

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Wien.
Vorstand: Professor Dr. Gustav Günther.)

Die Thalliumvergiftung und ihre histologischen Veränderungen bei Ratten.

Von

Dr. Friedrich Hecke,
Assistent des Institutes.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Januar 1928.)

Das Thallium steht als ein- und dreiwertiges Element im periodischen System in der Gruppe der Erdmetalle und in der 6. Periode zwischen Quecksilber und Blei. Während das dreiwertige Thallium nach den Untersuchungen von *Buschke* und *Peiser*²¹ wirkungslos zu sein scheint, beruht die Wirkung der einwertigen Form dieses Metalles bei rasch verlaufenden Vergiftungen wesentlich auf Störungen im Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems (tetanische Krämpfe und Schreckhaftigkeit), denen alsbald Herzähmung folgt. Bei langsamerem Verlauf steht meist eine hämorrhagische Magendarmzündung im Vordergrund der Erscheinungen, die, wenn die Vergiftung noch länger dauert, mit Anzeichen einer Kachexie verbunden sind. Alle diese Anzeichen treten aber erst verhältnismäßig kurz vor dem Tode auf. Bei ausgesprochen chronischem Verlauf entstehen vor allem bei jungen Tieren Wachstums- und Ernährungsstörungen, verbunden mit Haarausfall, der den Zweck der therapeutischen Verwendung des Thalliums bildet^{27, 24, 25}.

*Kobert*¹ reiht das Thallium in seinem Handbuch, insbesondere wegen der entstehenden Schädigung der Niere und der von *Keil*¹ gefundenen körnigen Degeneration der roten Blutkörperchen und wegen der Blutaustritte im Bereich des Magendarmkanals, dem Blei an. In neuerer Zeit erklärt man (*Buschke*) besonders den Haarausfall und die allenfalls entstehenden Wachstumsstörungen durch Annahme einer Schädigung des endokrinen Systems. *Spitzer*⁸ nahm als Ursache des Haarausfalls eine Schädigung der Haaranlagen an und führte nur die entstehenden Wachstumsstörungen auf eine endokrine Störung zurück. *Buschke* und *Peiser*^{7, 16} fanden jedoch in der Haut keine, in den endokrinen Drüsen dagegen bedeutende pathologische Veränderungen, wie Atrophie der Schilddrüsenbläschen mit Verminderung des Kolloids, Atrophie der Hoden oder gestörte Samenbildung, Herabsetzung der Chromierbarkeit und Verminderung des Lipoids in den Nebennieren, wobei ihr Adrenalingehalt auf ein Viertel bis zu einem

Drittel des normalen Wertes gesunken war. Für die Wahrscheinlichkeit einer endokrinen Störung trat auch *Ginsberg*¹⁸ ein, der einen durch Thallium erzeugten Katarakt im mikroskopischen Bilde dem durch Entfernung der Epithelkörperchen erzeugten sehr ähnlich fand. Bei *Buschke* und *Peisers*¹⁶ Untersuchungen des Vormagens der Ratten zeigte sich noch eine Hyperplasie des Oberflächenepithels. Das Str. corneum des Plattenepithels war beträchtlich verbreitert und bildete dicke Hornlamellen und Hornperlen. Das Str. spinosum reichte zapfenartig tief in die Muscularis mucosae und bildete selbst papillomartige Auswüchse. Die Unterhaut war ödematos verbreitert, blutreich und enthielt Anhäufungen von Rundzellen sowie große Mengen eosinophiler Leukocyten. Außerdem entstandene rachitisähnliche Verkrümmungen und Auftreibungen der Knochen bestanden aus reinem osteoiden Gewebe, welches auch das Knochenmark ausfüllte, wobei der Ca-Spiegel des Blutes erhöht war. An isolierten Froschherzen, die durch Thallium zum Stillstand gebracht wurden, bewirkte Kalkzufuhr eine Abschwächung dieser lähmenden Wirkung (*Buschke* und *Jakobsohn*⁹). *Buschke*, *Klopstock* und *Peiser*²⁰ stellten weitere Versuche an und fanden bei starken Magen- und Knochenveränderungen den Kalkgehalt des Blutes herabgesetzt und das Kalium vermehrt. Dagegen war bei schwachen Magen- und Knochenveränderungen der Kalium- und Calciumgehalt erhöht. Diese Verhältnisse in Verbindung mit dem greisenhaften Aussehen der Thalliumratten wurden nun mit den senilen Calciumarmut und dem Kaliummangel bei Tetanie verglichen, obwohl *Ginsberg*¹⁸ schon sagt, daß die tetanieähnlichen Krämpfe der Thalliumratten niemals denen durch Epithelkörperchenentfernung erzeugten völlig gleichen.

Aus diesen kurz angeführten Untersuchungen wird schon ersichtlich, wie verwickelt die Frage nach dem Wesen der eigenartigen Thalliumwirkungen ist. Es erschien deshalb zweckmäßig, um ein wenig zur Klärung dieser Fragen beizutragen, bei weiteren Versuchen besonders die entstehenden histologischen Veränderungen zu beobachten.

Bei den nun folgenden Versuchen wurde Thallium aceticum (Thalloacetat) verabreicht, und zwar, da schon *Buschke* und *Spitzer*^{2, 4, 5} die Gleichwertigkeit subcutaner und peroraler Einverleibung erkannt hatten, den Kaninchen in Form eines Bolus. Den Ratten wurde, wie *Buschke* empfiehlt, eine Lösung auf Brot gegeben. Alle angeführten Mengenangaben werden nun auf ein Kilogramm Körpergewicht bezogen.

Bei einem Kaninchen erzeugten 2,0 g/kg Thall. acetic. p. o. nur eine geringe Benommenheit, 0,008 g/kg p. o., die meist zur Erzeugung eines Haarausfalls verwendete Menge, jedoch Durchfall und Krämpfe, die besonders stark durch Berührung auszulösen waren. Der Tod trat nach allmählichem Aufhören aller Reflexe und der Herzaktivität am 4. Tage ein. 0,016 g/kg p. o. töteten eine Ratte am nächsten Tag nach heftigen *tetanischen* Streckkrämpfen, die auch durch Berührung auszulösen waren.

Bei diesen wenigen Versuchen wird schon die besondere Empfindlichkeit der Ratten selbst im Vergleich zu anderen Nagetieren offenkundig; wegen welcher Eigenschaft das Thallium ja als Rattengift in Gebrauch steht. Andererseits bestätigen diese Versuche die anfangs erwähnte Tatsache, daß bei akuten Vergiftungen die nervösen Erscheinungen, die teilweise an eine Strychninwirkung erinnern, das Krankheitsbild beherrschen, was ja auch von der Bleivergiftung bei

Tieren bekannt ist. Hier, bei so raschem Verlauf, ist wohl eine Unterfunktion der Epithelkörperchen kaum anzunehmen.

