auf 41,5° C, um kurz vor dem Tode auf 35° herunterzugehen. Nach 24 Stunden verendete das Kaninchen und lieferte bei der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung einen ähnlichen Befund wie das oben erwähnte K 18. Das Tier K 22 blieb nach Abheilung der Kerato-Conjunctivitis, die im ganzen 14 Tage anhielt, dauernd gesund und erwies sich bei der 4 bzw. 8 Wochen später erfolgten Prüfung sowohl der keratoconjunctivale als auch die subdurale Einverleibung virulenter Gehirnaufschwemmung vollkommen immun, während gleichzeitig infizierte, vorher unbehandelte Kontrollen die oben beschriebenen Erscheinungen zeigten. Die Kaninchen K 23, 24 und 25, gingen nach 6 bzw. 7 und 9 Tagen unter ganz ähnlicher Symptomen wie K 21 binnen 36—48 Stunden ein.

Somit war folgender Sachverhalt gegeben: ein aus dem Lumbalpunktat eines akuten Encephalitisfalles gezüchtetes Passagevirus, vermochte beim Kaninchen und — was an dieser Stelle eingefügt sei — auch beim Meerschweinchen und der weißen Maus Krankheitserscheinungen hervorzurufen, die bisher als für das Encephalitisvirus charakteristisch gelten, und beim erstgenannten Tier eine gegen die Infektion mit dem gleichen Virus schützende Immunität herbeizuführen. Die wichtige Feststellung, wie sich dieses Virus zu demjenigen des Herpes febrilis verhält, blieb Schlußversuchen vorbehalten. Zum Vergleich diente ein schon früher bei einem an den Folgen einer Allgemeinerkrankung nach cornealer Inokulation von herpetischem Blaseninhalt des Menschen eingegangenen Kaninchen gewonnenes Gehirn-Passagevirus, welches in Glycerin konserviert wurde:

1. Die Kaninchen K 54 und 55, die vor 2½ Monaten eine rechtseitige herpetische Kerato-Conjunctivitis nach Infektion mit Blaseninhalt aus einem frischen Herpes labialis überstanden haben, werden gleichzeitig mit zwei unvorbehandelten Kontrolltieren K 27 und 28 mit einer frischen Gehirnaufschwemmung des höher oben genannten Encephalitisstammes („Berlin“) durch Einträufeln in den Bindehautsack beider Augen infiziert. M 54 bleibt dauernd gesund und M 55 zeigt nach sechstägiger Inkubation eine schwach ausgebildete Conjunctivitis am linken Auge, die nach 3 Tagen ohne Folgen abheilt. Die Kontrolltiere erkranken beide an einer heftigen Kerato-Conjunctivitis beider Augen und sterben an den Folgen der sich einstellenden Allgemeininfektion.

2. Den Kaninchen M 70 und 71, die vor 2 Monaten ebenfalls eine herpetische Kerato-Conjunctivitis durchgemacht haben, wird virulentes Gehirn von Encephalitisstamm „Berlin“ intradural appliziert. Während die gleichzeitig intradural infizierten Kontrolltiere K 29 und 30 nach 5 bzw. 8 Tagen unter den charakteristischen Allgemeinsymptomen eingehen, bleiben die Kaninchen M 70 und 71 dauernd verschont.

Vollkommen analog verliefen Versuche, bei denen je zwei Tiere, die vor 1 oder 2 Monaten eine keratoconjunctivale Infektion mit dem Encephalitisstamm „Berlin“ überstanden haben, nun mit Herpespassagevirus conjunctival bzw. intradural infiziert wurden: in beiden Fällen blieb die Erkrankung aus. Nur ein Kaninchen (K 31), welches bei der Vorbehandlung nur am rechten Auge Erscheinungen zeigte, bekam eine 4 Tage anhaltende leichte Conjunctivitis am linken Auge, ohne Beteiligung der Cornea.

Wie also aus den oben in gedrängter Form angeführten Versuchen zu ersehen ist, hat sich der aus dem Lumbalpunktat gezüchtete Encephalitisstamm „Berlin“ in immunisatorischer Beziehung als dem Herpesvirus gleichwertig erwiesen. Denn es schützte sowohl die mit dem Encephalitisvirus „Berlin“ erzeugte Kerato-Conjunctivitis — vorausgesetzt, daß sie nicht selbst schon zum Tode führte — gegen eine nachträgliche Infektion mit intradural oder keratoconjunctival einverleibtem Herpesvirus, ebenso wie das Überstehen einer herpetischen Kerato-Conjunctivitis gegen die in beliebiger Weise vorgenommene Infektion mit Encephalitisvirus. Es braucht nicht näher ausgeführt zu werden, daß die, mit dem angewandten Herpesvirus hervorgerufenen klinischen Erscheinungen und pathologisch-histologischen Veränderungen vollkommen den durch das Encephalitisvirus bedingten gleichen.

Zwei Einwände, die DOERR und SCHNABEL bereits in ihrer ersten Mitteilung (Schweiz. med. Wochenschr., Mai 1921) hervorheben, bleiben zu widerlegen. Das eine betrifft die Frage, ob die beiden Virusarten identisch oder nur sehr nahe verwandt sind. Bei der pathogenetisch so weitgehenden Ähnlichkeit beider Vira besitzt aber diese Frage keine so große

praktische Bedeutung. Im Sinne einer nahen Verwandtschaft und Nichtidentität würde höchstens die aus den Versuchsprotokollen ersichtliche Tatsache sprechen, daß die Kaninchen (M 55 und K 31), die eine einseitige Kerato-Conjunctivitis überstanden haben, bei der Reinfektion eine, wenn auch geringere Reaktion am nicht vorbehandelten Auge zeigten. Solchen Befunden kann aber keine ausschlaggebende Bedeutung beigelegt werden, da sie unter Umständen unter sonst gleichen Bedingungen auch bei der Reinfektion mit homologen (zur Vorbehandlung angewandtem) Virus beobachtet werden können. Eine entscheidendere Bedeutung würden Versuche haben, die den Nachweis identischer Zelleinschlüsse bei der experimentellen herpetischen und encephalitischen Infektion (im Corneaeptithel und in den Ganglienzellen) betreffen. Solche Versuche sind im Gange und werden später mitgeteilt werden.

