I.

Aus der II. med. Univ.-Klinik (Director: Geh.-Rath Prof. F. Kraus).

Das Thorium X in der Biologie und Pathologie.

Von

Dr. med. J. Plesch, Dr. phil., cand. med. L. Karczag und Dr. phil. B. Keetman.

(Mit 13 Abbildungen im Text.)

I. Physikalischer Theil.

Die Radioactivität des Thoriums wurde bald nach der des Urans im Jahre 1898 entdeckt, und zwar fast gleichzeitig von Schmidt und von Frau Curie. Das Interesse der beteiligten Forscher concentrirte sich jedoch zunächst hauptsächlich auf die Uranverbindungen und -Mineralien, und bald resultirte die Entdeckung und schliesslich die Reindarstellung des Radiums. Es lag nahe, sich zunächst mit diesem Körper und den gleichzeitig entdeckten ebenfalls stark radioactiven Elementen zu beschäftigen; infolgedessen blieben die Kenntnisse von den Umwandlungsprodukten des Thoriums längere Zeit hindurch unvollständig.

a) Das Thorium.

Das Thoriumoxyd ist im Jahre 1828 von Berzelius entdeckt worden. Das Thorium selbst ist gleich dem Uran ein schwach radioactives Element, d. h. es wandelt sich sehr langsam in andere Stoffe um. Eine gegebene Menge Thorium wird erst nach etwa 30 Milliarden Jahren zur Hälfte zerfallen sein. Es werden dabei α -Theilchen (Heliumatome) ausgeschleudert. — Das Thorium gehört seinem chemischen Charakter nach zu den seltenen Erden. In der Industrie spielt das Thoriumoxyd eine wichtige Rolle, da aus ihm die Glühkörper des Auerlichts bestehen. Infolgedessen werden dauernd grosse Mengen von Thoriumverbindungen gewonnen. Als Ausgangsmaterial dient der Monazitsand, welcher durchschnittlich 5 pCt. Thoriumoxyd enthält. Der Rest des Minerals besteht aus Phosphaten anderer seltener Erden, denen nur eine ganz untergeordnete praktische Bedeutung zukommt. Ausserdem enthält der Monazitsand natürlich die radioactiven Umwandlungsproducte des Thoriums. Von diesen soll in Folgendem die Rede sein. Da das Ausgangsmaterial ausserdem stets einen geringen Procentsatz Uran (0,1—0,3 pCt.) enthält, sind auch die Zerfallsproducte dieses Elements vorhanden. Das wichtigste davon ist, wie bereits bekannt, das Radium.

In der folgenden Tabelle ist eine Zusammenstellung der Thoriumproducte gegeben, wie sie nach dem heutigen Stande der Forschung angenommen wird. Halbwertszeit (Zeit, in der die Hälfte der Substanz

umgewandelt ist) und Strahlung sind gleichzeitig angegeben, bei den α -Theilchen auch die Reichweite in Luft, d. h. die Anzahl Centimeter, die sie zurücklegen, ehe sie ihre Energie vollständig abgegeben haben (durch Erzeugung von Ionen in der Luft).

Tabelle 1.

N a m e	Strahlung	Reichweite cm	Halbwertszeit.
Thorium	α	?	ca. 30 Milliarden Jahre. Atomgewicht 232,5.
Mesothorium I . . .	—	—	5,5 Jahre } „Mesothorium“.
Mesothorium II . . .	β, γ	—	6,2 Stdn. }
Radiothorium . . .	α	3,9	2 Jahre.
Thorium X	α	5,7	3,6 Tage.
„ Emanation	α	?	53 Sek. } „Thorium- Emanation“.
„ A	α	?	0,14 „ }
„ B	β, γ	—	10,2 Stunden }
35 pCt. ↙ 65 pCt. ↘			
Thorium C ₁	—	4,8	55 Min.
Thorium C'	(?)	—	55 „
Thorium C ₂	α	8,6	ca. $\frac{1}{1\,000\,000\,000\,000}$ Sek.
Thorium D	β, γ	—	3,1 Min.

„Activ. Niederschlag“.
Active Bestandteile d. therapeut. verwandt. „Thorium X“.

b) Das Mesothorium.

Das erste Zerfallsproduct des Thoriums ist das Mesothorium. Es wurde 1907 von Hahn entdeckt und im Laufe der letzten Jahre genauer von ihm erforscht. Zunächst konnte er seine Complexität nachweisen und zeigte, dass die β - und γ -Strahlung des Mesothoriums von einem kurzlebigen Element herrührt, welches zuvor naturgemäss übersehen wurde. Hahn hat auch als Erster die Gewinnung des Mesothoriums aus dem Monazitstand ermöglicht und die Eigenschaften der daraus dargestellten sehr hochactiven Substanz beschrieben. In chemischer Hinsicht ähnelt das Mesothorium I anscheinend vollkommen dem Radium. Eine Trennung beider Substanzen ist bisher unmöglich gewesen. Da der Monazitsand, wie oben erwähnt, Uran und Radium enthält, besitzen auch die aus diesem Erz hergestellten Mesothorium-Präparate einen gewissen Procentsatz Radium. Die β - und γ -Strahlung rührt indessen der Hauptsache nach vom Mesothorium (d. h. vom Mesothorium II) her. Diese Strahlen sind etwas weniger durchdringend als die gleichnamigen Strahlen des Radiums (bzw. Radium C), namentlich die β -Strahlung, so dass Präparate, die in ihrer γ -Activität mit Radium-Präparaten übereinstimmen, eine stärkere Oberflächenwirkung entfalten. Das Mesothorium hat sich bereits in vielen Fällen als locales Bestrahlungsmittel bewährt; seine Anwendbarkeit an Stelle des Radiums bei allen äusseren Applicationen ist wohl allgemein anerkannt. Bei längerer Bestrahlung mit Mesothorium-Präparaten ist eine sorgfältige Filtrirung der Strahlen nothwendig, da die z. Th. sehr weichen β -Strahlen sonst starke Hautschädigungen veranlassen können.

c) Das Radiothorium.

Aus dem Mesothorium II bildet sich das Radiothorium. Es ist bereits im Jahre 1905 von Hahn entdeckt worden. In chemischer Beziehung ist es dem Thorium ausserordentlich ähnlich. Daraus geht hervor, dass es unmöglich ist, das im Monazitsand vorhandene Radiothorium in concentrirter Form zu gewinnen; es geht bei allen chemischen Operationen mit dem Thorium, also in die Glühkörper. — Dagegen ist man zur Gewinnung des Radiothoriums auf einen anderen Weg angewiesen, nämlich auf die Abscheidung aus altem Mesothorium, in dem sich das Radiothorium im Laufe der Zeit angesammelt hat. — Das Radiothorium sendet bei seinem Zerfall α -Strahlen aus, denen jedoch keine besondere Bedeutung zukommt. Seine wichtigste Eigenschaft ist die Production des nachfolgenden Elementes, des Thorium X.

d) Das Thorium X.

Unter den Zerfallsproducten des Thoriums nimmt das Thorium X aus 2 Gründen ein besonderes Interesse in Anspruch, 1. weil aus ihm eine Anzahl kurzlebiger Elemente entsteht, deren Radioactivität sich zu der Eigenstrahlung des Thorium X addirt; 2. weil es selbst so schnell zerfällt, dass es sich dauernd erzeugen lässt und einen biologischen Effect erzeugt, der nur bestimmte Zeit wirksam ist. Die kurze Lebensdauer des Thorium X bringt es auch mit sich, dass selbst ausserordentlich hohe Activitäten dieser Substanz an solch minimale Gewichtsmengen gebunden sind, dass Vergiftungserscheinungen im chemischen Sinne niemals eintreten können. Während z. B. zur Erzeugung einer Activität von 1 Million Mache-Einheiten eine Menge von etwa 0,5 mg Radiumbromid erforderlich ist, genügt beim Thorium X ungefähr $\frac{1}{100\,000}$ mg, um die gleiche Activität hervorzurufen.

Das Thorium X ist bereits im Jahre 1902 von Rutherford und Soddy aufgefunden worden. Seine Entdeckung, die bald auf die der Thorium-Emanation folgte, gab den Entdeckern den Anstoss zu der äusserst fruchtbaren Hypothese vom Zerfall der radioactiven Atome, so dass dieser Substanz auch eine besondere historische Bedeutung zukommt. Inzwischen nahm die physikalische Erforschung und bald die therapeutische Anwendung des Radiums bei Weitem das Hauptinteresse in Anspruch, und erst jetzt, ein Jahrzehnt nach seiner Entdeckung, beginnt das Thorium X eine ähnliche Bedeutung für die Behandlung innerer Krankheiten einzunehmen.

Dazu war allerdings zunächst eine erheblich verbesserte Kenntniss seiner Muttersubstanzen erforderlich. Diese wurde gegeben durch die Entdeckungen des Radiothoriums und Mesothoriums durch Hahn. Aber selbst nach der Auffindung bzw. Herstellung dieser Ausgangsmaterialien sind noch viele Jahre vergangen, ehe man an die Ausnutzung des Thorium X dachte. Die Versuche, die der eine von uns im Laboratorium der Auer-Gesellschaft ausführte, hatten zum Ziel, das Thorium X in möglichst reiner Form in Lösung zu gewinnen und für therapeutische

Zwecke verwendbar zu machen. Nach Ueberwindung vieler Schwierigkeiten ist die Lösung dieser Aufgabe gelungen.

In theoretischer Hinsicht nimmt das Thorium X einen analogen Platz in der Thorium-Reihe ein, wie das Radium in der Uran-Reihe. Beide Elemente sind in ihren chemischen Eigenschaften einander sehr ähnlich, ebenso wie auch ihre Muttersubstanzen, Radiothorium bzw. Jonium, und die nachfolgenden Producte, die Emanationen, unter einander sehr ähnlich sind. Die Glieder der beiden Reihen unterscheiden sich, soweit wir bisher wissen, lediglich durch verschiedene Umwandlungsgeschwindigkeiten, und zwar besitzen die Zerfallsproducte des Urans eine bedeutend längere Lebensdauer, als die Thorium-Producte, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 2.

Name	Strahlung	Halbwertszeit	Name	Strahlung	Halbwertszeit	Chemisches Verhalten.
Jonium . .	α	ca. 100000 Jahre (?)	Radiothorium	α	2 Jahre	Genau wie Thorium.
Radium . .	α (β)	1800 J.	Thorium X	α (β)	3,6 Tage	Homologe des Bariums.
Radium-Emanation	α	3,8 Tage	Thorium-Emanation	α	53 Sek.	Hochmoleculare Edelgase.
Radium A	α	3 Min.	Thorium A	α	0,14 „	?

Eine ähnliche Gruppe findet sich in der Umwandlungsreihe des Actiniums.

e) Die Thorium-Emanation und Thorium A.

Aus dem Thorium X bildet sich andauernd die Thorium-Emanation, die sich von allen bisher erwähnten Elementen durch ihre gasförmige Natur und ihre kurze Lebensdauer unterscheidet. Aus ihr geht noch ein weit kurzlebigeres Product hervor, das feste Thorium A, welches erst in neuester Zeit von der Emanation getrennt werden konnte. In der Praxis ist anzunehmen, dass das Thorium A sich stets mit der Emanation im Gleichgewicht befindet, eben wegen seiner kurzen Lebensdauer. Es geht daraus hervor, dass diese beiden Producte, die man kurzweg zusammen als „Thorium-Emanation“ bezeichnen kann, doppelt so viel α -Theilchen aussenden, wie das Thorium X, welches die Emanation liefert. Daraus erklärt sich die hohe Activität der Thorium-Emanation.

f) Das Thorium B bis D.

Die Analogie zwischen der Uran- und der Thorium-Reihe ist hiermit, wie es scheint, erschöpft. Die Producte Radium B bis F verhalten sich durchaus anders wie die Elemente Thorium B bis D. — Lässt man die Thorium-Emanation in einem geschlossenen Gefäß zerfallen, so setzt sich das verhältnissmässig langlebige Thorium B an den Wänden ab. Dies Product ist nur schwach activ, da es keine α -Strahlen aussendet. Allmählich wächst aber seine Activität an durch Nachbildung der verschiedenen Producte Thorium C. Unsere Kenntniss über diese letzteren Elemente ist in jüngster Zeit sehr vervollständigt worden. Es hat

äusserst mühseliger und schwierig zu deutender Versuche bedurft, um die hier bestehenden sehr interessanten Verhältnisse aufzuklären. Während alle bisherigen Elemente bei ihrem Zerfall je ein neues Product bilden, lässt das Thorium B deren 2 verschiedene entstehen, und zwar so, dass von je 100 Atomen Thorium B sich 65 Atome in Thorium C, die übrigen 35 sich in Thorium C₁ umwandeln. Auffallend ist ferner, dass diese beiden Producte, die sich in ihren Strahlungen und ihren weiteren Zerfallsproducten durchaus unterscheiden, die gleiche Lebensdauer besitzen. Dies hat natürlich die Auffindung derselben sehr erschwert. Eine ähnliche Verzweigung eines radioactiven Stammbaumes hat man bereits beim Uran entdeckt, bei dem die Hauptmenge zu Uran X — Jonium — Radium u. s. w. zerfällt, während ein geringer Bruchtheil sich in Actinium umwandelt. Auch das Radium C zerfällt nach 2 Richtungen hin, der grössten Hauptmenge nach zu Radium D, der Rest zu einem ganz kurzlebigen β -strahlenden Product.

g) Gesamtwirkung der Bestandtheile des Thorium X.

Ein Blick auf die Tabelle 1 lehrt, dass das Thorium X zusammen mit seinen sämtlichen Zerfallsproducten bei weitem den grössten radioactiven Antheil der gesammten Thorium-Reihe in sich birgt. Es enthält eine Kette von 4 α - und 3 β + γ -Strahlern; unter ihnen befindet sich das Thorium C₂, dessen α -Theilchen die grösste bisher bekannte Reichweite von 8,6 cm besitzen. Durch die intensive Energie-Abgabe dieser kurzlebigen Elemente erklären sich wohl die gefundenen biologischen Effekte.

h) Die Bestimmung des Thorium X.

Eine genaue Messung der radioactiven Elemente lässt sich nur auf elektrischem Wege ermöglichen. Die gebräuchlichen Methoden beruhen sämtlich auf der Vergrösserung der Leitfähigkeit der Luft durch die einzelnen Strahlengruppen. Man benutzt zur Messung dieser Leitfähigkeit verschiedene Anordnungen, je nachdem, ob man α , β oder γ -Strahlen bestimmen will und ob es sich um starke oder schwache Aktivitäten handelt. In jedem Falle sind die Stromstärken, die hier in Betracht kommen, ausserordentlich gering.

Zur Messung des Thorium X bestimmt man am zweckmässigsten die Ionisation, die durch die α -Strahlen verursacht wird. Hieran theiligen sich ausser dem Thorium X selbst hauptsächlich nur die Emanation und das ganz kurzlebige Thorium A, während die nachfolgenden Producte zunächst nur eine untergeordnete Rolle spielen. Man verfährt am besten in der Weise, dass man eine abgemessene bzw. abgewogene Probe der Thorium X-Lösung in einem flachen Aluminiumschälchen ohne Rand gleichmässig vertheilt und langsam zur Trockne verdampft, ohne dass die Flüssigkeit ins Kochen geräth. Das Thorium X bleibt dann als fest haftender Ueberzug auf dem Aluminium zurück. Zur Messung stellt man das Schälchen in den Elster-Geitel'schen Universalapparat, dessen Zerstreuungstab bis zu einem Abstände von etwa 2 cm vom Boden reicht. Die Emanation sammelt sich dann im Raume an, und

nach etwa 6 Minuten erreicht die Activität einen Endwerth, der sich einige Zeit hindurch constant hält, da das langlebige, nicht α -strahlende Thorium B und die sich sehr langsam bildenden Producte Thorium C keinen merklichen Einfluss ausüben, wenn man das Schälchen nicht ungewöhnlich lange in der Kanne lässt. Hierdurch unterscheidet sich die Messung des Thorium X vorteilhaft von der der Radium-Emanation, bei welcher erst nach etwa 3 Stunden ein constanter und wohl definirter Endwerth erreicht wird.

Der Universalapparat hat den Mangel, dass man ihn nur zur Messung von sehr geringen Activitäten benutzen kann. Hat man einmal ein zu starkes Präparat hineingebracht, so ist der Messbereich für einige Zeit auch nach unten hin beschränkt, da die langlebigen Zerfallsproducte, deren Activität in den ersten Stunden zunimmt, eine genaue Messung schwacher Activitäten unmöglich machen. Man ist daher genöthigt, zu

Fig. 1.

weit complicirteren Anordnungen zu greifen, wenn man dauernd mit starken Präparaten zu arbeiten hat. Man bedarf zunächst höherer Spannungen (600—2000 Volt), um bei den starken Ionisationen möglichst vollkommenen Sättigungsstrom zu erzielen. Als Stromquelle kommen dabei ausschliesslich Batterien von kleinen Accumulatoren in Betracht. Als Messinstrumente verwendet man in physikalischen Laboratorien gewöhnlich Quadranten-Elektrometer, doch ist die Aufstellung und Bedienung dieser Apparate wegen ihrer grossen Empfindlichkeit — die für die vorliegenden Zwecke übrigens gar nicht angebracht ist — mit Schwierigkeiten verknüpft. Es empfiehlt sich daher, an ihrer Stelle ein in Volt geaichtetes Elster-Geitel'sches Elektroskop oder ein Wulfsches Elektrometer anzuwenden, wie der eine von uns schon in seiner Dissertation¹⁾ beschrieben hat (vergl. Fig. 1).

1) Keetman, Ueber die Auffindung des Ioniums, einer neuen radioactiven Erde in Uranerzen. Berlin 1909.

Zur Ausführung einer Messung bringt man die Aluminiumschale, die das Thorium X enthält, in den Messcondensator und hält die Schalter A und B geschlossen. Nach Verlauf von etwa 6—10 Minuten (siehe oben!) unterbricht man die Verbindung bei B zu einem bestimmten Zeitpunkt, der mit einer Stoppuhr fixiert wird. Das Elektroskop und die mit ihm verbundenen Leiter laden sich dann um so schneller auf, je stärker das Präparat ist. Haben die Blättchen des Elektroskops einen gut ablesbaren Werth erreicht, so unterbricht man die Verbindung bei A und arretirt gleichzeitig die Uhr. Die Stellung der Blättchen liest man dann ab und berechnet die Anzahl elektrostatischer Einheiten nach folgender Formel:

$$J = 3,33 \frac{\text{Volt} \times \text{Capacität}}{1000 \times \text{Secunden}}$$

Die Capacität der Apparatur muss nach einer der bekannten Methoden, am besten durch Parallelschalten eines Condensators von bekannter Capacität, bestimmt werden. Erfolgt die Aufladung zu schnell, so schaltet man noch bekannte Capacitäten hinzu (c_1 , c_2 und c_3 in der Figur).

Es sei noch erwähnt, dass sämtliche mit dem Elektroskop verbundenen Leitungen elektrostatisch geschützt sein müssen. Man umgibt zu diesem Zwecke die Verbindungsdrähte mit geerdeten Messingröhren von etwa 15 mm Durchmesser und füllt den Zwischenraum mit Paraffin aus.

Mit einer solchen Anordnung lassen sich leicht Aktivitäten von einigen hundert bis etwa 30 elektrostatische Einheiten messen. Für noch höhere Stromstärken empfiehlt sich aber diese Methode nicht, weil die Beschaffung grosser geachter Capacitäten, die vorzüglich isoliren müssen, schwierig ist.

Man schaltet dann zwischen Messcondensator und Erde ein empfindliches Spiegelgalvanometer ein, an dem man direct die Stromstärke ablesen kann. Die Aichung geschieht sehr einfach mit Hülfe eines Accumulators und eines Widerstandsatzes. Zur Umrechnung braucht man nur zu wissen, dass 1 elektrostatische Einheit = $3,33 \cdot 10^{-10}$ Ampère ist.

Dies ist die einfachste Messmethode. Die Schwierigkeiten mangelnder Isolation, starken Emanationsgehaltes der Zimmerluft sowie die häufig ungenauen Bestimmungen der Capacitäten fallen bei dieser Messungsart weg. Sie ist daher den elektrostatischen Auflademethoden vorzuziehen, falls die zu messenden Aktivitäten beträchtlich sind.

