

Die Krankheiten der Schilddrüse

Von K. Oberdisse, E. Klein und D. Reinwein

Mit Beiträgen von
B. Egloff, Chr. Hedinger,
K. Keminger, C. R. Pickardt
und P. C. Scriba

2., überarbeitete und
erweiterte Auflage

217 Abbildungen
in 324 Einzeldarstellungen,
davon 44 farbig,
93 Tabellen



1980

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Anschriften

EGLOFF, BRUNO, Priv.-Doz. Dr. med., Leiter des Pathologischen Instituts, Kantonsspital, 8401 Winterthur/Schweiz

HEDINGER, CHRISTOPH, Prof. Dr. med., Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Zürich, Kantonsspital, Schmelzbergstraße 12, 8091 Zürich/Schweiz

KEMINGER, KURT, Univ.-Prof. Dr., Vorstand der Chirurgischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals der Stadt Wien, Huglgasse 1-3, 1150 Wien/Österreich

KLEIN, ERICH, Prof. Dr. med., Leitender Chefarzt der Städtischen Krankenanstalten Bielefeld-Mitte, Chefarzt der I. Medizinischen Klinik, Oelmühlenstraße 26, 4800 Bielefeld

OBERDISSE, KARL, Prof. Dr. med., emerit. Direktor der 2. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik, Schloßmannstraße 32, 4000 Düsseldorf 1

PICKARDT, CAROLINE R., Prof. Dr. med., Oberärztin, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität, Ziemssenstraße 7, 8000 München 2

REINWEIN, DANKWART, Prof. Dr. med., Direktor der Abteilung für Klinische Endokrinologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität, Hufelandstraße 55, 4300 Essen

SCRIBA, PETER C., Prof. Dr. med., Direktor der Klinik für Innere Medizin, Medizinische Hochschule, Ratzeburger Allee 160, 2400 Lübeck 1

Abkürzungen

ACTH Adrenocorticotropes Hormon
 ADH Antidiuretisches Hormon
 Ag Antigen
 AK Antikörper
 ASR Achillessehnen-Relaxationszeit
 ATP Adenosintriphosphat

BEI Butanol extractable iodine
 Bq Becquerel (37 GBq = 1 Ci)

cAMP Zyklisches Adenosinmonophosphat
 CF Komplementbindungsreaktion
 Ci Curie
 CPBA Kompetitive Proteinbindungsanalyse
 CRH Corticotrophin-releasing-Faktor

DIT Dijodtyrosin

e. O. Endokrine Ophthalmopathie (Orbitopathie)
 EPF Exophthalmus produzierender Faktor
 ETR Effektive Thyroxin-Ratio

FSH Follikel-stimulierendes Hormon
 FT₃ Freies Trijodthyronin
 FT₄ Freies Thyroxin
 FTBP Freies Thyroxin-bindendes Protein
 FTI Index des freien Thyroxin

GH Growth Hormone
 GTT Glukosetoleranztest
 GU Grundumsatz
 Gy Gray (0,01 Gy = 1 rad)

HL-A Menschliches Haupt-Histokompatibilitäts-Antigen
 HCG Human chorionic gonadotropin
 HGH Human growth hormone
 HTACS Human thyroid-adenylyclase stimulator
 HTS Human thyroid-stimulator
 HVL Hypophysen-Vorderlappen

IE Internationale Einheit (= IU)
 ILA Insulin-like activity
 IRI Immunreaktives Insulin

LATS Long acting thyroid stimulator

LATS-P LATS-Protector
 LH Luteinisierendes Hormon
 LH-RH LH-releasing hormone
 LT₃ L-Trijodthyronin
 LT₄ L-Thyroxin

MIF Migration inhibition factor
 MIT Monojodtyrosin
 MTS Mouse thyroid stimulator (= LATS)

NBEI Non butanol extractable iodine
 NNM Nebennierenmark
 NNR Nebennierenrinde
 NTR Normale Thyroxin-Ratio

PBI Protein-gebundenes Jod (PB^{127I})
 PIF Prolactin release-inhibiting factor
 PRL Prolactin

rad Roentgen absorbed dosis
 RAIU Radioactive iodide uptake
 rem Roentgen equivalent man
 rep Roentgen equivalent physical
 RT₃U Resin T₃ uptake

SRF Somatotropin-releasing factor
 STH Somatotropin; somatropic hormone

T₃ Trijodthyronin
 T₃(D) Trijodthyronin (kompetitive Proteinbindungsanalyse, CPBA)

T₃(RIA) Trijodthyronin (immunologisch bestimmt)
 T₃U T₃-in-vitro-Test
 T₄ Thyroxin

T₄(D) Thyroxin (kompetitive Proteinbindungsanalyse)

T₄J Thyroxin-Jod
 T₄(RIA) Thyroxin (immunologisch bestimmt)

TBG Thyroxin-bindendes Globulin
 TBPA Thyroxin-bindendes Präalbumin
 TDA Thyrotrophin-displacement activity

Tetrac Tetrajodthyroessigsäure
 TG Thyreoglobulin

TRC Tannedred-cell-Test
 Triac Trijodthyroessigsäure

TSH Thyroid stimulating hormone

Inhaltsverzeichnis

Vorworte	III
Anschriften	VII
1 Zeittafel zur Geschichte der Schilddrüsenforschung	1
Von K. OBERDISSE, E. KLEIN und D. REINWEIN	
2 Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse	6
Von CHR. HEDINGER und B. EGLOFF	
Normale Anatomie	6
Pathologische Anatomie	10
Mißbildungen	10
Regressive Veränderungen	11
Entzündungen	12
Funktionsstörungen	18
Hypothyreose	18
Hyperthyreose	21
Euthyreote Struma	22
Geschwülste	24
Gutartige Tumoren	24
Adenom	25
Andere Adenome	28
Bösartige Tumoren	29
Einteilung	29
Bösartige epitheliale Tumoren	30
Maligne nichtepitheliale Tumoren	42
Andere maligne Tumoren	43
Metastatische Schilddrüsentumoren	44
3 Physiologie der Schilddrüse und ihrer Hormone	47
Von D. REINWEIN	
Historische Vorbemerkungen	47
Funktion der Schilddrüse	48
Funktionelle Embryologie	48
Schilddrüsenfunktion bei niederen Tieren ..	48
Hypothalamische und hypophysäre Kontrolle	49
Ontogenese	49
Basisstoffwechsel der Schilddrüse	49
Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel ...	49
Mitochondriale Atmung	50
Elektronentransport und oxydative Phosphorylierung	50
RNA- und DNA-Stoffwechsel	50
Proteinstoffwechsel	50
Lipidstoffwechsel	50
Mucopolysaccharidstoffwechsel	51
Prostaglandine	51
TSH-Wirkung	51
Hormonsynthese und -sekretion	53
Jodstoffwechsel	53
Extrathyreoidale Jodidkonzentration	55
Die thyreoidale Jodaufnahme	56
Transport anderer Ionen und Hemmung des Jodidtransports	56
Faktoren, die den thyreoidalen Jodidtransport beeinflussen	57
Biosynthese von T ₄ und T ₃	58
Verteilung der Jodaminosäuren in der Schilddrüse	59
Zur Verteilung von ¹³¹ IJ unter den Aminosäuren der Schilddrüse	59
Mechanismus der Jodierung in der Schilddrüse	60
H ₂ O ₂ -Entstehung	60
Schilddrüsenperoxydase	60
Mechanismus der peroxydasekatalysierten Jodination	61
Kondensation von Jodyrosin (Kopplung) ..	61
Extrathyreoidale Bildung von Jodaminosäuren	62
Thyreoglobulin und ähnliche Proteine	64
Thyreoglobulin	64
Andere Jodproteine	65
Thyreoglobulinspeicherung	65
Hormonsekretion	66
Enzyme	67
Sekretionsprodukte	68
Hormontransport	69
Speziesdifferenzen	70

Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone	71	Autoregulation mit TSH bei Jodexzeß	101
Umsatz und kinetische Daten	71	Extrathyreoidale Regulationen	102
Extravasale Verteilung der Schilddrüsen-		Einfluß der T ₄ -bindenden Proteine	102
hormone	71	Regulation der Konversion von T ₄ nach T ₃	103
Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone	74		
Dejodierung	74	Die Schilddrüsenfunktion im Laufe	
Konversion	75	des Lebens	106
Enterohepatischer Stoffwechsel der		Schilddrüse und Alter	106
Schilddrüsenhormone	75	Entwicklung der fetalen Schilddrüsen-	
Absorption und Ausscheidung	76	funktion	106
		Perinatales Verhalten der Schilddrüsen-	
Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone	78	hormone	107
Organ- und speziesspezifische		Schilddrüsenhormon und fetale	
Unterschiede	78	Entwicklung	108
Muster biochemischer Änderungen durch		Schilddrüsenhormon und Plazenta	108
Schilddrüsenhormone	79	Schilddrüsenhormone bei Kindern	109
Subzelluläre Wirkungen	80	Jodstoffwechsel und Alter	109
Wirkungsangriff	80	Schilddrüsenhormone bei Erwachsenen	109
Wirkungsfolgen	80	Schilddrüsenfunktion in der	
Wirkungsregulation	81	Schwangerschaft	110
		Schilddrüsenaktivität und andere endokrine	
Biologische Wirkungen	83	Drüsen	112
Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung	83	Nebennierenmark und Katecholamine	112
Wirkungen auf den Stoffwechsel	85	Nebennierenrinde und Schilddrüsen-	
Energistoffwechsel	86	hormone	113
Temperaturregulation	86	Oestrogene und Schilddrüsenhormone	113
Eiweißstoffwechsel	87	Androgene und Schilddrüsenhormone	114
Kohlenhydratstoffwechsel	87	Schilddrüsenhormon und Vasopressin	114
Fettstoffwechsel	88	Schilddrüsenhormon und Wachstums-	
Mineralhaushalt	89	hormon	114
Muskelstoffwechsel	90	Parathormon und Schilddrüsenhormon	115
Schilddrüsenhormonanaloga und -antagonisten	90	Schilddrüse und extrathyreoidale	
Tests	90	Krankheiten	117
Strukturelle Voraussetzungen für eine		Leberkrankheiten	117
thyreomimetische Wirkung	91	Nierenkrankheiten	117
Besonderheiten der T ₄ -verwandten		Konsumierende Erkrankungen	118
Verbindungen	92		
Antithyroxinverbindungen	92	Schilddrüse und externe Faktoren	120
		Temperatureinfluß	120
Regulation der Schilddrüsenfunktion	95	Streß	121
Neuroendokrine Regulation der Schilddrüse	96	Höhe, Anoxie, Hunger	121
TRH und Prolactin	97	Körperliches Training	122
Physiologie der TRH-Sekretion	97	Malnutrition	122
Hypothalamus und TSH-Spiegel	97	Schilddrüse und Medikamente	122
Hypophysäre Regulation der Schilddrüse	98	Störungen durch jodhaltige Verbindungen	122
Struktur von TSH	98	Änderungen von T ₄ , T ₃ , TSH unter Jodid	
Bestimmungsmethoden	98	und organischen Jodverbindungen	123
Stoffwechsel von TSH	99	Störungen durch jodfreie Verbindungen	124
Kontrolle durch TSH	99	In der Nahrung vorkommende	
Autonome Regulation der Schilddrüse	100	strumigene Substanzen	124
Autoregulation ohne TSH bei		Verschiedene Medikamente	125
Jodüberschuß	100	Rebound-Phänomen	127
Autoregulation bei Jodmangel	100		
4 Untersuchungsmethoden der Schilddrüse	132		
Von E. KLEIN			
Vorgeschichte	132	Probeexzision, Aspirationspunktion,	
Körperliche Untersuchung	134	Zytodiagnostik	140
Röntgenuntersuchungen, Computer-		Jod und Radiojod	143
tomographie	140		

Laboratoriumsmethoden	145	Die Schilddrüse stimulierende Immunglobuline (TSI: Thyroid Stimulating Immunoglobulins)	171
Lokalisationsdiagnostik	145	Exophthalmus produzierender Faktor (EPF)	171
Das Schreiben einer Isoimpulskarte	145	Unspezifische Laboratoriumsmethoden (Effektivitätsdiagnostik)	171
Szintigraphie	146	Der Grundumsatz	172
Lokalisation mit Radiophosphor (³² P)	147	Das Serumcholesterin	173
Lokalisation mit Ultraschall und Thermographie	147	Glutathion im Serum	174
Funktionsdiagnostik	150	Hydroxyprolin	174
Jodstoffwechseldiagnostik	150	Creatininstoffwechsel	174
Thyreoidaler Jodumsatz	151	Bestimmung der ³² P-Aufnahme von Erythrozyten in vitro	175
Konzentration und Transport der Schilddrüsenhormone im Blut	157	Tyrosin im Plasma	175
Der Hormonumsatz in der Körperperipherie	166	Serumfermente	175
Bestimmung von Jodid im Blut	167	Achillessehnenreflexzeit	175
Bestimmung von Jod im Harn	167	Immundiagnostik	176
Belastungsuntersuchungen zur Abklärung einer Jodfehlverwertung	168	Aggressiv-destruktive Autoantikörper und ihre Bestimmungsmethoden	177
Regulationsdiagnostik der Schilddrüsenfunktion	168	Stimulierende Schilddrüsenantikörper (Thyroid Stimulating Immunoglobulins: TSI)	178
Suppressionstest	169	Gesichtspunkte für den Einsatz der einzelnen Laboratoriumsmethoden	179
TSH-Stimulationstest	169		
TSH-Reserve-Test	170		
TSH (Thyroid Stimulating Hormone) im Blut	170		
TRH-Stimulationstest	170		
5 Die Hyperthyreose	189		
Von K. OBERDISSE			
Einleitung, Definition, Klassifizierung	189	Der TSH-TRH-Test	209
Historische Vorbemerkungen	190	Gesamtstoffwechsel und Grundumsatz	210
Epidemiologie	191	Die diagnostische Bedeutung der Schilddrüsenantikörper	210
Manifestationsalter	192	Indikationen und Treffsicherheit der diagnostischen Verfahren	210
Geschlechtsverteilung	192		
Geographische Verbreitung	193	Pathophysiologie	212
Ätiologie und Pathogenese	193	Eiweißstoffwechsel	212
Genetische Faktoren	193	Serumproteine	213
Die Bedeutung des HL-A8-Antigen	195	Kohlenhydratstoffwechsel	214
Die Bedeutung des Hypophysenvorderlappen-Hypothalamus-Systems	195	Pathophysiologie	214
Die durch Hypophysentumoren erzeugte „sekundäre“ Hyperthyreose	196	Klinische Befunde	215
Die Hyperthyreose ist nicht durch Hyperpituitarismus bedingt	196	Latente Funktionsstörungen im Kohlenhydratstoffwechsel	216
Die immunpathologische Genese	197	Insulinreserve des Inselsystems und Insulinempfindlichkeit der Gewebe	217
Die Bedeutung der die Schilddrüse stimulierenden Immunglobuline TSI	199	Störungen der Schilddrüsenfunktion beim manifesten Diabetes	217
Die zelluläre Immunität	200	Sulfonylharnstoffe und Schilddrüsenfunktion	218
Die Diagnostik der Hyperthyreose mittels biochemisch-technischer Verfahren	205	Wertung der Befunde	218
Die isotopentechnische In-vivo-Diagnostik	206	Lipidstoffwechsel	220
Die ¹³¹ I-Zweiphasenuntersuchung	206	Fettsäuren	221
Die Lokalisationsdiagnostik	206	Triglyceride	222
Die In-vitro-Diagnostik	206	Cholesterin	222
Das Gesamtthyroxin	206	Phospholipide	223
Das Gesamttrijodthyronin	207	Plasmalipoproteine	223
Der T ₃ -in-vitro-Test	207	Polyensäuren	224
Das thyroxinbindende Globulin	207	Klinische Bedeutung der Plasmalipide	224
Der Suppressionstest	208	Schilddrüsenhormone und Bindegewebe	226

Die Klinik der Hyperthyreose	227	Der Gastrointestinaltrakt	259
Anamnestische Daten	227	Mundhöhle	259
Erhebung des Allgemeinbefundes, Inspektion, Palpation und Auskultation der Schilddrüse	228	Magen	259
Psychische Veränderungen, Persönlichkeits- struktur und die Frage der psychogenen und zentralnervösen Entstehung der Hyperthyreose	232	Dünndarm	260
Die Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde	236	Kolon	261
Das kardiovaskuläre System	237	Die Leber	262
Pathophysiologie	238	Wechselwirkungen zwischen Leber und Schilddrüse	262
Direkte Einwirkung der Schilddrüsen- hormone auf den Herzmuskel	238	Die Wirkungen der Hyperthyreose auf Funktion und Morphologie der Leber	262
Interferenz mit den Katecholaminen	238	Pathologische Enzymaktivitäten im Serum ..	263
Minutenvolumen, Schlagvolumen und Herzfrequenz	240	Kardiovaskuläre Einflüsse	263
Zirkulierende Blutmenge und Kreislaufzeit ..	240	Morphologische Befunde	263
Blutdruck	241	Der Einfluß primärer Lebererkrankungen auf die Schilddrüse und den Haushalt ihrer Hormone	264
Pulswellenerscheinungszeit	241	Leberzirrhose	264
Morphologische Befunde am Herzmuskel	241	Virushepatitis	264
Klinische Befunde	241	Die Wirkung antithyreoidaler Substanzen ..	265
Subjektive Beschwerden	241	Die Behandlung von Leberschäden bei der Hyperthyreose	265
Klinischer Untersuchungsbefund und Herzgröße	242	Nieren und Hyperthyreose.	
Rhythmusstörungen und elektrokardio- graphische Befunde	242	Elektrolyt- und Wasserhaushalt	266
Stauungsinsuffizienz	243	Die Nieren	266
Hyperthyreose und Koronarinfarkt	243	Die Bedeutung der Nieren im Meta- bolismus der Schilddrüsenhormone	266
Die Thyreokardiopathie und die maskierte Hyperthyreose	244	Die Nieren bei der Hyperthyreose	267
Die Wirkung der Digitalisglycoside bei verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse	244	Elektrolyt- und Wasserhaushalt	267
Die Behandlung der Kreislauf- komplifikationen	245	Die Elektrolyte im Serum	268
Das blutbildende System	247	Nephrokalzinose	268
Klinische Befunde	248	Magnesium	269
Das erythrozytäre System	248	Säure-Basen-Haushalt	269
Hyperthyreose und perniziöse Anämie	249	Calcitonin	269
Das leukozytäre System	250	Die Schilddrüsenfunktion und der Metabolismus der Schilddrüsenhormone bei primären Nierenerkrankungen	270
Die Blutgerinnung	250	Nephrotisches Syndrom	270
Die hyperthyreote Osteopathie	251	Chronische Niereninsuffizienz	271
Der Calcium- und Phosphatstoffwechsel und die Bedeutung der Neben- schilddrüsen	252	Chronische Nierenerkrankungen	271
Die Bedeutung des Hydroxyprolin	253	Nebennierenrindenfunktion und Hyperthyreose	272
Histologische Befunde	253	Einwirkungen der Corticosteroide auf die Schilddrüse und ihre Funktion, insbesondere bei der Hyperthyreose	272
Bemerkungen zu Klinik und Therapie	254	Die Wirkungen des Exzesses von Schild- drüsenhormonen bei der Hyperthyreose auf die Funktion der Nebennierenrinde	274
Die Beziehung der Osteogenesis imperfecta zur Schilddrüsenfunktion	254	Zusammentreffen von Hyperthyreose und Cushing-Syndrom	275
Die hyperthyreote Myopathie	256	Zusammentreffen von Hyperthyreose und Addisonischer Krankheit	276
Die chronische hyperthyreote Myopathie ..	256	Therapeutische Konsequenzen	277
Myasthenia gravis und Hyperthyreose	256	Wirkung und Metabolismus der Katecholamine bei Schilddrüsenenerkrankungen	279
Hyperthyreose und periodische Lähmungen	258	Die Wirkung der Katecholamine auf die Schilddrüse und den Metabolismus der Schilddrüsenhormone	279
		Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Metabolismus der Katecholamine	280

Reproduktionssystem, Gravidität und	
Hyperthyreose	282
Pathophysiologische Vorbemerkungen	282
Klinische Befunde	284
Die Behandlung der Hyperthyreose in der	
Gravidität	285
Andere Störungen des weiblichen Repro-	
duktionssystems bei der Hyperthyreose	286
Männliche Reproduktionsorgane und	
Hyperthyreose	287
Die thyreotoxische Krise	289
Vorkommen	289
Auslösende Ursachen und Pathogenese	289
Biochemisch-technische Befunde und	
Pathogenese	291
Interferenzen mit anderen Hormonen	291
Klinik und Symptomatologie	292
Dauer, Verlauf und Letalität	293
Prophylaxe und Therapie	293
Das autonome Adenom	296
Szintigraphische Einteilung	298
Das kompensierte autonome Adenom	298
Das dekompenzierte autonome Adenom	299
Differentialdiagnose	301
Therapie	301
Die Hyperthyreose im Alter	305
Die Hyperthyreose in der Kindheit	306
Pathophysiologische Vorbemerkungen	306
Klinische Befunde	306
Differentialdiagnose und Diagnose	307
Therapie	307
Die Hyperthyreose des Neugeborenen	
(neonatale Hyperthyreose)	308
Besondere Verlaufsformen	311
Trijodthyronin-Hyperthyreose	311
Pathophysiologische Vorbemerkungen	311
Klinik, Pathogenese, Therapie	311
Jodinduzierte Hyperthyreose	314
Hyperthyreosis factitia	317
Die sekundäre Hyperthyreose, die durch	
trophoblastisches Thyreotropin	
hervorgerufen wird, und die	
paraneoplastische Hyperthyreose	318
Schilddrüsenkarzinom und Hyperthyreose	319
Struma ovarii	320
Hyperthyreose und Immunthyreoiditis	321
Die Behandlung der Hyperthyreose	322
Allgemeine Maßnahmen	323
Behandlung mit Thiocarbamiden als anti-	
thyreoidalen Substanzen	323
Geschichtliche Entwicklung	323
Die Pharmakokinetik der Thiocarbamide	324
Wirkungsmechanismus	324
Die Hemmung der extrathyreoidalen	
Konversion von T ₄ zu T ₃ durch	
Propylthiouracil	326
Die Auswirkung von Jodidgaben bei der	
Behandlung mit Thiocarbamiden	327
Indikationen zur Behandlung mit	
Thiocarbamiden, die Initial- und die	
Dauerbehandlung, Therapiefehler	327
Unerwünschte Nebenwirkungen der	
Therapie mit Thiocarbamiden	332
Nachteile und Vorteile der Behandlung	
mit Thiocarbamiden	333
Zusammenfassung der Indikationen und	
Kontraindikationen	334
Behandlung mit Jodid	335
Monovalente Ioneninhibitoren	336
Behandlung mit Lithiumsalzen	337
Verwendung von Sympathikusblockern	339
Therapie mit Radioisotopen des Jod	339
Der Wirkungsmechanismus der Radiojod-	
behandlung	340
Die Dosierung des ¹³¹ I	341
Initialerfolge	343
Begleittherapie	343
Kontrolluntersuchungen während und	
nach der Behandlung	344
Erfolge der Radiojodtherapie	345
Die posttherapeutische Hypothyreose	345
Das Risiko der Karzinom- und Leukämie-	
induktion	348
Das genetische Risiko	350
Die Behandlung der Hyperthyreose mit	
¹²⁵ Jod	351
Nachteile und Vorteile der Radiojod-	
therapie	352
Indikation zur Radiojodbehandlung	352
Bemerkungen zur präoperativen Behandlung	
vom Standpunkt des Internisten	353
Chirurgie der Hyperthyreose	362
Von K. KEMINGER	
Eigenes Krankengut	363
Operationsvorbereitung	364
Antithyreoidale Therapie	364
β-Rezeptoren-Blockade	365
Neurovegetative Blockade	366
Postoperative thyreotoxische Krisen	366
Peritonealdialyse	367
Totale Thyreoidektomie bei maligner	
endokriner Ophthalmopathie	367
Nachuntersuchung und Ergebnisse	367
Komplikationen	368
Zur konservativen Therapie der Hyperthyreose	
aus der Sicht des Chirurgen	368

**6 Die endokrine Ophthalmopathie (endokrine Orbitopathie),
die endokrine Dermatopathie und die Akropachie** 370

Von K. OBERDISSE

Die endokrine Ophthalmopathie	370	Spezielle Maßnahmen	379
Einleitung und Begriffsbestimmung	370	Behandlungsvorschläge entsprechend der	
Prävalenz	370	Stadieneinteilung	380
Pathologisch-anatomische Veränderungen	373	Allgemeine Maßnahmen	380
Symptomatologie und Klinik	373		
Differentialdiagnose	374		
Biochemisch-technische Möglichkeiten		Die endokrine Dermatopathie und die	
bei der Diagnostik der euthyreoten Form		Akropachie	383
der endokrinen Ophthalmopathie	376	Klinisches Bild	383
Zur Pathogenese der endokrinen		Pathogenese	383
Ophthalmopathie	376	Therapie	384
Therapie	378	Akropachie	386

7 Die erworbene Hypothyreose 388

Von K. OBERDISSE

Einleitung und Definition	388	Klinik	409
Terminologie	389	Subjektive Beschwerden	409
Klassifizierung	389	Objektive Symptome	410
Historische Vorbemerkungen	389	Maskierte Krankheitsbilder	410
Epidemiologie	391	Differentialdiagnose	411
Manifestationsalter und Altersgipfel	391	Psychische Veränderungen	412
Sexualquotient	392	Psychotische Zustände im Verlauf der	
Ätiologie der erworbenen Hypothyreose	392	Hypothyreose	413
Die immunpathologisch bedingte Hypothyreose		Neurologische Manifestationen	413
und die sog. idiopathische Form	392	Liquor cerebrospinalis	414
Die iatrogene Hypothyreose durch Einwirkung		Veränderungen an der Haut und ihren	
ionisierender Strahlen und operative Eingriffe ...	395	Anhangsgebilden. Karotinämie	415
Die jodinduzierte Hypothyreose	395	Das kardiovaskuläre System	416
Mechanismus der Induktion einer Hypo-		Pathologisch-anatomische und	
thyreose durch exzessive Jodmengen	396	histologische Veränderungen	417
Jodid-induzierte Hypothyreose beim		Pathophysiologie und hämodynamische	
Neugeborenen	397	Befunde	417
Durch periphere Resistenz gegenüber den		Arteriosklerose und Herzinfarkt	418
Schilddrüsenhormonen hervorgerufene		Die Wirkung der Digitalisglycoside	419
Hypothyreose	397	Klinische Befunde	419
Das Syndrom des niedrigen Trijodthyronin-		Elektrokardiogramm	420
spiegels	398	Die Behandlung der kardialen	
Die Diagnostik der Hypothyreose		Komplikationen	420
mittels biochemisch-technischer Verfahren	400	Das blutbildende System	422
Pathophysiologie	402	Erythrozytäres System	422
Der Eiweißstoffwechsel	402	Normozytär-normochrome Anämie	422
Der Kohlenhydratstoffwechsel	403	Mikrozytär-hypochrome Anämie	422
Pathophysiologische Vorbemerkungen ...	403	Makrozytär-hyperchrome Anämie	423
Koinzidenz von Diabetes mellitus und		Megalozytär-hypochrome Anämie in	
Hypothyreose	404	Kombination mit einer perniziösen	
Klinische Befunde bei Belastungen	405	Anämie	423
Wertung der Befunde	405	Leukozytäres System	424
Der Lipidstoffwechsel	406	Blutgerinnung	424
Der Stoffwechsel der Fettsäuren	407	Anämie bei der hypophysären sekundären	
Der Stoffwechsel der Triglyceride	407	Hypothyreose	424
Der Stoffwechsel des Cholesterin	407	Zur Therapie der hämatologischen	
Beurteilung des Arterioskleroserisikos	407	Veränderungen	424
Beurteilung der Plasmalipidwerte	408		

Die hypothyreote Myopathie	425	Der Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde	441
Zur Pathophysiologie des Mineralstoffwechsels	426	Therapie	441
Histologische Befunde	427	Die Hypothyreose im Alter	443
Klinische Befunde	427	Einleitung und pathophysiologische Vorbemerkungen	443
Rheumatische Gelenkerscheinungen	428	Klinisches Bild und Prävalenz	444
Der Gastrointestinaltrakt	429	Ätiologie der Altershypothyreose	445
Mundhöhle	429	Besonderheiten der subklinischen Hypothyreose im Alter	445
Magen	429	Behandlung der Altershypothyreose	445
Dünndarm	429	Die erworbene Hypothyreose des Kindes	446
Kolon	429	Prävalenz	447
Die Leber	430	Ätiologie	447
Die Nieren und der Elektrolyt- und Wasserhaushalt	431	Klinische Anzeichen	447
Morphologische Veränderungen	431	Laboratoriumsdiagnostik	448
Hämodynamik und Glomerulumfiltration	431	Differentialdiagnose	449
Tubuläre Transportkapazität	431	Therapie	449
Die Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit der Nieren	432	Die hypophysäre und die hypothalamische Hypothyreose	451
Das antidiuretische Hormon	433	Zytologie	452
Andere gelöste Stoffe und Elektrolyte	433	Klinische Besonderheiten	453
Plasmaproteine	433	Die Ergebnisse der Funktionsdiagnostik	453
Liquor cerebrospinalis	433	Isolierte TSH-Defekte	456
Calcium- und Phosphorstoffwechsel	433	Isolierter TRH-Ausfall	456
Magnesium	433	Sekundäre Hypophysenvergrößerung bei primärer Hypothyreose	457
Reproduktionssystem, Gravidität und Hypothyreose	434	Die Schilddrüsenfunktion bei verschiedenen hypophysären und hypothalamischen Erkrankungen	457
Gravidität	434	Therapie der hypophysären Hypothyreose	458
Störungen des weiblichen Reproduktionssystems	435	Therapie der Hypothyreose	461
Störungen des männlichen Reproduktionssystems	435	Die Wahl des Substitutionspräparates	461
Die Nebennierenrinden	436	Glandulae thyreoideae siccatae	461
Die Kombination von Hypothyreose und Addinsonscher Krankheit	438	Thyroxin	462
Das hypothyreote Koma	439	Monobehandlung mit Trijodthyronin	466
Die CO ₂ -Retention, die Hypoxie und die Veränderungen am Respirationstrakt	439	Kombinierte Behandlung mit Thyroxin und Trijodthyronin	466
Hyponatriämie und Wasserhaushalt	440	Behandlung bei kardialen und zerebralen Komplikationen	467
Hypothermie	441	Beurteilung des Therapieerfolgs	467
Kardiovaskuläre Störungen und die Beteiligung des Zentralnervensystems	441	Behandlung mit Analogen der Schilddrüsenhormone	468
8 Kretinismus und kongenitale Hypothyreose	472	Versuche, die Adipositas mit Schilddrüsenhormonen zu behandeln	468
Von D. REINWEIN		8 Kretinismus und kongenitale Hypothyreose	472
Historische Vorbemerkungen	472	Von D. REINWEIN	
Definition des Kretinismus	472	Historische Vorbemerkungen	472
Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473	Definition des Kretinismus	472
Endemischer Kretinismus	473	Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
Verbreitung und Pathogenese	473	Historische Vorbemerkungen	472
Kongenitale Hypothyreose	478	Definition des Kretinismus	472
Ätiologie und Pathophysiologie	478	Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	472
		Einteilung des Kretinismus und der kongenitalen Hypothyreose	473
		Historische Vorbemerkungen	472
		Definition des Kretinismus	47

Hormonsynthesestörung (Dyshormogenese)	479	Diagnostik	485
Klinik der kongenitalen Hypothyreose	483	Voruntersuchungen für angeborene Hypothyreosen	486
Störungen der Skelettreifung	484	Therapie, Prognose und Prophylaxe	486
Störung der Gehirnentwicklung	484		
9 Die blande Struma	493		
Begründet von E. KLEIN, neubearbeitet von P. C. SCRIBA und C. R. PICKARDT			
Geschichte	493	Untersuchung der lokalen Komplikationen	515
Definition	493	Behandlung der blanden Struma	519
Epidemiologie	494	Radiojodtherapie	519
Ätiologie	496	Schilddrüsenhormonbehandlung	520
Jodmangel	497	Anhang: Struma neonatorum und kindliche blande Strumen	522
Strumigene Stoffe in Nahrung und/ oder Wasser	499	Prophylaxe	522
Medikamente	501	Gültige gesetzliche Grundlagen und geeignete jodierte Salze	523
Exzessive Jodzufuhr	501	Zur Frage des „Jod-Basedow“	523
Hereditäre Defekte	501	Chirurgie der blanden Struma, einschließlich der Rezidivstruma	529
Seltene spezielle Ursachen	502	Von K. KEMINGER	
Pathophysiologie	502	Indikation	529
Jodstoffwechsel	502	Zur Operationstechnik	530
Schilddrüsenhormone	503	Struma und Gravidität	531
Thyreotropinsekretion	504	Rezidivstruma	532
Morphogenese	506	Häufigkeit von Kropfrezidiven	532
Klinik der blanden Struma	508	Indikation zur Rezidivoperation	533
Beschwerden und Symptome	508	Postoperative Komplikationen	534
Klinische Untersuchung	508		
In-vitro-Parameter	509		
Nuklearmedizinische In-vivo-Diagnostik, Biopsien	510		
10 Die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse	538		
Von E. KLEIN			
Geschichtliches	538	Ektopisch entstehende Schilddrüsen- malignome	555
Definition der Bösartigkeit	538	Metastasen und Infiltrationen anderer Organmalignome in der Schilddrüse	555
Einteilung der Schilddrüsenmalignome	539	Stadien der Tumorausdehnung	558
Epidemiologie der Schilddrüsenmalignome	541	Diagnostik der Schilddrüsenmalignome	559
Pathogenese der Schilddrüsenmalignome	543	Anamnese und körperliche Untersuchung	559
Experimentelle Befunde zur Tumor- pathogenese	543	Malignomverdächtige örtliche Symptome	559
Klinische Erfahrungen zur Tumor- pathogenese	545	Malignomverdächtige, örtlich bedingte Symptome	560
Chronischer Jodmangel und endemische Strumen einschließlich Rezidivstrumen	545	Allgemeinsymptome	561
Strahleneinwirkung	547	Fernsymptome	561
Medikation antithyreoidaler Substanzen	549	Spezialuntersuchungen	561
Weitere pathogenetische Faktoren	549	Röntgenuntersuchungen	561
Pathophysiologie der Schilddrüsen- malignome	550	Kehlkopfuntersuchungen	564
Klinik der Schilddrüsenmalignome	552	Nuklearmedizinische Lokalisations- diagnostik (Szintigraphie)	564
Probleme der Solitärknoten	552	Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik	569
Besonderheiten der einzelnen Tumorformen	553	Sonographie und Thermographie	569
Papilläre Karzinome	553	Jodstoffwechseldiagnostik und Tumor- marker bei Schilddrüsenmalignomen	570
Follikuläre Karzinome	554	Diagnostik durch Verlaufskontrolle	570
Medulläre Karzinome (C-Zell-Karzinom)	554	Fehldiagnosen bei Schilddrüsen- malignomen	571
Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome und seltene Karzinome	555		

