

3. Der Nachweis einer Nabelschnurinfiltration berechtigt in keiner Weise zur Diagnose Lues.

4. Sowohl in den syphilitischen wie den syphilisfreien Fällen trübt das Vorhandensein der Infiltrate die Prognose des Kindes nicht.

5. Die Infiltrate können vorwiegend im Stroma, oder vorwiegend in den Gefäßwandungen oder an beiden Orten lokalisiert sein. Lieblingssitz der Infiltrate sind die äußeren Schichten der Gefäße und ihre nächste Umgebung.

6. Nur selten gehen die Infiltrate mit degenerativen Veränderungen der Gefäßwand oder Nekrose einher.

L i t e r a t u r.

1. Dominici, Virch. Arch. 206, 392; 1911. — 2. Bondi, Arch. f. Gynäk. 69, 223, 1903. — 3. Thomsen, Zieglers Beitr. 38, 524, 1905. — 4. Thomsen-Boas, Berl. klin. Wschr. 1909, No. 12. — 5. Thomsen-Boas, Arch. f. Derm. u. Syph. 111, 91, 1912. — 6. Rietz, Arch. f. Derm. u. Syph. 111, 455, 1912. — 7. Kaufmann, Lehrbuch d. path. Anat. II. 1063, 1911. — 8. Mohn, Ztschr. f. Geburtsh. 59, 263, 1906. — 9. Seitz, in Winkel, Handb. d. Geburtsh. II. 1179, 1904. — 10. Ziegler, Lehrb. d. path. Anat. II. S. 1039, 1906. — 11. Hecker, Jahrb. d. Kinderheilk. 51, 375, 1900. — 12. Gräfenberg, Arch. f. Gynäk. 87, 1, 1909.
-

X.

Toxikologische Beobachtungen über Thorium X bei Mensch und Tier.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. H. L ö h e,

Stabsarzt, kommandiert zum Institut.

Bereits im vergangenen Jahre habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Prof. Bickel auf der experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Institutes Untersuchungen über die Wirkung des Mesothoriums auf tierische Gewebe gemacht. Während sich dabei der intensive Reiz der β - und γ -Strahlen in Form von hochgradigen regressiven und produktiven Zellvorgängen an dem Kaninchenauge äußerte, blieb die Wirkung der Strahlen auf das Hodenparenchym bei Ratten aus trotz Verwendung hoher Dosen und langer Bestrahlungsdauer.

Neben der Muttersubstanz, dem Mesothorium, war es das Thorium X und die Thoriumemanation, zwei Körper, die sich von dem Radiothorium ableiten, welche alsbald in erhöhtem Maße das Interesse auf sich zogen. Über die Natur dieser beiden Elemente, ihre biologischen Eigenschaften sowie ihre therapeutische Ver-

wendung berichtete Bickel am 13. März 1912 in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Seine Beobachtungen an dem Krankenmaterial (Arthritis deformans und chronischer Gelenkrheumatismus) faßte er dahin zusammen, daß bald nach Beginn der Behandlung eine von der Radiumkur her bekannte Reaktion einsetzt, die von der Größe der verabfolgten Dosis von Thorium X abhängt, und daß ferner an den befallenen Gelenken teils eine anatomische, teils eine funktionelle Besserung zu verzeichnen war. — In der anschließenden Diskussion berichtete Plesch über die Vorzüge der Thoriumtherapie gegenüber der Radiumtherapie und wies auf die Heileffekte hin, die er bei seinen Kranken durch die günstige Wirkung auf Herz und Gefäßsystem, auf den Stoffwechsel, ganz besonders aber auf die Leukämie erzielt hatte. Die Höhe der von ihm beim Menschen verwandten Dosis — genaue Zahlen sind nicht angegeben — war aus Versuchen zur Feststellung der Giftdosis gewonnen. Danach blieb ein 2 kg schweres Kaninchen, intravenös mit 0,1 mg reinem Radiumbromid gespritzt, am Leben und zeigte bei der Sektion weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen. Ein zweites Kaninchen erhielt intravenös 10 Millionen ME., mehrere Meerschweinchen 5 Millionen ME., eine weiße Maus 2 Millionen, ein Frosch 1 Million, alle Tiere blieben am Leben. — Von ähnlichen Versuchen berichten Czerny und Caan, jedoch gingen die Kaninchen, denen Dosen zwischen 1 220 000 und 4 640 000 ME. injiziert worden waren, nach 80 Stunden bzw. 7 Tagen zugrunde. Ähnlich war die Wirkung bei Sarkomratten und Sarkommäusen. Bei den Kaninchen ergab die Sektion eine starke Hyperämie nahezu sämtlicher Organe sowie eine geringe Menge von Pleuraexsudat und Aszites. Durch weitere Experimente konnten die Verfasser feststellen, daß die Dosis letalis für ein kräftiges, gesundes Kaninchen zwischen 500 000 und 1 200 000 ME. zu suchen ist, und sie fügen hinzu, „es darf nicht vergessen werden, daß die Dosis letalis für das Kaninchen (etwa 1500 bis 3000 g) bei dem erwachsenen Menschen mit dem etwa 40- bis 50fachen Körpergewicht wohl kaum verhängnisvoll werden dürfte“. „Nichtsdestoweniger erschien ihnen bei den therapeutischen Versuchen äußerste Vorsicht geboten.“

Ich möchte nun kurz über eine Anzahl von Versuchen berichten, die ich, angeregt durch zwei Fälle, die bei uns zur Sektion gelangten, auf der biologischen Abteilung des Pathologischen Institutes angestellt habe. Herr Geheimrat Orth hat bereits in der Berl. med. Gesellsch. am 24. April gelegentlich der Demonstration eines Todesfalles durch Thorium X über diese Untersuchungen kurz berichtet. Eine erste Serie von Hunden wurde am 18. März mit den in der folgenden Tabelle angegebenen Dosen intravenös gespritzt (Vene am l. Hinterfuß). Ausschließlich ausgewachsene kräftige gesunde Tiere, bei denen Krankheitserscheinungen nicht nachweisbar waren, gelangten zur Verwendung. Bei einer Anzahl derselben wurde vor der Injektion der mit dem Katheter entleerte Urin untersucht, und wie üblich, fanden sich im Sediment vereinzelt Epithelien, Leukozyten und harnsaure Salze.

