

exper. Zool. 41, 93 (1924). — <sup>47a</sup> A. FISCHER, Kongreß Kampf d. Krebs. Madrid 1933. — <sup>48</sup> K. PETERS, Z. Anat. 72 (1924) — Z. mikrosk.-anat. Forsch. 35 (1934). — <sup>49</sup> M. ASKANAZY, Astratto dagli: Atti del I. Congr. int. dei Pat. Torino. — <sup>49a</sup> E. BAUR, E. FISCHER u. F. LENZ, Menschliche Erbliehkeitslehre. München; J. F. Lehmann 1927, S. 326. — <sup>50</sup> E. SIMONS, Die Biochemie der Krebsdisposition, der Krebszelle und des Tumorträgers, Luxemburg: V. Buck 1935. — <sup>51</sup> LOEB u. LATHROP, J. of exper. Med. 22, 646 (1915) — J. Canc. Res. Comm. Univ. Sydney 1, 1 (1916); 4, 137 (1919); 6, 197 (1921). — <sup>52</sup> MURPHY u. STURM, J. of

exper. Med. 42, 155 (1935). — <sup>53</sup> A. LACASSAGNE, Paris méd. 1935 I, 233. — <sup>54</sup> Lit. bei H. DRUCKREY, Dtsch. med. Wschr. 1936, 62. — <sup>55</sup> H. DRUCKREY, Arch. f. exper. Path. 180 (1936). — <sup>56</sup> POTT, Percival „The surgical works“. 1778. — <sup>57</sup> COOK, HIEGER, KENNAWAY u. MAINCORD, Proc. roy. Soc. exper. Biol. a. Med. 1932, III. — <sup>58</sup> YOSHIDA, Trans. jap. path. Soc. 24, 523 (1934). — <sup>59</sup> ROFFO, Z. Krebsforsch. 41, 448 (1935). — <sup>60</sup> BISCEGLIE, Z. Krebsforsch. 40, 141 (1934). — <sup>61</sup> A. BESREDKA u. L. GROSS, Ann. Inst. Pasteur 53, 341 (1934). — <sup>62</sup> D. IRWIN, S. GAINES u. F. G. BANTING, Amer. J. Canc. 22, 615 (1934).

## ORIGINALIEN.

### HISTOLOGISCHE UND RÖNTGENOLOGISCHE BEFUNDE AN DEN INNEREN ORGANEN 5 JAHRE NACH INTRAVENÖSER EINSPRITZUNG VON THORIUMDIOXYDSOL BEIM HUNDE.

Von

TH. NÄGELI und A. LAUCHE.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. Frhr. v. REDWITZ) und dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. A. LAUCHE).

In mehreren Mitteilungen (Dtsch. med. Wschr. 1931, 2166, Klin. Wschr. 1932, 2029 und 1933, 1730) haben wir über Befunde berichtet, die wir 2 und 3 Jahre nach Einspritzung von Thoriumdioxydsol erheben konnten. Aus der Untersuchung der damals exstirpierten Leber- und Milzstücke sowie einiger mesenterialer bzw. retroperitonealer Lymphknoten schlossen wir, daß das zunächst vorwiegend in der Leber und Milz gespeicherte Thoriumdioxyd mit der Zeit verlagert wird und sich langsam in den regionären Lymphknoten ansammelt. Dabei kommt es zu einer starken Schädigung dieser Lymphknoten, wie in unserer Mitteilung von 1933 näher ausgeführt wurde. Bisher fanden sich keine Anhaltspunkte bezüglich des endgültigen Schicksals des Thoriumdioxyds, vor allem keine Anzeichen für eine Ausscheidung aus dem Körper. Es mußte vielmehr als wahrscheinlich angenommen werden, daß dieses Schwermetall, einmal intravenös in den Körper eingebracht, dauernd in ihm verbleibt. Da es sich hier um ein, wenn auch nur schwach radioaktives Metall handelt, war die Möglichkeit gegeben, daß mit der Zeit doch eine Schädigung des Körpers, besonders der Speicherorgane, eintreten würde. In den Lymphknoten, in denen sich das Thorium in immer stärkerem Ausmaß ansammelte, war eine solche Schädigung bereits klar nachzuweisen. Es waren von uns jedoch bisher keine erheblichen Schädigungen an Leber und Milz festzustellen, obwohl auch hier noch nach mehreren Jahren recht ansehnliche Mengen von Thorium vorhanden waren. Die Leber ließ bisher überhaupt keine Schädigung erkennen, die Milz zeigte wohl eine Verminderung des lymphatischen Gewebes. Diese schien jedoch mit der Abnahme des Thoriumgehaltes wieder durch Neubildung von lymphatischem Gewebe ausgeglichen zu werden.

