber dem Vorkriegsmaterial, abgesehen von der relativen Zunahme der Struma nodosa. Chronische Strumitis und maligne Strumen waren etwa im gleichen Verhältnis vorhanden.

3. Die Struma maligna.

Im gesamten Operationsmaterial fanden sich $15 = 2,3\%$ maligne Tumoren der Schilddrüse. Das männliche Geschlecht war mit 7 Fällen anteilmäßig mehr als doppelt so häufig betroffen als das weibliche. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre. Jüngste Geschwulsträgerin war ein 18jähriges Mädchen mit einem riesenzellreichen Spindelzellensarkom. Im einzelnen wurden festgestellt: 2 maligne parenchymatos-mikrofollikuläre Adenome, 2 großzellige Adenome (GETZOWA), 1 wuchernde Struma (LANGHANS), 6 solide indifferente Carcinome, 1 Plattenepithelcarcinom bei einem erst 25jährigen Mann, das wohl von einem versprengten Plattenepithelherd ausgegangen war und 1 Parastruma maligna mit vorwiegend intratrachealer Ausbreitung und ausgedehnter krebsiger Thrombose der Schilddrüsen- und Halsvenen, endlich 2 polymorphzellige fibroplastische Sarkome.

In den letzten Jahren kamen zwei weitere maligne Strumen mit intratrachealer Entwicklung zur Operation. In einem Falle erfolgte der Einbruch direkt in die Trachea aus einem linksseitigen papillären malignen Adenom unter Zerstörung der Kapsel, ähnlich wie bei einem von KRAUS beschriebenen großzelligen Adenom. Die Theorie der embryonalen Keimversprengung bzw. der embryonalen oder postembryonalen Durchwachung der Trachea kann für diese isolierten malignen Adenome keine Anwendung finden.

Metastatische Tumoren sowie interstitielle Lymphgefäßcarcinosen und krebsige Infiltrationen aus der Nachbarschaft sahen wir mit LELLY im Sektionsmaterial keineswegs so selten, wie früher angenommen wurde. Unter 160 malignen Tumoren des Sektionsmaterials setzten $12 = 7,5\%$ metastatische Schilddrüsengeschwülste. Als Primärtumoren fanden sich vorwiegend Carcinome der Luftwege und Lungen (4) und Mamma (2), weiter je einmal Carcinom des Magens, Melanosarkom der Haut, mediastinales Rundzellensarkom und Retothelsarkom. Nur bei letzterem lag die Metastase in einem gemischten Kolloidknoten. Damit konnte in unserem Raum die Feststellung WEGELINS vom überwiegenden Sitz der Metastasen in Adenomknoten nicht bestätigt werden. Eine Basedowi-

fizierung des Parenchyms in der Umgebung der Metastasen (MORI 1913, ORATOR-SCHLEUSSING) konnten wir nie feststellen. Bei der relativen Häufigkeit von Tochtergeschwülsten in der Schilddrüse ergibt sich die Möglichkeit, daß auch eine Metastase eines okkulten Carcinoms oder Sarkoms als Primärtumor gedeutet werden kann. Leider konnten wir unser Operationsmaterial mit Ausnahme der Parastruma maligna nicht auf diese Frage hin autoptisch nachprüfen, wenngleich mindestens 1 Fall von indifferentem Carcinom sehr auf metastatische Entstehung verdächtig erschien.

In *epidemiologischer Beziehung* ist von Bedeutung, daß in unserem Material das Vorbestehen eines gutartigen Kropfes nur in knapp $\frac{3}{4}$ der Fälle zu eruieren war, während sich nach WEGELIN und DE QUERVAIN in schweren Endemiegebieten anamnestisch in 90% eine Struma nachweisen läßt. Auch waren nur $\frac{1}{3}$ maligne Adenome vorhanden entgegen einem Schweizer Durchschnitt von 50%.

Im *Operationsmaterial* sind wegen der zum Teil verschiedenen und besonders bei den Amerikanern oft sehr weiten Auslegung des Begriffes der malignen Entartung von Strumaknoten die Prozentzahlen in vergleichend-geographischer Hinsicht nur sehr bedingt verwertbar. So schwanken innerhalb der USA. die Werte zwischen 0,5% und 4,6%. ORATOR-SCHLEUSSING geben für den Niederrhein 1,25% maligne Kröpfe an, STÜHLINGER für Innsbruck 1,3%, LEVISON für Basel 2,75%, DE QUERVAIN für Bern 3,4%, KAMNIKER für Graz 4,97%. Das *Bergische Land* findet sich mit 2,3% malignen Strumen also bereits in der Reihe der eindeutigen Endemiegebiete.

Im Sektionsmaterial ist nach den Statistiken ebenfalls eine stete Zunahme der Struma maligna mit der Stärke der Kropfendemie festzustellen. Ihre Zahl beträgt in kropffreien Gebieten zwischen 0,06% (Kiew) und 0,11% (USA), in Mittellandgegenden (Unterfranken, Prag, Leipzig, Schweden) zwischen 0,21—0,29%, in schweren Kropfgegenden dagegen 0,85 (Bern) bis 1,2% (Basel). Da im Solinger Sektionsgut bisher erst ein einschlägiger Fall beobachtet wurde, kann in dieser Hinsicht noch nicht endgültig Stellung genommen werden.

IV. Die Schilddrüse der Nachkriegszeit.

Da aus der Vorkriegszeit ein vollständig verarbeitetes Vergleichsmaterial aus demselben geographischen Raum zur Verfügung stand, das durch die Kriegsergebnisse nicht veröffentlicht werden konnte, wurde die Hungerperiode der späten Kriegs- und Nachkriegszeit wahrgenommen, um in einer 2. Reihe von 300 Schilddrüsen aus dem 1. Halbjahr 1948 den Einfluß der veränderten Ernährungs- und Lebensbedingungen auf Gewicht und Struktur des Organs zu studieren. Im Hinblick auf die inzwischen bekannt gewordene Möglichkeit einer Kropferzeugung durch