Da nun bei derartigen akuten Vergiftungen, wo makroskopisch keine Organveränderungen sichtbar sind, auch histologische Veränderungen kaum zu erwarten sind, wurde bei den weiteren Versuchen ein möglichst langsamer Ablauf der Erscheinungen angestrebt und durch Verabreichung zunächst nur sehr kleiner Mengen von Thallium aceticum zu erreichen getrachtet. Solche Thalliumgaben erhielten die Ratten täglich bis zu ihrem Tode.

Die zu untersuchenden Organe wurden nach dem Tode in Formolalkohol nach Schaffer fixiert, weiterhin in Celloidin eingebettet und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Zum Vergleiche wurden dieselben Organe von gesunden Ratten in gleicher Weise behandelt.

Ratte 1a. 0,0005 g/kg täglich unter die Haut; tot am 5. Tage; erhaltene Gesamtmenge 0,002 g/kg.

Sektion: Das Maul ist voll erbrochenem Mageninhalt, Deckhaare an Brust und Bauch sind spärlich, Wollhaare dicht. Im Vormagen liegen in der Mitte von großen flächenhaften Blutungen gelbliche Auflagerungen ähnlich diphtherischen Membranen oder papillomartige Horngebilde, die beim Abheben einen geschwürähnlichen Defekt zurücklassen. Der Darm ist blutreich und seine Knötchen deutlich schwarz gefärbt.

Im histologischen Schnitt des Vormagens ist die Propria und Muscularis mit Blut gefüllt. An den geschwürähnlichen Flecken durchdringt Blut das stellenweise verschwundene Epithel, so daß das dünne Str. corneum blasenartig vor gewölbt wird. Viele Epithelzellkerne sind geschrumpft, pyknotisch, schalenförmig um Vakuolen, zeigen Randstellung des Chromatins oder sind zu Bröckeln zerfallen. Die Haarbälge der äußeren Haut sind stark erweitert und die haarlosen enthalten statt Haaren eine oft abgelöste zerfaserte Hornmasse, wie sie auch vom Str. corneum der Außenhaut gebildet wird.

Ratte 1b. 0,0005 g/kg täglich unter die Haut.

Am 22. Tage begannen die Vergiftungserscheinungen (struppiges, trockenes Haarkleid und lederartige unelastische Haut) und erreichten zwischen dem 33. und 46. Tage ihren Höhepunkt (Haare lassen sich leicht am ganzen Körper ausziehen, im Gesicht Haarausfall, die Ratte ist matt, teilnahmslos und schreckhaft, die anfängliche Reizbarkeit ist in auffallende Zahmheit übergegangen, so daß die Ratte gegen die Einspritzung keinerlei Widerstand leistete). Diese Erscheinungen schwanden aber allmählich mit Rückfällen (Lockierung und glanzlose Struppigkeit der Haare bei lederartiger Haut nebst allgemeiner Mattigkeit) um den 65. und 95. bis 97. Tag vollkommen, so daß am 102. Tage der Versuch abgebrochen wurde.

Diese Ratte hat sich somit anscheinend völlig an die dauernde Thalliumeinverleibung gewöhnt.

Ratte 2. 0,001 g/kg täglich unter die Haut; tot am 49. Tage. Gesamtmenge 0,0325 g/kg.

Um den 10. Tag scheu und ruhig, am 22. Tage Haut lederartig unelastisch; am 34. Tage Beginn eines Haarausfalls zwischen Ohren und Nase, der sich später auf Hals, Unterbrust und Bauch ausbreitete. Die Sektion ergibt hämorrhagische Magendarmentzündung.

Histologisch zeigt die Gl. submaxill. vereinzelt schalen- oder sichelförmige, geschrumpfte und pyknotische Zellkerne. Die Vormagenschleimhaut (Abb. 1) enthält wenig schwach gefärbtes Keratohyalin und ein breites lockeres Str. corn.

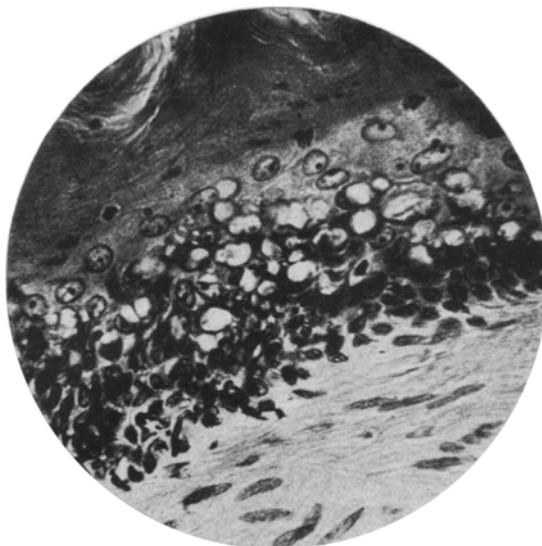


Abb. 1. Plattenepithel der Vormagenschleinhaut von R. 2 mit Sichelkernen und Kernvakuolen.
(Abb. 1 bis 6 sind Mikrophotographien.) Horizontal-vertikal Stammes-Zeiss. Abb. 7 und 8
Handzeichnungen.

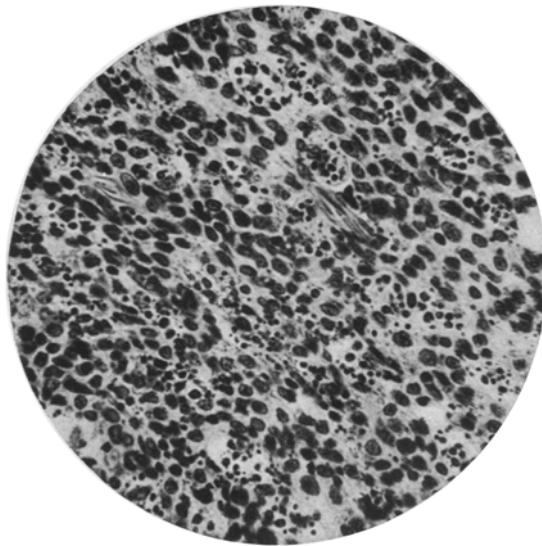


Abb. 2. Dünndarmfollikel von R. 2, mit herdförmigem Kernzerfall.

Die verschiedenen Zellkernformen lassen vermuten, daß die Sichel- und Schalenform durch Kernvakuolen entstehen, die sich vergrößernd das Chromatin beiseitedrängen und zum Verschwinden bringen. Die Lymphknötchen des Darmes und der Milz zeigen verschiedene Kernzerfallsbilder, wie Chromatinumlagerung, Knospungen, Vakuolen, Kerntrümmer und die Darmknötchen (Abb. 2), außerdem

vergrößerte und vermehrte Kernkörperchen und massenhaft scheinbar daraus entstandene rotgefärbte tropfenartige Körner.