Viel wichtiger erscheint der Einwand, ob das encephalitische Passagevirus mit dem die Encephalitis des Menschen verursachenden Erreger identisch ist. Nach den bisher bekannt gewordenen Befunden besteht kein Grund, an dieser Annahme zu zweifeln. Das „Für“ und „Wider“ einer solchen Annahme wurde bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert (DOERR und SCHNABEL, LEVADITI, HARVIER und NICOLAU).

Die Vermutung, daß das Virus des Herpes febrilis bei Erkrankungen nicht encephalitischer Natur unter Umständen ins Zentralnervensystem und in die Lumbalflüssigkeit übertreten kann, spricht noch nicht gegen die ätiologische Bedeutung dieses Virus für die Encephalitis epidemica. In diesem Zusammenhang sei auf eine bisher in der Literatur nicht beachtete Beobachtung hingewiesen. RAVAUT und DARRÉ haben bereits im Jahre 1903 und 1904 auf nervöse Störungen im Verlaufe des Herpes genitalis aufmerksam gemacht, und vor einem Jahre haben RAVAUT und RABEAU beim Kaninchen eine typische Encephalitis durch Einträufeln von Lumbalflüssigkeit eines Herpes-genitalis-Falles erzeugen können. Ich selbst konnte unter zwölf verschiedenen, ohne Herpes einhergehenden akuten Erkrankungen bei keiner im Lumbalpunktat das Virus nachweisen.

Literatur: BASTAI: Boll. d. Istituto sieroterap. milanese Bd. 2. 1921. (Ref. aus d. Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1922.) — DOERR und SCHNABEL: Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20 und 24. — DOERR und SCHNABEL: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 94. 1921. — LEVADITI, HARVIER und NICOLAU: Ann. d. l'Inst. Pasteur Bd. 36, Nr. 1 u. 2. 1922. — RAVAUT und DARRÉ: Gaz. des hôp. civ. et milit. Okt. 1903. — RAVAUT und DARRÉ: Ann. d. Dermat. Juni 1904. — RAVAUT und RABEAU: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 85, 1132. 1921.

DIE STRUMA MALIGNA.

Von

Professor H. KLOSE

und Dr. ALEXANDER HELLWIG.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. V. SCHMIEDEN.)

I. Begriffsbestimmung und Häufigkeit. Wir fassen unter Struma maligna zwar alle infiltrativ wachsenden Tumoren der Schilddrüse zusammen, doch hat LANGHANS 1907 in einer bisher nicht überholten Arbeit, der das reichliche Berner Kropfmateriale zugrunde liegt, den Nachweis erbracht, daß chirurgisch und pathologisch-anatomisch den epithelialen Formen die Hauptbedeutung zukommt. 1903 beschrieb HEDINGER eingehend die Hämangioendetheliome der Schilddrüse, generell haben aber die Sarkome bis jetzt noch keine erschöpfende Darstellung gefunden. KOCHER konnte 1908 seine umfassende Abhandlung auf eine Beobachtungsreihe von 400 malignen Kröpfen aus dem Schweizer Gebiet stützen. Trotz dieser Zahl ist in unseren Breiten der Krebskopf selten, selbst wenn wir die „metastasierende Kolloidstruma“ mit einbeziehen, die histologisch jedes Kriterium der Malignität vermissen läßt, sich aber durch den Verlauf genügend als

maligne erweist, da Wachstum in die Umgebung hinein, Metastasenbildung und Kachexie zum Tode führen. Unter 655 von uns operierten Kröpfen sind 20 als maligne zu bezeichnen, d. h. 3—3,5%. Etwas höhere Zahlen gibt NÄGELI mit 4,2% und OBERST mit 4—5% an. Abweichend von dem VIRCHOWschen Gesetz, wonach selten primär an Carcinom erkrankende Organe häufig der Sitz von Metastasen sind, sind auch Metastasierungen maligner Neubildungen von anderen Organen in die Schilddrüse als Ausnahmen zu betrachten. Dagegen wird der maligne Kropf bei *Hunden* und *Fischen* häufiger beobachtet. EWALD kann allein von 75 malignen Hundestrumen berichten, worunter sich in überwiegender Mehrzahl Carcinome, seltener Sarkome und Mischgeschwülste befanden. Die amerikanischen Forscher GAYLORD und MARSH haben den interessanten Befund erhoben, daß die als Kiemenkrankheit oder endemischer Kropf der Salmoniden bezeichnete Erkrankung einer bösartigen Neubildung der Schilddrüse entspricht, die bei frei und in Fischzuchtanstalten lebenden Fischen in Amerika vorkommt. Dieser infektiöse Krebs der Lachse ist durch abgeschabtes Bottichmaterial übertragbar, kann aber durch verdünnten Zusatz von Arsen, Quecksilber und Jod in das Wasser günstig beeinflußt werden. Manche Fische zeigen einen hohen Immunitätsgrad, auch Spontanheilungen werden beobachtet. GAYLORD und MARSH schließen daraus, daß sich zwischen dem endemischen Kropf und dem Carcinom der Schilddrüse bei den Salmoniden keine scharfe Grenze ziehen läßt. Derartige Beobachtungen geben vielleicht erklärende Hinweise für die überraschende Häufigkeit des Carcinoms in endemischen Kropfgebieten. Dieses unterschiedliche geographische Verhältnis kommt auch in den Sektionsergebnissen deutlich zum Ausdruck. In Bern fand LIMMACHER bei 7461 Sektionen 82 maligne Strumen, HINTERSTOISSER in Wien unter 18147 nur 50 maligne Neubildungen, wobei er dem Schilddrüsenkrebs die 12. Stelle der Organkrebse einräumt. PICK sah in Prag unter 7700 Sektionen 17 maligne Strumen, STAEMMLER unter 13 428 Sektionen der Charité 13 maligne Kröpfe. Ein weiteres Verständnis für das klinische Verhalten des malignen Kropfes kann nur gewonnen werden, wenn wir die grundsätzliche Einteilung des gewöhnlichen Kropfes in zwei Haupterscheinungsformen auf die Neubildungen übertragen. Wir unterscheiden die *diffusen*, rein quantitativen Vergrößerungen der Schilddrüse streng von den *Knotenkröpfen*. Die Knoten sind gutartige Neubildungen, stehen dem übrigen Schilddrüsengewebe fremdartig gegenüber und weisen häufig sekundäre Degenerationen auf. Wohl läßt sich annehmen und beweisen, daß gerade die Tumorform des Knotenkropfes mit seinen vielgestaltigen Degenerationszuständen einen günstigen Boden für die Entstehung des Carcinoms und Sarkoms bilden.

