

# Über Beziehungen des Jodreichtums zur Größe und Struktur der Schilddrüse<sup>1</sup>.

Von

Jul. Sigurjonsson in Reykjavik.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Mai 1937.)

Die Schilddrüse weist, in bezug auf Größe und Struktur, wie kein anderes Organ große Schwankungen auf, und es ist schon längst bekannt, daß die angebliche normale Größe je nach der geographischen Lage sehr verschieden ist, so daß z. B. eine Drüse, die an einem Orte der Größe nach als normal beurteilt wird, an anderen Orten als entschieden vergrößert angesehen werden würde usw. Auch die histologische Struktur zeigt solche Verschiedenheiten, wenn auch nicht in gleichem Maße, so daß die übliche Beschreibung der Schilddrüse in den Lehrbüchern für Histologie meist nur für gewisse Gebiete zutrifft. Diese geographischen Verschiedenheiten der „normalen“ Größe der Schilddrüse haben deswegen längst besonderes Interesse erweckt, weil sie eine gewisse Beziehung zu der Häufigkeit des Vorkommens des endemischen Kropfes haben, und zwar derart, daß dort, wo das durchschnittliche Gewicht der als normal angesehenen Schilddrüse am höchsten ist, auch die Kropffrequenz groß ist, und umgekehrt, daß Hand in Hand mit der Kleinheit der normalen Drüse die Häufigkeit des Kropfes abnimmt. Wenn auch die Ursache dieser großen Verschiedenheiten der Schilddrüse und geographischen Verteilung des Kropfes nicht restlos aufgeklärt ist — es ist eine Unzahl von verschiedenen mitwirkenden Faktoren verantwortlich gemacht worden —, gibt es doch einen Faktor, dessen große Bedeutung nicht geleugnet werden kann, und das ist das Jod. Seit *Chatin* ist mehrfach gezeigt worden, daß es eine bedeutende negative Korrelation gibt zwischen dem Jodreichtum des Wassers und Bodens und der Häufigkeit des endemischen Kropfes bzw. Größe der Schilddrüse. — Das Verhalten der Schilddrüse in Island dürfte hier von Interesse sein, weil man allen Grund hat anzunehmen, daß die Jodeinnahme der Bevölkerung eine ungewöhnlich große ist. Das Land ist vom Meere umgeben, und nur die verhältnismäßig schmale Küstenzone ist bewohnt. Die Luft sollte daher relativ reich an Jod sein, auch ist der Boden von Meeresküsten im allgemeinen jodreicher als sonst, in größerer Entfernung vom Meere. Aber von noch größerer Bedeutung in bezug auf die Jodzuführung ist die große Rolle, welche

<sup>1</sup> Diese Arbeit ist teils während meiner Assistentenzeit im Path. Institut in Reykjavik (Vorstand: Prof. *N. Dungal*) und teils im Path.-anat. Institut der Universität zu Kopenhagen (Vorstand: Prof. *Poul Möller*) ausgeführt worden.

der Fisch als Nahrungsmittel spielt, besonders in Reykjavik, wovon der größte Teil meines Materiales stammt. Es ist eine Tatsache, daß Seefische sehr jodreich sind, enthalten sie sogar bis mehrere Milligramm pro Kilogramm Fisch (*Lunde*), eine große Menge, wenn man darauf Rücksicht nimmt, daß der tägliche Bedarf des Menschen an Jod nicht sonst in Milligramm, sondern in  $\gamma$ -Einheiten ( $\frac{1}{1000}$  mg) gemessen wird (nach *Lunde* 50  $\gamma$ ).

Meine Untersuchungen, über die ich im folgenden berichte, sind an Sektionen aus Reykjavik, ganz überwiegend von der Universitätsklinik, vorgenommen worden. Die Schilddrüsen wurden nach der Herausnahme gewogen und dann in 10% Formalin verschieden lange Zeit konserviert. Bei weiterer Verarbeitung wurden dann aus beiden Seitenlappen Scheiben für die mikroskopische Untersuchung geschnitten, nach Härtung in Paraffin eingebettet und die Schnitte nach verschiedenen Methoden gefärbt. Der übrige Teil der Drüsen wurde für die chemische Untersuchung entweder im ganzen fein zerschnitten, getrocknet und dann pulverisiert, oder es wurden — bei ganz gleichmäßiger Beschaffenheit der Drüsen — kleinere Stückchen aus verschiedenen Teilen zu dem gleichen Zwecke herausgeschnitten. Natürlich mußte die aus dem Formalin genommene Drüse wieder gewogen werden, und ebenfalls sowohl die für die histologische Untersuchung bestimmten, wie die für die Jodbestimmung herausgeschnittenen Stücke, um den Jodgehalt für 1 g frischer Drüse ausrechnen zu können.

Es ist also zu beachten, daß die Jodbestimmung an in Formalin fixierten Drüsen ausgeführt worden ist, ein Umstand, der etwas zu niedrige Jodzahlen bedingen könnte, nach *Aeschbacher* und *Marine* handelt es sich aber dabei um so kleine Jodverluste, daß sie vernachlässigt werden können. Für die Jodbestimmung wurden nun 0,2—0,5 g, von der pulverisierten und getrockneten Schilddrüse gewogen, gut mit 10 g, einer fein pulverisierten Mischung von  $\text{KNO}_3$  (250 g) und wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (353 g) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (460 g) in einem Nickeltiegel durchgemischt, mit 5 g der gleichen Mischung überdeckt und dann in einem Schmelzofen bei einer langsam sich bis auf 450—500° steigenden Hitze verascht (nicht über 500°!).

Im weiteren habe ich dann nach der *Kendalschen* Methode, wie sie von *Kelly* und *Husband* modifiziert ist, gearbeitet, nur habe ich die Auflösung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , statt Phosphorsäure sauer gemacht. Dieses Verfahren nimmt keine große Zeit in Anspruch und eignet sich deshalb gut für Massenuntersuchungen und seine Empfindlichkeit genügt in Fällen, wo so viel Jod vorhanden ist wie in der Schilddrüse. Zur Kontrolle ist in einem Falle eine J-Bestimmung auch in dem Zoophysiologischen Laboratorium Kopenhagen (Frl. *Lindbergh*) ausgeführt worden, wobei nach der Veraschung nach anderen Verfahren gearbeitet wurde. Die J-Bestimmung ergab dort 0,53% vom Trockengewicht bzw. 1,302 mg pro 1 g frischer Drüse, während mein Resultat 0,515% bzw. 1,265 mg pro 1 g fr., also eine ganz gute Übereinstimmung ergab. In den meisten Fällen habe ich auch zwei Analysen ausgeführt und nur Unterschiede solcher Größe gefunden.

In den folgenden Tabellen wird nun das Gewicht der Schilddrüsen — es sind im ganzen 116 — wiedergegeben. Einige Drüsen mit Knoten über 1 cm Durchmesser oder deren großer Teil von dichten, wenn auch kleineren

Knoten eingenommen wurden, sind nicht dabei mitgezählt. Die erste Tabelle gibt eine Übersicht über das Gewicht der Schilddrüse von der Geburt bis zu 20 Jahren, i. e. während des aufsteigenden Teiles der Alterskurve nach *Aschoff* u. a.

Tabelle 1.

Alter	Zahl der Fälle	Minimal- und Maximalgewicht	Durchschnitt
Totgeburten (vollreif) . . . . .	4	0,45— 1,5	0,93
2 Monate. . . . .	5	0,8 — 2,7	1,4
1— 5 Jahre . . . . .	4	2,2 — 3,35	2,84
5—10 .. . . .	5	3,5 — 7,2	4,74
10—15 .. . . .	7	4,1 —(10,0)—16,0	8,3
15—20 .. . . .	9	8,5 —(17,4)—20,2	12,93

Der Aufstieg verläuft ziemlich gleichmäßig, wie es auch andere gefunden haben, jedoch sind die Gewichtszahlen in jeder Altersgruppe auffallend klein.

Betrachten wir erst das Gewicht der Neugeborendrüse. Im Alter 0—2 Monaten wiegt die Drüse hierzulande durchschnittlich nur 1,2 g, ist also ungewöhnlich klein. Nach *Vierordt* ist das Gewicht bei Neugeborenen 4,85 g und ähnliches gibt *Kloppel* an für Marburg, aber noch höhere Zahlen für Berlin und Freiburg. Nach *Marine* ist die Schilddrüse bei der Geburt  $\frac{1}{7000}$ — $\frac{1}{1000}$  Teil des Körpergewichtes, d. h. bei 3 kg Körpergewicht 3,0—4,3 g. *Hesselberg* findet das Durchschnittsgewicht im Alter von 0—6 Monaten in Kiel 1,55 g, in Königsberg 2,7 g und in Bern 5,65 g. *Rössle* für Berlin 2 g.