Die Messungen, die man bei Benutzung der beschriebenen Anordnung mit verschiedenen Proben eine Thorium X-Lösung erhält, stimmen bis auf einige Procente unter einander überein. In der umstehenden Tabelle 3 ist eine solche Messungsreihe zusammengestellt. Die gefundenen Aktivitäten sind angegeben in elektrostatischen Einheiten (1 elektrostatische Einheit = 1000 M.-E.).

Für die praktische Anwendung des Thorium X dürfte die Genauigkeit der Dosierung also vollkommen genügen.

An Stelle der α -Strahlen des Thorium X und der Emanation kann man, wenn es sich um sehr starke Präparate handelt, unter gewissen Bedingungen die γ -Strahlen des Thorium D zur Messung bringen und daraus einen Rückschluss auf die Menge des Thorium X ziehen. Dazu

Tabelle 3.

No.	Ausschlag am Galvanometer mm	Sättigungsstrom in elektrostat. Einheiten	Prozente des Mittelwerthes.
1	51,8	44,0	99,5
2	51,8	44,0	99,5
3	51,0	43,4	98,1
4	52,5	44,6	101
5	52,0	44,2	100
6	53,3	45,2	102,5
		Mittelwerth: 44,2	

ist erforderlich, dass das betreffende Präparat nach der Herstellung mindestens 2 Tage luftdicht verschlossen aufbewahrt und dann erst gemessen wird. Wird die Messung zu einem früheren Zeitpunkt vorgenommen oder hat die Thorium-Emanation während der Aufbewahrung Gelegenheit zum Entweichen, so befindet sich das Thorium D nicht im Gleichgewicht mit Thorium X, und die Messresultate fallen zu niedrig aus. Aber selbst bei Beachtung dieser Vorsichtsmaassregeln kann diese Bestimmungsmethode zunächst nur zu vergleichenden Messungen dienen; eine Umrechnung auf elektrostatische oder Mache-Einheiten ist nicht möglich, so lange nicht das Verhältniss der α - zur γ -Activität mit genügender Genauigkeit bestimmt ist. Jedenfalls ist es unzulässig, den für das Radium feststehenden Umrechnungsfactor in Ansatz zu bringen, da die Anzahl der von den Producten Thorium X bis Thorium D ausgesandten α -Theilchen jedenfalls anders ist als bei der Radium-Emanation. Ausserdem giebt es selbst für Radium 2 verschiedene Factoren, von denen der eine mehr als 3 Mal so hoch wie der andere ist, je nachdem man die Emanation allein oder mit den Producten Radium A und Radium C zur Anrechnung bringt. Die exacte experimentelle Bestimmung dieses Factors beim Thorium X muss daher abgewartet werden, ehe von einer γ -Messung auf die vorhandene α -Activität geschlossen wird. Unsere vorläufigen Messungen haben ergeben, dass ein Thorium X-Präparat, welches im Gleichgewicht mit seinen Zerfallsproducten¹⁾ eine γ -Activität gleich der von 1 mg RaBr₂ besitzt, eine α -Strahlung von etwa 2,7 Millionen M.-E. ohne Hinzurechnung, etwa 3,5 Millionen mit Hinzurechnung der Zerfallsproducte entwickelt. — Indessen wäre es verfrüht, auf Grund dieser nur bedingt als richtig anzusehenden Zahlen das Thorium X nach der γ -Strahlenmessung zu dosiren, ganz abgesehen davon, dass es vom ökonomischen Standpunkt aus sehr unzweckmässig sein würde, das kurzlebige, werthvolle Präparat vor der Anwendung 2 Tage abklingen zu lassen, wodurch $\frac{1}{3}$ verloren gehen würde²⁾.

1) Also frühestens nach 2 Tagen.

2) Vergl. auch B. Keetman und M. Mayer, Zur Messung und Dosirung des Thorium X. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 1275.

Die Aenderung der α - und der γ -Activität mit der Zeit ist aus den beiden Curven zu ersehen (Fig. 2 und 3).

Unter gewissen Verhältnissen leistet dagegen die Messung der γ -Strahlung sehr gute Dienste, nämlich dann, wenn es sich um die Bestimmung von Präparaten handelt, in denen das Thorium X mit grossen Mengen inactiver Substanzen vermisch ist, z. B. bei Untersuchungen über die Vertheilung des Thorium X im Thierkörper. Misst man die Strahlung der einzelnen Organe, nachdem man sie 2 Tage lang in luftdicht verkitteten Glasbehältern aufbewahrt hat, so ist damit das Vertheilungsverhältniss gegeben. Mit Hilfe der α -Strahlenmethode liessen sich diese Bestimmungen nicht ausführen, weil die einzelnen Organe

Fig. 2.

Abklingcurve für Thorium X (α -Activität).

verschieden grosse und unberechenbare Mengen der Emanation absorbiren würden. Wird die γ -Strahlung bereits möglichst kurze Zeit nach der Zerlegung des Thieres vorgenommen, so kann man auch die Vertheilung der Producte Thorium B bis Thorium D feststellen. Bei der Berechnung ist dabei zu berücksichtigen, dass das in den Organen vorhandene Thorium X — dessen Menge sich aus der nach 2 Tagen stattfindenden 2. Messung ergibt — in der Zeit zwischen dem Tode und der ersten Messung eine bestimmte Menge Thorium B bis Thorium D erzeugt, welche von dem gemessenen 1. Werth subtrahirt werden muss. Der verbleibende Rest ist mit einem Factor zu multipliciren, der sich aus der bekannten Zerfallsgeschwindigkeit des Thorium B und der seit dem Tode des Thieres vergangenen Zeit ergibt.

Die Formeln für die Berechnung des Thorium X einerseits und Thorium B—D andererseits sind folgende:

Jt_1 γ -Activität zur Zeit t_1 (Resultat der ersten Messung),

Jt_2 γ -Activität zur Zeit t_2 (Resultat der zweiten Messung),

t_1 Zeit zwischen dem Tode und der ersten Messung,

t_2 Zeit zwischen dem Tode und der zweiten Messung,

Jo_X zurückgerechnete Anfangsactivität des Thorium X im Augenblick des Todes,

Jo_B zurückgerechnete Anfangsactivität des Thorium B—D im Augenblick des Todes,

mg RaBr₂

Fig. 3.

2200 elektrost. Einheiten Anfangsactivität. Abklingung der γ -Activität.

λ_X Zerfallsconstante des Thorium X pro Secunde ($2,2 \cdot 10^{-6}$),

λ_B Zerfallsconstante des Thorium B pro Secunde ($1,8 \cdot 10^{-5}$).

Formel für die Berechnung der Anfangsactivität des Thorium X:

$$Jo_X = Jt_2 \cdot e^{\lambda_X t_2}.$$

Formel für die Berechnung der Anfangsactivität des Thorium B—D:

$$Jo_B = \left[Jt_1 - Jo_X \left(1 - \frac{1}{e^{\lambda_B t_1}} \right) \right] e^{\lambda_B t_1}.$$

Die relativen Werthe, die sich bei den einzelnen Organen ergeben haben, sind bereits mitgetheilt worden.

Die Apparatur, deren wir uns bei der Messung der γ -Strahlen bedienten, musste dem hier vorliegenden besonderen Zweck angepasst sein. Bei der bisher gebräuchlichen Methode, bei der die radioactiven Körper sich ausserhalb eines mit Blei umgebenden Elektroskopes befinden, ist nämlich erforderlich, dass die zu messende Substanz einen sehr kleinen Raum einnimmt, also möglichst punktförmig ist. Kann diese Bedingung nicht erfüllt werden, so kann man sich dadurch helfen, dass man die Substanz in eine möglichst grosse Entfernung vom Messinstrument bringt. Dies ist aber wiederum nur dann angängig, wenn die Substanz sehr stark activ ist, d. h. selbst in grosser Entfernung noch einen gut messbaren Effect im Elektroskop hervorruft. Bei dem hier vorliegenden Fall konnte höchstens die einigen Zehntel Milligramm Radium entsprechende γ -Activität auf ausgedehnte Substanzmengen vertheilt zur Wirkung kommen. Da die Intensität der Wirkung mit dem Quadrat der Entfernung abnimmt, ist ersichtlich, dass hier eine besondere Anordnung erforderlich war, bei der einerseits die grosse Substanzmenge nicht sehr störend war, andererseits die schwache γ -Strahlung in möglichst vollkommener Weise nutzbar gemacht wurde. Beides wurde erreicht durch Verlegung der Strahlungsquelle in das Innere einer Kugel. Während bei der oben beschriebenen Methode stets nur ein kleiner Winkel der sich nach allen Seiten gleichmässig ausbreitenden Strahlung zur Geltung kommt, werden bei dieser Anordnung nahezu sämtliche γ -Strahlen ausgenutzt. Die verhältnissmässig grosse Ausdehnung der Substanz bedingt, wie besondere Versuche zeigten, bei den Messungen nur einen geringen Fehler, dessen Grösse bestimmt und in Anrechnung gebracht werden konnte.

Dieser Kugelcondensator ist bereits vor einigen Jahren von Wiener Forschern zur genauen Messung von starken Radiumpräparaten benutzt worden. Er besteht (Fig. 4) im Wesentlichen aus 2 eisernen Halbkugeln (Ek) von 40 cm $\ominus$ und 2 Halbkugeln aus 3 bis 4 mm starkem Blei, 20 cm $\ominus$ (Bl). An der unteren Bleihalbkuugel sind 3 Stahldrähte befestigt. Der zu messende Körper (P) wird möglichst in den Mittelpunkt der unteren Bleihalbkuugel gelegt (auf eine Scheibe von Pappe), dann die gut passende obere Bleihalbkuugel aufgelegt und die Drähte an einem geeigneten Messinghaken befestigt. Dieser wird sodann an den Hartgummistopfen der oberen Eisenhalbkuugel gehängt und das Ganze mit der schwebenden Bleikuugel auf die feststehende untere Eisenhalbkuugel gesetzt. Der äussere Eisenmantel wird mit einer Accumulatorenbatte (B) von genügender Spannung verbunden.

Da die γ -Strahlen die Bleikuugel durchdringen und die umgebende Luft jonisiren, fliesst ein Strom zur Bleikuugel über und kann von dort abgeleitet und gemessen werden. Zu diesem Zweck bedient man sich am besten einer Compensationsmethode, wie sie zuerst von Allen beschrieben worden ist. Man compensirt dabei den vom Kugelcondensator kommenden Strom durch einen entgegengesetzt gerichteten Strom, den man so lange regulirt, bis er dem zu messenden Strom gleich ist. Diese Gleichheit erkennt man daran, dass ein mit dem System verbundenes empfindliches Elektrometer (El), etwa ein Elster-Geitel'sches Einfadenelektrometer, keine Aufladung mehr anzeigt. Den entgegengesetzten

Strom erhält man dadurch, dass man eine mit Uranoxyd bedeckte drehbare Metallplatte (U), die sich im Inneren einer aufgeladenen Jonisirungskammer (K) befindet, zu einem mehr oder weniger grossen Theil von einer nicht activen Platte bedecken lässt und die jeweilige Stellung der activen Scheibe an einer Kreistheilung (Z) abliest. Je grösser die Uranoberfläche ist, die ihre α -Strahlen ungehindert in die Luft eintreten lassen kann, um so stärker ist der Strom, der auf die im Compensator (K) isolirt angebrachte obere Messingplatte übertreten kann. Verbindet man die Bleikugel mit der isolirten Messingplatte und dem Elektrometer (durch elektrostatisch geschützte Leitungen), so zeigt das Instrument (bei Aufhebung der Erdung E) durch die Richtung seines Ausschlages an, ob die Uranoberfläche zu gross oder zu klein ist. Der Apparat wird empirisch geeicht, indem man ein Radiumpräparat von bekannter Stärke in die Bleikugel legt.

Nachstehende Abbildung 4 zeigt schematisch die Construction des Apparates.

Fig. 4.

Handelt es sich um die Bestimmung der Emanation, die von Radiothorium enthaltenden Inhalirapparaten abgegeben wird, so bedient man sich derselben Apparate, wie sie oben beschrieben sind, nur muss die Messkanne mit zwei Zuleitungsröhren am oberen und unteren Ende versehen sein (wie es beim Elster-Geitel'schen Universalapparat der Fall ist). Bei den starken Aktivitäten, um die es sich hier meist handelt, ist die Messung mit Hülfe des Galvanometers am vortheilhaftesten. Man verfährt folgendermaassen: Das untere Ansatzrohr der Kanne wird mit einem einfachen Gummihandgebläse verbunden, dessen Ansaugestutzen an den Inhalirapparat angeschlossen ist. Diese Anordnung lässt man etwa 6 bis 10 Minuten stehen, schaltet den Stromkreis ein und treibt nun mit Hülfe des Gebläses die angesammelte Emanation in die Kanne. Die abgelesene Aktivität entspricht dem Gleichgewichtswerth. Um die von demselben Apparat pro Secunde erzeugte Emanationsmenge zu berechnen, wird der gemessene Werth mit der secundlichen Zerfallsconstante der

Emanation, also mit 0,0131, multiplicirt. Selbstverständlich misst man bei allen Bestimmungen der α -Activität zugleich mit der Emanation auch das ganz kurzlebige Thorium A.

Die Schwierigkeiten in der Gewinnung des Thorium X bringen es mit sich, dass die Präparate Thorium und Radiothorium enthalten können, wenn die Herstellung nicht mit besonderer Sorgfalt vorgenommen wird.

Thoriumsalze sind, rein chemisch genommen, sehr starke Gifte. Nach Versuchen von Czerny sterben Kaninchen nach intravenöser Injection von 0,1 g Thoriumnitrat innerhalb einiger Secunden unter Krämpfen. Die Anwesenheit von Radiothorium kann aber noch auf andere Weise bedenkliche Folge haben, nämlich für den Fall, dass es sich im Körper ansammelt, wie dies für Radium, Thorium X und Thorium B—D bereits bewiesen ist. In diesem Falle speichert sich im Körper ein α -strahlendes, sehr langlebiges Depot auf, welches fortgesetzt neue Mengen Thorium X bis Thorium D nachbildet, welche ebenfalls nur zum kleinen Theil ausgeschieden werden. Je nach dem Organ, welches eine besondere Affinität für das Radiothorium besitzt, können durch diese dauernd wirkende Activität gegebenenfalls gefährliche Schädigungen verursacht werden. So lange man also über die Ausscheidung des Radiothoriums aus dem Körper nichts Bestimmtes weiss, empfiehlt es sich, nur garantiert radiothoriumfreie Thorium X-Präparate zu verwenden. Eine derartige Verunreinigung erkennt man in der Weise, dass man die (α - oder γ -)Activität eines Thorium X-Präparates längere Zeit hindurch verfolgt und die Logarithmen der gefundenen Werthe in einer Curve zusammenstellt. Beim Verbinden der einzelnen Punkte muss sich dann eine gerade Linie ergeben. Liegen die späteren Werthe zu hoch, so ist Radiothorium vorhanden.

Betrachtet man die auffallenden, interessanten Effecte des Thorium X, so drängt sich die Frage auf, ob die gleichen Wirkungen wohl auch durch Anwendung des Radiums und seiner Zerfallsproducte hervorgerufen werden könnten. Derartige Versuche sind bis jetzt noch nicht angestellt worden; es lässt sich jedoch aus theoretischen Gründen voraussagen, dass das Radium sich wohl in einigen Fällen als brauchbar erweisen kann, in anderen dagegen nicht, namentlich nicht bei der Leukämie. Es kommt nämlich nicht allein auf die vorhandene Radioactivität an — die ja von Radium und seinen Produkten in der gleichen Stärke erzeugt werden könnte wie vom Thorium X —, sondern auch darauf, wie sich die active Substanz im Körper verhält. Von der Radiumemanation ist nun längst bekannt, dass sie bereits geringe Zeit nach der Einführung den Körper durch die Lungen verlässt, und dass ihre kurzlebigen wirksamen Zerfallsproducte Radium A—C in der gleichen Zeit verschwinden. Die Wirkung der Radiumemanation kann daher nur von ganz kurzer Dauer sein. Durch die von uns an den einzelnen Organen ausgeführten Messungen ist aber bekannt geworden, dass das Thorium X — ganz im Gegensatz zur Radiumemanation — zum grössten Theil sich im Knochenmark absetzt und dort auf die blutbildenden Organe so lange einwirkt, wie es seiner Lebensdauer entspricht. Um einen derartig dauernden Effect im Knochenmark mit Hülfe von Radium zu erreichen, müsste man dem

Körper ein entsprechendes Quantum Radiumsalz einverleiben. Es ist aber klar, dass dies in Fällen, wo wir grosse Aktivitäten in Anwendung bringen, dort die Anwendung von Radium auf grosse Schwierigkeiten stossen würde, weil da Radium erstens sehr theuer und zweitens sehr giftig sein würde. Vor allem aber würde eine Anhäufung eines dauernd in unvermindertem Masse strahlenden Körpers, wie dies das Radium darstellt, höchst gefährlich sein. Es liegt eben da ein weiterer bedeutender Vortheil des Thorium X, dass es innerhalb weniger Wochen vollkommen zerfällt. Eine einmal gegebene, selbst sehr hohe Aktivität verschwindet mit der Zeit von selbst, lässt sich dagegen, wenn nötig, durch eine erneute Injection für eine gewisse Zeitdauer wiederherstellen. An der Hand der bekannten Abklingungscurve des Thorium X lässt sich im Voraus sagen, wie lange der Körper unter dem Einfluss der Strahlung stehen wird, und wie stark die Strahlung in einem gegebenen Zeitpunkt ist.

II. Biologisch-klinischer Theil.

1. Application.

Bei der Application der radioactiven Mittel resp. ihrer Darreichung müssen die physikalischen sowie die biologischen Eigenschaften der angewandten Substanz berücksichtigt werden, da einerseits die gleichmässige Vertheilung der wenig durchschlagsfähigen, aber wirksamen α -Strahlen im ganzen Körper resp. Tumor erzielt werden muss, andererseits aber das Verharren des Thorium X resp. seiner Zerfallsproducte im Körper erstrebt werden soll.

Die Applicationsweise des Thorium X kann subcutan, intravenös, ferner durch Trinken und Klysma erfolgen. Bei der Emanations-Inhalationsanwendung des Thorium X gelangen natürlich nur die Umwandlungsproducte der Thorium-Emanation in den Körper.

Was den Applicationsmodus des Thorium X in Lösung betrifft, so entspricht die intravenöse Injection den aufgestellten Anforderungen, da durch die intravenöse Injection eine gleichmässige Vertheilung dieser Substanz nach obigen Gesichtspunkten erfolgt.

Bei der intravenösen Injection wird die einzuverleibende Substanz fast momentan im ganzen Organismus vertheilt, wodurch selbst hochconcentrirte Lösungen keine locale Veränderungen hervorrufen können. Demgegenüber ist die Gefahr einer Verbrennung bei subcutaner Injection nicht von der Hand zu weisen, weil die injicirte Menge längere Zeit an Ort und Stelle verweilen muss und die Strahlenwirkung eine intensive ist. So haben wir selbst bei subcutaner Anwendung Geschwüre sich bilden sehen, die ähnlich den Radiumgeschwüren oder Röntgenverbrennungen eine äusserste Torpidität aufweisen.

Bei der Anwendung des Thoriums durch die Emanations-Inhalation werden — wie bereits hervorgehoben — dem Körper nur die Zerfallsproducte des Thoriums zugeführt. Was das eigentlich Wirksame bei dieser Form der Thorium X-Therapie ist, ist durch die bisherigen Studien nicht erforscht worden. Die blutdruckerniedrigende Wirkung der Thoriumemanation scheint jedenfalls darauf hinzuweisen, dass die Zerfalls-

producte keine zu unterschätzende Rolle bei der Wirksamkeit des Präparates spielen. Ob durch die Zuführung des Thoriums in Form von Emanation auch der oben erwähnte Effect der intravenösen Injection erzielt werden kann, bedarf der Entscheidung noch weiterer Versuche. Unsere Vertheilungsversuche (siehe Cap. 2) weisen jedoch darauf hin, dass das Thorium A sich ähnlich wie das Thorium X verhält und eine ähnliche Organaffinität besitzt, sodass wir genügend Grund haben anzunehmen, dass auch die Thoriumemanation therapeutisch Aussichten gewährt.