Hund (U. 9)	9450 g	18. III.	2 000 000 ME.	getötet	21. III.
„ (U. 6)	8600 g	„	1 000 000	„	gestorben 30. III.
„ (U. 5)	7800 g	„	500 000	„	„ 2. IV.
„ (U. 8)	7500 g	„	250 000	„	„ 27. III.
„ (U. 4)	7050 g	„	100 000	„	„ 27. III.

Bei dem ersten Hund (U. 9), der am dritten Tage nach der Injektion getötet wurde, fand sich nur eine mäßige Hyperämie des ganzen Dickdarms und eine partielle des Dünndarms; die Nieren waren frei von Veränderungen. Bei allen anderen Hunden, die am 9. bzw. 12. oder erst am 14. Tage nach der Injektion starben, waren die Veränderungen ungleich schwerer. Während bei dem Hund U. 4 (100 000 ME., † 9. Tag) die Erscheinungen mehr denen von Hund U. 9 sich näherten, eine Hyperämie des ganzen Dickdarmes mit einzelnen roten Streifen auf der Faltenhöhe (kleine Blutungen) bestand, der Dünndarm einzelne gerötete Abschnitte aufwies, daneben eine Bronchopneumonie, im r. Unterlappen als Todesursache beobachtet wurde, fanden sich schon bei dem Hund U. 8 (250 000 ME., ebenfalls † am 9. Tage) tiefgreifendere Veränderungen, von denen das Protokoll sagt:

Im ganzen Darm wenig Inhalt. Nach Entfernung der Kotreste und eines zähen grauen Schleimes finden sich im Dünndarm vereinzelt, diffus gerötete Partien, die stellenweise sich über die ganze Breite des Darmes erstrecken. Die Schleimhaut des Dickdarms ist im ganzen gerötet, über die Faltenhöhen ziehen sich hell- und dunkelblaurote Streifen hin, die sich aus einzelnen bis linsengroßen Herdchen zusammensetzen. Die Herdchen lassen keine Gefäßbäumchen erkennen, stellen vielmehr diffuse rote Flecken dar.

Bei dem nächsten Tier (U. 5; 500 000 ME., † am 14. Tage) war dieselbe Veränderung im Dickdarm wie bei U. 8, jedoch war hier auch eine Beteiligung des Dünndarms zu konstatieren, indem sich hier dieselben roten Streifen und Flecken wie im Dickdarm fanden, wenn auch in geringerer Zahl. Zeigten bei den drei erstbeschriebenen Tieren die Nieren keinerlei Schädigung, so ergab hier die Sektion:

Die Oberfläche ist übersät mit miliaren grauen Herdchen, die sich auch auf dem Durchschnitt der Niere in der obersten Rindenschicht finden. Daneben sieht man auch zahlreiche kleinere rote Fleckchen in der Rinde, vereinzelt auch im Mark.

Den höchsten Grad der Veränderungen bot Hund (U. 6) dar, der 1 000 000 ME. erhielt und am 12. Tage einging. Auf lange Strecken hin zeigte der Dickdarm auf den Faltenhöhen dunkelblaurote streifenförmige Fleckung. Im untersten Abschnitt war die Schleimhaut dunkelbraun bis schwarz pigmentiert, vornehmlich auch wieder auf der Höhe der Falten; dazwischen springen die Lymphknötchen als braunrot-blauschwarz gefärbte Gebilde über die Oberfläche hervor. Im Dünndarm sind ebenfalls größere Bezirke mit roten Flecken bestanden, die Lymphknötchen stark geschwollen. Die Nieren zeigen in der Rinde, weniger im Mark, zahllose kleinere rote Punkte, die stellenweise zu größeren Herden konfluieren sind.

Bei der Gleichartigkeit der Veränderungen erübrigt es sich, den mikroskopischen Befund jedes Einzelfalles im einzelnen anzuführen. Im allgemeinen entsprachen die mikroskopischen Veränderungen hinsichtlich der Gewebsschädigung den schon makroskopisch festgestellten Befunden. Während der Dünndarm bis

auf eine geringe Hyperämie stets frei war, wies der Dickdarm, abgesehen von Hund U. 9 und U. 6, immer Hyperämie und geringere oder stärkere Blutungen auf, die sich in der Mukosa, aber auch in der Submukosa fanden. Abgesehen von Hund U. 9, wurden bei allen andern die Nieren mikroskopisch untersucht. Dabei konnte in sämtlichen Fällen eine meist starke Hyperämie in der Rinde wie im Mark festgestellt werden. Auch wurden in mehreren Fällen, in einer Anzahl von Glomeruli rote Blutkörperchen im Kapselraum gefunden; zeitweise wiesen auch die Tubuli contorti eine Schädigung auf, als deren Ausdruck eine parenchymatöse Degeneration (trübe Schwellung und mangelnde Kernfärbung der Epithelien) beobachtet wurde.

Aus den bisherigen Darlegungen geht hervor, daß, mit Ausnahme des am dritten Tag getöteten Hundes, die anderen spontan zugrunde gingen. Die anatomischen Veränderungen, die sich vor allem im Dickdarm und in den Nieren, weniger im Dünndarm fanden, richteten sich einmal nach der Größe der verabreichten Dosis, zum zweiten nach der Länge der zwischen Injektion und Tod verstrichenen Zeit, insofern als längeres Verweilen des Präparates im Organismus, schwerere Schädigungen zu zeitigen pflegte. Die klinischen Erscheinungen waren bei allen Tieren die gleichen. Während in den ersten Tagen die Tiere munter umherliefen, auch keine Beeinträchtigung der Freßlust zeigten, waren sie in den letzten Tagen ante exitum mißmutig, appetitlos, saßen oder lagen meist mit gesträubtem Fell umher. Bei einzelnen Hunden kamen geringe Durchfälle, bei andern Obstipation zur Beobachtung.

Um die Versuchsanordnung gemäß den klinischen Erfahrungen möglichst ähnlich den menschlichen Verhältnissen zu gestalten, wurden nunmehr einigen Hunden mehrere Injektionen, in größeren Zwischenräumen, mit kleineren Dosen (analog dem Körpergewicht eines erwachsenen Menschen berechnet) verabfolgt.