II, Disposition, Typen und Metastasen. KOCHER betont bereits, daß dem malignen Kropf die Bildung eines dicken Halses oder circumscriphten Knotens vorausgeht, ähnlich wie ja auch degenerierte Knoten für die Entzündung des Kropfes prädisponierend sind. Berücksichtigt man, daß die Hochlandschilddrüsen in den endemischen Kropfgebieten der Schweiz mit ihren oft gewaltigen Knotenbildungen Herde üppigsten proliferativen Wachstums aufweisen, so ist wohl darin ein gewisser Grund für die Häufigkeit des Kropfkrebesses in der Schweiz gelegen. Auffallend bleibt aber immer, daß die Zahl der bei uns beobachteten malignen Kröpfe gering ist, denn im Maingau ist der kleinknotige Kropf durchaus nicht selten. Vielleicht spielt hier die Größe der Knoten und die Art des Wachstums eine noch unerklärbare Rolle. Auch in der Schweiz tritt eigentümlicherweise der maligne Kropf regionär ganz verschieden auf. BIRCHER, der das Krankenmaterial aus dem Aargau und den angrenzenden Kantonen verarbeitet, sah unter 1425 Kropfkranken nur 23 maligne Kröpfe. In dieser Gegend, wo 22—50% der Schuljugend schon an Kropf leiden, beobachtete BIRCHER in 10 Jahren nur 4 maligne Strumen. Die längste zeitlich genaue Angabe über das Bestehen des Kropfes erstreckte sich bei unseren Fällen bis zu 26 Jahren, jedesmal bestand aber schon lange vorher ein Knotenkropf. Aus unseren

Beobachtungen ergibt sich, daß auch frühzeitige Beseitigung gewöhnlicher Kropfknoten nicht mit Sicherheit vor der krebsigen Degeneration schützt: in 3 Fällen waren solche Kropfoperationen vorhergegangen. Die letzte Ursache der bösartigen Schilddrüsengeschwülste ist, wie die der Tumoren anderer Organe, durchaus unklar. Traumen wird besonders häufig eine ätiologische Bedeutung zugeschrieben. Auf dem Boden der Gewebsschädigung und Vernarbung soll das Neoplasma entstehen. Tragen schwerer Lasten, menstruelle Kongestionen, wiederholte Einklemmung retrosternaler Knoten, die zu Quetschungen und Zirkulationsstörungen führen, können solche Prädispositionen schaffen. Es kommt hinzu, daß in weit degenerierten Knoten lokale atherosklerotische Gefäßveränderungen mit erhöhter Zerreißlichkeit der Gefäße und Neigung zu Gewebsblutungen in einer gewissen Regelmäßigkeit anzutreffen sind. Die Beobachtung an drei unserer Patienten, daß eine Kropfoperation der Entwicklung des malignen Wachstums vorausging, legt den Gedanken nahe, daß das Trauma der Operation ebenfalls zur malignen Entartung eines Kropfes führen kann. Wie bei anderen Erkrankungen der Schilddrüse, so überwiegt auch hier das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen; von 20 Kranken waren 17 Frauen, 3 Männer. In anderen Statistiken ist das Vorherrschen des weiblichen Geschlechts nicht so ausgeprägt: so fand EHRHARDT in 249 Fällen 103 Männer und 144 Frauen, BOSSART in 93 Fällen maligner Kröpfe bei 1400 Gesamtstrumafällen 49 Männer, 44 Frauen. WILSON, der das gewaltige Material der MAYOSchen Klinik verarbeitet hat, gibt das Verhältnis der Frauen zu den Männern wie 2 : 1 an. Übereinstimmend ist das 5. Lebensdezennium am meisten bevorzugt, dem in aufsteigender Linie das vierte vorausgeht. Dies wird einmal dadurch erklärlich, daß ja das Carcinom eine Erkrankung des mittleren und älteren Lebensabschnittes ist, andererseits ist aber der Tatsache ein gewisses Gewicht beizulegen, daß in diesen Jahren die Knoten sich in ihrem Reife- und Degenerationsstadium befinden. Bei Frauen ist die Zeit der Menopause besonders bedroht. Natürlich können auch mal früheste Dezennien betroffen sein, wie das die Mitteilungen von CARRANZA zeigen, der im Alter von 5 und 16 Jahren ein Carcinom und im 11. Jahre ein Sarkom beobachtete. Als vereinzelt dastehend sind carcinomatöse Entartungen von aberrierten Strumen und intratracheal verlagerten Kröpfen anzuführen, bei dem sich die Hauptschilddrüse als durchaus frei erwies. Wichtig ist unsere Beobachtung, daß der Krebs ausschließlich in der rechten Schilddrüse entsteht, und zwar im unteren Pole, seinen Anfang nimmt. Ähnliche Beobachtungen, wenn auch nicht so ausgesprochen, finden wir bei BOSSART. Diese Regel ist dadurch zu erklären, daß bei den Hochland- und Tieflandschilddrüsen das Wachstum der Knoten im allgemeinen im rechten unteren Pol beginnt, demgemäß hier die größten und am weitesten degenerierten Knotenbildungen anzutreffen sind.