Der gesamte Magendarmkanal zeigt starke zellige Durchsetzung, enthält Mastzellen und besonders reichlich eosinophile Leukocyten, die stellenweise im Dickdarm an Zahl sämtliche übrigen Zellen zusammengekommen übertreffen. Viele Zellkerne der Dickdarmdrüsen sind sichelförmig, geschrumpft, pyknotisch oder enthalten Bläschen. Die Zellstruktur der Leber ist undeutlich und das Herz ohne Veränderungen. Die Niere ist hyperämisch und zeigt stellenweise Degenerationen. Besonders in den geraden Kanälchen sind Zellen geschrumpft und manche Kerne pyknotisch zerfallen. Die äußeren Schichten der Zona fascic. der Nebenniere enthalten große blasser Zellen mit blassem oder ohne Kern und undeutlicher Zeichnung oder vereinzelt sehr große Vakuolen, welch letztere auch in den Markzellen zu finden sind.



Abb. 3. Abgebrochenes zerfasertes, hohles Haar in abgeknicktem erweiterten Haarbalg.

Im Plattenepithel der Haut (Abb. 3) sind ähnliche Vakuolen und Kernfallsbilder wie in der Vormagenschleimhaut der Ratte 1a zu sehen. Die Haarbälge sind stark blasig erweitert, so daß sich einmal die Talgdrüsen herausgestülpt haben, und enthalten zerfaserte hohle, oft bandartig gewundene, fast immer im Inneren der Haarbälge abgebrochene Haare oder nur eine lose geschichtete dünne, oft schollige Hornmasse. Einige Papillen und Wurzelscheiden zeigen verschiedene Kernfallserscheinungen, wie Sprossungen, Pyknosen und Kerentrümmer.

Diese Ratte ist deshalb bemerkenswert, weil sie alle diese Erscheinungen am hochgradigsten zeigt, was wohl zweifellos durch die lange Dauer der Thalliumeinwirkung von 49 Tagen bedingt ist.

Ratte 3. 0,002 g/kg täglich unter die Haut; tot am 16. Tage; Gesamtmenge 0,026 g/kg.

Haarausfall an Brust, Bauch und Unterlippe, sonst Haare struppig und locker. Hämorrhagische Magendarmentzündung.

Histologischer Befund ähnlich wie bei Ratte 2. Außerdem wurden die Hoden untersucht: Einzelne Spermiozyten und mehrere Spermiden haben exzentrische

Kernvakuolen, der Nebenhodenkanal enthält verschiedenartige, teils abnorme Zwischenstufen der Spermienentwicklung, wie Spermien, Spermiozyten und Spermiden und riesenzellenartige Syncytien ohne oder mit vakuolisierten oder pyknotischen Kernen und Kernbröckeln, weiters runde Zellen mit kleinen pyknotischen runzeligen, oder Kernen von der Form eines Spermienkopfes und ausgeblättert, oft ring- oder sickelförmigen oder geschrumpften pyknotischen Kernen. Viele Hodenzwischenzellen machen einen geschrumpften Eindruck und haben pyknotische gerunzelte Kerne.

Ratte 4. 0,004 g/kg unter die Haut täglich; tot am 9. Tage; Gesamtmenge 0,028 g/kg.

An der Brust krustöses Ekzem und wo die Krusten abgefallen, haarlose Flecken. Blutung an der Pleura beiderseits der Wirbelsäule. Darmkatarrh. After und Schwanzansatz bis an die Knochen angenagt, ein Zeichen von heftigem Juckreiz und Parästhesien.

Die histologische Untersuchung der Haut ergibt einen ähnlichen Befund wie bei Ratte 2, aber nicht so ausgeprägt.

Ratte 5. 0,0005—0,005 g/kg unter die Haut, steigend alle 3 Tage; tot am 17. Tage; Gesamtmenge 0,0335 g/kg.

Am letzten Tag sehr elend und in eingerollter Stellung. Kein Haarausfall, Magen normal, Darmkatarrh, Herz schlaff und bluterfüllt.

Histologisch sind die Gl. submaxill. und das Herz ohne Veränderungen. Der Thymus enthält in den Keimzentren scharf abgegrenzte strukturlose Herde, die verschiedene tropfenartige rötliche Gebilde, sowie Kernzerfallsbilder wie Sprossungen, Randstellung des Chromatins und Kernvakuolen von ungleicher Größe enthalten; also ein Bild ähnlich den Darmlymphknoten bei Ratte 1 und 2. Die Nebenniere ist wie bei Ratte 2. Im Hoden sind verschiedene Spermienvorstufen in Zerfall und geschrumpfte Zwischenzellen mit gerunzelten und oft traubenartig geteilten pyknotischen Kernen zu sehen.

Ratte 6. 0,006 g/kg unter die Haut täglich; tot am 7. Tag; Gesamtmenge 0,036 g/kg.

An der Brust schüttete Haare, Magendarmentzündung mit flächenhaften Blutungen und schwarz gezeichneten Lymphknoten.

Bei der histologischen Untersuchung des Vormagens sieht man eine Verhornung fast ohne Keratohyalin mit noch im Str. corneum deutlich erhaltenen Zellkernen. Das Herz ist blutüberfüllt, das Pankreas und die Niere ohne wesentliche Veränderungen. In den Nebennieren finden sich einige gequollen ausschließende Zellen wie bei Ratte 2 und in Rinde und Mark in sehr großen Zellen Vakuolen. Viele Zellkerne des Plattenepithels der äußeren Haut, dessen Str. corn. sehr lose geschichtet und unterbrochen ist, enthalten mehrere Vakuolen; haarlose Haarbälge nur dünne lose spinnwebenartige Hornschichten.

Im Hoden (Abb. 4) haben viele Kanälchen einen abnormen Inhalt: wie riesenzellenartige Syncytien von Spermiden und Spermatogonien, davon viele mit Kernvakuolen; Spermiden und daraus bestehende Riesenzellen mit pyknotischen oder vakuolenthaltigen Kernen; schwanzlose Spermien mit mehr oder weniger eingerollten Kernen in einem runden Protoplasmakörper. In anderen Kanälchen sind fast nur Riesenzellen mit Mitosen oder pyknotischen Kerntrümmern; einige enthalten auch Spermiozytenriesenzellen und vom Rand losgelöste Spermatogonien, die auch vereinzelt Syncytien bilden. Wieder andere Kanälchen sind eingedrückt und enthalten außer wenigen Spermatogonien und kernlosen Protoplasmaresten und Kerntrümmern nur Sertolische Fußzellen. Ähnliche Zerfallskörper aller Zwischenstufen der Spermienentwicklung erfüllen den Nebenhodenkanal. Die Hodenzwischenzellen sind auch hier vielfach geschrumpft und haben runzelige pyknotische, selbst zerbröckelte Kerne.

Ratte 7. 0,002 g/kg per os täglich; tot am 19. Tag; Gesamtmenge 0,032 g/kg.

Am 10. Tag schiefe Kopfhaltung und Wälzen nach links, am 15. Tag matt und eingerollt, Haare struppig. Bei der Sektion: Haare locker und Magendarmkatarrh.