Hund U. 3 15 100 g 24. IV. 250 000 ME.

2. V. 250 000 ME.

gestorben 8. V. 12.

Bei der Sektion fanden sich folgende Veränderungen:

Im Dünndarm zerstreut stecknadelkopf-hanfkorngröße rote Fleckchen. Im Dickdarm findet sich reichlich geronnenes schwarz-rotes Blut. Am Übergang von der Klappe in den Dickdarm hängt ziemlich fest ein etwa erbsengroßes derbes Blutgerinnsel. Die Schleimhaut des ganzen Dickdarms ist besät mit kleineren roten Fleckchen, die besonders auf den Faltenhöhen als intensiv rot gefärbte Streifen zutage treten. Auch in dem Wurmfortsatz finden sich dieselben Veränderungen.

Nieren: In der Kapsel beider Nieren finden sich mehrere über erbsengroße derbe rote Flecken. Die Kapsel ist leicht abziehbar; Oberfläche glatt, braunrot; eine Anzahl von stecknadelkopf-linsen- bis erbsengroßen roten Flecken heben sich scharf gegen die Umgebung ab. Auf der Schnittfläche ist die Rinden- und Markzeichnung deutlich. In der Rinde vornehmlich zahlreiche größere und kleinere rote Herdchen.

Mikroskopisch fanden sich im Dickdarm sowohl in der Muskosa, wie in der Submukosa ausgedehnte Hämorrhagien, durch welche die Drüsen stark auseinander gedrängt sind. — Ganz besonders bemerkenswert ist der Befund an der Niere; sowohl in der Rinde wie im Mark sieht man

sehr schwere Blutungen. In einzelnen Glomeruli ist der Kapselraum erfüllt mit roten Blutkörperchen. Stellenweise sind auch die Epithelien der gewundenen Kanälchen stark geschädigt; in einzelnen geraden Kanälchen finden sich hyaline Massen. Vor allem aber fällt in der Rinde ein umschriebener Herd auf, der in der Mitte erweicht ist. Dasselbst finden sich reichlich gelapptkernige Leukozyten, daneben auch blasige chromatinarme Kerne (offenbar Gewebszellen). Um diesen Abszeß herum sieht man eine besonders starke Blutung.

Da auch bei diesem Hunde schwere Veränderungen in Darm und Nieren sich fanden, wurden noch geringere Dosen injiziert mit folgenden Resultaten:

Hund (U. 2) 8500 g 8. V. 12 100 000 ME.

15. V. 100 000 ME.

gestorben 21. V. 12.

Die bei der Obduktion gefundenen Veränderungen waren verhältnismäßig geringfügig (frischere streifenförmige Blutungen im unteren Dickdarm, kleine Blutungen in beiden Nieren und in der Harnblase), so daß der Tod des Tieres wohl nicht auf diese, sondern auf einen im rechten Unterlappen vorhandenen bronchopneumonischen Herd dürfte zurückgeführt werden müssen.

Hund (U. 1) 8650 g 8. V. 12 100 000 ME.

15. V. 12 100 000 ME.

Die ursprünglich für den 22. Mai geplante dritte Injektion von 100 000 ME. unterblieb, da das Tier seit dem 20. Mai sichtlich an Kräften abnahm und teilnahmslos im Stalle saß. Zwar erholte es sich in den folgenden Tagen etwas, starb aber 25. Mai unter den bereits bekannten Erscheinungen. Die Sektion ergab insofern ein negatives Resultat, als abgesehen von einer geringen Hyperämie des Dickdarms, im Dünndarm und den Nieren keine krankhaften Veränderungen gefunden wurden. Dagegen fiel die starke Abmagerung auf.

Wir dürfen demnach annehmen, daß in diesem Falle, wie auch bei dem Hund U. 1 die Einverleibung von je 100 000 ME. in zeitlichen Abständen von 7 Tagen eine so geringfügige Veränderung im Darm und den Nieren hervorgerufen hat, daß sie von dem Organismus überwunden worden wäre, der Tod jedenfalls nicht auf die einverleibten Dosen zurückzuführen sein dürfte. Weiter dürfen wir daraus den Schluß ziehen, daß die einmalige unschädliche Dosis für einen etwa 8 kg schweren Hund 100 000 ME. beträgt, dieselbe Dosis auch nach etwa einer Woche ohne Schaden wiederholt werden darf. Übertragen auf den erwachsenen kräftigen Menschen würde sie demnach etwa 1 000 000 ME. betragen. Immerhin bleibt sie weit hinter den, Kaninchen und anderen Herbivoren einverleibten Mengen zurück, die ja nach den Versuchen von P l e s c h und anderen Autoren, wie bereits erwähnt, eine ungleich höhere Zahl von ME. bei niedrigerem Körpergewicht gut vertrugen.

Wenn wir die aus den experimentellen Untersuchungen gewonnenen Resultate zusammenfassen, so ergibt sich folgendes. Sowohl bei der Einverleibung größerer und kleinerer Dosen traten bei jedem Hunde Veränderungen im Darmkanal wie in den Nieren auf, die wir als den Ausdruck einer örtlichen Schädigung durch das Thorium ansehen dürfen. Die Schwere der Erscheinungen richtete sich ein-