Auf welchem Wege auch das Thorium X in den Körper gebracht wird, so ergibt die Application dieses Mittels in Folge seiner physikalischen Eigenschaften doch grosse Vortheile gegenüber der des Radiums. Diese Vorzüge sind hauptsächlich folgende:

Die Radiumemanation ist ein Gas, es wirkt also nur solange, als wir es im geschlossenen Raume athmen; sobald wir das Emanatorium verlassen, wird es durch die Lungen ausgeschieden und nur ein geringer Bruchtheil bleibt im Blute. Seine Halbwertszeit beträgt nämlich 3,8 Tage. Demgegenüber beträgt die Lebensdauer der Thoriumemanation nur 54 Secunden, sie zerfällt also während der Dauer eines Kreislaufes, und die Zerfallsproducte vermag der Körper zu binden.

2. Vertheilung.

Die Vertheilung der radioactiven Substanz im Körper sei im Folgenden auf Grund von vier Versuchen geschildert. Wir untersuchten zunächst die Vertheilung des reinen **Radiumbromids** und verwandten zu diesem Versuch ein Kaninchen von 2240 g Lebendgewicht und spritzten die Radiumlösung in die Vena jugularis ein, banden die Harnblase ab, nähten den After zu und tödteten das Thier nach 24 Stunden. Die einzelnen Organe wurden gesondert und nach der eingangs geschilderten Methode untersucht. Es sind bei diesen Versuchen dann zwei Factoren zu bestimmen, und zwar einmal müssen wir die absoluten Mengen in den einzelnen Organen feststellen, das andere Mal, um uns einen Begriff über die Organotropie zu verschaffen, den relativen Gehalt an radioactiver Substanz berechnen.

Was die absoluten Werthe in dem Radiumversuch anbelangt, so sind wir zu dem interessanten Resultat gekommen, dass sich nach 24 Stunden ca. 75 pCt. der injicirten Menge in den Knochen resp. im Knochenmark wiederfindet. Nächst den Knochen enthält der Darm, mit Inhalt gemessen, die grössten Mengen von 8,2 pCt. Wie viel der Darm selbst von diesen Mengen enthält, geht aus diesen Versuchen nicht hervor. Wir sind aber auf Grund unserer Ausscheidungsversuche berechtigt, anzunehmen, dass die im Darm gefundenen Mengen schon Radium enthalten, welches vom Organismus während der 24stündigen Versuchsdauer ausgeschieden wurde. Genau derselben Erwägung unterliegt die Activitätszahl, die wir bei der Untersuchung des uropoetischen Systems zusammen mit dem Tagesharn gemessen, gefunden haben. Im Uebrigen finden wir eine auffallend hohe Zahl in den Lungen resp. der Trachea abgelagert. Das Gehirn und Rückenmark, die Hoden, und die Milz enthalten weniger als die Leber. Auffallend ist, dass wir im Blute

des Thieres kaum eine Activität gefunden haben, und dass sich sowohl die Musculatur wie das Herz vollkommen inactiv erwiesen. Bei der Beurtheilung der relativen Zahlenmengen müssen wir eine gewisse Vorsicht obwalten lassen, und zwar aus dem Grunde, weil die Untersuchungsergebnisse bei Organen von kleinem Gewichte hoch multiplicirt werden müssen, und so auch aus kleinen Messfehlern grosse Differenzen in den Resultaten entstehen. Wir werden also diese Zahlen nur informativ gebrauchen können, und auf etwas anderes kommt es hierbei gar nicht an.

So sehen wir, dass die Lungen relativ die meiste Activität enthalten (35,6); für 100 g Hoden berechneten wir 22,8. Eine auffallende Uebereinstimmung findet sich zwischen den Zahlen der Knochen und der Milz. Die Wirkungen des Radiums, die wir bisher kennen gelernt haben, können auf Grund dieser Befunde theilweise erklärt werden.

Im Grossen und Ganzen führten unsere Thoriumversuche zu ähnlichen Resultaten. Wir haben mit Thorium X zwei Versuche angestellt, wobei wir in dem ersten Falle 8000 und im anderen Falle 12 000 elektrostatische Einheiten intravenös (in die Ohrvene) eingespritzt hatten. Das eine Kaninchen liessen wir 1 Stunde, das andere 24 Stunden lang leben. Wir fanden in diesen beiden Versuchen recht bemerkenswerthe Differenzen, die darauf hinweisen, dass die einzelnen Organe sich erst allmählich mit dieser Substanz anreichern, resp. zunächst das Blut die Substanz provisorisch vertheilt.

Schon im Einstundenversuch ist zu sehen, dass die Knochen resp. das Knochenmark die grössten Mengen von Thorium X anhäufen. Nach einer Stunde sind bereits 38 pCt. der injicirten Menge im Knochenmark enthalten. Das Blut trägt noch 16 pCt. des Thorium X mit sich, wodurch die Beurtheilung der Leber- und Muskelactivität recht schwierig wird, denn wir können aus den Zahlen nicht feststellen, inwiefern die blutreichen Gewebe ihre Activität durch die in ihnen enthaltene Blutmenge verliehen bekommen haben.

Die Activität der Haut, der Lungen und der Trachea betrug je 4 pCt. der gesammten einverleibten Substanz. Der geringe Gehalt des Darmes und des Kothes von 6 pCt. gegenüber dem Ergebniss des Radium- und 24stündigen Thoriumversuchs scheint doch darauf hinzuweisen, dass die in den letzteren Versuchen gefundene hohe Activitätsmenge doch eher auf das Conto der Ausscheidung zu schreiben ist. Unklar bleibt die hohe Activität des uropoetischen Systems. Ob die relative Mengenberechnung in diesem Falle eine Berechtigung hat, wollen wir vor der Hand dahingestellt sein lassen. Wichtiger erscheint uns der Befund, den wir bezüglich des Thorium A erhalten haben. Das Thorium A ist das Umwandlungsproduct des Thorium X und verhält sich auch chemisch ganz verschieden wie Thorium X. Zu dieser Substanz scheint die Leber eine tropische Beziehung zu haben, denn wir finden nach einer Stunde 33 pCt. von ihr in der Leber. Die Knochen zeigen verhältnissmässig niedrige Thorium A-Activität. Die relativen Mengen von Thorium A im Knochen verhalten sich zu denen der Leber wie 3,4 : 35,2.

Im zweiten Versuch sehen wir die Mengen endgültig im Organismus vertheilt. Wenn wir die im Darm und im Harn abgeschiedenen

Tabelle 4.

	I. Verteilung nach 1 Stunde im Kaninchen von 2450 g Lebendgewicht von						II. Verteilung nach 24 Stunden im Kanin- chen von 1460 g Lebendgewicht von						III. Verteilung nach 24 St. im Kanin- chen von 2210 g Lebendgew. von			
	Organ- gewicht in g	Thorium X		Thorium A		Organ- gewicht in g	Thorium X		Thorium A		Organ- gewicht in g	0,1 mg Radium- bromid in 100 g des Organs	in Proc. der gegebenen Menge			
		in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs	in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs		in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs								
Darmtract mit Inhalt	514	6	1,1	6	6	1,1	353	13	3,7	10	2,8	290	8,2	2,8		
Leber und Gallenblase	94	10	10,6	33	33	35,2	68	9	13,3	9	13,2	90	3,4	3,7		
Blut	131	16	12,2	17	17	12,9	57	1,4	2,4	4,6	8,8	140	0,8	0,5		
Uropoet. System mit Harn*) . {	25	9	36,0	4	4	16,0	{ U 34 H 86	1,5 3,6	4,4 4,2	3,7 11,8	1,8 2,3	150	4,0	3,6		
Knochen	412	38	9,2	14	14	3,4	173	64	37,0	26	15,0	485	75,0	15,4		
Muskel und Herz	789	12	1,5	12	12	1,5	524	8	1,5	6,4	12,2	755	0	0		
Haut	327,5	4	1,2	4	4	1,2	146	0	0	0	0	340	0	0		
Lungen und Trachea	13,5	4	29,6	4	4	29,6	12	0	0	0	0	14	5	35,6		
Milz	1,4	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	2	0,3	15,0		
Gehirn, Rückenmark	14,5	0	0	0	0	0	8,0	0	0	0	0	13	1,2	9,2		
Schilddrüse	2,0	0	0	0	0	0	1,0	0	0	0	0	2	0	0		
Augen	7,0	0	0	0	0	0	5,0	0	0	0	0	7	0	0		
Hoden, Ovarien	7,5	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	7	1,6	22,8		
Summa	2336,5	99	—	94	—	—	1453	100	—	60	—	2195	99,5	—		

*) In Versuch II: U = Uropoetisches System, H = Harn.

Mengen addiren, so erhalten wir ungefähr diejenige Zahl, die wir in unseren Ausscheidungsversuchen in den ersten Tagen fanden. Da wir auf Grund unserer Ausscheidungsversuche fanden, dass mehr als 80 pCt. im Körper zurückbleiben, so ist es interessant, zu erfahren, in welchen Organen sich die Substanz ablagert. Das Thorium X war nach 24 Stunden zu 64 pCt. in den Knochen enthalten und die übrigen Organe enthielten mit Ausnahme der Leber und Gallenblase nur geringe Mengen. Die meisten Organe waren inaktiv.

Auffallend ist bei diesem Experiment, dass weder die Lungen noch die Milz noch die Hirnsubstanz und Schilddrüse eine Activität aufwiesen. Auch bezüglich der relativen Mengen stehen die Knochen und die Leber im Vordergrunde.

Das Thorium A scheint ebenfalls eine grosse Affinität zu den Knochen resp. zu der Leber zu besitzen, so fanden wir 20 pCt. in den Knochen und 9 pCt. in der Leber.

Nach diesen Erörterungen ist es klar, dass das Thorium in den Knochen seine stärkste Wirksamkeit entfalten wird. Die Strahlen werden proportional ihrer Intensität und der Einwirkungsdauer auf die lebende Zelle wirken. Wir kennen anregende und zerstörende Strahlenwirkungen. Es ist somit von vornherein zu erwarten, dass in solchen Fällen, wo eine übermässige Bildung von Blutkörperchen besteht, schliesslich eine destructive Wirkung durch genügend hohe Dosen zu erreichen ist. Andererseits aber mussten wir annehmen, dass in Fällen, wo eine mangelhafte Blutbildung vorliegt, kleine Dosen reizend wirken werden und haben deshalb diese kleinen Dosen „Reizdosen“ genannt. Die bisher vorliegenden Arbeiten bezüglich der Strahlenwirkung auf die Zellen haben ergeben, dass Keimzellen resp. sich schnell regenerierende Zellen recht empfindlich gegen diese Strahlen sind, und wir würden die vielfachen Untersuchungen zusammenfassend dahin formuliren können, dass, je höher die vitale Energie der Zelle ist, sie um so leichter durch radioaktive Strahlung geschädigt wird. Wir erkennen die Misslichkeit derartiger Hypothesen an, glauben aber dennoch auf Grund dieser Beobachtung einen Arbeitsplan zu schaffen, und wir fühlen uns hierzu schon deshalb berechtigt, weil wir jedes biologische Phänomen bei diesen Versuchen auf diese Weise noch am ehesten erklären konnten.

3. Ausscheidung.

a) Ausscheidung bei intravenöser Application.

Es wurde die Ausscheidung des auf verschiedenem Wege einverleibten Thorium X studirt. Dabei gelangten sowohl Fälle zur Untersuchung, bei denen Thorium X intravenös applicirt wurde, wie auch solche, bei denen Thorium X getrunken wurde.

Die Tabelle 5 enthält die Ausscheidung durch Darm, Nieren und Haut. Eine Abgabe des Thorium X durch die Lungen ist unmöglich, es sei denn, dass durch Sputum etwas entleert werden könnte. Diese Frage bedarf einer speciellen Untersuchung und wird selbstverständlich nur dort in Frage kommen, wo es sich um eine reichliche Schleimabsonderung in den Bronchien oder Eiterbildung in den Lungen handelt.

Tabelle 5.
Ausscheidung.

Stundenversuch				Dauerversuch											
Fall No. I				Fall No. II						Fall No. III					
Urin				Urin			Fäces			Urin			Fäces		
nach Std.	ccm	Activität in elektrost. Einheiten	ausgeschiedene Activ. pro ccm in elektrost. Einheiten	nach Std.	ccm	Activität in elektrost. Einheiten	nach Std.	g	Activität in elektrost. Einheiten	nach Std.	ccm	Activität in elektrost. Einheiten	nach Std.	g	Activität in elektrost. Einheiten M.-E. 1000
1	76	9500	103	2	130	12,7	11	55	52,4	3	570	3,8	8	67	5,75
2	56	4000	60,2	4	205	9,4	29	45	220,0	4	330	2,38	32	72	142,0
3	32	1550	40,3	5,5	150	4,9	40	28	7,7	5	50	1,79	40	107	77,0
8	194	2900	15,9	6,45	60	1,9	49,5	92	92,2	7	110	1,66			
12	174	3440	16,0	11	202	4,8	59	150	13,2	16,5	265	3,27			
13	65	480	6,0	14,5	182	3,9	75	60	0,5	23	1020	13,50			
14	90	1000	7,0	17,5	130	3,2									
15	125	—	—	20	248	2,6									
16	90	400	3,0	23,5	390	9,2									
17	65	600	6,3	43	920	0,1									
18	30	300	6,7												
19	68	450	4,5												
20	114	200	1,1												
21	66	370	3,7												
22	80	350	3,0												
23	97	160	1,1												
24	36	200	3,8												
Sa.	558	25,91	—	Sa.	2617	52,7	Sa.	430	386,0	Sa.	2345	26,40	Sa.	246	224,75
Ausgeschieden: rund 1 pCt.				Ausgeschieden: 2,19 pCt.			Ausgeschieden: 16,10 pCt.			Ausgeschieden: 1,13 pCt.			Ausgeschieden: 9,69 pCt.		

Wir haben im Falle No. I die Ausscheidung des einverleibten Thorium X durch den Harn pro Stunde verfolgt. Es stellte sich dabei folgendes bemerkenswerthe Resultat heraus: In der ersten Stunde wurden 9500 elektrostatische Einheiten ausgeschieden gegenüber 200 elektrostatischen Einheiten in der 24. Stunde. Die absoluten Mengen der abgegebenen Aktivitäten zeigen auf den ersten Blick zwar keine gerade abfallende Curve, betrachten wir aber die auf 1 ccm Harn berechnete ausgeschiedene Aktivitätsmenge, so sehen wir eine fast arithmetisch progressive Abnahme von 103 elektrostatischen Einheiten bis auf 1,1 elektrostatische Einheiten. Was uns die Curve noch lehrt, ist, dass die ausgeschiedenen Aktivitäten mit der Harnmenge in directer Beziehung stehen, weil wir z. B. in der 12. Stunde in 174 ccm Harn 3440 elektrostatische Einheiten nachweisen konnten im Gegensatz zur 3. Stunde, wo wir 1550 elektrostatische Einheiten in 32 ccm Harn fanden. Ist also auch die Menge der ausgeschiedenen Gesamtaktivität in der 3. Stunde geringer wie in der 12. Stunde, so sind doch in 1 ccm in der 3. Stunde 40,3, in der 12. Stunde nur noch 16,0 elektrostatische Einheiten enthalten.

Im Falle No. II wurden 2400 elektrostatische Einheiten intravenös gegeben. Davon wurden in 43 Stunden 52,7 elektrostatische Einheiten = 2,19 pCt. ausgeschieden. Die nach dieser Zeit entleerten Harne waren praktisch inactiv. Verfolgen wir die Ausscheidungen resp. construieren

wir aus unseren Zahlen eine Curve, so ergibt sich 1. dass die Abgabe in der ersten Zeit die grösste ist und langsam abnimmt; 2. dass die abgegebenen Mengen mit den abgesonderten Harnmengen proportional sind. Die Zahlen sind auf den Zeitpunkt der Einverleibung zurückgerechnet, woraus sich weiterhin ergibt, dass die Activität der ausgeschiedenen Mengen mit der Zeit abnimmt. Es ist dies wichtig zu wissen, wenn wir auf die directe Strahlenwirkung auf die Nieren schliessen wollen. Es ergibt also die Curve weiter, dass von einer stärkeren Bestrahlung der Nieren nur im Anfang die Rede sein kann.

Die Ausscheidung erfolgt wahrscheinlich sofort, denn wir sehen, dass mit dem während der ersten 2 Stunden ausgeschiedenen Harn von 130 ccm 12,7 elektrostatische Einheiten ausgeschieden wurden. Schon in den darauf folgenden 2 Stunden ist die Ausscheidung in 205 ccm nur noch 9,4, jetzt wird sie allmählich immer weniger, so dass der zwischen 5,5 und 6,45 Stunden nach der Injection ausgeschiedene Harn nunmehr nur noch 1,9 elektrostatische Einheiten enthält. Interessant ist in diesem Falle, zu sehen, wie die Ausscheidung zwischen der 20. und 23,5. Stunde wieder ansteigt, um dann am anderen Tage völlig aufzuhören.

Wir haben ausser der Ausscheidung in den Urin auch in diesem Falle die durch die Fäces und Schweiss verfolgt.

Wesentlich verschieden verhält sich gegenüber der Ausscheidung durch die Nieren die Ausscheidung durch den Darm. Am ersten Tage wird auch hier die grösste Masse entleert, die Ausscheidung ist aber protrahirter wie durch die Niere, denn wir sehen noch am dritten Tage 13,2 elektrostatische Einheiten in den Fäces. Am vierten Tage wird auch durch den Darm nichts ausgeschieden. Gegenüber den 2,19 pCt. Ausscheidung durch die Nieren sehen wir in diesem Falle eine Darmausscheidung von 16,1 pCt. der einverleibten Activität.

Im zweiten Falle wurden durch den Harn 1,13, durch den Koth 9,69 pCt. ausgeschieden. Woran diese Differenzen liegen, ist schwer zu sagen.

Im dritten Falle (IV) haben wir die Ausscheidung des Thorium X im Schweiss untersucht. Der Fall betraf einen schwer Tuberculösen mit profusen Schweissen. Wir liessen den Patienten 3 Tage lang baumwollene Wäsche tragen, dann wurde der ganze Körper mit Alkoholwatte abgerieben und die ausgeschiedene Activität sowohl in der Watte, wie in der veraschten Wäsche nachgewiesen. Der gefundene Werth wird in Betracht der Tuberculose des Patienten wohl als maximalster Werth zu betrachten sein:

Fall No. IV.

Schweiss.

Activität der Watte	in elektrostat. Einh. = 0,260	} zurückgerechnet auf den Tag der Injection.
" " Wäsche "	" " " = 1,100	
Summa:	1,360 elektrostatische Einheiten = 0,08 pCt.	

Addiren wir die auf den drei verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Mengen, so ergibt sich eine Ausscheidung von 12—18 pCt., die übrigen 80 pCt. werden im Körper zurückgehalten und bilden

dort sicherlich Depots. Wir können also, der Lebensdauer des Präparats entsprechend, andauernde Wirkungen erwarten. Es ergibt sich weiterhin aus diesem Ergebniss der therapeutische Fingerzeig, dass wir uns bei Einverleibung von neuen Dosen auf eine cumulirende Wirkung gefasst machen müssen.

b) Ausscheidung beim Trinken.

Die Ausscheidung der Aktivitäten nach dem Trinken von Thorium X geschieht, wie aus der Tabelle 6 ersichtlich, nach denselben Gesetzen, wie nach der intravenösen Injection. In der ersten Zeit wird auch hier die grösste Menge Aktivität ausgeschieden. Die durch den Harn eliminirten Aktivitäten sind proportional den abgesonderten Urinmengen. Der Fall kann bezüglich der Gesamtausscheidung der einverleibten Aktivitäten nicht maassgebend sein, weil es sich um eine Versuchsperson handelt, bei der eine Nephritis auf luetischer Basis bestand mit einer recht erheblichen Albuminurie von 3—4 pM. Wir können den Fall sogar als ein Beispiel dafür ansehen, dass das Thorium X in Folge der in ihrer Function geschädigten Niere nicht durch den Harn, sondern eher durch den Darm ausgeschieden wird.

Tabelle 6.

nach Stunden	ccm	Aktivität in e.-s. E.	ausgeschiedene Aktivität pro ccm in e.-s. E.
2	100	0,140	0,0014
5	70	0,190	0,0027
6	25	0,042	0,0017
14	110	0,072	0,0006
22	260	0,220	0,0008
Summa	565	664	—

4. Fermentversuche.

Die Untersuchung über die Einwirkung von Thorium X und seinen Zerfallsproducten auf Fermente geschah aus Gesichtspunkten, die kurz in Folgendem erörtert werden sollen.