Histologisch ist die Gl. submaxill. und sublingual, ohne Veränderungen. Die Thymus enthält in den Keimzentren pyknotische Kerne, Kerntrümmer und zeragt aussehende Kerne, ähnlich Ratte 5; die Nebenniere vereinzelt gequollene Zellen wie Ratte 2; der Hoden nur vereinzelt Kernvakuolen und der Nebenhoden mehr abnorme Formen als bei Ratte 3. Die Zwischenzellen sind ähnlich Ratte 3 geschrumpft.

Ratte 8. 0,004 g/kg per os täglich; tot am 10. Tag; Gesamtmenge 0,032 g/kg.

Ratte eingerollt, Vorderfüße zu Fäusten geballt, Haare lose, venöse Stauung

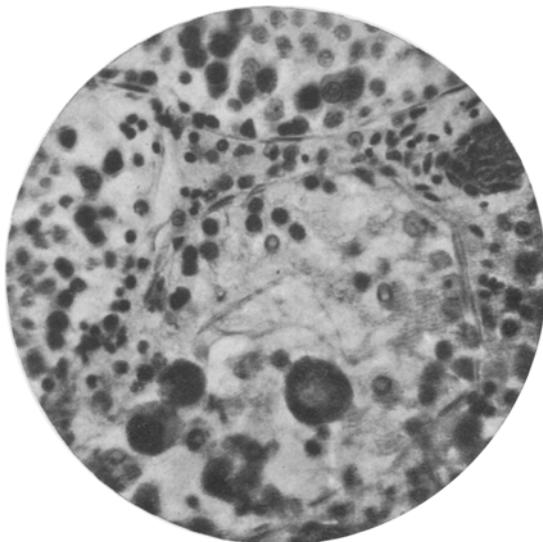


Abb. 4. Hoden von R. 6. Kanälchen, enthaltend außer Fußzellen einige Riesenzellen und wenige Spermiozyten.

in allen Organen, Herz schlaff. Im Vormagen Erosionen und Geschwüre, Darmkatarrh.

Histologisch bietet der Vormagen ein Bild ähnlich Ratte 2. Außerdem sieht man statt Keratohyalin oft rote Körner und körnigen Zerfall der Zellkerne an der Verhornungszone. Die Lunge ist blutreich, die Thymus ähnlich Ratte 6 und die Haut ohne Veränderungen.

Ratte 9. 0,001—0,006 g/kg per os täglich, steigend alle 3 Tage; tot am 15. Tag; Gesamtmenge 0,04 g/kg.

Am 14. Tage noch munter. Nach dem Tod am Kopf zwischen den Ohren, an Hals, Brust, Bauch und Lenden Haarausfall, Stauungsleber, hämorrhagische Darmentzündung.

Mikroskopisch zeigen der Drüsennmagen zahlreiche eosinophile und Mastzellen, einzelne Leberzellen Vakuolen, die Lymphknötchen der pigmentreichen Milz Zerfallsherde wie Ratte 2, die ähnlich auch in der Thymus zu finden sind.

Ratte 10. 0,006 g/kg per os täglich; tot am 9. Tag; Gesamtmenge 0,058 g/kg.

Am 7. Tage frisst die Ratte nichts mehr. Sektion: Schlaffes Herz und Blutüberfüllung sämtlicher Bauchorgane, Magendarmentzündung hämorrhagisch im Magen und in den vorderen Dünndarmabschnitten; im Ileum und Dickdarm nur geringgradige Entzündung und Hyperämie.

Histologisch ist Herz und Parotis ohne Veränderungen, die Gl. submaxill. (Abb. 5) dagegen enthält im Ausführungsgang und in den Körnerzellen Zellkernvakuolen und pyknotisch geschrumpfte Kerne. In den serösen Drüsenzellen sind die Kernkörperchen oft vergrößert, zerfallen oder aus den Kernen, die blaß sind, ausgetreten. Außerdem sind zahlreiche Kerne pyknotisch oder zerfallen. Stellenweise erfüllen schollige homogene Massen Hohlräume und Vakuolen, so daß an

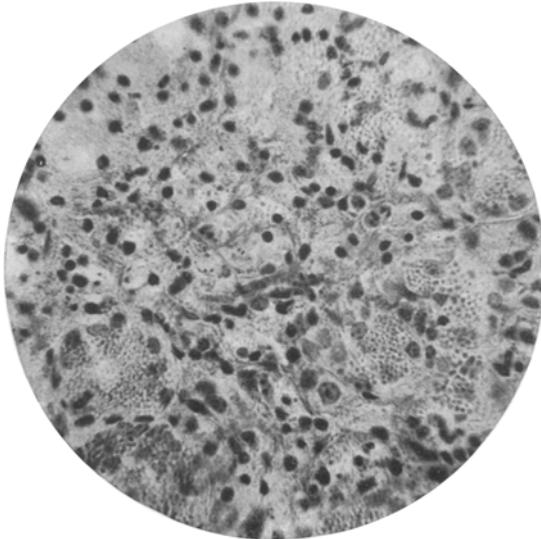


Abb. 5. Gl. submaxillar. von R. 10. Körnerzellen und zerfallene Zellkerne und andere Reste von serösen Drüsenzellen.

Stellen starker Ausbreitung solcher Veränderungen der drüsige Bau nicht mehr zu erkennen ist. Ein ähnliches Bild, aber nicht so ausgebreitet, bietet die Gl. sublingualis.

Im Vormagen fehlt Keratohyalin und die Zellkerne der Verhorngungszone sind blaß und enthalten oft das Chromatin in losen Körnchen. Am Grunde des Epithels (Str. germinativ.) finden sich auch Kernvakuolen. Das submuköse Bindegewebe des Magens und Darmes ist reich an eosinophilen Zellen. Die Lymphknötchen sowie die Dünndarmzotten und die Dickdarmdrüsen zeigen Kernzerfallsbilder. Das Pankreas ist sehr reich an Zymogen, die Milz an Pigment und ihre Follikel zeigen Kernzerfall. Die Niere läßt stellenweise Degenerationserscheinungen und pyknotischen Kernzerfall erkennen. Die eine Nebenniere (Abb. 6) ist vergrößert und enthält in der äußeren Schicht der Zon. fascic. sehr große Hohlräume, in denen meist eigenartige homogene runde, oft geschichtete Gebilde liegen. Manche von den dadurch und von Zellvakuolen beiseite gedrängten Zellkernen sind pyknotisch oder zu homogenen kolloidähnlichen Massen verändert oder zerfallen. Im Nebennierenmark finden sich massenhaft große Zellvakuolen, von denen

auch einige einen oder mehrere homogene Körper enthalten. Die andere Nebenniere hat ähnliche gequollene Zellen wie Ratte 2 und tropfenartige, rot gefärbte, verschieden große Einlagerungen in den chromaffinen Markzellen.

Ratte 11. 0,01 g/kg unter die Haut täglich; tot am 5. Tag; Gesamtmenge 0,04 g/kg.

Haare lose, hämorrhagische Magendarmentzündung.