Therapie der Schilddrüsenmalignome	571	Die chirurgische Therapie der bösartigen Geschwülste der Schilddrüse	589
Hormonbehandlung	572	Von K. KEMINGER	
Operative Behandlung	573	Das maligne Rezidiv	590
Radiojodtherapie	575	Der Sekundäreingriff	591
Externe Strahlentherapie	577	Palliativoperationen	591
Chemo- und zystostatische Therapie	578	Komplikationen	592
Behandlungsergebnisse	579	Operationsart und Ergebnisse	592
11 Die Entzündungen der Schilddrüse (Thyreoiditis)	594		
Von E. KLEIN			
Akute Thyreoiditiden	595	Chronische Thyreoiditiden	603
Akut-eitrige Thyreoiditis	595	Lymphozytäre Thyreoiditis (Immunthyreoiditis)	603
Akut-nichteitrige Thyreoiditiden	597	Fibröse Thyreoiditis	615
Akut-nichteitrige, bakterielle Thyreoiditis ..	597	Perithyreoidale chronische Thyreoiditis (Riedel)	615
Strahlenthyreoiditis	597	Spezifische Thyreoiditiden	616
Akut-traumatische Thyreoiditis	598		
Akut-virale Thyreoiditis	600		
Subakute Thyreoiditis	600		
12 Seltene Schilddrüsenkrankheiten	623		
Von E. KLEIN			
13 Die chirurgische Technik bei Schilddrüsenoperationen	624		
Von K. KEMINGER und P. FUCHSIG, †			
Anästhesie	624	Operation von Basedow-Strumen	632
Lagerung	625	Struma intrathoracalis	632
Instrumente und Nahtmaterial	626	Mediane Sternofissur	633
Operationen bei blanden Strumen	627	Rezidivstruma	634
Arterienligatur	629	Operationen bei Struma maligna	635
Präparation des Nervus laryngeus recurrens	630	Tracheopexie bei Tracheomalazie	641
Wundverschluß	631	Tracheotomie	644
Operation einzelner Strumaformen	632	Operation bei intratrachealer Struma	644
Enukleation	632	Eingriffe bei Strumitis	645
Sachverzeichnis	648		

9 Die blande Struma

Begründet von E. Klein,
neubearbeitet von P. C. Scriba und C. R. Pickardt

Geschichte

Kropfvorkommen und Gegenmittel waren in China offenbar schon 2500 a. Chr., in Indien um 2000 a. Chr., in Ägypten um 1500 a. Chr. und in Westeuropa, besonders in den Alpenländern, einige hundert Jahre a. Chr. bekannt. Dabei sollen 1500 a. Chr. in Ägypten Kröpfe operiert, von GALEN (129–200 p. Chr.) das Risiko einer Rekurrensschädigung betont und im 5. Jahrhundert p. Chr. in China bereits mit getrocknetem Schilddrüsenpulver behandelt worden sein. Über die nützliche Wirkung von getrockneten oder veraschten Algen oder Meeresschwämmen waren um Christi Geburt herum schon viele Heilkundige in zahlreichen Ländern informiert. Man sprach vom Kropf zunächst als „gongrona (γογγρόνα)“, „chorion (χόριον)“, „Bronchozele“, „Botium“, „Hernia gutturis“ oder auch „Tumor tumidum“. Das Wort „Struma“ ist erstmals von L. HEISTER (Chirurgie, 1718) und von A. von HALLER (1708–1777) benutzt worden, nachdem A. VESALIUS (1514–1564) und R. COLOMBO (1516–1559) erstmals die Schilddrüse als selbständiges Organ beschrieben hatten.

Sowohl operative als auch konservative Behandlungsmethoden von Kröpfen sind im Mittelalter und später von den damals florierenden Medizinschulen (in Arabien, Montpellier, Salerno, Padua) gepflegt worden. P. von AEGINA (626–690) unterschied bereits Zyste und Adenom, und ALBUCANI (10. Jahrhundert) zwischen angeborenem und erworbenem Kropf, dieser operierte nur bei erheblicher Größe desselben.

Regelrechte Endemien und zugleich das Vorkommen von Kretinismus sind zuerst von F. PLATTER (1536–1614), J. SIMLER (1530–1576) und J. STUMPF (1500–1558) in der Schweiz genauer umgrenzt und abgehandelt worden. Kropf und Struma sind in manchen Regionen Familiennamen! Sporadische Kröpfe erwähnte im 14. Jahrhundert G. de. CHAULIAC. Aus der gleichen Zeit stammen auch erste konkrete Vorstellungen über die Ätiologie, nachdem vom Beginn der Kropfbeschreibungen an Zusammenhänge mit Gebirge, Wasser und Luft vermutet worden waren. PARACELUS (1493–1541) dachte an ein Mineraldefizit im Wasser, später wurde meist ein Kalziumüberschuß (hartes Wasser) angeschuldigt. 1867 konnte SAINT-LAGER bereits 43 Theorien der Kropfentstehung anführen. Ein Jodmangel wurde erstmals 1849 von J.-L. PRÉVOST für die Kropfursache gehalten. Von 1902 an berichtete McCARRISON (145) mit genauen Beobachtungen in Indien über die strumigene Wirkung von durch tierische und menschliche Exkrete verunreinigtem Wasser, während erste experimentell belegte An-

gaben über die kropferzeugende Wirkung bestimmter Gemüsearten von CHESNEY, CLAWSON u. WEBSTER stammen (29).

Das 1811 entdeckte Element Jod wurde schon 1816 von PROUST und 1820 von COINDET mit Erfolg zur Kropftherapie benutzt. Der aus dem 19. Jahrhundert stammenden, kausal auch heute kaum begründbaren Jodbehandlung vieler verschiedenartiger Erkrankungen (z. B. Tuberkulose, Syphilis, Arteriosklerose, Arthrose) begegnen wir ja immer noch in Heilanzeigen mancher „Jodbäder“ und Kurorte. Diese kritiklose Anwendung und der durch Überdosierung bedingte „Jodismus“ belasten noch heute die Diskussion um die Jodprophylaxe. Erste Jodbestimmungen in Luft, Wasser und Nahrungsmitteln führte ab 1850 CHATIN durch, sie ergaben durchwegs jodarme Umweltbedingungen in Kropfgebieten. Diese Untersuchungen wurden ab 1922 durch von FELLEBERG (53, 54) bestätigt und für Mineralien erweitert. Auf die Bedeutung der Gletscherschmelze nach den Eiszeiten für den Jodmangel im Boden hat dann MERKE (158) mit Nachdruck hingewiesen. Bereits 1833 und 1849 empfahlen BOUSSINGAULT und GRANGE eine Jodsalzprophylaxe. Mit rationaler Begründung griffen erst 1917, nach Entdeckung des Jodgehalts der Schilddrüse durch BAUMANN (1895), MARINE und KIMBALL in den USA nach Studien über den Jodmangelkropf der Forelle und HUNZIKER (1915), sowie etwas später EGGENBERGER in der Schweiz (Schweizerische Kropfkommision, 1922) diese Vorschläge auf mit dem Erfolg, daß in den Endemiegebieten beider Länder die Kropffrequenz um ein Vielfaches absank. Von dann ab machten sich viele betroffene Länder diese Erfahrungen zunutze.

Auf ausführlichere historische Übersichten darf verwiesen werden (6, 136, 160).

Definitionen

Die *blande Struma* ist per definitionem eine *Ausschlußdiagnose*. Nach der Definition der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (125) handelt es sich um eine Schilddrüsenvergrößerung, die

- „nicht entzündlich und
- nicht maligne ist und
- eine euthyreotische Stoffwechselsituation unterhält“.

Dieser etwas umständliche Text ist in dreifacher Hinsicht bemerkenswert:

- Bei jeder Ausschlußdiagnose, im besonderen aber bei dem hier geforderten Ausschluß anderer mit

- Schilddrüsenvergrößerung einhergehender Erkrankungen muß man erwarten, daß der übrigbleibende Krankheitsbegriff, hier blande Struma, hinsichtlich seiner Ätiologie vielgestaltig ist. Die blande Struma muß per definitionem *mehr* als eine Ursache haben.
- Es ist für jeden einzelnen Patienten mit einer blanden Struma zu fordern, daß alle anderen Schilddrüsenerkrankungen, die mit Schilddrüsenvergrößerung einhergehen können, ausgeschlossen werden. Dabei muß in jedem *Einzelfall* über den adäquaten diagnostischen Aufwand entschieden werden im Sinne einer rationellen „Stufendiagnostik“.
 - Die in der Definition gegebene Aussage über die euthyreotische Stoffwechselsituation ist nur *cum grano salis* berechtigt. Besonders gibt es fließende Übergänge zu latenten Hypo- und Hyperthyreosen (S.505).

Dieser Definition und der gewissen Unschärfe der funktionellen Klassifikation der blanden Struma tragen auch die angloamerikanischen Bezeichnungen „simple goiter“ oder „non-toxic goiter“ Rechnung. Der Begriff *Struma* ist eine allgemeine Bezeichnung für Vergrößerungen der Schilddrüse. Nach PÉREZ u. Mitarb. (172) ist die Struma definiert als „Schilddrüse, deren Seitenlappen ein größeres Volumen als die Dامنendglieder des Untersuchten haben“.

Die nachfolgende Stadieneinteilung (Tab.9.1) der *Strumagröße* ist für epidemiologische Studien vorgenommen worden. Sie reicht keineswegs aus, um den Lokalbefund bei blander Struma im Einzelfall zu beschreiben.

Die Weltgesundheitsorganisation hat ferner eine Definition des Begriffs *endemische* Struma festgesetzt (47): Wenn bei einer epidemiologischen Studie mehr als 10% der Bevölkerung einer Region Kropfträger sind, so herrscht in dieser eine Strumaendemie. Die willkürliche Grenze von mindestens 10% wurde gewählt, weil dieser Strumabefall für nicht kontrollierte, ursächliche Umweltfaktoren spricht. Werden die bekannten Umweltfaktoren eliminiert (z.B. durch Jodprophylaxe), so verbleibt eine *residuale* Strumahäufigkeit von wenigen Prozent (47, 220).

Von *sporadischer* Struma spricht man, wenn weniger als 10% der Bevölkerung betroffen sind. Sporadische Strumen können sowohl durch spezielle Ursachen

(z.B. Jodfehlverwertungen, iatrogene Strumen usw.) als auch durch milde Ausprägung derjenigen Umweltfaktoren bedingt sein, die im Endemiegebiet stärker wirksam sind. Umgekehrt ist im Strumaendemiegebiet mit dem vergleichsweise seltenen Auftreten von Strumen zu rechnen, die ätiologisch auf die spezielleren Ursachen der „sporadischen“ Strumen, also Jodfehlverwertungen usw., zurückzuführen sind.

Schließlich hat die Weltgesundheitsorganisation die *Schweregrade* der Strumaendemien (Tab.9.2) definiert, weil die Kropfhäufigkeit allein die Beeinträchtigung der Volksgesundheit z.B. durch Jodmangel nicht genau genug beschreibt.

Es wird also empfohlen, in endemischen Strumagebieten nicht nur die Strumahäufigkeit und die Verteilung der Strumagröße, sondern auch die Schwere des Jodmangels epidemiologisch zu untersuchen.

Epidemiologie

Die blande Struma ist in allen Ländern die *häufigste endokrine* Erkrankung und findet sich gleicherweise bei allen Rassen und bei jedem Konstitutionstyp (6, 119, 175). Die Abb.9.1 zeigt die *weltweite Verbreitung* der endemischen Struma, wie sie sich nach Literaturberichten bis zu einer Kropfkonferenz der Weltgesundheitsorganisation im Jahre 1952 darstellte. Statistiken mit Angaben von prozentualem Kropfbefall sind jedoch keineswegs immer besonders aufschlußreich oder miteinander vergleichbar, weil teilweise nur junge Männer (Rekruten), Adoleszenten, Erwachsene oder auch Säuglinge erfaßt, teilweise alle Kröpfe oder auch nur solche von einer bestimmten Größe an registriert wurden. Auch wurden die Klassifikationen nach Strumagröße (s. Tab.9.1) und Schweregrad der Endemie (s. Tab.9.2) keineswegs durchgehend benützt (8, 47, 175, 219, 220).

In den schwersten Endemiegebieten ist der Kropf wegen der damit zusammenhängenden hohen Frequenz von Kretinismus unter anderem ein *soziales* Problem (47). Im einzelnen handelt es sich vorwiegend um ökonomisch wenig ergiebige Landstriche, schon weil sie meistens schwerer zugänglich sind als die besser entwickelten Gegenden der betreffenden Länder. Darüber hinaus ist seit 1835 bekannt und immer wieder auch für Deutschland bestätigt worden, daß überall die sozial schlechter gestellten und vor allem die ländlichen Bevölkerungsanteile unabhängig von der Quantität der Nahrungszufuhr stärker verkropft sind als Angehörige sogenannter gehobener Berufsklassen und als Stadtbewohner (6, 12, 84, 161).

Dieser Gradient zwischen Stadt und Land ist aber, vermutlich durch Angleichung der Ernährungsgeohnheiten, in den letzten Jahren geringer geworden (161).

Glücklicherweise gibt es neuere Untersuchungen zur Epidemiologie der blanden Struma in der *Bundesrepublik Deutschland* durch die Auswertung von 5,4 Millionen Musterungsuntersuchungen von HORSTER u. Mitarb. (108). Die Geburtenjahrgänge von 1937 bis 1952 wiesen eine mittlere Kropffrequenz von 15,3%

Tabelle 9.1 Stadien der Schilddrüsenvergrößerung (aus J. T. Dunn, G. A. Medeiros-Neto [47])

Stadium O-A	Keine Struma
Stadium O-B	Nur durch Palpation zu erfassende Struma, die selbst bei zurückgebeugtem Kopf nicht sichtbar wird
Stadium I	Tastbare Struma, die nur bei voll zurückgebeugtem Kopf sichtbar wird (einschließlich knotiger aber nicht vergrößerter Schilddrüse)
Stadium II	Bei nicht zurückgebeugtem Kopf bereits sichtbare Struma, die ohne Palpation diagnostiziert werden kann
Stadium III	Sehr große, aus erheblicher Entfernung bereits erkennbare Struma

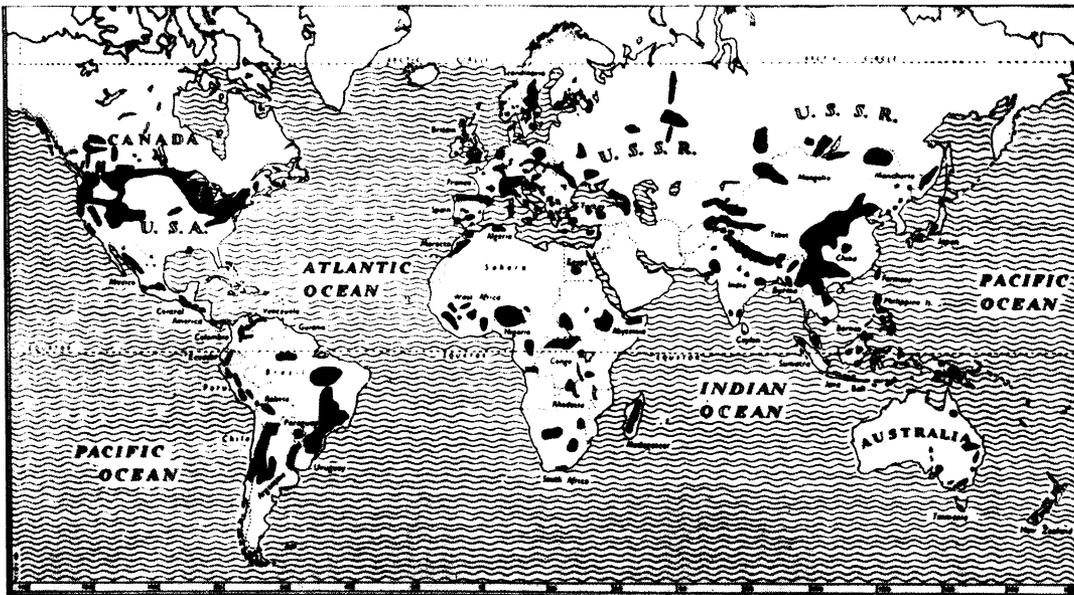


Abb. 9.1 Die Verbreitung der endemischen Struma (schwarze Bezirke) (aus J. B. Stanbury: J. clin. Endocr. 13 [1953] 1270).

Tabelle 9.2 Schweregrade der Strumaendemien (aus J. T. Dunn, G. A. Medeiros-Neto [47])

Grad I	Endemische Strumagebiete mit einer durchschnittlichen täglichen Jodausscheidung von mehr als 50 µg pro Gramm Creatinin (44,6 nmol/mmol Creatinin) im Urin. Bei diesem Jodmangel kann mit einer für die normale geistige und psychische Entwicklung ausreichenden Schilddrüsenhormonversorgung gerechnet werden.
Grad II	Endemische Strumagebiete mit einer mittleren Urinjodausscheidung zwischen 25 und 50 µg Jod pro Gramm Creatinin (22,3-44,6 nmol/mmol Creatinin). Unter diesen Bedingungen kann es zu Schilddrüsenhormonmangel kommen. Es besteht ein Hypothyreoserisiko, aber kein offenkundiges Kretinismusrisiko.
Grad III	Endemische Strumagebiete mit einer mittleren Urinjodausscheidung von weniger als 25 µg Jod pro Gramm Creatinin (22,3 nmol/mmol Creatinin). Für diese Bevölkerung besteht ein erhebliches Risiko bezüglich des endemischen Kretinismus.

auf, so daß für die erfaßten Altersklassen das Strumavorkommen in der Bundesrepublik als *endemisch* einzuordnen wäre.

Im einzelnen gibt Abb. 9.2 die regionale Häufigkeit in den Wehrkreisen wieder. Da etwa 85% der Gemusterten im Bereich ihres Geburtsortes gemustert wurden, ist die Regionalverteilung als repräsentativ anzusehen. Der Körperfehler Nr. 38 (Schilddrüse) wurde bei den Musterungen zwischen 1950 und 1973 weder graduiert nach der epidemiologischen Größeneinteilung der WHO (s. Tab. 9.1) noch nach ganz eindeutigen Funktionskriterien beurteilt. Daher wurde von HORSTER u. Mitarb. (108) der Geburtenjahrgang 1950 als Stich-

probe näher überprüft. Von 6798 Gemusterten dieses Jahrgangs mit dem in der ganzen Bundesrepublik überall gleich häufigen Anfangsbuchstaben des Familiennamens N hatten 1211 den Körperfehler Nr. 38. Von den Betroffenen wiesen 81,9% eine Struma WHO Stadium I (nur tastbar), 12,3% eine Struma Stadium II (tastbar und sichtbar) und etwa 2% eine große Struma Stadium III auf. Diese Verteilung stimmt mit den Angaben für die Gesamtgruppe gut überein (108). Dabei muß daran gedacht werden, daß die Strumahäufigkeit bei Frauen 2- bis 3mal höher als bei Männern ist (S. 497) und daß mit höherem Lebensalter aus der diffusen Struma immer häufiger eine Knotenstruma wird. Im Hinblick auf die Wichtigkeit dieser epidemiologischen Aussage soll noch auf wenige weitere Untersuchungen eingegangen werden. Die Studie der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (80) hat gezeigt, daß bei 13- bis 15jährigen Schulkindern beider Geschlechter die Kropfhäufigkeit in der ganzen Bundesrepublik eher noch höher ist. Im Mittel wurde bei 32% der Knaben und bei 42% der Mädchen eine vergrößerte Schilddrüse festgestellt, die bei 6% der Knaben und bei 14% der Mädchen sogar als sichtbar vergrößert eingestuft wurde. – Regionale Untersuchungen in Südbaden (161) bestätigten mit einer Strumahäufigkeit von 24% recht genau die Ergebnisse von HORSTER (108). – Im allgemeinen Krankengut der Münchner Poliklinik wurde bei 55% von 495 Erwachsenen eine Struma festgestellt (61). Dabei hatten 6,5% der untersuchten Patienten eine röntgenologisch nachweisbare Einengung der Trachea (s. Tab. 9.13) um die Hälfte und mehr (!), was vor allem bei den Strumen der Stadien II und III gefunden wurde. Aber auch bei 9% der Patienten mit Strumen des Stadiums I fand sich schon eine Einengung der Trachea

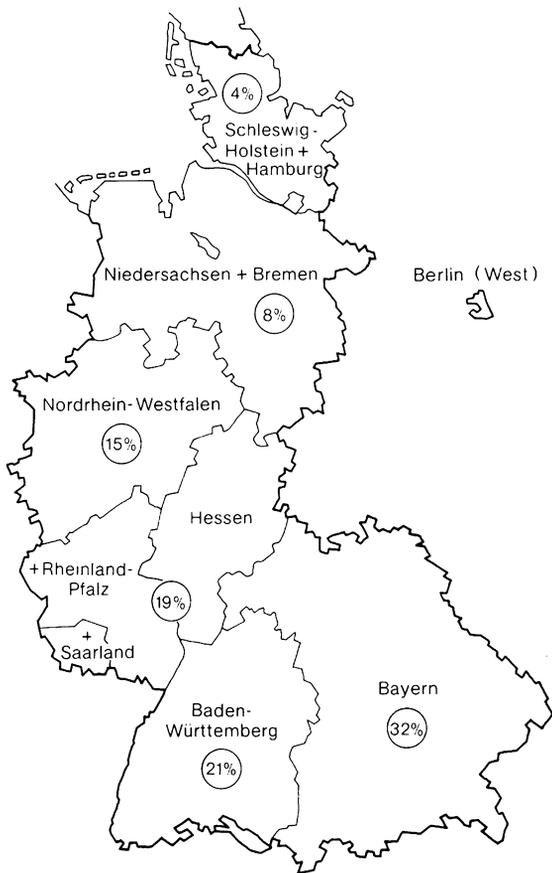


Abb. 9.2 Kropfhäufigkeit bei Gemusterten in der Bundesrepublik Deutschland (aus F. A. Horster u. Mitarb. [108]).

auf die Hälfte des normalen Lumens. – Für den Vogelsberg (Hessen) wurde aufgrund einer Auswertung von mehr als 10000 Röntgenschirmbildaufnahmen ebenfalls das endemische Vorkommen der Struma gezeigt (207).

Diese epidemiologischen Ausführungen mögen genügen, um zu zeigen, daß wir das Problem der endemischen Struma in der Bundesrepublik endlich ernst nehmen sollten.

Ätiologie

Die bekannten Ursachen der blanden Struma, d. h. der nichtentzündlichen und nichtmalignen Schilddrüsenvergrößerungen, lassen sich nach heutigen Kenntnissen und in der Reihenfolge ihrer epidemiologischen Bedeutung folgendermaßen ordnen (Tab. 9.3).

Gemessen an der Effektivität der Jodprophylaxe ist der Jodmangel offenbar noch heute der quantitativ wichtigste Faktor für die meisten Strumaendemien (S. 497). Es ist aber bereits nach den oben gegebenen umfassenden Definitionen der endemischen und sporadischen blanden Strumen sicher, daß die blande Struma ein polyätiologisches Leiden darstellt. Die genannten ursächlichen Faktoren können zweifellos kombiniert und dadurch *potenziert* wirksam sein. Letzten Endes

Tabelle 9.3 Ursachen der blanden Strumen

- Mangel an Bausteinen zur Hormonsynthese
Jodmangel
- Exogene strumigene Substanzen (Goitrogene)
Strumigene Stoffe in Nahrung und Wasser
Medikamente
Exzessive Jodzufuhr
- Hereditäre Defekte
Jodfehlverwertungen (Abortivformen)
- Seltene spezielle Ursachen

kommen heute als Ursachen von Kropfendemien nur noch ein exogener Jodmangel oder strumigene Stoffe in Wasser und Nahrung oder eine Kombination dieser Möglichkeiten in Betracht (47, 219). Bei jeder Diskussion der Ursachen der blanden Struma muß insbesondere beachtet werden,

- daß die Struma (47, 161, 245) außer bei schwerstem Jodmangel (Grad III, s. Tab. 9.2) bei Frauen häufiger als bei Männern (s. Tab. 9.4 und Tab. 9.12) ist,
- daß z. B. in den meisten Jodmangelgebieten keineswegs alle dort ansässigen Personen einen Kropf bekommen, und
- daß die Behandlung mit einem in der Nebenwirkung strumigenen Medikament (z. B. Lithiumpräparate) keineswegs bei allen Patienten zur blanden Struma führt.

Man hat für die Erklärung dieser Beobachtungen den Begriff der *Manifestationsfaktoren* eingeführt (6), der ursprünglich die Heterogenität des Kropfbefalls in Jodmangelgebieten erklären sollte.

- Eine besondere Belastung für den Jodaushalt stellt die *Pubertät* dar. Das Wachstum ist bekanntlich schilddrüsenhormonabhängig.
- Auch die *Gravidität* (37) stellt erhöhte Anforderungen an die Schilddrüsenhormonsynthese (u. a. erhöhtes TBG). Demnach ist verständlich, daß die Struma bei Frauen häufiger als bei Männern gefunden wird. Je mehr Kinder die Frauen haben, desto häufiger werden sie strumareseziert (205). Tab. 9.4 zeigt die Häufung der Strumamanifestation in den genannten Lebensphasen.
- Änderungen der Ernährungsweise bei steigendem Wohlstand können zur Minderung des Kropfbefalles im Endemiegebiet führen (159, 161). Bei Kropfträgern finden sich häufig *einseitige Ernährungsweise* oder *Abneigung* gegen den jodreichen *Seefisch* (97, 159, 256).

Im weiteren Sinne kann man aber davon ausgehen, daß für jede einzelne der Strumaursachen das Hinzu kommen einzelner oder mehrerer weiterer strumigener Noxen (s. Tab. 9.3) letztere zum „Manifestationsfaktor“ werden läßt. Wesentlich im Sinne der Prävention ist es, die Strumaursachen womöglich auszuschalten. Wenn die Strumaursache dagegen unvermeidbar ist, wie unter Umständen bei strumigenen Medikamenten, z. B. Antikonvulsiva, hat eine frühzeitige Behandlung mit Schilddrüsenhormonen zu erfolgen.

Die *gemeinsame pathogenetische Endstrecke* (213) der bislang angeführten Strumaursachen ist eine Minderversorgung der Peripherie mit wirksamen Schild-

Tablle 9.4

Häufung der Kropfenentstehung in Zeiten endokriner Umstellung (Düsseldorf 1956-1964)

Zeit der Entstehung	3000 erstmalige Strumen		500 Rezidivstrumen	
	♀	♂	♀	♂
	2520 (84%)	480 (16%)	410 (82%)	90 (18%)
Vor dem 10. Lebensjahr	5	4	-	-
Während der Pubertät	30	46	1	-
Während einer Gravidität	6	-	11	-
Postpartal	18	-	27	-
Im Klimakterium (2 Jahre vor bis 3 Jahre nach letzter Menses)	28	-	22	-
Bei Männern: Zwischen 45. und 55. Lebensjahr	-	22	-	42
Außerhalb der bisher genannten Zeiten	13	28	39	58

Zahlen in % der Fälle

drüsenhormonen. Hieraus resultiert eine gesteigerte TSH-Sekretion (S. 504). Tab. 9.5 zeigt, daß bei korrekter Differentialdiagnose eigentlich nur bei der Akromegalie eine TSH-unabhängige, blande Struma beobachtet wird (81, 177). Bei 47 von 77 Akromegalen des Münchner Krankenguts (64%) fand sich eine solche Struma (214).

Ohne gesteigerte TSH-Sekretion kommt es also praktisch nicht zum Auftreten blander Strumen; die Bedeutung dieser Feststellung für die Diagnose und für die Therapie der blanden Struma sei schon hier unterstrichen.

Jodmangel

Mit den beiden Einschränkungen,

- daß auch in Jodmangelgebieten andere strumigene Noxen (s. Tab. 9.3) zusätzlich wirksam werden können und
 - daß Strumaendemien auch bei ausreichender Jodversorgung beobachtet werden,
- muß man der Weltgesundheitsorganisation (47) heute abnehmen, „daß Jodmangel die Hauptursache der endemischen Struma ist“.

Für diese Annahme sprechen

- die Möglichkeit, im Experiment durch Jodmangel einen Kropf zu erzeugen; Übersicht: STUDER u. Mitarb. (230),
- die auf die Gewichtseinheit bezogene Jodarmut der endemischen Struma (S. 502)
- und Untersuchungsbefunde, nach denen in Endemiegebieten der Jodgehalt von Wasser und von dort

Tablle 9.5 Differentialdiagnose der TSH-unabhängigen Schilddrüsenvergrößerung und Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (aus C. R. Pickardt, P. C. Scriba [177])

- Struma maligna
- Metastasen in der Schilddrüse
- Thyreoiditis (Hashimoto-Struma)
- Akromegalie (Viszeromegalie)
- Morbus Basedow
- Autonomes Adenom der Schilddrüse
- Thyreotoxikosis factitia

vorhandenen Nahrungsmitteln für Mensch und Tier niedriger als außerhalb solcher Gebiete ist. In der Schweiz betrug die Kropffrequenz in der Bevölkerung bei einem Jodgehalt des Trinkwassers von mehr als 10 µg/l (79 nmol/l) nie mehr als 10%; sie stieg auf 30 bis 50% bei Jodkonzentrationen von 0,2 bis 2,4 µg/l (1,6–18,9 nmol/l) an (54). Spätere Untersucher konnten solche Beziehungen für viele Länder bestätigen und fanden ein reziprokes Verhältnis zwischen Jodzufuhr und Radiojodavidität der einzelnen Struma (46, 80, 135, 148, 194, 221). Solche epidemiologischen Zusammenhänge werden durch geologische Untersuchungsbefunde gestützt. Nach diesen finden sich Kropfendemien bevorzugt in jenen Gebieten, deren Boden sein Jod durch Auswaschung nach früherer Vergletscherung (Gebirge) oder Überschwemmung (Schweiz, Niederlande, Finnland) verloren hat (158, 201).

Die Erfolge der Jodprophylaxe (S. 522) sind dagegen nur bedingt als Beweis für die „Jodmangeltheorie“ zu verwerten, weil die Zufuhr dieses Elementes den Effekt von einigen strumigenen Substanzen (S. 499) zu paralisieren vermag (6, 201). Man darf nicht von der Wirkung auf die Ursache schließen.

Frühere Einwände gegen die Jodmangeltheorie, nach denen in Endemiegebieten von Japan, Indien, Italien, England, Finnland und Norwegen der Jodgehalt des Trinkwassers normal oder sogar hoch ist (201, 234) und die Kropffrequenz in manchen Gegenden ohne jeden ersichtlichen Grund oder besondere Therapie-maßnahmen spontan zurückging (161), sind heute methodisch überholt oder anders zu interpretieren. So wurde für die Strumaendemie im Küstenbereich Japans gezeigt, daß hier ausgerechnet eine exzessiv hohe alimentäre Jodaufnahme die Strumaursache ist (47, 234). Der Rückgang der Endemie in Südbaden auf allerdings immerhin noch 24% (!) ist auf Änderungen der Ernährungsbedingungen zurückzuführen und veranlaßte die Autoren (161) keineswegs, von ihrer Forderung nach einer Jodsalzprophylaxe in der Bundesrepublik Deutschland abzurücken. Es gibt allerdings seltene Beispiele für Strumaendemien bei ausreichender alimentärer Jodversorgung (47, 60, 67, 68, 143).

Wichtiger als die Diskussion über die Jodmangeltheorie ist aus heutiger Sicht die Frage, wie in einem Strumaendemiegebiet *festgestellt* werden soll, ob ein alimentärer Jodmangel (s. Tab. 9.2) vorliegt. Die Weltgesundheitsorganisation (47) empfiehlt „für Gebiete mit mehr als 10% Strumabefall der Bevölkerung die Urinjodaausscheidung... bei 2% der Untersuchten zu messen. Dies kann in Spontanurinen erfolgen und sollte in µg Jod pro Gramm Creatinin (nmol Jod/mmol Creatinin) angegeben werden“. Solche Studien erlauben dann eine Klassifikation der Strumaendemien nach Schweregraden (s. Tab. 9.2). Von den meisten Strumaendemiegebieten der Welt (Tab. 9.6) weiß man heute, daß Jodmangel zumindest ein ätiologischer Teilfaktor ist (200), auch wenn nicht alle Berichte methodisch restlos überzeugen.