Die *histologische Untersuchung* unserer bösartigen Kröpfe ergab 18 Carcinome und 2 Sarkome. Die Carcinome sind zu gleichen Teilen als Adenocarcinome und als solide Carcinome zu bezeichnen. Auch unsere Beobachtungen zeigen klar die Neigung zur Metastasierung in die Lunge und in das Skelettsystem mit vorzugsweise osteoplastischem Charakter, wie das auch schon von EHRHARDT, CRONE, THOMSON u. a. Beobachtungen festgestellt ist. Bei 9 Kranken entwickelten sich Metastasen in der Lunge, bei 16 im Skelettsystem, wobei nie die langen Röhrenknochen betroffen, dagegen die Wirbelsäule, das Sternum, Becken und Rippen bevorzugt wurden. Daneben beobachteten wir, wenn auch selten, Metastasen in allen Organen, sogar im Herzmuskel und im Perikard. Warum gerade bei der Metastasierung das Knochensystem bevorzugt wird, während dieses doch bei der Metastasierung anderer Organkrebse, abgesehen von dem Mamma- und Prostatacarcinom, zurücktritt, ist noch durchaus unklar. Es werden hier von den verschiedensten Autoren die mannigfachsten Gründe angeführt, die teils in der Art der Tumoren selbst, teils in den mechanischen Verhältnissen des Blutkreislaufs, teils auch in der Beschaffenheit der Stellen, in welche die Metastasierung erfolgt, liegen sollen. Mehrere

Male wurde von unseren Kranken ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Trauma und Metastasenbildung angegeben. Hier sind auch die Fälle der Freiburger Klinik, die von REGENSBURGER mitgeteilt werden, anzuführen, bei denen es nach dem Trauma zur Metastasenbildung kam. Die Wechselwirkung zwischen Schilddrüse und Knochenwachstum, auf die schon EHRHARDT und KOCHER hingewiesen haben, lassen bisher keine klare Erkenntnis zu.

III. Symptome und Verlauf. Die örtlichen Erscheinungen eines Schilddrüsenkrebses entwickeln sich je nach dem Sitz und dem Wachstum der Geschwulst in verschiedener Reihenfolge und Schnelligkeit. Da der maligne Kropf sich in schon knotig veränderten Schilddrüsen entwickelt, so sind die Symptome des gewöhnlichen Knotenkropfes in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien vergesellschaftet mit den Erscheinungen der Malignität. Je nach der Größe der Knoten, die einen ganzen Lappen oder nur Teile der Drüse einnehmen können, hören wir die Angabe, daß die *Geschwulst langsamer* oder *schneller gewachsen* sei. Gelegentlich wurde auch eine Vergrößerung der nicht vom Krebs befallenen Seite bemerkt, die dann als kompensatorische Hypertrophie zu deuten ist. Doch ist dies seltener der Fall, denn fast stets haben die Geschwülste die Fähigkeit Kolloid, d. h. das wirksame Produkt der Schilddrüse zu bilden, die sogar den Metastasen nicht verlorengibt, so daß eine kompensatorische Hypertrophie infolge Organhunger des Organismus nicht zu entstehen braucht. In dieser Beobachtung liegt auch eine Erklärung für die Seltenheit einer völligen Schilddrüseninsuffizienz, die selbst bei vorgeschrittenem Wachstum des Krebses ausbleiben pflegt und von uns nie, von KOCHER selten beobachtet wurde. Trotzdem in unserer Gegend die Schilddrüse sich von vielen Knoten durchsetzt erweist, haben wir nie eine multizentrische Carcinomentwicklung nachweisen können. Als zweites bedeutungsvolles Frühsymptom wird allgemein die *Konsistenzzunahme* der genauesten Prüfung und Würdigung empfohlen. Diese kann aber im Stich lassen oder nicht deutbar sein, wenn in der Umgebung des carcinomatösen Knotens kalkig oder fibrös-degenerierte Knoten sich befinden oder der Krebs von einem zentralen, nicht tastbaren Knoten seinen Ausgang nimmt. Demgemäß befinden sich in unserem Material eine ganze Anzahl Fälle, die eine grobknotige Oberflächenvergrößerung nicht erkennen ließen, vielmehr eine ganz gleichmäßige Anschwellung vortäuschten. Eine *verminderte Beweglichkeit* des malignen Kropfes ist erst dann festzustellen, wenn die Kropfkapsel infiltrativ durchwachsen ist. Entsteht die Geschwulst zentral, so ist noch längere Zeit die auch für gutartige Kröpfe typische Aufwärtsbewegung mit dem Kehlkopf beim Schluckakt und die seitliche Verschieblichkeit mit den Halseingeweiden nachweislich. In einem unserer Fälle bewegte sich der rechte vergrößerte Lappen deutlich mit dem Schluckakt, trotzdem bei der Operation der Oesophagus schon weitgehend von der Geschwulst mitergriffen war. Natürlich ist es klar, daß in sehr vorgeschrittenen Fällen die Verschieblichkeit ganz aufgehoben und auch die Haut mitergriffen ist. Sehr häufig, aber nicht konstant, sind *Schluckbeschwerden* vorhanden, die weniger in Form von Schmerzen als in der Unfähigkeit bestehen, feste Speisen hinunterzuschlucken. Diese kann bis zu Graden gesteigert sein, wie wir sie für die reguläre Oesophagusstenose kennen. Die Schluckbeschwerden sind nicht eine Folge des Druckes, sondern entstehen durch Verwachsung mit dem Oesophagus. Deshalb sind sie bei benignen Kröpfen selten und nur dann vorhanden, wenn Knoten zwischen Trachea und Oesophagus eingewachsen sind. *Störungen der Atmung* haben wir kaum beobachtet. Sie können durch Einwachsen in die Trachea unter den Erscheinungen des Bluthustens sich einstellen. Das Fehlen dieses Symptomes unterliegt sicher einem Zufall, denn die Verwachsung mit der Trachea hindert das Ausweichen derselben und sollte das Symptom der Atemnot eher deutlicher machen, als es schon bei benignen Kröpfen zu sein pflegt. Eine Erklärung liegt wohl darin, daß unsere Kröpfe frühzeitiger zur Operation kamen. WODAK hat an einem großen Materiale gutartiger Kröpfe den Nachweis geführt,

daß in Ruhe Atemnot erst bei Verengung auf einem Drittel des Lumens sich bemerkbar zu machen braucht.