In den Kropfländern wie in der Schweiz ist die Schilddrüse bekanntlich schon von der Geburt an besonders groß, aber seit der Einführung der Kropfprophylaxe durch das jodierte Vollsatz ist hier eine Veränderung eingetreten. So ist, nach *Eggenberger*, das Gewicht der Neugeborendrüse in dem Kanton Appenzell jetzt zwischen 1 und 2 g, statt früher von 3—8 g. In diesem ausgesprochenen Kropfgebiete ist also seit der Einführung des Vollsatzes das Gewicht der Schilddrüse der Neugeborenen bis nahe an das Normale für das kropffreie Reykjavik, wo unter natürlichen Verhältnissen die Jodeinnahme wohl sehr groß ist, herabgesunken.

In den höheren Altersstufen der Tabelle 1 bleibt das Gewicht auch immer noch kleiner als sonst angegeben (vgl. *Kloppel*).

In einem Falle der Altersgruppe 10—15 Jahre konnte man hier der Größe nach von einem Pubertätskropf sprechen. Es war dies eine Drüse, die 16 g wog, während sonst das höchste Gewicht der Gruppe nur 10 g ist. Auch der Fall der 20 g schweren Drüse in der nächsten Gruppe könnte als solcher oder als die Folge eines solchen gedeutet werden (s. unten bei der Besprechung der Histologie).

Das Gewicht der Drüsen, die auf den stationären Teil der Alterskurve (im Alter 20—50 Jahre) fallen, habe ich in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die zwei Drüsen von 27,5 und 32,5 g sind in der Berechnung des Durchschnittsgewichtes nicht mitgerechnet, weil sie es um mehr als das Doppelte übersteigen und infolgedessen als strumös bezeichnet werden können: die histologische Untersuchung zeigte auch in diesen Fällen ausgesprochen das Bild einer Struma colloidales makrofol. Bezeichnend für die geographischen Unterschiede ist es, daß die Drüse von 27,5 g hier der Größe nach als Struma bezeichnet werden kann, während sie in Norddeutschland als normal oder nur ganz leicht vergrößert, in Süddeutschland und der Schweiz aber eher als klein angesehen werden würde.

Tabelle 2. Gewicht der Schilddrüsen im Alter von 20—50 Jahren.

Gewicht	6—8 g	8—10 g	10—12 g	12—14 g	14—16 g	16—18 g	18—20 g	27,5 g	32,5 g
Zahl der Fälle	5	5	8	10	14	4	1	1	1

Durchschnittliches Gewicht  $12,6 \pm 3,06$  g.

Mehr als die Hälfte der Drüsen, nämlich 24, wiegen demnach zwischen 12—16 g und 32 oder etwa 70% zwischen 10—16 g. Statistisch ausgerechnet beträgt die Durchschnittszahl  $12,60 \pm 3,06$  g. Die Schwankungen sind also wie überall sehr große. Der Variationskoeffizient ist etwa 25, was die Variationsgröße der Körperstatur, bei weitem übertrifft, ist aber wohl von etwa ähnlicher Größenordnung wie die des Körpergewichtes. Von den 47 Drüsen waren 22 ♂, Durchschnittsgewicht  $14,35 \pm 2,54$ , und 25 ♀, Durchschnittsgewicht  $11,05 \pm 2,56$ . Die weibliche Drüse ist also etwas kleiner als die männliche. *Dungal* hat schon die Kleinheit der isländischen Schilddrüse erwähnt und sich auf einen Teil des hier vorliegenden Materials gestützt. Diese Zahlen sind mit den Gewichtszahlen aus anderen Ländern verglichen sehr niedrig und überhaupt die niedrigsten, die mir bekannt sind. Jedoch kann man aus den wenigen Fällen aus Bergen (Norwegen), über welche *Lunde* und *Wulfert* berichten, vermuten, daß dort die Verhältnisse ähnlich liegen. Von 9 erwachsenen Drüsen war das Mittelgewicht 13,76 (während das Mittelgewicht für Oslo 24,66 g ist). Sonst kommen am nächsten Japan mit 16,4 g (*Horisawa*) und Schottland (Aberdeen) mit 17 g (*Orr* und *Leitch*).

Sonst wird aus den meisten kropffreien Gegenden das normale Gewicht 20—25—30 g angeführt und aus den Kropfgebieten noch höher.

Tabelle 3 zeigt dann das durchschnittliche Gewicht der Drüsen jenseits des 5. Jahrzehntes. Wenn man die vier Drüsen von über 20 g nicht mitrechnet, wird ein ziemlich deutliches Herabsinken des Gewichtes wahrgenommen. Die Drüse von 45 g war dem histologischen Bilde nach Struma parenchymat. und Colloidales prolif. Die anderen drei Str. diff. coll. makrofol. non-prolif.

Tabelle 3.

Alter	Zahl der Fälle	Minimal- und Maximalgewicht	Mittelgewicht	Der Größe wegen nicht mitgerechnet
50—60	11	4,5—16,8	10,95	2 Drüsen 24 und 57 g
60—70	12	5,0—17,4	11,54	2 Drüsen 21,4 und 45 g
70—81	11	6,5—17,0	9,89	

Die rekurrierenden Altersschwellungen (*Aschoff*) machen sich hier nicht dem Gewichte nach bemerkbar, wohl finden sich aber histologisch Merkmale einer Hyperplasie im Greisenalter, wie später besprochen werden wird.

Bei Beurteilung der „normalen“ Größe der Schilddrüse aus einem Sektionsgut wie hier oben, ist zu beachten, daß solches Material eben nicht immer normal ist, weil die verschiedenen Krankheiten, denen die Patienten erlegen sind, die Größe beeinflussen haben können, und zwar meist in der Richtung der Verkleinerung (besonders chronische Krankheiten wie Tuberkulose und Ca.). Aber einerseits sind solche Gewichtsveränderungen — wenn keine ausgesprochenen histologischen Veränderungen zu sehen sind — nicht groß im Verhältnis zu den durch andere Ursachen bedingten großen Schwankungen und andererseits stammen die meisten anderen Untersuchungen über die Schilddrüse aus solchem ungewählten Sektionsmaterial und sind deshalb hier vergleichbar.

Der *histologische Bau* der Schilddrüse, besonders was die Größe der Bläschen und Aussehen des Epithels betrifft, wird nun auch, wie oben erörtert, von den verschiedenen Autoren recht verschieden geschildert, je nach der Quelle des Materials. Dabei ist zu beachten, daß man keinen zufriedenstellenden Maßstab für die durchschnittliche Größe der Bläschen angegeben hat. Weil die Bläschen, wie man sie in einem Schnitte sehen kann, auch in den regelmäßigen Drüsen, ziemlich verschiedene Größe haben — teils weil sie tatsächlich von ungleichmäßiger Größe sind und teils weil sie im Schnitte verschieden getroffen sind —, ist es aber nicht leicht, die durchschnittliche Größe oder die Grenzen des Normalen anzugeben, es wird meist eine grobe Schätzung sein. Nach *Hellwig* wird eine Drüse am besten „durch den größten Durchmesser, den darin zahlreiche Follikel bei Lupenvergrößerung erreichen“, charakterisiert. Aber wenn der gleiche Beobachter Drüsen aus verschiedenen Gegenden untersucht und dabei bedeutende Unterschiede findet, wird man solchen Befunden größere Bedeutung erteilen müssen. So findet *Isenschmid* die Bläschengröße (im Alter 12—15 Jahre) in Norddeutschland 250—300  $\mu$ , in Bern aber nur  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  davon. Und *Sanderson* findet für Norddeutschland (Alter 15—25 Jahre), 250—500  $\mu$  (und in Kiel selbst bis 750  $\mu$  bis 1 mm), in Bern aber etwa 250  $\mu$  und kleiner. Diese zwei Autoren stimmen miteinander gut überein, wenn man das verschiedene Alter der Drüsen berücksichtigt, weil die Bläschengröße eine ähnliche Alterskurve zeigt wie das Drüsengewicht. *Hellwig* findet 150  $\mu$

für sein Material aus Freiburg, *Marine* 50—500  $\mu$ , was den Zahlen aus Norddeutschland entspricht (die Drüsen seines Materials haben auch ähnliche Größe wie die norddeutsche Drüse). Für mein Material würde ich die Bläschengröße mit 300—600  $\mu$  charakterisieren, aber es sind doch auch häufig weit größere Bläschen zu sehen, bis 1 mm und noch größer.