Tabelle 9.6 Publierte tägliche Jodausscheidung in einigen Kropf+Endemiegebieten (nach Habermann u. Mitarb. [80])

Ort bzw. Gebiet	Jodausscheidung µg/d (nmol/d)	Autor
Argentinien (Mendoza)	– 24 (189)	Stanbury u. Mitarb. (221)
Chile (Pedregoso)	28 (221)	Beckers u. Mitarb. (9)
Deutschland (BRD) (München)	37± 24 (292±189)	Scriba (211)
Finnland (Aland)	41 (323)	Lamberg u. Mitarb. (134)
Griechenland (Livadi)	13– 23 (102– 181)	Malamos u. Mitarb. (152, 153)
New Guinea	4– 7 (32– 55)	Choufoer u. Mitarb. (31) Buttfield u. Mitarb. (24)
Indien (Punjab)	10 (79)	Ramalingaswami u. Mitarb. (188)
Italien (Piemont)	42/ 54 (331/426)	Costa u. Mitarb. (35)
(S. Pietro, Reggio C.)	14± 1.3 (110± 10)	De Luca u. Mitarb. (43)
(Eisack-Tal)	25± 9 (197± 71)	Platzer u. Mitarb. (183)
Jugoslawien (Krk)	27 (213)	Buzina u. Mitarb. (25)
Mexiko (Tepetlixpa)	25 (197)	Maisterrena u. Mitarb. (148)
Österreich (Tirol)	62± 26 (489±205)	Bauer u. Mitarb. (7)
Thailand (Prae Province)	9 (71)	Suwanik u. Mitarb. (233)
Venezuela (Alto Ventuari)	18± 14 (142±110)	Roche u. Mitarb. (202)
Zaire (Idjwi I.)	12/ 19 (95/150)	Thilly u. Mitarb. (239) Ermans u. Mitarb. (52)
(Uele Region)	18 (142)	De Visscher u. Mitarb. (45)
Bundesrepublik Deutschland gesamt	15– 42 (118–331)	Sektion Schilddrüse der DGE (80, 215)

Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie hat kürzlich die Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland überprüft. HABERMANN u. Mitarb. (80) konnten zeigen, daß bei 13- bis 15jährigen Schulkindern (N = 1945) aus 24 verschiedenen Orten der ganzen Bundesrepublik Deutschland und aus unterschiedlichen Schultypen die tägliche Urinjodausscheidung (Abb. 9.3) zwischen 15 und 42 µg (118–331 nmol/d) liegt. Mit dem bundesweiten Mittelwert von 25,1 µg Jod/g Creatinin (22,4 nmol/mmol Creatinin) liegen wir gerade an der Grenze der Schweregrade II und III für Strumaendemiegebiete (s. Tab. 9.2)! Die Abnahme der Urinjodausscheidung vom Norden zum Süden der Bundesrepublik ist signifikant. Der relativ geringe Nord-Süd-Unterschied ist im Hinblick auf die deutlicheren Unterschiede in der Strumahäufigkeit (s. Abb. 9.2) überraschend und weist darauf hin, daß etwa 25 µg Jod/g Creatinin (22,3 nmol/mmol Creatinin) eine relativ scharfe Grenze mit

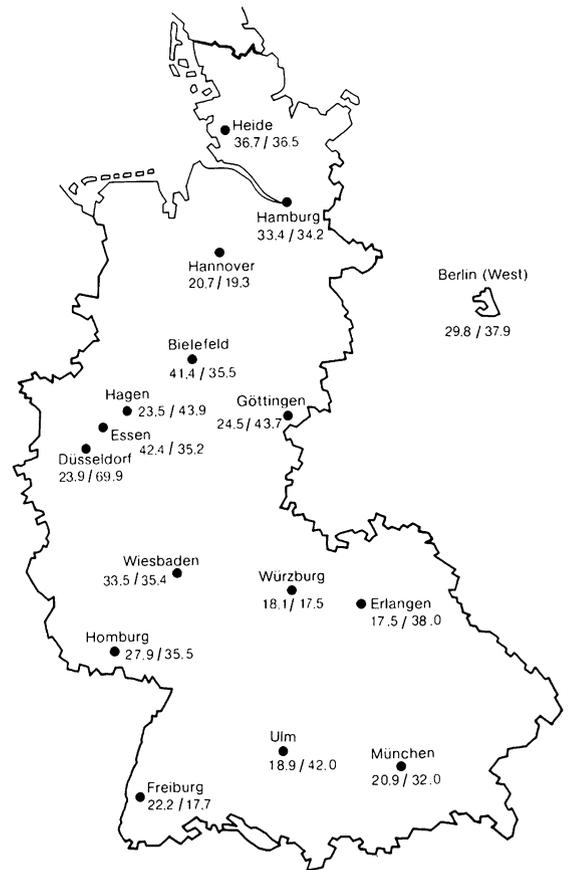


Abb. 9.3 Vergleich der täglichen Urinjodausscheidung nach direkter Messung und indirekter Berechnung. Die Abbildung enthält für jeden Ort mit der ersten Zahl die direkt chemisch gemessene Urinjodausscheidung in µg/g Creatinin und mit der zweiten Zahl die nach dem Oddie-Modell nach den Radiojodspeicherungswerten berechneten Werte der Urinjodausscheidung pro 24 Stunden. Es wurde jeweils ein Mittelwert für alle Personen mit und ohne Struma gebildet. Düsseldorf = Hilden und Meerbusch; gemessene Urinjodwerte aus Essen wurden von D. Reinwein und K. Hakkenberg mitgeteilt (aus J. Habermann u. Mitarb. [80]).

einer Art Schwellenfunktion für die Manifestation des Jodmangels darstellen, unterhalb derer „der dekompensierte Jodmangel“ mit Strumaendemie und Tendenz zu Schilddrüsenhormonmangel (47) beginnt. Jugendliche mit Schilddrüsenvergrößerung scheiden signifikant weniger Jod im Urin aus (21,9 µg/g [19,5 nmol/mmol] Creatinin) als kropffreie Jugendliche (26,1 µg/g [23,3 nmol/mmol] p < 0,0005). – Neben diesen chemischen Bestimmungen der Urinjodausscheidung wurde nach methodischer Überprüfung (80) das Modell von ODDIE (168) eingesetzt, um aus den „normalen“ Radiojodspeicherungswerten Erwachsener die Urinjodausscheidung und die alimentäre Jodaufnahme indirekt zu berechnen. Die Daten von 5000 Erwachsenen bestätigen die niedrige Urinjodausscheidung (s. Abb. 9.3) und ließen ferner berechnen, daß die tägliche alimentäre Jodaufnahme in der Bundesrepublik nur zwischen 30 und 70 µg (236 und 552 nmol) (80) liegt. Diese Werte liegen weit unterhalb des von der Weltgesundheitsorganisation (47) empfohlenen Optimums der Jodzufuhr von 150 bis 300 µg (1,2–2,4 µmol) pro Tag.

Auch bei der Auswertung von Ernährungsprotokollen (97) wurde mit einer unabhängigen Technik der *alimentäre Jodmangel* in der Bundesrepublik bestätigt. Leider mangelt es aber an aktuellen Daten über den Jodgehalt der wichtigsten in der BRD heute gebräuchlichen Nahrungsmittel (97). Insgesamt sind sich aber die Deutschen Gesellschaften für Endokrinologie und für Ernährung einig (64, 215) und halten „die Einführung einer gesetzlichen Prophylaxe mit jodiertem Kochsalz für erforderlich“ (S. 522).

Die Daten über den alimentären Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland passen gut zu den ersten Ergebnissen einer europäischen Vergleichsuntersuchung (133). – Interessanterweise liegt die alimentäre Jodaufnahme in den Vereinigten Staaten dagegen um praktisch eine Zehnerpotenz höher. Die alimentäre Aufnahme von ca. 500 µg (4 µmol) Jod pro Tag (168) beruht auf einem speziellen Herstellungsverfahren für Brot (121). In einer weiteren Studie konnte für die USA gezeigt werden (244), daß nur ganz wenige Personen weniger als 50 µg Jod/g Creatinin (44,6 nmol/mmol Creatinin) im Urin ausscheiden und daß bei dieser ca. zehnfach höheren alimentären Jodversorgung der USA die Kropfhäufigkeit nur 3,1% beträgt. Für diese 3,1% „Residualkropf“ (47, 220) müssen andere ursächliche Faktoren als der Jodmangel angenommen werden.

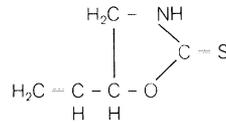
Strumigene Stoffe in Nahrung und/oder Wasser

Es handelt sich um sehr verschiedenartige Stoffe, die teils in Pflanzen, teils im Wasser vorkommen und direkt oder auf dem Umweg über das Tier (besonders die Milch) zur Nahrung gehören.

1928 hatten CHESNEY, CLAWSON u. WEBSTER (29) ihre Beobachtungen mitgeteilt, nach denen eine vorwiegend Kohl enthaltende, aber keineswegs jodarme Kost bei Kaninchen Kröpfe erzeugte, die sich durch Jod verhüten ließen. Die chemische Natur der *strumigenen*

Stoffe war zunächst unbekannt, bis MACKENZIE und MACKENZIE 1941 das Sulfaguanidin und später den Thioharnstoff als solche erkannten (146). Bei diesen Versuchen waren die Kröpfe hyperplastisch (S. 506). Die Thioharnstoffstrumen ließen sich nicht durch Jodgaben verhüten. Die betreffenden Tiere wurden hypothyreot, der Beweis dafür durch Jodstoffwechselanalysen erbracht (5, 146). Diese Beobachtungen führten erstmals zu der Erkenntnis, daß der Kropf Ausdruck einer vermehrten Thyreotropineinwirkung auf die in ihrer Hormonsynthese gehemmte Schilddrüse ist. Die Thyreotropinspiegel im Blut dieser Tiere erwiesen sich als hoch, und bei hypophysektomierten Tieren ließen sich keine Strumen erzeugen (120).

1949 wurde als Kropfnoxe verschiedener Pflanzenprodukte das 5-Vinyl-2-Thiooxazolidon (*Goitrin*) erkannt (4):



Goitrin ähnelt strukturell vielen synthetischen antithyreoidalen Substanzen (Thiouracile, Mercaptoimidazol, s. S. 323), die in der Folgezeit von ihm abgeleitet wurden (4, 76, 138).

Während die kropferzeugende Wirkung der zuletzt genannten Verbindungen nur durch Schilddrüsenhormone zu verhindern war, gelang dies bei dem 1936 als strumigen erkannten *Thiocyanat* (Rhodanid) auch durch Jodid (249, 259). Die Substanz kommt präformiert oder in Form natürlicher zyanogener Glycoside vor, aus denen sie durch enzymatischen Abbau frei wird. 1952 fand man, daß Thiocyanat, ebenso wie Perchlorat und Perjodat, primär die Jodidspeicherung der Schilddrüse hemmt und nur bei gleichzeitigem Jodmangel strumigen ist (76, 137, 249, 259). Einige der aus Vegetabilien isolierten strumigenen Substanzen sind in Tab. 9.7 aufgeführt. Weitere natürliche Goitrogene, wie z. B. Methylxanthine, wurden inzwischen beschrieben (67, 76, 138, 219, 249, 259, 263). Die divergierenden Angaben über das Ausmaß der strumigenen Wirkungen der einen oder anderen Stoffgruppe oder Gemüseart beruhen auf dem z. B. jahreszeitlich schwankenden Gehalt, der gleichzeitigen Gegenwart mehrerer strumigener Substanzen und dem unterschiedlichen Jodgehalt der Nahrung (76, 138, 249, 259). Sojabohnen und Erdnüsse erzeugen im Tierexperiment einen Kropf, teilweise wohl über einen renalen oder fäkalen Thyroxinverlust (76, 140, 148, 259).

Pflanzliche Kropfnoxen

Nach der Entdeckung des experimentellen Kohlkropfes, seiner Pathogenese und der verschiedenartigen strumigenen Noxen in zahlreichen von Mensch und Tieren genossenen Vegetabilien schien es möglich, die schon seit Jahrhunderten vermuteten Zusammenhänge zwischen Ernährung und Kropfvorkommen näher zu präzisieren. Sogenannte „Kropfwellen“, ein

Tabelle 9.7 Strumigene Substanzen in Vegetabilien

Thioglycoside

(Kropfbildung durch Schilddrüsenhormone, nicht durch Jod zu verhüten)

Vorkommen	Verbindung	Wirksame chemische Gruppe
Kreuzblütlersamen	-	Dimethyl-Thiooxazolidon
Kohlsamen Rapsarten	Goitrin Progoitrin	Vinyl-Thiooxazolidon Thioglycosid des Vinyl-Thiooxazolidon
Reseda	Barbarin	Phenyl-Thiooxazolidon

Zyanogene Glycoside

(Kropfbildung durch Jod zu verhüten)

Vorkommen	Verbindung	Vorstufe der chemisch wirksamen Gruppe
Weißklee	Lotaustralin, Linamarin	Cyanverbindung
Kreuzblütler	-	Benzylthiocyanat
Wirsingkohl	Glucobrassicin Neoglucobrassicin	Senföl mit Indolgruppe Glycosid von Senföl mit Indolgruppe

sprunghaftes Ansteigen vornehmlich der Kropffrequenz bei Jugendlichen in verschiedenen Gegenden Mitteleuropas während der durch Ernährungsschwierigkeiten belasteten Nachkriegszeit von etwa 1944 bis 1948 und später wurden auf eine einförmige, mehr als früher aus Vegetabilien bestehende Kost zurückgeführt (184, 192). Die mit solchem Tenor verbreitete Phrase „mir graut vor Kraut“ (253) verlor indessen dadurch an Gewicht, daß die Kropfwellen vorwiegend in Gebieten vorkamen, in denen die Krankheit ohnehin schon endemisch war: Thüringen, Bayern, Österreich, Tschechoslowakei, Polen.

Genauere Beobachtungen kamen aus Australien (32). In den Tälern von Queensland mit endemischem Kropfvorkommen wird Milch von Kühen genossen, die bevorzugt ein dort wachsendes Rübenkraut fressen, das die Tiere in kropffreien Küstengebieten nicht vorfinden. Im Experiment war dieses Kraut stark strumigen. Auch in Finnland erwies sich die Milch von Kühen aus Kropfgebieten tierexperimentell als strumigen (171). Etwa 60% der in Tasmanien untersuchten Schulkinder hatten Kröpfe, von denen die Hälfte regelmäßig im Spätfrühling und Frühsommer erheblich an Größe zunahm und anschließend wieder kleiner wurde. Jodzufuhr beeinflusste dieses Verhalten nicht, und eine Analyse der Ernährungsgewohnheiten und Herkunft der Nahrung ergab, daß die Kühe besonders in dieser Jahreszeit als strumigen erkannte Pflanzenarten fressen. Bemerkenswerterweise blieben trotz gleicher Milchversorgung immer ein Teil der Kinder selbst innerhalb einer größeren Familie sowie meistens die über 10 Jahre alten Kinder verschont (32, 184). – Einwände

gegen solche Vorstellungen blieben nicht aus. Es zeigte sich, daß nur sehr geringe Mengen von Goitrin über Kuhmilch in die menschliche Nahrung gelangen können, weil 99% des Stoffes bereits im Pansen der Tiere zerstört werden (76, 249). In Finnland erwies sich rhodanidhaltige Milch stets zugleich als jodarm (171). Erhöhte Thiocyanat Spiegel im Blut sind übrigens bei Rauchern bekannt. Ferner wurden Thiocyanatvergiftungen bei antihypertensiver Therapie mit Natriumnitroprussid beschrieben (210). Nach einer Gemüsemahlzeit kann zwar das Serumrhodanid auf das 2- bis 3fache des normalen Wertes ansteigen, aber erst ein Anstieg auf mehr als das 50fache hemmt die Jodaufnahme der Schilddrüse und kann damit Anlaß zur Kropfbildung geben (192). Allenfalls bei langdauernder reiner Gemüseernährung, z. B. in der Kriegsgefangenschaft und ausnahmsweise unter anderen Bedingungen (Vegetarier?), ist damit zu rechnen, daß pflanzliche Strumigene zu einer essentiellen Kropfnoxe werden.

Ein interessantes Beispiel für das Zusammenwirken von Jodmangel und pflanzlichen Strumigenen ist die Idjwi-Insel in Zaire (Kongo). Trotz des gleich ausgeprägten Jodmangels fand sich in einem Teil der Insel eine Strumafrequenz von 54% (1,1% Kretinismus) gegenüber 5% in einem zweiten Teil. In der ersten Region wird deutlich mehr von bestimmten Nahrungsmitteln verzehrt (Cassava = Manjok, Bohnen, Erdnüsse) und mehr Thiocyanat im Urin ausgeschieden. Trotzdem wurde die Strumaendemie durch Injektion von jodiertem Öl gebessert (52).

Kropfnoxen im Wasser

Erste wissenschaftliche Beobachtungen stammen von McCARRISON (145), der die Einwohner von 9 untereinander gelegenen Dörfern im Himalaja untersuchte. Die Kropffrequenz nahm vom höchstgelegenen ersten Dorf mit 11,8% bis auf 45,6% im achten weiter unten gelegenen Dorf zu, während das am niedrigsten gelegene neunte Dorf kropffrei war. Letzteres hatte eine eigene Quelle, während die Wasserversorgung der übrigen Dörfer durch einen einzigen von oben nach unten durch Exkremate zunehmend verschmutzten Kanal erfolgte. Das Wasser des am stärksten verkropften Ortes führte bei gesunden Versuchspersonen innerhalb von 30 Tagen zu einer Kropfbildung, nach vorherigem Kochen oder Filtrieren blieb es unschädlich. Die Kropfnoxe wurde nicht identifiziert.

Als Zeichen fäkalischer Verunreinigungen des Trinkwassers gelten Nitrate, für die man in den Niederlanden und in der Steiermark eine Parallelität zur Strumahäufigkeit fand (95). Verschiedene Berichte über Koli-verunreinigungen des Trinkwassers in Strumagebieten mit und ohne Jodmangel liegen vor (151, 251, 252). In Kolumbien persistiert eine Strumaendemie trotz Jodprophylaxe in einem Gebiet, in dem das Trinkwasser eine strumigene organische Verbindung enthalten soll, die dem dortigen Meeressedimentgestein entstammt (67, 68). Schließlich wurden ältere Berichte über den Calciumgehalt (die Wasserhärte) und über die Fluor-

konzentration im Trinkwasser wieder gestützt durch Beobachtungen im Himalaja, wo bei gleichem Jodmangel die Strumahäufigkeit mit der Wasserhärte und dem Fluorgehalt des Wassers korrelierte (39), so daß letztere unter Umständen als Manifestationsfaktoren des Jodmangels gelten können.

Medikamente

Eine blande Struma wird im Gefolge der Behandlung mit zwei Gruppen von Medikamenten beobachtet:

- *Antithyreoidale Medikamente* im engeren Sinne: Diese sind im Kapitel der Behandlung der Hyperthyreose (S.323) abgehandelt. Sie können bei vielen, aber nicht bei allen Patienten blande Strumen verursachen (oder auch Hypothyreosen, S.324; Abb.5.24), wenn sie in fehlerhafter Indikation bei euthyreoten Patienten gegeben werden.
- Andere Medikamente, mit oder ohne Indikation appliziert, die im Sinne der unerwünschten *Nebenwirkung* strumigen sind (oder auch eine Hypothyreose bewirken können). Das Kapitel über die Physiologie der Schilddrüsenfunktion (S.124) gibt hier eine detailliertere Literaturübersicht.

Im Ganzen hat man den Eindruck, daß die sogenannte *iatrogene* Struma eher seltener geworden ist. Gerade in diesem Zusammenhang ist auch noch einmal zu betonen, daß es nur bei einem Teil aller mit dem jeweiligen Medikament behandelten Patienten zu einer Schilddrüsenvergrößerung kommt. So fand man z. B. bei der Langzeitbehandlung mit Lithiumverbindungen bei 3,6% der Patienten eine Struma (11, 193). Im Einzelfall ist es meist nicht möglich, zu erkennen, ob andere potenziierende Kropfnoxen (s. Tab.9.3) oder ob denkbare Besonderheiten des Arzneimittelmetabolismus bzw. der Medikamentenempfindlichkeit eine Rolle spielen. Mit Tab.9.8 wird eine Zusammenstellung einiger Pharmaka gegeben, eingeteilt nach dem nach heutiger Ansicht vorwiegenden Angriffsort in der Schilddrüsenhormonbiosynthese oder im Schilddrüsenhormonstoffwechsel. Weitere Medikamente werden dazukommen; auf einige Übersichten (40, 75, 96) und weitere Literatur (15, 21, 22, 56, 83, 144, 147, 187, 189, 204, 216, 238) sei verwiesen.

Exzessive Jodzufuhr

Der Einfluß hoher Joddosen auf die Schilddrüsenfunktion ist an anderer Stelle ausführlich dargestellt (S.122, 314). Mit Ausnahme der regionalen japanischen Endemie (234) scheint die durch exzessive Jodzufuhr verursachte blande Struma (bzw. Hypothyreose, S.497) ein eher seltenes Ereignis zu sein (27, 114, 130, 167, 187). In der Diskussion spielt eine fehlerhafte Anpassung (escape) an den Wolff-Chaikoff-Block (akute passagere Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese bzw. Organifizierung des Jodids) bei diesen Einzelfällen eine Rolle, für die verschiedene Ursachen wie Besonderheiten der fetalen Schilddrüse, vorherbestehende Hashimoto-Thyreoditis oder schilddrüsenstimulierende Immunglobuline und Abortivformen genetisch bedingter Jodfehlverwertungen vermutet werden.

Tabelle 9.8 Medikamentös bedingte blande Struma: Übersicht über einige fakultativ strumigene Medikamente und deren vorwiegenden Angriffsort im Schilddrüsenhormonmetabolismus

Verminderter Jodidtransport Perchlorat, Thiocyanat	Thiocyanat Propylthiouracil Methylmercaptoimidazol Carbimazol (auch Lycopuspräparate) Paraaminosalicylsäure (PAS) Antidiabetische Sulfonylharnstoffderivate Resorcin Aminoglutethimid
Verminderte Organifizierung des Jodids (Jodination/Peroxydase, z. T. auch Jodtyrosinkopplung)	Gehemmte Schilddrüsenhormonsekretion (Thyreoglobulinproteolyse, thyreoidale Dejodierung) Nitrotyrosine, Jod in hoher Dosis, Lithiumsalze
	Gehemmte periphere T ₄ -Dejodierung zu T ₃ Propylthiouracil, Propranolol, jodhaltige Kontrastmittel, Antiarrhythmika (Amiodarone)
	Erhöhte TBG-Spiegel (vermehrter Schilddrüsenhormonbedarf) Oestrogene, hormonelle Antikonzeption
	Verminderte Schilddrüsenhormonbindung an Plasmaproteine (mit gesteigertem Schilddrüsenhormonabbau) Salicylate, Diphenylhydantoin, Paraaminosalicylsäure, Sulfonylharnstoffderivate, Heparin
	Gesteigerter Schilddrüsenhormonabbau (z. B. Induktion mischfunktioneller Oxidasen) Diphenylhydantoin, Barbiturate, Phenothiazine

Hereditäre Defekte

Nach älteren Berichten soll bei bis zu 38% aller Kropfträger eine familiäre Häufung von Schilddrüsenkrankheiten sehr verschiedener Art festzustellen sein (123, 185). Für Strumaendemiegebiete beweist diese u. U. keineswegs überzufällige Häufigkeit auf keinen Fall die Wirksamkeit genetischer Faktoren, da die Familienmitglieder ja im allgemeinen den gleichen Umweltbedingungen, z. B. bezüglich des Jodgehalts der familienspezifischen Ernährung und der strumigenen Faktoren in Wasser und Nahrung ausgesetzt sind. Bei der sogenannten sporadischen Struma weist eine so große Inzidenz in einer Familie allerdings auf einen erblichen Defekt hin.

Mögliche Ursachen blander Strumen sind die folgenden bekannten, familiären oder nichtfamiliären genetischen Störungen:

- Abortivformen der bekannten *Jodfehlverwertungen* oder Schilddrüsenhormonunterempfindlichkeit, die bei voller Ausprägung zu Kretinismus bzw. hypothyreoter Struma unter Umständen mit Taubheit führen (S.479).
- Genetisch bedingter TBG-Exzess; hier ist in Analogie zur Situation bei hormoneller Kontrazeption (189) an einen vermehrten Schilddrüsenhormonbedarf (s. Tab.9.8) zu denken, der ein Manifestationsfaktor für andere Kropfnoxen (s. Tab.9.3) sein könnte.

Umgekehrt wird bei einer kongenitalen Struma (S. 522) nur ausnahmsweise der Schluß auf eine erbliche Ursache berechtigt sein, weil Jodmangel und anti-thyreoidale Substanzen transplazentär voll wirksam sind. Keine allgemeine Gültigkeit haben einzelne Berichte über angeblich regelmäßig nachweisbare Defekte des Jodstoffwechsels bei sporadischer blander Struma (3, 46), abgesehen davon, daß die Erblichkeit nicht gezeigt wurde. Eine überzufällige Häufigkeit bekannter Formen der Jodfehlverwertungen in Jodmangel- bzw. Strumaendemiegebieten wurde nicht gefunden (131, 196, 197, 257).

Seltene spezielle Ursachen

Hierher gehören die plötzlich auftretenden Schilddrüsenvergrößerungen durch intrathyreoidale Blutung (hämorrhagische Diathese, traumatisch) und bei plötzlich vermehrter Adrenalinwirkung bei Phäochromozytom- bzw. Hypertoniekrise (157). Weitere seltene Strumaformen sind die Schilddrüsenlipomatose (28) und die Amyloidstruma (165). Schließlich können neutralisierende Antikörper gegen Schilddrüsenhormone zu Kropf (und Hypothyreose) führen (93). Auch bei chronischen Verlusten von Plasmaproteinen und den an sie gebundenen Schilddrüsenhormonen (17, 69, 87, 231) durch den Darm oder über die Nieren (z. B. exsudative Enteropathie oder nephrotisches Syndrom) kann über die kompensatorisch gesteigerte TSH-Sekretion eine blande (oder hypothyreote) Struma entstehen.

Pathophysiologie

Jodstoffwechsel

Im Mittelpunkt der Pathophysiologie endemischer Strumen steht ein unter $0,1 \mu\text{g}\%$ (8 nmol/l) erniedrigtes Blutjodid (90, 122, 228–230, 256), was in der Bundesrepublik Deutschland auf die unzureichende alimentäre Jodaufnahme zurückzuführen ist (s. Tab. 9.6). Als Ausdruck des exogenen Jodmangels findet man in vielen Endemiegebieten beim Radiojodstoffwechselstudium eine beschleunigte Jodidphase (sogenannte Raffung) und ein normales oder erhöhtes Radiojodidakkumulationsvermögen der Struma (Speicherungsmaximum). Meistens ist jedoch die absolute Jodaufnahme pro Tag geringer als im Gebiet mit ausreichender Jodversorgung, da das Jodangebot aus dem extrathyreoidalen Verteilungsraum auf etwa ein Fünftel der Norm oder noch stärker erniedrigt ist. Die starke ^{131}J -Avidität einer solchen Struma ist also Ausdruck des erniedrigten Plasmapools an stabilem Jodid mit der Konsequenz einer erhöhten *spezifischen Aktivität* des Jodids im Plasma nach Radiojodgabe. Dementsprechend ist die thyreoidale ^{131}J -Clearance erhöht, wobei der intrathyreoidale ^{131}J -Umsatz normal oder beschleunigt sein kann. Je geringer der Jodgehalt der Struma, d. h. ihr sogenannter Hormonjodpool ist, desto schneller durchläuft eine einmal aufgenommene Menge Radiojod die thyreoidale Hormonsynthese und

erscheint dann als Bestandteil des Hormonjods im Blut. Im Zweiphasenstudium mit ^{131}J kommen deshalb erhöhte Werte für das PB^{131}I vor (90, 122, 221). Es besteht also auch eine reziproke Beziehung zwischen Höhe des Blutjodids und dem endogen markierten Hormon im Plasma nach Verabreichung der Spürdosis. – Insgesamt hat der Verlauf der ^{131}J -Speicherungskurve im Endemiegebiet daher heute keine diagnostische Bedeutung mehr zur funktionellen Unterscheidung zwischen einer blanden Struma und einer Hyperthyreose.

Die Veränderungen im Jodstoffwechsel bei Jodmangel sind aber komplizierter als hier anhand des Isotopenverdünnungsprinzips, bzw. auf der Basis der spezifischen Aktivität des Jodids im Plasma nach Radiojodgabe beschrieben. Die funktionellen Anpassungen des Jodstoffwechsels werden zum Teil auch als *autoregulative* Adaptationsmechanismen der Schilddrüse gedeutet. Dieser Begriff beinhaltet auch Phänomene wie die Zunahme der absoluten Jodaufnahme bei gesteigerter Jodzufuhr nach alimentärem Jodmangel, die bei weiterer Steigerung der Jodzufuhr schließlich wieder zu einer Abnahme der absoluten Jodaufnahme führt (194, 230). Autoregulation heißt Änderungen des Jodstoffwechsels und der Schilddrüsenhormonsekretion ohne erkennbare Änderung der TSH-Sekretion (112, 113). Bei experimentell konstant gehaltenem TSH-Einfluß nach Hypophysektomie sind Änderungen des Radiojodidtransports und der Radiojodidakkumulation in inverser Beziehung zum stabilen Jodangebot erkennbar (50, 229, 230). Klinische Untersuchungen zum Phänomen der Autoregulation sind allerdings spärlich (103).

Selbst in der Bundesrepublik finden sich offenbar auf Grund der regional verschiedenen alimentären Jodversorgung Unterschiede (90, 213) der Radiojodstoffwechseldaten; so ist z. B. der beschleunigte ^{131}J -Umsatz bei blander Struma in München (Abb. 9.4) häufiger als in Düsseldorf (Tab. 9.9).

Der Gesamtgehalt an stabilem Jod in der Schilddrüse ist in endemischen Jodmangelgebieten vermindert im Vergleich zu Gebieten mit ausreichender alimentärer Jodversorgung (230, 261). Die Quotienten MIT/DIT und T_3/T_4 steigen bei experimentellem Jodmangel gleichsinnig, jedoch nicht ganz parallel (230). Der Gehalt der menschlichen Schilddrüse an Schilddrüsen-

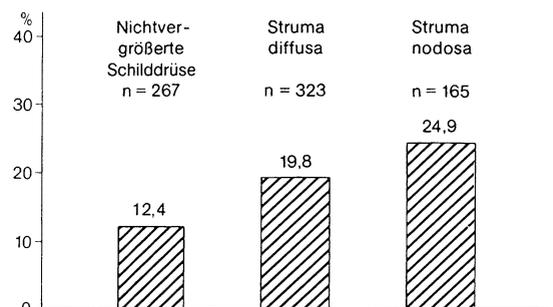


Abb. 9.4 Häufigkeit (%) des beschleunigten ^{131}J -Umsatzes bei unbehandelter sogenannter euthyreoter Schilddrüse (aus P. C. Scriba, K. Horn [213]).

Tab. 9.9 Jodstoffwechselbefunde bei 3000 blanden Strumen (ohne Rezidivstrumen, Düsseldorf 1956–1964)

	Diffuse Strumen (N=2390)	Knotenstrumen (N = 610) Mehrknotig (N=310)	Einknotig. dabei szintigraphisch		heiß (N=26)
			warm (N=188)	kalt (N=86)	
Zweiphasenstudium mit ¹³¹ J					
Normale Jodid- und normale Hormonphase	29%	61%	54%	64%	0
Beschleunigte Jodidphase (sog. jodavide Strumen) mit normaler Hormonphase	66%	30%	33%	24%	0
Beschleunigte Hormonphase (PB ¹³¹ I über 0.3% der Aktivität/l Serum)	5%	9%	13%	12%	100%
Hormonjod im Serum (PBI in µg% (nmol/l), normal 4.0–8.0 (315-630))	5,8±0,8 (457±63)	5,7±1,2 (449±95)	6,1±0,9 (481±71)	5,7±1,2 (449±95)	6,2±0,6 (489±47)
Relation von T ₄ /T ₃ im Serum (Normal 94/6)	93/7 (N=48)	95/5 (N=12)	90/10 (N=14)	88/12 (N=20)	62/38 (N=20)

hormon zeigt bei Jodmangel eine Verschiebung mit einem Anstieg des T₃/T₄-Quotienten (195). Aus diesen Befunden ergaben sich bereits, lange bevor die Trijodthyroninspiegel im Serum radioimmunologisch gemessen werden konnten, Hinweise darauf, daß bei Jodmangel das Verhältnis der beiden Schilddrüsenhormone T₄ und T₃ zu Gunsten von T₃ verändert sein müßte (51, 132, 229, 230).