Kohlarten (CHESNEY und Mitarbeiter), Steckrüben (LOESER und Mitarbeiter) und die Thiouracile (ASTWOOD, GRIESBACH und PURVES, ABE LIN, LOESER u. a.) wurde besonders darauf geachtet, ob sich die Schilddrüse inzwischen in Richtung des „Kohlkropfes“ entwickelt hat. Wurden doch mehr noch als nach dem ersten Weltkrieg aus den verschiedensten Teilen Deutschlands (DE RUDDER, ERFURTH, WAGNER-JAUREGG, GRIMM, SCHNEIDER, BARRE, HERBRAND u. a.) und aus Belgien (BASTENIE) Mitteilungen über eine zunehmende Verkropfung der Bevölkerung in den Nachkriegsjahren bekannt, die teils mit Nahrungs-Jodmangel, teils mit Umsiedlungen, teils mit klimatischen Faktoren, teils mit Kohlernährung in Zusammenhang gebracht wurden. Im Berichtsraum war zu jener Zeit die Ernährung ganz vorwiegend vegetabilisch und bestand vorzugsweise aus selbsterzeugtem Kohlgemüse. Dagegen scheidet ein Einfluß der Bevölkerungsverschiebungen aus. Denn von den Obduzierten waren nur 5% aus anderen, überdies kropffreien Gegenden Ostdeutschlands gezogen.

Ein Vergleich der Gewichtskurven von 1938/39 und 1948 ergab in keiner Lebensphase auch nur die geringste Erhöhung der knotenfreien und knotenhaltigen „Normalkurve“ über die Vorkriegswerte, sondern im Gegenteil eine *Gewichtsverminderung* um 2—5 g. Dementsprechend sank auch die durchschnittliche Follikelgröße um 20—30 μ . Der Gesamtverlauf dieser Kurven hatte keine Änderung erfahren. Die Kropffrequenz der Erwachsenen belief sich in der Nachkriegsserie auf 15,7% gegenüber 15,9% in der Vorkriegszeit bei annähernd gleichem Anteil der Geschlechter. Auch das Verhältnis zwischen diffusem und Knotenkropf war in beiden Zeiträumen fast vollkommen gleich (12:88%), ebenso die Altersverteilung der Kröpfe.

Wir kommen also auf Grund unseres Vergleichsmaterials zu dem Ergebnis, daß durch die überwiegende Kohlernährung bei der Bergischen Bevölkerung *keine Änderung des Gewichtes und der Struktur der Schilddrüse in Richtung des Kohlkropfes* zu verzeichnen war.

Die Proliferationserscheinungen waren in der Nachkriegszeit etwas häufiger, vor allem im Klimakterium und Postklimakterium. In der Pubertät waren sie dagegen deutlich geringer. Ob es sich hierbei um die Wirkung psychischer Belastungen, jahreszeitlicher Schwankungen oder um eine Kälteeinwirkung (Kohlennot!) handelt, die nach Experimenten von RING den Grundumsatz bis zu 21% erhöhen kann, ist schwer zu entscheiden (vgl. auch v. WATZKA).

Weiter fiel eine größere Neigung des Epithels zur Desquamation auf, die wohl als Ausdruck eines latenten Vitamin-A-Mangels anzusehen sein dürfte. Auch die Tendenz zur Sklerose war stärker. Sie kann nicht durch eine fortschreitende Überalterung des Leichengutes erklärt werden und betraf auch jüngere Jahrgänge. Diese Erscheinung dürfte zum Teil in

direktem Zusammenhang mit der langdauernden Unterernährung stehen, denn die Hungerschilddrüse zeigt eine besonders ausgeprägte Bindegewebsvermehrung. Jedoch sind auch indirekte Wirkungen der Inanition auf die übrigen inkretorischen Drüsen und auf die Abwehrkraft des Organismus zu berücksichtigen, die sich in Menstruationsstörungen aller Art, in der Häufung der sog. Gynäkomastien, pluriglandulären Störungen einerseits und in der Zunahme von Infektionen tuberkulöser, allergischer Genese sowie von Darm-, Leber- und Blutkrankheiten aller Art andererseits äußerte. Merkwürdigerweise waren die lymphatischen Herde in der Nachkriegszeit seltener.

Bei der Prüfung der Beziehungen zwischen Schilddrüsengewicht und Ernährungszustand ergaben sich bei den gut ernährten Personen annähernd dieselben Durchschnittsgewichte wie in der Vorkriegsserie (männlich 28,7 g; weiblich 24,3 g), während mit zunehmender Reduktion und Kachexie die Werte bei Männern auf 21,7 g und bei Frauen auf 17,6 g sanken. Reine Inanitionstodesfälle und Avitaminosen kamen nicht zur Beobachtung. In mehreren Fällen von Tumorkachexie und auch von Tuberkulose (vgl. dagegen FAGRAEUS) fielen die Organgewichte bis auf 8 g. GERHARTZ wies auf extreme Gewichtsverluste der Schilddrüse bei chronischem Hunger hin. Bei seinen 18 Hungerkachexien sank das Gewicht auf 6—10 g gegenüber Gewichten von etwa 15 g bei 16 Krebskachexien. Letztere liegen etwas tiefer als unser Durchschnitt von etwa 21 g, der den von FAGRAEUS errechneten Werten entspricht.

V. Die Schilddrüse bei Krankheiten.

An Hand der beiden histologisch untersuchten Reihen wurde die Wirkung der Krankheiten auf die Schilddrüse verfolgt. Die Einteilung erfolgte in akut-entzündlichen Erkrankungen (282), Stoffwechselkrankheiten und Intoxikationen (67), chronisch-entzündliche Erkrankungen (71), Herz- und Gefäßkrankheiten (169), Blutkrankheiten (13), plötzlichen Tod (35), bösartige Geschwülste (160) sowie Totgeburten und Lebensschwäche (16). Dabei ergaben sich im wesentlichen folgende Feststellungen:

1. Bei den *akut-entzündlichen Erkrankungen* und Vergiftungen zeigte die Schilddrüse starke Neigung zu Desquamation und Kolloidverflüssigung, dementsprechend eine zum Teil deutliche Gewichtsverminderung. Eine stärkere Hyperämie gehörte nicht zu den regelmäßigen Befunden, ihr Grad richtete sich wesentlich nach der Todesursache bzw. dem vorbestehenden Grundleiden. Lymphocytäre Herde waren relativ häufig vorhanden. Im Interstitium fand sich nicht selten eine Auflockerung mit Austritt kolloidähnlicher Flüssigkeit; eine echte Gerüstvermehrung trat jedoch nur bei den mehr chronischen und rezidivierenden Erkrankungen in Erscheinung. Niedere Kropfquote.