mal nach der Größe der eingespritzten Menge, zum zweiten auch nach der Zeit, während welcher das Präparat im Organismus verblieb und seine schädigende Wirkung ausüben konnte. Wir dürfen annehmen, daß die hauptsächlichsten Ausscheidungswege für das Thorium — worauf ja auch Bickel und Plesch hingewiesen haben — die Nieren und vornehmlich der Darm sind und daher auch an diesen Stellen das Präparat seine radioaktive Wirkung entfalten kann. Da physiologischerweise die Exkremente am längsten im Dickdarm verweilen, dürfen wir hier auch in erhöhtem Maße die radioaktive Wirkung erwarten, eine Auffassung, die uns die Sektion immer bestätigte. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Nieren, wo entsprechend der größeren Ausscheidungsgeschwindigkeit geringere Veränderungen angetroffen wurden. Mit Recht könnte der Einwand gemacht werden, ob nicht bei Hunden, denen kein Thorium verabfolgt wurde, Blutungen in den Nieren und im Darmkanal gefunden werden, die sich in letzterem auf mechanische Verletzungen durch verschluckte Fremdkörper (Knochen, Steine usw.) zurückführen ließen; darauf läßt sich erwidern, daß die sehr dicke Schleimhaut des Hundedarmes viel weniger Läsionen ausgesetzt ist wie z. B. die zarte Darmschleimhaut des Menschen, ich auch bei einer Anzahl von Hunden, die nicht mit Thorium behandelt waren, den Darmkanal und die Nieren untersucht und in keinem dieser Fälle eine Veränderung, nicht einmal Hyperämie, habe beobachten können. Vielmehr scheint mir eine andere Beobachtung zur Erklärung herangezogen werden zu können. Nach den Untersuchungen nämlich von Czerny und Caan, sowie Falt a und Plesch vertrugen Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse verhältnismäßig recht gut, sogar größere Dosen von Thorium, jedenfalls finden sich in keinem der Protokolle Angaben über Veränderungen im Darmkanal, wie wir sie bei Hunden gefunden haben. Eine Bestätigung unserer Befunde hat Falt a erbracht, der, wenn auch nur als Nebebefund bei seinen Hunden „zahlreiche Hämorrhagien im Anfangsteil des Colon ascendens“ erwähnt. Vielleicht dürfte der Grund darin zu suchen sein, daß bei den reinen Pflanzenfressern der Darmkanal viel weniger empfindlich ist für die radioaktive Wirkung des Thoriums als bei den Karnivoren oder mit gemischter Kost ernährten Tieren, daß auch erfahrungsgemäß bei Kaninchen besonders eine stärkere Transsudation in den Darm stattfindet, die eine stärkere Verdünnung des Präparates bewirkt und damit die radioaktive Wirkung zu paralysieren oder doch erheblich abzuschwächen vermag.

Fragen wir uns nun, ob wir unsere experimentellen Erfahrungen mit den beim Menschen gemachten Beobachtungen in Einklang bringen können, so können wir dieses bejahen. Ich lasse zunächst einen Auszug aus den Krankengeschichten und unseren Sektionsprotokollen folgen:

W. K., 15jähr. Schneiderlehrling. Aufn. 3. Okt. 1911.

Anamnese: Vater gesund, ebenso 3 Brüder, 1 Schwester, Mutter an Herzschlag gestorben. — Frühere Krankheiten: Masern. Jetzige Krankheit begann Mitte September mit Husten und Auswurf. Seit 8 Tagen ist Pat. arbeitsunfähig, leidet unter starken Nachtschweissen.

Stat. praes. Mittelgroßer Junge mit blasser Gesichtsfarbe; Muskulatur schwach, Fettpolster gering entwickelt. — Lungen: Dämpfung über d. l. Oberlappen vorn bis zur 3. Rippe; l. h. o.

Knistern, Knacken, feuchtes Rasseln. Herz: Grenzen normal. Spitzenstoß im V. Interkostalraum. Puls klein, 100. Abdomen: o. B. Urin: Alb. —, Sacch. —.

5. Oktober: Morgens besonders starker Husten, Tuberkelbaz. + Calmette +. Kein Fieber. Belladonna 3 × tgl. 2 Tabl. à $\frac{1}{10}$ mg.

18. Oktober: Stiche hinten l. zwischen den Schulterblättern. Dämpfung h. l. o. bis V. Brustwirbel. Feinblasiges feuchtes Rasseln, verschärftes In-, verlängertes Exspirium. Derselbe Befund l. v. bis zur 3. Rippe.

29. Oktober: Beginn einer Tb.-Kur, die bis 6. November fortgesetzt wird.

21. November: Husten und Auswurf geringer. Leidliches Wohlbefinden. Liegehalle.

25. November: Thorium X. Injektionskur.

27. November: Temp. 38,8. Puls 110. Reichlicher Husten und Auswurf.

30. November: II. Thor.X.-Inj. Starker Schüttelfrost, Schweißausbruch 1 St. später.

2. Dezember: Temp. herunter auf 37,4. Puls 110. Allgemeinbef. besser.

4. Dezember: Husten, Auswurf, bedeutend geringer. Kein Fieber, Pat. fühlt sich wohl, steht auf.

6. Dezember: III. Thor.-Inj. Befinden sehr gut. Kein Fieber. Wenig Auswurf.

7. Dezember: IV. Inj. Weiter gute Besserung.

11. Dezember: V. Inj. Befinden gut. Wenig Auswurf.

14. Dezember: VI. Inj.

18. Dezember: Wieder Temperatur und etwas mehr Auswurf. VII. Inj. Dämpfung v. l. bis 4. Rippe, h. l. o. bis 4. Brustwirbel, v. r. bis 2. Rippe. Über d. Dämpfung Bronchialatmen, verlängertes Exspirium, kein Rasseln.

19. Dezember: Schmerzen in d. r. Unterbauchgegend. Calomel 0,2 5 mal.

20. Dezember: Starke Diarrhöen. Schmerzen geringer.

21. Dezember: VIII. Inj.

25. Dezember: Wieder Durchfälle.

28. Dezember: Stuhlgang normal. Temp. bis 38,0. Husten, Auswurf mehr.

7. Januar: Klagen über Kopfschmerzen. Thorium X getrunken.

8. Januar: Ödeme an d. Lidern. Im Urin Alb +. 18‰ Esbach. Sediment: zahlreiche hyaline, granulierten Zylinder, Nierenepithelien, Blutkörperchenzylinder.

11. Januar: Hämoptoe von wenigen ccm frischen Blutes. Esbach 10‰. Ophthalmol.: Papille o. B.

23. Januar: Urin blutig rot. 6‰ Esb. Im Sediment: sehr viele Erythrozyten, hyaline und granulierten Zylinder, geschwänzte Epithelien. Blasenepith.