Schilddrüsenhormone

Es ist schon lange bekannt, daß in verschiedenen Endemiegebieten das Thyroxin im Serum bei Patienten mit blander Struma erniedrigt ist oder im unteren Normalbereich liegt, wenn man es mit den T₄-Normalbereichen von nichtkropfigen Kontrollpersonen aus der gleichen Region oder von Gebieten mit ausreichender Jodversorgung vergleicht (1, 30, 41, 43, 47, 90, 127, 170, 176, 213, 239, 247, 261). Dabei treten im allgemeinen keine Zeichen für eine Schilddrüsenunterfunktion auf. Dieser Tendenz zu Thyroxinmangel stehen bei der blanden endemischen Struma jedoch normale oder leicht erhöhte Trijodthyroninwerte im Serum gegenüber (Abb. 9.5), das Verhältnis von T₃ zu T₄ (T₃/T₄-Quotient) ist also auch im Serum meßbar zugunsten des T₃ verschoben (30, 41, 90, 101, 127, 170, 176, 247, 261). Diese T₃-Mehrsekretion kann als Versuch der Schilddrüse interpretiert werden, den T₄-Mangel zu kompensieren, d.h. mit Hilfe des jodärmeren, aber stoffwechselaktiveren der beiden Schilddrüsenhormone eine euthyreote Schilddrüsenhormonversorgung des Körpers zu gewährleisten (vgl. Tab. 9.11). Es gibt Hinweise darauf, daß in milden Endemiegebieten diese der Ökonomie des Jodhaushalts dienende kompensatorische T₃-Mehrsekretion auch auf einer thyreoidalen Autoregulation beruht, da sich der T₃/T₄-Quotient z.B. unter ausreichender Jodidsubstitution wieder normalisiert, ohne daß eine meßbare Änderung der Thyreotropinspiegel im Serum (103) eintritt (Tab. 9.10). Nach Hypophysektomie

kann bei Ratten die durch experimentellen Jodmangel hervorgerufene T₃-Mehrsekretion nicht mehr aufrechterhalten werden (227, 230), ein Befund, der die bevorzugte T₃-Sekretion bei Stimulation der Schilddrüse mit TSH noch einmal zeigt (S. 99). Bekanntlich können die Meßwerte von Schilddrüsenhormonen nicht interpretiert werden, ohne die Spiegel des thyroxinbindenden Globulins zu berücksichtigen. Für unser Endemiegebiet wurde mit direkter radioimmunologischer Bestimmung (104, 179) gezeigt, daß die TBG-Spiegel bei Patienten mit blander Struma der altersabhängigen Normalverteilung entsprechen, während nach früheren Untersuchungen in Endemie-

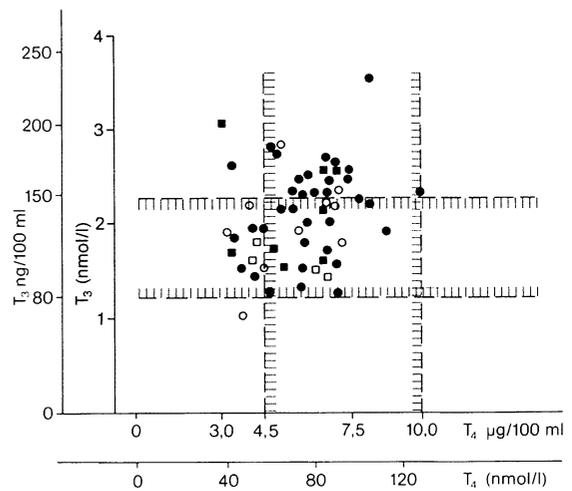


Abb. 9.5 Serumspiegel von Thyroxin und Trijodthyronin bei Strumapatienten. Aufgezeichnet sind die T₄- und T₃-Spiegel von 44 Patienten mit blander Struma (● = Δ TSH normal, N = 34; ○ = Δ TSH erhöht, N = 10) und 12 Patienten mit Rezidivstruma (■ = Δ TSH normal, N = 8; □ = Δ TSH erhöht, N = 4). Der Normalbereich ist als geschlossenes Rechteck markiert: T₄ 6,7 ± 1,3 µg/100 ml (86,2 ± 16,7 nmol/l), T₃ 116 ± 18 ng/100 ml (1,78 ± 0,28 nmol/l) (N = 56. $\bar{x} \pm s$) (aus K. Horn [99]).

Tabelle 9.10 Ergebnisse der Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik bei 16 Strumapatienten vor und nach 4 Wochen Behandlung mit 200 µg Jodid täglich im Vergleich zu Kontrollpersonen. Signifikanz vor und nach Jodidgabe: * $p < 0,025$; ** $p < 0,0025$ (nach Horn u. Mitarb. [103])

	Blande Struma (N = 16) vor Kalium- jodid	nach Kalium- jodid	Kontroll- personen (N = 58)
Serum-T ₃ (nmol/l)	(2,52±0,49)	(2,26±0,37)	(1,78±0,28)
(ng/100 ml)	164±32	147±24**	116±18
Serum-T ₄ (nmol/l)	(95,2±29,6)	(106,8±27,0)	(86,2±16,7)
(µg/100 ml)	7,4±2,3	8,3±2,1*	6,7±1,3
T ₃ /T ₄ -Quotient (x10 ³)	24,6±9,9	18,9±5,5**	18,1±4,2
Serum-TSH basal (µE/ml)	1,4±0,7	1,3±0,5	1,7±0,8
Δ 30 min	5,5±4,2	6,5±5,1	9,3±5,1

gebieten leicht erhöhte Werte gefunden werden sollen (26).

Bei Schilddrüsenerkrankungen, die mit einer partiellen Destruktion des Schilddrüsengewebes einhergehen, kommt es zum vermehrten Übertritt von *Thyreoglobulin* in das Blut. Einige Autoren beschrieben in Strumaendemiegebieten bei Individuen mit und ohne ausgebildeter Struma erhöhte Thyreoglobulinspiegel im Blut, die zum Teil mit der Größe der Struma korrelierten (92, 243). Diese vermehrte Thyreoglobulinfreisetzung ins Blut bei blander Struma wird als Ausdruck der Stimulation durch TSH gedeutet, sie spielt jedoch pathophysiologisch wohl keine Rolle für die Entstehung der blanden Struma (92).

Bestimmungen der *Thyreoglobulinantikörpertiter* bei Patienten aus den Endemiegebieten der Bundesrepublik Deutschland zeigten überdies keine erhöhte Häufigkeit positiver Befunde (162, 198).

Thyreotropinsekretion

Ein Absinken der freien, nichtproteingebundenen Schilddrüsenhormone unter eine für den individuellen Hypophysenvorderlappen erkennbare Schwelle stellt den adäquaten Reiz für eine TSH-Mehrsekretion dar. Im Spezialfall des Jodmangels kann man damit rechnen, daß autoregulative Adaptationen der Schilddrüse und Steuerung durch TSH synergistisch zur Aufrechterhaltung der erforderlichen Schilddrüsenhormonspiegel zusammenarbeiten (112, 113). Das thyreotrope Hormon stimuliert die Hormonsynthese und die Hormonfreisetzung (S. 98) aus der Schilddrüse und führt darüber hinaus zu einer Proliferation des Schilddrüsengewebes zuerst durch Hypertrophie, dann durch Hyperplasie (S. 506).

Unabhängig von der Ursache der vermehrten TSH-Sekretion führt der regulative TSH-Anstieg zum Wachstum proliferationsfähigen Schilddrüsengewebes im Sinne einer adaptativen bzw. Anpassungshyperplasie. Auf Grund der beobachteten Veränderungen der T₃/T₄-Quotienten wurde schon früh vermutet, daß bei blanden Strumen erhöhte TSH-Spiegel im Serum zu

finden seien (227, 229, 230), zumal auch die Veränderungen des Radiojodstoffwechsels durch Schilddrüsenhormonapplikation rückgängig gemacht werden können (24, 90, 122).

Inzwischen wurde für das thyreotrope Hormon eine empfindliche radioimmunologische Bestimmungsmethode entwickelt und überdies das synthetische Thyreotropin-Releasing-Hormon zu diagnostischen Zwecken nutzbar. Etwas überraschenderweise stellte sich heraus, daß in *milderen* Endemiegebieten die *TSH-Spiegel* bei der Mehrzahl der Strumaträger *normal* sind. So haben im bayerischen Endemiegebiet (Tab. 9.11) nur etwa 20% der Strumapatienten erhöhte basale TSH-Spiegel und/oder eine erhöhte TSH-Antwort auf die TRH-Stimulation (180). Ähnliche Befunde kamen aus anderen milden Endemiegebieten (73, 81, 247, 254, 261), während bei epidemiologischen Untersuchungen in *schweren* Endemiegebieten höhere basale TSH-Spiegel gefunden wurden (1, 30, 42, 127, 169, 170, 176). Wirkungsintensität der strumigenen Noxen, Schweregrad der Strumaendemie und Maß der Thyreotropinmehrsekretion scheinen insgesamt zu korrelieren.

Daß in milden Strumaendemiegebieten keine wesentliche TSH-Mehrsekretion gefunden wird, kann unter Berücksichtigung der bekannten kompensatorischen T₃-Mehrsekretion (S. 503) dem autoregulativen Adaptationsmechanismus der Schilddrüse zugeschrieben werden. Man darf ferner folgern, daß beim *einzelnen* Patienten mit blander Struma und normalem TSH keine *aktuelle Wachstumstendenz* besteht, zumal das Strumawachstum ja bekanntlich in Schüben verläuft. Für das *Persistieren* der blanden Struma bei normalem TSH-Spiegel gibt es heute zwei verschiedene hypothetische Erklärungen.

- Die Struma entsteht zunächst unter phasenhaft vermehrter TSH-Stimulation in Perioden des klinisch latenten Schilddrüsenhormonmangels. Dieser Mangel wird durch die TSH-induzierte funktionelle Stimulation der Schilddrüse behoben, während gleichzeitig die Schilddrüse hypertrophiert und hyperplasiert. Die TSH-Spiegel normalisieren sich dann in Abhängigkeit vom Anstieg der freien peripheren Schilddrüsenhormone und können die erreichte Schilddrüsenvergrößerung ohne Progredienz unterhalten (169, 180, 242). Der nächste Wachstumsschub entsteht jeweils bei vermehrtem Schilddrüsenhormonbedarf oder Intensivierung einer Kropfnoxe.
- Die andere Hypothese geht von den tierexperimentellen Befunden von BRAY (18) aus, der zeigen konnte, daß bei hypophysektomierten Ratten unter jodarmer Diät Thyreotropin stärker strumigen wirkt. Man vermutet ferner, daß das bei Jodmangel vermindert jodierte Thyreoglobulin resistenter gegen die schilddrüsenhormonsekretionsfördernde Wirkung des TSH ist und dadurch mehr TSH erforderlich ist, um einen hinreichenden Anstieg der Schilddrüsenhormonspiegel zu erzielen, was dann mehr proliferative Wirkung zur Folge hat (230). Dementsprechend wird für die endemische Jodmangel-

Tabelle 9.11 Beziehungen zwischen den Serumspiegeln von T₄ und T₃ und dem TSH-Anstieg nach i. v. Injektion von 200 µg TRH bei Strumapatienten ($\bar{x} \pm s$) (aus K. Horn [99])

Strumapatienten N	Serum-T ₄ (µg/100 ml) (nmol/l)	fT ₄ -Index	Serum-T ₃ (ng/100 ml) (nmol/l)	Serum-TSH basal (mE/l)	Δ 30 min (mE/l)	T ₃ /T ₄ -Quotient (x10 ³)
Blande Struma						
Δ TSH normal 34	6.2 ± 1.6 (79.8 ± 20.6)	1.7 ± 0.5 ⁴	(2.24 ± 0.46) 146 ± 30	1.1 ± 0.8	8.3 ± 5.4	25.0 ± 8.3 ⁴
Δ TSH erhöht 10	5.4 ± 1.5 ³ (69.5 ± 19.3)	1.6 ± 0.4 ⁴	134 ± 33 ² (2.06 ± 0.51)	2.4 ± 1.4	28.7 ± 4.9	25.9 ± 8.5 ⁴
Rezidivstruma 12	5.5 ± 1.5 ³ (70.8 ± 19.3)	1.4 ± 0.4 ⁴	132 ± 33 ² (2.03 ± 0.51)	3.2 ± 1.8 ⁴	21.9 ± 13.7 ⁴	26.6 ± 13.2 ⁴
Alle Strumen 56	5.9 ± 1.6 ¹ (75.9 ± 20.6)	1.7 ± 0.4 ⁴	141 ± 32 ⁴ (2.17 ± 0.49)	1.7 ± 1.5	13.9 ± 11.1 ³	25.5 ± 9.4 ⁴
Normalpersonen 58	6.7 ± 1.3 (86.2 ± 16.7)	2.4 ± 0.6	116 ± 18 (1.78 ± 0.28)	1.7 ± 0.8	9.3 ± 5.1	18.1 ± 4.2

Signifikanzurteile gegen das Normalkollektiv: ¹p < 0.05; ²p < 0.01; ³p < 0.005; ⁴p < 0.0005.

Die Thyroxinwerte sind im Vergleich zu den Normalpersonen im Mittel vermindert. Für alle Gruppen kann das Phänomen der kompensatorischen T₃-Mehrssekretion erkannt werden. Diejenigen zehn Strumapatienten, die einen erhöhten TSH-Anstieg nach TRH-Injektion aufweisen, haben zugleich im Mittel niedrigere T₄- und T₃-Werte als Strumapatienten mit normalem TSH-Anstieg. Bei der Rezidivstruma sind der basale TSH-Wert und der T₃/T₄-Quotient am deutlichsten erhöht.

struma eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der wachstumsfördernden Wirkung des TSH diskutiert (247, 254). Auch für die Persistenz einer Struma könnte diese vermehrte Wirkung normaler endogener TSH-Spiegel eine Rolle spielen.

Diese beiden Hypothesen können hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Pathophysiologie der blanden Struma bis heute noch nicht ausreichend gegeneinander abgegrenzt werden; die genannten Mechanismen spielen jedoch sicher auch für die Entstehung der Rezidivstruma eine Rolle. Generell gilt für die *Rezidivstruma*, daß durch die Operation die wirksamen strumigenen Noxen nicht beseitigt werden, derart, daß weder der endemische Jodmangel noch eventuell wirksame strumigene Substanzen (s. Tab. 9.3) durch den Chirurgen beseitigt werden. Das verbleibende Restparenchym steht (s. Tab. 9.11) sogar unter einer eher höheren endogenen thyreotropen Stimulation.

Abgrenzung zur Hypothyreose

In vielen Strumaendemiegebieten, praktisch ausnahmslos durch alimentären Jodmangel ausgezeichnet (47), fiel schon lange die Häufigkeit des Kretinismus mit und ohne Struma auf (S. 473, 476). Die Strumaträger der gleichen Gebiete werden in der Mehrzahl als klinisch euthyreot eingestuft, bei schwerstem Jodmangel ist aber ein unter Umständen beträchtlicher Anteil dieser Patienten hypothyreot (47, 74).

Während nach der Definition der blanden Struma (S. 493) hypothyreote Strumen jeder Genese nicht in dieses Kapitel gehören, ist doch die pathophysiologische Betrachtung der Übergänge zwischen einfacher blander Struma und beginnendem, individuellem Schilddrüsenhormonmangel erforderlich. Akzeptiert man, daß der Hypophysenvorderlappen ein sehr emp-

findlicher Sensor für Schwankungen der freien Schilddrüsenhormonspiegel ist und damit der Anstieg der basalen TSH-Spiegel im Serum über den Schwellenwert von ca. 3 µE TSH/ml (mE/l) Serum einen Schilddrüsenhormonmangel zumindest im Bereich der Rezeptoren der thyreotropen Zellen zum Ausdruck bringt (14, 81, 180), so bedeutet ein erhöhter basaler TSH-Spiegel auch bei normalem freiem Schilddrüsenhormon im Serum, daß eine *präklinische Hypothyreose* vorliegt. Obwohl Patienten mit blander Struma bei leicht erhöhtem, basalem TSH oder erhöhtem TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation klinisch euthyreot wirken, verdeutlichen sie doch die Übergänge zur manifesten Hypothyreose, nämlich Übergänge von einer noch ausreichenden Schilddrüsenhormonversorgung, zum Beispiel durch kompensatorische T₃-Mehrssekretion (S. 503), zu dem ersten faßbaren Stadium des Schilddrüsenhormonmangels mit lediglich erhöhtem TSH. Dabei muß offen bleiben, ob die Schilddrüsenhormonrezeptoren, z. B. der Leber, des Herzens, des Muskels u. a. eventuell unempfindlicher gegenüber dem Schilddrüsenhormonmangel sind, und daher die klinische Manifestation des Schilddrüsenhormonmangels noch ausbleibt, während die thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens bereits regulatorisch anspringen.

Abgrenzung gegen latente Schilddrüsenüberfunktionszustände

Pathophysiologisch schwierig zu deuten ist die Befundkonstellation einer lang bestehenden Schilddrüsenvergrößerung mit klinischer „Euthyreose“, mit normalen peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln (T₄ und T₃ bei normalen Proteinbindungsverhältnissen), aber mit supprimierten TSH-Spiegeln, die durch

TRH nicht stimulierbar sind (16, 49, 71–73, 94). Die Häufigkeit dieser Befundkonstellation wird sehr unterschiedlich angegeben, sie soll in bis zu 20% der Fälle beobachtet werden. Auch wenn man immer noch bestehende Schwierigkeiten mit der radioimmunologischen TSH-Bestimmung bedenkt (82, 154), ist doch für einen Teil dieser Patienten zu vermuten, daß sie eine latente Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow haben und die Schilddrüsenvergrößerung durch die proliferative Wirkung der schilddrüsenstimulierenden Immunglobuline ohne klinische Schilddrüsenüberfunktion unterhalten wird. Bei anderen Patienten muß eine *intrathyreoidale disseminierte funktionelle Autonomie* angenommen werden (49, 71, 73, 163, 200, 225, 232, 236, 237, 242). Für beide Formen der „latenten Hyperthyreose“ gilt, daß bei passagerer plötzlicher Steigerung des Jodangebots es zu überschießender Schilddrüsenhormonsekretion kommen kann. Solche klinisch nicht unbedingt manifesten hyperthyreoten Schübe können dann eine persistierende Suppression der TSH-Sekretion hervorrufen. Diese Patienten zeigten in 41% auch einen negativen T₃-Suppressionstest, und zwar um so häufiger, je älter der Patient und je inhomogener das Szintigramm der Schilddrüse war (49). Dieses auch „Maladaptation des Schilddrüsengewebes an den endemischen Jodmangel“ genannte Phänomen (49) bzw. *diese Patientengruppe sollte nicht den einfachen blanden Strumen zugeordnet* werden, da

- definitionsgemäß eine Hyperthyreose auszuschließen ist,
- diese Patienten ein Hyperthyreoserisiko tragen (Jodexposition), und
- sie für eine Schilddrüsenhormonbehandlung nicht in Frage kommen.

Morphogenese

Das Thyreotropin stimuliert die Schilddrüse zu einer Mehrproduktion von Thyroxin und Trijodthyronin, die sie auf Dauer jedoch nur durch Hypertrophie leisten und durch bald einsetzende Hyperplasie unterhalten kann. In Abhängigkeit vom Lebensalter und von einer lokal innerhalb des Schilddrüsengewebes unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber TSH bleibt diese Hyperplasie mehr oder weniger lange diffus, bis sie über ein kleinknotiges Stadium und regressive Veränderungen in eine nodöse Struma übergeht (6, 230, 236). Die verschiedenartigen gewebeeigenen Reaktionen, die für die Entstehung einer diffusen oder knotigen Struma, eines Adenoms oder einer Zyste verantwortlich sind, sind hinsichtlich ihrer Pathophysiologie noch nicht voll zu durchschauen. Das Lebensalter spielt insofern eine Rolle, als jugendliche Drüsen nicht so bald zu knotiger Hyperplasie neigen wie ältere und als die gesunde Schilddrüse ohnehin einen Lebensrhythmus hinsichtlich ihrer Histologie und auch Größe aufweist (115, 122). Letzterer spielt sich im subklinischen Bereich ab, da das Organ erst sicht- oder tastbar wird, wenn es das 2- bis 3fache altersentsprechende Normalgewicht überschritten hat.

Immerhin gibt es aber erste Vorstellungen über die Pathogenese der unterschiedlichen Kropfbeschaffenheit. Vorangestellt sei eine *histologische Einteilung*:

Struma parenchymatosa. Der normale (Kolloid-) Thyreoglobulingehalt des Follikels ist durch Verbrauch vermindert, die normalerweise eher flache Follikelepithelzelle ist hypertrophiert, wird höher und das „Zylinderepithel“ zeigt apikal Zeichen der Sekretion bzw. Resorption. Bei andauernder Stimulation durch TSH nimmt die Zahl dieser kleinen histologisch „aktiven“ Follikel zu (*normo- bis mikrofollikuläre Hyperplasie*). Dieser histologische Befund – irreführenderweise gelegentlich auch noch Struma basedowificata genannt –, sagt *nichts* über die *Schilddrüsenfunktionslage* des Patienten aus. Er wird sowohl bei hyperthyreoter Struma (S.21), als auch bei hypothyreoter Struma (z.B. übermäßige Behandlung mit antithyreoidalen Medikamenten), als auch bei euthyreoter Struma (z.B. endemische Jodmangelstruma) beobachtet.

Struma colloides. Die ausgeweiteten Follikel sind nicht mehr kugelig, sondern unförmige Säcke, beladen mit mehr oder weniger gut jodiertem Thyreoglobulin. Der Thyreoglobulingehalt pro mg DNA und der Kolloidgehalt korrelieren gut (200). Das Follikelepithel ist abgeflacht. Eine solche Kolloidstruma kann entstehen, wenn nach längerer Stimulation durch TSH, z.B. bei Jodmangel, mit Ausbildung einer mikrofollikulären Hyperplasie plötzlich wieder Jod zugeführt wird (77, 228–230). Dann kann die Schilddrüse die einmal gebildeten Follikel nur noch mit Thyreoglobulin (Kolloid) füllen; sie geht aber nicht wieder auf ihre Ausgangsgröße zurück, es sei denn, man supprimiert die TSH-Sekretion durch zusätzliche Schilddrüsenhormongabe.

Diese schematische histologische Einteilung muß um die *makroskopische Klassifikation* ergänzt werden:

Struma diffusa. Gleichmäßige Hyperplasie (parenchymatös und/oder kolloidal).

Struma diffusa mit knotiger Hyperplasie. Ungleichmäßige Adenomknötchen in einer hyperplastischen Schilddrüse, klinisch meist noch als Struma diffusa imponierend.

Struma nodosa. Umschriebene, klinisch bereits durch die Haut tastbare oder szintigraphisch erkennbare, pathologisch und anatomisch durch Bildung einer bindegewebigen Kapsel mit Kompression der umgebenden Follikel, ausgezeichnete Adenome. Degenerative Umwandlungen z.B. in *Zysten* sind möglich.

Es gibt mehrere typische Beispiele (Nebennierenrinde, Epithelkörperchen) dafür, daß die chronische Stimulation einer endokrinen Drüse durch adäquate funktionelle Reize zu dem pathologisch-anatomischen Phänomen der stufenweisen Entwicklung einer diffusen Anpassungshyperplasie, dann einer diffus-adenomatösen Anpassungshyperplasie und ggf. schließlich auch von *Adenomen* (16, 49, 142, 163, 182, 228, 237) führt. Letztere können funktionell autonom sein und mit oder ohne klinisch faßbare Überfunktion einhergehen. Sie kommen aber ebenso degenerativ verändert zur Beobachtung (inaktive Adenome, Blutungen, die zu Zysten führen, mögliche maligne Entartung?). Bei

der Schilddrüse, wie bei den anderen endokrinen Drüsen, ist offenbar der längerfristige Wechsel von Stimulations- und Ruhephasen für die Entwicklung dieser Heterogenität innerhalb der Drüsen Bedingung. Der Wechsel von Phasen vermehrter TSH-Wirkung mit Hyperplasie und intermittierender Ruhigstellung, z. B. durch erhöhte Jodzufuhr mit resultierender Kolloideinlagerung, ferner die abwechselnd unterschiedlich intensive Wirkung mehrerer sich potenzierender Kropfnöxen und schließlich die vergleichsweise eher langsame Anpassung der Gefäßversorgung dürften gemeinsam im Falle der Schilddrüse die Form des Endprodukts, der blanden Knotenstruma, bestimmen.

Autoradiographische Untersuchungen (50, 163, 197, 200, 236, 237) an operativ oder biopsisch gewonnenem menschlichem Schilddrüsenmaterial nach präoperativer Radiojodgebe haben hier detailliertere Kenntnisse erbracht:

- Eine funktionelle Heterogenität ist bereits in der normalen menschlichen Schilddrüse nachweisbar (200).
- Die klinisch diffuse Struma zeigt ein Nebeneinander aktiver (hyperplastischer) und inaktiver (kolloidaler) Bezirke.
- Mit längerer Dauer der Stimulation werden in der klinisch diffusen Struma zuerst autonome Follikel und dann autonome Mikroadenome nachweisbar. Die Ursache dieser *Autonomie* (S. 506), d. h. der TSH-unabhängigen Schilddrüsenhormonproduktion, ist nicht geklärt. Auf die Beziehungen zum autonomen Adenom (S. 298) und zur hyperthyreoten Knotenstruma (S. 298) sei hier verwiesen.
- *Kalte* Knoten können sicher durch Degeneration aktiver oder sogar autonomer Adenome entstehen. Möglicherweise gibt es aber auch a priori inaktive Adenomknoten. Hierfür spricht die Beobachtung von MILLER (163), daß kalte Knoten nur von wenigen aktiven Follikeln, aktive Knoten dagegen von vielen hyperplastischen Follikeln umgeben sind.
- Die autoradiographischen Befunde lassen keine ganz scharfe Abgrenzung der szintigraphisch kalten oder warmen Knoten zu: „In der normalen Schilddrüse ist ein Follikel in den ersten Stunden oder Tagen nach Tracer-Applikation um so dichter mit Radiojod gefüllt, je kleiner er ist. In einem warmen Knoten ist diese Regel nicht mehr gültig. Einzelne Follikel oder Gruppen von Follikeln enthalten fast kein Radiojod, während andere sehr intensiv am Stoffwechsel teilnehmen. Sogar entsprechende Follikel gleicher Größe können unterschiedliche Mengen von Jodid aufnehmen“ (200).

Auch die kalten Knoten zeigten autoradiographisch eine Heterogenität der Follikelfunktion und wiesen vereinzelt alle unterschiedlich speichernde, kleine Follikel auf.

Weitere Erkenntnisse über die *Heterogenität* der Funktion innerhalb der blanden Struma lieferten biochemische In-vitro-Studien mit operativ gewonnenem menschlichem Schilddrüsenmaterial, morphologische Untersuchungen sowie Bestimmungen des Jodierungsgrades des Thyreoglobulins.

- *Kalte* Knoten zeigen auch in vitro einen Defekt des Jodidtransports (57). Da TSH in vitro die c-AMP-Bildung des kalten Knotens stimuliert und da c-AMP in vivo den Radiojoduptake normalen Schilddrüsenorganses möglicherweise nicht stimuliert, wird im Fehlen dieses c-AMP-unabhängigen TSH-Effekts auf die Radiojodspeicherung ein wichtiger Defekt des kalten Knotens gesehen (44). Es könnte ferner aber auch eine inappropriete Stimulierbarkeit der Adenylcyclase des kalten Knotens z. B. durch andere Proteohormone, z. B. Glucagon, im Sinne der „Rezeptordegeneration“ bestehen (10).
- Alle nichttoxischen Knoten (szintigraphisch kalt oder warm) zeigten in vitro einen Defekt der katabolen Phase der Schilddrüsenhormonsekretion, d. h. der Thyreoglobulinpinozytose und -hydrolyse (109, 110). Kalte Knoten weisen eine Störung in der Biosynthese des Kohlehydratanteils des Thyreoglobulins auf (166). Die Dejodinaseaktivität ist in multinösen Strumen sehr ungleichmäßig verteilt (36).
- Bei Jodmangel zeigten Ratten zwei Typen von jodiertem Thyreoglobulin, von denen der eine langsam abgebaut wird (126, 230). Bei allerdings erheblicher Streubreite ist in der Mehrzahl der Strumaknoten der *Jodierungsgrad des Thyreoglobulins* (191, 200) mit etwa 0,1% niedriger als in normalem Schilddrüsenorganses (0,2%).
- Innerhalb blander Strumen können höhergradig jodiertes Thyreoglobulin in mikrofollikulären Anteilen und jodärmeres Thyreoglobulin in makrofollikulären Anteilen gleichzeitig vorkommen (47, 51, 230).
- Konzentrationsunterschiede für verschiedene Parameter zwischen Zystenflüssigkeit und Serum wurden beschrieben (66).

Zusammenfassend muß man feststellen, daß die Einzelheiten der Entwicklung der blanden Struma nodosa mit ihren vielen morphologischen und funktionellen Spielarten und mit den Übergängen zum Beispiel zum autonomen Adenom noch nicht geklärt sind. Die Gruppe um H. STUDER folgerte: „In der normalen Schilddrüse sind die vier Prozesse: Jodidtransport, Thyreoglobulinsynthese, Thyreoglobulinpinozytose und -verdauung und schließlich Zellwachstum und -teilung genau aufeinander abgestimmt und ineinander integriert. Die einzige funktionelle Abnormität, die man in knotig veränderten Kröpfen findet, ist der *Zerfall* dieser Integration. Je nachdem, in welchem Verhältnis zueinander die einzelnen Partialfunktionen stimuliert oder gebremst sind, entstehen aktive thyreoglobulinreiche oder aktive thyreoglobulinarme, kalte thyreoglobulinarme oder kalte thyreoglobulinreiche Knoten in jeder denkbaren Kombination“; und „mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden der Thyreoidologie dürfte es kaum möglich sein, die noch zahlreichen Probleme in der Pathogenese der euthyreoten Knotenstruma zu lösen. Es bedarf neuer Wege, vielleicht auf dem Gebiet der Onkologie, um diesem Ziel näher zu kommen.“ (zitiert aus RIEK u. Mitarb. [200]).

Klinik der blanden Struma

Beschwerden und Symptome

Die Schilddrüsenvergrößerung verursacht häufig keine oder nur geringe subjektive Beschwerden. Viele Patienten werden erst durch Dritte auf ihre Struma aufmerksam gemacht, einige bemerken diese selbst nur durch ein „Engerwerden der Kragen“. Das häufigste subjektive Symptom ist ein wechselhaftes *Druckgefühl* am Hals, das bei physischen und psychischen Belastungen, gelegentlich auch im Liegen als besonders unangenehm empfunden werden kann. Eine häufige Beschwerde ist darüber hinaus das sogenannte *Globusgefühl*, d.h. die Patienten haben besonders auch beim Schlucken das Gefühl eines Fremdkörpers im Hals. Die vielfältige HNO-ärztliche Differentialdiagnose des Leitsymptoms Globusgefühl sollte nicht vergessen werden (116).

Schmerzen in der Schilddrüsenregion gehören nicht zum klinischen Bild der unkomplizierten blanden Struma, sondern geben Anlaß zum Ausschluß z.B. einer frischen intrathyreoidalen *Blutung*, einer akuten oder subakuten Thyreoiditis oder einer Struma maligna.

Vegetative Beschwerden und Befunde, wie gesteigerte Erregbarkeit, Schlafstörungen, verminderte Leistungsfähigkeit, uncharakteristische Herzbeschwerden, Tremor der Hände, labiles Temperaturempfinden (Wechsel von Kälteempfindlichkeit und Schweißneigung) mit kühlen Akren und orthostatische Kreislaufregulationsstörungen sind weitverbreitete unspezifische Zeichen. Diese werden von den Patienten häufig angegeben und vom Arzt im Hinblick auf die Ausschlußdiagnose Hyperthyreose (139) auch besonders beachtet. Diese Zeichen dürfen aber dem Krankheitsbild der definitionsgemäß euthyreoten blanden Struma ursächlich nicht zugeordnet werden, obwohl man immer wieder erleben kann, daß z.B. unter einer Schilddrüsenhormonbehandlung sich einige oder alle Beschwerden rasch und wesentlich bessern. Alle diese vegetativen Zeichen sind ja bekanntlich durch Placeboeffekte und Suggestion erheblich zu beeinflussen. Spezifische Symptome des Schilddrüsenhormonmangels lassen sich bei blander Struma anamnestisch kaum oder nicht überzeugend erfragen.

Schwerwiegendere Symptome wie *Atemnot* mit und ohne *Stridor*, *Heiserkeit*, *Dysphagie*, eine *obere Einflußstauung* mit venösem präthorakalem Umgehungskreislauf oder seltener mit Ödem im Kopf und Armbereich und sehr selten ein einseitiges Horner-Syndrom entstehen als Komplikationen im allgemeinen erst dann, wenn die Schilddrüse auf Grund ihrer Größe und Lage die Nachbarorgane, wie Trachea, die Nn. laryngeus recurrentes, den Ösophagus, die großen Venen des Halses und eventuell die sympathischen Halsganglien mechanisch beeinträchtigt. Im Ausnahmefall kann eine massive Blutung im Schilddrüsenbereich zu akuter Atemnot und zu einem akuten Mediastinalsyndrom (19) führen (Nottracheotomie?).

Der historische Begriff *Kropfherz* hat heute keine Berechtigung mehr; er hat sich in zu viele Formen der Herzkrankheit auflösen lassen. Am ehesten ist noch ein chronisches Cor pulmonale bei erhöhtem Atemwegswiderstand im Zusammenhang mit einer blanden Struma als spezifisch anzusehen.