Ich habe nun den Versuch gemacht, eine bessere Übersicht über die Bläschengröße einzelner Drüsen dadurch zu erreichen, daß ich sämtliche Bläschen in zahlreichen Gesichtsfeldern gemessen habe und dann die Häufigkeit der verschiedenen Größenordnungen schematisch aufgestellt habe. Es würde hier zu weit führen, näher darauf einzugehen, ich werde hier nur einige Beispiele beifügen.

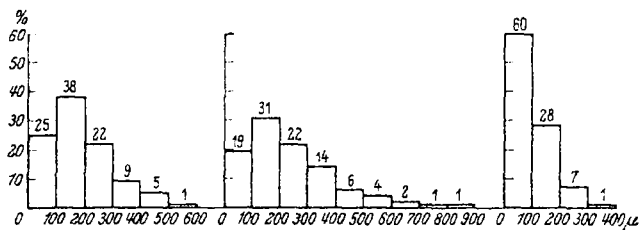


Abb. 1.

Das erste Diagramm zeigt die Bläschengröße einer normalen Drüse, wie man sie am häufigsten sieht, das zweite ist eine Kolloiddrüse. Das dritte eine Drüse mit ungewöhnlich kleinen Follikeln.

Bei der Protokollierung habe ich von jeder Drüse — wenn sie nicht allzu starke Unregelmäßigkeiten darboten — solch ein Diagramm gezeichnet und habe mir dann später bei Betrachtung des Diagrammes eine sehr gute Vorstellung von der Struktur der betreffenden Drüsen machen können, wenn ich die sonstigen Bemerkungen wie über Proliferation, Bindegewebe, Kolloid usw. berücksichtigte.

Das Epithel ist flach kubisch und noch flacher. Die Drüsen sind überhaupt kolloidreich, die relativ großen Bläschen sind in der Regel mit homogenem Eosinophilkolloid prallgefüllt, nur bei älteren Personen war das Kolloid häufig körnig-bröckelig und mit basophilen Scheibchen.

In den Lymphbahnen ist manchmal viel Kolloid, schwach eosinophil oder wenig gefärbt, bisweilen als große Lacunae hervortretend, ich habe seinem Auftreten keine Bedeutung beimessen können, habe aber manchmal den Eindruck bekommen, es sei wenigstens zum Teil durch Quetschungen hervorgerufen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung habe ich sonst den größten Wert darauf gelegt, ob irgendwelche Zeichen von Hyperplasie vorhanden seien, und das besonders mit Rücksicht auf die später nachfolgende Jodbestimmung.

Als geringsten Grad von Hyperplasie bezeichne ich es, wenn man stellenweise Neigung zum Höherwerden des Epithels (bis hoch-kubisch

oder zylindrisch) aufspürt und dabei eventuell Andeutung von Einbuchtung der Follikelwand, trotzdem noch keine Falten oder Polsterbildungen sichtbar sind. Es wäre doch vielleicht richtiger, bei diesem Anfangsstadium von Hypertrophie wie *Marine* zu sprechen, weil der Anfang eben eine Vergrößerung — Hypertrophie — der Epithelzellen zu sein scheint.

Ich stimme darin mit *Büchner* (u. a.) überein, daß die Vermehrung der Epithelzellen anfangs zur Vergrößerung der Bläschen, und erst später — wenn die Proliferation nicht eher zum Stillstand kommt — zu Faltenbildungen und Polsterungen führt.

In den folgenden Tabellen (4 und 5) ist nun das Ergebnis meiner Jodbestimmungen verzeichnet.

Tabelle 4 zeigt den relativen und absoluten Jodgehalt der ruhenden Drüsen — i. e. Drüsen ohne irgendwelche Zeichen von Hyperplasie — jeden Alters über 20 Jahre. Drüsen von mehr als 25 g Gewicht und solche mit größeren oder mehreren kleinen Knoten sind dabei nicht mitgezählt.

Die Durchschnittswerte sind bei Gruppeneinteilung, wie das Gewicht in Tabelle 2, ausgerechnet, ausschließlich der 2 letzteren Drüsen. Der relative Jodgehalt weist nun ziemlich große Schwankungen auf, ist aber im allgemeinen, wie der Durchschnittswert  $0,834 \pm 0,271$  mg pro 1 g frischer Substanz zeigt, sehr hoch, sogar noch höher als der Jodgehalt der Drüsen aus Bergen, der für 9 Drüsen durchschnittlich 0,784 mg hat (*Lunde* und *Wülfert*) und bisher als der höchste galt (*Holst* und *Lunde*). Die Osloer Drüse wiederum, die auch viel größer ist (Durchschnittswert 22,9 g) enthält nach denselben Forschern (*Lunde*, *Closs* und *Wülfert*) nur 0,430 mg pro 1 g frischer Substanz.

*Marine* fand für sein Material durchschnittlich 2,17 mg für die normalen und 2,0 mg für die Kolloiddrüsen pro 1 g trockener Substanz, auf frische Substanz übertragen sind das ähnliche oder doch eher größere Werte wie für die Osloer Drüsen. Die Größe seiner Drüsen war auch die gleiche (20—25 g).

In allen diesen Fällen zeigt der totale Jodgehalt nur geringe Unterschiede: für Reykjavik 11,42, Bergen 10,8, Oslo 9,8 und bei *Marine* würde der Durchschnittswert etwa zwischen 10—12,5 mg liegen. Von den älteren Arbeiten seien die von *Oswald* erwähnt. Aus verschiedenen Gegenden der Schweiz erhielt er für den Jodgehalt pro 1 g frischer Drüse Durchschnittswerte von 0,130—0,247 mg und als Gesamtjodmenge 6,48 bis 13 mg<sup>1</sup> (Gewicht der Drüsen 46,18—63,3 g).

<sup>1</sup> Sonst muß es aber zugegeben werden, daß die Befunde der verschiedenen Autoren von *Baumann* an, auch in bezug auf den totalen Jodgehalt, stark variieren. Meist derart, daß viel kleinere Jodmengen gefunden wurden. Aber besonders die älteren Arbeiten bedürfen sicher einer Revision, weil die ersten Methoden der Jodbestimmungen viel an Empfindlichkeit zu wünschen übrig ließen und außerdem meist keine Rücksicht auf die histologische Struktur der untersuchten Drüsen genommen wurde.

Tabelle 4. Jodgehalt der normalen ruhenden Schilddrüsen.