2. Die *chronisch-entzündlichen Erkrankungen* tuberkulöser, allergischer und rheumatischer Ätiologie, vor allem des Respirationstraktes und Herzens, gingen mit wechselnd starker Epithelabschilferung und starker Sklerose des Bindegewebes einher, dagegen waren Kolloidschwund und lymphatische Herde seltener nachweisbar. Die Sklerose trat vornehmlich bei den Organtuberkulosen hervor. Tuberkulöse Granulome fanden sich unter 56 Organtuberkulosen 4mal, bei 11 Miliartuberkulosen 6mal. Niederes Durchschnittsgewicht, niedere Kropfquote.

Auffallender Reichtum an lymphatischen Herden, zum Teil mit Übergang in thyreoiditische Bilder, fand sich bei Diabetes und gewissen allergischen und rheumatischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Endokarditis und Polyarthritis; bei Tuberkulose fehlten sie fast völlig.

3. Sämtlichen mit *chronischer Herzinsuffizienz und Starungerscheinungen* einhergehenden Krankheiten (Vitium, Herzwandaneurysma, Rechtsinsuffizienz) waren Schilddrüsen mit eingedicktem Kolloid, zum Teil erheblicher Hyperämie und Induration des interlobären Stromas gemeinsam. Letztere war nur bei den Mitralfalken nicht regelmäßig. Zweimal fanden sich Infarktnarben bei rheumatischer Mesarteriitis bzw. organisierter Thrombose der Schilddrüsenarterien. Kaum lymphatische Herde, relativ hohes Durchschnittsgewicht; niedere Kropfquote der Herzklappenfehler.

Allen mit chronischer Hypoxämie und Bindegewebsvermehrung der Thyreoidea einhergehenden Krankheiten war eine Neigung des Follikelepithels zur Verfettung eigen, zu der besonders bei den Tuberkulosen noch eine erhebliche Epitheldegeneration mit Kernpyknose, Verquellung des Protoplasmas und Nekrobiose kam.

4. Bei den *peripheren Gefäßkrankheiten ohne Herzinsuffizienz* fehlte die Induration bei sonst gleichartigem Organbefund wie unter 3. Dem Bild der ruhenden Stapeldrüse entsprechend, waren lymphatische Herde nicht häufiger als dem meist vorgerückten Alter der Träger entsprach. Das Durchschnittsgewicht war leicht erhöht (26 g); hohe Kropfquote bei den Gefäßkrankheiten einschließlich Coronarsklerose mit Herzinsuffizienz (38%).

5. Bei den *malignen Geschwülsten* ergaben sich folgende ziemlich regelmäßigen Beziehungen zwischen dem Sitz des Primärtumors und Schilddrüsengewicht:

a) Die Carcinome des *Verdauungsschlauches* gingen mit der stärksten Atrophie und Gewichtsverminderung der Schilddrüse einher (22,6 g) und besaßen niedere Kropfquote (11,5%), was offenbar auf die zusätzlichen Verdauungsstörungen, wie Afermentie, abnorme Keimbesiedlung, Chymusstagnation, abnorme Zersetzung des Darminhalts, Inanitions-wirkung und die Mitbeteiligung der Leber an diesen Störungen zurückzuführen ist.

b) Die im *Thoraxbereich* gelegenen Carcinome zeigten meist keine Gewichtserniedrigung (27 g) und normale Kropfquote (14,3%); jedoch bestand Neigung zur Sklerose. Der Grund hierfür dürfte im Fehlen der oben erwähnten zusätzlich wirkenden Faktoren zu erblicken sein, was auch in der meist nur geringen Reduktion des Organismus im Gegensatz zu der erheblichen Kachexie bei Carcinomen des Verdauungsschlauches zum Ausdruck kam.

c) Die *Genitalcarcinome* — vor allem der Frau — waren häufiger mit proliferierenden und meist übergewichtigen Schilddrüsen vergesellschaftet (28,5 g); sie wiesen eine auffallend hohe Kropfquote auf (43%). Bei ihnen kommen zur konsumierenden Wirkung offenbar noch Störungsfaktoren, die in die hormonale Harmonie eingreifen mit willkürlicher Verschiebung der physiologischen Korrelationen. Wohl nicht aus Zufall waren vornehmlich Frauen im Klimakterium und Postklimakterium betroffen. — Bei den gutartigen Genitalgeschwüsten waren Gewicht und Kropfquote (20%) im Bereich der Norm.

Die Schilddrüsen der *Schwangerschafts-* (10), *Geburts-* (4) und *Laktationsperiode* (2) zeigten mit einer Ausnahme normales Gewicht von durchschnittlich 27 g. Nur 2 Drüsen wiesen stärkere Proliferationserscheinungen auf. Die Follikelgröße bewegte sich um $319\text{ }\mu$, entsprach also dem Durchschnittswert der „Idealkurve“ der geschlechtsreifen Frau. Von einer erheblichen Vergrößerung der Schilddrüsen kann somit entgegen den Erhebungen des Schrifttums in unserem Material nicht gesprochen werden. Vielleicht erklärt sich der Unterschied dadurch, daß die Mehrzahl unserer Fälle aus der 2. Schwangerschaftshälfte stammt, wo die fetale Schilddrüse bereits in Funktion ist und vicariierend in den mütterlichen Stoffwechsel eingreifen kann.

Besprechung.

Mit Ausnahme der Hyperämie konnten wir die von WEGELIN, SELZER u. a. erhobenen Befunde bei akut-entzündlichen Krankheiten bestätigen. Die *Epithelabschilferung* betraf jedoch in der Hauptsache die kindliche und Altersdrüse, die durch ihren Feinbau an sich schon mehr zur Desquamation disponiert erscheinen. Die reifen Drüsen nahmen an diesen Veränderungen nur wenig teil, offenbar infolge ihres großfollikulären Baues und Kolloidreichtums.