Wir haben nun den Versuch noch über 2 weitere Jahre hinaus fortgesetzt und den Hund, der äußerlich keinerlei Krankheitserscheinungen bot, nun, nach 5 Jahren, getötet, um einen besseren Einblick in die Verteilung des Thoriums auf die verschiedenen Organe zu bekommen und genauer feststellen zu können, ob sich nicht doch Anzeichen für eine Ausscheidung aus dem Körper oder für weitere Spätschädigungen ergaben.

Das Röntgenbild, welches kurz vor der Tötung aufgenommen wurde, ergab, daß sowohl der Leber- wie der Milzschatten gegenüber dem Bilde von vor 2 Jahren erheblich an Dichtigkeit abgenommen hatte. Dagegen waren neben der Wirbelsäule 2 neue Schatten aufgetreten, die als Lymphknoten angesprochen wurden. Eine Speicherung im Knochenmark war auf dem Übersichtsbild nicht zu sehen, ebensowenig wie auf den früheren Aufnahmen, die im Hinblick auf die Arbeit von BARKAN und KIENAST (Klin. Wschr. 1935, 896) nochmals genau darauf durchgesehen wurden.

**Makroskopischer Befund der Organe:** Die Leber zeigte noch deutlich die schon früher beschriebene Sprenkelung der Oberfläche. Sonst war sie bei Betrachtung von außen nicht verändert. Auf der Schnittfläche bot sie jedoch ein auffallendes Bild, indem sie von

zahlreichen bis erbsengroßen Knoten von hellerer Farbe durchsetzt war. Da diese Knoten von außen nicht zu erkennen waren, können wir allerdings nicht sagen, ob sie vor 2 Jahren schon vorhanden gewesen sind oder nicht. Die Milz zeigte deutliche Kapselverdickungen und geringe Verwachsungen mit dem Netz, sonst keine Besonderheiten. An Lungen, Nieren, Pankreas, Nebennieren, sowie am Magen-Darmkanal und den übrigen Organen konnte kein krankhafter Befund erhoben werden. Von dem retroperitonealen Gewebe, in welchem die im Röntgenbild zu erkennenden Verschattungen zu vermuten waren, wurde ein Röntgenbild aufgenommen, um die Lage der thoriumhaltigen Stellen genauer festzulegen. Es fanden sich zwei etwa erbsengroße, sehr dichte Schatten und mehrere bandartige feinkörnige Verschattungen, die den Eindruck machten, als ob sie um ein Hohlorgan (Gefäß?) herum angeordnet seien. Auf dem Röntgenbild des herausgenommenen Oberschenkelknochens fand sich eine ganz geringe unregelmäßig verteilte Thoriumablagerung in Gestalt von vereinzelten strichförmigen Verschattungen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab zunächst, daß in den Lungen, Nebennieren, Nieren und im Pankreas kein Thorium nachzuweisen war. Im Oberschenkelmark fanden sich ganz geringe Mengen, unregelmäßig verstreut in Phagocyten, die zu kleinen Gruppen zusammenlagen. Beziehungen dieser Ansammlungen zu Gefäßen ließen sich nicht nachweisen. Das Mark wies sonst keine Besonderheiten auf. In der Milz war eine deutliche Änderung des Thoriumgehaltes histologisch nicht festzustellen. Die thoriumhaltigen Zellen fanden sich, wie schon früher beschrieben, vorwiegend am Rande der Trabekel. Das lymphatische Gewebe war reichlicher als vor 2 Jahren, hatte sich also weiter regeneriert. Daß die Milz ärmer an Thorium geworden ist, muß daher vorwiegend aus der deutlichen Abschwächung des Schattens im Röntgenbild des ganzen Tieres geschlossen werden.