Nr.	Geschlecht und Alter in Jahren	Gewicht der Schilddrüse in g	Todesursache	Jodbehandlung	Jod in mg pro 1 g frischer Substanz	Gesamt- jod- menge in mg
1	♂ 20—30	15,5	Haematoma subdurale	÷ Jod	1,397	21,653
2	♂ 40	18,0	Lymphogranulomatosis	Jodpinselung bei Operation	1,090	19,266
3	♂ 49	15,6	Peritonitis diffusa	desgl.	1,235	19,266
4	♂ 30	15,0	Suffocatio et alcohol in- toxicatio	÷ Jod	1,266	18,990
5	♂ 25	12,4	Trauma capitis	Jodpinselung bei Operation	1,460	18,104
6	♂ 26	15,4	Trauma cap. u. Fract. fem.	desgl.	1,151	17,725
7	♂ 36	15,0	Tuberc. urogenit.		1,143	17,141
8	♂ 63	21,4	Cor. bov., Art. sclerosis	?	0,756	16,178
9	♂ 53	13,5	Incarceratio interna		1,137	15,350
10	♀ 29	15,5	Abscessus submax., Sepsis		0,916	14,740
11	♀ 32	12,0	Tbc. pulm. chron.	Jodpinselung bei Operation	1,191	14,292
12	♂ 21	17,4	Tbc. pulm.	÷ Jod	0,781	13,589
13	♀ 53	15,5	Bronchiektasie, Meningitis	÷ Jod	0,840	13,020
14	♀ 23	11,0	Phlegmone brachii, Sepsis		1,137	12,452
15	♂ 61	12,0	Peritonitis (Ca. ventric.)	Jodpinselung bei Operation	0,967	11,604
16	♀ 52	14,0	Infecti sept. pulm.	÷ Jod	0,802	11,228
17	♂ 59	16,8	Peritonitis	Jodpinselung bei Operation	0,599	10,063
18	♂ 49	13,0	Status p. herniotomiam	desgl.	0,770	10,010
19	♂ 30—40	13,3	Saturn. chron.	÷ Jod	0,713	9,483
20	♂ 42	11,4	Absc. prostate		0,817	9,314
21	♀ 22	15,4	Meningitis	÷ Jod	0,592	9,117
22	♀ 25	11,0	Sarcoma reg. lumb.	÷ Jod	0,793	8,723
23	♂ 51	9,0	Hypernephroma mal.		0,957	8,613
24	♂ 52	10,0	Suffocatio (corp. al. la- ryngis)		0,830	8,300
25	♀ 37	11,6	Bronchopneumonie	÷ Jod	0,707	8,201
26	♀ 60	17,4	Peri- und Myokarditis	÷ Jod	0,468	8,143
27	♂ 76	17,0	Stat. post Prostataktom.	?	0,467	8,092
28	♂ 50	24,0	Stat. post laparotom.	Jodpinselung bei Operation	0,335	8,040
29	♂ 61	14,25	Endocarditis globulosa	÷ Jod	0,544	7,752
30	♀ 25	9,6	Tbc. generalis	÷ Jod	0,794	7,612
31	♀ 32	8,0	Tbc. chron. pulm.	Frühegelegent- lich supposit. Anusoli	0,944	7,552
32	♀ 41	14,0	Tbc. cav. et acinonodosa pulm.	÷ Jod	0,542	7,588
33	♀ 65	8,8	Sepsis	÷ Jod	0,828	7,286
34	♀ 37	12,0	Stat. p. Cholecystektom., Ikterus	Jodpinselung bei Operation	0,601	7,212
35	♀ 65	14,0	Trauma, Haemat. subdur.	÷ Jod	0,509	7,126
36	♀ 43	9,0	Aneurysma aortae		0,781	7,029
37	♀ 42	10,4	Ca. ovarii et div. metast.	÷ Jod	0,667	6,937
38	♀ 45	14,0	Ca. ovarii	÷ Jod	0,491	6,874
39	♀ 25	7,0	Inanitio		0,563	3,941
40	♀ 22	13,5	Influenzameningitis		0,201	2,714
Durchschnittlicher Jodgehalt (ausschließlich Nr. 39 und 40)					0,834	11,42

Tabelle 5. Jodgehalt der hyperplastischen Schilddrüsen.

Nr.	Geschlecht und Alter in Jahren	Gewicht der Schilddrüse in g	Todesursache	Jodbehandlung	Jod in mg pro 1 g frischer Substanz	Gesamt- jod- menge in mg
1	♂ 48	7,2	Ca. ventric., Ascites		1,429	10,289
2	♂ 71	8,0	Prostatahypertrophie	Jodpinselung bei Operation	1,153	9,224
3	♀ 46	8,0	Colitis ulcerosa, Broncho- pneumonie	÷ Jod	1,039	8,312
4	♀ 46	6,0	Peritonitis	Jodpinselung bei Operation	1,264	7,584
5	♀ 48	12,0	Glomerulonephr. subacuta		0,597	7,164
6	♂ 35	14,0	Polyserositis, petrificatio pericardii	Jodpinselung bei Operation	0,504	7,056
7	♀ 38	10,3	Nephritis chron. et endo- carditis verruc.	÷ Jod	0,690	7,007
8	♂ 68	6,5	Osteomyelitis mandibulae	Jodpinselung bei Operation	1,018	6,617
9	♂ 74	8,0	Spondylitis	÷ Jod	0,793	6,352
10	♂ 71	7,0	Ca. recti	Jodpinselung bei Operation	0,883	6,181
11	♂ 74	8,0	Fract. cranii, Contus. cer.	desgl.	0,709	5,672
12	♂ 47	9,0	Sepsis chron.		0,602	5,580
13	♀ 81	6,5	Bronchopneumonie	÷ Jod	0,803	5,219
14	♀ 77	9,8	Ca.		0,509	4,988
15	♀ 63	8,1	Ca. ventriculi	÷ Jod	0,603	4,884
16	♀ 25	6,2	Empyema, Tbc. cav. pulm.		0,741	4,594
17	♂ 70	7,5	Osteomyel. col. cerv.		0,593	4,448
18	♀ etwa 25	12,0	Intoxicat. graviditatis	÷ Jod	0,356	4,284
19	♀ 72	6,0	Ca. ventric.		0,682	4,092
20	♀ 43	10,0	Ca. ventric.		0,396	3,960
21	♀ 62	5,0	Ca. uteri et div. metast.		0,544	2,720

Bei diesem Vergleich ist darauf zu achten, daß die Durchschnittswerte 11,42 für Reykjavik sich nur auf histologisch „ruhende“ Drüsen beziehen und das gleiche ist für die hier schätzungsweise angegebenen Zahlen des Materials von *Marine* der Fall. Aber aus den Arbeiten von *Lunde* u. a. geht nicht hervor, daß eine solche Auswahl stattgefunden hat und die oben angeführten Zahlen für Bergen und Oslo können daher auf ruhende Drüsen übertragen eventuell zu niedrige Werte zeigen.

So hätte ich, wenn ich keine solche Einteilung in ruhende und hyperplastische Drüsen vorgenommen hätte, sondern das ganze Material der Tabellen 4 und 5 untereinander bearbeitet hätte, auch einen kleineren Durchschnittswert für die Gesamtjodmenge erhalten, i. e. 9,30 mg, und das gleiche geht aus den Arbeiten *Marines* hervor.

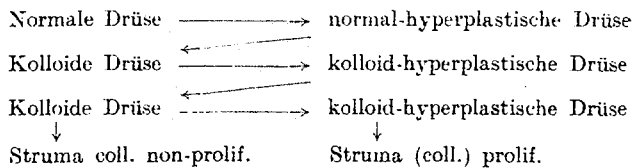
Ferner ist aber auch das Alter zu beachten. Der Durchschnittswert 11,42 mg aus der Tabelle 4 bezieht sich auf die Drüsen jeden Alters über 20 Jahren, wie es der Fall für die entsprechenden Jodwerte der meisten anderen gewesen ist. Da aber der Jodgehalt bekanntlich im Alter abnimmt (etwa wie das Gewicht), wäre es richtiger, bei der Berechnung des

Jodgehaltes der ruhenden Erwachsenenendrüse — ähnlich wie bei Gewichtsbestimmungen — nur die Drüsen im Alter 20—50 Jahre mitzurechnen. Dann wird hier der Jodgehalt noch höher, i. e.  $12,11 \pm 4,92$  mg.

Der relative Jodgehalt in den verschiedenen Gegenden schwankt nun eben so viel wie das Drüsengewicht, steht aber im großen und ganzen in umgekehrtem Verhältnis zu dem durchschnittlichen Gewichte. (Man vergleiche das diesbezügliche Verhalten der Drüsen aus der Schweiz, Oslo und Reykjavik wie oben angeführt.) Dabei ist auch — wenn man die Genauigkeit der chemischen Analysen und die Verschiedenheit des Materials berücksichtigt — recht wenig Unterschied zwischen der in den verschiedenen Gegenden gefundenen Gesamtjodmenge. Diese Tatsache, daß bei den außerordentlich großen Schwankungen der Schilddrüsengröße der Gesamtjodgehalt anscheinend relativ konstant bleibt, ist schon sehr bemerkenswert, hat aber nicht so große Aufmerksamkeit wie sie verdient erweckt: vielleicht weil viele der früheren Befunde durch verschieden brauchbare Methoden und nicht einheitliche Auswahl des Materials zu irreführenden Schwankungen Anlaß gegeben haben. Es wäre aber wünschenswert, daß eine größere Reihe von Untersuchungen an einheitlich ausgewähltem Material aus verschiedenen Gegenden nach der gleichen chemischen Methode vorgenommen werden. Dadurch würde man mehr vergleichbare Resultate erhalten.