Klinische Untersuchung

Die Untersuchung eines Strumapatienten muß zum Ziel haben, alle anderen Ursachen für eine Schilddrüsenvergrößerung auszuschließen, um zur Diagnose der blanden Struma zu kommen. Die blande Struma ist per definitionem eine Ausschlußdiagnose (S.493).

Auszuschließen sind

- die Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow (S.189),
- das autonome Adenom und andere Hyperthyreoseformen ohne endokrine Ophthalmopathie (S.296),
- die Hypothyreose (S.289),
- die Thyreoiditis (S.594) und
- die Struma maligna (S.538).

Zunächst muß bei jedem Strumapatienten der genaue *Lokalbefund* festgehalten werden, und zwar wesentlich präziser, als das durch die für epidemiologische Untersuchungen gedachte Stadieneinteilung der Strumagröße (s. Tab.9.1) möglich ist. Die Beurteilung der Schilddrüse selbst erfolgt zunächst durch *Inspektion*, *Palpation* und *Auskultation* des Organs.

Schon durch die Inspektion ist bei größeren Strumen die Zuordnung zu den Stadien II und III und u.U. die Beschreibung als Struma nodosa (s. Abb.9.8, 9.12 und 9.16) möglich. Die feinere Beurteilung erfolgt durch die *Palpation*, indem man die Finger von hinten um den Hals des sitzenden Patienten legt (Abb.9.6). Zuerst wird der Isthmus, ausgehend vom Ringknorpel der Trachea, lokalisiert, dann werden mit den Zeigefingern die beiden oberen Pole und mit den anderen Fingern die medialen Anteile der Seitenlappen sowie die beiden unteren Pole abgetastet. Dabei lassen sich palpatorisch zunächst die *Größe* und die Konsistenz der ganzen Schilddrüse und jedes einzelnen Knotens festlegen. Tastet man auch nur einen Knoten, so handelt es sich um eine Struma nodosa (uninodosa), sonst liegt eine Struma diffusa vor. Die *Konsistenz* kann von normal-weich bis derb oder sogar hart reichen; bei prall-elastischen Knoten kann man eine Schilddrüsenzyste vermuten. Ferner kann man bei der Palpation schmerzhaftige Schilddrüsenareale abgrenzen. Läßt man den Patienten schlucken, so werden die unteren Schilddrüsenpole bei allen orthotop episternal gelegenen Schilddrüsen besser abgrenzbar, das Jugulum wird frei. Kann man die unteren Pole nicht erreichen, so muß man mit einer retrosternalen Ausdehnung rechnen. Bei dieser Untersuchung wird gleichzeitig nach schlecht verschiebblichen Schilddrüsenbezirken und nach vergrößerten *Lymphknoten* von den Halsdreiecken bis zum Kinn und bis zu den retroaurikulären Stationen gesucht. Selten gelingt es bereits durch lokale Hyperzirkulationszeichen, wie palpatorisches und auskultatorisches Schwirren der Schilddrüse, An-

Abb. 9.6 Technik der Schilddrüsenpalpation. Der Arzt legt von hinten die Finger um den Hals des sitzenden Patienten. Ausgehend vom Ringknorpel der Trachea wird der Isthmus lokalisiert, mit den Zeigefingern werden die oberen Pole, mit den übrigen Fingern die medialen Anteile und die unteren Pole der Seitenlappen palpatorisch beurteilt.



haltspunkte für eine vermehrte Durchblutung der Schilddrüse wie bei Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow zu gewinnen, was bei den blanden Strumen wohl nur bei schnell entstandenen Kröpfen vor allem bei Jugendlichen oder bei nichtindizierter antithyreoidaler Therapie gesehen wird. Auch ein Stridor ist auskultatorisch u. U. sicherer zu beurteilen.

Ein besonders hochsitzender Isthmus (78) und ein vermehrt geschwungener Hals (Schwanenhals) können zu einer Überschätzung der Schilddrüsengröße führen. Vergleichende Untersuchungen zeigten, daß die Strumagröße bei Männern unterschätzt und bei Frauen überschätzt wird im Vergleich zur szintigraphischen *Größenbestimmung* (149). Die Unsitte, die Schilddrüsenlappen oder Strumaknoten durch Vergleich mit ihrerseits in der Größe stark schwankenden Vegetabilien (Pflaumen, Mandarinen, Tomaten usw.) zu beschreiben, sollte zu Gunsten der Angabe der Ausdehnung in Zentimetern verlassen werden; man kann auch das Volumen unter Benutzung des Orchidometers nach Prader schätzen.

Erhebliche Unterschiede in der Auffassung findet man bei verschiedenen Untersuchern auch bezüglich der Frage, ab wann eine Struma als nodös zu bezeichnen ist. Das Operationspräparat zeigt häufig Knoten in Strumen, die palpatorisch noch diffus waren! Unseres Erachtens sollte jedes palpatorisch hinsichtlich der Konsistenz vom übrigen Schilddrüsengewebe ab-

grenzbare, zusammenhängende Areal als *Knoten* bezeichnet werden. Die Bezeichnung *Struma nodosa* sollte jedoch primär einen palpatorischen Befund wiedergeben; es geht zu weit, jede Inhomogenität im Szintigramm als Knoten anzusprechen.

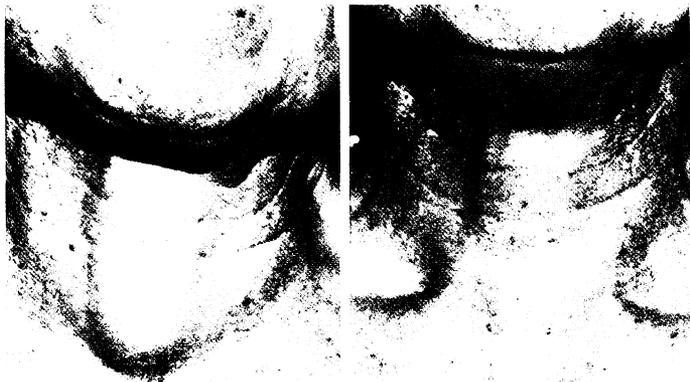
Als Tauchstruma (Abb. 9.7) wird ein Kropf bezeichnet, den der Patient willkürlich oder unwillkürlich, vollständig oder fast vollständig zwischen episternaler und retrosternaler Lage pendeln lassen kann. — Viele Patienten berichten über rasche Größenschwankungen ihrer blanden Struma. Ohne daß man den Mechanismus (Durchblutung??, Katecholamine??) dieser Größenänderungen kennt, muß man feststellen, daß kurzfristige, wiederholte *Halsumfangsschwankungen* von mehreren Zentimetern objektiviert wurden.

In-vitro-Parameter

Da die Diagnose einer blanden Struma eine Ausschlussdiagnose ist, müssen funktionelle Störungen, besonders die präklinischen Über- und Unterfunktionszustände, ausgeschlossen werden. Dafür ist die In-vitro-Diagnostik unentbehrlich.

In jedem Fall sollten die Bestimmung der *Gesamthyroxinspiegel* und ein *T₃-In-vitro-Test* (102), bzw. neuerlich die radioimmunologische Bestimmung des *thyroxinbindenden Globulins* (104, 179), am Anfang der Funktionsdiagnostik stehen. Mit dieser Methoden-

Abb. 9.7 Tauchstruma. Blande Struma nodosa mit kaltem Knoten. Nach Pressen liegt der Kropf episternal, nach Schlucken retrosternal.



kombination lassen sich die schilddrüsenfunktionsunabhängigen Veränderungen des TBG zum Beispiel durch vermehrten Oestrogeneinfluß (S.113) und die dadurch veränderten Gesamt-T₄-Spiegel von primären, thyreogenen Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel abgrenzen. Ohne Kenntnis der Werte des *Index* der freien Schilddrüsenhormone ($fT_4 = T_4 \times T_3U$) oder des T₄/TBG-Quotienten sind die anderen Schilddrüsenfunktionsparameter nur unsicher zu interpretieren. Allerdings schließt der bei blander Struma (90, 213) meist normale und nie erhöhte fT₄-Index (oder T₄/TBG-Quotient) allein zum Beispiel eine T₃-Hyperthyreose noch nicht aus (S.310).

Die Bestimmung des *Gesamttrijodthyroninspiegels* bei der blanden Struma ist auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone im Serum diagnostisch schwieriger zu interpretieren, da die Verschiebung des quantitativen Verhältnisses von T₃ und T₄ zu Gunsten von T₃ (erhöhter T₃/T₄-Quotient, s. S.503) bei der blanden Struma häufig zu beobachten ist. In diesen Fällen zeigt die normale Stimulierbarkeit der TSH-Werte beim TRH-Stimulationstest das Vorliegen der kompensatorischen T₃-Mehrsekretion (s. Tab.9.11) bzw. die euthyreote Hypertrijodthyroninämie (99). Mit Hilfe der radioimmunologischen T₃-Bestimmung allein wird eine T₃-Hyperthyreose bei normalem fT₄-Index (oder T₄/TBG-Quotienten) also nicht bewiesen. Im Einzelfall muß daher mit Hilfe des TRH-Stimulationstests (S.505) eine klinisch-latente T₃-Hyperthyreose von einer kompensatorischen T₃-Mehrsekretion unterschieden werden.

Vor allem deckt der *TRH-Stimulationstest* aber bei einer erhöhten TSH-Freisetzung (auch bei erhöhtem T₃/T₄-Quotienten) die Fälle von präklinischem Schilddrüsenhormonmangel (S.505) auf und erlaubt die Abgrenzung der Fälle von vermeintlich blander Struma, bei denen die TSH-Sekretion schon supprimiert ist (S.506) und die daher z. B. für eine Schilddrüsenhormonbehandlung nicht in Frage kommen (49).

Praktisch ist wichtig:

- Bei kleineren diffusen Strumen und dem klinischen Eindruck einer Euthyreose kommt man zur Funktionsbeurteilung im allgemeinen mit der T₄-Bestimmung und mit dem fT₄-Index bzw. dem T₄/TBG-Quotienten aus, um die Behandlung der Schilddrüsenvergrößerung mit Schilddrüsenhormonen (S.520) und die Dosierungskontrolle einzuleiten.
- Bei größeren (Stadium II und III) und bei rasch wachsenden Strumen sowie bei allen Rezidivstrumen empfiehlt sich jedoch schon bei der Erstuntersuchung, mit Hilfe des TRH-Stimulationstests zugleich das Ausschlußkriterium für eine klinisch noch latente Hyperthyreose oder eventuell die Bestätigung für eine vermehrte endogene TSH-Stimulation der Schilddrüse zu gewinnen.
- Nur bei TRH-refraktär supprimierten TSH-Spiegeln führt dann die radioimmunologische T₃-Bestimmung diagnostisch weiter im Sinne der Abgrenzung von T₃-Hyperthyreosen von „latenten Schild-

drüsenüberfunktionszuständen“ mit aktuell normalen T₄- und T₃-Werten.

Wenig hilfreich bzw. obsolet sind die unspezifischen Schilddrüsenfunktionskriterien wie Cholesterin- und Grundumsatz-Bestimmung. Auch die Bestimmung des proteingebundenen ¹²⁷I (PB¹²⁷I) hat heute kaum eine Berechtigung mehr; sie könnte lediglich in Einzelfällen bei einer Dissoziation zwischen der spezifischen T₄- bzw. T₃-Bestimmung und dem PB¹²⁷I-Wert auf eine unbekannte Inkorporation organisch gebundenen Jods (z. B. Kontrastmittel, Medikamente) oder auf pathologische, zirkulierende Jodproteine hinweisen.

Ebenfalls sehr selten findet man auch bei blanden Strumen klinisch nicht plausibel hohe bzw. nicht meßbar niedrige T₄- bzw. T₃-Werte bei der radioimmunologischen Bestimmung, und zwar bei extraktiven bzw. bei direkten Methoden. Wenn zugleich normale TBG- und normale TSH-Werte vorliegen, kann sich die Erklärung bei der genaueren Untersuchung (hohe unspezifische Tracer-Bindung) in zirkulierenden Antikörpern gegen Schilddrüsenhormone im Serum der Patienten finden (93).

Da bei blander Struma Schilddrüsenautoantikörper nicht vermehrt gefunden werden (S.504), ist bei entsprechendem Verdacht die Bestimmung dieser Antikörper neben anderen Methoden zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Immunthyreoiditis geeignet (S.613).

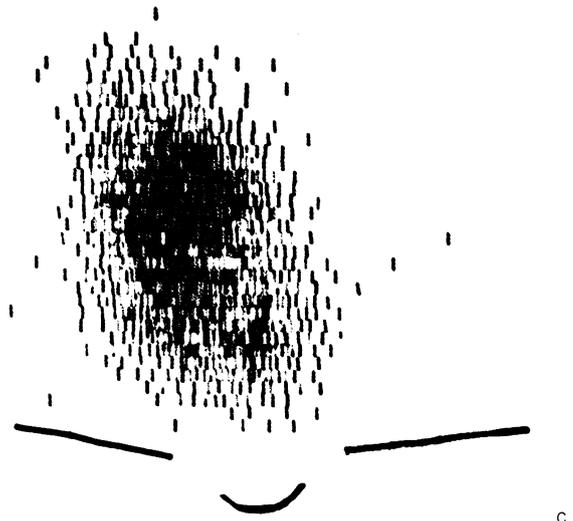
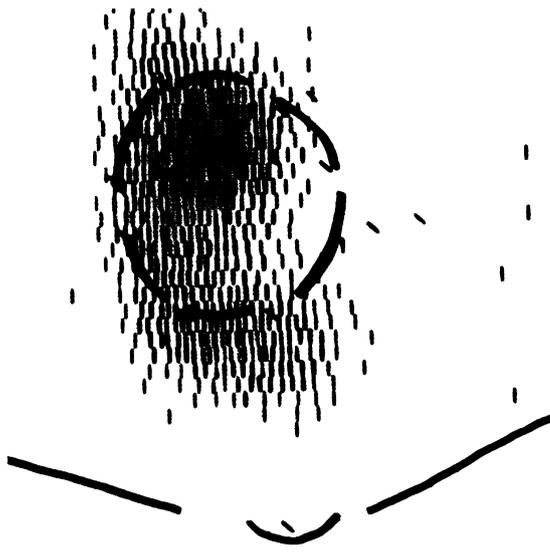
Nuklearmedizinische In-vivo-Diagnostik*, Biopsien

Zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik ist das ¹³¹I-Zweiphasenstudium heute nicht mehr zu empfehlen. Die indirekten Hinweise auf eine gesteigerte Schilddrüsenfunktion, wie erhöhte ¹³¹I-Speicherung (Rafung und Maximum) und beschleunigter ¹³¹I-Umsatz erlauben keine sichere Differenzierung zwischen Hyperthyreose und blander Struma (S.502). Diese differentialdiagnostischen Fragen sind exakter, weniger zeitaufwendig für den Patienten und ohne Strahlenexposition des Patienten durch die In-vitro-Methoden zu klären. Die Domäne der nuklearmedizinischen In-vivo-Schilddrüsendiagnostik ist und bleibt dagegen die *Szintigraphie*, die heute bei der blanden Struma zuerst mit dem kurzlebigen ^{99m}Tc-*Technetium-pertechnetat* (129, 174) durchgeführt werden sollte. Zu folgenden diagnostischen Fragen gibt das Schilddrüsen-szintigramm, in welches prinzipiell der gleichzeitige *Tastbefund* eingezeichnet werden muß, bei der Schilddrüsenvergrößerung Antwort:

- Ist das Muster der Impulsanreicherung *homogen* bzw. sind intrathyreoidal kalte und/oder heiße Areale, besonders in palpatorischen Knotenstrumen erkennbar?

* Für die Überlassung der nuklearmedizinischen In-vivo-Befunde danken wir den Mitarbeitern, vor allen Herrn Prof. Dr. H. G. Heinze, der Klinik und Poliklinik für Radiologie (Dir. Prof. Dr. J. Lissner) der Universität München.

Abb. 9.8 a–c Linksseitige Lappenaplasie bei kugeliger Schilddrüse mit kaltem Bezirk. **a** Sichtbarer Schilddrüsenknoten etwa in der Mittellinie gelegen. **b** Natives ^{131}J -Szintigramm mit Speicherungsdefekt am linken Rand des eingezeichneten Knotens. Differentialdiagnostisch war an ein dekompenziertes autonomes Adenom zu denken. **c** Im ^{131}J -Szintigramm nach i. m. Injektion von 2×5 IE bTSH kommt kein paranoduläres Gewebe zur Darstellung. – Der funktionelle Ausschluß eines dekompenzierten autonomen Adenoms erfolgte überdies bei normalem Thyroxinspiegel ($6,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ [$83,7 \text{ nmol/l}$]) durch den normalen TSH-Anstieg im TRH-Stimulationstest von $1,4$ auf $13,1 \mu\text{E/ml}$ (mE/l) nach 30 min. Somit handelt es sich um eine linksseitige Lappenaplasie.



- Ist ein *dystop* gelegener Knoten – vor allem auch bei Rezidivstrumen – mit Hilfe der Radionuclidanreicherung als Schilddrüsen-gewebe zu identifizieren?
- Reicht eine palpatorisch nach unten nicht abgrenzbare Schilddrüse in den *Thorakalraum*?

Zur Darstellung von Zungengrundstrumen (S. 10, 147, 447, 473) und bei Verdacht auf sonstige dystope Strumen ist Technetium nicht geeignet, weil es auch in den benachbarten Speicheldrüsen angereichert wird. Daher ist hier die *spezifischere* ^{131}J -Szintigraphie vorzuziehen. Plant man von vornherein eine Radiojodbehandlung der blanden Struma (S. 519), so sollte der für die Berechnung der Strahlendosis erforderliche Radiojodspeicherungstest primär durchgeführt werden.

Ferner ist bei der Differentialdiagnose zwischen einer blanden Struma nodosa mit warmem Knoten und einem kompensierten autonomen Adenom das Radiojod-Zweiphasenstudium vor und unter T_3 -Suppression dem Technetiumszintigramm mit und ohne Suppression vorzuziehen (89), da Technetium zwar gegen ein Konzentrationsgefälle in der Schilddrüse angereicht, nicht jedoch in das Tyrosin eingebaut wird, so daß die Einhaltung standardisierter Vergleichsbedingungen für die Szintigraphie schwer zu gewährleisten ist. Die Entwicklung der Gammakamera bringt hier möglicherweise weitere Ausweitungen des Einsatzes von Technetium; weitere Fortschritte könnten auch erwartet werden, wenn kurzlebige radioaktive Isotope des Jod verbreiteter zur Verfügung stünden.

Praktisch ist wichtig:

- Nur bei jugendlichen Patienten mit kleinen, palpatorisch sicher diffusen Strumen kann auf die szintigraphische Darstellung oft verzichtet werden. Bei allen größeren Strumen auch ohne palpable Knotenbildung und bei allen nodösen Veränderungen, sowie bei allen Rezidivstrumen ist die Schilddrüsenszintigraphie mit der Frage nach heißen bzw. kalten Arealen zu fordern.
- Bei warmen Arealen bzw. isoliert speichernden Schilddrüsenbezirken ist die Untersuchung zu erweitern. Es geht um die Differentialdiagnose zwischen inhomogen speichernden blanden Strumen einschließlich einseitiger Lappenaplasien (86) und kugelig median gelegener Strumen (Abb. 9.8a–c), besonders aber auch blanden Rezidivstrumen einerseits und autonomen Adenomen (S. 298) andererseits: Bei Verdacht auf kompensiertes autonomes Adenom ist das ^{131}J -Zweiphasenstudium mit T₃-Suppressionstest notwendig (89). Bei isolierten heißen Knoten, d. h. bei Verdacht auf dekompenziertes

autonomes Adenom, kann der Nachweis paranodulären Schilddrüsengewebes durch die empfindlichkeitsmodulierte Szintigraphie (262) erfolgen und kann die Autonomie der Schilddrüsenhormonproduktion durch die TRH-refraktäre Suppression der TSH-Spiegel an einem einzigen Untersuchungstag gezeigt werden.

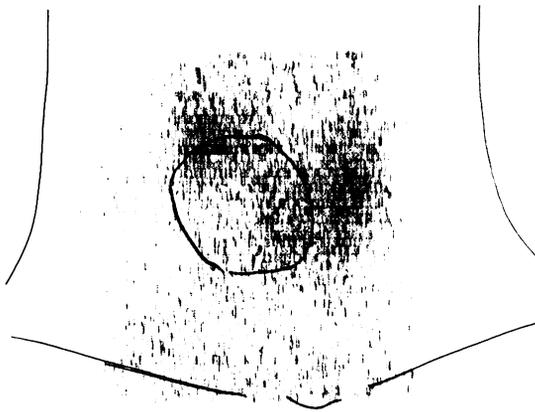
- Die Szintigraphie ist ggf. nachzuholen, wenn bei einer vermeintlich einfachen blanden diffusen Struma Hinweise auf eine Hyperthyreose, und sei es auch nur eine isolierte Suppression der TSH-Spiegel beim TRH-Test, erhalten werden.
- Bei szintigraphisch kalten Knoten (Arealen) in der Struma, darüber hinaus aber auch bei jedem klinisch suspekten, d. h. derben, rasch wachsenden Knoten, auch wenn dieser szintigraphisch nicht kalt ist, besonders auch bei Rezidivstrumen, sollte die *Schilddrüsenpunktion* (Feinnadel- oder evtl. Stanzbiopsie) zum Nachweis einer Schilddrüsenzyste, vor allem aber mit der Frage nach einer *Struma maligna* gezielt eingesetzt werden (S. 137). Der zytologische



a



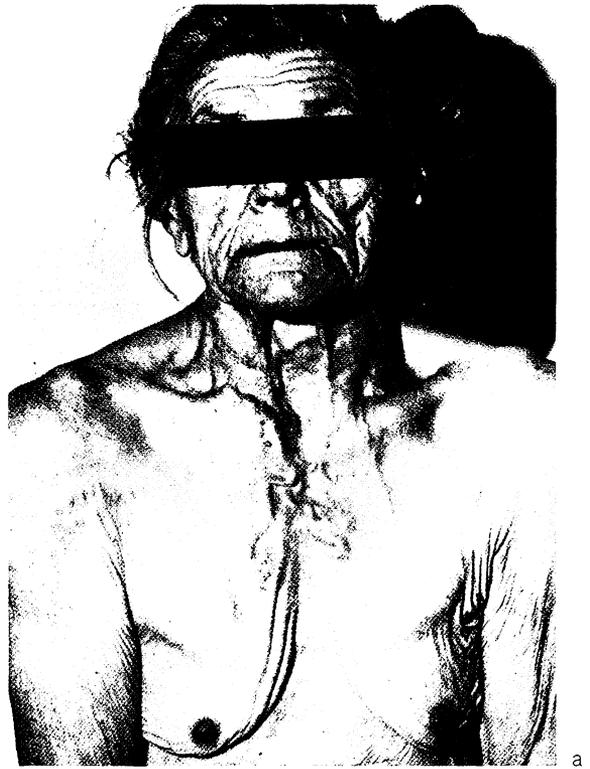
b



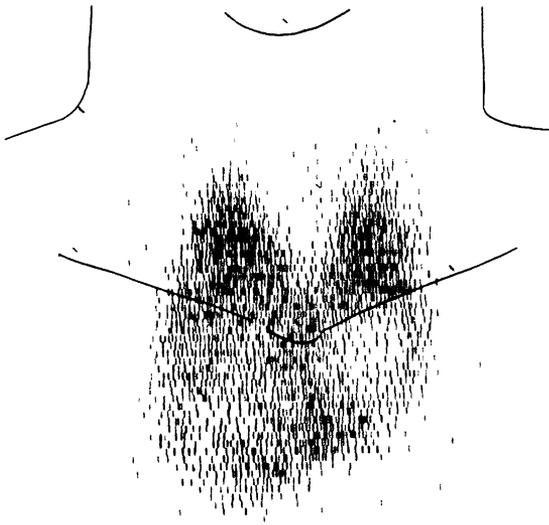
c

Abb. 9.9a–c Akut aufgetretene Blutung in das Schilddrüsenparenchym bei vorbestehender blander diffuser Struma nach körperlicher Anstrengung anlässlich eines Umzugs (a, b). c Im $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigramm erkennt man einen kalten Knoten, der im schmerzhaften Bereich liegt. Bei der Feinnadelbiopsie wurden 6 ml hämorrhagischer Flüssigkeit in 3 Portionen aspiriert. Zytologisch fanden sich degenerativ veränderte Schilddrüsenepithelien, Makrophagen und Lymphozyten.

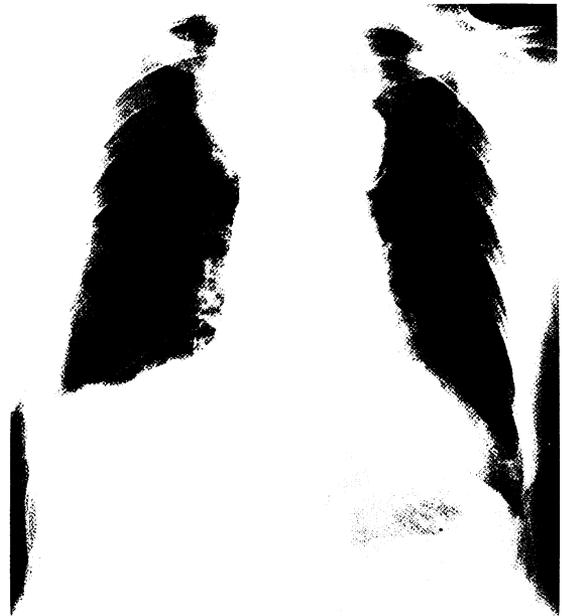
Abb. 9.10 a–c Ausgeprägter präthorakaler Umgehungskreislauf bei blander epi- und retrosternaler Struma. **a** Episternal, besonders links sichtbare Struma, ausgeprägte Halsvenenstauung, präthorakaler Umgehungskreislauf. **b** Im ^{99m}Tc -Szintigramm erkennt man episternal ein homogenes Speicherungsmuster, während in den retrosternalen Schilddrüsenanteilen beiderseits kalte Areale sichtbar werden. **c** Im Röntgenbild des Thorax im p. a. Strahlengang retrosternale Weichteilvermehrung im Bereich des szintigraphisch gesicherten Schilddrüsenorgewebes.



a



b



c

Befund ist unter Umständen richtungsgebend für die Indikation zur konservativen bzw. operativen Behandlung. Die trotz aufmerksamer Beachtung aller klinischen, szintigraphischen und bioptischen Hinweise häufig verbleibende *Unsicherheit* im differentialdiagnostischen Ausschluß einer Struma maligna, die im übrigen im Münchener Krankengut von 217 operierten Fällen nur bei 54,3% präopera-

tiv diagnostiziert wurde (218), ist heute die zahlenmäßig überwiegende Indikation zur operativen Behandlung der retrospektiv blanden Struma (S. 519). – In der Differentialdiagnose gutartiger Schilddrüsenvergrößerungen kann die Feinnadelbiopsie neben *Schilddrüsenzysten* auch *Schilddrüsenblutungen* (plötzlich einsetzender Schmerz, Abb. 9.9a–c) diagnostizieren lassen und hilfreich für die Dia-

gnose der akuten, subakuten und chronischen *Thyreoiditis* sein (S. 137).

- Bei Rezidivstrumen, aber auch bei einer erstmals diagnostizierten Struma, findet man gelegentlich palpables, sequestriertes Gewebe außerhalb der schmetterlingsförmigen Schilddrüsenfigur, z. B. in der Mittellinie oberhalb des Isthmus den vergrößerten Lobus pyramidalis, oder z. B. oberhalb und auch lateral und vollständig getrennt von den Schilddrüsenlappen (217), ohne daß ein begründeter Verdacht auf eine Struma maligna vorliegt. Die szintigraphische Untersuchung kann derartige *dystope* Organanteile durch die Impulsanreicherung als aktives Schilddrüsengewebe erkennbar werden lassen. Von Schilddrüsenhypostomie also wird gesprochen, wenn Schilddrüsenorgane ohne Zusammenhang mit der Halsschilddrüse nachweisbar ist; hierfür ist u. U. die *Ganzkörperoszintigraphie* mit Radiojod erforderlich. Dystopes Schilddrüsenorgane findet man außer im Verlauf des Ductus thyreoglossus z. B. im Mediastinum, in der Lunge, selten auch im Ovar (Teratom).
- Die Indikation zur Schilddrüsenoszintigraphie ist weiterhin gegeben, wenn eine Struma palpatorisch gegen die obere Thoraxapertur nicht abgrenzbar ist. Das gleiche gilt bei Patienten mit einem präthorakalen Umgehungskreislauf ohne orthotop palpables Strumagewebe. In beiden Fällen können *endothorakale* Strumen oder Strumaanteile vermutet und in Lage und Ausdehnung durch die Szintigraphie (Abb. 9.10a–c) beurteilt werden. In diesen Fällen

sind dann natürlich weitere röntgenologische Zusatzuntersuchungen notwendig.

Echte epidemiologische Daten über die Häufigkeit der verschiedenen Formen der blanden Struma fehlen. Zwar kann man die Angaben von HORSTER u. Mitarb. (108) über die Verteilung der WHO-Stadien I, II und III der Strumagröße im Rekrutenalter für repräsentativ halten; sie geben aber keinen Aufschluß über die Häufigkeit von Knoten oder Zysten usw. Das Krankengut anderer Untersucher (Tab. 9.12) ist zugegebenermaßen hoch selektioniert. – Im Zeitraum von Oktober 1975 bis Februar 1978 wurden in der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München 1056 Patienten mit diffuser Struma und 1030 Patienten mit Struma nodosa durch die Diagnosedokumentation (EDV) erfaßt. Das Geschlechtsverhältnis (♀:♂) betrug 3,2:1 bei Struma diffusa und bei Struma nodosa 4,4:1. Von den Patienten mit Struma nodosa hatten 413 (40%) kalte Knoten mit einem Geschlechtsverhältnis von 3,7:1 und von den kalten Knoten waren nachgewiesenermaßen 70 (17%) Zysten.

Außerdem wurden in diesem Zeitraum 227 Patienten mit einer blanden Rezidivstruma mit einem Geschlechtsverhältnis (♀:♂) von 8,3:1 betreut. 48 Frauen, aber nur 2 Männer kamen nach vorausgegangenen mehrfachen Strumaresektionen (maximal fünffach!) in unsere Behandlung. Auch diese Zahlen entstanden natürlich durch hochgradige Selektion eines spezialistischen Krankengutes.

Tabelle 9.12 Größe, Beschaffenheit und Sitz von 3500 blanden Strumen (einschließlich 500 Rezidivstrumen, Düsseldorf 1956-1964)

Größe (I-III), Sitz und Beschaffenheit der Struma	Total	Erststrumen		Rezidivstrumen	
	(N = 3500) %	(N = 3000) %	♀ / ♂	(N = 500) %	♀ / ♂
I	16	13	5,1 / 1	36	4,3 / 1
II	75	79	5,0 / 1	51	4,1 / 1
III	9	8	3,9 / 1	13	2,8 / 1
Zusammen	100	100	4,9 / 1	100	4,0 / 1
Davon mit Komplikationen	14	9	4,4 / 1	42	3,2 / 1
Diffus	75,2	76,6		71,0	
Einknotig	10,0	10,0		7,0	
Davon szintigraphisch	42	45		20	
„kalt“	52	46		57	
„warm“	6	9		23	
Mehrknotig	11,0	11,0		10,0	
Davon szintigraphisch	26	27		20	
„kalt“	74	73		80	
Tauchstruma	0,8	0,6		2,0	
Struma im ehemaligen Ductus thyreoglossus	0,8	0,2	4,0 / 1	4,0	4,5 / 1
Substernale Struma (mit Halsteil)	2,2	1,6	0,9 / 1	6,0	1,0 / 1
Zusammen	100	100		100	

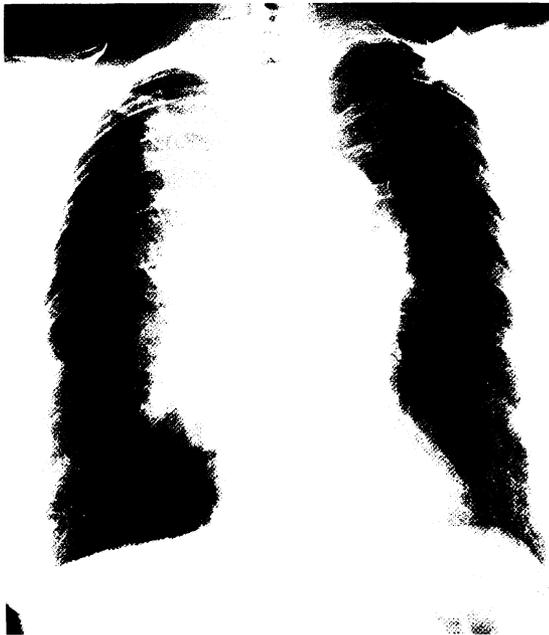
Im gleichen Zeitraum beobachtete echte dystopische Strumen: 12 (0,34%)

Die Zahlen repräsentieren ein durch spezielle Zuweisung in eine Schilddrüsenklinik hochausgewähltes Krankengut, so daß gegenüber der Frequenz in der Gesamtbevölkerung zu viele große, knotige und mit Komplikationen behaftete Strumen enthalten sind.