Zunächst sollten mit Fermentpräparaten angesetzte Versuche in vitro darüber Aufschluss geben, ob überhaupt irgend welche Beeinflussung des fermentativen Vorganges nach Anwendung von extremen Dosen activer Substanz stattfindet. Wir wählten zweckmässig Trypsin aus derjenigen Gruppe von Fermenten heraus, die durch Radium weder in positivem noch in negativem Sinne beeinflusst werden.

Andrerseits sollten Gährungsversuche mit Hefe darüber entscheiden, ob etwa die Enzyme lebendiger Zellen beeinflusst werden und ob das causale Verhältniss zwischen Zelleben und Fermentprocess in gegebenem Falle irgend welche Veränderung erleidet. — Die mit Radium gemachten Erfahrungen — die eine für den Fermentprocess günstige Einwirkung festgestellt hatten — ermunterten uns zu diesen Versuchen und wir wählten zum Studium die optische Verfolgung der Gährung verschiedener Zuckerarten durch gewöhnliche stets frische Presshefe.

a) Trypsinversuch.

Die optische Verfolgung des Peptonabbaues durch Trypsin in Gegenwart von Thorium X und seinen Zerfallsproducten geschah nach folgender Methodik.

Zunächst wurde eine frische Witte-Peptonlösung hergestellt und die klare filtrirte Lösung zu je 50 ccm in 7 Fläschchen mit eingeschliflenem Glasstöpsel vertheilt, sodann 10 ccm der vorher frisch bereiteten Trypsinlösung (1:500) (Grübler) zugesetzt und mit einigen Tropfen Chloroform conservirt. Es geschah jedoch der Zusatz der Fermentlösung, erst nachdem zu den Peptonlösungen bereits eine bekannte Activität der Thorium X-Lösung zugesetzt worden war, und die zur Controle hergestellten thoriumfreien Lösungen durch Wasserzusatz auf dasselbe Volum gebracht worden waren wie die Proben mit den Activitäten. Sofort nach der Herstellung des Gemisches wurde aus jedem 7 ccm herauspipettirt und im 0,5 dm Rohr polarisirt. — Sodann kamen die Proben in den Brutschrank von 37° C. und die optische Controle wurde dann weiter fortgesetzt immer nach Entfernung eines aliquoten Theiles mit der Pipette.

Dieser Versuch, welcher, wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, etwa 6 Tage lang gedauert hat, zeigte ein vollkommen negatives Resultat. Weder die extrem wechselnden zugesetzten Activitäten, noch die lange Versuchsdauer vermochten eine Aenderung des fermentativen Abbaues herbeizuführen, weshalb wir aus diesem Versuch den Schluss ziehen möchten, dass die peptonverdauende Wirkung des Trypsins weder durch Thorium X und Zerfallsproducte noch durch die Strahlen dieser Substanzen auf irgend welche Weise beeinflusst wird.

Tabelle 7.
Trypsin. — Peptonverdauung.

Nummer	Zugesetzte Activität in e.-s. E.	1. II., 1 ¹⁵	3. II., 6 ³⁰	6. II., 5 ³⁰
I	1 680	2,36	1,81	1,52
II	840	2,36	1,80	1,53
III	84	2,36	1,80	1,53
IV	8,4	2,36	1,80	1,53
V	0,84	2,36	1,80	1,53
VI	0,084	2,36	1,80	1,53
VII	Controle	2,36	1,85	1,58

b) Gährungsversuche.

Diese Serie von Versuchen umfasste Untersuchungen, die mit

1. Traubenzucker,
2. Rohrzucker und
3. Galactose

und stets frischer Presshefe angesetzt wurden. Die Zuckerlösungen wurden immer frisch hergestellt, indem sie zwecks Vermeidung von Multirotation mehrere Stunden im Wasserbade erhitzt wurden. Die

Gährungsproben wurden gleichzeitig unter denselben Bedingungen angesetzt und nach der unten näher beschriebenen Methodik untersucht, wie sie schon vorher gemeinschaftlich mit Karczag¹⁾ und Neuberg erprobt waren.

Die Zuckerlösungen wurden mit einer Lösung von bekanntem Aktivitätsgehalte gemischt, sodann mit der genau abgewogenen Menge frischer Presshefe gut durchgeschüttelt und aus diesen Gährungsproben mit der Pipette schnell hintereinander je 10 ccm entfernt. — Um das Ergebniss der Untersuchungen zu bestimmen, wurde jedesmal die Hefe mit 0,2 ccm colloidalem Eisenhydroxyd entfernt und die Lösung nach erfolgter Filtration polarisirt. Die Gährungsproben wurden je nachdem im Brutschrank oder bei Zimmertemperatur stehen gelassen und die optische Controle geschah dann in Zeitabständen, die aus den Tabellen zu ersehen sind, nachdem aus jeder Probe nach kräftigem Umschütteln je 10 ccm mit seiner eigenen Pipette entfernt wurden.

Es ist zweckmässig, die Ergebnisse dieser Untersuchungen in der Reihenfolge der aufgestellten Principien mitzuthellen.

In der ersten Versuchsreihe, Tabelle 8, wurde zunächst geprüft, ob die Beeinflussung des Gährungsvorganges — denn eine solche war nach den mit Radium gemachten Erfahrungen zu erwarten²⁾ — von der Menge der zugesetzten Aktivitäten abhängig sei. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind aus der Tabelle ersichtlich. — Wenn man unter Zugrundelegung der specifischen Drehung des Traubenzuckers nach der bekannten allgemeinen Formel $[\alpha]_D = \frac{100 \alpha}{l \cdot c}$ aus den abgelesenen Drehungswinkeln (α) die Concentration der Traubenzuckerlösung berechnet, sodann die Differenzen der Drehungswinkel derselben Proben und schliesslich die Differenzen zwischen den einzelnen Proben und denen der Controllösungen berücksichtigt (denn nur dies ist für den Versuch maassgebend), — so können sich nur Differenzen ergeben, die innerhalb der methodischen Fehlergrenzen liegen. — Trotzdem war es bestechend, die — wenn auch minimale — Tendenz einer periodischen Besserung resp. Begünstigung der Spaltung des Zuckers als eine Beeinflussung des Thoriums anzusehen, und zwar mit der Erklärung, dass dieser periodische Wechsel mit der

Tabelle 8.

Traubenzucker.

Untersucht um	I 2 900 e.-s. E.	II 900 e.-s. E.	III 90 e.-s. E.	IV 9 e.-s. E.	V 0,9 e.-s. E.	VI 0,09 e.-s. E.	VII 0,09 e.-s. E.	VIII Controle
9 ³⁵ Uhr	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35
10 ³⁵ „	1,88	1,94	2,01	2,00	1,95	1,97	1,96	1,92
1 ³⁵ „	1,34	1,41	1,52	1,45	1,46	1,46	1,45	1,45
4 ⁰⁰ „	0,90	0,92	0,96	0,93	0,91	0,91	0,92	0,99
6 ⁰⁰ „	0,50	0,57	0,55	0,60	0,60	0,60	0,60	0,58

1) Neuberg und Karczag, Biochem. Zeitschr. 1912.

2) Fürstenberg und Hösternann, Med. Klinik. 1911. No. 21 und Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 52. — Caspari, Verhandl. d. Baln. Gesellsch. 1911. — Derselbe, Biochem. Zeitschr. 1911.

Anreicherung der β - und γ -Strahlen zusammenhänge. — Betrachtet man nämlich folgendes Schema über den Zerfall resp. die Strahlenarten der Thoriumreihe

Thorium X	. . .	3,6 Tage	α
Emanation	. . .	54 Sekunden	α
Thorium A	. . .	10,2 Stunden	β
" B	. . .	55 Minuten	α
" C	. . .	sehr kurz	α
" D	. . .	3,1 Minuten	$\beta\gamma$

so wäre es denkbar, dass die periodischen Schwankungen von der Anreicherung der Lösungen an β - und γ -Strahlen abhingen, und zwar um so mehr, als ja die Herstellung des Gleichgewichts zwischen den α - und $\beta + \gamma$ -Strahlen ca. 1 Tag in Anspruch nimmt im Gegensatz zum Radium, wo es nach ca. 3 Stunden erfolgt. Jedoch zeigten Versuche mit verschiedener Versuchsdauer und mit abgestandenen Aktivitäten, wo die β - und γ -Strahlen relativ überwogen, ein negatives Resultat. So ergab die zweite Versuchsreihe Tabelle 9 mit einer Gährungsdauer von 3 Stunden geringfügige Ausschläge; ebenso verlief die dritte Versuchsreihe Tabelle 10 (wo wir eine abgeklungene Aktivität von drei Tagen verwenden, die somit reich an Zerfallsproducten des Thorium X und von β - und γ -Strahlen war) und die mit Galactose von einer Versuchsdauer von 2 resp. 3 Tagen.

Tabelle 9.

Traubenzucker.

Untersucht um	I 2390 e.-s.E.	II 717 e.-s.E.	III 239 e.-s.E.	IV Controle
9 ⁴⁰ Uhr	2,89	2,89	2,89	2,89
10 ¹⁰ "	2,60	2,75	2,60	2,59
11 ⁴⁰ "	1,08	1,22	1,25	1,19
12 ⁴⁰ "	0,41	0,50	0,55	0,59

Tabelle 10.

Traubenzucker.

Untersucht um	I 1271 e.-s.E.	II 254 e.-s.E.	III Controle	IV Controle	V Controle
10 ³⁰ Uhr	2,78	2,78	2,78	2,78	2,78
11 ³⁰ "	2,07	2,16	2,19	2,17	2,15
12 ³⁰ "	1,49	1,50	1,48	1,46	1,44
1 ³⁰ "	1,00	1,00	1,08	0,96	1,02
3 ¹⁵ "	0,45	0,43	0,44	0,42	0,43

Tabelle 11.

Galactose I.

Untersucht am	2542 e.-s.E.	254 e.-s.E.	Controle	Controle
27. III., 1 ⁰⁰ Uhr	4,50	4,50	4,50	4,50
29. III., 1 ⁰⁰ "	2,03	2,07	2,14	2,19

Galactose II.

Untersucht am	I 1470 e.-s. E.	II 735 e.-s. E.	III Controle
14. II., 6 ³⁰ Uhr	3,50	3,50	3,50
15. II., 6 ³⁰ „	2,82	2,92	2,95
16. II., 6 ⁰⁰ „	1,99	2,19	2,15
17. II., 6 ⁰⁰ „	1,84	2,10	1,54

Bevor wir zur Besprechung der Ergebnisse übergehen, möchten wir noch eine Anzahl von Versuchen mit Rohrzucker mittheilen, in denen wir die Wirkungsweise des Thorium X und seiner Zerfallsproducte auf die Inversion des Rohrzuckers durch Hefeinvertase beobachteten. Auch hier waren unregelmässige Schwankungen resp. Hemmung und Begünstigung zu sehen, die jedoch in keinem Zusammenhang, weder mit der zugesetzten Activität noch mit der Gährungsdauer, zu sein scheinen. Die Ansetzung und Untersuchung der Proben erfolgte nach der bereits oben angegebenen Methodik. Die Gährungsdauer sowie die Höhe der Activität und das Alter des zugesetzten Thorium X war eine recht verschiedene.

Tabelle 12.

Rohrzucker I.

Untersucht um	I 2600 e.-s. E.	II 650 e.-s. E.	Controle
3 ⁰⁰ Uhr	2,11	2,11	2,11
4 ⁰⁰ „	— 1,28	2,13	1,35
4 ³⁰ „	— 0,20	— 0,15	— 0,20
5 ³⁰ „	— 0,83	— 0,17	— 0,70

Rohrzucker II.

Untersucht um	I 1215 e.-s. E.	II Controle	III Controle	IV Controle
10 ⁰⁰ Uhr	5,05	5,05	5,05	5,05
10 ⁴⁵ „	2,45	2,21	2,08	2,06
11 ³⁰ „	0,00	— 0,23	— 0,31	— 0,30
12 ¹⁵ „	— 1,07	— 1,11	— 1,12	— 1,10
1 ⁰⁰ „	— 1,48	— 1,48	— 1,48	— 1,48

Den Ergebnissen der Versuche über die Wirkung des Thorium X auf Fermente möchten wir noch eine ganz besondere Bedeutung zumessen. Es existirt gar kein physikalischer Unterschied zwischen den α -Strahlen des Radiums und denen des Thoriums, und nur auf diese Strahlen wird es bei der Fermentwirkung im Wesentlichen ankommen. Die verschiedene Geschwindigkeit resp. Durchschlagsfähigkeit der α -Strahlen ist ja physikalisch zu corrigiren, d. h. wenn wir durch eine geeignete Metallplatte die grössere Durchschlagsfähigkeit der Thorium- α -Strahlen um ca. 1 cm vermindern, so werden sie physikalisch absolut mit denen des Radiums gleich sein. Trotzdem scheinen biologische Wirkungsunterschiede zwischen ihnen zu bestehen, denn die mit Radium gemachten Versuche zeigen eine deutliche Einwirkung sowohl auf das autolytische,

wie auch auf das proteo- und glycolytische Ferment, während die Thorium X-Einwirkung auf die Fermente eine negative war.

Wir finden im Gegensatz zu Bickel, Minami¹⁾ keine activirende oder hemmende Beeinflussung des Trypsins durch Thorium X bzw. Thoriumemanation. Fürstenberg und Höstermann sowie Caspari haben unter dem Einfluss von Radiumemanation eine günstige Beeinflussung des Gährungsverganges gesehen, wir konnten keine nennenswerthe Beeinflussung des Gährungsprocesses, wie dies zunächst aus den Tabellen 9 und 10, welche die optische Verfolgung der Traubenzuckergährungen darstellen, beobachten. Sämmtliche Versuche, die wir mit verschiedenen starken Präparaten und mit immer frischer Presshefe angestellt haben, ergaben das gleiche Ergebniss.

Die Untersuchungen bezüglich der Galactose- und Rohrzuckergährungen haben ebenfalls, trotz der verschiedenen Stärke und Einwirkungsdauer der Aktivitäten, weder zu einer Beschleunigung noch zu einer Hemmung des Gährungsverganges geführt. Wir behalten uns vor, diese Gährungsversuche mit Reinzuchthefen zu wiederholen.

Worin diese Verschiedenheiten der Radium- und Thoriumemanationswirkung liegen, müssen weitere Untersuchungen erst aufklären.

5. Die Wirkung des Thorium X auf die Athmung.

Die Athmung wird bei Gesunden durch das Thorium X in kaum nennenswerther Weise beeinflusst. Manchesmal tritt eine geringe Beschleunigung auf, aber durchaus nicht immer. Ebenso haben wir keine Aenderungen in der Athemtiefe constatiren können. Sehr auffallend war demgegenüber die Aenderung des Athemtyps und der Athemtiefe bei cardialer Dyspnoe (Fig. 5) und bei der Pneumonie.

Ob es sich hierbei um eine directe Vaguswirkung, um eine Vermehrung der Thätigkeit des rechten Herzens, eine allgemeine bessere Circulation oder sogar um eine Abnahme des Lungenblutvolumen, ähnlich wie dies die Hundeversuche von Loewy²⁾ gezeigt haben, handelt, ist schwer zu sagen. Die pathologisch-anatomischen Befunde geben uns auch keine genügende Aufklärung. Dass das Thorium auf das Lungenorgan in besonderer Weise wirkt, können wir sowohl aus den makroskopischen, wie mikroskopischen Präparaten folgern. Die mit Thorium vergifteten Thiere zeigen fast ausnahmslos eine Vergrößerung des Lungenvolumens. Das mikroskopische Bild ist auch recht auffallend; wie wir dies in einer in diesem Heft der Zeitschrift befindlichen Arbeit mit Pappenheim beim Kaninchen nachweisen konnten. Die Lungen zeigen unter dem Mikroskop im Gegensatz zu den plethysmographischen Radium-Emanations-Versuchen Loewy's eine colossale Congestionirung und eine emphysemähnliche Blähung. An der Congestionirung nehmen hauptsächlich die Gefäße der Lungenarterie theil, deren kleinste Capillaren sich prall gefüllt in das Lumen der Lungenbläschen wölben. Blutungen konnten

1) Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 17. S. 783.

2) Loewy, Berliner klin. Wochenschr. 1912.

wir weder in den Lungen noch in der Pleura nachweisen. Die Pleura war auch sonst unbeschädigt.

Wenn wir die Aenderungen der Lungenvolumina mittels des spirometrischen Verfahrens und der Residualluftbestimmung unter dem Einfluss des Thoriums studiren, so fällt uns zunächst die Vergrösserung des Residualluftvolumens auf (Tab. 13). Es scheint also, dass auch beim Menschen gewissermaassen ein Volumen pulmonum auctum zu Stande kommt, wie wir dies beim Kaninchen sehen konnten. Die Reserveluft nimmt besonders in dem Versuch I wesentlich ab, doch nicht in dem Maasse, als die Residualluft zunimmt, sodass wir noch immer eine nicht unbedeutende Zunahme der respiratorischen Mittellage verzeichnen konnten. Der Eine von uns (Pl.) konnte in einer speciellen Arbeit den Beweis erbringen,

Fig. 5.

Wirkung des Thorium X auf die Athmung bei cardialer Dyspnoe.

dass die Erhöhung der respiratorischen Mittellage ein circulatorischer Reflex ist und zwar wird durch eine höhere Mittellage der Donders'sche negative intrathoracale Druck *ceteris paribus* erhöht und durch die so bedingte grössere Saugwirkung der Rückfluss des venösen Blutes zum rechten Herzen erleichtert. Aus den spirometrischen Versuchen ist es trotz dieser Ueberlegung nicht möglich, die Entscheidung zu treffen, ob es sich bei der erhöhten Mittellage auch *de facto* um eine Vergrösserung des Donders'schen Druckes handelt, weil es uns nicht ausgeschlossen scheint, dass unter dem Einfluss des Thoriums sich allenthalben Veränderungen der Elasticität in der Textur der Lunge einstellen und dass die Mittellage nur die verminderte Elasticität in dem Grade compensirt, dass der normale Donders'sche Druck erhalten bleibt. Wenn wir aber die klinisch und graphisch (Fig. 5) nachgewiesene Erleichterung der Athmung berücksichtigen, so ist mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es sich

in unseren Fällen um eine Erhöhung des intrathoracalen Druckes mit consecutiver Verbesserung der Circulation im kleinen Kreislauf handelt.

Tabelle 13.
Lungenvolumina.

	I		II	
	vor der Injection	nach	vor der Injection	nach
Athemvolumen	567	318	454	340
Residualluft	753	1640	227	346
Reserveluft	1022	575	364	363
Complementär-Luft	454	817	454	567
Vitalcapacität	1476	1392	818	930
Mittelcapacität	1775	2215	591	709
Totalcapacität	2229	303	1045	1276

Viel schwerer ist die Zunahme der Totalcapacität zu erklären, die in beiden Versuchen 20—30pCt. beträgt. Um dieses Phänomen mit einer Zunahme der Dehnbarkeit der Lunge zu erklären oder gar dadurch, dass wir eine Beeinflussung der nervösen Hemmung der Athmung annehmen, dazu reicht unser Versuchsmaterial nicht aus und es bleibt weiteren Studien vorbehalten, diese Verhältnisse aufzuklären.

6. Wirkung des Thorium X auf die Circulation des Menschen.

Die Wirkungen des Thorium X auf das Kaltblüterherz hat der eine von uns mit Maas bearbeitet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in dieser Zeitschrift gleichzeitig publicirt. Die hier zu beschreibenden Untersuchungen umfassen Versuche und Beobachtungen am Warmblüterherzen resp. beim Menschen. Die Versuche beim Säugethier sind nicht so eclatant wie beim Kaltblüterherzen. In Fig. 6 ist der Carotispuls eines Hundes registriert, dem wir an den bezeichneten Stellen in die Jugularis die Thorium X-Injectionen gemacht haben. Mit der angewendeten Stärke des Präparates werden die Herzcontractionen proportional grösser, der Druck ändert sich nicht, sondern es bleibt der Mitteldruck immer derselbe und auch die diastolische Dehnung, die wir beim Kaltblüterherzen gesehen haben, fehlt hier.

Beim Menschen haben wir die Fig. 7 mit dem Uskoff'schen Apparat gewonnen. Wir registrierten mit der Manschette den Puls bei mittlerem Blutdruck während einer intravenösen Injection von einer halben Million Macheeinheiten. Sofort nach der Injection sehen wir ein Sinken der Curve, aber schon nach 8 Herzschlägen ist wieder alles so wie vor der Injection.