Kreislaufstörungen treten bei malignen Kröpfen meist in den späteren Stadien auf, wenn die Venen durch Geschwulstthromben verlegt werden.

Bei noch intakter Kapsel kann die Geschwulst bereits in den Venen weiter wachsen. Dann treten die schon bei intrathorakischen, die obere Thoraxapertur ausfüllenden Kröpfen durch Druck auf die großen Halsgefäße beobachteten Venenschlängelungen am Hals, Brust und den Armen, die nach dem Gebiet der Venae jugulares, intercostales und mammae internae einen venösen Kollateralkreislauf ausbilden, um so deutlicher hervor. In einem Falle beobachteten wir eine Obliteration der Vena cava superior mit Hineinwachsen der Tumormassen in den rechten Vorhof. Am Halse können unter Umständen mit Geschwulstthromben gefüllte Venen palpiert werden. Verbreiterung des rechten Herzens, die teils durch Hindernisse in der venösen Zirkulation, teils durch Verengung der Trachea bedingte Widerstandsveränderungen im kleinen Kreislauf hervorgerufen wird, erscheint häufig im Symptomenkomplex der malignen Struma. Ebenso ließen sich die auf toxischer Einwirkung beruhenden Erscheinungen der Tachykardie und der Schlagfolgestörung bei unseren Fällen nie vermissen. Von den durch die Verwachsung fixierten Nerven gebildet wird am frühesten der Nervus recurrens getroffen. Bei den benignen Kröpfen findet sich diese Beteiligung seltener, bei unseren malignen fanden wir sie durch Heiserkeit und dyspnoische Zustände ausgeprägt in 4 Fällen, wobei jedesmal nur die rechte Seite betroffen war. Die veränderte Lage des Kehlkopfes, der seitlich verschoben, sich gegen seine sagittale Achse neigen und Drehungen um die vertikale Achse erleiden kann, unterstützt häufig die durch Recurrenbeteiligung hervorgerufene Heiserkeit durch Zirkulationsänderung in der Kehlkopfschleimhaut. Meist viel später als die übrigen Symptome treffen wir als Zeichen des Befallenseins des 2.—4. Cervicalnerven ausstrahlende Schmerzen nach dem Kopf und der Schulter; als Frühsymptome können sie nicht bewertet werden. Als ein sonst seltenes, in unserer Gegend aber sehr häufiges und offenbar mit der Eigenart des hiesigen Kropfes zusammenhängendes Symptom muß hier noch die Basedowifizierung des malignen Kropfes besprochen werden, die geradezu als ein wichtiges Einleitungssymptom des bösartigen Wachstums für unsere Gegend bezeichnet werden kann. Wir sahen alle thyreotoxischen Symptome, in wechselndem Auftreten und von wechselnder Stärke: Haarausfall, Schwitzen, Zittern, psychische Alterationen, auch Erscheinungen an den Augen und Augenlidern. Zuweilen wurden Temperaturen bis zu 40° beobachtet, ohne daß Komplikationen von seiten der Lunge oder anderer Organe dafür anzuschuldigen sind. KOCHER hat in seinem gewaltigen Material nur einen Fall von malignem Kropf mit Basedow gesehen, EHRHARDT führt 3 Fälle aus der Literatur an, LYON teilt einen Fall mit. Es ist bekannt, daß Jodbildung in irgendwelcher Form einen Basedow manifestieren oder Basedowerscheinungen bei manchen Kröpfen hervorrufen kann, daß eine Entzündung gleichfalls dazu instande ist, so können wir uns nicht wundern, daß auch durch maligne Geschwülste eine Basedowifizierung ausgelöst wird, wenn der Aufbau der Geschwulst den charakteristischen histologischen Basedowveränderungen ähnlich wird. Es mögen auch einmal Stoffwechselprodukte maligner Schilddrüsen geschwülste die Ursache der Thyreotoxikose sein, doch müssen wir den Tumordruck auf die Schilddrüse als Ursache der thyreotoxischen Symptome ablehnen. Denn einmal sehen wir selbst bei stärkster Kompression durch Geschwülste nicht immer eine Thyreotoxikose auftreten, und andererseits erreicht das Wachstum der Knoten bei den Hochlandschilddrüsen oft ganz enorme Größen, ohne daß es hier zu Basedowsymptomen kommt.

Eigentliche Krebskachexie ist selten. Durchweg befanden sich, wie das auch von EHRHARDT betont wird, die Kranken in gutem Ernährungszustand, der sogar im Verhältnis zur Schwere und Fortgeschrittenheit des Leidens auffallen

kann. Sechsmal ist der Allgemeinzustand als ungünstig bezeichnet, doch lagen hier schon dysphagische Beschwerden, Schmerzen, Schlaflosigkeit und ähnliche Erscheinungen vor, die den Allgemeinzustand ungünstig beeinflussen. In einem unserer Fälle war keines all dieser Symptome vorhanden. Erst die mikroskopische Untersuchung des als „gewöhnlichen“ Kropfknotens aufgefaßten Gewebes ergab die einwandfreie Diagnose Carcinom, dessen Zellmassen in die inneren Kapselteile eingebrochen waren. Auch JASTRAM konnte zwei Fälle von Struma maligna nur histologisch als solche erkennen.