Untersuchung der lokalen Komplikationen

Schilddrüsenzysten können palpatorisch auf Grund ihrer prallelastischen Konsistenz zu vermuten sein; eine sichere Diagnose ist aber palpatorisch nicht möglich. Bei Schilddrüsenzysten kann der *sonographische* Befund charakteristisch sein (164, 173, 190, 240). Die Thermographie (91) hat sich dagegen nicht durchgesetzt. Die *Punktion* allein beweist das Vorliegen einer Schilddrüsenzyste endgültig und erlaubt zugleich eine weitgehende Aspiration der Zystenflüssigkeit. Diese therapeutische Entlastung pflegt nicht von langer Dauer zu sein, so daß schon versucht wurde, in den

Zystensack verödende Flüssigkeiten zu instillieren (65). Da die Sicherung einer Zyste nicht identisch mit der Sicherung der Gutartigkeit einer Struma ist, bleibt die grundsätzliche Indikation zur Operation zumindest des verdächtigen „kalten Knotens“ (S. 519). Die Darstellung von Zystenräumen durch Röntgenkontrastmittel (241) ist diagnostisch wenig sinnvoll, wie überhaupt jodhaltige Röntgenkontrastmittel auch zu angiographischer Darstellung der Strumen (203) nicht benutzt werden sollten, solange erstens eine Struma maligna nicht sicher ausgeschlossen ist, zweitens eine ^{131}J -Therapie noch in Frage kommt, und drittens eine unter Umständen nur grenzwertige Hyperthyreose sich noch verschlechtern könnte.



a

b



c

Abb. 9.11a–c Epi- und retrosternale Struma WHO III. Röntgenologisch fand sich ein großer Weichteilschatten mit glatter Begrenzung beidseits im Mediastinum (p. a. Strahlengang, **a**), der den Vorderherzraum vollständig ausfüllt (**b**: seitlicher Strahlengang). **c** Im Radiojodszintigramm kann dieser Weichteilschatten als speicherndes Schilddrüsengewebe identifiziert werden. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (44jährige Frau aus dem Landkreis Dillingen): Thyroxin: $4,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($55,3 \text{ nmol/l}$), T_3U : 37,9% (normal), fT_4 -Index 1,63 (leicht erniedrigt), TSH basal = $0,3 \mu\text{E/ml}$ (mE/l), 30 min nach TRH-Stimulation $1,0 \mu\text{E/ml}$ (mE/l) (subnormal). Therapie: Zunächst mit Radiojod, später Operation.

Der konventionelle Untersuchungsgang bei Verdacht auf retrosternale Ausdehnung einer Struma beinhaltet die *Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen*; die ggf. nachgewiesenen Weichteilschatten sind mit dem *Szintigramm* zu vergleichen (Abb. 9.11a–c). Bei positiver Radionuclidspeicherung darf auf das Vorliegen retrosternalen Schilddrüsengewebes geschlossen werden; umgekehrt schließt aber ein negatives Szintigramm das Vorliegen nichtspeichernden Schilddrüsengewebes bei einem röntgenologischen Weichteilschatten nicht aus und hilft differentialdiagnostisch nicht weiter. Verkalkte Areale (Abb. 9.12a–c) in einer orthotopen oder retrosternalen Struma entsprechen häufig szintigraphisch kalten Knoten, ohne daß man aus der Ver-

kalkung eines Strumaknotens irgendeine Rückschlüsse auf die histologische Beschaffenheit bzw. Gutartigkeit ziehen darf.

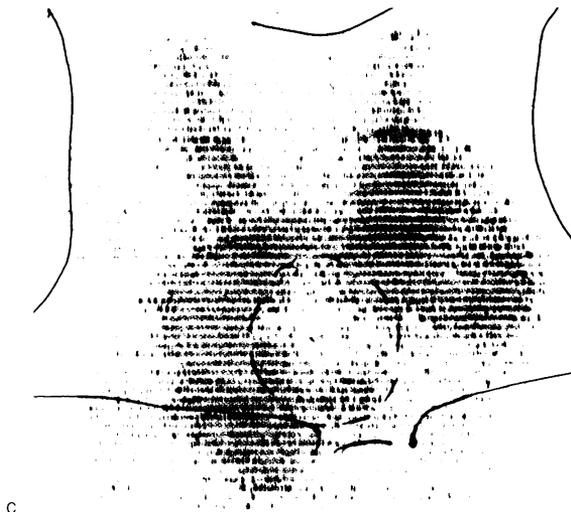
Schon bei Strumen des WHO-Stadiums II fand sich im Krankengut der Münchener Universitäts-Poliklinik bei 40% der Betroffenen eine *Einengung* des Tracheallumens um die Hälfte oder mehr (Tab. 9.13) nach der Röntgenthoraxaufnahme (61). Die röntgenologische Beurteilung der Trachea ist bei Spezialeinstellungen erleichtert, man beschreibt *Trachealverlagerungen und -pelottierungen*. Eine beim seitlichen Strahlengang sichtbare Abdrängung des *Ösophagus* von der Trachea kann auf retrotracheales Strumagewebe hinweisen.



a



b



c

Abb. 9.12a–c Episternale Struma nodosa calcarea. **a** Episternal sichtbare Struma nodosa. **b** Im Röntgenbild findet sich eine grobschollige Verkalkung im Bereich des sichtbaren Strumaknotens. **c** Dieser kommt im ^{99m}Tc Technetium-Szintigramm als kalter Knoten zur Darstellung. Operationspräparat: histologisch knotige Kolloidstruma.

Tabelle 9.13 Einengung der Trachea in der p. a. Röntgenthoraxaufnahme bei 495 nicht ausgewählten Patienten der Münchener Universitäts-Poliklinik in Prozent der Untersuchten und unter Berücksichtigung der Strumagröße nach einer älteren WHO-Klassifikation (aus K. W. Frey, M. Engelstädter [61])

Einengung der Trachea	Gesamt	Strumastadium				
		0	Ia	Ib	II	III
0	43	82	17	5	2,5	-
1/8	28	14	53	27	10	11,5
1/4	16,5	2,5	22,5	39	35	-
1/3	6	1	6	20	12,5	-
1/2	5	0,5	1,5	9	25	66
2/3	1,5	-	-	-	15	22,5
	100	100	100	100	100	100%

Eine *Tracheomalazie*, d.h. die pathologische Erweichung der Trachealwand durch druckbedingte degenerative Knorpelveränderungen, kann auf Grund von Lumenschwankungen der Trachea von mehr als 50% beim *Saug- und Preßversuch* vermutet werden (Abb. 9.13). Objektiver kann die plötzliche Zunahme des Atemwegwiderstands bei der Inspiration mit Hilfe der *Ganzkörperplethysmographie* (Druckströmungsdiagramm, Abb. 9.14a-c) beurteilt werden. Letztere Methode (13) wird im Hinblick auf nicht ge-

rade seltene Diskrepanzen zwischen röntgenologischer „Tracheomalazie“ und chirurgisch verifiziertem Befund empfohlen. Das bei leicht geöffnetem Mund und forcierter Atmung als Stridor wahrnehmbare Stenosegeräusch kann auch bei *fixen Stenosen ohne Malazie* beobachtet werden, die ebenfalls in der Ganzkörperplethysmographie quantitativ beurteilbar sind und von der Tracheomalazie abgegrenzt werden können. Ferner ist die Ganzkörperplethysmographie z.B. entscheidend für die mechanische Operationsindikation (S. 519), wenn der maximal erreichbare Atemfluß unter 2 l/s liegt. Mit der bodyplethysmographischen Funktionsuntersuchung lassen sich auch *funktionelle*, wirksame Stenosen sowie deren Lokalisation erfassen. Liegt die Läsion intrathorakal, so kommt es im Expirium zur Stenose, liegt sie oberhalb des Jugulums, so findet sich eine inspiratorische Atemwegwiderstandserhöhung (s. Abb. 9.14). Bei begründetem Verdacht erfolgt die genauere Klassifizierung durch Laryngotracheoskopie und zwar nicht in Vollnarkose, sondern mit flexiblem Gerät und in Lokalanästhesie, da die Mitarbeit des Patienten erforderlich ist. Nur so lassen sich z.B. manche seltene ventilartigen Fehlfunktionen der Pars membranacea (beispielsweise Membraninvagination wie sie gelegentlich bei Patienten mit Asthma bronchiale oder chronischer Bronchitis vorkommt) bzw. malazische Abschnitte der Trachea sicher differenzieren.

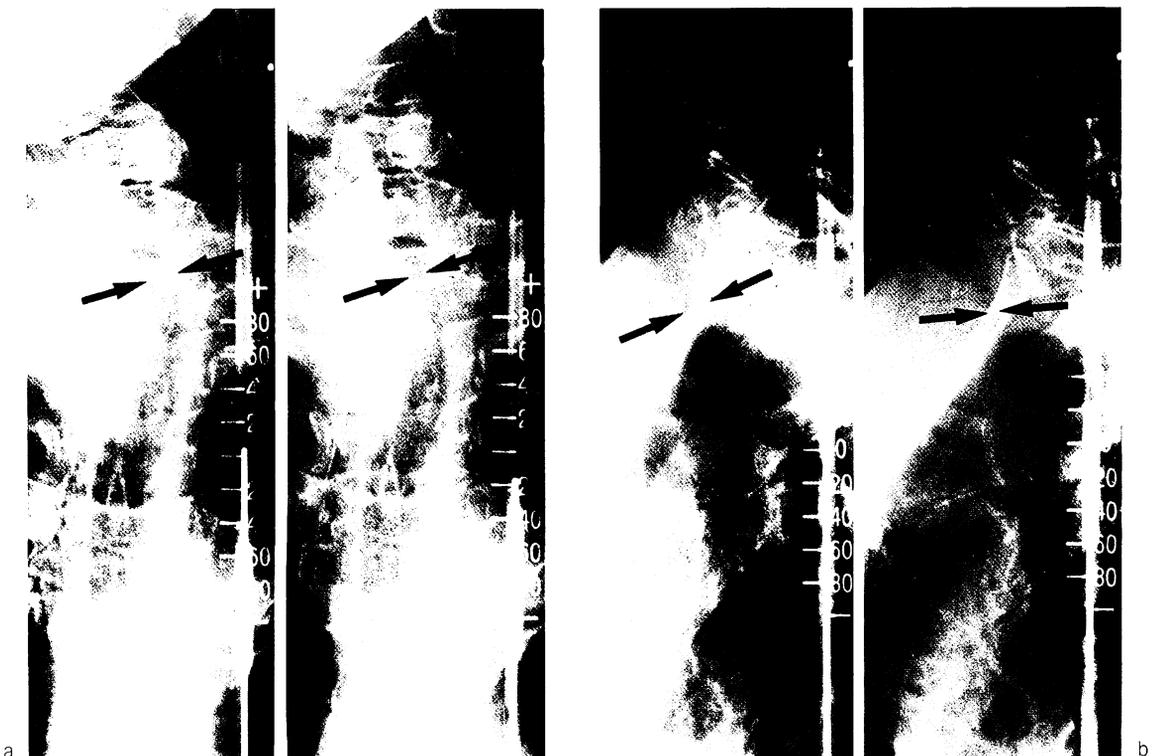


Abb. 9.13 a u. b Tracheomalazie im Saug- und Preßversuch. Im posterior-anterioren Strahlengang (a) erkennt man die Linksverlagerung und die Einengung der Trachea etwa in Höhe des Manubrium sterni und eine Lumenschwankung im Saug- und Preßversuch, die im seitlichen Strahlengang (b) in Höhe der Klavikula bei einer Druckdifferenz von nur 20 mmHg (2,67 kPa) stärker ausgeprägt erkennbar wird (vgl. Ganzkörperplethysmographie, Abb. 9.14).

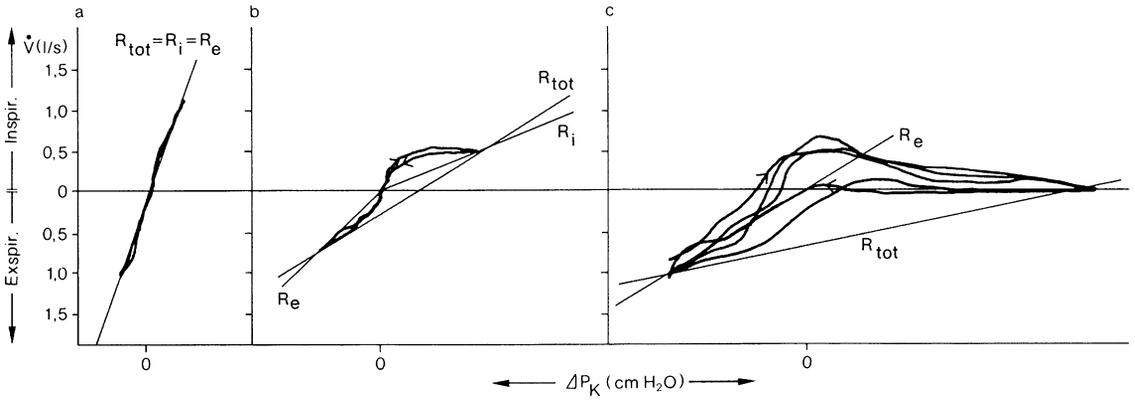


Abb. 9.14 **a–c** Ganzkörperplethysmographie. **a** Normalkurve: Der Patient führt eine In- und Expiration aus. Der intrathorakale Druck (cm H₂O [kPa]) wird im Verhältnis zur Strömungsgeschwindigkeit am Mund gemessen (l/s). Normalerweise verhalten sich Druck und Strömungsgeschwindigkeit linear zueinander (Normalwert < 3 cm H₂O/l/s [< 0.3 kPa/l/s]). **b** Druckströmungsdiagramme bei schwerer Tracheomalazie, Ruheatmung: Gesamtwiderstand $R_{tot} = 9,5$ cm H₂O/l/s (0,93 kPa/l/s), inspiratorischer Widerstand $R_i = 14,2$ cm H₂O/l/s (1,4 kPa/l/s), expiratorischer Widerstand $R_e = 6,1$ cm H₂O/l/s (0,6 kPa/l/s). Inspiratorische Stenose bei hochgradiger Tracheomalazie (Patientin von Abb. 9.13) infolge extrathorakaler Struma. **c** Forciertes Atemmanöver: Gesamtwiderstand $R_{tot} = 29,0$ cm H₂O/l/s (2,84 kPa/l/s), inspiratorischer Widerstand $R_i =$ geht gegen unendlich, expiratorischer Widerstand $R_e = 10,4$ cm H₂O (1,02 kPa/l/s). Kurveninterpretation: Homogene, extrathorakal gelegene Atemwegsobstruktion. Bereits bei Ruheatmung kommt es inspiratorisch bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 500 ml/s zu einer waagrechten Knickbildung, d.h. trotz zunehmendem negativen Intrathorakaldruck kommt es zu keiner weiteren Zunahme des Inspirationsflusses. Im Expirium verhalten sich Druck und Strömungsgeschwindigkeit trotz zusätzlicher peripherer Bronchialobstruktion weitgehend linear. Beim forcierten Inspirium läßt sich sogar trotz massiv zunehmenden Inspirationsdrucks eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit dokumentieren, d. h. nach Erreichen des maximalen Flusses von 500 ml/s kommt bei massivem Inspirationszog ein Ventilmechanismus zum Tragen, der zu einem nahezu vollständigen Verschuß der Trachea führt. Der Expirationsfluß dagegen läßt sich linear zum ansteigenden Druck steigern (Beobachtung von Häussinger, Med. Klinik Innenstadt der Universität München).



Abb. 9.15 Röntgenologische Darstellung von oberen Ösophagusvarizen, sog. Downhillvarizen (Beobachtung von Klemm, Röntgenabteilung, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München).

Regelmäßig sollte vor jeder Strumaresektion nicht zuletzt aus forensischen Gründen durch den Hals-Nasen- und Ohrenfachärztlichen Spiegelbefund eine ggf. vorher bestehende, auch latente *Rekurrensparese* gesichert werden.

Besonders bei retrosternaler Strumaausdehnung findet man im Rahmen der *oberen Einflußstauung* (vgl. Abb. 9.10) nicht ganz selten als Spiegelbild des präthorakalen Umgehungskreislaufs hochsitzende, obere *Ösophagusvarizen* (Abb. 9.15), sogenannte Downhillvarizen (55, 206), die endoskopisch oder durch Röntgenkontrastuntersuchungen des Ösophagus gesichert werden können. Solche Varizen können seltene Ursache einer Hämatemesis sein.

Zusammenfassung. Definitionsgemäß verlangt die Diagnose „blande Struma“ den Ausschluß maligner oder entzündlicher Strumen und den Ausschluß von Hypo- oder Hyperthyreoseformen. In jedem Einzelfall muß entschieden werden über den hierfür adäquaten diagnostischen Aufwand und über die eventuelle Erweiterung des diagnostischen Basisprogramms. Der empirisch-therapeutisch orientierte, praktizierende Kollege wird das junge Mädchen mit einer palpatorisch sicher diffusen blanden Struma bis zum Größenstadium WHO II sicher nicht selten ohne weitere Diagnostik mit Schilddrüsenhormonen behandeln und ex juvantibus die richtige Diagnose „blande Struma“ bestätigen. Eine größere Sicherheit für den Patienten erreicht man aber zweifellos, wenn man das diagnosti-

sche Basisprogramm prinzipiell einsetzt, zu dem Thyroxinbestimmung, Schilddrüsenhormonbindungstest, Technetiumszintigramm außer bei Jugendlichen mit kleinen, sicher diffusen Strumen und heute vielfach auch der TRH-Stimulationstest gehören. Letzterer und die Feinnadelbiopsie vermögen als weitergehende Untersuchungen gerade für differentialtherapeutische Entscheidungen wichtige Informationen zu liefern.

Behandlung der blanden Struma

Die Therapie der blanden Struma ruht auf den drei Säulen der Operation, der Radiojodtherapie und der Schilddrüsenhormonbehandlung. Die Wahl des für den *individuellen* Patienten geeigneten Verfahrens hängt von Größe und Beschaffenheit der Struma und vom Alter und von den Risikofaktoren des Patienten ab.

Aus internistischer Sicht sei in aller Kürze zur *Operationsindikation* Stellung genommen. Man unterscheidet heute eine mechanisch begründete Operationsindikation bei den oben beschriebenen *mechanischen* Komplikationen von einer strenggenommen *prophylaktischen* Indikation. Eine mechanische Indikation ist z. B. häufig bei Struma permagna gegeben, die ja u. U. sogar von hinten gesehen werden kann (Abb. 9.16a–b). Prophylaktisch bzw. diagnostisch wird die Operation zur Vermeidung einer späteren Struma maligna bzw. zu deren sicheren Ausschluß durchgeführt, der eben endgültig nur auf Grund einer sicheren histologischen Beurteilung möglich ist. Heute wird die Strumaresektion vorwiegend prophylaktisch/diagnostisch wegen des Vorliegens kalter Knoten oder auch Zysten und wesentlich seltener aus streng mechanisch begründeter oder *kosmetischer* Indikation durchgeführt, wobei es natürlich Übergänge und Kombinationen zwischen diesen drei Indikationen gibt. Zur Illustration der „prophylaktischen“ Operationsindikation sei angeführt, daß im Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik München 15% der operierten kalten Knoten einer Struma maligna entsprachen, daß in der gleichen Klinik in den letzten 10 Jahren bei ca. 2000 Strumaoperationen 57% aller Patienten einen kalten Knoten aufwiesen (F. SPELSBERG, München, persönliche Mitteilung) und daß im Krankengut der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität für 5,9% der kalten Knoten das Vorliegen einer Struma maligna gezeigt wurde (88, 100, 218, 250). Natürlich sind diese Zahlen durch Selektion entstanden und kontrastieren zu dem geschätzten wahren Malignomrisiko des kalten Knotens von etwa 1%. Die häufig diskutierte Frage, welche kalten Knoten operiert werden sollten, sei aber ganz allgemein dahingehend beantwortet, daß jeder anamnestisch oder palpatorisch verdächtige, kalte oder radionuclid-speichernde Knoten operiert werden sollte.

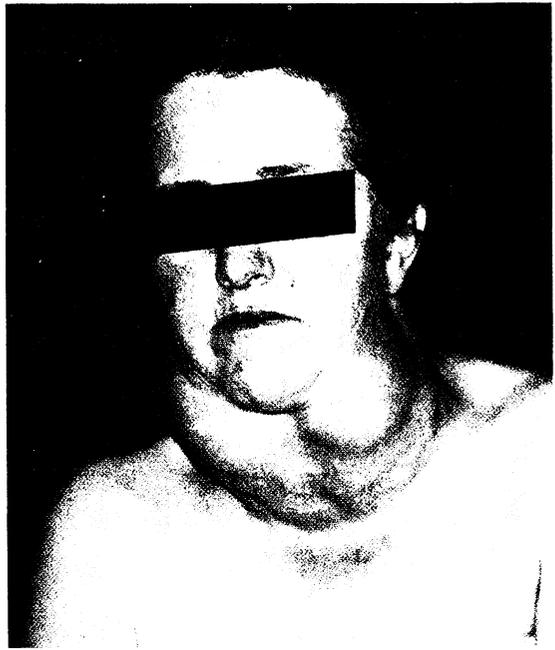


Abb. 9.16 a u. b Struma permagna. a Große Struma, die von weitem zu erkennen (WHO Stadium III) und schon durch Inspektion als nodös einzugruppiert ist, und die sogar schon von hinten gesehen werden kann (b).

Radiojodtherapie

Die Möglichkeit, die blande Struma durch Radiojodtherapie zu verkleinern, wird wohl immer noch *zu zurückhaltend* genutzt (62, 63, 105, 118, 124). Eine Nachuntersuchung von 349 behandelten Patienten des Münchener Krankengutes (63) zeigte, daß die durch die Struma bedingten mechanischen Beschwerden bei 70–80% der Patienten durch eine Dosierung von 10 000 bis 15 000 rd (100–150 Gy) wesentlich gebessert wurden. Der Halsumfang nahm im Mittel um 1,6–1,8 cm ab, die Szintigrammfläche der Struma ver-

ringerte sich um bis zu 20%. Das Durchschnittsalter dieser Patienten von 64 Jahren zeigt, daß diese Therapie besonders bei *älteren* Patienten mit hohem Operationsrisiko sehr wertvoll sein kann. Sind die lokalmechanischen Erscheinungen gebessert, so kann man im Anschluß an die Radiojodtherapie mit Schilddrüsenhormonen eine weitere Verkleinerung anstreben. Wir haben auch schon erlebt, daß nach einer ersten Verkleinerung und Besserung der oberen Einflußstauung durch Radiojod (s. Abb. 9.11) es dem Chirurgen leichter fiel, der an sich gegebenen Operationsindikation nachzukommen.

Das Hypothyreoserisiko scheint bei dieser Indikation für die Radiojodtherapie eher klein zu sein (63, 118). – Besonders empfiehlt sich diese Behandlungsform auch bei *blanden Strumarezidiven* (223), wiederum vor allem älterer Patienten, da die Rezidivoperation bekanntlich mit einem höheren Risiko einer Rekurrenzparese behaftet ist. Sind die TSH-Spiegel bei vermeintlicher blander Struma supprimiert (S. 505), ohne daß eine manifeste Hyperthyreose vorliegt, so wird man sich gerade bei älteren Patienten auch dann gerne zu einer Radiojodbehandlung entschließen, wenn die Größe der Struma noch keine wesentlichen mechanischen Beschwerden verursacht.

Schilddrüsenhormonbehandlung

Schilddrüsenhormone wurden beim Kropf lange gegeben, bevor man die pathophysiologische Basis dieser Therapie kannte (20). Die Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma, also die konservative Therapie im engeren Sinne, gehört zu den dankbarsten ärztlichen Aufgaben. Besonders geeignet sind natürlich Jugendliche mit diffusen Strumen. Bei konsequenter Nutzung der Möglichkeiten der rechtzeitigen Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma im jugendlichen Alter, ja bis zum Abschluß der generationsfähigen Phase hin, wäre der Großteil der späteren Operationsindikationen zu vermeiden! Wir teilen den Standpunkt anderer, daß *jede* blande Struma diffusa eine behandlungsbedürftige Erkrankung darstellt (59, 106, 107). Die alte Unterscheidung von „Kropfträgern und Kropfkranken“ verführt zu einer problematischen Bagatellisierung!

Man hat schon früher Schilddrüsenhormone in der Vorstellung gegeben, die hypophysäre TSH-Sekretion zu vermindern, um hierdurch eine Rückbildung der Struma zu ermöglichen, und hat dies anhand der Suppression der Radiojodspeicherungswerte gemessen (122). Die *Ziele* der Schilddrüsenhormonbehandlung sind:

- Bei blander Struma die TSH-Sekretion gerade eben zu supprimieren,
- bei Rezidivstruma ebenso gerade die Grenze der TSH-Suppression zu erreichen, und
- zur Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion oder nach Radiojodtherapie der blanden Struma die TSH-Sekretion im unteren Normalbereich zu halten.

Über die für die Erreichung der genannten therapeutischen Ziele notwendige *Dosierung* von Schilddrüsenhormonen weiß man heute durch die direkte radioimmunologische TSH-Bestimmung und durch den TRH-Stimulationstest besser Bescheid. Der TRH-Stimulationstest erlaubte die Aufstellung von Dosierungsrichtlinien (Tab. 9.14), an die man sich halten kann, *ohne* für jeden einzelnen Patienten etwa auf Grund wiederholter TRH-Stimulationsteste unter Schilddrüsenhormontherapie die Dosis einzustellen, quasi titrieren zu müssen (178, 181). Geht man davon aus, daß die TSH-Sekretion durch die zugeführten Schilddrüsenhormone supprimiert werden muß, damit ein einmal entstandener Kropf wieder kleiner werden kann, so zeigt Tab. 9.14, daß man für etwa je ein Drittel der Patienten mit blander Struma eine halbe bzw. eine dreiviertel bzw. eine ganze Tablette der üblichen *Kombinationspräparate* von 100 µg (129 nmol) T₄ plus 20 µg (31 nmol) T₃ benötigt. Dabei entspricht eine Tablette dieser Kombinationspräparate etwa 150 µg (193 nmol) eines Thyroxin-Monopräparates. Der Streit darüber, ob T₄-Monopräparate vorzuziehen sind, ist wahrscheinlich ziemlich akademisch.

Tabelle 9.14 Schilddrüsenhormondosierung bei Patienten(%) mit blander Struma (N = 180), Rezidivstruma (N = 41) oder zur Rezidivprophylaxe (N = 21) (aus C. R. Pickardt u. Mitarb. [181])

	100 µg (129 nmol) Thyroxin + 20 µg (31 nmol) Trijodthyronin pro Tablette						Tabl.
		½	¾	1	1¼	1½	
Δ TSH Struma-normal rezidivprophylaxe		60	20	15	5	–	%
Δ TSH Blande Struma Rezidivstruma		30	30	30	5	5	%
		20	25	30	15	10	%

Für T₄-Monopräparate spricht:

- Thyroxin wird von den schilddrüsenhormonabhängigen Organen im wesentlichen nach Bedarf in Trijodthyronin umgewandelt.
- Bei jeder T₃-Medikation ist mit flüchtigen Resorptionsspitzen im zirkulierenden Blut zu rechnen.

Für Kombinationspräparate spricht:

- Die beobachteten T₃-Spitzen spielen im Hinblick auf den trägen biochemischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone klinisch wohl keine Rolle.
- Die physiologische thyreoidale T₃-Sekretion sollte bei der oralen Schilddrüsenhormonzufuhr nicht ganz vernachlässigt werden, weil nicht ganz sicher ist, ob nicht z.B. bei interkurrenten Erkrankungen die Konversion des T₄ zu T₃ insuffizient werden kann.
- Die Kontrolle der Einstellung der Patienten anhand der billigeren und zuverlässigeren Thyroxinbestimmung ist bei Kombinationspräparaten einfacher, da Strumapatienten unter T₄-Monopräpara-

ten erhöhte Thyroxinwerte von 13–15 µg/100 ml (167–193 nmol/l) erreichen, ehe die gewünschte Suppression der TSH-Sekretion eintritt.

Wir stehen auf dem Standpunkt, daß man bei guten persönlichen Erfahrungen mit dem einen oder anderen Präparat keinen Grund hat, seine gewohnte Medikation zu ändern. Wenn man nur die Laborwerte und die Physiologie der Schilddrüsenhormonsekretion betrachtet, so wäre möglicherweise die Gabe von Thyroxin und Trijodthyronin im Verhältnis von 10:1 optimal.

Erwähnenswert sind noch Versuche, eine partielle Dissoziation der TSH-supprimierenden und somit antistrumigenen Wirkung einerseits von dem stoffwechselfördernden Effekt andererseits bei D-konfigurierten synthetischen Schilddrüsenhormonen zu suchen und zugunsten der antistrumigenen Wirkung bei der Kropfbehandlung auszunützen (199). Obwohl diese Versuche, bestätigt in einer unveröffentlichten Doppelblindstudie, ermutigend verliefen, sind die Herstellungskosten für reine Präparate offenbar zu hoch im Hinblick auf die günstigen Resultate mit richtig dosierten L-konfigurierten Schilddrüsenhormonen.

Zur *Durchführung* der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und zur Kontrolle der Dosierung sei folgendes Schema empfohlen. Die Schilddrüsenhormone sollten nüchtern eingenommen werden wegen der besseren und gleichmäßigeren Resorption des Thyroxins (258). Beginnend mit der Hälfte der zu erwartenden Dauerdosis sollte man die Dosis in 2- bis 4wöchigen Abständen steigern. Dies erlaubt die Vermeidung initialer Überdosierungssymptome, die wegen der langen Halbwertszeit der additiv wirksamen, endogenen Schilddrüsenhormone zu erwarten sind.

Bei der *Kontrolle* der Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma bewähren sich besonders eine sorgfältige Registrierung der Änderungen der Beschwerden und des Lokalbefunds; schließlich geht es primär um die Verkleinerung der bestehenden Struma! Es ist wichtig, standardisierte Bedingungen für die Blutentnahmen bei Kontrollen festzulegen. Insbesondere sollten 12–24 Stunden, aber nicht mehr, seit der letzten Schilddrüsenhormoneinnahme verstrichen sein, um die Messung im Resorptionsgipfel zu vermeiden, aber trotzdem repräsentative T₄- und TSH-Werte zu erhalten. Etwa 4 Wochen nach Absetzen einer solchen Suppressionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen ist die TSH-Sekretion in der Regel durch TRH wieder stimulierbar (111, 246). Szintigraphische Kontrollen unter Schilddrüsenhormontherapie ergeben Bilder schlechter Qualität. Nach Unterbrechung der Schilddrüsenhormonbehandlung sollten szintigraphische Kontrollen nur bei spezieller Indikation (z. B. suspekter Knoten), nicht aber zur routinemäßigen Bestimmung der Größenabnahme vorgenommen werden.

Ob und wann ein T₄-Wert unter Schilddrüsenhormonbehandlung als erhöht zu betrachten ist, hängt ab von den TBG-Spiegeln, der Benutzung von T₄-Monopräparaten oder T₄/T₃-Kombinationen, der Bestimmungsmethodik usw. Hält man eine Hyperthyreose

factitia für möglich, so sollte man sich zuerst davon überzeugen, daß der TRH-Stimulationstest negativ ausfällt. Ist die TSH-Sekretion supprimiert und sprechen die klinischen Zeichen für eine *Überdosierung*, so ist die Dosis zu reduzieren. Gelegentlich erlebt man, daß sich unter Behandlung einer vermeintlich blanden Struma mit Schilddrüsenhormonen eine der Hyperthyreoseformen demaskiert. Den früher diskutierten ursächlichen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonbehandlung und Auslösung einer Hyperthyreose sui generis kann man heute nicht mehr für wahrscheinlich halten (48). In den Fällen von *demaskierter* oder *interkurrenter* Hyperthyreose persistieren Beschwerden, Symptome, erhöhte T₄-Werte und TSH-Suppression nach Absetzen der Schilddrüsenhormonbehandlung und machen natürlich eine Korrektur des Behandlungsplans erforderlich.

Für die Schilddrüsenhormonbehandlung von *Rezidivstrumen* braucht man im Mittel etwas höhere Schilddrüsenhormondosen (s. Tab. 9.14). Das paßt zu dem Befund, daß die TSH-Werte im Mittel bei der Rezidivstruma höher sind (70, 72, 99, 181), während von den Thyroxinwerten her gesehen blande Strumen und Rezidivstrumen im Einzelfall nicht zu unterscheiden sind (s. Abb. 9.5 und Tab. 9.11).

Ganz besondere Beachtung verdient die *Rezidivprophylaxe* mit Schilddrüsenhormonen nach Resektion einer blanden Struma (141, 224). Bei konsequenter Schilddrüsenhormonbehandlung, kontrolliert z. B. mit einer Kropfkarte für den operierten Patienten (224), wird die Rezidivhäufigkeit um ein Vielfaches gesenkt. Die *lebenslange* Einnahme der richtigen Schilddrüsenhormondosis kann den Patienten wahrscheinlich weitgehend vor dem in der Größenordnung von 20–30% liegenden Rezidivrisiko schützen. Bei der Rezidivprophylaxe wird die Schilddrüsenhormondosis so gewählt, daß die TSH-Sekretion nicht supprimiert wird, sondern daß der TSH-Anstieg beim TRH-Stimulationstest im unteren Normalbereich liegt (s. Tab. 9.14). – Die früher geübte, auf den ersten Blick logische, alleinige Jodgabe zur Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion war unbefriedigend (223, 224) und muß auch wenig wirksam sein in den Fällen, in denen der Jodmangel nicht die alleinige Kropfursache war.

Die *Erfolge* der Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma sind je besser, desto jünger der Patient und desto diffuser die Struma ist (59, 106, 107). Man kann allerdings auch erleben, daß sich kalte Knoten unter Schilddrüsenhormonbehandlung verkleinern lassen. In der Literatur findet man die Angabe, daß sich 60–80% der blanden Strumen bessern oder zurückbilden. Die *Dauer* der Schilddrüsenhormonbehandlung sollte allerdings nicht unter 18 Monaten liegen (59, 107).