Bei der Untersuchung der Einwirkung des Thoriums X resp. der Thoriumemanation auf den Blutdruck fanden wir, dass

1. die einmal eingetretene Blutdrucksenkung längere Zeit anhält,
2. die Blutdrucksenkung eine viel grössere ist wie bei der Radiumemanationsathmung,
3. sich einzelne Personen refractär verhalten gegenüber dem Thorium X genau so, wie wir es beim Radium auch gesehen haben.

Fig. 6.

Wirkung des Thorium X auf den Blutdruck des Hundes. Carotis Druckcurve. 1 cm = 1400 elektrostatische Einheiten.

Fig. 7.

Thorium X-Wirkung auf den Menschen.

Konnte Plesch mit Loewy bei den Radiumemanationsversuchen niemals eine Blutdrucksteigerung beobachten, so werden wir jetzt in unseren Versuchsreihen einzelne Fälle finden, wo eine vorübergehende, wenn auch nicht hochgradige Blutdrucksteigerung zu verzeichnen war.

Wir haben an drei Patienten in grösseren Zeitabständen zwei bis drei Reihen von Versuchen angestellt, um die Wirkung der Thoriumemanation auf den Blutdruck zu untersuchen.

Bei dem Versuch I wurde der Blutdruck gemessen, nachdem der Patient nach Pausen von je 10 bis 12 Minuten 5 Minuten lang Thorium-Emanation eingeathmet hatte. Vor der Athmung betrug der Druck 156 Maximum und 98 Minimum, der Pulsdruck 58 Minimum. Nach Beendigung des Versuches sank der Blutdruck nach insgesamt 15 Minuten langem Einathmen von 1200 elektrostatische Einheiten auf 144 Maximum, 100 Minimum und 44 mm Pulsdruck.

Nach 3 Tagen war das Blutdruckmaximum auf 138 mm gefallen und stieg nach 8 Minuten Athmung auf 146. Diese Blutdrucksteigerung hielt aber nicht an, sondern fiel bis auf 134 Maximum und 94 Minimum und konnte durch erneuerte Athmung derselben Thoriumradioaktivität wie in Versuchsreihe I nach einer Stunde bis auf 126 Maximum und 88 Minimum heruntergedrückt werden. Der Pulsdruck sank von 58 bis auf 38 mm, während der Mitteldruck von 127 mm auf 107 mm fiel.

Bei dem Versuch II liegen die Verhältnisse ähnlich, auch hier sehen wir nach den ersten Einathmungen sowohl den Maximum- wie Minimumdruck mässig ansteigen, um dann wieder bei einer länger dauernden Einathmung noch im Laufe des Versuches zur Norm zurückzukehren.

Vor dem zweiten Versuche sehen wir aber schon, dass der Blutdruck tiefer ist als vor der allerersten Behandlung mit Thoriumemanation, und wir konnten nach insgesamt 50 Minuten lang dauernder Einathmung den Blutdruck auf 70 resp. 124 mm Hg ($\approx$ 50 mm Pulsdruck $\approx$ 99 Mitteldruck) herunterdrücken.

Im Versuch III sind die Ergebnisse ähnlich wie in den beiden ersten Versuchen, wenn auch nicht so prägnant.

Um einen Vergleich bezüglich der Wirkung des Thoriums bei den verschiedenen Applicationsmethoden anzustellen, haben wir den Blutdruck bei denselben Versuchsindividuen auch nach intravenöser Injection von Thorium-X-Lösung untersucht. Dabei stellte es sich heraus, dass die Einwirkung des Mittels eine schnellere und auch intensivere ist, wenn wir es auf dem Blutwege dem Körper einverleiben. Wir vermochten bei der Versuchsperson I den Blutdruck bis auf 98—122 mm herunterzudrücken.

Bei der Versuchsperson II und III war die Blutdrucksenkung ebenfalls schon nach wenigen Minuten auf das Individualminimum heruntergedrückt.

Es lässt sich aus diesen Versuchen sagen, dass wir sowohl durch die Emanation wie durch intravenöse Injection des Thorium X eine blutdrucksenkende Wirkung hervorrufen können. Es ist schwer zu sagen, ob das Thorium X als solches die Wirkung hervorruft oder aber dies eine spezielle Wirkung der

Tabelle 14.

Blutdruckversuche bei Inhalation von Thorium-Emanation.

Nummer	Inhalations-Versuche				
		Blutdruck		Mittlerer Blutdruck	Druck-amplitude
		Maximum	Minimum		
I Herr M. Spitzen- Tuberculose, Rheumatismus	vor der Athmung	156	98	127	58
	5 Minuten geathmet	150	96	123	54
	nach 12 Min. Pause 5 Min. geathmet	160	112	136	48
	nach 11 Min. Pause 5 Min. geathmet	164	112	136	48
	nach 9 Min. Pause 60 Min. geathmet	144	100	122	44
	am nächsten Tage vor der Athmung	138	94	116	44
	nach 8 Minuten Athmung	146	100	123	46
	am nächsten Tage vor der Athmung	134	94	114	40
	nach 11 Minuten Athmung	128	94	111	34
	nach 21 Minuten Athmung	120	86	103	34
	nach 36 Minuten Athmung	126	88	107	38
II Herr W. Spitzen- Tuberculose, Rheumatismus	vor der Athmung	142	82	112	60
	nach 15 Minuten Athmung	158	88	123	70
	nach 25 Minuten Pause	150	84	117	66
	nach 5 Minuten Athmung	144	80	112	64
	nach 9 Minuten Pause	146	96	121	50
	nach 60 Minuten Pause	144	100	122	44
	am nächsten Tage vor der Athmung	138	70	104	68
	nach 13 Minuten Athmung	126	74	100	52
	nach 29 Minuten Athmung	128	78	103	50
	nach 41 Minuten Athmung	128	74	101	54
	nach 50 Minuten Athmung	124	74	99	50
	nach 25 Minuten Pause	128	76	102	52
III Herr L. Spitzen- Tuberculose, Nebenhöhlen- eiterung der Nase	vor der Athmung	132	86	109	46
	nach 9 Minuten Athmung	120	74	97	46
	nach 19 Minuten Athmung	120	78	99	42
	nach 36 Minuten Athmung	128	76	102	52
	nach 47 Minuten Athmung	124	76	100	48
	am nächsten Tage vor der Athmung	128	82	105	46
	nach 12 Minuten Athmung	124	82	103	42
	nach 24 Minuten Athmung	124	84	104	40
	nach 38 Minuten Athmung	128	82	105	46
	nach 50 Minuten Athmung	128	82	105	46

Thoriumemanation resp. der Thoriumemanationsumwandlungsproducte darstellt. Diese Frage wird sehr schwer zu entscheiden sein, da die Thorium-X-Lösung niemals emanationsfrei applicirt werden kann. Sicher ist aus diesen Versuchen nur das zu schliessen, dass die Thoriumemanation blutdruckerniedrigend wirkt, und dass diese Wirkung von den Zerfallsproducten der Thoriumemanation unterstützt und unterhalten wird. Inwiefern hier eine Analogie mit der Radiumemanationswirkung besteht, ist nach dem bisher in der Litteratur niedergelegten Versuchsmaterial nicht zu entscheiden, da die Versuche im Radiumemanatorium mit viel zu schwachen Activitäten und verhältnissmässig sehr kurzer Versuchsdauer ausgeführt worden sind. Die Radiumemanation wird ja wegen ihrer verhältnissmässig langen Lebensdauer so schnell ausgeschieden, dass nur eingeringer Theil der Zerfallsproducte im Organismus zurückbleibt. Durch diesen Umstand wird sich theilweise die nur vorübergehende Wirkung der Radium-

emanation erklären lassen. Demgegenüber zerfällt die eingeathmete Thoriumemanation während der Dauer eines Kreislaufes, so dass die Zerfallsproducte im Körper verbleiben und eine intensive Wirkung entfalten können. Unsere Versuche zeigen, dass die Wirkung eine constante ist und, dass die Blutdruckerniedrigung auch dann bestehen bleibt, wenn sowohl die Emanation wie die Zerfallsproducte schon ausgeschieden sind.

Bei den in Frage kommenden Versuchspersonen ist die Ausscheidung resp. der Verbleib der radioactiven Substanz im Organismus ebenfalls verfolgt worden, und wir fanden ein Bestehen der Blutdrucksenkung noch lange, nachdem wir in den Exkrementen keine Activität nachweisen konnten.

Es sind Fälle vorhanden, wie z. B. der Fall 5, die selbst nach Einverleibung von sehr starker Activität (2320 elektrostatische Einheiten) keine Reaction zeigten. Der Fall 5 betraf eine an mittelmässig schwerer Epilepsie leidende Patientin mit nicht sehr ausgeprägten vasoneurotischen Symptomen und Bauchtumor. Die in der Norm unter denselben Versuchsbedingungen aufgenommenen Blutdruckuntersuchungen zeigen an verschiedenen Tagen Schwankungen zwischen 126 und 140 mm. Weder die sofort noch die nach Stunden aufgenommenen Bestimmungen zeigen irgendwelche Veränderungen bezüglich der Höhe oder der Amplitude des Blutdrucks. Die geringen Schwankungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmungsmethode.

Ausser diesem Fall sehen wir mit Ausnahme des Falles 3, 13, 16 stets eine Erniedrigung des Blutdruckes. Es lässt sich im allgemeinen der Satz aufstellen, dass je höher der Blutdruck umso grösser der Sturz, und dass dieser Sturz wieder von der Grösse der angewendeten Activitätsmengen abhängt. Die schweren Arteriosklerosen zeigten die grössten Blutdruckabnahmen. Wir finden bei dem Fall 12 ein Herabsinken des maximalen Blutdruckes von 212 mm Hg auf 174 mm Hg und des Minimumdruckes von 120 auf 94 mm Hg bereits nach 20 Minuten nach der Einverleibung des Thorium X. Der Mitteldruck von 166 mm Hg war am 3. Tage nach der Einspritzung 132, am 5. Tage 135 und am 13. Tag noch immer auf 128 mm Hg gesunken.

Diesem Falle ähnlich ist der Versuch No. 9. Hier fiel während einer Stunde, wie aus der Tabelle ersichtlich, ganz allmählich der mittlere Druck von 171 auf 136. Im weiteren Verlaufe fiel der Blutdruck und zwar 4 Tage nach der Injection bis zu einem Mitteldruck von 120 mm. In unmittelbarer Folge der zweiten Injection war keine Wirkung auf den Blutdruck zu verzeichnen. Bis zum 12. Tage nach der Injection fiel der Blutdruck auf 132—86 mm Hg. Eine weitere Injection konnte den Blutdruck nicht zu weiterer Senkung bringen.

Aehnliche blutdrucksenkende Wirkung wie Fall 9 weist der Fall 4 auf, bei welchem der Blutdruck von 204—86 mm, also von 145 Mitteldruck in 4 Tagen auf 170—80 sank.

Der Fall 15 zeigte eine Blutdrucksenkung von 136—100 auf 126—96; dann der Fall 17, ein Sinken des maximalen Blutdrucks von 160 auf 134 mm Hg.

Tabelle 15.

Blutdruckversuche bei intravenöser Thorium-X-Darreichung.

Fall Nummer		Blutdruck		Pulsdruck- Amplitude	Mittlerer Blutdruck	Bemerkung.
		Maxi- mum	Mini- mum			
1	vor der Injection	144	98	46	121	Herr M. Spitzen- Tuberculose, Rheumatismus.
	10 Min. nach der Injection	130	100	24	118	
	25 Min. nach der Injection	140	98	42	119	
	70 Min. nach der Injection	122	98	24	110	
2	vor der Injection	156	90	66	123	Herr L. Spitzen- Tuberculose, Rheumatismus.
	5 Min. nach der Injection	126	80	46	103	
	45 Min. nach der Injection	120	80	40	100	
	90 Min. nach der Injection	126	80	46	103	
3	vor der Injection	130	80	50	105	Herr W. Spitzen- Tuberculose, Ne- benhöhleneiterg. der Nase.
	55 Min. nach der Injection	132	82	50	107	
	105 Min. nach der Injection	128	90	38	109	
4	27. I. 1 ⁰⁰ vor der Injection	204	86	118	145	Frau B. Angina tonsillaris.
	1 Stunde nach der Injection	198	90	102	147	
	28. I. 10 ³⁰	198	96	102	147	
		200	84	122	146	
	29. I. 8 ⁰⁰	198	84	114	141	
	30. I. 7 ³⁰	170	80	90	125	
5	29. I. 12 ¹⁰ vor der Injection	130	86	44	108	Frl. Chr. Epilep- sie, Tumor. abdom.
	40 Min. nach der Injection	138	90	48	114	
	60 Min. nach der Injection	132	88	44	110	
	90 Min. nach der Injection	136	90	46	113	
	8 Stunden nach der Injection	136	88	48	112	
6	30. I. 12 ³⁰ vor der Injection	152	98	54	125	Frl. G. Rheuma- tismus.
	10 Min. nach der Injection	148	96	52	122	
	60 Min. nach der Injection	170	96	80	136	
	1. II. 4 ³⁰	162	92	70	127	
	5. II. vor der zweiten Injection	166	96	70	131	
	15 Min. nach der Injection	152	92	60	122	
	30 Min. nach der Injection	142	92	50	117	
	45 Min. nach der Injection	150	94	56	122	
	60 Min. nach der Injection	148	90	58	119	
	7 Stunden nach der Injection	146	90	56	118	
	6. II. 8 ⁰⁰	166	86	80	126	
7	31. I. 12 ⁴⁵ vor der Injection	180	98	82	139	Herr Kr. Gicht.
	15 Min. nach der Injection	174	98	76	136	
	30 Min. nach der Injection	170	98	72	134	
8	7. II. 12 ⁴⁰ vor der Injection	176	98	78	137	Frl. Mi. Pneu- monie.
	5 Min. nach der Injection	166	92	74	129	
	15 Min. nach der Injection	154	86	68	120	
	1 Stunde nach der Injection	160	84	76	122	
	4 Stunden nach der Injection	180	94	86	137	
	8. II. 1 ¹⁵	164	100	64	132	
9	9. II. vor der Injection	234	108	126	171	Herr A. Fettsucht, Arteriosklerose.
	10. II. 15 Min. nach der Inject.	166	106	60	136	
	30 Min. nach der Injection	152	102	50	128	
	60 Min. nach der Injection	168	106	60	136	
	14. II. vor der Injection	150	90	60	120	
	20 Min. nach der Injection	152	94	58	122	
	40 Min. nach der Injection	150	90	60	120	

(Fortsetzung von Tabelle 15.)

Fall Nummer		Blutdruck		Pulsdruck- Amplitude	Mittlerer Blutdruck	Bemerkung.
		Maxi- mum	Mini- mum			
10	60 Min. nach der Injection	162	98	64	120	Herr O. Myelo- ische Leukämie.
	20. II. vor der Injection	132	86	48	110	
	45 Min. nach der Injection	130	86	46	109	
	12. II. vor der Injection	158	84	74	121	
11	nach der Injection	150	84	66	117	Frau R. Carc. ventr. sec. Anämie.
	18. III.	138	90	48	114	
	25. I. vor der Injection	202	104	72	153	
	10 Min. nach der Injection	160	102	58	131	
12	5 Stunden nach der Injection	198	100	98	149	Herr Dr. R. An- gina pectoris.
	26. I.	212	105	107	158	
	27. I.	204	108	96	156	
	29. I.	210	98	112	154	
13	3. II. vor der Injection	212	120	92	166	Frau Spl. Neph- ritis. Luetica.
	nach der Injection	186	100	86	143	
	20 Min. nach der Injection	174	94	80	134	
	5. II.	168	96	72	132	
14	7. II.	170	100	70	135	Herr Sch. Chron. Rheumatismus.
	15. II.	150	106	44	128	
	24. I. vor der Injection	146	76	70	111	
	nach der Injection	156	80	76	118	
15	6 Stunden nach der Injection	156	86	70	121	Herr Schl. Angina pectoris.
	25. I.	154	88	66	121	
	26. I.	156	94	62	125	
	27. I.	154	92	62	123	
16	29. I. vor der Injection	150	86	64	118	Frau St. Angina pectoris.
	nach der Injection	150	86	64	118	
	8 Stunden nach der Injection	146	84	62	115	
	22. I. vor der Injection	140	98	42	119	
17	nach der Injection	146	96	50	121	Herr Zsch. Angina pectoris.
	23. I.	122	88	43	105	
	24. I.	138	91	47	114	
	25. I.	122	94	28	108	
18	29. I. vor der Injection	126	86	40	126	Herr Schl. Angina pectoris.
	nach der Injection	132	80	52	106	
	30. I.	130	86	44	108	
	1. II.	122	88	34	105	
19	9. II. vor der Injection	136	100	36	115	Frau St. Angina pectoris.
	nach der Injection	126	96	30	111	
	25. I. vor der Injection	198	128	70	163	
	nach der Injection	188	124	64	156	
20	5 Stunden nach der Injection	196	108	88	152	Herr Zsch. Angina pectoris.
	26. I.	180	122	53	151	
	27. I.	206	120	86	164	
	29. I.	200	124	76	162	
21	9. II. vor der Injection	160	108	52	134	Herr Zsch. Angina pectoris.
	5 Min. nach der Injection	134	92	42	113	

Unter den arteriosklerotischen Fällen fanden wir ein vollkommen negatives Resultat im Falle 16, wo trotz der grossen Hypertonie unter Besserung der anginösen Beschwerden der Blutdruck kaum geändert wurde.

Die rheumatischen Kranken, die wir auch bezüglich des Blutdruckes untersuchten, zeigten theilweise eine Erniedrigung des Blutdruckes, theilweise gar keine Beeinflussung. So fiel z. B. im Fall 14 der Blutdruck nach der Injection von 140—98 während 3 Tagen auf 122—94. Nach einer weiteren Injection wurde der Blutdruck gar nicht beeinflusst und der niedrige Blutdruck hielt auch in der Folgezeit an.

Bei dem mit Gicht behafteten Fall 7 fanden wir eine geringe Beeinflussung des Maximaldruckes und Gleichbleiben des Minimumdruckes.

Eine Steigerung des Maximalblutdruckes konnten wir im Fall 6 und 11 beobachten; wir sahen nach 5 Tagen den Blutdruck im Fall 11 von 202—104 mm auf 210—98 steigen. Auffallend ist aber, dass in diesem Falle unmittelbar nach der Injection der Maximaldruck ca. um 40 mm abnahm, aber schon nach 3 Stunden seine Individualgrösse wieder erreichte.

Unter unseren Fällen ist noch bei dem Falle 8 mit Pneumonie eine Blutdrucksenkung von 176—78 auf 164—100 und bei einem Leukämischen (Fall 10) von 158—84 auf 138—90 in 6 Tagen nach der Injection zu verzeichnen, während im Fall 13, der an einer syphilitischen Nephritis erkrankt war, gar keine Veränderung zu bemerken war.

Wenn wir nach den Ursachen der Blutdruckerniedrigung fragen, so dürfen wir diese allein nicht in irgend einer Veränderung des Herzens und des Gefässsystems suchen. Es werden gewiss eine ganze Reihe von Veränderungen zu der Erniedrigung des Blutdruckes beitragen. Diese Veränderungen aber werden selbstverständlich nur die hydraulischen Druckbedingungen beeinflussen, da die hydrostatischen Verhältnisse durch die Einverleibung des Mittels in keiner Weise geändert werden können.

Die angeführten Untersuchungen am isolirten Herzen lassen bis zu einem gewissen Grade die Annahme zu, dass eine grössere Dehnbarkeit der Gefässe unter dem Einfluss des Thoriums eintritt. Die Dehnbarkeit des Herzens scheint in den erwähnten Versuchen am isolirten Herzen doch in der Richtung abgenommen zu haben, dass die diastolische Dehnbarkeit, ohne die systolische Contractionsfähigkeit dadurch zu beeinträchtigen, eine vollkommener wird.