Am interessantesten waren die Befunde in der Leber. Wie schon gesagt, bot die Leber beim Betrachten von außen keinen wesentlich



Abb. 1. Leber (Lupenvergr.) mit wechselnd stark verfetteten Adenomen.  $a_1$  = stark,  $a_2$  = schwach und  $a_3$  = wenig verfetteter Adenomknoten.

anderen Befund als früher. Die auf der Schnittfläche auffallenden kreisrunden helleren Herde erwiesen sich im histologischen Präparat als eine Unzahl von mehr oder weniger scharf begrenzten Leberzellhaufen, die sich vor allem durch einen starken Fettgehalt auszeichneten. Dementsprechend traten diese Herde besonders in mit Scharlachrot gefärbten Schnitten deutlich hervor (s. Abb. 1). Der Fettgehalt wechselt etwas. Einzelne Knoten sind gar nicht verfettet (Abb. 1  $a_3$ ). In Hämatoxylinpräparaten heben sich die Herde viel weniger ab, manchmal nur durch schmale Spalten an der Peripherie oder durch die konzentrische Abflachung der umgebenden Leberzellen. Diese Knoten bieten also das bekannte Bild der „Leber-

zelladenome“ oder „Regenerationsadenome“, wie sie beim Menschen, vor allem bei der Lebercirrhose, bekannt sind. Unser erster Eindruck war demgemäß der, daß es sich hier um Regenerationserscheinungen handelte und die Knoten als die Folge einer Leberschädigung aufgefaßt werden müßten. Sie enthalten nur ganz wenig Thorium, was darauf hinzuweisen schien, daß sie erst nach der Thoriumspeicherung entstanden sind.

Eine genauere Beschäftigung mit der einschlägigen Literatur belehrte uns jedoch, daß derartige „Leberzelladenome“ beim Hund sehr häufig vorkommen und meist als Gewebsmißbildungen angesehen werden, zumal dann, wenn noch andere Mißbildungen,

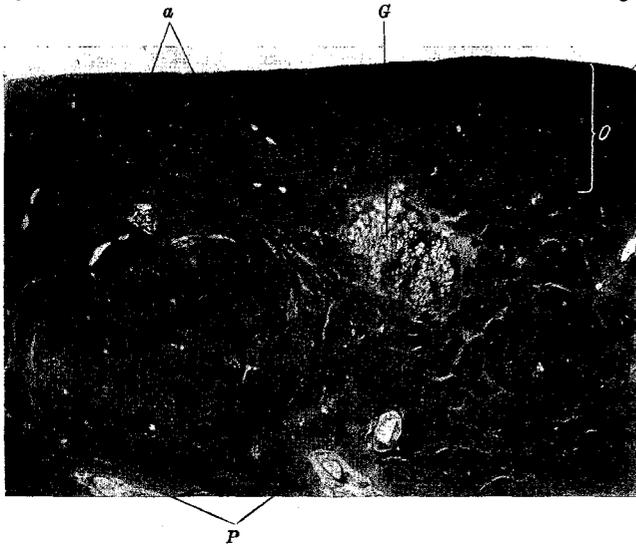


Abb. 2. Leber (Lupenvergr.).