In der Gl. submaxill. sind einige Kerne geschrumpft und vakuolenhaltig, in der Leber ist die Zellstruktur verschwommen. Die Niere lässt im Kanälchenepithel geschrumpfte und zerfallene Kerne und eine Teilung des Protoplasmas in eine äußere homogene und eine innere gekörnte Schicht erkennen. Einzelne Kanälchen bilden kernlose homogene Stränge. Die Nebenniere ist nur hyperämisch.

Ratte 12. 0,02 g/kg unter die Haut täglich; tot am 5. Tag; Gesamtmenge 0,08 g/kg.

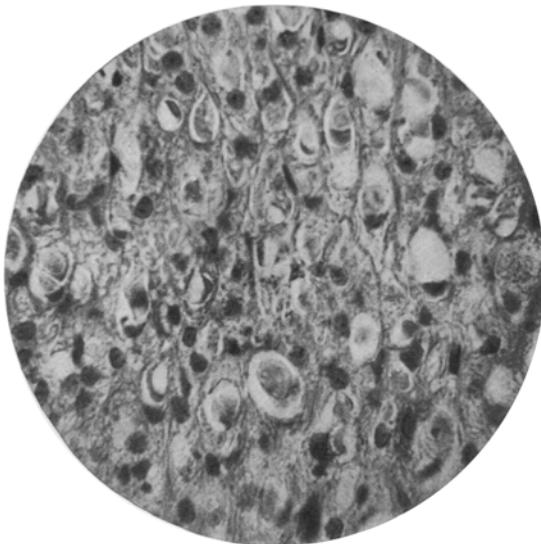


Abb. 6. Zon. fascic. der Nebenniere von R. 10. Vakuolen teils mit homogenem Inhalt und verunstaltete Zellkerne.

Am 2. Tag Haare locker, am 4. Tag Durchfall. Die Vormagenschleimhaut ist durchsetzt mit stecknadel- bis senfkorngroßen bluterfüllten Erhebungen und Blutungen, der Drüsenmagen ist schwarz getupft.

An derartigen Stellen des Vormagens sieht man bei histologischer Untersuchung massenhaft pyknotische, vakuolenhaltige oder zerfallene Epithelzellkerne. Keratohyalin fehlt ähnlich Ratte 9. Die Schleimhaut des Drüsenmagens enthält viel Pigment, das sich auch reichlich in Lymphknoten und Nebennieren findet. Das Pankreas ist reich an Zymogen, die Inseln ebenso wie das Herz normal.

Schon aus den Vorversuchen war das starke Schwanken der individuellen Empfindlichkeit gegen Thallium zu ersehen. So z. B. kommt die 1. Ratte der Vorversuche den Erscheinungen nach den Ratten 11 und 12 dieser Versuchsreihe nahe, ist also annähernd 5—10 mal so empfindlich. Weiters offenbart sich aus diesen Versuchen der Unterschied zwischen subcutaner und peroraler Verabreichung des Thallium.

Die Ratte 6 hat um 3 Tage länger gelebt als Ratte 4 und zeigt eine viel leichtere Magendarmentzündung. Der Unterschied der nächsten beiden Ratten ist nicht mehr so eindeutig. Während bei Ratte 4 der Juckkreis in der Aftergegend besonders heftig gewesen sein muß und die Haut ein krustöses Ekzem aufweist, treten bei Ratte 8 im Magen Geschwüre auf. Die Erscheinungen der Ratte 9 sind im Vergleich zu Ratte 5 schwerer, da die verabreichte Menge bedeutend größer ist. Die Ratten 6 und 10 zeigen wenig Unterschied im makroskopischen Befund. Die histologischen Veränderungen sind bei Ratte 10 nach Ratte 2 am stärksten, was durch die große, durch lange Zeit eingewirkte Gesamtmenge bedingt sein mag. Hier nimmt der Grad der Veränderungen vom Magen an nach rückwärts ab, was zusammen mit der Tatsache, daß die Ratte schon 2 Tage vor dem Tode nichts mehr gefressen hat, in diesem Falle vielleicht auf eine lokale Einwirkung des Thalliums hinweist. Die letzten 2 Ratten neigen mehr dem Bilde einer akuten Vergiftung zu mit Vorherrschen der Magendarmentzündung neben schwacher Beeinträchtigung der Haut, die wie bei den meisten Ratten erst kurz vor dem Tode in Erscheinung tritt. Bei diesen Ratten sind die Veränderungen nicht so hochgradig, als nach den Gesamt Mengen zu erwarten wäre, da wohl die Dauer der Gifteinwirkung zu kurz war, um bedeutende Organveränderungen zu erzeugen.

Neben der wohl als typisch anzusehenden Magendarmentzündung waren bei fast allen Ratten die Lymphknötchen und Haufen schon mit freiem Auge als schwarze, oft stark hervortretende Gebilde mit deutlicher Zeichnung, die bei längeren Liegen noch dunkler wurde, zu erkennen. Diese Erscheinung läßt auf eine Anspeicherung von Thallium in den genannten Organen schließen; denn schon *Kobert* erwähnt, daß das Thallium im Tierkörper zu schwarzem Schwefelthallium gebunden werden kann, was in unserem Falle bei beginnender Fäulnis vermutlich eingetreten ist. Von *Marmé*³ wurde schon erkannt, daß das Thallium unter anderem durch den Darmschlauch ausgeschieden wird, eine Tatsache, die eigentlich aus allen durch subcutane Einverleibung erzeugten Thalliumvergiftungen hervorgeht, wenn dabei eine Magendarmentzündung entsteht. *Marmé* fand bei seinen chemischen Untersuchungen Thallium außer im Kot noch im Harn, der Galle, der Milch, Tränenflüssigkeit, Mundsekret, im Magensekret, in der Herzbeutelflüssigkeit und in besonders großen Mengen in der Muskulatur. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte *Schee*²² bei seinen teils quantitativen chemischen Untersuchungen. Er fand Thallium in großen Mengen im Magen, Darm, in Geflügelkot, in Muskeln und in Feten. In kleineren Mengen fand sich Thallium in Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Knochen und in Spuren dagegen im Blut, in Rattenkot und bei Geflügel im Gehirn. Das Thallium kreist also im ganzen Körper und

wird scheinbar langsam auf allen möglichen Wegen ausgeschieden. Es sei hier nur erwähnt, daß sich in *Buschke* und *Peisers*²⁶ Fall Thallium erst nach Wochen im Blut fand. Dieses lange Verbleiben des Thalliums im Tierkörper mußte daher eine gute Vorbedingung zur Erzeugung histologischer Veränderungen in einer großen Anzahl von Organen und Geweben bilden.