20. Januar: Schmerzen im Leib beim Urinlassen, Druckschmerzhaftigkeit d. Muskeln und Knochen d. Beine. Atmung flach, obere Partie d. Thorax bewegt sich fast nicht bei d. Atmung, Oberschlüsselbeingrube r. mehr eingesunken als l. Lungengrenze v. 6. R. ob. Rand, h. 11. Br.-W. bei d. Atmung wenig verschieblich. Perkussion: l. o. h. Dämpfung bis zum 4. Brustwirb. hinabreichend, auch vorn ob. Dämpfung. R. o. h. Dämpfung bis zur Spina scapul. Auch v. o. Dämpfung. Atemgeräusch leise, entfernt bronchial klingend. L. o. h. + v. zahlreiche nichtklingende feuchte Rasselgeräusche, mitteltkleinblasig. R. o. h. + v. Exspirium verschärft, weniger zahlreiche Rasselgeräusche. Spitzenstoß im 4. Interkostalraum. Dämpfung, Töne normal. Keine Ödeme. Blutdruck 135—95. Leib schmerzhaft bei Betastung, Boas'scher Druckpunkt l. stärker als r. Schmerzen beim Wasserlassen. Urin: Sach.-, Alb. +. Sediment: reichl. rote und weiße Blutkörperchen. Rundliche und geschwänzte Nierenepithelien. Die granulierten Zylinder entpuppen sich zum größten Teil als Zusammenlagerungen von harnsaurem Natron, die bei Zusatz von Kalilauge vollkommen schwinden. Reaktion stark sauer.

22. Januar: Ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit d. Ileozökalgegend. Zeitweise Durchfälle, manchmal verstopft. Schmerzen bes. auch im Rücken in d. Gegend d. l. Niere. Pat. klagt in d. Nacht über heftige Schmerzen, erbrach nachts. Codein 0,03 3× tägl. Im Urinsediment mit Antiformin Tb.-Baz. nicht nachzuweisen.

24. Januar: Mit Urinsediment ein Meerschweinchen gespritzt in d. Leber (1 Spritze).

28. Januar: Temperat.-Abfall. Häufiges Erbrechen (Urämie? Brechhusten?) Oft Stuhlverstopfung. (Glyzerinzäpfchen.) Urin rotbraun. Sedim.: rote Blutkörperchen., weiße Blutkörperchen, hyaline, granulierte Epithelzylinder, rundl. Nierenepithel. Thorax wenig bewegl. beim Atmen, r. abgeflacht. Atemgräusch leise; l. v. + h. o. verschärftes Inspirium. Zahlreiche feuchte mittelblasige Rasselgeräusche. H. u. vom Schulterblattwinkel an normal. Leib aufgetrieben; kein Aszites. Ileozökalgegend mäßig druckempfindlich. R. Nierengegend ausgesprochen druckempfindl., linke frei.

4. Februar: Kehlkopf: Schwellung d. Hinterwand. Stimmlippenschluß nicht vollständig. Keine sichtbaren Geschwüre.

5. Februar: Meerschweinchen, das am 24. I. mit Urinsediment gespritzt war, bietet heute bei d. Sektion weder makro- noch mikroskopisch eine Erscheinung von Tuberkulose dar.

9. Februar: Zweiter Tierversuch: Meerschweinchen in jede Leiste 1 cem Urinsediment, nachdem vorher d. Leistendrüsen gequetscht waren. Im Urinsediment reichliche Wachszylinder, granul. Zyl., verfettete Nierenepithel. und solche d. harnabführend. Wege, sehr zahlreiche rote, weniger zahlreiche weiße Blutkörperchen. Pat. klagt noch immer über heftige Schmerzen in d. l. Nierengegend, ausstrahlend nach d. Blase.

14. Februar: Schmerzen im Hals nach d. Ohr ausstrahlend. Kehlkopf: l. Aryknorpel diffus gerötet und geschwollen, schlecht beweglich bei Phonation.

16. Februar: Tuberkulinkur (Alt.-Tb.) $\frac{1}{1000}$ mg.

18. Februar: $\frac{2}{1000}$ mg.

22. Februar: Bdts. am Kieferwinkel ein dickes Paket von 2—3 Drüsen. Halsumschlag. Stärkere Atemnot. Über d. Lunge l. h. vom 5. Br.-W. ab Bronchialatmen und klein bis mittelblasiges Rasseln. $\frac{3}{1000}$ mg. Alt.-Tub.

25. Februar: Geringer Temp.-Anstieg. $\frac{3}{1000}$ Alt.-Tub.

21. Februar: D. Atmung, d. anfangs sehr schnell und fliegend war, wurde auf Morph. langsamer und tief. Morgens 9 Uhr †.

27. Februar: Das am 7. II. nach Block mit d. Urinsediment geimpfte Meerschweinchen ist munter. Keine Leistendrüsenanschwellung.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll. 27. Februar 1912, Obd. Dr. Ceelen, J.-Nr. 244.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Doppelseitige chron. Lungentuberkulose mit Kavernenbildung im l. Oberlappen und frischen käsigen bronchopneumonischen Herden. Verkäste Bronchialdrüsen links. Larynx-tuberkulose mit beginnender Geschwürsbildung. Tuberkulose des Dünn- und Dickdarms. Schwere hämorrhag. Nephritis bdts. Dilatation beider Herzventrikel, geringe Milzschwellung. Hydrocephalus externus.

Protokoll: Leiche eines mittelgr. jungen Mannes in schlechtem Ernährungszustand mit blasser, leicht gelblicher Hautfarbe.

Zwerchfellstand: L. 4. L.-R. r. 4. R.

Im Herzbeutel etwa zwei Eßlöffel einer klaren, bernstein-gelben Flüssigkeit. Epikard mäßig fettreich. Herz etwas größer als d. Faust d. Leiche. Ventrikel mit zum Teil flüssigem, zum Teil speckig geronnenem Blut gefüllt. Muskulatur gelblich-rot, leicht getrübt. R. Ventr. reichlich weit, zeigt etwas abgeflachte Trabekel, ebenso der linke. Klappen o. V.