IV. Diagnose und Behandlung. Der Charakter der Erkrankung erfordert eine möglichst frühzeitige Diagnose, zu deren Feststellung eine ganze Reihe von Untersuchungsmethoden empfohlen werden. Wir wollen uns hier nur mit den Verfahren der Laryngoskopie, der Probepunktion und der Röntgenuntersuchung befassen. Sprachstörungen und Heiserkeit zwingen häufig zur laryngologischen Untersuchung des Kehlkopfes und der Trachea, um Ursache, Grad und Sitz des Hindernisses festzustellen. Posticus- und totale Recurrenslähmung prägt sich durch entsprechende Stellung der Stimmbänder aus. Einseitige Verengung der Trachea ist durch bessere Sichtbarkeit der Trachealwände erkennbar. Die Säbelscheidenstenose wird durch spaltförmiges Lumen zum Ausdruck gebracht. Eine Einwachsung in die Trachealwand läßt sich nur in den Spätstadien erkennen, und hier kann die direkte Laryngoskopie sehr gefährlich werden, wie die Mitteilung von DORN beweist, der nach Ablauf der örtlichen Betäubung Hyperämie und Schwellung der Kehlkopfschleimhaut auftreten sah, die in schwerem Kollaps und völlige Stenosierung überging. Auch die Sondierung des Oesophagus und die Oesophagoskopie dürfen nur von besonders vorgebildeten Ärzten ausgeführt werden und sind besser wegen der Perforationsgefahr zu unterlassen. Von KAUFMANN ist die Probepunktion vorgeschlagen und in der letzten Zeit von anderer Seite wieder empfohlen worden. Wir lehnen in Übereinstimmung mit EHRHARDT diese Methode ab. Vielfach ist sie bei sicherem Carcinom erfolglos geblieben. Das ist erklärlich, denn selbst bei Anwendung weitester Kanülen fördert sie nicht genügend Material zutage, zumal wir mit der Nadel nicht immer das Carcinom treffen. Durch Eröffnung von Blut- und Lymphgefäßen kommt die Punktion oft geradezu einem Impfverfahren gleich. Aus denselben Gründen führen wir eine Probeexcision auch nur dann mit Berechtigung aus, wenn die Radikaloperation diesem Eingriff unmittelbar angeschlossen werden kann. Die Röntgenuntersuchung hat für die Differentialdiagnose zwischen gut- und bösartigen Kröpfen in Zweifelfällen große Hoffnungen erweckt, die nicht in Erfüllung gegangen sind. Verständlich ist, daß die unregelmäßige Begrenzung der Schattenränder nur für maligne Strumen mit Kapseldurchbruch charakteristisch ist. OEHLER fand bei dem großen Kropfmateriale der Freiburger Klinik, daß bei malignen Strumen weitaus in den meisten Fällen die Trachea nicht zu sehen war, so daß er das Fehlen der Trachealaufhellung im Röntgenbild als differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber dem benignen Strumen festlegte. Die Ursache dieser Erscheinung sei die infiltrative Umwachsung der Luftröhre durch das Geschwulstgewebe, wodurch die Differenzierung zwischen Luftraum- und Strumagewebe aufgehoben wird und nur ein ganz kleines, nicht sichtbares Tracheallumen übrigbleibt. Diese Ansicht ist schon von PFEIFFER als unrichtig zurückgewiesen. Die Tatsache, daß bei vorgeschrittenen malignen Kröpfen der Trachealschatten schwindet oder kaum sichtbar ist, weil die Trachea meist so umwachsen ist, daß ein röntgenologisch darstellbarer Luftkubus kaum noch existiert, ist zuzugeben, aber sehr oft sind gutartige stenosierende Strumen zu beobachten, bei denen wie bei den malignen mit weichen und harten Röhren kaum ein Trachealschatten nachzuweisen ist. Wohl aber ist die schlechte röntgenologische Darstellbarkeit der Trachea als Symptom einer starken Kompression von vorn nach hinten, sowohl durch gutartige wie durch bösartige Kröpfe zu deuten und als besonders dringende generelle Indikation zur baldigen Operation zu bewerten. Selbst

bei Verdacht auf Struma maligna soll man nicht unterlassen, die Lunge auf Metastasen in den zentralen und peripheren Teilen röntgenologisch zu untersuchen, denn in den Anfangsstadien sind die Lungenmetastasen den gewöhnlichen klinischen Untersuchungsmethoden nicht zugänglich. Sie sind als unregelmäßig verstreute, scharf abgegrenzte, kreisrunde und scheibenförmige Herde, von der Größe eines Kirschkernes an, am dichtesten im Hilusgebiet lokalisiert. Auch bei „rheumatischen“ Klagen und bei „nervösen“ Beschwerden sind die in Betracht kommenden Teile des Skelettsystems einer Röntgenuntersuchung zu unterziehen.