Zwischen Desquamation und *Kolloidschwund* scheint ein innerer Zusammenhang zu bestehen. Denn mit dem Nachlassen des Innendrucks bei rascher Kolloidausschüttung und dem hierdurch bedingten Kollaps der Follikel kann es über eine Erhöhung und seitliche Kompression des Epithels zu einer Lockerung der Bindung an die Capillarwand kommen, welche die Loslösung der Zellen begünstigt. In diesem Sinne spricht auch der häufige Befund der Epithelverfettung, der auf eine intravitale

Störung der Ernährung und des Stoffwechsels der Zellen hinweist. Hierbei sind jedoch auch allgemeine infektbedingte Störungen wie die Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte, des bakteriellen und cellulären Zerfalls und wohl auch des Vitamin-A-Mangels — besonders in der Nachkriegsserie — zu berücksichtigen.

Öfter waren histologisch auch Zeichen der *Aktivierung* nachweisbar, jedoch erreichte die Epithelneubildung in unserem Material nie so starke Grade, daß man von einer „akuten Hyperplasie“ (FARRANT 1914) sprechen könnte. Immerhin deutet eine ganze Anzahl von klinischen Symptomen auf eine Steigerung der Schilddrüsentätigkeit hin. Viele der hierher gehörenden Krankheiten gehen mit diencephalen Störungen einher und weisen auf Eingriffe in den zentral-vervösen Regulationsmechanismus hin. Es darf wohl als gesichert gelten, daß die Entkolloidierung und Aktivierung der Schilddrüse wesentlich durch eine Mehrproduktion von thyreotropem Hypophysenvorderlappenhormon und Erregung des autonomen Nervensystems zustande kommt. Hierfür sprechen besonders die zahlreichen mit thyreotropem Hormon angestellten Tierversuche. So konnten z. B. EICKHOFF, SUNDER-PLASSMANN und STECHER zeigen, daß durch Sensibilisierung mittels artfremden Serums ebenfalls eine Aktivierung der Schilddrüse zu erzielen ist, die durch Gaben von thyreotropem Hormon eine gewaltige Steigerung aller anaphylaktischen Reaktionen und damit der allergisch-hyperergischen Entzündung bewirkt. Da beim Menschen unter dem Einfluß zahlreicher Infektionen auch Zeichen einer Sensibilisierung mit zum Teil sehr ausgesprochenen allergischen Zügen bzw. immunisatorischen Vorgängen auftreten, liegen bei ihm im Prinzip wohl die gleichen Verhältnisse vor wie im kombinierten Hormon-Serum-Hyperergieversuch. Die große Schwankungsbreite im klinischen wie im histologischen Bild wird aber erst verständlich bei Berücksichtigung der sehr verschiedenen aktuellen Konstellation von bakteriellen, allergisierenden, hormonalen, vegetativ-nervalen, psychischen, alimentären, örtlich-klimatischen sowie alters- und geschlechtsbedingten Faktoren.

Angesichts der unverkennbaren lokalen Beziehungen zwischen infektbedingter Aktivierung, Kolloidschwund und dem Auftreten von interstitiellen *lymphoidzelligen Infiltraten* und *lymphatischen Herden* kann wohl kaum ein Zweifel an dem Vorliegen eines inneren Zusammenhangs bestehen. Wenn man der Verteilung der Herde nachgeht, so findet man sie vorwiegend an Stellen besonders starker Kolloidresorption und Epithelialeration, also im Bereich der stärksten Aktivierung (vgl. auch WAHLBERG). Wir konnten die lymphatischen Herde vorwiegend subcapsulär nachweisen. Hier ergeben sich Parallelen mit der partiellen Aktivierung im Tierversuch sowie mit der fetalen und postnatalen Entwicklung und Inkretbildung, die ja meist in den Randpartien und an den

unteren Polen der Drüsen einsetzt — weiter mit der Entwicklung von Knoten, die im allgemeinen dieselben Bezirke bevorzugen.

Diese Befunde lassen daran denken, daß lokale Durchblutungsänderungen infolge ungleichmäßiger Gefäßinnervation die Ursache für die wechselnde Reaktion einzelner Parenchymteile und auch für das Auftreten der lymphatischen Zellinfiltrate darstellen. Als morphologisches Substrat für diese Annahme darf der Befund von „Sparrarterien“ (v. WATZKA) und arteriovenösen Anastomosen (M. B. SCHMIDT) in der Schilddrüse gelten.

Da sicher eine große Zahl von Kranken in früheren Jahren und Jahrzehnten akut-entzündliche Erkrankungen aller Art durchmachten, ergibt sich der Schluß, daß die in ihrem Verlauf entstehenden *lymphatischen Herde flüchtig* und von den in der Altersdrüse auftretenden zu trennen sind. In diesem Sinne sprechen die Befunde von LEWIS, der bei 5—10jährigen 40% lymphatische Herde und bei 50—80jährigen nur 23% fand. Diese Auffassung gibt auch den Schlüssel zum Verständnis des eigenartigen 2gipfligen Kurvenverlaufes in der Altersverteilung der Herdbildungen, welche in unserer Vor- und Nachkriegsserie festzustellen war (Abb. 10).

Als Ursache für die zunehmende Häufung der Herdbildungen im Senium möchten wir mit WEGELIN die Druckatrophie des Drüsenparenchyms in der Umgebung vieler Knoten heranziehen, welche mit der Zahl und Größe der Knoten steigt und ebenso wie diese irreversibel sind. Für ihre Entstehung dürften degenerativ-resorptive Vorgänge die Hauptrolle spielen.

Wir sehen also im *Aufsprießen der lymphatischen Herde teils eine Antwort auf örtliche Aktivierung, teils auf gesteigerte Epitheldegeneration und Kolloidresorption*. Dabei scheinen die Herde endogenen und bakterio-toxischen Ursprungs flüchtig und reversibel zu sein, während die durch lokale Druckatrophie erzeugten Herde infolge des Fortbestehens der Knoten weitgehend irreversibel sind.