Wenn wir eine ähnliche Beeinflussung des Gefässsystems annehmen, so ist durch die Abnahme des Gefässstonus eine theilweise Erklärung für die Senkung des Blutdruckes gegeben. Wohl verstanden denken wir dabei nicht an eine vasodilatatorische Wirkung, sondern nur an eine Abnahme des Gefässstonus. Gegen die vasodilatatorische Wirkung spricht, dass die Aenderung sich hauptsächlich nur auf die Senkung des Maximumdruckes beschränkt, während der Minimumdruck fast in allen Fällen unverändert und manchmal erniedrigt, ja sogar manchmal erhöht gefunden wurde. Von einer Herabsetzung des peripheren Widerstandes, im Sinne einer Vasodilatation, kann also nur schwerlich die Rede sein. Eine plethysmographische Untersuchung würde die Frage nicht zur Entscheidung bringen können, da wir eine plethysmographische positive Aenderung nicht als vasodilatatorisch auffassen dürfen, weil doch die Möglichkeit nicht auszuschliessen ist, dass eine grössere Blutfülle des onkometrisch

registrierten Organs auch durch eine Verminderung des Gefäßtonus hervorgerufen werden kann. Unsere klinische Erfahrung scheint auf eine Abnahme des arteriellen Gefäßtonus hinzuweisen. Die natürliche Folge einer Erschlaffung der Arterienwandung ist, dass bei gleichbleibendem Minimaldruck im Arteriensystem die Blutmenge vermehrt wird. Eine weitere Folge dieser Blutverschiebung ist, dass dadurch das venöse System entlastet wird. Dieser Entlastung entsprechend haben wir bei cardialer Dyspnoe den Umstand, dass die Athmung leichter und regulärer wurde, als einen Ausdruck für die Besserung der circulatorischen Verhältnisse im kleinen Kreislauf angesehen. Es ist also der Gleichgewichtszustand zwischen der Füllung des Arterien- und Venensystems zu Ungunsten der venösen Füllung derart geändert, dass im Venensystem, also dort, wo eine Stauung des Blutes möglich ist, die Blutmenge verringert wird. So könnte man die prompte Wirkung auf die Athmung erklären.

Dass die radioactiven Stoffe im allgemeinen die gleiche Wirkung haben, geht schon aus den bisherigen Ergebnissen, die theilweise mit Radiumactivität und theilweise mit Thoriumactivität gewonnen wurden, hervor. Wenn also Loewy bei seinen plethysmographischen Versuchen an Hunden bei der Einwirkung der Radiumemanation eine verschiedene Füllung des Gehirns und der Lungen beobachtet hat, so können wir nach unserer Ueberlegung mit Loewy nicht hierin übereinstimmen, dass es sich, wie er annimmt, hier um verschiedene vasomotorische Wirkungen in den einzelnen Gefäßgebieten handelt, sondern wir werden vielmehr die Volumenzunahme des Gehirns bei der Einwirkung von Radiumemanation darauf zurückführen, dass der Tonus der Gehirnarterien abgenommen hat und somit eine bessere Füllung desselben zu Stande kommen musste, während die Abnahme des Lungenvolumens darauf hinzuweisen scheint, dass die Blutmenge des kleinen Kreislaufes theilweise zu einer besseren Füllung des Arteriensystems verwandt wurde. Es wäre eine onkometrische Messung der Leber, wo sich die venösen Blutmassen noch am meisten stauen, sehr interessant. Selbstverständlich wird bei einer besseren Füllung der Arterien die Strömungsgeschwindigkeit eine geringere werden, und man müsste auf ganz besonderem Wege die Frage lösen, ob es sich um einen vasomotorischen Einfluss oder aber um ein Mittel handelt, welches nur dadurch erniedrigend wirkt, dass es den Tonus der Arterienwände herabsetzt.

Es wäre noch zu untersuchen, ob die Consistenz des Blutes durch die Thoriumeinwirkung eine Veränderung erfährt, und ob auch dadurch die Blutdrucksenkung mit beeinflusst wird. Es giebt keinen Anhaltspunkt dafür, dass durch die Einverleibung der radioactiven Substanz die Gesamtblutmenge abnimmt; wenigstens sind die momentan auftretenden Blutdrucksenkungen kaum durch die Massenveränderung des Blutes zu erklären. Es ist aber dieser Einfluss bei der Spätwirkung des Thoriums auf den Blutdruck nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, da wir doch fast in allen Fällen eine starke Zunahme der Diurese und auch eine entsprechende Gewichtsabnahme beobachten konnten.

Wir haben die hämodynamischen Verhältnisse beim Menschen

unter dem Einfluss des Thorium X nach der von Plesch¹⁾ publicirten Methode untersucht und kamen in einem Falle zu dem in der Tabelle 16 zusammengestellten Resultat.

Tabelle 16.

	Vor der Injection	Nach der Injection
O ₂ -Verbrauch des Körpers pro Minute in ccm	302	352,0
O ₂ -Capacität des Blutes in Vol.-Proc.	14,2	14,2
CO ₂ -Spannung in mm Hg im venösen Blut	38,3	40,8
O ₂ -Spannung in mm Hg im venösen Blut	28,9	34,0
Proc. O ₂ -Sättigung des venösen Blutes	50	58
O ₂ im arteriellen Blut in Vol.-Proc.	7,1	5,85
Pulsfrequenz	82	76
Druck { Maximum	152	136
Minimum	98	96
Mittlerer Blutdruck	125	116
Minuten-Blutvolumen in ccm	4326	6000
Herzschlag-Volumen in ccm	52,7	79,0
Gesamnte Herzarbeit pro Minute in mkg	10,2	13,4

Wir wissen, dass die Schlagfrequenz einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den Blutdruck ausüben kann. Je schneller der Pulsschlag, um so höher muss bei sonst gleichbleibenden Bedingungen der Blutdruck werden, während die Verminderung der Schlagfrequenz eine Blutdrucksenkung hervorrufen muss. Wir haben, wie aus der Tabelle 16 ersichtlich ist, sowohl bei der Athmung von Thoriumemanation wie nach intravenöser Einverleibung des Thorium X in vielen Fällen eine beträchtliche Abnahme der Pulsfrequenz sehen können. In manchen Fällen sehen wir z. B. nach 1½ Stunden eine Erniedrigung von 62 auf 54, die aber dann nach 4 Stunden wieder bis 68 ansteigt. In anderen Fällen wieder ist keine Beeinflussung zu constatiren. Experimentell konnte aber die Verlangsamung des Herzschlages, besonders beim Kaltblüterherzen, constatirt werden.

Der Sauerstoffverbrauch hat sich nicht nur in dem hier angeführten Versuch vermehrt; wir fanden vielmehr in den weiter unten angeführten Stoffwechselversuchen, dass der Stoffwechsel in der Mehrzahl der Fälle ansteigt. Interessant ist, dass nach der Anwendung des Thorium das venöse Blut mit einem höheren Procentgehalt an Sauerstoff zu dem Herzen zurückkehrt als vorher. Auf die Concentration resp. O₂-Capacität des Blutes scheint das Thorium X keinen Einfluss zu haben. Aus diesen Daten resultirt für unseren Fall eine Zunahme der vom Herzen in einer Minute umgetriebenen Blutmenge von 4326 auf 6000 ccm. Das Herzschlagvolumen ist von 52 auf 79 ccm gestiegen. Dass die Arbeitsleistung des Herzens nicht proportional dieser gesteigerten Blutbeförderung gestiegen ist (10,2:13,4) findet seine Ursache in der Abnahme des mittleren Blutdruckes.

1) Plesch, Häodynamische Studien. 1909. Berlin, Hirschwald.

7. Stoffwechsel.

Bezüglich des Stoffwechsels sind wir zu Resultaten gelangt, die wir hier nach unseren Protokollen wiedergeben, ohne uns auf die Deutung einzulassen, weil die Ergebnisse mit den theoretischen Vorstellungen, die wir über den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduction besitzen, in Widerspruch zu stehen scheinen. Wir haben unsere Untersuchungen an dem Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparat vorgenommen, und es handelt sich dabei um kurzdauernde Respirationsversuche, die wir im Anschluss an die Thoriumverabreichung vorgenommen haben und meistens so ausgeführt wurden, dass wir in einer continuirlichen Reihe den respiratorischen Stoffwechsel eine Zeit lang verfolgt haben. Die Normalzahlen stellen Ruhe-Nüchternwerthe dar. Wir haben Versuche sowohl nach der Emanations-Inhalation des Thorium X sowie auch nach der intravenösen Darreichung angestellt. Wie aus den Tabellen ersichtlich, ist ein einheitliches Resultat dabei nicht herausgekommen, es zeigten sich vielmehr individuelle Differenzen bezüglich der Grösse und Richtung des Ausschlages. Allgemein konnten wir eine Erhöhung des Stoffwechsels constatiren mit einer Disproportionalität des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduction, wodurch in gewissen Fällen die theoretisch nicht erklärbare Steigerung des respiratorischen Quotienten bis zu 1,4 zu Stande gekommen ist.

Die erste Gruppe (Tabellen 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23) umfasst die Respirationsuntersuchungen bei Inhalation der Thorium-Emanation in einer Stärke von 150 elektrostatischen Einheiten. Die Untersuchung wurde ausgeführt, indem die Thorium X-Lösung in eine Waschflasche mit breiter, kaum einen respiratorischen Widerstand bietenden Einrichtung in die Zuleitungsröhre des Respirationsanalysenapparates eingeschaltet war, während die Ausathmungsluft in bekannter Weise durch die Gasuhr geleitet wurde. Die Flüssigkeitshöhe betrug in der Emanationsflasche 5 cm. Der Ruheversuch wurde dementsprechend mit einem Athmungswiderstand von 5 cm Wasser ausgeführt.

Tabelle 17.

	Vor	Nach der Inhalation	
Dauer der Untersuchung in Minuten .	11	15	5
Minuten nach Thorium-Athmung . .	0	(1—) 3—18	(18—) 43—48
Blutdruck, gemessen nach Minuten . .	—	18	32 43
„ Maximum	142	158	150 144
„ Minimum	86	88	84 80
Athemfrequenz	7	3	9
Puls	—	92	76
In der Ausathmungsluft { CO ₂ in Procenten . .	3,45	5,17	4,06
{ O ₂ „ „	16,25	14,20	15,62
{ O ₂ -Verbrauch in Proc. . .	4,71	6,76	5,34
Respirations-Volumen pro Min. . . .	4,24	3,95	4,83
Athemtiefe	69	151	61
CO ₂ -Production pro Min.	146,5	202,2	196,5
O ₂ -Verbrauch pro Min.	200,0	266,5	256,8
CO ₂ -Production pro Kilogramm . . .	2,61	3,66	3,51
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm . . .	3,57	4,77	4,59
Respirations-Quotient	0,744	0,765	0,764

Fall I betrifft einen an leichter Spitzenaffection leidenden Patienten im Alter von 23 Jahren und von 56 kg Körpergewicht.

Bei dieser Untersuchung, die $\frac{3}{4}$ Stunden gedauert hat, ist das Ansteigen des respiratorischen Volumens nicht sehr gross. Die Kohlensäureproduction steigt aber sehr beträchtlich von 146 auf 202 und auch der Sauerstoffverbrauch ist von 200 auf 266 gestiegen. In diesem Falle zeigt der respiratorische Quotient keine besondere Veränderung.

Die Constanz der Untersuchungsergebnisse beweist Tabelle 18, die nach einigen Tagen bei demselben Patienten gefunden wurde. Der Ruhe-Nüchternwerth der beiden Versuche zeigt eine überaus gute Uebereinstimmung. Wir sehen wieder den Anstieg des O_2 -Verbrauches, und zwar von 170 auf 274 in maximo. Der Anstieg tritt nicht sofort, sondern, wie wir auch in den späteren Untersuchungen sehen werden, erst nach einer Weile auf. Der O_2 -Verbrauch erreicht in diesem Versuch nach 40 Minuten seinen Höhepunkt, um dann langsam abzunehmen.

Tabelle 18.

	Vor		Nach					Mittel- werth
	der Thorium-Inhalation							
Dauer d. Untersuchung in Minuten	6	11	16	12	9	10	—	
Minuten nach Thorium-Athmung .	9—15	2—13	13—29	29—41	41—50	50—60	—	
Blutdruck, gemessen nach Minuten	—	10	25	38	57	25	—	
„ Maximum	—	126	128	128	124	128	—	
„ Minimum	—	74	78	74	74	76	—	
Athemfrequenz	—	4	6	6	8	11	—	
Puls	—	84	84	84	80	88	—	
In der Aus- { CO ₂ in Procenten . .	4,96	4,48	4,28	4,46	4,08	3,68	—	
athmungsluft { O ₂ in Procenten . .	15,38	15,39	15,60	14,73	16,21	16,29	—	
{ O ₂ -Verbrauch in Proc.	5,58	5,57	5,36	6,23	4,75	4,67	—	
Respirations-Volumen pro Min. . .	3,05	4,13	3,83	4,41	4,48	4,80	4,33	
CO ₂ -Production pro Min.	151,5	185,0	164,0	196,9	186,0	176,4	181,7	
O ₂ -Verbrauch pro Min.	170,5	230,0	205,9	274,5	212,5	224,0	229,4	
CO ₂ -Production pro Kilogramm . .	2,68	3,27	2,90	3,48	3,29	3,12	3,21	
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm . .	3,02	4,07	3,63	4,86	3,75	3,95	4,05	
Respirations-Quotient	0,890	0,806	0,798	0,716	0,859	0,788	—	

Der Fall II betrifft einen 50jährigen, an mittelschwerer Tuberculose leidenden Mann von 54,3 kg Körpergewicht. In diesem Falle (Tabelle 19) sehen wir an dem Mittelwerth ebenfalls eine Steigerung sowohl der Kohlensäureproduction wie des O_2 -Verbrauches. Auch der respiratorische Quotient ist von 0,65 bis auf Mittel 0,78 gesteigert. In merkwürdiger Weise aber geht in den einzelnen Etappen der Untersuchung nicht gleichmässig die Steigerung des Stoffwechsels vor sich. In den ersten 10 Minuten finden wir einen Abfall sowohl der Sauerstoff- wie Kohlensäurewerthe, und zwar von 148 auf 141 resp. von 224 auf 192. In der Folge aber steigen die Werthe an und erreichen nach 43 Minuten Thorium-Athmung den Werth von 236,2 CO_2 -Production pro Minute, resp. 311,0 cem O_2 -Verbrauch pro Minute. Wir haben also eine procentische Zunahme des Sauerstoffverbrauches von ca. 30 pCt. zu verzeichnen.

Tabelle 19.

	Vor	Nach				Mittel- werth	
	der Thorium-Inhalation						
Dauer der Untersuchung in Minuten	10	5	5	5	9	60	
Minuten nach Thorium-Athmung .	0	(1-) 5-10	(10-) 22-27	(27-) 38-43	146	144	
Blutdruck, gemessen nach Minuten	vor dem Versuch	10	13	27	41	96	100
„ Maximum	148	156	150	160	164	—	—
„ Minimum	88	98	96	112	112	—	—
Athemfrequenz	22	11	12	12	12	—	—
Puls	112	100	100	104	104	—	—
In der Aus- { CO ₂ in Procenten	2,75	2,79	3,16	2,82	—	—	—
athmungsluft { O ₂ in Procenten	16,77	17,15	17,30	17,25	—	—	—
{ O ₂ -Verbrauch in Proc.	4,19	3,81	3,66	3,71	—	—	—
Respirations-Volumen pro Min.	5,41	5,06	5,65	8,38	6,36	—	—
CO ₂ -Production pro Min.	148,9	141,5	178,5	236,2	185,4	—	—
O ₂ -Verbrauch pro Min.	224,2	192,8	203,5	311,0	235,8	—	—
CO ₂ -Production pro Kilogramm	2,76	2,61	3,27	4,35	3,41	—	—
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	4,10	3,55	3,69	5,73	4,32	—	—
Respirations-Quotient	0,656	0,730	0,864	0,760	0,783	—	—

Auch die Tabellen 20 und 21 beziehen sich auf denselben Fall II, weil es uns doch darauf ankam, zu studiren, ob diese Aenderungen des Stoffwechsels accidentelle sind, oder aber ob diese Veränderungen für das betreffende Individuum nach Darreichung von Thorium-Emanation constant sind. Es stellte sich in der That heraus, dass in der Tabelle 20, die eine weitere, nach einigen Tagen ausgeführte Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels enthält, bei übereinstimmenden Ruhe-Nüchternwerthen in den ersten Minuten nach der Inhalation eine Senkung des Sauerstoffverbrauches eintritt. Wir sehen hier eine Steigerung des Kohlen-säurewerthes, so dass der respiratorische Quotient von 0,7 auf 1,2 ansteigt. Diesen Anstieg des respiratorischen Quotienten konnten wir in einer späteren Untersuchung (Tabelle 21) nicht constatiren, in auffallender Weise aber ein nicht unerhebliches Schwanken desselben. Auch hier ist der Sauerstoffverbrauch während der Inhalation erhöht.

Tabelle 20.

	Vor	Nach
	der Inhalation	
Dauer der Untersuchung in Minuten . .	10	8
Minuten nach Thorium-Athmung . . .	23	5-13
Blutdruck, gemessen nach Minuten . . .	—	4 21
„ Maximum	—	146 154
„ Minimum	—	100 100
Athemfrequenz	12	13
Puls	104	90
In der Aus- { CO ₂ in Procenten	2,36	3,01
athmungsluft { O ₂ in Procenten	17,90	18,55
{ O ₂ -Verbrauch in Procenten	3,06	2,41
Respirations-Volumen pro Min.	5,06	5,38
CO ₂ -Production pro Min.	119,9	162,0
O ₂ -Verbrauch pro Min.	155,2	129,8
CO ₂ -Production pro Kilogramm	2,21	2,98
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	2,86	2,39
Respirations-Quotient	0,772	1,249

Tabelle 21.

	Vor	Nach				Mittel- werth
	der Thorium-Athmung					
Dauer der Untersuchung in Minuten . . .	10	10	14	12	—	
Minuten nach Thorium-Athmung . . .	18	2—12	12—26	26—38	—	
Blutdruck, gemessen nach Minuten . . .	30	11	21	36	—	
„ Maximum	130	128	120	126	—	
„ Minimum	94	94	86	88	—	
Athemfrequenz	14	14	15	13	—	
Puls	98	98	92	92	—	
In der Aus- { CO ₂ in Procenten	2,72	2,51	2,54	2,56	—	
athmungsluft { O ₂ in Procenten	17,50	17,41	17,44	17,74	—	
{ O ₂ -Verbrauch in Procenten	3,46	3,54	3,52	3,22	—	
Respirations-Volumen pro Min.	4,95	5,08	5,26	4,88	—	
CO ₂ -Production pro Min.	134,5	127,5	134,0	125,0	128,8	
O ₂ -Verbrauch pro Min.	171,4	180,0	185,9	157,5	174,5	
CO ₂ -Production pro Kilogramm	2,03	1,93	2,20	1,89	2,01	
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	2,58	2,72	2,81	2,38	2,64	
Respirations-Quotient	0,785	0,709	0,722	0,795	—	

Der Fall III, Tabelle 22, betrifft einen 28jährigen, an mittelschwerer Tuberculose leidenden Mann von 66,2 kg Körpergewicht. In diesem Falle untersuchten wir eine Stunde lang den respiratorischen Stoffwechsel, und wir konnten auch hier die Steigerung des O₂-Verbrauches verzeichnen.

Es scheint, dass das Thorium nur nach längerer Zeit diese Wirkung entfaltet hat, denn wir sehen die Steigerung des O₂-Verbrauches von 200 auf 240 ccm erst nach 45 Minuten auftreten. Für dieses Individuum sei ein geringer Abfall des respiratorischen Quotienten verzeichnet.

Tabelle 22.

	Vor	Nach					Mittel- werth
	der Thorium-Inhalation						
Dauer der Untersuchung in Minuten . .	10	12	16	17	15	—	
Minuten nach Thorium-Athmung . . .	—	0—12	12—28	28—45	45—60	—	
Blutdruck, gemessen nach Minuten . .	6	9	19	36	47	—	
„ „ Maximum	132	120	120	128	124	—	
„ „ Minimum	86	74	78	76	76	—	
Athemfrequenz	16	18	14	15	15	—	
Puls	80	76	92	88	88	—	
In der Aus- { CO ₂ in Procenten	3,01	3,15	3,43	3,34	3,55	—	
athmungsluft { O ₂ in Procenten	17,97	17,25	17,80	17,30	16,60	—	
{ O ₂ -Verbrauch in Proc.	2,99	3,71	3,71	3,66	4,36	—	
Respirations-Volumen pro Minute . . .	6,67	5,62	5,31	5,53	5,37	5,37	
CO ₂ -Production pro Minute	201,0	17,74	182,3	184,5	190,5	183,7	
O ₂ -Verbrauch pro Minute	199,5	208,2	196,5	202,0	239,8	204,2	
CO ₂ -Production pro Kilogramm	3,30	2,68	2,75	2,78	2,88	2,77	
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	3,10	3,75	2,99	3,79	3,61	3,42	
Respirations-Quotient	1,005	0,847	0,900	0,913	0,814	—	

Auch bei einer weiteren Untersuchung (Tabelle 23) haben wir in diesem Falle eine geringe Senkung des Respirations-Quotienten constatiren können. Die Steigerung des Stoffwechsels aber ist nicht in so hohem Maasse erfolgt wie in der ersten Versuchsreihe. Das Maximum des

Anstieges war nach einer Inhalationsdauer von 20 Minuten zu beobachten, es stieg der Sauerstoffverbrauch von 221 ccm auf 247,5 ccm.