Im Gegensatz zur Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion muß die konservative Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma allerdings nicht notwendigerweise eine lebenslange Behandlung sein. Wenn z. B. nach 2jähriger Behandlung die diffuse Struma eines jugendlichen Patienten sich vollständig

zurückgebildet hat, so ist zum Zeitpunkt des Abchlusses der körperlichen Reifung ein *Auslaßversuch* durchaus berechtigt. Man sollte das Anhalten des therapeutischen Erfolgs durch eine *Jodprophylaxe* (s.u.) z.B. durch Benützung von jodiertem Speisesalz oder auch durch Verordnung von jodhaltigen Tabletten sichern. Den Patienten muß allerdings eingeschärft werden, daß sie bei erneutem Strumawachstum, Frauen vor allem auch während einer eventuellen Gravidität, frühzeitig zur Wiederaufnahme der Schilddrüsenhormonbehandlung kommen. *Rezidive* erfordern bei der Kontrolluntersuchung eine Überprüfung der Diagnose.

Bei sogenannten *Therapieversagern* der Schilddrüsenhormonbehandlung sollte zunächst unter der Schilddrüsenhormonbehandlung mit Hilfe des TRH-Stimulationstests geprüft werden, ob die TSH-Sekretion überhaupt supprimiert ist. Erst wenn nach 1- bis 2-jähriger sicher TSH-supprimierender Behandlung kein Therapieerfolg zu verzeichnen ist, oder ein, unter Umständen auch knotiger, *Rest* verbleibt, muß entschieden werden, ob weitergehende diagnostische und therapeutische Maßnahmen (Punktion?, Operation?) erforderlich sind, oder ob gerade in diesen Fällen eine lebenslange Dauerbehandlung mit einer etwas reduzierten Dosis ganz wie bei der Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion zur Sicherung des therapeutischen Teilerfolgs sinnvoll ist.

Anhang: Struma neonatorum und kindliche blande Strumen

Dies ist nicht der Ort, das Problem der angeborenen oder frühkindlichen Struma mit Hypothyreose, in schweren Fällen auch Kretinismus, z.B. auf der Basis genetisch bedingter Jodfehlverwertungen darzustellen (S. 501).

In den endemischen Jodmangelgebieten der Bundesrepublik Deutschland (S. 497) findet man aber bei Neugeborenen Schilddrüsenvergrößerungen des Stadiums I, seltener II und III. Nach einer persönlichen Mitteilung (HOMOKI, Ulm) ist die regionale Inzidenz der Neugeborenen-Struma von 63 auf 1680 Geborenen (1970/71) um knapp die Hälfte zurückgegangen, seit die Mütter zum Teil und auf freiwilliger Basis in der Gravidität eine Jodsubstitution durch die betreuenden, kooperierenden Gynäkologen erhalten.

Bei Neugeborenen mit *Struma neonatorum* steigen die Thyroxinspiegel postnatal nicht ausreichend an, die physiologisch schon hohen, basalen TSH-Spiegel fallen nicht zeitgerecht ab, und die Gesamtrijodthyroninspiegel sind im Vergleich zu gesunden Neugeborenen normal bzw. erhöht. Nach den Kriterien der In-vitro-Diagnostik (S. 509) haben diese Neugeborenen also bereits einen Schilddrüsenhormonmangel, der über die Konstellation der Hormonbefunde bei der blanden Struma des Erwachsenen hinausgeht (85, 226). Eine stichprobenartige Überprüfung der Urinjodausscheidungen solcher Neugeborener (Zusammenarbeit mit STUBBE, Göttingen) zeigte, daß diese um eine Zehnerpotenz niedriger als bei gesunden Neuge-

borenen der gleichen Region liegen: Unter sofortiger Jodsubstitution bilden sich die Strumen innerhalb von etwa 9 Tagen zurück ($8,4 \pm 4,8$ Tage) und die TSH-Spiegel fallen bereits in etwa 5 Tagen ($4,7 \pm 3,5$ Tage) in den Normbereich zurück (85, 226). Eine andere Untersuchung zeigte, daß 58% der Neugeborenen mit einer Struma eine deutlich verzögerte röntgenologische Skelettreife, erhöhte TSH-Werte und verminderte T-Jod-Werte aufwiesen (98).

Es kommt also darauf an, bei Neugeborenen-Strumen die Übergänge zum *Schilddrüsenhormonmangel* in den ersten Lebenstagen zu erkennen und durch eine frühzeitige Jodsubstitution (208, 209), z.B. durch Kaliumjodidsalbe oder orale Jodzufuhr, nicht nur eine Verkleinerung der Schilddrüse zu erreichen, sondern auch die Auswirkungen des perinatalen Schilddrüsenhormonmangels auf die Reifung des Zentralnervensystems (58) und des Skelettsystems (98, 208, 209) zu verhindern.

Außerdem muß man sich darüber im klaren sein, daß das *Screening* der Neugeborenen auf angeborene Hypothyreosen mittels radioimmunologischer TSH-Bestimmung so lange überhöht häufig positive Befunde bei Jodmangel-Kindern (85) bringen wird, wie in der Bundesrepublik Deutschland keine gesetzliche allgemeine Kropfprophylaxe mit jodiertem Speisesalz durchgesetzt ist, zumindest aber die werdenden Mütter vom Beginn der Gravidität an eine Jodsubstitution erhalten (47).

Bei etwas älteren *Kindern* und Jugendlichen wird von der Mehrzahl der Pädiater zur Behandlung der blanden Struma die Therapie mit *Schilddrüsenhormonen* empfohlen. Die speziellen Dosierungsempfehlungen von z.B. $7 \mu\text{g}$ (9 nmol) Thyroxin pro kg Körpergewicht (260) sind zu berücksichtigen.

Prophylaxe

In allen Kontinenten der Erde haben viele Staaten erfolgreiche Programme zur vorbeugenden Bekämpfung der endemischen Struma realisiert (47, 220). Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt die Jodprophylaxe uneingeschränkt für Länder, die eine den Verhältnissen in der Bundesrepublik Deutschland entsprechende Strumahäufigkeit (S. 496) und gleichzeitige Jodmangelsituation (S. 498) aufweisen. Als dem zivilisatorischen Entwicklungsstand der Bundesrepublik Deutschland angemessen gilt die Kropfprophylaxe mit *jodiertem Speisesalz* (47, 220).

In den sogenannten Entwicklungsländern wird vielfach zur Strumaprophylaxe die Injektion von *jodiertem Öl*, welches eine Depotfunktion besitzt, eingesetzt (23, 38, 47, 52, 74, 150, 155, 156, 186, 219, 220). In Tasmanien hat man *Brot* als Vehikel für die Jodprophylaxe benutzt (2, 33, 34, 225, 248). Die jodhaltigen Brotsorten der Vereinigten Staaten (121) sind dagegen nicht als bewußte prophylaktische Mittel zu verstehen, der Jodatzusatz (S. 499) erfolgte hier aus backtechnischen Gründen.

In unseren Nachbarländern wie der Schweiz (128, 222, 255) und Österreich (7) hat das jodierte Speise-

salz zu einer deutlichen Verminderung der Strumahäufigkeit besonders bei den Schulkindern geführt. Bei den österreichischen Rekruten *sank* die *Strumahäufigkeit* auf zuletzt ca. 3% (STEINER, persönliche Mitteilung, vgl. 224). Die Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe wird in diesen Ländern auch heute noch vorbehaltlos bejaht. Zwar ist bekannt, daß nicht alle Strumaendemen durch Jodsalzprophylaxe zu beseitigen sind (S. 500); andererseits könnte die Wirksamkeit der Prophylaxe mit jodiertem Speisesalz noch verbessert werden (79).

Gültige gesetzliche Grundlagen und geeignete jodierte Salze

Die Verordnung über diätetische Lebensmittel (Diätverordnung) vom 20. Juni 1963 (Bundesgesetzblatt I, Seite 415; vierte Änderungsverordnung vom 14. April 1975, Bundesgesetzblatt I, Seite 938) erlaubt in Paragraph 10 die Herstellung und den Vertrieb von jodierten Speisesalzen mit einem Jodgehalt zwischen 3 und 5 Milligramm pro Kilogramm. Folgende *jodierte Speisesalze* sind in der Bundesrepublik erhältlich:

- Bayerisches Vollsalz (gelbe Packung, nur in Bayern),
- Bad Reichenhaller Jodsalz (nur in Drogerien und Apotheken der Bundesrepublik Deutschland),
- Düra-Vollsalz (nur in Baden-Württemberg),
- Lüneburger Vollsalz.

Die genannten jodierten Speisesalze müssen zur Kropfprophylaxe empfohlen werden. Leider ist ihre Verbreitung völlig unzureichend. Sowohl in der Bevölkerung wie auch in der Kollegenschaft bestehen häufig Unklarheiten darüber, welche Speisesalze jodiert und als solche zur Kropfvorbeugung geeignet sind. Anlaß zu Verwechslungen geben vor allem sogenannte Meersalze. Es kann und soll nichts Negatives über die Qualität dieser Salze als Speisesalze gesagt werden. Es ist aber erforderlich darauf hinzuweisen, daß folgende *Meersalze* auf Grund des in ihnen gemessenen und in Milligramm pro Kilogramm angegebenen Jodgehalts (212) *nicht* zur Kropfprophylaxe geeignet sind:

- Südsalz
(Dr. Ritter und Co., Köln) 0,59 (4,65 µmol/kg),
- Biomaris (Biomaris-Gesellschaft,
Bremen) 0,26 (2,05 µmol/kg),
- Vollmeersalz (Neuform, Hage)
0,24 (1,89 µmol/kg),
- Schneekoppe-Meersalz
(Schneekoppe-Reform GmbH)
0,46 (3,62 µmol/kg),
- Sel (Salz-Co., Bremen) 0,31 (2,44 µmol/kg).

Diese Meersalze enthalten also im Mittel nur knapp 10% des nach der gegenwärtig gültigen Diätverordnung zur Kropfprophylaxe zulässigen Jodgehalts.

Nach dem heute gültigen gesetzlichen Stand kann man aber nur empfehlen, die Bemühungen um die *vermehrte freiwillige* Benützung der obengenannten jodierten Speisesalze zu unterstützen!

Leider ist die *Stabilität* des Jod in den mit dem zugelassenen Kaliumjodid jodierten Speisesalzen unbefriedigend. Dies zeigte eine Untersuchung der in der Bundesrepublik Deutschland und bei einigen europäischen Nachbarn erhältlichen jodierten Speisesalze (79). Daher wurde beim Gesetzgeber beantragt, entweder die Stabilität von mit Kaliumjodid jodierten Speisesalzen durch den Zusatz von Natriumthiosulfat zu verbessern oder aber das Speisesalz mit Kaliumjodat zu jodieren. Toxikologische Bedenken gegen die Verwendung von Kaliumjodat erübrigen sich wohl im Hinblick auf die Tatsache, daß in den USA, aber auch in Australien (33), dem Brot seit mehr als 15 Jahren Jodat in einer Menge zugesetzt wird, die zu einer mittleren täglichen alimentären Jodaufnahme von 500 µg (3,9 µmol) führte (121). In dem jüngsten umfangreichen Bericht der Food and Drug Administration (235) wird geschlossen, daß die zur Zeit vorliegenden Daten nicht den Schluß zulassen, daß negative Auswirkungen dieser hohen alimentären Jodaufnahme in den Vereinigten Staaten auf die Häufigkeit bestimmter Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, jodinduzierte Hyperthyreose, jodinduzierte Struma und Struma maligna bestehen.

In der *Bundesrepublik Deutschland* wären folgende *Änderungen* der gültigen *Diätverordnung* vordringlich:

- Anhebung des zulässigen Jodgehalts, so daß pro Kopf und Tag etwa 100 µg (0,8 µmol) Jod zusätzlich mit der Nahrung aufgenommen würden.
- Änderung der Deklarierungspflicht derart, daß die vorgeschriebene abschreckende Aufschrift „Nur bei ärztlich festgestelltem Jodmangel“ entfällt, da dieser in der Praxis nicht feststellbar ist.
- Zulassung von Kaliumjodat- und/oder Natriumthiosulfatzusatz.

Es hat nicht an immer wieder neuen Versuchen gefehlt, auch in Deutschland eine gesetzliche allgemeine Jodsalzprophylaxe zu schaffen (117). Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie hat vor kurzem empfohlen (215), auch in Deutschland eine gesetzliche Basis für eine *allgemeine Jodprophylaxe* zu schaffen.

Zur Frage des „Jod-Basedow“

Abgesehen von der verbreiteten Unwissenheit über den Jodmangel als gewichtigste Ursache der endemischen Struma in der Bundesrepublik Deutschland stand und steht der besseren Verbreitung der jodierten Speisesalze und der Einführung einer gesetzlichen Jodsalzprophylaxe vor allem die Furcht vor dem sogenannten „Jod-Basedow“ im Wege. Bedauerlicherweise werden ja in der Tat z.B. nach Röntgenkontrastmitteluntersuchungen, d. h. bei grammweiser Jodzufuhr, immer wieder schwere Hyperthyreosen beobachtet (S. 314).

Die wichtige Frage, ob die *Hyperthyreose* durch eine *Jodsalzprophylaxe häufiger* wird, kann aber nur differenziert beantwortet werden. Betrachten wir zunächst die Schilddrüsenüberfunktion vom Typ des *Morbus*

Basedow, bei dem bekanntlich die ganze Schilddrüse mehr oder weniger gleichmäßig betroffen ist. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß man durch Jodmangel einen Morbus Basedow nicht verhindern kann. Der Morbus Basedow tritt vielmehr in Jodmangelgebieten vermehrt in Form der sogenannten T₃-Hyperthyreose auf. Diese ist klinisch keineswegs gutartiger, sie hat lediglich den Nachteil, daß sie durch die Laboratoriumsdiagnostik schwieriger zu beweisen ist. Für Basedow-Kranke kann man praktisch von einem Vorteil durch die Jodprophylaxe sprechen, indem ihre Krankheit einfacher zu diagnostizieren wäre. Überdies konnte für die Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow kürzlich direkt gezeigt werden, daß diese Form bei einer Strumaphylaxe mit jodiertem Brot in Tasmanien nicht häufiger wurde (2). Bei dieser Form der Jodprophylaxe nahmen weder die endokrine Ophthalmopathie (248) noch die Nachweisbarkeit von schilddrüsenstimulierenden Antikörpern (2) zu. Der zweiten Form der Schilddrüsenüberfunktion liegen sogenannte autonome Adenome zugrunde. Hierbei liegt im Falle eines *dekompensierten autonomen Adenoms* ebenfalls eine sicher behandlungsbedürftige Schilddrüsenüberfunktion vor, die bei Jodsalzprophylaxe, d. h. bei einer zusätzlichen alimentären Mehraufnahme von bis zu 100 µg (0,8 µmol) Jod pro Tag, lediglich etwas eher und einfacher diagnostiziert würde (230). – Für Patienten mit *kompensierten autonomen Adenomen* der Schilddrüse bzw. mit den Vorstadien derselben (16, 49, 71, 142, 232) muß man dagegen diskutieren, ob durch die Jodsalzprophylaxe eine Hyperthyreose manifest werden kann. Zu diesem Thema gibt es eine sehr interessante Beobachtungsserie aus Tasmanien (2, 34, 225, 248). Mit jodiertem Brot wurden der Bevölkerung zwischen 80 und 300 g (0,63–2,36 µmol) Jod pro Tag zusätzlich zugeführt. Im Zusammenhang mit dieser Maßnahme kam es vorübergehend zu einer Zunahme der Hyperthyreoserate in der Bevölkerung von etwa 0,03% auf maximal 0,13%. Diese Häufigkeitszunahme traf ausschließlich Patienten, die älter als 40 Jahre waren, also diejenige Altersgruppe, in der das autonome Adenom häufiger beobachtet wird. Für diese Gruppe muß man also annehmen, daß vorher noch kompensierte und nicht unbedingt behandlungsbedürftige autonome Adenome in eine Hyperthyreose übergeführt wurden. Zugleich zeigten diese Untersuchungen aber, daß die Hyperthyreosefrequenz auch in dieser Altersgruppe nach 2–3 Jahren in etwa wieder auf diejenige Frequenz zurück sank (ca. 0,05%), die man vorher, vor Einführung der Jodprophylaxe beobachtete (34, 225, 248). Da das autonome Adenom der Schilddrüse in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine direkte *Folgekrankheit* der blanden endemischen Jodmangelstruma ist, zu deuten etwa im Sinne einer fehlgeleiteten Anpassungshyperplasie (49, 182), wird man das Problem der autonomen Adenome niemals in den Griff bekommen, wenn man sich nicht einmal dazu entschließt, durch eine geeignete Jodprophylaxe die Häufigkeit der blanden Struma, d. h. also der Vorkrankheit, zu senken. In der Tat wurde für Neuseeland gezeigt, daß die Jodpro-

phylaxe zu einem „Verschwinden“ der autonomen Adenome führte (248).

Betrachtet man die Frage des „Jod-Basedow“ mit dieser Präzision, so erscheint der Schluß berechtigt, daß das geringe passagere Hyperthyreoserisiko auf der einen Seite durch den anderseitigen *Vorteil* der Reduktion der Häufigkeit der blanden endemischen Struma von 15% oder mehr in der Bundesrepublik auf 3% oder weniger um ein Vielfaches aufgewogen würde.

Literatur

- 1 Adams, D. D., T. H. Kennedy, R. D. Utiger: Serum thyrotropin (TSH) concentrations: Measurements by bioassay and immunoassay in iodine deficiency and other states. In: Further advances in thyroid research, hrsg. von K. Fellinger u. R. Höfer. Verlag der Wiener medizinischen Akademie, Wien 1971 (S. 1049)
- 2 Adams, D. D., T. H. Kennedy, J. C. Stewart, R. D. Utiger, G. I. Vidor: Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: Measurements of thyroid stimulating autoantibodies and thyrotropin. J. clin. Endocr. 41 (1975) 221
- 3 Agerboek, H., S. E. Jensen: Quantitative studies of iodine metabolism in sporadic, non-toxic goitre. Acta endocr. (Kbh.) 76 (1974) 67
- 4 Astwood, E. B., M. A. Greer, M. G. Ettliger: 1-5-vinyl-2-thioxazololidone an antithyroid compound from yellow turnip and from Brassica seed. J. biol. Chem. 181 (1949) 121
- 5 Astwood, E. B., J. Sullivan, A. Bisell, R. Tyslowitz: Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat. Endocrinology 32 (1943) 210
- 6 Bansi, H. W.: Krankheiten der Schilddrüse. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/1, hrsg. von G. von Bergmann, W. Frey, H. Schwieglk. Springer, Berlin 1955
- 7 Bauer, H., H. Jünger, G. Riccabona: Auswirkungen der Jodsalzprophylaxe auf den endemischen Kropf und seinen Jodstoffwechsel. Wien. klin. Wschr. 83 (1971) 73
- 8 Bauer, J.: Kropffibel, München, Selbstverlag.
- 9 Beckers, C., J. Barzelatto, C. Stevenson, A. Gianetti, A. Pardo, E. Bobadilla, M. De Visscher: Endemic goiter in Pedregoso (Chile). II. Dynamic studies on iodine metabolism. Acta endocr. (Kbh.) 54 (1967) 591
- 10 Benard, B., D. Bellabarba, R. Belanger: Inappropriate response of adenylyl cyclase in thyroid adenomas. 50th Meet. Amer. Thyr. Assoc., St. Louis, 1974
- 11 S. C. Berens, R. S. Bernstein, J. Robbins, J. Wolff: Antithyroid effects of lithium. J. clin. Invest. 49 (1970) 1357
- 12 Bergfeld, W.: Gesetzmäßiges Verhalten in der Verbreitung der endemischen Struma in Südbaden. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 57 (1951) 138
- 13 Bergstermann, H., H.-P. Emslander: Hinweise auf Stenosen in den großen Luftwegen durch die Ganzkörperplethysmographie. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 82 (1976) 1790
- 14 Bigos, S. T., E. C. Ridgway, I. A. Kourides, F. Maloof: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. J. clin. Endocr. 46 (1978) 317
- 15 Birk Lauridsen, J., C. Kirkegaard, J. Nerup: Lithium and the pituitary-thyroid axis in normal subjects. J. clin. Endocr. 39 (1974) 383
- 16 Blichert-Toft, M., C. Christiansen, C. K. Axelson, J. Egedorf, H. Ibsen, J. Ibsen: Effect of selective goitre resection on absent thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in idiopathic euthyroid goitres. Clin. Endocr. 8 (1978) 95
- 17 Börner, E., K. Kammenhuber, H. P. Meissner: Renaler Thyroxin-Verlust bei nephrotischem Syndrom. Klin. Wschr. 48 (1970) 1320
- 18 Bray, G. A.: Increased sensitivity of thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. J. clin. Invest. 47 (1968) 1640
- 19 Brühl, W., W. Küstner: Akutes Mediastinalsyndrom bei spontaner Blutung im Schilddrüsenbereich. Med. Klin. 67 (1972) 1594
- 20 Bruns, P.: Über Kropfbehandlung mit Schilddrüsenverfütterung. Dtsch. med. Wschr. 20 (1894) 785

- 21 Burger, A., D. Dinichert, P. Nicod, M. Jenny, T. Lemarchand-Béraud, M. B. Vallotton: Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin. *J. clin. Invest.* 58 (1976) 255
- 22 Bürgi, H., C. Wimpfheimer, A. Burger, W. Zaunbauer, H. Rösler, T. Lemarchand-Béraud: Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. *J. clin. Endocr.* 43 (1976) 1203
- 23 Butfield, I. H., B. S. Hetzel, W. D. Odell: Effect of iodized oil on serum TSH determined by immunoassay in endemic goiter subjects. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 1664
- 24 Butfield, I. H., M. L. Black, M. J. Hoffmann, E. K. Mason, M. L. Wellby, B. F. Good, B. S. Hetzel: Studies of the control of thyroid function in endemic goiter in Eastern New Guinea. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 1201
- 25 Buzina, R., P. Milutinovic, V. Vidovic, H. Mayer, A. Hovav: Endemic goiter of the Island of Krk studied with ^{131}I . *J. Nutr.* 68 (1959) 465
- 26 Camus, M. M., A. M. Ermans, R. D. Hesch, K. Sterling: Interaction of plasma T₃ and TBG as a possible control mechanism of thyroid hormonal activity of a peripheral level. In: *Thyroid Research*, hrsg. von J. Robbins, L. E. Braverman. Excerpta Medica Foundation, Oxford, Amsterdam, 1976 (S. 229)
- 27 Carswell, F., M. M. Kerr, J. H. Hutchison: Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. *Lancet* 1970/II, 1241
- 28 Chesky, V. E., W. C. Dreese, C. A. Hellwig: Adenolipomatosis of the thyroid. *Surgery* 34 (1953) 38
- 29 Chesney, A. M., T. A. Clawson, B. Webster: Endemic goiter in rabbits: Incidence and characteristics. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 43 (1928) 261
- 30 Chopra, I. J., J. M. Hershman, R. W. Hornabrook: Serum thyroid hormone and thyrotropin levels in subjects from endemic goiter regions of New Guinea. *J. clin. Endocr.* 40 (1975) 326
- 31 Choufoer, J. C., M. van Rhijn, A. A. H. Kassenaar, A. Querido: Endemic goiter in Western New Guinea. Iodine metabolism in goitrous and non-goitrous subjects. *J. clin. Endocr.* 23 (1963) 1203
- 32 Clements, F. W.: Naturally occurring goitrogens. *Brit. med. Bull.* 16 (1960) 133
- 33 Clements, F. W., H. B. Gibson, J. F. Howeler-Coy: Goitre prophylaxis by addition of potassium iodate to bread. *Lancet* 1970/I, 489
- 34 Connolly, R. J.: The changing age incidence of Jodbasedow in Tasmania. *Med. J. Austr.* 2 (1973) 171
- 35 Costa, A., O. Brambati-Testori, G. Cenderelli, G. Patrito, A. Piazza: Incidence of goitre in Piedmont school-children and notes on the iodine content of certain foodstuffs. *Panminerva med.* 17 (1975) 107
- 36 Conti, A., H. Studer, F. Kneubuehl, H. Kohler: Regulation of thyroidal deiodinase activity. *Endocrinology* 102 (1978) 321
- 37 Crooks, J., M. I. Tulloch, A. C. Turnbull, D. Davidson, T. Skulason, G. Snaedal: Comparative incidence of goitre in pregnancy in Iceland and Scotland. *Lancet* 1967/II, 625
- 38 Crosson, M. S., P. D. Gluckman, H. K. Ibbertson: The acute thyroidal response to iodized oil in severe endemic goiter. *J. clin. Endocr.* 42 (1976) 926
- 39 Day, T. K., P. R. Powell-Jackson: Fluoride, water hardness and endemic goiter. *Lancet* 1972/I, 1135
- 40 DeGroot, L. J., J. B. Stanbury: The thyroid and its diseases. 4. Aufl., J. Wiley, New York, 1975 (S. 174 ff.)
- 41 Delange, F., M. Camus, A. M. Ermans: Circulating thyroid hormones in endemic goiter. *J. clin. Endocr.* 34 (1972) 891
- 42 Delange, F., J. M. Hershman, A. M. Ermans: Relationship between the serum thyrotropin level, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism in Idjwi Island. *J. clin. Endocr.* 33 (1971) 261
- 43 De Luca, F., L. Cramarossa, S. Tonelli, G. A. Benedetti, M. Negri, L. Baschieri, C. Cassano: Iodine deficiency in two endemic goiter areas of central and southern Italy. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 393
- 44 De Rubertis, F., K. Yamashita, A. Dekker, P. R. Larsen, J. B. Field: Effects of thyroid-stimulating hormone on adenylyl cyclase activity and intermediary metabolism of „cold“ thyroid nodules and normal human thyroid tissue. *J. clin. Invest.* 51 (1972) 1109
- 45 De Visscher, M., C. Beckers, H.-G. van den Schrieck, M. de Smet, A. M. Ermans, H. Galperin, P. A. Bastenie: Endemic goiter in the Uele Region (Republic of Congo). I. General aspects and functional studies. *J. clin. Endocr.* 21 (1961) 175
- 46 Dimitriadou, A., R. Suwanik, T. R. Fraser: Chromatographic studies on biopsy specimens from nontoxic goitres in London compared with those in Thailand. *Proc. royal Soc. Med.* 57 (1964) 361
- 47 Dunn, J. T., G. A. Medeiros-Neto: Endemic goiter and cretinism: Continuing threats to the world health. Pan American Health Organization, WHO, 1974, Scientific Publication No. 292
- 48 Dymling, J. F., D. V. Becker: Occurrence of hyperthyroidism in patients receiving thyroid hormones. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1487
- 49 Emrich, D., M. Bähre: Autonomy in euthyroid goitre: Maladaptation to iodine deficiency. *Clin. Endocr.* 8 (1978) 257
- 50 Englund, N. E., G. Nilsson, C. v. Mecklenburg, S. Tibblin: Autoradiographic examination of iodine binding in functioning („warm“) thyroid nodules by ex vivo ^{125}I -perfusion of surgical specimens. *J. clin. Endocr.* 39 (1974) 673
- 51 Ermans, A. M., P. Decostre, J. Kintheart, J. Collard: Kinetics of the synthesis of thyroid hormones in normal man and in simple goiter. In: *Current Topics in Thyroid Research*, hrsg. von C. Cassano u. M. Andreoli. Academic Press, New York 1965 (S. 832)
- 52 Ermans, A. M., C. Thilly, H. L. Vis, F. Delange: Permissive nature of iodine deficiency in the development of endemic goiter. In: *Endemic Goiter*, hrsg. von J. B. Stanbury. PAHO, WHO Scient. Publ. No. 193 1969 (S. 101)
- 53 von Fellenberg, T.: Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in der Natur. VI. Über den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Kropf und dem Jodgehalt der Umwelt. *Biochem. Z.* 152 (1924) 141
- 54 von Fellenberg, T.: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jodes. *Ergebn. Physiol.* 25 (1926) 176
- 55 Felson, B., A. P. Lessure: „Downhill“ varices of the esophagus. *Dis. Chest* 46 (1964) 740
- 56 Fichsel, H., G. Knöpfler: Die Beeinflussung des Schilddrüsenhormonsystems durch die Langzeitbehandlung mit 5,5-Diphenylhydantoin bei Kindern und Jugendlichen. *Klin. Pädiat.* 188 (1976) 435
- 57 Field, J. B., P. R. Larsen, K. Yamashita, K. Mashiter, A. Dekker: Demonstration of iodide transport defect but normal iodide organification in nonfunctioning nodules of human thyroid glands. *J. clin. Invest.* 52 (1973) 2404
- 58 Fierro-Benitez, R., J. Ramirez, E. Estrella, J. B. Stanbury: The role of iodine in intellectual development in an area of endemic goiter. In: *Endemic goiter and cretinism: Continuing threats to world health*. Hrsg. von J. T. Dunn, G. A. Medeiros-Neto. Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, (S. 135)
- 59 Foldenauer, A.: Hormontherapie der endemischen Struma mit Novothyral. *Münch. med. Wschr.* 112 (1970) 1485
- 60 Follis, R. H.: Patterns of urinary iodine excretion in goitrous and nongoitrous areas. *Amer. J. clin. Nutr.* 14 (1964) 253
- 61 Frey, K. W., M. Engelstädter: Kropfhäufigkeit und Tracheal-Einengung im poliklinischen Krankengut Münchens. *Münch. med. Wschr.* 118 (1976) 1555
- 62 Frey, K. W., D. W. Locher, H. G. Heinze: Radiojodtherapie der Struma benigna. *Münch. med. Wschr.* 107 (1965) 1209
- 63 Frey, K. W., U. Büll, H. G. Heinze, H. Zill: Ergebnisse der ^{131}I -Verkleinerungstherapie der blanden Struma im Kropfendemiegebiet Südbayerns. *Münch. med. Wschr.* 116 (1974) 1037
- 64 Fricker, A.: Ernährungsbericht 1976. Frankfurt 1976, S. 141. Deutsche Ges. f. Ernährung
- 65 Galvan, G., H. Maurer: Entleerung von Strumazysten durch Feinnadelpunktion. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977) 829
- 66 Galvan, G., H. J. Gibitz, D. Hauch, F. Maier: Biochemische Befunde in Zystenflüssigkeiten zystisch degenerierter euthyreoter Strumen. *J. Clin. Chem. Biochem.* 15 (1977) 619
- 67 Gaitan, E.: Water-born goitrogens and their role in the etiology of endemic goiter. *Wld. Rev. Nutr. Diet.* 17 (1973) 53
- 68 Gaitan, E., H. W. Wahner, P. Correa, R. Bernal, W. Jubiz, J. E. Gaitan, G. Llanos: Endemic goiter in the Cauca Valley: I. Results and limitations of twelve years of iodine prophylaxis. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 1730
- 69 Gautier, E., M. P. König: Goitre et néphrose. *Helv. pediat. Acta* 13 (1958) 537
- 70 Gemenjäger, E.: Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion mit-