#### Verhältnis des Jodgehaltes zu der histologischen Struktur.

Es sind bei dem großen Reichtum an Literatur über die Histologie der Schilddrüse einerseits und den Jodgehalt andererseits, verhältnismäßig wenige Arbeiten vorhanden, an denen beides an dem gleichen Material studiert worden ist. Von solchen Arbeiten sind die von *Marine* wohl die bedeutendsten. Die Einteilung *Marines* in „normal“ und „colloid series“ scheint mir sehr logisch, danach könnte die Reihenfolge schematisch werden wie folgt:



Die „kolloide Drüse“ stellt die Reversion von Hyperplasie nach der ruhenden Form dar. Dabei ist die kolloide Drüse der normalen funktionell gleichgestellt, weist aber anatomisch Veränderungen auf, die als Folgen der überstandenen Hyperplasie entstanden sind. Bei der Hyperplasie haben sich nämlich die Follikelepithelzellen vermehrt und sich vorläufig durch Einbuchtung ins Lumen Platz gemacht. Später, wenn die Drüse zur Ruhe kommt, füllen sich die Follikel wieder mit Kolloid, die

Wand dehnt sich aus und der Follikelraum ist nun wegen der vermehrten Anzahl der Epithelzellen vergrößert. Die Bläschen der Kolloiddrüsen sind also im allgemeinen größer als normal, in welchem Maße, ist von dem Grade und der Anzahl der durchgemachten Hyperplasien abhängig. auch wird das Gewicht vermehrt. Im ausgesprochenen Falle entsteht das Bild der Struma makrofol. non-prolif. Eine solche kolloide Drüse ist der Fall Nr. 19, Tabelle 4 (Abb. 2), nach dem Mikrophilide typ. Struma makrofol. non-prolif., das Gewicht aber nur 13 g. *Marine* findet

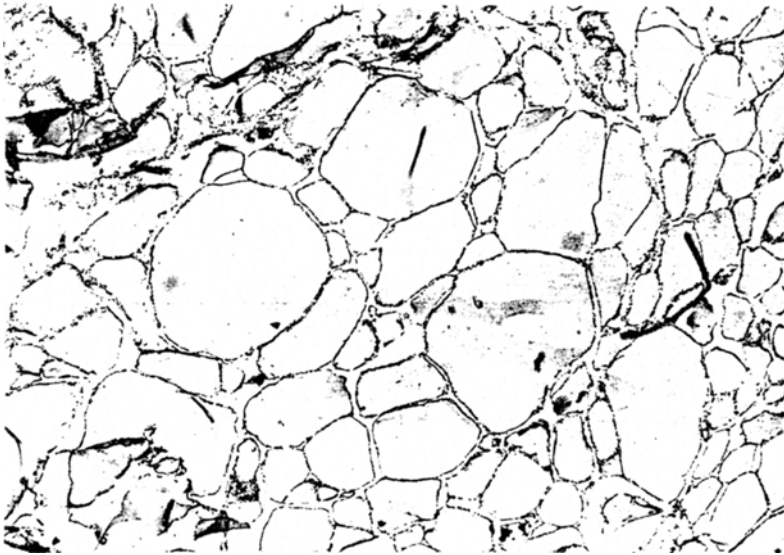


Abb. 2.

nun, daß der relative Jodgehalt der Kolloiddrüsen etwas niedriger ist als derjenige der normalen, aber da sie auch etwas größer sind, wird der Gesamtjodgehalt nicht entsprechend vermindert sein, in vielen Fällen sogar höher. In ausgesprochenen Fällen ist es leicht, die Kolloiddrüse von der normalen zu trennen, aber wie *Marine* zugibt, ist es nicht leicht die Grenze zu ziehen, und in vielen Fällen seines Menschenmaterials konnte er nicht entscheiden, ob die betreffende Drüse als normale oder kolloide Drüse anzusehen sei. Da die beiden Gruppen aber als physiologisch normal zu betrachten sind, scheint mir deren Trennung nicht so wichtig, und bei der histologischen Untersuchung habe ich die Drüsen daher nur in zwei große Gruppen eingeteilt <sup>1</sup>, die „ruhende“ Drüse und die hyper-

<sup>1</sup> Drüsen mit sonstigen pathologischen Veränderungen wie Strumen mit den verschiedenen sekundären Degenerationen, Entzündungen, Atrophien, Tumormetastasen usw. sind hier nicht berücksichtigt.

plastische, wobei ich zu der ruhenden Form, außer der normalen in engerem Sinne, auch die kolloide Drüse — soweit sie nicht der Größe nach als Struma zu bezeichnen ist — gerechnet habe.

Bei Vergleichung des Jodreichtums dieser beiden Gruppen sieht man, daß der relative Jodgehalt, wenn auch durchschnittlich etwas niedriger bei den hyperplastischen Drüsen, sich in beiden Gruppen innerhalb der gleichen Grenzen bewegt, so daß hier nach keine Trennung möglich ist.

Anders ist es aber mit dem Totaljodgehalt. Für die ruhenden Drüsen ist mit zwei Ausnahmen (Nr. 39 und 40) die untere Grenze in der Nähe von 7 mg. Von den zwei Ausnahmefällen, die weit unter dieser Grenze liegen, ist der eine (Nr. 39), die Drüse eines 25 Jahre alten Mädchens, das an hochgradigster Inanition gestorben ist.

Es ist leicht annehmbar, daß hier die kleine und jodarme Schilddrüse den herabgesetzten metabolistischen Forderungen habe nachkommen können. Der andere Fall ist die Drüse eines an Influenzameningitis gestorbenen 22jährigen Mannes. Die Mikroskopie ergab außer starker Hyperämie hochgradigen Kolloidschwund und Desquamation. Das Epithel der restlichen Bläschen war überall ziemlich hoch, wenn auch nicht deutlich zylindrisch. Man wurde an vielen Stellen gerade an das Bild, das durch experimentelle Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakt (thyreotropes Hormon) bei Meerschweinchen hervorgerufen werden kann (*Okkels*) erinnert. Dieser Fall sollte daher eigentlich zu den Hyperplasien gezählt werden, da man in der Vergrößerung der Epithelzellen wohl den Anfang von Hyperplasie sehen kann.

Der Gesamtjodgehalt bei den Hyperplasien aber liegt mit wenigen Ausnahmen an oder unter der unteren Grenze der ruhenden.

Deutlich über der Grenze sind die ersten 2 Fälle der Tabelle 5 mit bzw. 9,224 und 10,289 mg.

Von den Fällen, die dicht an der Grenze liegen (7—8 mg), sind 3 Frauen dem Alter nach im Anfang der Menopause. Den größten Teil der Hyperplasien machen sonst die Altershyperplasien aus, und ihr Jodgehalt ist meist deutlich unter der normalen Grenze.

Aus diesen Resultaten kann ich nicht wie *Marine* schließen, daß es eine bestimmte Grenze des *relativen* Jodgehaltes gibt, die die hyperplastischen von den normalen Drüsen trennt (oder daß es eine bestimmte Grenze des Jodgehaltes gibt, die für das Beibehalten der normalen Struktur notwendig ist, und umgekehrt). Eher könnte ich eine solche Grenze für den Gesamtjodgehalt annehmen, weil die Unregelmäßigkeiten der Grenzlinie zwischen den beiden Gruppen, wie in den Tabellen ersichtlich, wohl nicht größer sind als man erwarten könnte. Ich glaube nämlich, man könnte — auch wenn das Jod der einzige für die Struktur bestimmende Faktor ist — gar nicht erwarten, eine ganz scharfe Grenze zu finden; man hat nämlich immer in der Reaktionsweise des Organismus, auch bei Gesundheit, mit einem unbekannten Faktor zu rechnen, und das erst recht.

wenn die verschiedenen Krankheiten hereinspielen. Dazu kommt noch, daß, wenn auch im großen und ganzen das Jod für die Größe und Struktur der Schilddrüse die größte Rolle spielt, doch in dem einzelnen Falle viele andere Faktoren, besonders endogene, mitwirken können und so, wenigstens vorübergehend, weitgehende Veränderungen hervorrufen können. Ich erinnere hier nur an den erst seit kurzem bekannten Einfluß der Hypophyse auf die Resorption des Kolloides und die damit verbundenen Zellveränderungen. Über die Regulierung und Wechselwirkung dieser zwei Drüsen wissen wir noch nicht viel, es scheint aber wahrscheinlich, daß die Reaktion der Schilddrüse auf den Jodmangel durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse hervorgerufen wird, und in einem Falle könnte diese Regulierung schon bei höherem Jodgehalt als in anderen eintreten. Vielleicht ist der Organismus zur Zeit der Menopause mehr empfindlich für Jodmangel, oder die endokrinen Drüsen mehr labil, so daß sie früher reagieren als sonst. Der hohe Totaljodgehalt der Schilddrüse bei den Hyperplasien im Klimakterium könnte darauf deuten.