Tabelle 23.

	Vor	Nach						Mittelwerth
	der Thorium-Inhalation							
Dauer d. Untersuchung in Minuten	4	4	12	9	10	10	—	
Minuten nach Thorium-Athmung	—	(1-)5-9	9-21	21-30	30-40	40-50	—	
Blutdruck, gemessen nach Min.	10	12	24	38	50	—	—	
„ „ Maximum .	128	124	124	128	128	—	—	
„ „ Minimum .	82	82	84	82	82	—	—	
Athemfrequenz	18	20	19	20	20	20	—	
Puls	90	90	92	90	88	84	—	
In der Ausathmungsluft {	CO ₂ in Procenten	2,64	2,43	2,59	2,61	2,55	2,69	—
	O ₂ in Procenten	17,55	17,73	17,65	17,50	17,65	17,35	—
	O ₂ -Verbr. in Proc.	3,41	3,23	3,31	3,76	3,31	3,61	—
Respirations-Volumen pro Minute	6,49	6,20	7,47	6,27	6,33	6,26	—	
CO ₂ -Production pro Minute . .	171,4	150,8	194,0	163,8	161,4	168,5	167,7	
O ₂ -Verbrauch pro Minute . . .	221,0	200,8	247,5	208,0	209,5	226,0	218,3	
CO ₂ -Production pro Kilogramm .	2,59	2,27	2,93	2,47	2,44	2,55	2,53	
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm . .	3,34	3,03	3,74	3,14	3,17	3,41	3,30	
Respirations-Quotient	0,775	0,754	0,783	0,754	0,770	0,745	—	

Die zweite Serie unserer Untersuchungen umfasst Untersuchungen, die im Anschluss nach Darreichung von intravenösen Injectionen von Thorium X angestellt wurden. Die Patientin, deren Untersuchungsergebnisse in der Tabelle 24 zusammengefasst sind, litt an chronischem Muskelrheumatismus und an Vasoneurose geringeren Grades, hatte einen Bauchtumor und war auch epileptisch. Sie wog 60,5 kg und war 21 Jahre alt. Die Patientin erhielt 500 elektrostatische Einheiten intravenös. Auch hier sehen wir so wie nach der Inhalation ein stetes Ansteigen des respiratorischen Stoffwechsels, der sich besonders in der erhöhten CO₂-Production kundgibt und zu dem Anstieg des respiratorischen Quotienten von 0,8—1,3 geführt hat.

Tabelle 24.

	Vor	Nach			
		der Thorium-Injection			
Dauer der Untersuchung in Minuten . .	1—16	17	13	11	—
Minuten nach der Injection	—	40	65	100	—
Puls	84	94	90	86	—
Athemfrequenz	8	7	12	11	—
Blutdruck, gemessen nach Minuten . .	20	40	60	90	—
„ „ Maximum	130	138	132	136	—
„ „ Minimum	86	90	88	90	—
In der Aus- { CO ₂ in Procenten	3,89	4,74	5,06	6,13	—
athmungsluft { O ₂ in Procenten	16,20	15,98	16,10	16,32	—
{ O ₂ -Verbrauch	4,76	4,98	4,86	4,64	—
Respirationsvolumen pro Minute . . .	4,00	3,95	4,54	4,13	—
CO ₂ -Production pro Min.	155,8	187,1	230,0	252,5	—
O ₂ -Verbrauch pro Minute	191,0	197,0	220,8	191,5	—
CO ₂ -Production pro Kilogramm	2,35	3,09	3,80	4,18	—
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	2,88	3,25	3,65	3,16	—
Respirations-Quotient	0,815	0,951	1,082	1,32	—

Der Fall II betrifft eine Patientin mit acutem Gelenkrheumatismus, von 21 Jahren und 64 kg Körpergewicht. Sie erhielt eine intravenöse Injection von 470 elektrostatischen Einheiten. — Wie aus Tabelle 25 ersichtlich, stieg in diesem Falle der respiratorische Quotient 34 Minuten nach der Injection von 1,05 auf 1,40. — Der Sauerstoffverbrauch zeigt schon in den ersten 11 Minuten nach der Injection einen Anstieg von 3,42 auf 4,34, um in den darauf folgenden 10 Minuten auf 3,62 zu sinken. Die Senkung bleibt aber nicht bestehen, denn wir sehen in der 34. Minute nach der Injection den Werth von 4,3 O₂ pro Kilogramm. — Zeigt der Sauerstoffverbrauch eine temporäre Abnahme, so steigt die CO₂-Production pro Kilogramm und Minute stetig an, und erreicht eine Höhe von 6,03 ccm pro Kilogramm.

Tabelle 25.

	Vor	Nach der Injection		
Dauer der Respirations-Untersuchung in Minuten .	1—12	1—11	11—22	22—34
Puls	74	77	77	78
Athemfrequenz	22	23	22	24
Blutdruck, gemessen nach Minuten		15	30	45
„ Maximum	166	152	142	150
„ Minimum	96	92	92	94
In der Ausathmungsluft, CO ₂ in Procenten	3,95	4,18	4,41	6,32
„ „ „ O ₂ in Procenten	17,23	16,43	17,00	16,45
„ „ „ O ₂ -Verbrauch in Procenten	3,73	4,53	3,96	4,51
Respirations-Volumen pro Minute	5,87	6,14	5,85	6,10
CO ₂ -Production pro Minute	232,0	256,2	258,0	386,0
O ₂ -Verbrauch pro Minute	219,0	278,0	232,0	276,0
CO ₂ -Production pro Kilogramm	3,62	4,00	4,03	6,03
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	3,42	4,34	3,62	4,30
Respirations-Quotient	1,058	0,924	1,116	1,400

Der Fall III (Tabelle 26) betrifft eine Patientin von 34 Jahren, mit chronischem Muskelrheumatismus. Sie wog 73 kg und erhielt eine Dosis von 620 elektrostatische Einheiten intravenös.

Tabelle 26.

	Vor	Nach der Injection	
Dauer der Respirations-Untersuchung in Minuten .	11	1—10	10—21
Puls	76	76	—
Athemfrequenz	20	16	—
Blutdruck, gemessen nach Minuten		66	—
„ Maximum	156	156	—
„ Minimum	98	106	—
In der Ausathmungsluft, CO ₂ in Procenten	4,48	3,33	4,74
„ „ „ O ₂ in Procenten	14,76	17,09	15,95
„ „ „ O ₂ -Verbrauch in Procenten	6,20	3,87	5,01
Respirations-Volumen pro Minute	5,31	4,87	4,88
CO ₂ -Production pro Minute	238,0	162,5	231,5
O ₂ -Verbrauch pro Minute	329,0	188,5	244,5
CO ₂ -Production pro Kilogramm	3,25	2,22	3,17
O ₂ -Verbrauch pro Kilogramm	4,51	2,58	3,55
Respirations-Quotient	0,722	0,860	0,944

Wir verfolgten den Stoffwechsel 21 Minuten nach der Injection und wir fanden im Gegensatz zu den bisherigen Versuchen eine Abnahme sowohl des Sauerstoffverbrauchs als auch der Kohlensäureproduction, aber nicht in normalem Verhältniss, denn der respiratorische Quotient stieg von 0,72 auf 0,94. Leider musste die Untersuchung aus äusseren Gründen abgebrochen werden und es scheint nicht ausgeschlossen, dass wir in diesem Falle die Untersuchung in der Periode des Abfalles, wie wir das in Tabelle 22 beobachten konnten, abgebrochen haben und wir können es nicht ausschliessen, dass bei genügend langer Beobachtung wir auch hier einen Anstieg des respiratorischen Stoffwechsels hätten beobachten können.

8. Bakterien.

Um zu prüfen, welchen Einfluss das Thorium X auf die Vermehrung von Bakterien besitzt, haben wir einen virulenten Coli-Stamm benutzt. Wir haben von einer Bakterienaufschwemmung die gleichen Mengen auf Agarplatten gegossen, denen Aktivitäten von verschiedenster Stärke beigemischt war. Wir haben Culturen auf Platten angesetzt, die 5000, 1000, 500, 300, 100, 50, 10 und 0,1 elektrostatische Einheiten enthielten. Die Platte, die 5000 elektrostatische Einheiten enthielt, zeigte eine geringe Wachsthumshemmung gegenüber allen übrigen Platten, die einen recht gleichmässigen Wuchs des Stammes aufwiesen. Eine weitere Prüfung auf Bakterien haben wir nicht vorgenommen, und wir bekennen die Mangelhaftigkeit der Untersuchung dieser Frage. Es steht noch aus erstens verschiedene Stämme auf ihre Fortpflanzungsfähigkeit, andererseits die Virulenz der auf Thoriumboden gewachsenen Bakterien zu prüfen. Wir haben die Beantwortung dieser Frage vorläufig besonders deshalb zurückgestellt, weil die klinische Erfahrung, die wir bei den verschiedensten Bakteriämien mit dem Thorium X gesammelt haben, für ein positives Resultat nicht ermutigend war.

9. Pharmakodynamik.

Die pharmakologische Wirkung der seltenen Erden, zu denen auch das Thorium gehört, ist sozusagen garnicht erforscht. Wir kennen also über das Thorium selbst, sowie über das Mesothorium resp. über den Umwandlungsproducten der Thoriumreihe, abgesehen von den radioactiven Wirkungen, keine andere Wirkung. Der zukünftigen Forschung ist es vorbehalten, diese Stoffe näher zu studiren; in unserem Versuch kommt das Thorium als solches sowie event. Verunreinigungen kaum in Betracht. Die eingespritzten Thorium X-Mengen sind bezüglich ihres Gewichts so gering (sie stehen in maximo in der achten Decimale eines Grammes), dass wir kaum mit einer anderen wie radioactiven Wirkung zu rechnen haben. Das von uns verwendete Präparat konnte stets als absolut reine Thorium X-Lösung agnoscirt werden.

Die starke Strahlenwirkung der Thorium X-Lösung können wir am besten an der Figur 8 demonstrieren. Wir haben auf eine verschlossene photographische Kasette die goldene Kette gelegt und hingen darüber eine kleine zur intravenösen Injection dienende Ampulle

der Thorium X-Lösung von 7000 elektrostatische Einheiten Stärke; das Bild wurde von 5 cm Entfernung in einer Expositionsdauer von 5 Minuten gewonnen.

Die zur intravenösen Injection dienende Thorium X-Lösung ist wasserklar, bildet selbst nach längerem Stehen keinen Niederschlag. Als Lösungsmittel wird Kochsalzlösung verwendet und wird in sterilisirten Ampullen dispensirt.

Die Frage über die Wirkung des Thorium X ist noch völlig unaufgeklärt. Bevor wir das Thorium zu therapeutischen Zwecken beim Menschen angewendet haben, mussten wir uns zuerst natürlich über die Giftigkeit des Präparates informieren.

Wir haben an den üblichen Versuchsthiere die Giftdosis festzustellen gesucht. Als Ergebniss dieser Forschungen können wir von grossen individuellen vielleicht auch Rassendifferenzen berichten. So haben wir im Verhältniss zu den Säugethiere eine grosse Wider-

Fig. 8.

standsfähigkeit bei Fröschen gesehen. Es vertrugen Frühlingsfrösche von einem Gewicht von 30 bis 40 g 1000 elektrostatische Einheiten Thorium X ohne Weiteres.

Auf Mäuse von 10 bis 16 g wirkten bereits 20 elektrostatische Einheiten tödtlich, wenn auch gewisse Thiere nach Dosen von Tausenden elektrostatische Einheiten einige Tage im Leben blieben.

Meerschweinchen von einem Gewicht von 150 bis 200 g haben wir von 30 elektrostatischen Einheiten sterben sehen, bisweilen aber überlebten Thiere eine Dosis von 150 elektrostatischen Einheiten.

Hunde haben sich auch recht verschieden verhalten. Wir haben einen Hund von 7 kg bei einer Dosis von 400 elektrostatischen Einheiten verloren, dagegen hat einer mit 6 kg 1200 elektrostatische Einheiten gut vertragen. Ein Hund von $10\frac{1}{2}$ kg hat nach einer Dosis von 6500 elektrostatischen Einheiten 6 Tage lang gelebt. Nach der Section fand sich der Magen von blutigen Flecken bedeckt; die Oberfläche der Nieren, die Harnblase und auch das Peritoneum zeigten Hämorrhagien.

Kaninchen, die wir zwecks histologischer Untersuchung mit 4 bis 20 000 elektrostatischen Einheiten vergifteten, überlebten alle den dritten Tag, überlebten aber nicht den 8. Tag.

Aus all diesen Versuchen könnten wir also die tödtliche Dosis von 10 000 elektrostatischen Einheiten für einen erwachsenen Menschen von 60 kg berechnen, wenn wir nicht andererseits durch die Orth'sche Publication¹⁾ darüber belehrt würden, dass bereits 5000 elektrostatische Einheiten tödtlich wirken können. In dem von Orth publicirten Fall handelte es sich um eine 47jährige Frau, die mit der Angabe, Blutungen aus dem Darmcanal, zur Section eingeliefert worden ist. „Es fanden sich bei der Section von Organveränderungen im Wesentlichen Veränderungen, die man ganz im Allgemeinen als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese bezeichnen kann, denn an den verschiedensten Stellen des Körpers waren Blutungen. Ganz besonders ausgezeichnet ist der Magen-Darmcanal. Der Magen hat einen grossen schwarzrothen Fleck, ganz besonders schwer ist der Mastdarm erkrankt, die Schleimhaut ist ganz schwarzroth bis in die Flexura sigmoidea. Die Harnblase ist mit kleinen rothen Flecken gesprenkelt, diese rothen Flecke fanden sich auch noch an anderen Stellen. Im Darm sind besonders im Coecum und im Colon ascendens hämorrhagische Veränderungen; auch der Dünndarm war ganz roth. — In anderen Organen fanden sich ebenfalls Blutungen, besonders waren die beiden Nieren befallen. Die ganze Oberfläche der Nieren war mit feinen Blutpünktchen besprenkelt. In der Leber fanden sich zahlreiche Blutungen.“ Es unterliegt für uns gar keinem Zweifel, dass es sich in diesem Falle um ein gegen Thorium hochempfindliches Individuum gehandelt hat. Nichts destoweniger müssen wir auf Grund dieser Erfahrung die Dosis von 5000 elektrostatischen Einheiten als eine das Leben bedrohende Dosis bezeichnen.

Es bestehen sehr grosse individuelle Unterschiede, da einige das Mittel sehr gut vertragen, während bei anderen die Anwendung von höchst unliebsamen Nebenerscheinungen begleitet wird. In einzelnen Fällen haben wir bei derselben Technik der intravenösen Application an der Injectionsstelle Veränderungen gesehen, die wir bei stärkeren Präparaten in anderen Fällen nicht beobachten konnten. In der weitaus überwiegenden Anzahl der Fälle ist die Injection weder schmerzhaft noch in der Folge den Patienten belästigend. In einigen Fällen tritt gleich nach der Injection ein nicht gar zu heftiger Schmerz auf, die Injectionsstelle zeigt dabei momentan gar keine Veränderung. Erst nach 2 bis 4 Tagen ist um die Injectionsstelle herum eine entzündliche bläulichrothe Verfärbung bemerkbar, die meistens durch einen blassen Rand scharf abgegrenzt ist. Nach weiteren 2 bis 3 Tagen ist auch das untere Hautzellgewebe infiltrirt, und eine Schwellung der ganzen Region tritt auf. Wir konnten niemals eine Lymphangitis oder Lymphadenitis in den benachbarten Drüsen auftreten sehen. Bei den allermeisten Fällen, die eine derartige Veränderung an der Injectionsstelle aufweisen konnten, ist die geschilderte Schwellung zurückgegangen, die Verfärbung blasse ebenfalls

1) Orth, Verhandlungen der Berliner med. Gesellsch. 1912.

ab, und nach 3 bis 4 Wochen war ausser einem kleinen fibrösen Knötchen nichts Besonderes zu bemerken. Wir haben im Ganzen aber drei Fälle zu verzeichnen gehabt, bei welchen diese scharf demarkirte Verfärbung und die diffuse Infiltration nicht verschwand, sondern exulcerirte. Es sei nochmals betont, dass diese Veränderungen in keinem strikten Verhältniss mit der Stärke des angewendeten Präparates stehen, denn wir haben das schwerste Thoriumulcus in einem Falle beobachten können, bei dem nicht mehr wie 600 elektrostatische Einheiten einverleibt worden waren.

Die Exulceration hat eine ganz eigenthümliche Entwicklung. Zunächst kommt entsprechend der Demarkationsstelle ein Continuitätsdefect zu Stande. Der innerhalb der Demarkationsgrenze liegende Theil nekrotisirt langsam und zeigt eine ganz dunkelgrüne Farbe. Dieser nekrotische Theil haftet sehr stark an dem Grund des Ulcus und ist kaum von diesem abzulösen. In merkwürdiger Weise werden weder die Sehnen noch die Gefässe nekrotisch. Sie ziehen am Grunde des Geschwürs unversehrt durch. Der Rand des Ulcus ist nicht unterminirt und von sehr zartem Granulationsgewebe umsäumt. Bis zum völligen Zerfall und Abstossung der nekrotischen Fetzen ist ein Zeitraum von 3 bis 4 Monaten verstrichen, die Heilungstendenz eines derartigen Geschwürs ist ganz schlecht. Die Heilung ist erst nach 6 Monaten eingetreten, die gebildete Narbe ist weich und auf ihrem Grund gut verschieblich. Im Anfang ist die Schmerzhaftigkeit nicht sehr erheblich, nur in der Zeit, wo die Demarkation erfolgt, treten fast unerträgliche Schmerzen auf, die wir nur durch eine Anaesthesin-Dermatolsalbe oder Puder mildern konnten. Weder die Aetzung mit Höllenstein noch die Behandlung mit Perubalsam konnte den Heilungsprocess beschleunigen. Es ist die Exulceration eine höchst unangenehme Complication, die wir aber nur bei einer Dosis über 800 elektrostatischen Einheiten auftreten sehen konnten.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass sowohl bei dem Einstich wie auch bei der Entfernung der Nadel im Stichcanal Lösungsreste zurückbleiben, die an Ort und Stelle lange ihre strahlende Wirkung entfalten, und so das direct damit in Berührung stehende Gewebe zur Nekrose bringen. Auffallend ist die Empfindlichkeit der Haut über dem Handgelenk und an der Haut des Handrückens selbst. Wir haben in jedem Falle, den wir an dieser Stelle zu injiciren gezwungen waren, zum mindesten eine Schmerzhaftigkeit bekommen, und unsere stärkste Ulcuscomplication sahen wir über den Sehnen des Flexor carpi radialis und Flexor digitorum sublimis. Wir haben mit aus diesen Gründen die intravenöse Application vor der subcutanen Anwendung bevorzugt. Die Noorden'sche Schule hat angeblich bei der subcutanen Anwendung keine nachtheiligen Folgen beobachtet. Demgegenüber stehen unsere Erfahrungen, die ergeben haben, dass in sehr vielen Fällen nach der subcutanen Injection keine Veränderungen auftreten, in einer grossen Anzahl von Fällen aber eine Röthung, Schwellung und eine ganz ausgebreitete Infiltration und Schmerzhaftigkeit aufgetreten ist.

Was die allgemeine Wirkung anbelangt, so sind bei kleinen Dosen gar keine Symptome zu verzeichnen. Bei ganz starken Dosen,

also über 1500 elektrostatischen Einheiten, tritt nach 16—20 Stunden ein Schwächegefühl auf, welches in der Belästigung des Patienten individuell sehr verschieden ist. In dieser Zeit ist auch Appetitmangel vorhanden. Dieser Zustand erreicht am 2. Tage nach der Injection den Höhepunkt, um dann zu verschwinden, ja sogar um einem Wohlbehagen Platz zu geben. In seltenen Fällen tritt am 4.—5. Tage nach der Injection ein vom Patienten im Magen localisirter Schmerz auf, der nur kurze Zeit dauert und in der Regel mit einer reichlichen Stuhlentleerung endigt.