Wenn bei den chronisch-entzündlichen Erkrankungen die Aktivierung, Hyperämie, Desquamation, der Kolloidschwund und meist auch

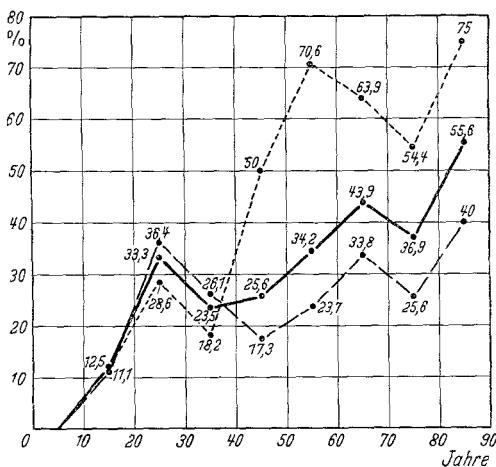


Abb. 10. Lymphatische Herde (ohne Kröpfe, 1938).
♂ —; ♀ - - -; gesamt —.

die lymphatischen Infiltrate fehlten, so dürfte die Erklärung hierfür in der *Gewöhnung an chronische Reizzustände* zu erblicken sein, die als „refraktäre Phase“ im Tierversuch oft störend in Erscheinung tritt. Dafür ergab sich als beherrschendes Merkmal dieser Erkrankungen eine auf-fallende Neigung zur zellarmen hyalinen Sklerose des interlobären und intralobulären Gerüsts, vor allem bei Organ tuberkulosen und allergischen Erkrankungen. Pathogenetisch scheint in diesem Zusammenhang der Befund einer ausgedehnten lipophilen Membranbildung in der Umgebung der Follikel von Bedeutung zu sein, den wir bei einer 60jährigen Frau mit Ileitis und Diabetes mellitus erhoben. Sie kann wohl nur als das Ergebnis einer serösen Entzündung aufzufassen sein. In ihrem ganzen Bild weist diese Sklerose größte Ähnlichkeit mit gewissen Veränderungen in anderen Organen auf, die seit RÖSSLER allgemein als Endzustand der serösen Entzündung aufgefaßt werden. Hier scheinen auch Beziehungen zur „multiplen Blutdrüsensklerose“ (FALTA 1913) und „thyreo-suprarenalen Erkrankung“ (RÖSSLER 1914, M. B. SCHMIDT 1926) zu bestehen, bei denen ätiologisch auch Tuberkulose (E. MÜLLER) und andere Infektionen genannt werden. Allgemeinpathologisch dürfte die neuerdings von WUHRMANN und WUNDERLY auch bei akuten und chronisch-entzündlichen Krankheiten festgestellte Dys- und Paraproteinämie eine entscheidende Rolle spielen.

Wir möchten also in der *diffusen Sklerose der Schilddrüse* bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen das *Ergebnis einer abgelaufenen serösen Entzündung bzw. infektbedingter Eiweißstoffwechselstörungen mit Dysorie* sehen.

Bei den mit chronischer Stauung im großen Kreislauf einhergehenden Herzinsuffizienzen verschiedener Genese bestand nicht jene zum Teil an die HANOTSCHE Lebercirrhose erinnernde diffuse hyaline Sklerose; vielmehr war bei diesen Erkrankungen eine vorwiegend auf das interlobäre Gewebe beschränkte fibröse Bindegewebsvermehrung nachweisbar. Für ihre Entstehung ist die Mitwirkung eines allergisch-rheumatischen Geschehens weitgehend auszuschließen. Besonders bei coronarer Herzinsuffizienz und Rechtsinsuffizienz bleiben für ihre Erklärung nur die chronischen peripheren Durchblutungsstörungen mit der mangelhaften Sauerstoffsättigung und erhöhten Kohlensäurespannung des Blutes, welche in ihrem Zusammenwirken mit der verlangsamten Blutströmung die Bedingungen für die Entstehung einer „peristatischen Sklerose“ im Sinne RICKERS bzw. einer *Stauungs-Induration* darstellen.

Wenn auch naturgemäß in zahlreichen Fällen (z. B. rezidivierende Endokarditis, Sepsis lenta u. ä.) Mischformen zwischen infektbedingter Sklerose und Stauungsinduration zu erwarten sind und die Differenzierung der einzelnen Komponenten größte Schwierigkeiten bereiten kann, so besteht unseres Erachtens doch volle Berechtigung zur *Trennung*

der rein zirkulatorisch bedingten Induration von der infektiös-allergisch verursachten Sklerose.

VI. Thyreoiditis und Strumitis.

Um die *akuten eitrigen Entzündungen der Schilddrüse* vorwegzunehmen, sei nur kurz darauf hingewiesen, daß die beiden hierhergehörenden Beobachtungen sich *per continuitatem* ausbreiteten. Einmal entwickelte sich die eitrige Thyreoiditis im Zuge einer eitrigen Mediastinitis posterior bei einem 4 Monate alten weiblichen Säugling, das andere Mal in der Struma einer 62jährigen Frau mit toxischer Rachendiphtherie durch direkte Fortleitung von angrenzenden Lymphknoten aus. Im Schrifttum (DE QUERVAIN, WEGELIN u. a.) tritt dieser Entstehungsmodus gegenüber der hämatogen-metastatischen Entstehung stark in den Hintergrund.

Die *chronische Thyreoiditis und Strumitis* ist nach unseren Erhebungen keineswegs so selten als gemeinhin angenommen wird. Sie verdient besondere Berücksichtigung nicht nur wegen der sich immer deutlicher abzeichnenden Unterschiede in ihrer Häufigkeit in den verschiedenen geographischen Räumen; auch ihre jeweilige Erscheinungsform scheint teilweise eng an endemio-geographische Gegebenheiten gebunden zu sein. So wird z. B. die Struma lymphomatosa Hashimoto vorwiegend in endemiefreien Gebieten gefunden, die Struma fibrosa Riedel mehr in Kropfgegenden. In Zukunft verdient daher diese eigenartige und in ihrer Pathogenese, Ätiologie und nosologischen Stellung noch keineswegs geklärte Krankheitsgruppe auch in vergleichend-geographischer Beziehung mehr als bisher zur zusätzlichen Charakterisierung herangezogen zu werden.

Unter 813 Schilddrüsen des Leichengutes fanden wir 6mal Grenzfälle zwischen gehäuft auftretenden lymphatischen Herden und echter chronischer Thyreoiditis, von denen eine mit Riesenzellenbildung einherging. Sie weisen auf fließende Übergänge zwischen dem Vorhandensein lymphatischer Herde und Lymphknötchen einerseits und konfluerender unscharf begrenzter lympho- und plasmocytärer Infiltrierungen andererseits hin und lassen der subjektiven Deutung breiten Spielraum. Nach WEGELIN bestehen hier keine prinzipiellen Unterschiede, denn nach ihm ist die Lymphocytenansammlung „in allen Fällen die Reaktion auf einen lokalen Degenerationsprozeß des Epithels“. Je nach dem Überwiegen der zelligen Infiltration oder der Bindegewebsneubildung näherten sich die Schilddrüsen teils mehr dem Bild der Struma Hashimoto, teils dem der subakuten bis chronischen Thyreoiditis de Quervain. 9 Fälle zeigten das voll ausgeprägte Bild der chronischen Thyreoiditis, davon gingen 4 mit hochgradiger Atrophie (11—5 g!) und weitgehender Verdüngung des Parenchyms einher (chronische atrophische Thyreoiditis SIMMONDS).