Linke Lunge ist in den oberen Abschnitten mit der Brustwand fest verwachsen. In der Pleura befindet sich eine geringe Menge einer leicht getrühten, gelblichen Flüssigkeit. Die Oberfläche, nur zum Teil glatt und spiegelnd, zeigt besonders in der oberen Hälfte teils undurchsichtige grau-weiße Verdickungen, teils graue fetzige Auflagerungen. Farbe in den unteren Partien fleckig blaurot, oben grau mit Kohleflecken. Auf der Schnittfläche zeigt sich der Oberlappen durchsetzt von Höhlenbildungen, welche zum Teil isoliert, zum Teil unregelmäßig zusammenhängend sind. Die Höhlen mit unregelmäßigen, buchtigen Wandungen enthalten eine schmierige und bröcklige grünlich-graue Masse, welche auch den Wänden anhaftet. Die einzelnen Höhlen

erreichen die Größe einer Kirsche. Die übrigen Partien sind fast durchweg grau-gelblich gefärbt, doch so, daß man meist ihre Zusammensetzung aus einzelnen kleinen, rundlichen Herden erkennt, die zum Teil deutlich ein in der Mitte gelegenes Lumen zeigen. Im Unterlappen sind ähnliche Herde teils mehr vereinzelt, teils auch bereits zu großen Gruppen konfluiert, die dazwischensliegenden Teile des Lungengewebes dunkelrot mit einem gleichmäßigen opaken Glanz. Verkäste Hilus- und Bronchialdrüsen.

Rechte Lunge zeigt ähnliche Veränderungen, doch in weit geringerem Maße. Nur die Spitze ist mäßig mit der Brustwand verklebt, entsprechend die Pleura an dieser Stelle mit grauen fetzigen Auflagerungen versehen.

Die oben beschriebenen graugelben käsigen Herde befinden sich nur im Oberlappen und sind auch nicht sehr dicht. Im Unterlappen zeigt die Schnittfläche zahlreiche Unebenheiten. Dunkler gefärbte Partien von etwas vermehrter Konsistenz und weniger lufthaltig ragen über die Schnittfläche heraus. Ganz vereinzelt sieht man graugelbe, stecknadelkopfgroße Knötchen hervorragen. An einer Stelle sind in der Ausdehnung eines Pfennigstücks diese Knötchen konfluiert.

Die Epiglottis ist ebenso wie der Kehlkopf an ihrer Innenseite zum größten Teil lebhaft gerötet und zeigt gelbliche stecknadelkopfgroße Knötchen mit zum Teil ganz kleinen Substanzverlusten. Die ary-epiglottischen Falten sind ödematös geschwollen, lebhaft gerötet und zeigen dieselben Veränderungen, so daß man r. beim Tasten den rauhen Knorpel durchfühlt. Trachea zeigt außer lebhafter Rötung keine Veränderung. Die Tonsillen sind beiderseits ziemlich stark zerklüftet und verdickt. Netz bedeckt die Dünndarmschlingen. Därme aufgetrieben. Blase prall gefüllt. Milz 13:9:3 ziemlich schlaff. Nieren: l. 14:7,5:4,5, r. 13,5:7,5:5. sehr schlaff. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche gelblich-rot-blaurot, klein gefleckt und zeigt dicht und ziemlich gleichmäßig verteilt stecknadelkopfgroße Blutungen. Rinde 9 mm, fleckig graugelb und graurot mit einzelnen punktförmigen Blutungen; auch Marksubstanz stark getrübt.

Nachtrag: Nach zweistündigem Liegen zeigen d. bei der Herausnahme rötlichen Nieren einen intensiv braunen Farbenton wie bei Methämoglobinurie. Es wird an therapeutische Anwendung von Kali chloricum gedacht. Nachfragen ergeben, daß acht Spritzen Thorium gegeben wurden, bevor die Nierenerkrankung auftrat.

Ureteren o. V. Im Darm finden sich schon in den oberen Abschnitten des Jejunum vereinzelt knötchenartige, ziemlich derbe Schwellungen der Lymphknötchen, zum Teil gelblich, zum Teil hämorrhagisch. Die Veränderungen nehmen nach unten hin zu und betreffen dann vor allem die Peyerschen Haufen, die sich zum Teil wallartig aus der übrigen Schleimhaut herausheben und sich aus gelblichen nicht ganz gleich großen, bis zur Größe eines halben Reiskorns messenden Knötchen zusammengesetzt erweisen. Nahe der Ileozökalklappe sind diese Veränderungen mehr rundlich, auch ganz unregelmäßig wie Gebirgszüge auf einer Landkarte gestaltet und zeigen von einem Wall umgebene Substanzverluste. Im Dickdarm zeigen sich mehr geschwürige Veränderungen bis zur Größe einer Bohne: um unregelmäßig zackige, manchmal deutlich quer gestellte Substanzverluste bemerkt man kleine graugelbliche Knötchen. Magen schleimhaut glatt, reichlich mit ziemlich zähem Schleim belegt. Leber 22:16:7, ziemlich schlaff. Gallenwege durchgängig, Farbe hell-braunrot, fleckweise rötlich-gelb. Schnittfläche gelblich-rot, ziemlich trübe, Zeichnung stellenweise verwischt, sonst Läppchen zentral gelb gefärbt. Duodenum, Hoden o. V. Aorta mit weißlich gelben Flecken. Gehirn. Im Subduralraum eine geringe Menge heller Flüssigkeit, sonst o. V.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren (nach Fixation in Müller-Formol, Paraffineinbettung und den üblichen Färbungen) ergab folgendes: Sowohl in der Rinde wie im Mark finden sich ausgedehnte Blutungen. Der Kapselraum der Glomeruli enthält reichlich rote Blutkörperchen; an manchen Glomeruli erscheint die Kapsel verdickt. Die geraden Kanälchen sind ausgefüllt von graubräunlichen

Zylindern, an denen man noch bisweilen die Konturen von roten Blutkörperchen erkennen kann; hin und wieder finden sich ebenfalls in den gewundenen und geraden Kanälchen bei Hämalaun violett-blau sich färbende Kalkkonkremente. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen sind vielfach kernlos.

Der zweite Fall ist von G u d z e u t in der Berl. klin. Wochenschrift in seinem klinischen Verlauf näher beschrieben.