- tels TRH-Test bei blander Struma vor und nach Strumektomie. Schweiz. Med. Wschr. 106 (1976) 1084
- 71 Gemesnjäger, E., J. J. Staub, J. Girard, Ph. Heitz: Preclinical hyperthyroidism in multinodular goiter. J. clin. Endocr. 43 (1976) 810
- 72 Gemesnjäger, E., J. J. Staub, J. Girard, P. Heitz: Die hypophysäre TSH-Reserve in einem chirurgischen Krankengut von blander Struma und Rezidivstruma. Schweiz. med. Wschr. 106 (1976) 854
- 73 Gordin, A.: Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin antibodies in subjects with non-toxic goitre and in euthyroid subjects who had undergone subtotal thyroidectomy or radioiodine therapy. Acta Endocr. (Kbh.) 74 (1973) 283
- 74 Goslings, B. M., R. Djokomoeljanto, R. Docter, C. van Hardeveld, G. Hennemann, D. Smeenk, A. Querido: Hypothyroidism in an area of endemic goiter and cretinism in Central Java, Indonesia. J. clin. Endocr. 44 (1977) 481
- 75 Green, W. L.: Mechanism of action of antithyroid compounds. In: The Thyroid, 3. Aufl., S. C. Werner, S. H. Ingbar (eds.), Harper and Row, Publ., New York, Evanston, San Francisco, London (1971) S. 41
- 76 Greer, M. A.: The natural occurrence of goitrogenic agents. Rec. Prog. Horm. Res. 18 (1962) 187
- 77 Greer, M. A., H. Studer, J. W. Kendall: Studies of the pathogenesis of colloid goiter. Endocrinology 81 (1967) 623
- 78 Gwinup, G., M. E. Morton: The high lying thyroid: A cause of pseudogoiter. J. clin. Endocr. 40 (1975) 37
- 79 Habermann, J., A. Jungermann, P. C. Scriba: Qualität und Stabilität von jodierten Speisesalzen. Ernährungs-Umschau 25 (1978) 45; Nutr. Metab. 21 (Suppl.), (1977) 45
- 80 Habermann, J., H. G. Heinze, K. Horn, R. Kantlehner, I. Marschner, J. Neumann, P. C. Scriba: Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 1937
- 81 Hall, R., J. Amos, B. J. Ormston: Radioimmunoassay of human serum thyrotrophin. Brit. med. J. 1971/1, 582
- 82 Hall, R., B. R. Smith, E. D. Mukhtar: Thyroid stimulator in health and disease. Clin. Endocr. 4 (1975) 213
- 83 Harrower, A. D. B., J. A. Fyffe, D. B. Horn, J. A. Strong: Thyroxine and triiodothyronine levels in hyperthyroid patients during treatment with propranolol. Clin. Endocr. 7 (1977) 41
- 84 Haubold, H.: Kropf und soziale Struktur. Med. Klin. 45 (1950) 353
- 85 Heidemann, P., P. Stubbe: Serum 3,5,3'-triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin in hyperthyroid infants with congenital goiter and the response to iodine. J. clin. Endocr. 47 (1978) 189
- 86 Heimann, P., A. Mortensen: Thyroid hemiplasia. Nord. Med. 78 (1967) 1097
- 87 Heinze, H. G., J. R. Ebert: Schilddrüsenstörung durch Nierenerkrankung. Med. Klin. 62 (1967) 1123
- 88 Heinze, H. G., P. C. Scriba: Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik. Chirurg 47 (1976) 422
- 89 Heinze, H. G., C. R. Pickardt, P. C. Scriba: Das autonome Adenom der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 2223
- 90 Heinze, H. G., J. Beckebans, K. W. Frey, H. W. Pabst, J. Richter, K. Schwarz, P. C. Scriba: Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Struma. Fortschr. Röntgenstr. 110 (1969) 717
- 91 Hempel, R. D., H. J. Polak, J. Wichmann, E. Mertens: Infrarothermometrie und Schilddrüsenenerkrankungen. Radiol. diagn. 17 (1976) 535
- 92 Herle, A. J. van, I. J. Chopra, J. M. Hershman, R. W. Hornbrook: Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea. J. clin. Endocr. 43 (1976) 512
- 93 Herrmann, J., K. H. Rudorff, H. Kroner, B. N. Premachandra: Antibody binding of thyroid hormone in juvenile goitrous hypothyroidism. Horm. Metab. Res. 9 (1977) 394
- 94 Hesch, R. D., D. Emrich, A. von zur Mühlen, H. P. Breuel: Der Aussagewert der radioimmunochemischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 805
- 95 Hetteche, H. O.: Actiologie, Pathogenese und Prophylaxe der Struma. Bergmann, München 1954
- 96 Höfer, R.: Die iatrogene Struma. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 13 (1968) 202
- 97 Hötzel, D., K. Pietrzik, M. Thomas: Jodversorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Ernährungs-Umschau 23 (1976) 244
- 98 Homoki, J., J. Birk, U. Loos, G. Rothenbuchner, A. T. A. Fazekas, W. M. Teller: Thyroid function in term newborn infants with congenital goiter. J. Pediatr. 86 (1975) 753
- 99 Horn, K.: Trijodthyronin (T₃): Zur Bestimmung und pathophysiologischen Bedeutung. Urban & Schwarzenberg, München 1976
- 100 Horn, K.: Der solitäre Schilddrüsenknoten. Z. Allgemeinmed. 53 (1977) 1451
- 101 Horn, K., T. Ruhl, P. C. Scriba: Semiautomatic method for the separation and determination of total triiodothyronine and thyroxine in serum. Z. klin. Chem. 10 (1972) 99
- 102 Horn, K., J. Henner, O. A. Müller, P. C. Scriba: Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie. Z. klin. Chem. 13 (1975) 173
- 103 Horn, K., D. Koeppe, C. R. Pickardt, P. C. Scriba: Normalisierung des T₃/T₄-Quotienten im Serum bei Struma-Patienten unter Kaliumjodid: Ein Beispiel der Autoregulation der Schilddrüse. Klin. Wschr. 53 (1975) 94
- 104 Horn, K., T. Kubicek, C. R. Pickardt, P. C. Scriba: Thyroxinbindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin. Wschr. 55 (1977) 881
- 105 Horst, W., A. Jores, C. Schneider: Strahlenbehandlung euthyreoter Strumen mit J¹³¹. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 723
- 106 Horster, F. A., D. Reinwein: Zur Strumabehandlung mit Schilddrüsenhormonen. Münch. med. Wschr. 110 (1968) 2822
- 107 Horster, F. A., W. Wildmeister: Zur Therapie der blanden Struma mit synthetischen Schilddrüsenhormonen. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 525
- 108 Horster, F. A., G. Klusmann, W. Wildmeister: Der Kropf: eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik? Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 8
- 109 van den Hove-Vandenbroucke, M. F., M. Couvreur-Eppe, M. De Visscher: Defective thyroglobulin endocytosis and hydrolysis in thyroid cold nodules. Europ. J. clin. Invest. 5 (1975) 229
- 110 van den Hove-Vandenbroucke, M. F., M. De Visscher, M. Couvreur-Eppe: Secretory activity of isolated thyroid adenomas. J. clin. Endocr. 43 (1976) 178
- 111 Hüfner, M., M. Grussendorf, R. Wahl, H. D. Röher: Das Verhalten der thyreotropen Hypophysenfunktion bei Strumapatienten nach Absetzen einer Langzeitsuppression mit Schilddrüsenhormonen. Klin. Wschr. 54 (1976) 535
- 112 Ingbar, S. H.: Autoregulation of thyroid function. In: The Thyroid, 3. Aufl., hrsg. von S. C. Werner u. S. H. Ingbar. Harper & Row, New York 1971 (S. 112)
- 113 Ingbar, S. H.: Autoregulation of the thyroid. Response to iodide excess and depletion. Mayo Clin. Proc. 47 (1972) 814
- 114 Itikawa, A., J. Kawada: Role of thyroidal lysosomes in the hydrolysis of thyroglobulin and its relation to the development of iodide goiter. Endocrinology 95 (1974) 1574
- 115 Järvinen, K. A. J., E. Leikola: Causes of endemic goitre in Helsinki. Ann. Med. intern. Fenn. 45 (1965) 1
- 116 Jaumann, P., W. Steiner, H. J. Pesch: Leitsymptom Globusgefühl. Endoskopische, röntgenologische und histomorphologische Differentialdiagnose von Proliferationen in Oro- und Hypopharynx. Dtsch. Ärztl. 75 (1978) 479
- 117 Kärber, G.: Zur Jodprophylaxe des Kropfes. Berl. Med. Zschr. 1 (1950) Heft 13/14
- 118 Keiderling, W., D. Emrich, C. Hauswaldt, G. Hoffmann: Ergebnisse der Radiojod-Verkleinerungstherapie euthyreoter Strumen. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 453
- 119 Kelly, F. C., W. W. Snedden: Prevalence and geographical distribution of endemic goitre. In: Endemic Goitre. W. H. O., Monograph. Ser. No. 44, Genf 1960
- 120 Kennedy, T. H., H. D. Purves: Studies on experimental goitre. I. The effect of brassica seed diet on rats. Brit. J. exp. Path. 22 (1941) 241
- 121 Kidd, P. S., F. L. Trowbridge, J. B. Goldsby, M. Z. Nichaman: Sources of dietary iodine. J. Amer. diet. Ass. 65 (1974) 420
- 122 Klein, E.: Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen. Thieme, Stuttgart 1960
- 123 Klein, E.: Über die Heredität von Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 314
- 124 Klein, E.: Hormontherapie, Operation oder Radiojod in der Strumabehandlung? Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 2242
- 125 Klein, E., J. Kracht, H. L. Krüskemper, D. Reinwein, P. C. Scriba:

- Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2249; Internist (Berl.) 15 (1974) 181
- 126 Kobayashi, L., M. A. Greer: Studies on the heterogeneity of labeled iodoprotein from iodine-replete and iodine-deficient rats as determined by susceptibility to proteolysis. *Endocrinology* 96 (1975) 261
- 127 Kochupillai, N., M. G. Deo, M. G. Karmarkar, M. McKendrick, D. Weightman, D. C. Evered, R. Hall, V. Ramalingaswami: Pituitary-thyroid axis in Himalayan endemic goitre. *Lancet* 1973/1, 1021
- 128 König, M. P., H. Studer, M. Riek: Prophylaxe der endemischen Struma – Erfahrungen in der Schweiz. *Therapiewoche* 24 (1974) 2445
- 129 König, M. P., H. Bürgi, H. Kohler, H. Rösler, H. Studer: Wann ist eine Radioisotopendiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen indiziert, wann überflüssig? *Schweiz. med. Wschr.* 105 (1975) 361
- 130 Koutras, D. A., C. A. Sinaniotis: Iodide goiter following lymphography. *J. Pediatr.* 83 (1973) 83
- 131 Koutras, D. A., C. N. Tassopoulos, S. G. Marketos: Endemic goiter in Greece: Salivary iodide clearance in goitrous and non-goitrous persons. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 783
- 132 Koutras, D. A., M. Beriman, J. Sfountouris, R. A. Rigopoulos, A. S. Konkoulomanati, B. Malamos: Endemic goiter in Greece: thyroid hormone kinetics. *J. clin. Endocr.* 30 (1970) 479
- 133 Lagasse, R., L. Ramioul, O. Yegers, C. H. Thilly: A collaborative study of geographical variations of iodine intake in Europa. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. 204 (1976) 52
- 134 Lamberg, B. A., P. Wahlberg, O. Wegelius, G. Hellstrom, P. I. Forsius: Iodine metabolism of endemic goiter on Mand Islands (Finland). *J. clin. Endocr.* 18 (1958) 991
- 135 Lamberg, B. A., H. Honkaphija, M. Haikonen, R. Jussila, G. Hintze, E. Axelsson, J. C. Choufoer: Iodine metabolism in endemic goitre in the east of Finland with a survey of recent data on iodine metabolism in Finland. *Acta med. scand.* 172 (1962) 237
- 136 Langer, P.: History of Goitre. In: *Endemic Goitre*, W. H. O., Monograph. Ser. No. 44, Genf 1960 (S. 9)
- 137 Langer, P.: Antithyroid action in rats of small doses of some naturally occurring compounds. *Endocrinology* 79 (1966) 1117
- 138 Langer, P., N. Michajlovskij: Studies on the antithyroid activity of naturally occurring L-5-vinyl-2-thioxoazolidone and its urinary metabolite in rats. *Acta endocr. (Kbh.)* 62 (1969) 21
- 139 Laubinger, G., R. Günther, G. Ginters, A. Kern: Schwierigkeiten bei der klinischen Beurteilung der Hyperthyreose. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) 324
- 140 Linazasoro, J. M., J. A. Sanchez-Martin, C. Jimenez-Diaz: Goitrogenic effect of walnut and its action on thyroxine excretion. *Endocrinology* 86 (1970) 696
- 141 Linder, M. M., H. G. Voigt: Die Wirkung einer Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion. *Med. Klin.* 70 (1975) 847
- 142 Livadas, D. P., D. A. Koutras, A. Souvatzoglou, C. Beckers: The toxic effects of small iodine supplements in patients with autonomous thyroid nodules. *Clin. Endocr.* 7 (1977) 121
- 143 London, W. T., D. A. Koutras, A. Pressman, R. L. Vought: Epidemiologic and metabolic studies of a goiter endemic in Eastern Kentucky. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1091
- 144 Lotti, G., G. Delitala, L. Devilla, S. Alagna, A. Masala: Reduction of plasma triiodothyronine (T₃) induced by propranolol. *Clin. Endocr.* 6 (1977) 405
- 145 McCarrison, R.: Observations on endemic goitre in the Chitral and Gilgit valleys. *Lancet* (1906) 1, 1110, vgl. *Brit. med. J.* 1937/1, 29
- 146 MacKenzie, C. G.: Experimental goitre. In: *Endemic goitre*. *Fed. Proc.* 17 (1958) 57
- 147 McLarty, D. G., J. H. O'Boyle, C. A. Spencer, J. G. Ratcliffe: Effect of lithium on hypothalamic-pituitary-thyroid function in patients with affective disorders. *Brit. med. J.* 1975/III, 623
- 148 Maisterrena, J. A., E. Tovar, A. Cancino, O. Serrano: Nutrition and endemic goiter in Mexico. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 166
- 149 Malamos, B., A. G. Vagenakis, P. G. Pandos, P. D. Papapetrou, J. Sfountouris, D. A. Koutras: Comparison of scanning and palpation in the assessment of the weight of the thyroid gland. *Endokrinologie* 56 (1970) 232
- 150 Malamos, B., D. A. Koutras, J. Mantzos, C. Chiotak, J. Sfountouris, S. N. Papadopoulos, G. A. Rigopoulos, A. D. Pharmakiotis, G. Vlassis: Endemic goiter in Greece: Effects of iodized oil injection. *Metabolism* 19 (1970) 569
- 151 Malamos, B., D. A. Koutras, G. A. Rigopoulos, P. D. Papapetrou, E. Gougas, H. Kelperi, C. Moraitopoulos, E. Davi, J. Leonardopoulos: Endemic goiter in Greece: Some new epidemiologic studies. *J. clin. Endocr.* 32 (1971) 130
- 152 Malamos, B., D. A. Koutras, S. G. Marketos, G. A. Rigopoulos, X. A. Yataganas, D. Binopoulos, J. Sfountouris, A. D. Pharmakiotis, R. L. Vought, W. T. London: Endemic goiter in Greece: An iodine balance study in the field. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1372
- 153 Malamos, B., K. Mitas, D. A. Koutras, P. Kostamis, D. Binopoulos, J. Mantzos, G. Levis, G. Rigopoulos, N. Zerefos, C. N. Tassopoulos: Endemic goiter in Greece: Metabolic studies. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 696
- 154 Marschner, I., F. W. Erhardt, P. C. Scriba: Ringversuch zur radioimmunologischen Thyrotropinbestimmung (hTSH) im Serum. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 14 (1976) 345
- 155 Medeiros-Neto, G. A., M. Penna, K. Monteiro, K. Kataoka, Y. Imai, C. Hollander: The effect of iodized oil on the TSH response to TRH in endemic goiter patients. *J. clin. Endocr.* 41 (1975) 504
- 156 Medeiros-Neto, G. A., W. Nicolau, A. Takeda, A. B. Ulhoa-Cimtra: Effect of iodized oil on iodine content, thyroglobulin maturation and on biochemical constituents of endemic goitre in Brazil. *Acta endocr. (Kbh.)* 79 (1975) 439
- 157 Menof, P.: Sudden enlargement of thyroid gland. *Lancet* 1954/II, 996
- 158 Merke, F.: Die Eiszeit als primordiale Ursache des endemischen Kropfes. *Schweiz. med. Wschr.* 95 (1965) 1183
- 159 Merke, F.: Führt die starke Zunahme des Meerfischkonsums in der Schweiz zu einer neuen „Jod-Quelle“? *Schweiz. med. Wschr.* 98 (1968) 1535
- 160 Merke, F.: Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus. Huber, Bern 1971
- 161 Mertz, D. P., K. Tomaras: Rückgang der Kropfendemie in Südbaden. *Münch. med. Wschr.* 118 (1976) 497
- 162 Mertz, D. P., M. Stelzer, B. Meigen: Klinische Untersuchungen über zirkulierende Autoantikörper gegen Thyroglobulin bei euthyreotem endemischem Kropf. *Med. Welt (Berl.)* 19 (1968) 423
- 163 Miller, J., R. C. Horn, M. A. Block: The autonomous functioning thyroid nodule in the evolution of nodular goiter. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1264
- 164 Miskin, M., I. B. Rosen, P. G. Walfish: Ultrasonography of the thyroid gland. *Radiol. Clin. N. Amer.* 13 (1975) 479
- 165 Mohr, W., P. Merkle: Die Amyloidstruma. *Med. Welt* 28 (1977) 783
- 166 Monaco, F., G. Monaco, M. Andreoli: Thyroglobulin biosynthesis in „cold“ and „hot“ nodules in the human thyroid gland. *J. clin. Endocr.* 41 (1975) 253
- 167 Murray, I. P. C., R. D. H. Stewart: Iodide goitre. *Lancet* 1967/1, 922
- 168 Oddie, T. H., D. A. Fisher, W. M. McConeahy, C. S. Thompson: Iodine intake in the United States: A reassessment. *J. clin. Endocr.* 30 (1970) 659
- 169 Ogihara, T., T. Yamamoto, M. Fukuchi, K. Oki: Serum thyrotropin levels of natives in Sarawak, Borneo Island. *J. clin. Endocr.* 35 (1972) 711
- 170 Patel, Y. C., P. O. D. Pharoah, R. W. Hornabrook, B. S. Hetzel: Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid stimulating hormone in endemic goiter: A comparison of goitrous and nongoitrous subjects in New Guinea. *J. clin. Endocr.* 37 (1973) 783
- 171 Petrola, P., F.-E. Krusius: Effect of cows milk from the goiter endemic district of Finland on thyroid function. *Acta endocr. (Kbh.)* 33 (1960) 603
- 172 Pérez, C., N. S. Scrimshaw, J. A. Muñoz: Technique of endemic goiter surveys. *Endemic goiter*. Monograph Series No. 44 WHO, Genova, 1960 (S. 369)
- 173 Petzoldt, R., H. Lutz, M. Grumeth, H. Heckhausen, F. Wopfner: Sonographische Schilddrüsen-Diagnostik. *Fortschr. Med.* 93 (1975) 1725
- 174 Pfannenstiel, P.: Die heutige Stellung des Radiojod-Zweiphasentests. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977) 1001
- 175 Pflüger, H.: Die geographische Verbreitung des Kropfes in Europa. *Dt. Arch. klin. Med.* 180 (1937) 212
- 176 Pharoah, P. O. D., N. F. Lawton, S. M. Ellis, E. S. Williams, R. P. Ekins: The role of triiodothyronine (T₃) in the maintenance of euthyroidism in endemic goitre. *Clin. Endocr.* 2 (1973) 193
- 177 Pickardt, C. R., P. C. Scriba: Schilddrüsenwachstum und Schild-

- drüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2166
- 178 Pickardt, C. R., F. Erhardt, K. Horn, P. C. Scriba: Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Behandlung der blanden Struma durch Bestimmung der Serum-TSH-Spiegel nach TRH-Belastung. Klin. Wschr. 50 (1972) 1138
- 179 Pickardt, C. R., M. Bauer, K. Horn, Th. Kubiczek, P. C. Scriba: Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Internist (Berl.) 18 (1977) 538
- 180 Pickardt, C. R., F. Erhardt, J. Grüner, K. Horn, P. C. Scriba: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma: Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen. Klin. Wschr. 50 (1972) 1134
- 181 Pickardt, C. R., F. Erhardt, K. Horn, P. Lehnert, P. C. Scriba: Therapeutische Suppression der TSH-Sekretion bei blander Struma, Rezidivstruma und zur Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80 (1974) 1352
- 182 Pickardt, C. R., F. Erhardt, J. Grüner, H. G. Heinze, K. Horn, P. C. Scriba: Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 152
- 183 Platzer, S., G. Riccabona, H. Fill, D. Ladurner, J. Glatz, G. De Sanso, O. Brambati-Testori, A. Costa: Notes on endemic goitre and cretinism in the upper Isarco Valley. J. Nucl. Biol. Med. 19 (1975) 65
- 184 Podoba, L., P. Langer: Naturally occurring goitrogens and thyroid function. Publishing house of the slovak academy of sciences, Bratislava 1964
- 185 Podoba, J., R. Štukovský, R. Kováč: Thyroid function in sibships in endemic goiter region. J. clin. Endocr. 31 (1970) 134
- 186 Pretell, E. A., F. Moncloa, R. Salinas, A. Kawano, R. Guerra-Garcia, L. Gutierrez, L. Beteta, J. Pretell, M. Wan: Prophylaxis and treatment of endemic goiter in Peru with iodized oil. J. clin. Endocr. 29 (1969) 1586
- 187 Radvila, A., R. Roost, H. Bürgi, H. Kohler, H. Studer: Inhibition of thyroglobulin biosynthesis and degradation by excess iodide. Synergism with lithium. Acta endocr. (Kbh.) 81 (1976) 495
- 188 Ramalingaswami, V., T. A. V. Subramanian, M. G. Deo: The aetiology of Himalayan endemic goiter. Lancet 1961/I, 791
- 189 Ramey, J. N., G. N. Burrow, R. J. Polackwich, R. K. Donabedian: The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid-stimulating hormone to thyrotropin-releasing hormone. J. clin. Endocr. 40 (1975) 712
- 190 Ramsay, I., H. Meire: Ultrasonics in the diagnosis of thyroid disease. Clin. Radiol. 26 (1975) 191
- 191 Rapoport, B., H. Niepomniszcze, M. Bigazzi, R. Hati, L. J. De Groot: Studies on the pathogenesis of poor thyroglobulin iodination in non-toxic multinodular goiter. J. clin. Endocr. 34 (1972) 822
- 192 Reinwein, D.: Über die Pathogenese der Struma. Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 2493
- 193 Reinwein, D.: Schilddrüsenfunktion bei Lithiumbehandlung. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 217
- 194 Reinwein, D., E. Klein: Der Einfluß des anorganischen Blutjodes auf den Jodumsatz blander Strumen. Acta endocr. (Kbh.) 39 (1962) 328
- 195 Reinwein, D., H.-A. Durrer, H. Wiermann, J. Löhnert, A. von zur Mühlen: The thyroidal T_4/T_3 ratio and its regulation in non-toxic goitre. Horm. Metab. Res. 8 (1976) 394
- 196 Riccabona, G.: Die endemische Struma in Tirol, I. Teil. Klinische und Laborbefunde von Reihenuntersuchungen. Acta endocr. (Kbh.) 55 (1967) 545
- 197 Riccabona, G., P. Hess, P. Huber: Zur Histotopographie des Jodstoffwechsels in endemischen Strumen und in gesunden Schilddrüsen. Acta endocr. (Kbh.) 59 (1968) 564
- 198 Richter, J., J. Beckebans, K. W. Frey, K. Schwarz, P. C. Scriba: Schilddrüsenfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma. Radiojodspeicherungstest – proteingebundenes ^{127}J – Schilddrüsenantikörper. Münch. med. Wschr. 109 (1967) 2625
- 199 Richter, J., H. Alberts, J. Beckebans, K. W. Frey, U. Haubold, K. Schwarz, P. C. Scriba: Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion bei Strumapatienten unter Behandlung mit D-Trijodthyronin. 13. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, hrsg. von E. Klein. Springer, Berlin 1968 (S. 255)
- 200 Riek, M., H. Kohler, M. P. König, H. Bürgi, H. Studer: Zur Pathogenese des Knotenkropfes. Therapiewoche 24 (1974) 2332
- 201 Roche, J., S. Lissitzky: Etiology of endemic goitre. In: Endemic Goitre. WHO, Monograph Serie No. 44, Genf, 1960
- 202 Roche, M., F. De Venanzi, M. Spinetti-Berti, A. Gerardi, J. Mendez-Martinez, J. Forero: Iodine metabolism in a region of endemic goiter. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 91 (1956) 661
- 203 Rossi, P., D. G. Tracht, F. F. Ruzicka: Thyroid angiography-techniques, anatomy and indications. Brit. J. Radiol. 44 (1971) 911
- 204 Santen, R. J., S. A. Wells, N. Cohn, L. M. Demers, R. I. Misbin, E. L. Foltz: Compensatory increase in TSH secretion without effect on prolactin secretion in patients treated with aminogluthetamide. J. clin. Endocr. 45 (1977) 739
- 205 Sauer, H.: Der endemische Kropf im Klimakterium und im Alter. Med. Klin. 55 (1960) 2105
- 206 Schmidt, K. J., H. Lindner, A. Bungartz, V. C. Hofer, K. Diehl: Mechanische und funktionelle Komplikationen bei der endemischen Struma. Münch. med. Wschr. 118 (1976) 7
- 207 Schoknecht, G., G. Barich: Bestimmung der Häufigkeitsverteilung von Strumen mit Röntgenschirmbildaufnahmen bei Filteruntersuchungen. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1860
- 208 Schreiber, R., L. Schuchmann, W. v. Petrykowski: TSH- und T_4 -Spiegel bei Neugeborenen mit angeborener Struma. Mschr. Kinderheilk. 126 (1975) 451
- 209 Schuchmann, L., R. Schreiber, W. von Petrykowski, I. Witt, H. Reinwein: Struma neonati – Diagnostik, Therapie und Prognose. Mschr. Kinderheilk. 122 (1974) 715
- 210 Schulz, V., W. Döhring, P. Rathsack: Thiozyanat-Vergiftung bei der antihypertensiven Therapie mit Natriumnitroprussid. Klin. Wschr. 56 (1978) 355
- 211 Scriba, P. C.: Struma-Prophylaxe. Internist (Berl.) 14 (1973) 330
- 212 Scriba, P. C.: Jodsalzprophylaxe. Therapiewoche 27 (1977) 4687
- 213 Scriba, P. C., K. Horn: Pathogenese und internistische Therapie der sogenannten euthyreoten Struma. Med. Klin. 64 (1969) 1737
- 214 Scriba, P. C., K. von Werder: Hypothalamus und Hypophyse. In: Klinische Pathophysiologie, 4. Aufl., hrsg. von W. Siegenthaler. Thieme, Stuttgart 1979 (S. 286)
- 215 Scriba, P. C., J. Kracht, E. Klein: Endemische Struma – Jodsalzprophylaxe. (Verhandlungsbericht). Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1350
- 216 Siegers, C. P.: Giftung als toxisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 759
- 217 Sisson, J. C., R. W. Schmidt, W. H. Beierwaltes: Sequestered nodular goiter. New Engl. J. Med. 270 (1964) 927
- 218 Spelsberg, F., B. Günther, G. Heberer: Präoperative Aspekte und chirurgische Behandlung der Struma maligna. Chirurg 47 (1976) 429
- 219 Stanbury, J. B.: Endemic goiter. PAHO. WHO Scient. Publ. No. 193 (1969)
- 220 Stanbury, J. B., A. M. Ermans, B. S. Hetzel, E. A. Pretell, A. Querido: Endemic goitre and cretinism: Public health significance and prevention. WHO Chron. 28 (1974) 220
- 221 Stanbury, J. B., G. L. Brownell, D. S. Riggs, H. Perinetti, J. Itoiz, E. B. del Castillo: Endemic Goiter. The Adaptation of Man to Iodine Deficiency. Harvard University Press, Cambridge 1954
- 222 Steck, A., B. Steck, M. P. König, H. Studer: Auswirkungen einer verbesserten Jodprophylaxe auf Kropfendemie und Jodstoffwechsel. Schweiz. Med. Wschr. 102 (1972) 829
- 223 Steiner, H., E. Hell: Das „nichtoperationsbedürftige“ Strumarezidiv. Wien. klin. Wschr. 78 (1966) 889
- 224 Steiner, H.: Rezidivprophylaxe nach Schilddrüsenoperationen. Wien. med. Wschr. 127 (1977) 161; vgl. 128 (1978) 476
- 225 Stewart, J. C., G. I. Vidor: Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food – a common unrecognised condition? Brit. med. J. 1976/I, 372
- 226 Stubbe, P., P. Heidemann: The incidence of goitrous hypothyroidism during neonatal screening. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 215, 1978 (S. 70)
- 227 Studer, H.: Die Regulation der Schilddrüsenfunktion bei Jodmangel. Schweiz. med. Wschr. 96 (1966) 711
- 228 Studer, H.: Pathophysiologie und Klinik der Struma. Klin. Wschr. 46 (1968) 846
- 229 Studer, H., M. A. Greer: Die Regulation der Schilddrüsenfunktion bei Jodmangel. Huber, Bern 1966
- 230 Studer, H., H. Kohler, H. Bürgi: Iodine deficiency. In: Handbook of Physiology, Bd. III, Washington 1974 (S. 303)

- 231 Studer, H., H. W. Iff, F. Wyss, R. Gubler: Die Pathophysiologie endokriner Störungen bei Hypoproteinämie. *Schweiz. med. Wschr.* 98 (1968) 180
- 232 Sruder, H., H. Bürgi, H. Kohler, M. G. Garcia, G. Morreale de Escobar: A transient rise of hormone secretion: A response of the stimulated rat thyroid gland to small increments of iodide supply. *Acta endocr. (Kbh.)* 81 (1976) 507
- 233 Suwanik, R., A. Nondasuta, A. Nondasuta: Field studies on iodine metabolism in an endemic goiter village, Præ, Thailand. *J. nat. Res. Council (Thailand)* 2 (1961) 1
- 234 Suzuki, H., T. Higuchi, K. Sawa, S. Ohtaki, Y. Horiuchi: „Endemic coast goiter“ in Hokkaido, Japan. *Acta endocr. (Kbh.)* 50 (1965) 161
- 235 Talbot, J. M., K. D. Fisher, C. J. Carr: A review of the effects of dietary iodine on certain thyroid disorders. *Food and Drug Administration (1976)*, Washington, D. C., Report No. FDA/BF-77/17
- 236 Taylor, S.: An autoradiographic study of simple goitre. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 9 (1953) 197
- 237 Taylor, S.: The evolution of nodular goitre. *J. clin. Endocr.* 13 (1953) 1232
- 238 Theilade, P., J. M. Hansen, L. Skovsted, J. Faber, C. Kirkegaard, T. Friis, K. Siersbaek-Nielsen: Propranolol influences serum T₃ and reverse T₃ in hyperthyroidism. *Lancet* 1977/II, 363
- 239 Thilly, C. H., F. Delange, A. M. Ermans: Further investigations of iodine deficiency in the etiology of endemic goiter. *Amer. J. clin. Nutr.* 25 (1972) 30
- 240 Thijs, L. G.: Diagnostic ultrasound in clinical thyroid investigation. *J. clin. Endocr.* 32 (1971) 709
- 241 Thommesen, P.: Thyreoideazystographie. *Fortschr. Röntgenstr.* 114 (1971) 616
- 242 Toft, A. D., W. J. Irvine, W. M. Hunter: A comparison of plasma TSH levels in patients with diffuse and nodular non-toxic goiter. *J. clin. Endocr.* 42 (1976) 973
- 243 Torrigiani, G., D. Doniach, I. M. Roitt: Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. *J. clin. Endocr.* 29 (1969) 305
- 244 Trowbridge, F. L., K. A. Hand, M. Z. Nichaman: Findings relating to goiter and iodine in the Ten-State Nutrition survey. *Amer. J. clin. Nutr.* 28 (1975) 712
- 245 Tunbridge, W. M. G., D. C. Evered, R. Hall, D. Appleton, M. Brewis, F. Clark, J. Grimley Evans, E. Young, T. Bird, P. A. Smith: The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin. Endocr.* 7 (1977) 481
- 246 Vagenakis, A. G., I. E. Braverman, F. Azizi, G. I. Portnay, S. H. Ingbar: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy. *New Engl. J. Med.* 293 (1975) 681
- 247 Vagenakis, A. G., D. A. Koutras, A. Burger, B. Malamos, S. H. Ingbar, I. E. Braverman: Studies of serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece. *J. clin. Endocr.* 37 (1973) 485
- 248 Vidor, G. I., J. C. Stewart, J. R. Wall, A. Wangel, B. S. Hetzel: Pathogenesis of iodine-induced thyrotoxicosis: Studies in Northern Tasmania. *J. clin. Endocr.* 37 (1973) 901
- 249 Virtanen, A. I.: Über die Chemie der Brassica Faktoren, ihre Wirkung auf die Funktion der Schilddrüse und ihr Übergehen in die Milch. *Experientia (Basel)* 17 (1961) 241
- 250 Voigt, H. G., M. M. Linder, E. Ungeheuer: Die chirurgische Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch. Ärztebl.* 70 (1973) 1595
- 251 Vought, R. L., F. A. Brown, K. H. Sibinovic: Antithyroid compound(s) produced by *Escherichia coli*: Preliminary Report. *J. clin. Endocr.* 38 (1974) 861
- 252 Vought, R. L., W. T. London, G. E. T. Stebbing: Endemic goiter in Northern Virginia. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1381
- 253 Wagner-Jauregg, J.: Biochemische Kropfforschung und moderne Arzneibehandlung der Thyreotoxikose. *Med. Klin.* (1946) 430
- 254 Wahner, H. W., W. E. Mayberry, E. Gaitan, J. E. Gaitan: Endemic goiter in the Cauca Valley. III. Role of Serum TSH in goitrogenesis. *J. clin. Endocr.* 32 (1971) 491
- 255 Walthard, B.: Veränderungen der Schilddrüse durch Jodprophylaxe. *Wien. klin. Wschr.* 80 (1968) 697
- 256 Wayne, J. E., D. A. Koutras, W. D. Alexander: Clinical aspects of iodine metabolism. Blackwell, Oxford 1964
- 257 Wellby, M. L., K. Powell, M. Carman, B. S. Hetzel: Comparative studies of diiodotyrosine deiodinase activities in endemic goiter and congenital goiter. *J. clin. Endocr.* 35 (1972) 762
- 258 Wenzel, K. W., H. E. Kirschsieder: Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 26 (1977) 1
- 259 Werle, E.: Toxikologische Aspekte der Eiweißprodukte aus Sojabohnen und Erdnußarten. I. Antitryptische und II. Antithyreoidale Substanzen. *Vocding* 30 (1969) 312
- 260 Wiebel, J., N. Kuhn, N. Stahnke, R. P. Willig: Neuere Gesichtspunkte zur Behandlung der Hypothyreose und „blander“ Struma bei Kindern und Jugendlichen. *Mtschr. Kinderheilk.* 124 (1976) 667
- 261 Wiermann, H., H.-A. Durrer, A. von zur Mühlen, C. Ruppert, R. A. Schmidt, D. Reinwein: Thyroid hormone metabolism in a sporadic non-toxic goiter area. *Acta endocr. (Kbh.), Suppl.* 193 (1975) 7
- 262 Wöhler, J., H. G. Heinze, C. R. Pickardt, F. Erhardt, P. C. Scriba: Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse. *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974) 1240
- 263 Wolff, J., S. Varrone: The methyl xanthines – A new class of goitrogens. *Endocrinology* 85 (1969) 410