Im Operationsmaterial der Vorkriegszeit wurden 4 Fälle von chronischer Strumitis — meist vom Typus Riedel — beobachtet; 3 von ihnen wiesen Grundumsatzsteigerungen bis zu 71% auf; alle autoptischen Fälle zeigten klinisch keine hyperthyreotischen Erscheinungen.

Auf Grund unseres Materials neigen wir mehr zur unitarischen Auffassung der verschiedenen Thyreoiditisformen hin (vgl. WEGELIN, Die Entzündungen der Schilddrüse, 1949; LASSER und GRAYZEL, RABSON und ARATA u. a.). Bei letzteren kann man mit VAUX 3 Stadien unterscheiden:

1. Das *Friühstadium*, das sich durch ausgedehnte herdförmige und diffuse Lymphocyteninfiltrationen mit wechselnd starker Beimengung von Plasmazellen unter Bildung von echten Lymphfollikeln auszeichnet, teils mit degenerativen, teils mit progressiven Veränderungen am Epithel einhergeht und zuweilen große Ähnlichkeit mit der Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto hat;

2. das *2. Stadium*, in dem neben den erwähnten Veränderungen eine zunehmende, zum Teil granulomatöse und sich intensivierende Granulations- und Narbenbildung mit Fibrose und Hyalinose einsetzt, wobei am Parenchym die Degeneration und Atrophie immer mehr fortschreitet;

3. das *Endstadium* mit der zunehmenden Schwielenbildung, dem weitgehenden Zurücktreten der Zellinfiltration und dem fortschreitenden Parenchymabschwund, in dessen Verlauf die Epitheldegeneration zu Befunden wie bei Myxödem und zu „Onkocyten“-Adenomen führen kann.

Besprechung.

Die Übergangsformen weisen darauf hin, daß hier Folgezustände von exzessiv gesteigerten Resorptionsvorgängen vorliegen, die schon bei der Pathogenese der lymphatischen Herde als Folge von lokalen Hyperfunktionserscheinungen bei gesteigerter vegetativer Erregbarkeit, rheumatisch-allergischen und Konstitutionskrankheiten aufgefaßt wurden. Als Stütze für diese Auffassung seien die nicht so selten sowohl bei der Struma Hashimoto (HELLWIG, RABSON-ARATA u. a.) wie bei Struma Riedel (REIST 1922, VAUX, CRILE u. a.) beobachteten hyperthyreotischen Symptome im Beginn der Erkrankung angeführt. Die Mehrzahl unserer operierten Fälle von chronischer hypertrophischer Thyreoiditis wies klinisch eine schwere Hyperfunktion der Schilddrüse auf. Auch im Sektionsmaterial war histologisch teilweise eine Aktivierung des Parenchyms feststellbar. Wenn dabei klinisch keine Symptome einer Funktionssteigerung nachgewiesen wurden, so kennt auch hierfür das Schrifttum Beispiele.

Neben der Aktivierung, der gesteigerten Sekretresorption und Epitheldegeneration dürfte auch der Hyperämie eine wesentliche Bedeutung am Zustandekommen der öfter zu erhebenden Ausschwitzungen plasmatischer Flüssigkeit beizumessen sein, sei es im Sinne der „serösen Entzün-

dung“ (RÖSSLE) oder des „peristatischen Ödems“ (RICKER). Hierauf hat bereits NITZSCHE hingewiesen. Es sind hier offenbar dieselben Kräfte am Werk, die auch für die Sklerose und Induration verantwortlich gemacht wurden. Es hat den Anschein, als ob durch die Vorgänge am Gefäß-Bindegewebsapparat das Parenchym in seiner Ernährung und seinem Stoffwechsel zunehmend geschädigt würde, um seinerseits im Circulus vitiosus die reaktiv-proliferativen Vorgänge am Mesenchym wieder zu intensivieren, bis der Endzustand einer schwieligen Verödung der Drüse erreicht ist. Nach RABSON und ARATA kann dieser Prozeß vorübergehend oder dauernd stillstehen. So erklären sich wohl die bei Rezidivoperationen von Struma lymphomatosa erhobene Gleichheit der Befunde nach jahrelangem Intervall (HELLWIG) ebenso wie der Befund einer fortschreitenden Fibrose binnen 9 Monaten (RABSON-ARATA).

Die zuletzt von WEYENETH und NITZSCHE betonten entzündlichen Gefäßprozesse fehlten in unseren Frühfällen vollkommen und erweckten mehr den Eindruck eines sekundären untergeordneten Geschehens, das aus der Nachbarschaft fortgeleitet wurde. Dagegen können wir die von WEYENETH und GIOVANOLA festgestellte starke Verfettung bestätigen, welche die Epithelien fast regelmäßig traf und einmal auch das hyalinisierte Narbengewebe miteinbezog. Diese Befunde stehen offensichtlich mit der zunehmenden Bindegewebswucherung in Zusammenhang.

Ätiologisch spielen in unserem Material rheumatische Erkrankungen eine erhebliche Rolle; sie hinterließen in 9 von 15 Fällen ihre Residuen und stellten in 5 Fällen die Todesursache. Während Coronarsklerose und Hypertonie entgegen BASTENIE keine Bedeutung zeigten, war bei chronischen Erkrankungen der Luftwege und Lungen eine Häufung der chronischen Thyreoiditis festzustellen. Unter den Konstitutionskrankheiten waren Asthma bronchiale (5), Gallensteinleiden (4) und Diabetes mellitus (3 = 13 % aller Diabetiker!) vertreten. Die Tuberkulose spielte ätiologisch keine Rolle.