*a* = großes, nicht verfettetes Leberzelladenom. *G* = Gallengangsadenom. *o* = subkapsuläre Zone mit noch reichlich Thorium. *P* = größere Pfortaderäste ohne perivaskuläre Thoriumablagerung in den tieferen Schichten der Leber.

vor allem „Kavernome“, vorhanden sind. Wir haben daraufhin die Leber weiter untersucht und tatsächlich noch 2 Herde gefunden, die wohl als cystische „Gallengangsadenome“ aufgefaßt werden müssen. Einer dieser Herde ist in Abb. 2 wiedergegeben. Mit diesem Nachweis gewinnt der Befund der „Leberzelladenome“ eine andere Bedeutung. Es ist wohl richtiger, sie als Gewebsmißbildungen zu betrachten, die mit der Thoriumspeicherung nichts zu tun haben. Damit stimmt auch überein, daß sich an der Leber keine Anzeichen einer Schädigung finden ließen, weder jetzt, noch bei den früheren Untersuchungen. Es war auch keine Bindegewebsvermehrung im Sinne einer Cirrhose vorhanden. Daß die Adenome nur ganz vereinzelte „Thoriumzellen“ enthalten, kann verschiedene Gründe haben. Einmal wissen wir, daß sie nur unvollkommen an den Kreislauf angeschlossen sind, weiter sind sie wohl nach der Thoriumeinspritzung noch gewachsen, was aus der Abplattung der umgebenden Leberzellbalken hervorgeht und 3. liegen sie fast alle in den tieferen Abschnitten des Lebergewebes, welche im ganzen nur mehr wenig Thorium enthalten. Die ungleichmäßige Verteilung des Thoriums ist aus der Abb. 2 sehr deutlich zu erkennen. Nur eine verhältnismäßig schmale Zone *o* unter der Kapsel enthält noch so viel Thorium, wie wir früher in der ganzen Leber gefunden hatten. Die tieferen Schichten sind schon stark gereinigt. Selbst um die Gefäße findet sich nur hier und da noch ein wenig Thorium. Ob dieses Verhalten mit dem Verlauf der Lymphbahnen zusammenhängt, vermögen wir nicht zu sagen. Es ist durchaus möglich, da wir ja eine sekundäre Ablagerung bisher nur in den Hiluslymphknoten beobachtet haben, zu denen die tiefen Lymphbahnen der Leber verlaufen, und nicht in den Lymphknoten unter- und oberhalb des Zwerchfells, nach welchen — wenigstens beim Menschen — die Lymphgefäße der Leberoberfläche ziehen.

Die Untersuchung der Lymphknoten aus dem Leberhilus und dem retroperitonealen Gewebe zwischen Wirbelsäule und Pankreas ergab den gleichen Befund, wie wir ihn schon vor 2 Jahren erheben konnten. Da damals schon 2 sehr stark mit Thorium gespeicherte Lymphknoten entfernt worden waren und im Röntgenbild zunächst kein entsprechender Schatten mehr vorhanden war, müssen die jetzt so stark gespeicherten Lymphknoten ihr Thorium erst im Laufe der letzten beiden Jahre erhalten haben. Sie sind in großem Ausmaß völlig nekrotisch und mit einer derben Bindegewebskapsel versehen. Einige weitere Lymphknoten enthalten erst wenig Thorium. Die schon erwähnten bandförmigen feinkörnigen Verschattungen erwiesen sich als Ansammlungen von Thoriumdioxyd in den äußeren Schichten (Adventitia) größerer Gefäße, also anscheinend in den perivaskulären Lymphbahnen. In einem besonders

großen Lymphgefäß fanden sich auch in der Lymphe schwimmend mehrere mit Thorium gespeicherte Phagocyten.