V. Prognose und Behandlung. Die mittlere Dauer des Schilddrüsenkarzinoms kann, von der Angabe der ersten Symptome an bis zum tödlichen Ausgang, etwa auf 2 Jahre berechnet werden. Adenocarcinome verlaufen etwas langsamer. VON EISELSBERG sah Fälle, die sich über 8 Jahre erstreckten. Auffallend chronisch können Papillome verlaufen, die nach den Erfahrungen von LANGHANS und KOCHER sich bis zu 10 Jahren hinziehen können, ohne daß Metastasenbildung und wesentliche Beeinflussung des Allgemeinbefindens auftreten. Die längste Zeitdauer eines Adenocarcinoms, das wir beobachteten, erstreckte sich auf nahezu 6 Jahre, den kürzesten Verlauf von 7 Wochen sahen wir bei einem Sarkom. Sarkome verlaufen überhaupt viel rascher, innerhalb weniger Monate. Wir unterscheiden eine medikamentöse, eine palliative und radikal-chirurgische und eine mit Röntgentiefenbestrahlung kombinierte Therapie. Die Indikation richtet sich nach dem Stadium, in dem sich der Kropf befindet. Da es für den Geübten, wie wir gesehen haben, sehr wohl möglich ist, die Frühdiagnose zu stellen, so bietet die radikale Operation auch Aussichten auf Dauerheilung, besonders bei den adenomatösen und papillomatösen Krebsformen. Man hat nach Verabreichung von Arsen Besserung im Verlaufe der Krankheit gesehen. KOCHER berichtet von direkten Stillständen des Wachstums nach Arsen. Diese medikamentöse Behandlung ist jedoch nur bei inoperablen Fällen anzuwenden, wo der Tumor seinen Ausgangspunkt überschritten und die Kapsel durchbrochen hat. Auch eine Probemedikation mit Jod, auf die maligne Strumen nicht in dem Maße reagieren wie gutartige Kröpfe, ist nur in Zweifelfällen beiluetischer Infektion zu empfehlen, ohne sich dabei eines allzu großen Zeitverlustes schuldig zu machen. *Solange die Struma maligna noch operabel ist, muß sie nach unseren Grundsätzen der frühzeitigen Operation entgegengeführt werden.* Die chirurgischen Eingriffe zerfallen in zwei Arten: einmal in solche an den Tumoren selbst und zweitens in Noteingriffe bei akuten lebensbedrohlichen Komplikationen. Hierher gehört die Tracheotomie bei starker Atembehinderung und die Gastrostomie bei Ernährungsbehinderung. Auch die dekompressive Sternalspaltung kann bei größter Atemnot Erleichterung schaffen. Wir haben diese palliativen Eingriffe noch nicht auszuführen nötig gehabt. *Die Zieloperation besteht in einer Totalexstirpation der Schilddrüse.* Wenn die Möglichkeit besteht, eine postoperative sachgemäße Strahlenbehandlung anzuschließen, darf man sich mit einer Teiloperation begnügen. Die Ausfallerscheinungen im Sinne der Hypothyreose und Tetanie müssen mit Ersatzpräparaten hintangehalten werden. SUDECK teilt einen Fall von Totalexstirpation einer sarkomatös erkrankten Schilddrüse mit, wo er durch regelmäßige Verabfolgung von Tabletten den Ausfallerscheinungen mit Erfolg vorbeugte. Diejenigen, die auf vorwiegend chirurgische Behandlung der malignen Kröpfe bestehen, werden selbst bei weit vorgeschrittenen Fällen mit Metastasenbildung den Primärtumor noch entfernen, falls es ohne schädigende Nebenverletzung abgehen kann. VON EISELSBERG, EHRHARDT und KOCHER präzisieren ihren Standpunkt ähnlich. In der Frankfurter chirurgischen Klinik haben wir die auch bei den Krebsen anderer Organe geübte postoperative Strahlenbehandlung systematisch und mit gutem Erfolge durchgeführt, für deren konsequente Anwendung die Meinung der Chirurgen auf dem Kongreß des vergangenen Jahres noch nicht übereinstimmte. Auf dem Gebiete des malignen Kropfes beginnt sich in letzter Zeit, ähnlich wie für die Behandlung der malignen Uterus-

tumoren eine Verschiebung zugunsten der Strahlentherapie anzubahnen. SUDECK, der wohl als der erste systematisch die Röntgenbehandlung bei malignen Kröpfen aufgenommen hat, kommt auf Grund seiner Erfahrungen mit den Bestrahlungsergebnissen bei malignen Kröpfen zu der Empfehlung, schon von vornherein den bösartigen Kropf allein der Strahlentherapie zuzuführen. Er hat in 3 Fällen lokale Heilung erreicht, ein Fall davon ist 2 Jahre später an Metastasen zugrunde gegangen. Ein Sarkocarcinom ist dauernd geheilt, zwei noch in Behandlung befindliche Fälle zeigten ebenfalls lokale Verkleinerung der Tumoren. Vorwiegend hat SUDECK seine guten Erfolge bei den alveolären Formen der Carcinome erzielt. Die Frage ist wohl wert, gründlich erörtert zu werden, denn nach den bisherigen Statistiken ist selbst bei unserer ausgearbeiteten und verfeinerten Operationstechnik die unmittelbare Operationsmortalität auf 30–66% zu veranschlagen, die Heilresultate bei radikalster Operation recht schlechte.

Von unseren Kranken starben alle im Verlauf des ersten Jahres nach der Operation. Nur 2 Fälle sind seit 4 bzw. 3 Jahren lokal rezidivfrei und bei bestem Wohlbefinden, und diese allein konnten nach sicher unvollständig durchgeführter Operation der Röntgenbehandlung zugeführt werden. Die Röntgenbehandlung erfolgte bei beiden Fällen in der Form, daß eine räumlich homogene Dosis von 90% der HED an der gesamten Schilddrüse zur Absorption gebracht wurde. Das Carcinom der Schilddrüse gehört nämlich zu denjenigen Carcinomformen, die bereits auf die unterste Grenze der Carcinomdosis (85–90% der HED) mit erstaunlicher Regelmäßigkeit anzusprechen pflegen. Es ist das besonders wichtig, da gerade derjenige Teil, der durch operatives Vorgehen nicht zu beseitigen ist, sich in unmittelbarer Nähe der Luftröhre befindet. Die etwas röntgenempfindliche Luftröhrenschleimhaut wäre also sehr gefährdet, wenn wir diesen Stellen eine Dosis von 100% der HED und mehr verabfolgen müßten. Bei exakt vorgenommener Dosierung mit dem genannten Dosenziel dagegen ist es mit absoluter Sicherheit möglich, Nebenschädigungen jeder Art zu vermeiden. Die gewünschte Tiefendosis wurde in beiden Fällen mit Hilfe des HOLFELDERSchen Felderwählers ermittelt und die Bestrahlung so vorgenommen, daß 2 Felder aus einem Abstand von 70 cm von schräg rechts und links vorn so auf den entfalteten Hals gerichtet wurden, daß die Zentralstrahlen dieser Felder sich etwa dicht hinter der Luftröhre schneiden konnten und zusammen einen Winkel von etwa 140–150° bildeten. Die Felder wurden also im Sinne eines paarigen Feldes angesetzt. Dadurch wird, wie man sich am Felderwähler leicht überzeugen kann, erreicht, daß in dem genannten tumorerkranken und tumorverdächtigen Gebiet eine räumlich homogene Dosis überall verabfolgt wird. Selbstverständlich ist die Verwendung hochwertigster Strahlung (Symmetrieminstrumentarium, 0,5 mm Zinkfilter, 39 cm Parallelfunkstrecke). Die einzelnen elektrotechnischen Bedingungen hier anzugeben, hat keinen Wert, da dieselben bei jedem Apparat verschieden sind und die Art der Bestrahlungstechnik durch die Angabe der Nutzdosis mit 90% HED und der Lage und Richtung der Bestrahlungsfelder mit dem Hinweis auf die Ermittlung durch den Felderwähler hinreichend präzisiert ist. Es sei nur erwähnt, daß man unter Umständen (bei großem Halsumfang) veranlaßt sein wird, dem paarigen Fernfeld noch ein von entgegengesetzter Richtung vom Nacken her angesetztes schmales Nahfeld entgegenwirken zu lassen, um durch einen geringen Dosenzusatz eine absolut sichere Homogenität am Wirkungsorte zu erhalten. Sind schon Lungenmetastasen vorhanden, so kann eine Röntgenbehandlung wohl kaum zum Dauererfolge führen. Wir haben aber in einem Falle von sarkomatöser Struma mit starker Atembehinderung, bei der eine generalisierte Lungenmetastasierung eingetreten war, durch die Röntgenbehandlung noch eine vollkommene Rückbildung der Struma, Beseitigung der Atembeschwerden und eine durchaus erträgliche Verlängerung des Lebens um $\frac{3}{4}$ Jahre erzielen können. Dagegen ließen sich die Lungenmetastasen auch durch direkte Röntgenbestrahlung auf die Dauer