Wenn nun *Marine* in bezug auf den relativen Jodgehalt mehr einheitliche Resultate erhält, so mag dies zum Teil wenigstens auf strengerer Auswahl seines Materials beruhen, wodurch seine normalen Drüsen nach Gewicht und Struktur mehr einheitlich bleiben. Er hat eben für die kolloiden Drüsen beim Menschen mehr Unregelmäßigkeiten gefunden, und er selbst führt es darauf zurück, daß die kolloiden Drüsen mehr an Größe variieren. Dieses scheint mir aber auf die größere Bedeutung des Totaljodgehaltes für die Struktur hinzudeuten, weil die größeren Drüsen im relativen Jodgehalt weiter heruntergehen können als die kleinen, ohne unter die Grenze des Totaljodgehaltes, die zur Verhinderung der Hyperplasie notwendig ist, zu gelangen. Leider kann man aus den Tabellen von *Marine* nicht den Gesamtjodgehalt sehen. Wenn man sein Material, wie ich es gemacht habe, nur in 2 Gruppen teilt: ruhende Drüsen (normale und kolloide) und hyperplastische Drüsen (norm. und koll. Hyperpl.) wird auch die Trennungslinie nach dem relativen Jodgehalte etwas verwischt. Für die normalen Drüsen fand er von 1,307—3,691 und die Kolloiddrüsen 0,784—3,914 mg pro 1 g Trockensubstanz, d. h. die untere Grenze der ruhenden Drüsen ist 0,784 mg pro 1 g. Für die koll. Hyperpl. war die obere Grenze 0,887 und für die norm. Hyperpl. 1,077, also recht gut über der unteren Grenze der ruhenden.

Um ein bestimmtes Minimum des relativen Jodgehaltes, das zur Verhinderung von Hyperplasie notwendig ist, angeben zu können, muß man dann mit Drüsen von gleichmäßiger Größe arbeiten, und da dieses Minimum Jod pro 1 g eine Funktion der Drüsengröße ist, kann man ebenso wenig hierfür wie für die normale Größe der Schilddrüse einen allgemein gültigen Wert aufstellen. Der von *Marine* angegebene Minimalwert von 1 mg pro 1 g Trockensubstanz wird daher auf Drüsen von Gewicht in der Nähe von 25 g (das Gewicht seiner Drüsen) beschränkt sein. Für

Drüsen von 12,5 g, wie die Durchschnittsdrüse meines Materials, sollte es demnach das Doppelte sein (was auch bei mir ungefähr der Fall ist). In Süddeutschland und der Schweiz wiederum viel kleiner usw.

Es ist aber Grund vorhanden anzunehmen, daß der entsprechende Minimalwert für die Gesamtjodmenge ungefähr der gleiche sein würde. Nehmen wir z. B. eine 25 g schwere Drüse des Materials von *Marine*. Wenn ihr Trockengewicht auf etwa 25% geschätzt ist, wird die minimale Gesamtjodmenge — entsprechend der Grenze 1 mg pro 1 g Trockensubstanz — zwischen 6 und 7 mg sein.

Es ist dann, wenn man die variierende Größe der Schilddrüse berücksichtigt, was am besten durch Ausrechnung der Gesamtjodmenge in jedem Falle geschieht, eine recht gute Übereinstimmung zwischen den Jodbestimmungen *Marines* und meinen Befunden.

Daß sonst große Variationen im Totaljodgehalt über den Grenzwert hin vorkommen — und besonders bei Kolloiddrüsen —, ist leicht dahin zu deuten, daß z. B. eine Person, die während des Aufwachsens durch relativ jodarmer Kost ernährt wird, und deshalb eine große Schilddrüse bekommt (um den geringen relativen Jodgehalt auszugleichen), später durch Wechsel des Wohnorts oder aus anderen Ursachen mehr Jod mit der Nahrung einnimmt. Dabei wird der relative Jodgehalt der Schilddrüse erhöht, und da die Drüse nicht zu dem Grade abnehmen kann, wird die Gesamtjodmenge auch stark erhöht. In solchen Verhältnissen sieht *Holst* die Ursache vieler von den sekundären Thyreotoxikosen in Norwegen.

Was den Jodgehalt der Schilddrüse im Kindes- und jugendlichen Alter betrifft, so steigt er ziemlich gleichmäßig mit dem Alter bis auf die Höhe der erwachsenen Drüse, ganz wie es andere gefunden haben. Es ist bemerkenswert, daß in dieser Altersperiode bis 20 Jahre nur einmal eine Andeutung von Hyperplasie zu sehen war. Es war dies die Drüse eines 13jährigen Mädchens, das an Diphtherie gestorben war. Das Epithel zeigte stellenweise Neigung zum Höherwerden, es waren aber keine Faltenbildungen oder Polsterungen, höchstens flache Einbuchtung der Wand an den betreffenden Stellen mit hohem Epithel. Sonst war die Drüse eine ausgesprochene Kolloiddrüse, hat also vermutlich früher Hyperplasien durchgemacht. Der Größe nach konnte man — im Verhältnis zu der Größe der anderen Drüsen dieser Altersgruppe — von Kropf sprechen, da das Gewicht 16 g war. Der Jodgehalt war aber viel größer, als man nach den histologischen Befunden erwarten sollte, i. e. 0,849 mg pro 1 g frischer Substanz und im gesamt 13,58 mg. Leider ist mir es nicht bekannt, ob von besonderem Jodgebrauch innerlich oder äußerlich die Rede gewesen ist, aber aus dem hohen relativen Jodgehalt darf man wohl schließen, daß in der letzteren Zeit größere Mengen Jod eingenommen wurden, als es früher die Regel war, weil sonst die Drüse nicht so groß geworden wäre, und man kann sich es vorstellen, daß wenn

der Tod etwas später eingetroffen wäre, diese Andeutung von Hyperplasie ganz verschwunden gewesen sein würde. Dieser Fall stammt übrigens nicht aus Reykjavik, sondern aus dem Lande.

Der andere Fall, der, wie oben erwähnt, als Folge eines Schulkropfes angesehen werden konnte, eine kolloide Drüse eines 19jährigen ♀ enthielt sehr viel Jod. 1,509 mg pro 1 g, im ganzen 30,782 mg. und die Drüse war auch in vollkommenem Ruhezustand.

Von den Hyperplasien jenseits des 20-Jahr-Alters (Tabelle 5) wäre sonst zu erwähnen: Der Fall Nr. 18 (Tabelle 5), eine junge Frau, die an Graviditätstoxikosis gestorben ist, trotz Unterbrechung der Gravidität. Die Schilddrüse wog 12 g und zeigte eine ziemlich ausgeprägte diff. Hyperplasie mit Zeichen von Kolloidresorption und niedrigem Jodgehalte von 4,284 mg, also eine Schwangerschaftshyperplasie.

Der Fall Nr. 6, ein 35jähriger Mann mit Polyserositis, nach Perikardiektomie, wegen hochgradiger Kalkablagerungen im Perikard, gestorben (Jodpinselung bei der Operation). Sämtliche inneren Organe zeigten die Veränderung einer chronischen Stauung. So zeigte die Leber z. B. das Bild einer Stauungscirrhosis. Die Schilddrüse wog 14 g. Mikroskopie: Starke venöse Stauung. Das Bindegewebe stark vermehrt und etwas zellreich, das Bild im ganzen an Cirrhosis erinnernd, dabei war an vielen Stellen Untergang von Bläschen mit Epitheldesquamation und Kolloidschwund vorhanden. Die restierenden intakt bleibenden Bläschen, oft von den verteilten Bindegewebszügen in Gruppen zusammengestellt, mit homogenem eosinophilem Kolloid gefüllt, und hier sind nun hyperplastische Vorgänge zu sehen, wenn auch geringen Grades. Der Jodgehalt war auch etwa an der Grenze des Normalen liegend. 7,056 mg.

Der Fall Nr. 7, 38jährige Frau mit Nephritis chronica und Endocard. verrucosa: es waren hier ganz geringfügige Zeichen von Hyperplasie, der Jodgehalt auch an der Grenze, 7,0 mg. Der Fall Nr. 21 ist auch interessant. Eine 62 Jahre alte Frau mit Ca. uteri und ausgebreiteten Metastasen in den verschiedensten Organen. In der Schilddrüse waren makroskopisch keine solchen zu sehen, mikroskopisch fand man aber eine sehr ausgebreitete Füllung der Lymphbahnen mit Ca.-Gewebe, Lymphangiosis carcinomatosa, und starke Vermehrung des Bindegewebes unter Verödung des Parenchyms. Die restlichen Bläschen, die meist in Gruppen zusammenstanden, waren groß und zeigten Hyperplasie verschiedenen Grades, bis ausgesprochene Polsterungen. Dieser Fall wie der Nr. 6 zeigt deutlich das Bild einer kompensatorischen Hyperplasie durch Ausfall von funktionstüchtigem Parenchym (wegen krankhaften Prozessen in der Drüse selber) hervorgerufen.