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß die sekundäre Verlagerung des in der Leber und Milz gespeicherten Thoriums mit Sicherheit auf dem Lymphwege vonstatten geht. Nach 5 Jahren ist bereits ein großer Teil des in der Leber und Milz zunächst abgefangenen Thoriums in die regionären Lymphknoten verlagert. Diese verfallen bei starker Speicherung der Nekrose. Eine Schädigung der Leber und der Milz war auch nach 5 Jahren nicht nachzuweisen. Der auffallende Befund von „Leberzelladenomen“ muß wohl als ein zufälliges Zusammentreffen angesehen werden, da sich keine vorhergehende Schädigung der Leber in unserem Falle fand. Leider haben wir nur bei diesem einen Hund den Versuch über 5 Jahre ausdehnen können, so daß uns Vergleichsmaterial fehlt. Für eine Ausscheidung des Thoriums aus dem Körper fand sich auch nach dieser langen Zeit nicht der geringste Anhalt. Wir müssen also unsere Warnung, dieses Kontrastmittel anzuwenden, besonders für die Fälle, in denen größere Mengen benötigt würden, und bei Jugendlichen wiederholen. Wenn auch in unserem einen Versuch, der über mehrere Jahre ausgedehnt wurde, keine Dauerschädigung an Leber und Milz gefunden wurde, so genügen die erheblichen Schädigungen der regionären Lymphknoten, die wir auch beim Menschen erwarten müssen, um die Einverleibung größerer Thoriummengen abzulehnen.

## STUDIEN ÜBER DIE ELEKTROPHORESE MIT CHOLINDERIVATEN.

Von

Dr. HELLMUT RUTENBECK.

Aus der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Köln-Kalk  
(Leitender Arzt: Dr. LOTHAR KLOTZ).

Cholin, ein Trimethylöxäthylammoniumhydroxyd, ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Körpers. In 1 l Schweiß lassen sich 10 mg Cholin nachweisen<sup>1</sup>. Als ausgesprochener Vagusreizstoff und Antagonist zum Atropin wirkt es besonders auf die glatte Muskulatur: die Darmperistaltik wird angeregt, Arterien und Arteriolen erweitern sich. Auch die Magensaftbildung, der Gallenfluß, die Pankreas- und Speicheldrüsensekretion werden unter dem Cholineinfluß vermehrt. — Entsprechend seinen physiologischen Wirkungen findet das Cholin bzw. seine Derivate Anwendung bei Darmatonien, paralytischem Ileus und postoperativen Harnverhaltungen. Aber auch bei Gefäßerkrankungen auf arteriosklerotischer, syphilitischer und diabetischer Grundlage hat man die Cholinverbindungen mit Erfolg angewendet. Ferner wurden funktionelle Gefäßkrämpfe, cerebrale Krampfstörungen, Eklampsie und Epilepsie<sup>2</sup> gut beeinflußt. Auch hypertensive Zustände sind oft ein dankbares Anwendungsgebiet für die Cholinpräparate.

Parenteral einverleibte Cholinverbindungen wirken ähnlich wie das Histamin und Bienengift<sup>3</sup>: Sie vergrößern den Bestand der eröffneten und durchbluteten Haargefäße eines ruhenden Muskels etwa um das Zehnfache. Es lag daher nahe, diese Präparate auch bei Erkrankungen anzuwenden, deren Ursache in einer schlechten Blutversorgung zu suchen ist (z. B. Raynaudscher Krankheit, Ulcera cruris, Arteriosclerosis cerebri, ferner bei Muskelrheumatismus, arthritischen Gelenkveränderungen und Neuritiden).

Da die durch Cholinpräparate erzeugte Hyperämie der Massagehyperämie ebenbürtig ist und sogar noch länger anhält<sup>4</sup>, glaubten wir zu größeren Versuchen in dieser Richtung hin berechtigt zu sein. Wie ich bereits früher nachgewiesen habe, lassen sich die Cholinderivate als organische Kationen elektrophoretisch von der Anode aus in den menschlichen Organismus einbringen<sup>5</sup>. Eine solche Einführung besitzt gegenüber der Injektionsmethode große Vorteile. Während das injizierte Cholin schnell vom Blutstrom aufgenommen über den ganzen Körper verteilt und abgebaut wird, lagert es sich bei elektrophoretischem Eintransport hauptsächlich