Der hohe Anteil der Frauen (13) gegenüber den Männern (2) im Sektionsmaterial und die ausschließliche Beteiligung des weiblichen Geschlechts im Operationsmaterial spricht für die *weitgehende Geschlechtsgebundenheit* aller hier behandelten Formen der chronischen Thyreoiditis. Unsere Erhebungen gehen weit über die Angaben der subakuten bis chronischen Thyreoiditis de Quervain (70:30%) und Strumitis Riedel (etwa 50% nach WEGELIN) hinaus. Wie im Schrifttum entwickelte sich das Leiden vorwiegend in der Zeit der Geschlechtsreife und des Klimakteriums, wodurch die engen Beziehungen zu hormonalen Regulationsstörungen und vegetativen Dysharmonien wieder klar zutage treten. Die Feststellung, daß die knotenfreie Thyreoidea in höherem Grade zur unspezifischen Entzündung veranlagt ist, konnten wir bestätigen.

So tritt denn die Bedeutung der *rheumatischen Erkrankungen, der allergischen Diathese*, gewisser mit Rechtsinsuffizienz einhergehender *Lungenkrankheiten* sowie von *Stoffwechselkrankheiten* und *vegetativ-hormonalen Krisen* in der Ätiologie der chronischen *Thyreoiditis* stark hervor. Sie ist offenbar zudem an bestimmte *dispositionelle Faktoren und Konstitutionstypen* und wohl auch an *geographisch-klimatische Einflüsse* geknüpft und an das *Zusammenwirken eines Bedingungskomplexes* gebunden. In der Mehrzahl der Fälle dürfte eine echte bakterielle Schädigung kaum in Frage kommen, sondern indirekte Wirkungen, teils toxisch-infektiöser Art, teils endogener, endokriner, chemischer (Azotoluolversuche BASTENIES), aktinischer, oder alimentärer Genese (A-Avitaminose — McCARRISON!).

Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen.

Nach einem Überblick über die geologischen, geographischen und klimatischen Verhältnisse des Bergischen Landes wird an Hand von 1024 Schilddrüsen des Sektionsmaterials 1937—1939 die Lebens-Gewichtskurve bestimmt. Durch histologische Untersuchung von 513 Drüsenvon dieser Serie wird das Lebensbild mit seinem Entwicklungs- und Alterungsprozeß unter Wiedergabe von Follikeldiagrammen mit Follikelgrößenlebenskurve aufgestellt.

Die Knotenbildungen werden in ihrer Mehrzahl als kompensatorische Anpassungshyperplasie aufgefaßt, die ihre Entstehung einer umschriebenen neurovasculär gesteuerten Aktivierung des Parenchyms verdanken. Als blastomatöse Adenome werden nur die papillären, trabeculären, tubulären und großzelligen Bildungen angesprochen.

In vergleichend-geographischer Hinsicht zeigt die Bergische Normal-schilddrüse in allen morphologischen Kriterien (Lebens-Gewichtskurve, Durchschnittsgewicht, Entwicklungsverzögerung, geringere Proliferationstendenz, Follikelgröße, Knotenhäufigkeit und histologische Struktur der Knoten) eine deutliche Verschiebung des Gesamtlebensbildes in Richtung der Endemiegebiete.

Die Analyse des Bergischen Kropfes (über 50 g) im Sektionsmaterial läßt sowohl durch die Frequenz (14,1%) wie durch die Verteilung der diffusen und Knotenkörper (88%) das Bergische Land als ein Gebiet mit leichter manifester Kropfendemie kennzeichnen.

Im Operationsmaterial von 650 Strumen der Jahre 1936—1947 fand sich trotz stärkster psychischer Dauerbelastungen durch den Bombenkrieg usw. eine stete Abnahme des genuinen Basedow, die mit der zunehmenden Eiweißmangelernährung der Kriegs- und Nachkriegsjahre in Zusammenhang gebracht wird. In bezug auf die Struma maligna (2,3%) reiht sich die Bergische Drüse bereits in die eindeutigen Endemiegebiete ein.

Durch Sammlung von 300 Schilddrüsen während des 1. Halbjahres 1948 wurde der Einfluß der veränderten Ernährungs- und Umweltbedingungen der Nachkriegszeit geprüft. Dabei ergab sich keine Veränderung des Lebensbildes und der Kropfhäufigkeit im Sinne des Kohlkopfes, trotz überwiegend vegetabilischer Ernährung in jenen Jahren.

Nach Besprechung des Einflusses der Krankheiten auf die Struktur der Thyreoidea werden die bei akut-entzündlichen Erkrankungen gehäuft auftretenden lymphatischen Herde teils auf örtliche Aktivierung, teils auf Degeneration und Kolloidresorption zurückgeführt; die bei chronisch-entzündlichen Krankheiten erhobene Sklerose wird als das Ergebnis einer serösen Entzündung, die bei chronischer Herzinsuffizienz festgestellte Induration als Folge von Zirkulationsstörungen angesehen.

Unter Hinweis auf die Häufigkeit der chronischen Thyreoiditis im Sektions- und Operationsmaterial des Bergischen Landes (1,8%) wird auf ihren Wert zur zusätzlichen Charakterisierung in vergleichend-geographischer Beziehung aufmerksam gemacht. Die verschiedenen Thyreoiditisarten werden unter einheitlichen Gesichtspunkten zusammengefaßt und das Wesen in einer primären Aktivierung des Parenchys mit Hyperämie und seröser Entzündung erblickt. Ihr Auftreten ist an sehr komplexe Bedingungen geknüpft, wobei rheumatischen, allergischen, konstitutionellen, vegetativ-hormonalen und wohl auch geographischen Faktoren eine entscheidende Rolle zuerkannt wird.

Literatur.

(Zusammenfassung der älteren Literatur bis 1926 vgl. WEGELINS Handbuchartikel in HENKE-LUBARSCH, Bd. VIII. Die verwerteten älteren Arbeiten sind nur mit Jahreszahl hinter dem Verfassernamen im Text gekennzeichnet.)