Obwohl nicht sämtliche Organe eingehend untersucht wurden, läßt sich doch in großen Zügen auf Grund dieser Befunde ein gewisses Urteil über die Art der Thalliumwirkung bilden. Auffallend ist schon, daß nicht bei allen Ratten dieselben Organe gleichmäßig angegriffen erscheinen, und daß selbst verwandte Organe derselben Ratte verschieden beeinflußt sind. Dies gilt vor allem für die Speicheldrüsen. So ist die Gl. submax. in einem Falle hochgradig verändert, während die anderen Speicheldrüsen kaum eine Veränderung erkennen lassen. Eine Thallium-ausscheidung nur durch diese Speicheldrüse anzunehmen, wäre folgerichtig, ist aber nicht bewiesen.

Einheitlicher sind die Veränderungen des Vormagens. Außer den verschiedenen Graden von Blutaustreten bis zur Geschwürsbildung zeigt das geschichtete Plattenepithel Zellkernvakuolen, sichelförmige Verunstaltung der Kerne und andere Zerfallsbilder. Außerdem sind Erscheinungen einer abweichenden Verhornung, wie sie ähnlich an der äußeren Haut zu finden sind, festzustellen. Hier scheinen also entwicklungsgeschichtlich nahe verwandte Gewebe in auffallend ähnlicher Weise auf Thallium zu reagieren. Erwähnt sei noch, daß bei einem Schnitt durch die Lippen in einem getroffenen Stück Maulschleimhaut vereinzelt auch diese fast typischen sichelförmigen Kerngebilde zu finden waren. Die Lockerung und Brüchigkeit der Haare sowie die Erweiterung der Haarbälge an der äußeren Haut ist wohl nur als eine Folge der gestörten Verhornung aufzufassen. Nur in Einzelfällen waren die Zellkerne der Haarpapillen in Zerfall begriffen, so daß überhaupt kein Horn mehr erzeugt wurde. Diese Abstoßung der Hornschicht und die Erweiterung der Haarbälge wäre wohl geeignet, das Eindringen von wirksamen Arzneikörpern bei Schmierkuren zu erleichtern. Dies ist vielleicht auch ein Grund der günstigen Wirkung des Thalliums bei Hautkrankheiten und es wäre wohl der Mühe wert, das Thallium auch bei Erkrankungen der Tiere, insbesondere bei Acarus zu versuchen.

Der gesamte Magendarmschlauch wird von *dem Bild der Blutüberfülle*, welche bis zur hämorrhagischen Entzündung gesteigert sein kann, beherrscht. Dabei fällt der Reichtum an Mastzellen und eosinophilen Leukocyten auf, die in großen Mengen auch im Blut vorkommen, was schon *Buschke* und *Peiser*^{16, 26} erkannt haben.

Eine besondere Rolle scheinen die Lymphknötchen des Darmes zu spielen. Schon bei den Sektionsbefunden wurde die Schwarzfärbung

erwähnt, die eine Anreicherung von Thallium vermuten ließ. Diese Anschaufung wird nun durch die ziemlich starken Veränderungen der Lymphknötchen bestärkt. Die Rotfärbung vieler Zerfallsprodukte in den Lymphknoten sowie der Pigmentreichtum vieler Organe läßt im ersten Augenblick an eine Entstehung dieser roten Körner aus roten Blutkörperchen denken, was mit den Untersuchungen *Keils*⁵, der durch Thallium eine körnige Degeneration der roten Blutkörperchen ähnlich wie durch Blei verursacht sah, in Einklang stände. Manches spricht aber auch gegen eine Entstehung dieser Körner aus roten Blutzellen. In den Blutgefäßen waren nämlich keinerlei Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen zu finden. Ebenso war die Milzpulpa frei von auffallenden Veränderungen. Weiters fanden sich in einzelnen Zellen dieser Knötchen große rote Gebilde im Zellkern, die deshalb als vergrößerter Nucleolus gedeutet und mit der Rotfärbung der Zerfallsprodukte in Zusammenhang gebracht wurden. (Ratte 2.) Solche ähnliche Änderungen der Färbbarkeit wurden schließlich auch an Zellkernen anderer Organe, wie z. B. der Unterkieferspeicheldrüse, gefunden. Leider ließ sich aus den Schnittpräparaten nicht feststellen, auf welche Weise die einzelnen Zellarten zerfallen; denn es fanden sich pyknotische sowie Veränderungen der Chromatinverteilung und Sprossungsbilder. Daß die Lymphocyten allein auf so verschiedene Art zugrunde gehen, ist wohl zu bezweifeln. Dagegen wird die Schwellung der Knötchen wohl vor allem durch Vermehrung der Lymphocyten bewirkt, die den größten Teil ihres Volumens ausfüllen. *Redlich*²⁸ fiel bei der Vergiftung eines Menschen durch Thallium die Lymphocytose des Blutes auf, was auch *Kleinmann*²⁴ erkannt hatte.

Verhältnismäßig arm an Veränderungen sind die Leber, die Bauchspeicheldrüse, die Lunge und frei von pathologischen Veränderungen das Herz, von welch letzterem schon *Kobert* nebst anderen angegeben hat, daß es durch Thallium rascher gelähmt wird als durch Blei.

Die Niere ist, obwohl Thallium durch den Harn ausgeschieden wird, bei diesen Ratten nur wenig in Mitleidenschaft gezogen. Es finden sich zwar geringe Degenerationen; die Kanälchen scheinen aber funktionsfähig gewesen zu sein. Blutungen, wie sie *Kobert* ähnlich wie bei der Bleivergiftung fand, konnten allerdings nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Verhältnisse im Leben zeigt der Fall von *Buschke* und *Peiser*²⁶, bei dem im Harn Leukocyten, Epithelien und granulierte Zylinder zu finden waren.

Auf eine schwerere Beeinflussung der Funktion lassen die Schnittbilder der Nebenniere schließen. Leider ist über die Tätigkeit der Zona fascicul. zu wenig bekannt, um über die Folgen einer Störung ihrer Funktion Vermutungen anstellen zu können. Klarer ist das Verhalten des Nebennierenmarkes. Dort fanden sich bei einigen Ratten

mehr oder weniger Zellen mit Zell- oder Zellkernvakuolen, teilweise auch sichelförmigen Kernen. Schon *Curci*⁴ stellte ein außerordentliches Steigen des Blutdruckes im Beginn der Thalliumvergiftung fest. *Buschke* und

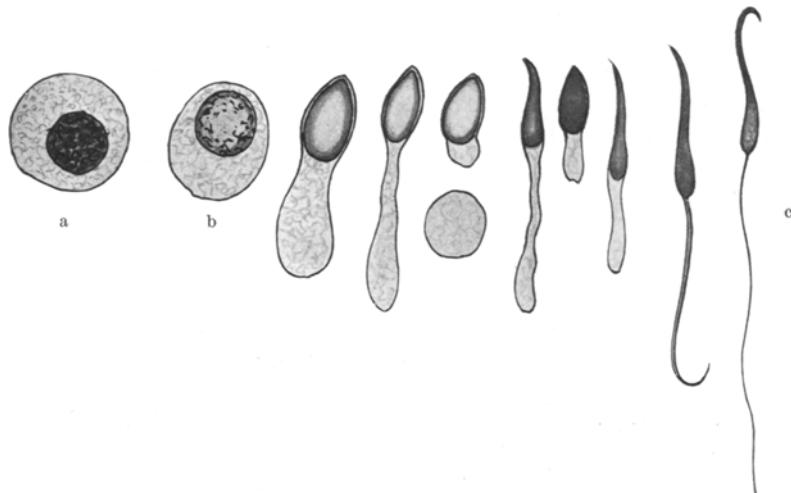


Abb. 7. Normale Spermienentwicklung: a) Spermid; b) Präspernium; c) Spermie.