Die Hyperplasien zur Zeit des Eintritts des Klimakteriums wurden schon oben erwähnt, und dann kommt die größte Gruppe, die

#### *Altershyperplasien,*

die näher besprochen werden sollen. Ein Wiederauftreten von Proliferation im Greisenalter ist schon von mehreren Seiten erwähnt worden, ist aber, wie *Aschoff* sagt, nicht viel studiert worden. *Hueck* betrachtet das Auftreten von Sprossen im Alter als Ersatz für schrumpfendes Gewebe (im Vergleich zur Prostatahypertrophie). *Büchner* meint, daß durch die Involution der Keimdrüsen eventuell Stoffe frei werden können, welche die Schilddrüse in abgeschwächtem Maße zu einer der Pubertätsentwicklung qualitativ gleichsinnigen Reaktion veranlassen. *Aschoff* findet dabei

Zunahme des Gewichtes und er spricht daher von rekurrerendem Kolloidkropf, da das mikroskopische Bild an den Pubertätskropf erinnert.

In meinen Fällen ist aber keine Vergrößerung vorhanden und die Hyperplasie wird daher nur durch die Mikroskopie erkannt. Diese Erscheinungen waren nun besonders häufig nach dem 7. Jahrzehnt zu sehen. Bei 11 Fällen im Alter von 70—81 Jahren waren in 8 Fällen hyperplastische Vorgänge verschiedenen Grades zu sehen, von nur stellenweiser Erhöhung des Epithels bei flacher Einbuchtung der Wand, bis zu Faltungen und ausgesprochenen Polsterbildungen. In einigen Fällen waren gleichmäßige Übergänge zu abgegrenzten und makroskopischen Knoten in derselben Drüse vorhanden (an die Bildserie von *Holst*, Kropfkongferenz 1927, erinnernd).

Die Drüsen zeigten nun alle ausgesprochene Altersveränderungen, wie Vermehrung des Bindegewebes, Verkleinerung und Untergang von Bläschen, eingedicktes Kolloid und starke Pigmentierung der Epithelzellen. Bezeichnend für die Hyperplasie in diesem Alter finde ich aber, daß sie nicht so gleichmäßig wie in jüngerem Alter verläuft. Während die Drüse im ganzen dem Alter entsprechende Rückgänge wie Kleinheit der Bläschen usw. zeigt, sieht man an anderen Stellen gerade das Gegenteil, i. e. große Bläschen mit dünnem Kolloid und stellenweise hohem Epithel bis Einbuchtungen und Polsterungen. Solche Bläschen können in Gruppen zusammen stehen, jedoch ohne sich von der Umgebung scharf abzugrenzen oder makroskopisch als Knoten hervorzutreten. Da also die Proliferation in solchen Herden zerstreut über die ganze Drüsensubstanz auftritt, finde ich den Ausdruck knotige Hyperplasie hier zutreffend, d. h. eine ungleichmäßig verteilte und daher — wie später gezeigt wird — zu Knotenbildung neigende Hyperplasie. Dieser Ausdruck (kn. Hpl.) ist aber leider (wie von *Wegelin*) in einem anderen Sinne verwendet worden, d. h. für gewisse makroskopische Knoten, wie ich weiter unten näher erörtern werde.

Was die Ursache dieser Altershyperplasie betrifft, nehme ich einen ähnlichen Standpunkt wie *Hueck* ein. Die betreffenden Drüsen waren alle verkleinert, selbst bis auf die Hälfte der durchschnittlichen Größe reduziert, was ich den Alterserscheinungen zuschreibe, und daher ist, trotz nur wenig herabgesetzten relativen Jodgehalts, die Gesamtjodmenge unter die Grenze des Normalen gesunken. Die Hyperplasie zeigt daher wie sonst den Versuch bei unveränderter Jodzufuhr (und daher keiner Erhöhung des relativen Jodgehaltes) durch vergrößerte Absorptionsfläche und Vermehrung des Drüsengewebes die Gesamtjodmenge auf die notwendige Höhe zu bringen. Daß die Hyperplasie aber hier nicht gleichmäßig, sondern mehr herdweise auftritt, kann dadurch erklärt werden, daß die Fähigkeit des Schilddrüsengewebes zur Regeneration in diesem Alter herabgesetzt ist.

Es muß daher eine Auswahl stattfinden, und wenn nun an einigen Stellen die Proliferation zustande gekommen ist, wird das dadurch

entstandene neue Gewebe mehr fähig zu weiterem Wachstum als das alte. Auf diese Weise bilden sich dann wahre Proliferationszentren, die die Aufgabe der weiteren Hyperplasie für sich übernehmen. Die knotige Verteilung der Hyperplasie wird nun immer mehr ausgeprägt und kann dann schließlich zu wahren Knotenbildungen führen.

*Aschoff* hat den Eindruck, daß die Altersproliferation häufiger bei Männern als bei Frauen sei, und so scheint es auch hier zu sein. Von den 8 Fällen waren 5 Männer und 3 Frauen.

*Knotenhäufigkeit.* Zum Schluß möchte ich kurz über die Häufigkeit der Knoten berichten.

Parenchymatöse Knoten waren in 8 von 107 untersuchten Drüsen vorhanden, und die Größe betrug 2—15 mm im Durchmesser. Zwei dieser Fälle (i. e. 25%) waren im Alter unter 20 Jahren. Das Aussehen dieser Knoten war wie sonst üblich beschrieben (das fetale Adenoma von einigen Forschern), i. e. gut abgekapselte grauweiße Knoten, histologisch aus soliden Bälkchen oder irregulären schlauchförmigen Gebilden, bisweilen mit Andeutung zu atypischen Bläschenbildungen mit ganz wenig Kolloid. Die Epithelzellen meist größer als die normalen Schilddrüsenepithelzellen oft polyedrisch und tief färbbar.

Außerdem waren 2 Fälle von echten Papillomen: das größere oval mit den Diametern 1,7 und 2,3 cm.

Die größte Häufigkeit zeigten aber die Kolloidknoten: als solche fasse ich alle diejenigen Knoten zusammen, die nach dem makroskopischen Aussehen so genannt werden können, i. e. umschriebene runde oder ovale gallertige, sich deutlich von der übrigen Drüsensubstanz aushebende Knötchen und meist etwas über die Schnittfläche hervorquellend. Die Größe ist allermeist nur wenige Millimeter, der größte hatte 12 mm Durchmesser.

In den größten waren bisweilen hyaline Degenerationen und Verkalkungen vorhanden. Solche Knoten von über 0,5 cm Durchmesser waren nur in 10 Drüsen zu finden, und davon waren 7 über 50 Jahre. Wenn aber sämtliche Knötchen bis auf 1,5—2 mm mitgezählt sind, wurden sie in 30 Drüsen gefunden, d. h. in 28% der gesamten Fälle, über 20 Jahre Alters in 37,7% und über 50 Jahre in 44,1%.

Die Knotenhäufigkeit ist hierdurch etwas kleiner als von *Kloeppel* für die Berliner Drüse gefunden, steigt aber ähnlich wie bei ihm, mit dem zunehmenden Alter, und wohl sind die Knoten hier viel kleiner.

Es ist nun viel darüber gestritten worden, ob die Kolloidknoten zu echten Tumoren, Adenomen, zu rechnen sind, oder ob sie nur als lokale Hyperplasien zu betrachten seien; und von vielen Seiten wird dann versucht, die Knoten in zwei Gruppen einzuteilen: einerseits in lokale oder knotige Hyperplasien und andererseits in Adenome.

*Wegelin* definiert die „knotige Hyperplasie“ als umschriebene oder unscharf begrenzte Bläschengruppen, welche sich nur schwer von

vergrößerten Drüsenlappen unterscheiden lassen, aus ausgereiftem Schilddrüsengewebe bestehen und meistens gehäuft in diffusen Kolloidstrumen, manchmal aber auch in diff. parench. Strumen und in normalen Schilddrüsen auftreten. Makroskopisch gallertige Knötchen von wenigen Millimetern und quellen auf der Schnittfläche etwas vor. Als echte Geschwülste oder Blastom der Schilddrüse bezeichnet er aber diejenigen Gewebsneubildungen, welche sich gegenüber den einfachen Hyperplasien durch ihre circumscripte Entstehung und ihr selbständiges Wachstum auszeichnen und dann weiter aus sich heraus wachsen.