nicht in ihrem Wachstum zurückhalten. Wir haben in den beiden geheilten Fällen die Bestrahlung in genau der gleichen Weise nach einem Vierteljahre zum erstenmal und nach einem weiteren halben Jahre zum zweitenmal wiederholt. Von weiteren Bestrahlungen glauben wir nach unseren Erfahrungen Abstand nehmen zu können, da dieselben offenbar nicht mehr nötig sind und durch zu lange fortgesetzte Bestrahlung doch einmal das Auftreten eines Myxödems möglich wäre.

Zusammenfassung.

Unter 655 von uns operierten Kröpfen befanden sich 20 maligne (17 Frauen, 3 Männer). Das 5. Lebensdezennium war am meisten bevorzugt. Die malignen Geschwülste (18 Carcinome, 2 Sarkome) entwickelten sich ausschließlich in dem rechten Lappen eines oft lange (einmal 26 Jahre!) bestehenden Knotenkropfes. Als auslösende Ursachen scheinen vor allem Traumen (Kropfoperation), Einklemmung retrosternaler Strumen in Betracht zu kommen. Metastasen fanden sich 9 mal in der Lunge, 16 mal im Skelettsystem.

Die Diagnose wurde gestellt: durch schnelleres Wachstum der Geschwulst, Konsistenzzunahme, verminderte Beweglichkeit, Schluckbeschwerden, Störungen der Atmung, Kreislaufstörungen, Nervenerscheinungen (ausstrahlende Kopf- und Armschmerzen), Heiserkeit, Basedowerscheinungen als Einleitungssymptom des bösartigen Wachstums sind für unsere Gegend charakteristisch. Eigentliche Krebskachexie wurde nicht beobachtet. So wichtig Laryngoskopie und Röntgenuntersuchung (Trachea, Lunge, Skelettsystem) für die Diagnostik sind, so gefährlich sind Probeexcision und -punktion. In zweifelhaften Fällen hat nach Vornahme möglichst weitgehender Kropfoperation die mikroskopische Untersuchung zu entscheiden. Die mittlere Dauer des Carcinoms der Schilddrüse wurde auf 2 Jahre errechnet (7 Wochen bis 3 Jahre). Bei Frühdiagnose eines noch begrenzten bösartigen Schilddrüsentumors ist die Totalexstirpation mit nachfolgender Röntgenbestrahlung die Methode der Wahl, bei fortgeschrittenem, infiltrierendem Wachstum ist der Strahlenbehandlung allein, in exakter Dosierung (Felderwähler HOLFELDERS), der Vorzug zu geben.

ÜBER DIE URSACHE DES NEGATIVEN AUSFALLES DER DIPHThERIEHAUTREAKTION BEI MALIGNER DIPHThERIE.

Von

EGON HELMREICH und B. SCHICK.

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Wien. (Vorstand Prof. Dr. CL. PIQUET).

Aus zahlreichen Untersuchungen geht mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß bei intracutaner Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen dann entzündliche Erscheinungen auftreten, wenn das betreffende Individuum in seinem Blutserum keine Schutzkörper gegen Diphtherietoxin besitzt. Bei Vorhandensein von Schutzkörpern wird das Diphtherietoxin reaktionslos vertragen. *Positiver Ausfall* der Reaktion ist daher gleichzusetzen mit *Disposition* zur Erkrankung an Diphtherie. Dementsprechend reagieren auch alle Diphtheriefälle, vor der Seruminjektion geprüft, auf Diphtherietoxin positiv. *Negative Reaktion* ist gleichbedeutend mit *Immunität gegen Erkrankung an Diphtherie*.

Bei allen Hautreaktionen sind wir gewohnt, gewisse Unstimmigkeiten vorzufinden. Auf die Frage der sogenannten Pseudoreaktion gehen wir an dieser Stelle nicht ein. Auch die Tatsache, daß kachektische Individuen auf Diphtherietoxin trotz Fehlens von Schutzkörpern negativ reagieren können, kann uns nicht überraschen, da wir das Ausbleiben von entzündlichen Reaktionen bei kachektischen Individuen, z. B. bei der Tuberkulinreaktion, schon lange kennen. Es ist auch nicht schwierig, den negativen Ausfall mit Unfähigkeit der kachektischen Zellen zu erklären, wesentliche Lebensäußerungen zu zeigen. Dagegen waren wir selbst sehr überrascht, als wir gelegentlich der Prüfungen von Diphtherie erkrankten Kindern feststellen konnten, daß Fälle von schwerer