Er betraf „eine 58jährige, etwas korpulente Frau, die seit 5 Jahren an chronischer Arthritis litt, deren innere Organe bis auf ein in der letzten Zeit auftretendes Herzklopfen gesund waren, und die im Verlauf von 16 Tagen 3 Injektionen von Thorium X in Mengen von 900 000, 550 000 und 3 000 000 ME., außerdem eine Injektion von Thorium A von 10 000 ME. erhielt. Nach den ersten Injektionen traten keinerlei alarmierende Erscheinungen auf, die Leukozytenzahl bewegte sich in engen und normalen Grenzen. Nach der vierten Injektion (Thorium X) besteht drei Tage hindurch Wohlbefinden, am vierten Tage leichte Übelkeit und Leibschmerzen. Die Patientin erbittet ihre Entlassung. Vier Tage später kommt sie wieder zur Aufnahme mit Kräfteverfall, starken Leibschmerzen, Durchfällen, welche am zehnten Tage nach der letzten Einspritzung blutig werden. Es tritt Bluterbrechen auf, es besteht hohe Temperatur; unter zunehmender Herzschwäche und andauernden Blutstühlen erfolgt der Exitus“. „Die Kranke bot also das Bild einer mit Durchfällen einhergehenden, akut verlaufenden hämorrhagischen Diathese.“

Auszug aus dem Sektionsprotokoll 19. April 1912. Obduzent: Dr. Martin. J.-Nr. 468. Pathologisch-anatomische Diagnose: Ausgedehnte Schleimhautblutungen in Magen und Darm, Blase, Blutungen in Nieren und Leber. Schlaffes Herz. Spitzeninduration beiderseits. Verkalkte Hilusdrüsen. Alte Infarktarnben der l. Niere. Parenchymatöse Trübung beider Nieren und der Leber. Endometritis cystica. Uteruspolyp.

Kräftig gebaute weibliche Leiche mit starkem Fettpolster und kräftiger Muskulatur. Die Haut zeigt an den Armen und an der Brust sehr zahlreiche bis pfennigstückgroße, blaue Flecken, welche auf Druck nicht verschwinden. An einigen zeigen sich Spuren eines Einschnittes in die Haut. Die Därme sind vom Netz überlagert, mäßig gebläht und fast in ihrer ganzen Ausdehnung von blauschwarzer Farbe. Die Nieren (r. $10\frac{1}{2} : 5 : 2\frac{1}{2}$; l. $13 : 4 : 3\frac{1}{2}$) sind beide rotgrau; Die Oberfläche ist glatt und zeigt zahlreiche bis stecknadelkopfgroße, rote, nicht abwischbare Punkte. Konsistenz schlaff. Auf dem Durchschnitt ist Rinde und Mark deutlich gezeichnet; das Parenchym zeigt an den Rändern des Marks ausgesprochene Rötung des Gewebes; in beiden Nierenbecken, besonders im linken, eine ausgedehnte blutige Infiltration der Schleimhaut. Auf der linken Niere ein etwa bohnen großer, flach eingezogener Herd. Der Blaseninhalt ist schwarzbraun, flüssig. Blasenschleimhaut blaß und zeigt zahlreiche bis linsengroße, rote Punkte. Rektumschleimhaut ist stark blutig, ebenso die Schleimhaut fast des ganzen Darmes. Der Darminhalt ist schwarzbraun. Das Herz enthält etwas schaumiges Blut. Die Muskulatur ist schlaff; die Wand sehr stark blutig imbibiert. Die Magenschleimhaut ist an der kleinen Kurvatur sehr stark dunkelrot gefärbt. Der Mageninhalt ist stark schwarzbraun. Die Leber ($28\frac{1}{2} : 15\frac{1}{2} : 7$) hat glatte Oberfläche, graugelbe Farbe; sie zeigt am r. Lappen zahlreiche rote Punkte. Konsistenz sehr schlaff. Auf dem Durchschnitt ist die Lappchenzeichnung verwaschen, die Farbe gelbbraun; das aus den Gefäßen austretende Blut ist stark schaumig.

Es wurden mikroskopisch untersucht (nach Fixierung in Müller-Formol, Paraffineinbettung) und Färbung mit Hämalaun, van Gieson, Elastika, Methylenblau, (mit Sudan bei frischen Objekten) Stückchen vom Magen, Dünndarm, Dickdarm, Niere und Leber.

Die Leber zeigt eine Verfettung und Pigmentierung der Leberzellen; zum Teil finden sich Zellen, in denen beide Veränderungen nebeneinander hergehen. Die Niere weist eine parenchymatöse Degeneration (fleckweise Verfettung der Epithelzellen sowie der Media einzelner Arterien) der Tubuli contorti und der aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen auf; wie in der

Leber in den kleinen Pfortaderästen, Stäbchen und Kokken, so finden sich auch in der Niere Kapillaren, die mit Bakterien (kurze plumpe Stäbchen) vollgestopft erscheinen.

Vom Magen wurde ein Stückchen aus der Pylorusgegend, eins aus der großen Kurvatur untersucht, und es zeigte sich, daß sowohl in der Mukosa und besonders in der Submukosa eine Hyperämie und Hämorrhagie vorhanden war; stellenweise sieht man die Drüsen der Mukosa durch die ausgetretenen Blutmassen auseinandergedrängt. Hauptsächlich finden sich die Blutungen im unteren Abschnitt der Mukosa, wo die Venen enorm weit sind. Das Zwischengewebe weist eine reichliche Lymphoidzellen-Infiltration auf. Sowohl im Dünndarm wie im Dickdarm ist die Schleimhaut stellenweise nekrotisch. In der Submukosa des Dickdarms sind die Gefäße stark mit Blut gefüllt, Blutaustritte sind nicht zu sehen. Einzelne Drüsenlumina sind angefüllt mit den bereits oben erwähnten kurzen plumpen Stäbchen, die sich aber auch in der Wand der Drüsen finden. Weiter fällt noch eine Vermehrung des Zwischengewebes auf. In der Submukosa des Dünndarms sieht man ungewöhnlich viel Fettgewebe; ein Teil der Fettzellen hat normales Aussehen. Ganz besonders bemerkenswert sind bei Hämalau und van Gieson gelbbraunlich gefärbte größere und kleinere rundlich gestaltete Herde, an denen man jegliche Kernfärbung vermißt und die man wohl als Fettgewebsnekrose mit Farbstoffimbibition ansehen muß.