Der Name „knotige Hyperplasie“ ist aber nicht immer zutreffend, weil in den so gezeichneten Knoten häufig keine Zeichen von Hyperplasie zu sehen sind. Die Knoten können viel mehr ganz im Ruhezustande sein und zeigen dann die Reversion einer lokal übertriebenen Hyperplasie nach dem Ruhezustande, also den gleichen Vorgang, wie bei Entstehung der kolloiden Drüse nach diffuser Hyperplasie. In der Definition der knotigen Hyperplasie *Wegelins* ist auch nichts von hyperplastischen Vorgängen erwähnt.

Es herrscht aber darüber Einigkeit, daß die Kolloidknoten — sowohl die knotigen Hyperplasien wie die zu Adenomen gerechneten — besonders häufig in kolloidgefüllten Drüsen vorkommen. In solchen Drüsen, besonders im Greisenalter, habe ich auch mehrmals alle Übergänge von gleichmäßiger Hyperplasie bis zu einer mehr herdweisen, unter Bildung von Inseln mit stärkerem Hervortreten der Hyperplasie, gesehen, und durch allmähliche Vergrößerung und Abgrenzung dieser Proliferationszentren werden dann makroskopisch hervortretende Knoten gebildet, so wie es *Holst* beschrieben hat. In den meisten Fällen gehen die hyperplastischen Vorgänge in diesen zu Knotenbildungen führenden Wachstumszentren (Proliferationsinseln) mit der sonstigen, mehr oder weniger diffusen Hyperplasie, zurück, d. h. wenn ein Gleichgewicht zwischen der Jodzuführung und der Größe der Absorptionsfläche der Drüsensubstanz zustande gekommen ist. Es resultiert dann ein ruhendes Knötchen.

Diese Knoten reagieren dann in gleicher Weise — wenn auch vielfach mit verschiedener Intensität — wie das übrige Parenchym und können daher nicht in physiologischem Sinne als Tumoren betrachtet werden, obwohl sie durch Verdrängung und Abplattung der umgebenden Bläschen ziemlich gut abgegrenzt werden. *Marine* hat auch experimentell gezeigt, daß solche Knoten auf Jod in gleicher Weise wie die normale Drüse reagieren. Es scheint aber, daß diese Knoten die Möglichkeit in sich bergen, sich später mehr von den Einflüssen, die sonst über das Wachstum oder den Stillstand der Schilddrüse bestimmen, unabhängig zu machen; und wenn sie dann weiter aus sich selbst heraus wachsen, lange nachdem die Drüse sonst zur Ruhe gekommen ist, und nicht mehr wie die einfachen Hyperplasien auf Jod reagieren, ist schon eine gewisse Autonomie vorhanden und der Knoten hat nun den Charakter eines

echten Tumors angenommen. Man kann also wohl im allgemeinen sagen, daß die Knoten potentielle Tumoren sind.

Der Name *Struma nodosa* umfaßt nun viele verschiedenartige Gebilde, darunter auch echte Tumoren, aber der größte Teil wird, wie hier geschildert, auf dem Boden einer allgemeinen Hyperplasie entstanden sein, und diese Knoten sind ihrem Wesen nach eine lokale Hyperplasie oder ihr Rückbildungszustand. Ich finde es daher — wie auch *Marine* — nicht berechtigt, einen fundamentalen Unterschied zwischen *Struma diffusa* und *Struma nodosa* zu machen, wie es *Aschoff* tut. *Aschoff* selbst gibt auch zu, daß man in den kolloidreichen diffusen Strumen im Anfang nicht sagen kann, ob die besonders starke Polsterbildung in einem größeren Follikel nur zur Bildung neuer Follikel oder etwa zur Bildung eines kolloidreichen Adenoms führen werde.

#### Zusammenfassung.

Die menschliche Schilddrüse in Reykjavik ist sehr klein. Etwa 70% der Drüsen im Alter 20—50 Jahren wiegen zwischen 10—16 g. Die männliche Drüsen ist dabei etwas größer als die weibliche.

Der relative Jodgehalt ist aber sehr hoch, so daß die Gesamtjodmenge trotz der Kleinheit der Drüse recht bedeutend bleibt.

Nach den vorliegenden Arbeiten aus Bergen (*Lunde*) läßt sich vermuten, daß dort die Schilddrüse sich ähnlich verhält, aber wo sonst bekannt, ist sie bedeutend größer und enthält weniger Jod auf 1 g Drüsen-substanz.

Die Ursache des Jodreichtums und der Kleinheit der Schilddrüse in Reykjavik wird vorläufig in der großen Rolle, die hier der Fisch als Nahrungsmittel spielt, gesehen.

Bei Vergleichen der histologischen Struktur und des relativen Jodgehaltes, ist keine bestimmte Grenze des relativen Jodgehaltes, die für das Beibehalten der normalen Struktur notwendig wäre, ersichtlich, wohl gibt es aber anscheinend eine solche Grenze der Gesamtjodmenge.

Es wird vermutet, daß diese Grenze der Gesamtjodmenge, unabhängig von der normalen Drüsengröße, in den verschiedenen Gegenden annähernd die gleiche ist. Vergleichbare Jodbestimmungen liegen aber, wegen Verschiedenheiten der angewendeten chemischen Methoden, nur in beschränktem Maße vor. Wenn dann, durch geringen relativen Jodgehalt und Kleinheit der Drüse, die Gesamtjodmenge unter die Grenze gelangt, reagiert die Drüse mit Hyperplasie, die zu Vermehrung der Drüsensubstanz führt; bei unveränderter Jodzuführung wird dadurch die Gesamtjodmenge erhöht.

Der relative Jodgehalt wird durch die Jodzuführung (mit der Nahrung) bestimmt, und bei konstanter relativer Jodmenge wird der Totaljodgehalt durch die Drüsengröße bestimmt. Die „normale“ Schilddrüsengröße ist daher im allgemeinen von der Jodzuführung abhängig.

Im Greisenalter ist das Auftreten von Hyperplasien häufig. Diese Altershyperplasien neigen aber dazu, ungleichmäßig zu sein und zeigen häufig Übergänge zu Knotenbildungen.

Die Knotenhäufigkeit scheint in Island etwas weniger als sonst üblich zu sein und die Knoten meist durchaus klein.

Es wird über die Entstehung der Knoten (Kolloidknoten) gesprochen und nicht als berechtigt angesehen, einen fundamentalen Unterschied zwischen Struma nodosa im allgemeinen und Struma diffusa anzunehmen.

#### Literaturverzeichnis.

- Aeschbacher*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **15** (1906). — *Aschoff*: Bericht über die Kropfkongferenz in Bern 1927. — *Büchner*: Arch. klin. Chir. **130** (1924). — *Dungal*: Lancet **1936**, 1354. — *Eggenberger*: Zweite internationale Kropfkongferenz in Bern 1933. — *Hellwig*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32** (1930). — *Hesselber*: Frankf. Z. Path. **5** (1910). — *Holst*: Bericht über die internationale Kropfkongferenz in Bern 1927. — *Holst* and *Lunde*: Amer. J. Surg. **5**, **7** (1929). — *Horisawa*: Ref. bei *Wegelin*: *Henke-Lubarsch Handbuch der Pathologie*, Bd. 8. 1926. — *Hueck*: Dtsch. Z. Chir. **174** (1922). — *Isenschmid*: Frankf. Z. Path. **5** (1910). — *Kelly* and *Husband*: Biochemic. J. **1924**, 951. — *Kendall*: J. of biol. Chem. **43** (1920). — *Kloppel*: Beitr. path. Anat. **49** (1910). — *Lunde*: Chem. Rev. **6** (1929). — *Lunde*, *Cloß* u. *Wülfert*: Biochem. Z. **206**, (1928). — *Lunde* u. *Wülfert*: Endokrinol. **7** (1930). — *Marine*: *Cowdry's "Special Cytology"*, Vol. 2. 1932. — Bericht über die internationale Kropfkongferenz in Bern 1927. — *Marine* and *Lenhart*: Arch. internat. Med. **4** (1909); **7** (1911). — *Okkels*: Act. sci. et ind. Paris **407** (1936). — *Orr* and *Leitch*: Jodine in Nutrition. Med. Res. Council. Spec. Rep. **123**, 1929. — *Oswald*: Z. physiol. Chem. **23** (1897). — *Sanderson*: Frankf. Z. Path. **6** (1911). — *Vierort*: Ref. von *Müller*: Beitr. path. Anat. **19** (1896). — *Wegelin*: *Henke-Lubarsch Handbuch der pathologischen Anatomie*, Bd. 8. 1926.