- ABELIN, J.: Helvet. med. Acta **8**, 352 (1941); **9**, 405 (1942). — Arch. internat. Pharmacodynamie **75**, 187 (1947). — ARNDT, H. J.: Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. **1930**, H. 30/31. — ASCHOFF, L.: Münch. med. Wschr. **1940**. — Klin. Wschr. **1940**, 359. — ASTWOOD, E. B.: J. Amer. med. Assoc. **122**, 78 (1943). — BARRE, M.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 55. — BASTENIE, P. A.: Arch. internat. Méd. expér. **12** (1937). — Lancet **1947**, 789. — BORST, M.: Pathologische Histologie, 3. Aufl. Berlin 1938. — CHOLDIN, S. A.: Arch. klin. Chir. **198**, 579 (1940). — CHESNEY, A. M., T. A. CLAWSON, B. WEBSTER: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 261 (1928). — CRILE jr., G.: Ann. Surg. **127**, 640 (1948). — DISSMANN, E.: Virchows Arch. **314**, 226 (1947). — EGGERT, B.: Zwangl. Abh. Geb. inn. Sekr. **3** (1938). — EICKHOFF, W.: Virchows Arch. **303**, 481 (1939); **306**, 25 (1940). — Schilddrüse und Basedow. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — EICKHOFF, W., STECHER u. P. SUNDER-PLOSSMANN: Frankf. Z. Path. **52**, 303 (1938). — ERFURTH, W.: Dtsch. Gesdh.wes. **1947**, 340. — EUGSTER: Arch. f. Hyg. **3**, 3 (1933). — FAGRAEUS, A.: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre **27**, 224 (1943/44). — FLÖRCKEN: Med. Klin. **1946**, 548. — GERHARTZ, H.: Tgg Dtsch. Pathol. Ges., Dortmund 1948. — GIOVANOLA: Thèse de Lausanne 1930. GRIESBACH, W. E., and H. D. PURVES: Brit. J. exper. Path. **24**, 185 (1945); **26**, 13 (1945). — GRIMM, H.: Dtsch. Gesdh.wes. **1948**, 449. — HELLWIG: Arch. klin. Chir. **154**, 1 (1929). — Arch. of Path. **28**, 870 (1938). — Arch. Surg. **53**, 190 (1946). —

HERBRAND, W.: Dtsch. med. Wschr. 1949, 301. — HINTON, I. W., and I. W. LORD jr.: J. Amer. med. Assoc. 129, 9, 605. — JOLL, C.: Diseases of the thyroid gland. London: Heinemann 1932. — KAMNIKER, K.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 44, 119 (1936); 47, 60 (1944). — KRAUSS, K.: Virchows Arch. 309, 847 (1942). — LANG, TH.: Münch. med. Wschr. 1940, Nr 6. — Wien, klin. Wschr. 1938, 295. — LASSER, R. P., and D. M. GRAYZEL: Amer. J. med. Sci. 217, 518 (1949). — LELLI, G.: Zbl. Path. Ref. 73, 104 (1939). — LEWIS, E. U.: Arch. of Path. 25, No 1 (1938). — LOESCHKE, E.: Beitr. path. Anat. 98, 521 (1936/37). — Klin. Wschr. 1938, 790. — McCARRISON: Brit. med. J. 1929, No 1, 5. — MÜLLER, E.: Zbl. Path. 70, 289 (1938). NATUCCI, G., u. E. MONZARDO: Zbl. Path. Ref. 70, 279 (1938). — NITZSCHE, V.: Diss. Path. Inst. Univ. Kiel 1939. — NOLAN, L. E.: Arch. of Path. 25, 1 (1938). — OKA: Beitr. path. Anat. 85, 333 (1930). — ORATOR, V., u. H. SCHLEUSSING: Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. 27 (1931). — PFAUNDLER, v., u. REPIN: Zit. nach LANG. — PICKER, E.: Virchows Arch. 306, 701 (1940). — PUTNOKY, J., u. K. VERESS: Zbl. Path. 72, 149 (1939). — DE QUERVAIN: Schweiz. med. Wschr. 1938, 815. — Neue Deutsche Chirurgie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1941. — DE QUERVAIN u. GIORDANENG: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 44, 538 (1936). — RABSON, S. M., and J. E. ARATA: Amer. J. clin. Path. 19, 750 (1949). — RICKER, G.: Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin: Springer 1924. — RISCH: Über das Schilddrüsen-gewicht in der Schweiz. 1939. — RÖSSEL, R.: Virchows Arch. 311, 252 (1944). — DE RUDDER: Dtsch. med. Wschr. 1947, 103. — SCHÄER, H.: Frankf. Z. Path. 36, 249 (1928). — Helvet. med. Acta 14, 679 (1947). — SCHAPER, H.: Vet.-med. Diss. Hannover 1939. Ref. Zbl. Path. 77, 272 (1941). — SCHEICHER, A.: Persönliche Mitteilungen. — SCHINDLER, C.: Münch. med. Wschr. 1937, 1281. — Vortr. ärztl. Bez.-Verein München 1948. Persönliche Mitteilungen. — SCHMID, M.: Z. Konstit.-lehre 24, 313 (1940). — SCHMIDT, M. B.: Zbl. Path. 76, 129 (1940). — Verh. dtsch. path. Ges. 1926. — SCHNEIDER, J.: Dtsch. med. Wschr. 1948, 94. — SCHNETZ: Zit. nach RISCH, WEGELIN. — SELZER, A.: Virchows Arch. 294, 427 (1935). — SIGURJONSSON, J.: Virchows Arch. 301, 91 (1938). — SPIRIG, M.: Ontologica 1, 246 (1948). — VAUX, D. M.: J. of Path. 46, 441 (1938). — VERESS, K.: Zbl. Path. Ref. 74, 390 (1940). — WAGNER-JAUREGG: Med. Klin. 1946, 433. — WAHLBERG, J.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) 7, 197 (1933). — WATZKA, M. v.: Z. mikrosk.-anat. Forschg 36, 67 (1934); 51, 73 (1942). — Forschgn u. Fortschr. 14, 19 (1938). — WEGELIN, C.: Die Schilddrüse. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. VIII. 1926. — Schweiz. med. Wschr. 1939, 93. — Münch. med. Wschr. 1934, 27. — Ärztl. Mh. 4, 643 (1948); 5, 3 (1949). — WILLER, H.: Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. 25 (1930). — WUHRMANN, F.: Verh. dtsch. path. Ges. 1948. — WUHRMANN, F., u. CH. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe & Co. 1947. — ZAPPF, L.: Frankf. Z. Path. 55, 168 (1941).

Dr. med. F. LEICHER, Ludwigsburg, Pathologische Abteilung
des Kreiskrankenhauses.