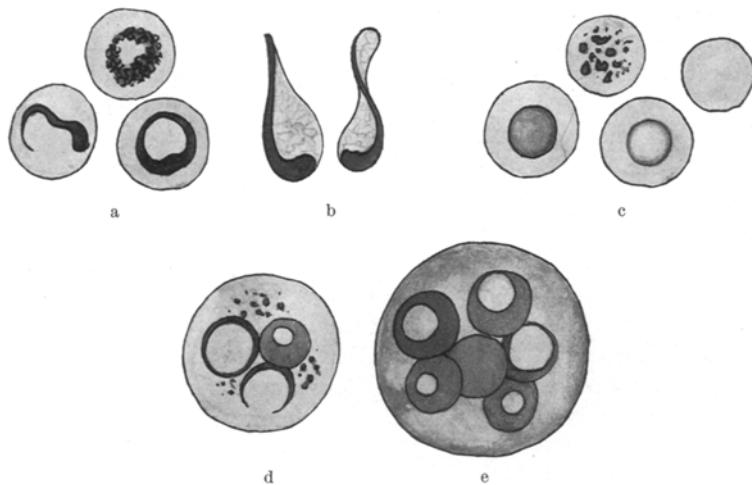


Abb. 8. Gestörte Spermienentwicklung. a) veränderte Spermiden; b) schwanzlose Spermien; c) zerfallende Präpermiden; d) zerfallende Spermiocytenriesenzelle; e) zerfallende Spermogonien-riesenzelle.

*Peiser*¹⁰ fanden dagegen bei verminderter Chromierbarkeit des chromaffinen Gewebes den Adrenalingehalt der Nebennieren auf $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ des normalen Wertes herabgesetzt. Es erscheint somit auf Grund dieser

und *Curcis* Befunde der Schluß berechtigt, daß von der Nebenniere zumindest am Beginn der Vergiftung mehr Adrenalin als normal an das Blut abgegeben wird.

Die eigenartigen Störungen der Spermienentwicklung* (Abb. 8) durch Thallium lassen sich auf Grund der oben nur kurz angedeuteten Befunde folgendermaßen zusammenfassen:

1. Trifft die Vergiftung noch normale Spermiden während der Umbildung in Präpermien, so bleibt die Schwanzbildung aus. Der Kern entwickelt sich zum Spermienkopf, bleibt aber in einer runden Protoplasmamasse eingehüllt. Er kann vor, während und nach der Umbildung Vakuolen bekommen und dann zerfallen. Die Umbildung kann, wenn der Spermienkopf eingerollt bleibt, zunächst Vakuolen vortäuschen.

2. Werden die Spermiden noch vor der Umbildung in Präpermien ergriffen, so werden die Kerne alsbald pyknotisch, bleiben stark färbbar und zerfallen. Sind die Kerne aber durch die beginnende Wandlung in Präpermien schon abgebläbt, so lösen sie sich auf.

3. Werden Spermiocyten betroffen, so bilden sie vielfach große riesenzellenartige Syncytien, die denselben Veränderungen wie die Spermiden verfallen, oder sie bleiben einzeln, bilden im Kern Vakuolen und zerfallen pyknotisch.

4. Zuletzt werden Spermatogonien angegriffen. Diese bilden auch durch Teilung oder Vereinigung Riesenzellen und gehen als solche oder noch einzeln wie die anderen Zwischenstufen zugrunde.

Schließlich werden die Kanälchen leer, fallen in sich zusammen und enthalten zuletzt nur mehr Sertolische Fußzellen.

Diese Entartungserscheinungen sowie die manchmal auch auftretenden Schrumpfungen der Zwischenzellen machen eine Störung der Fortpflanzungstätigkeit sehr wahrscheinlich. Tatsächlich sahen *Buschke* und *Peiser*¹⁰ den Geschlechtstrieb der Ratten nach länger dauernder Vergiftung vollkommen erloschen. Bei der Besprechung des Vergiftungsfalles eines Menschen berichten *Buschke* und *Peiser*²⁶

* Normalerweise entwickeln sich die Spermien der Ratten wie folgt (Abb. 7): Der Kern der Spermiden wird blasser und strukturlos und rückt an den Rand der Zelle. Das Spermid wird so zum Präpermium. Der Kern wird nun spindelförmig und auf einer Seite spitzig und stärker gefärbt, bleibt aber strukturlos. Wahrscheinlich wird schon jetzt ein Teil des Protoplasmas abgestoßen. Das übrige Protoplasma bildet einen Fortsatz, der immer dünner und länger werdend, sich zum Spermenschwanz umbildet. Schon am Beginn dieser Umbildung drängen sich die Präpermien zwischen die restlichen Spermiocyten zu den Fußzellen, in denen sie bis zur Beendigung der Entwicklung bleiben. Erst dann beginnen sich die Spermiocyten zu teilen, und die hierdurch neu entstehenden Spermiden drängen die nun fertigen Spermien in die Mitte der Kanälchen, von wo sie alsbald ausgestoßen werden. Ist dies geschehen, so beginnt die Entwicklung von neuem.

auch über eine vorübergehende Potenzverminderung und weisen auf den Zusammenhang der viel geringeren Empfindlichkeit der Kinder gegenüber Erwachsenen mit dem Pubertätsalter hin, in welchem gerade die Organe, welche von Thallium besonders in Mitleidenschaft gezogen werden, einer grundlegenden Umbildung unterworfen werden. Zur Beurteilung solcher Tatsachen muß wohl neben dem von *Buschke* und *Peiser*^{10, 15} schon früher bei Ratten erwähnten vollkommenen Erlöschen des Geschlechtstriebes das öfters genannte greisenhafte Aussehen berücksichtigt werden. Diese Erscheinungen führen uns jedoch schon zu Funktionsstörungen anderer endokriner Organe, von denen hier der Thymus untersucht wurde.