Nach dem mikroskopischen Befunde handelt es sich demnach um eine chronische Gastritis und Enteritis, eine parenchymatöse Degeneration der Leber und besonders der Nieren. Was den Befund der Kokken und Bakterien anbelangt — leider wurde eine bakteriologische Untersuchung unterlassen — so möchte ich darauf hinweisen, daß dieselbe wohl nur als eine agonale anzusehen ist und daß unter dem Einfluß der schweren Schädigung des Darmes eine Invasion von Koli-bazillen, als welche man die Stäbchen wohl ansprechen darf, stattgefunden hat. Zudem haben wir in keinem der von den Hunden angefertigten Präparate Bakterien oder Kokken finden können.

Wenn wir das Resultat der beiden beschriebenen Fälle zusammenfassen, so handelt es sich in dem ersten um ein schwer tuberkulöses Individuum, bei welchem im Verlauf der Krankheit und zeitlich nach acht Thorium-Injektionen schwere hämorrhagische Veränderungen in den Nieren sich einstellten, die wir aber nicht mit voller Gewißheit als eine Folgeerscheinung der verabfolgten Thoriumdosis ansehen können, im zweiten Fall um eine wegen chronischen Gelenkrheumatismus mit 5 Millionen ME. Thorium behandelte Person, bei welcher bei der Sektion im Magen, Darmkanal, in den Nieren sowie in der Harnblase die unter dem Bild einer schweren hämorrhagischen Diathese verlaufenden Erscheinungen gefunden wurden. Die bei der Obduktion festgestellten Veränderungen an Darm und Nieren entsprachen durchaus den Befunden, wie wir sie in den oben geschilderten Tierexperimenten zu Gesicht bekamen. Dieser Ansicht gab auch O r t h in der Sitzung der Berliner med. Ges. in bezug auf den zweiten Fall Ausdruck, als er sagte: „Die Übereinstimmung in den Befunden bei den mit Thorium X vergifteten Hunden und bei den menschlichen Organen ist so groß, daß ich glaube, man kann keinen Moment darüber im Zweifel sein, daß wir es da mit einem Todesfall durch Mesothorium zu tun haben.“ — Nach den klinischen Erfahrungen können wir mit Bestimmtheit behaupten, daß auch eine individuelle Verschiedenheit in der Toleranz gegenüber dem Thorium besteht, da ja auch nach den Angaben von K r a u s ,

His, Gudzent, Plesch größere Dosen anstandslos vertragen wurden. Auf einen Punkt aber möchten wir noch ganz besonders hinweisen. Nicht allein die Größe der einzelnen Dosis, sondern ganz besonders die zu schnelle zeitliche Folge der Injektionen ist es, von welcher dem Organismus Schaden droht. Das geht mit aller Deutlichkeit aus unseren Experimenten hervor. Bei zweimaliger Einverleibung von 250 000 ME. innerhalb acht Tage ging der Hund unter den üblichen schweren Darm- und Nierenerscheinungen zugrunde, während 100 000 ME. innerhalb sieben Tage zweimal injiziert so geringe lokale Schädigungen herbeiführten, daß keinesfalls auf sie der Tod zurückgeführt werden könnte. Wenn wir dies auf menschliche Verhältnisse übertragen, so ergäbe sich als unschädliche Dosis 1 000 000 ME., in zeitlichen Intervallen von einer Woche, für das erwachsene Individuum. Besonders beachtenswert erscheint mir noch ein Moment, auf welches Plesch in seinen Mitteilungen nachdrücklich hingewiesen hat, nämlich, daß man den Nebenerscheinungen wirksam begegnen kann durch Darreichung von sehr viel Zellulose und ausgiebige Stuhlentleerungen, einmal damit das Thorium nicht mit der Darmwand in allzu innige Berührung kommt und andererseits damit der Stuhlgang möglichst schnell den Darm passiert; weiter würde auch eine gesteigerte Diurese unseres Erachtens ein nicht außer acht zu lassendes Moment sein.

Fragen wir uns, wie in letzter Hinsicht der pathologisch-anatomische Befund zu deuten ist, so können wir auf Grund der histologischen Untersuchungen eine völlig befriedigende Erklärung nicht geben. Zweifellos liegen die Erscheinungen einer örtlichen, in Blutungen sich äußernden Schädigung vor, und man muß wohl daran denken, daß die Gefäßwände der Kapillaren durch das Thorium eine schwere Läsion erfahren haben. Vielleicht kommt aber auch noch ein anderes Moment in Betracht, auf welches Falta bei seinen Untersuchungen hingewiesen hat, nämlich der Schwund der Leukozyten, der so hochgradig werden kann, daß die Leukozyten nach einiger Zeit vollständig aus dem Blute verschwinden und die Tiere unter Schwächeerscheinungen zugrunde gehen. Auch uns fiel bei unseren histologischen Untersuchungen in prall gefüllten Gefäßen der außerordentliche Mangel an Leukozyten auf. Genauere Untersuchungen an dem hämatopoetischen System müssen hierüber noch Aufklärung bringen.

Literatur.

Bickel, A., Über Mesothorium-, Thorium X- und Thoriumemanationstherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 17, S. 771. — Plesch, J., Zur biologischen Wirkung des Thoriums. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16, S. 739. — Derselbe, Fälle von perniziöser Anämie und Leukämie mit Thorium X behandelt. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20, S. 930. — Orth, J., Demonstration eines Falles von Vergiftung durch Thorium X. Sitzung der Berl. med. Ges. vom 24. April 1912. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19, S. 912. — Gudzent, F., Zur Frage der Vergiftung mit Thorium X. Berl. klin. Wochenschrift 1912, Nr. 20, S. 933. — His, W., Bemerkungen zu dem vorstehenden Aufsätze des Herrn Dr. Gudzent. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20, S. 935. — Czerny und Caan, Über die Behandlung bösartiger Geschwülste mit Mesothorium und Thorium X. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 14, S. 737. — Falta, W., Kriser und Zehner, L. Über die Behandlung der Leukämie mit Thorium X. Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12.