Sie zeigt als lymphoides Organ dieselben Veränderungen und Zerfallserscheinungen wie die Lymphknoten, wobei auch Hassalsche Körperchen der Zerstörung anheimfallen. Von Verfettung ist keine Spur zu finden. Diese Degenerationserscheinungen sind daher als toxische Involution aufzufassen, die für den übrigen Tierkörper von Folgen begleitet sein muß. Es ist schon auffallend, daß bei jungen Tieren der Haarausfall viel leichter zu erzeugen ist, als bei alten (*Spitzer*^{8, 12}). Noch deutlicher zeigt sich die Thymusschädigung bei weiteren Versuchen *Spitzers*¹³, wo die Nachkommen trächtiger, mit Thallium behandelter Ratten im Wachstum zurückblieben. Besonders anschaulich sind jedoch die Kaulquappenversuche von *Buschke* und *Peiser*¹⁴. Dort blieb die Metamorphose einzelner Kaulquappen gänzlich aus, bei anderen wurde sie verlangsamt. Diese Tatsachen sprechen wohl für eine gestörte Funktion des Thymus, die sich im Wege der inneren Sekretion zu erkennen gibt. Ob aber der Thalliumhaarausfall, der wohl meist mit Ernährungsstörungen der Haut, verbunden mit greisenhaftem Aussehen, nur auf solche endokrine Störungen, sei es auch anderer Organe, wie z. B. der Schilddrüse oder Hoden, zurückzuführen ist, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Die Zellveränderungen im Plattenepithel und die Abänderung der Verhornung könnten entweder durch unmittelbares Einwirken des Thalliums oder durch eine veränderte Hormonwirkung, die das Thallium durch Einwirken auf die entsprechenden endokrinen Organe verursacht hat, entstanden sein. Die Zellveränderungen sprechen für die erste, die allgemeine Ledrigkeit und Faltenbildung der Haut, das greisenhafte Aussehen sowie die Veränderungen in den endokrinen Organen selbst (z. B. Hoden) für die zweite Möglichkeit. Es scheinen beide Arten wirksam zu sein, wobei in dem einen Falle die eine, in einem anderen Falle die andere Wirkungsweise überwiegen mag.

Eine klare Entscheidung dieser Frage wäre deshalb wichtig, weil Thallium bei Hautkrankheiten der Kinder zur Erzeugung eines Haarausfalles innerlich Verwendung findet²⁷. *Kleinmann*²⁴ berichtet einzelne

Fälle, bei denen diese Behandlung mit seiner Ansicht nach unbedeutenden Nebenerscheinungen, wie Waden- und Gelenksschmerzen der Gliedmaßen, Durchfall sowie Erbrechen verbunden war. *Buschke* und *Peiser*¹⁷ erwähnen als unerwünschte Nebenwirkung der Anwendung bei Phthisikern Abmagerung, Neuralgie und Tod. Weiters ist wohl bekannt, daß Kinder viel größere Gaben von Thallium vertragen als Erwachsene, und daß überdies die Ratten von allen Säugetieren als die empfindlichsten gelten. *Buschke*, *Klopstock* und *Peiser*²⁶ sahen ihren Kranken mit Wiedererlangung der Potenz anscheinend völlig ausheilen und nehmen auf Grund dessen eine vollkommene Wiederherstellung an. Selbst bei den hier untersuchten Ratten war trotz der ziemlich hochgradigen geweblichen Veränderungen bei dem tödlichen Ausgang der Versuche noch gesund aussehendes Gewebe in reichlicher Menge vorhanden, so daß selbst hier noch eine Regenerationsmöglichkeit denkbar wäre. Trotz alledem ist aber Vorsicht am Platze.

Die Spanne zwischen unwirksamer und giftiger Gabe ist bei Thallium so gering, und die individuellen Unterschiede der Empfindlichkeit so groß, daß selbst bei den im allgemeinen sehr unempfindlichen Kindern schon bei einmaliger Einverleibung Vergiftungsscheinungen auftreten könnten.

Obwohl die Erscheinungen meist nur an denjenigen Organen auftreten, die, wie die chemischen Untersuchungen zeigten, besonders viel Thallium zurückhalten, und obwohl das Thallium, allerdings erst sehr spät, in größeren Mengen wieder ausgeschieden wird, ist doch die Möglichkeit einer dauernden Schädigung endokriner Organe nicht von der Hand zu weisen und deshalb besonders bedenklich, weil sich derartige Schädigungen möglicherweise erst in einem späteren Lebensalter offenbaren könnten.

Es ist daher, solange nicht einwandfrei bewiesen ist, daß diese Befürchtungen unbegründet sind, vor der Thalliumbehandlung zu warnen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Kobert*, Handbuch der Intoxikationen. 1906 (dort ältere Literatur). —
- ² *Kunkel*, Handbuch der Toxikologie. 1899. — ³ *Marmé*, Gött. Anz. 1867, Nr. 20, S. 397. — ⁴ *Curei*, Ann. d. Chim. 1895, Ref. Virchows Jahresber. **1**, 1895. 346. —
- ⁵ *Keil*, A., Arch. int. pharm. **10**, 1902. 153. — ⁶ *Buschke*, Klin. Wochenschr. 1911, Nr. 4. Ref. Med. Klinik 1911, Nr. 1, S. 863. — ⁷ *Buschke*, A., Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 1922. 787. — ⁸ *Spitzer*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 1922. 614. —
- ⁹ *Buschke*, A., und *F. Jakobsohn*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 1922. 859. —
- ¹⁰ *Buschke* und *Peiser*, Med. Klinik 1922, Nr. 23, S. 713. — ¹¹ *Buschke* und *Peiser*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 11, S. 1714. — ¹² *Spitzer*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 614. 1922; Ref. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 1130. — ¹³ *Spitzer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1922, S. 429; Ref. Klin. Wochenschr. 1922, S. 2060. —
- ¹⁴ *Buschke* und *Peiser*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 11, S. 2183. — ¹⁵ *Buschke*,

Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 995. — ¹⁶ *Buschke und Peiser*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 11, S. 1458. — ¹⁷ *Buschke*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 11, S. 1689. — ¹⁸ *Ginsberg*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 2, S. 1476. — ¹⁹ *Ginsberg* und *Buschke*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1923, S. 71. — ²⁰ *Buschke, Klopstock* und *Peiser*, Med. Klinik 1924, S. 343. — ²¹ *Buschke* und *Peiser*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 4/11, S. 2444. — ²² *Schee, J.*, Inaug.-Diss. tierärztl. Hochsch. Wien 1926. — ²³ *Buschke* und *Peiser*, Klin. Wochenschr. 1926, S. 22. — ²⁴ *Kleinmann, H.*, Med. Klinik 1926, S. 46. — ²⁵ *Julius*, Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 1864. — ²⁶ *Buschke, Peiser* und *Klopstock*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 37. — ²⁷ *Pauchly, G.*, Wien. klin. Wochenschr. 1926, Nr. 33, S. 949. — ²⁸ *Redlich, F.* Wien. klin. Wochenschr. 1927, Nr. 21, S. 694. — ²⁹ *Kaps, L.*, Wien. klin. Wochenschr. 1927, Nr. 30, S. 967. — ³⁰ *Buschke, A.*, und *Peiser*, Berl. klin. Wochenschr. 1926, S. 979. — ³¹ *Erhardt, K.*, Klin. Wochenschr. 1926, S. 1374. — ³² *Buschke, B. Zondek* und *L. Berman*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 683. — ³³ *Buschke, Christeller* und *Loewenstein*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 1088.