Bei der Inhalation konnten wir dieselben Erscheinungen nur in gemilderter Form wahrnehmen. Die Trinkkur wird durch kein sonstiges objectiv nachweisbares Symptom begleitet.

Ein interessantes Symptom, dessen Entstehung wir vorderhand nicht zu erklären vermögen, ist das Auftreten von Pigmentirungen nach grösseren Dosen. Wir sehen Pigmentverschiebungen ähnlich wie bei der Addison'schen Krankheit. Hauptsächlich das Gesicht und die Extremitäten zeigen eine Braunfärbung, während die Handflächen, die Haut hinter der Ohrmuschel pigmentarm werden. Diese Pigmentverschiebung ist aber nicht constant, sondern verschwindet spurlos nach einigen Wochen. Auch local an der Injectionsstelle tritt eine Pigmentation auf, die aber oberflächlicher zu liegen scheint und besonders dann sich entwickelt, wenn die Haut vor der Injection mit Jodtinctur desinficirt wurde. Diese Pigmentirung schwindet noch früher wie die oben geschilderte. Als ein ganz merkwürdiger Zellreiz ist die Hypertrichiasis anzusehen, die wir in einem Falle beobachten konnten. Die unteren Extremitäten und die Brust wurden bei der an Sepsis leidenden Frau auffallend stark behaart. Die Haare erlangten eine Länge von 2—3 cm, fielen aber dann nach 5 Monaten zum grössten Theil wieder aus. Wochen nach der Thoriumdarreichung nimmt der Appetit in ganz ungewöhnlichem Maasse zu und die Patienten geben an, nie vorher so viel gegessen zu haben.

10. Dosirung.

Für die Dosirung des Thorium X hatten wir so gut wie keine Anhaltspunkte. Die anderen radioactiven Stoffe, die bisher zur Anwendung gelangten, waren zu schwach und bewegten sich an der unteren Grenze des Messbaren, so dass wir nicht einen besonderen Nutzen für unsere Zwecke aus diesen Erfahrungen schöpfen konnten. Es war uns von vornherein klar, dass wirkliche Effecte nur erzielt werden können, wenn wir das vielfache der bisher angewendeten Radiumactivitäten verwenden. Wir mussten zunächst die Giftdosis feststellen, und verweisen wir bezüglich dieser Untersuchungen auf Capitel 9. Es stellte sich bei diesen Untersuchungen heraus, dass sowohl Rassen- wie Individualdifferenzen bestehen, und wir konnten deshalb nicht wagen, die bei diesen gewonnenen Resultate einfach auf den Menschen zu übertragen. Was uns aber diese Versuche klar gezeigt haben, war, dass der thierische Organismus im Verhältniss der bisher angewandten Mengen colossale Activitätsmengen vertragen kann. Als Indicator für die Empfindlichkeit des Organismus diente für uns zunächst

das Blutbild. Eine Abnahme der weissen Blutkörperzahl, wenn sie auch noch so gering ist, mahnt zur Vorsicht. Wir können behaupten, dass, so lange das Blutbild keine Reaction gezeigt hat, wir niemals störende Nebenwirkungen beobachten konnten. — Die oberste Grenze der verabfolgten Activität, bei der wir bei blutgesunden und tumorenfreien Menschen keine Veränderungen im Blutbilde beobachten konnten, waren 5000 elektrostatische Einheiten, aber es sei wohl bemerkt, dass diese Dosis nur bei wenigen erreicht wurde. Bei den meisten konnten nicht mehr wie 3 Millionen verabfolgt werden.

Wir kamen langsam und langsam zur Ueberzeugung, dass man, um eine Wirkung zu erzielen, die Dosis von 1000 elektrostatischen Einheiten nur in den seltensten Fällen überschreiten soll. Es ist nöthig, dass zwischen den einzelnen Dosen ein grösserer Zeitabstand eingehalten werden soll, denn die Wirkung tritt wohl erst nach einigen Tagen auf und ist vor drei Wochen kaum beendet. Die Erfahrung hat uns gelehrt, dass, um dieselbe Wirkung, die wir durch die erste Dosis erzielt hatten, aufrecht zu erhalten oder zu verbessern, man nicht nöthig hat, die Dosis in voller Höhe zu wiederholen, sondern es genügt, wenn man nur $\frac{3}{4}$ oder $\frac{1}{2}$ der ersten Dosis giebt. Dies gilt sowohl für die intravenöse Injection wie für die Trinkkur. Wenn es von irgend einer Therapie gilt, dass die klinische Erfahrung der beste Leitstern für die Dosirung von Arzneimitteln ist, so gilt dies ganz besonders bei der Thoriumtherapie. Es kommen sehr viele Momente in Betracht, die bei der Bestimmung der zu applicirenden Dosis maassgebend sind. Alte Menschen und Männer scheinen das Mittel besser zu vertragen als jugendliche Individuen und Frauen. Besonders empfindlich erweisen sich tumorenkranke Menschen.

Es kommt besonders für die Dosirung das Körpergewicht in Betracht und es ist klar, da wir es doch mit einem rein physikalisch wirkenden Mittel zu thun haben, dass auf eine je grössere Körpermasse das Mittel sich vertheilen kann, die in der Gewichts- oder Oberflächeneinheit wirkende Substanz um so kleiner sein wird. Und je geringer das Körpergewicht, um so concentrirter wird das Mittel wirken. Selbstverständlich hat dieser Satz keine absolute Gültigkeit, da doch besonders diejenigen Organe, zu denen das Thorium X eine Affinität besitzt, keine directe Proportionalität zum Körpergewicht besitzen.

Diarrhoen, die auf enteritischer Basis bestehen, bilden eine Contraindication für höhere Dosen. Treten Schmerzen, die die Patienten quer durch die obere Bauchgegend localisiren, auf, so ist die weitere Verabfolgung des Mittels einzustellen. Diarrhoen sind im Anschluss des Thorium X-Application nicht selten, pflegen aber in der Regel nicht länger als 1—2 Tage anzuhalten und gehen ohne besondere quälende Nebenerscheinungen einher. Die Diarrhoen zeichnen sich merkwürdigerweise dadurch aus, dass sie durch Opiate kaum zu beeinflussen sind. Ruhe und heisse Umschläge pflegen, wenn es nöthig ist, zu helfen.

Blutige Stühle, die wir bei Hunden in unseren Experimenten gesehen haben, weisen auf eine schwere Schädigung des Darmes hin. Es ist deshalb angezeigt, während der ganzen Ausscheidungsperiode des

Thorium X den Darm vor Verbrennung zu schützen. Haben wir doch gesehen, dass die grösste Masse des einverleibten Thorium X den Körper durch den Darm verlässt. Nach dem Gesagten muss es einleuchten, dass diese in ihrem Wesen doch unveränderten Thorium X-Massen ihre Wirksamkeit auf den Darm sowohl im Grade ihrer Concentration, wie nach der Dauer der Einwirkung entfalten werden. Es kommt hierbei noch wesentlich in Betracht, dass der Darm, wie es scheint, gegen strahlende Energie besonders empfindlich zu sein scheint und dies kann uns auch nicht besonders wundern, wenn wir den Reichtum des Darmes an lymphatischen Elementen, zu denen doch das Thorium X eine ganz besondere Affinität hat, bedenken.

Wir empfehlen also, um die Bestrahlungsdauer des Darmes abzukürzen, gleich nach der Darreichung Abführmittel zu verabfolgen, die die Peristaltik anregen, und andererseits die Concentration des Thorium X dadurch zu verringern, dass wir dem Patienten solche Nahrungsmittel geben, die besonders kothbildend sind. Als solche kommen hauptsächlich in Betracht die cellulosehaltigen Nahrungsmittel. Die bisher besprochenen grossen Dosen finden eigentlich nur in einer beschränkten Anzahl von Krankheiten Anwendung. Insbesondere gebraucht man grosse Dosen bei bösartiger Vergrösserung von Drüsen, also bei malignen Lymphomen, bei der pseudoleukämischen Anschwellung im Allgemeinen, und bei der leukämischen Lymphdrüsenschwellung im Speziellen. Wir empfehlen ebenfalls grosse Dosen bei der Leukämie zu geben, denn nur mit diesen ist eine Wirkung zu erzielen. Die übrigen Krankheiten, bei welchen das Thorium therapeutische Aussichten bietet, können mit mittelgrossen Dosen und mit kleinen sogenannten „Reizdosen“ behandelt werden. Der Rheumatismus und die Gicht, die Arthritiden, insbesondere die Arthritis deformans weisen bereits günstige Reactionen bei einer Dosis von 0,05—100 elektrostatischen Einheiten auf. Auch die Fettsucht reagirt sehr häufig auf diese Dosis.

Wollen wir auf das Knochenmark nicht zerstörend, sondern nur reizend wirken, so genügen Aktivitäten bis zu 30 elektrostatischen Einheiten, die wir dann in geringeren Zeitabständen verabfolgen können. Es scheint uns, dass es in diesen Fällen darauf ankommt, den Organismus eine Zeit lang einer constanten Aktivitätswirkung auszusetzen, oder mit anderen Worten, wir müssen in diesen Fällen trachten, eine gewisse Aktivität in dem Organismus dadurch ständig aufrecht zu erhalten, dass wir die ausgeschiedenen und zerfallenen Thorium X-Mengen durch neue ersetzen. Wenn wir also jeden 3.—4. Tag neue Dosen zuführen, so können wir gewissermaassen eine Aktivitätsconstanz erzielen.

Durch den Gudzent'schen Todesfall hat sozusagen eine Thoriumfurcht Platz gegriffen, und wir halten uns verpflichtet, dagegen Stellung zu nehmen. Es ist gar kein Zweifel und aus dem Gesagten geht dies klar hervor, dass das Thorium ein sehr gefährliches und tief in den physiologischen und pathologischen Haushalt des Organismus eingreifendes Mittel ist, aber nur dann, wenn es in hohen Dosen einverleibt wird; und stellen wir die Frage, bei welchen Krankheiten es überhaupt nöthig ist,

hohe und somit gefährliche Dosen anzuwenden, so finden wir, dass dies Krankheiten sind, die bisher als unheilbar gegolten haben, und bei denen deshalb selbst eine vage Therapie berechtigt ist. Ueberall in der Medicin sehen wir, dass bei der Behandlung von lebensgefährlichen Krankheiten lebensgefährliche Eingriffe erlaubt sind, und niemals ist es jemandem eingefallen, die Berechtigung derartiger Maassnahmen zu bestreiten. Es könnte die Gefährlichkeit des Mittels, wenn auch nur bis zu einem gewissen Grade eine berechtigte Scheu erwecken, würden wir das Thorium X für Krankheiten empfehlen, wo die Krankheit eine geringere Gefahr in sich birgt als die Behandlung. Für solche Krankheiten aber kommen ja nur Dosen in Betracht, die überhaupt keine Gefahr für den Patienten bieten, denn sie sind viel weiter von der Giftgrenze entfernt, wie etwa die therapeutische Dosis des Morphiums oder Strychnins von der letalen Dosis entfernt ist. Ist doch die therapeutische Dosis des Morphiums nur der 20. Theil der Gift-dosis, wohingegen das Thorium nur im 200. Theil der Giftdosis zur Anwendung kommt.

11. Die Klinik der Thorium X-Behandlung.

Wir haben Thorium X bei den Krankheiten angewandt und seine Wirkung studirt, wo eine theoretisch begründete Aussicht vorhanden war, den Krankheitsprocess durch die radioactive Substanz günstig zu beeinflussen. Alle Versuche am Menschen waren Bestandtheile von Heilversuchen, die durch den Zustand der Kranken berechtigt waren. Selbstverständlich erlebten wir bei diesem Suchen sehr viel negative Resultate und wir wollen diese hier nur soweit anführen, als sie geeignet sind, die kommenden Forscher vor unnützem Experimentiren zu warnen. Es ist auch nicht unsere Absicht, hier alle Fälle, die in den anderthalb Jahren, seitdem wir uns mit der Thorium-medication beschäftigten, in unserer Behandlung standen, anzuführen, sondern wollen nur die typischen Fälle hervorheben, die auf Thorium in charakteristischer Weise reagirt haben. Es braucht nicht besonders betont zu werden, dass wir uns am Anfang dieser Therapie befinden und dass eventuell auch dort, wo wir noch keinen Erfolg erzielen konnten, oder dort, wo der Erfolg kein vollkommener war, mit der Zeit, wenn wir mit den Geheimnissen dieser neuen therapeutischen Energie besser vertraut sein werden, noch grössere Erfolge erzielen werden können.

A. Stoffwechselkrankheiten.

a) Fettsucht.

Die zum Theil gewaltige Stoffwechselsteigerung, die wir in unseren Stoffwechseluntersuchungen nachweisen konnten, haben uns veranlasst, bei der constitutionellen Fettsucht, der doch nach der Ansicht v. Bergmann's eine Verlangsamung des oxydativen Stoffwechsels zu Grunde liegt, das Thorium X anzuwenden.

Wenn wir in einigen Fällen auf das Körpergewicht keinen oder nur sehr geringen Einfluss nach der Einverleibung sehen konnten, so war doch in sehr vielen Fällen eine ganz beträchtliche Körpergewichts-

abnahme zu verzeichnen. Wir konnten mit verhältnissmässig geringen Dosen oder nach 2—3maliger Anwendung von 0,05—100 elektrostatischen Einheiten eine Abnahme des Körpergewichtes im Laufe von 8—10 Wochen erzielen. In vielen Fällen stellt sich eine rapide Gewichtsabnahme ein, so dass wir zunächst an eine erhöhte Wasserabgabe denken müssen. In auffallender Weise aber bleibt die Gewichtsabnahme constant und wir haben Fälle, bei welchen seit sieben Monaten das erreichte Minimum besteht. Es handelt sich hierbei meistens um Patienten, die geringe functionelle Herzdefecte aufwiesen, bei denen durch das Mittel eine Besserung der Circulation erzielt wurde. Die Besserung der Circulationsverhältnisse fand in diesen Fällen ihren Ausdruck in der gesteigerten Wasserabgabe. Wir müssen es aber ablehnen, die Gewichtsabnahme nur auf die erhöhte Wasserabgabe zu beziehen, denn in speciellen Versuchen stellte es sich heraus, dass die abgegebene Wassermenge keine directe Proportionalität zur Gewichtsabnahme aufwies. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung folgender Fall.

Frau W., 50 Jahre alt, 150 cm hoch, Körpergewicht 114 kg. Anamnestisch ist zu bemerken, dass ihr „vor 5—6 Jahren an oder im Kopfe etwas geplatzt ist, seitdem bekommt Patientin bei Aufregungen einen inneren Druck im Kopf.“ Sie hat zehn normale Geburten gehabt — ein Kind lebt —, und hat zehnmal abortirt. Seit vier Monaten verspürt Patientin einen Druck im Kopf, Schwindel und Kribbeln in den Beinen. Seit 12 Jahren, seitdem sie im Klimakterium ist, hat das Körpergewicht rapide zugenommen. Sichtbare Oedeme waren nicht vorhanden. Aus dem Befund ist besonders hervorzuheben, dass die Herzaction irregulär ist und ein intermittirender Puls zu tasten ist. Die Athmung ist dyspnoisch. Im Harn keine pathologischen Bestandtheile. Die Patientin hat während 5 Wochen ihres Aufenthaltes in der Charité dreimal, und zwar 189, 240 und 314 elektrostatische Einheiten erhalten.

Tabelle 27.

Tag	Körpergewicht	Diurese	Tag	Körpergewicht	Diurese
1.*	114,0 kg	300	12.	102,5 kg	3180
2.	113,0 "	300	13.	100,0 "	1960
3.	112,5 "	500	14.	99,5 "	3250
4.	112,0 "	500	15.	98,5 "	1800
5.	110,5 "	400	16.	98,0 "	1800
6.	110,0 "	300	17.	97,5 "	1030
7.	109,5 "	400	18.	98,0 "	2600
8.	108,5 "	300	19.	97,5 "	1300
9.*	106,5 "	500	24.*	97,0 "	700
10.	104,0 "	2072	31.	96,0 "	950
11.	103,5 "	2015	41.	94,8 "	1300

In der Tabelle ist der Tag der Thoriumdarreichung mit einem Sternchen bezeichnet. Die erste Application des Mittels geschah per os, und wir sehen, dass die Diurese keine Steigerung erfährt (es wurden insgesamt ca. 5 Liter ausgeschieden) und trotzdem das Körpergewicht bis zum neunten Tage, d. h. bis zum Tage der zweiten Verabfolgung

des Mittels, das diesmal intravenös einverleibt wurde, acht Kilogramm abgenommen hat. Erst nach der zweiten Dosis sehen wir in unmittelbarer Folge eine sehr starke Diurese auftreten, ohne dass die Körpergewichtsabnahme in einem schnelleren Tempo fortschreiten würde, als vor der gesteigerten Wasserabgabe. Ja, es beträgt sogar in den nächsten 9 Tagen bei einer Wasserabgabe von ca. 20 Litern die Körpergewichtsabnahme nur insgesamt 6 kg. Von da ab ist die Körpergewichtsabnahme verhältnissmässig gering, da in den folgenden drei Wochen die Gesamtabmagerung nicht mehr als 3 kg beträgt. Es ist uns wohl die Schwierigkeit bekannt, einfach aus den Urinmengen auf die Gesamtwasserabgabe des Organismus zu schliessen, nichtsdestoweniger glauben wir in diesem Falle auf Grund der klinischen Beobachtung annehmen zu dürfen, dass es sich nicht um eine reine Gewichtsabnahme handelt, die durch Wasserabgabe bedingt ist, sondern wir nehmen an, dass es sich hier um eine Einschmelzung von Körperfett gehandelt hat. Es sei noch betont, dass die Patientin sich trotz der rapiden Abmagerung wohl gefühlt hat und keinerlei Beschwerden gehabt hat.

b) Gicht.

Der 68jährige Gürtlergeselle A. K. wurde in unserer Klinik am 23. 1. 1912 aufgenommen. Patient giebt an, als Kind gesund gewesen zu sein. Im Jahre 1890 hatte er den ersten Gichtanfall, seitdem bekam er etwa alle 5 Jahre einen Gichtanfall. Im Jahre 1911 Bronchialkatarrh und im Anschluss daran der letzte Gichtanfall. Patient suchte die Klinik wegen Magenschmerzen auf, die sich gegen die Waden ziehen, und die nach längerem Stehen besonders heftig werden. Der Befund der Organe ist für unsere Frage ohne Besonderheiten, auch das Herz ist dem Alter des Patienten angemessen gesund. Uns interessirt aus der Krankengeschichte Folgendes: An beiden Ohrmuscheln mehrere erbsengrosse Tophi; an beiden Händen über fast sämmtlichen Gelenken kirschgrosse Gichtknoten, über dem rechten Olecranon ein wallnussgrosser Tophus, beide Kniegelenke deformirt, man kann bei der Bewegung sehr starkes Knirschen hören und fühlen. Blutdruck 130—90 mm Hg. Am 31. 1. 1912 um 2 Uhr Mittags bekommt der Patient 560 elektrostatische Einheiten. Abends um 5 Uhr desselben Tages bekommt Patient heftige Schmerzen im rechten Ellenbogen, die sich nach der Hand hinziehen und im zweiten Metacarpophalangealgelenk festsetzen. Am nächsten Morgen ist das Gelenk stark geröthet und geschwollen und „brennt sehr“. Am 2. Morgen entzündet sich das erste Phalangealgelenk des rechten Mittelfingers, am 3. Morgen das zweite Phalangealgelenk des rechten Mittelfingers und der rechte Ellenbogen, am 6. Morgen gehen die Entzündungen zurück, die Tophi sind an allen Gelenken, die nicht entzündet waren, um Vieles kleiner geworden, die Gelenke, insbesondere die Kniegelenke, sehen schlanker aus und sind leichter beweglich. Wir haben bei diesem Patienten die Harnsäure- sowie die Purinbasenausscheidung im Harn bei purinfreier Kost einige Tage vor der Injection festgestellt. In der Folge haben wir nach der Injection ebenfalls die Harnsäure- und Purinbasenausscheidung quantitativ bestimmt (Tabelle 28). Die Werthe sehen wir in der Tabelle verzeichnet. Es zeigt sich eine 3—4fache

Steigerung der Harnsäureausscheidung am ersten und zweiten Tage, dann nimmt die Ausscheidung zwar ab, aber sie erhält sich noch immer in einer gegen die Norm beträchtlichen Höhe und noch am 13. Tage nach der Injection sehen wir eine Harnsäureausscheidung von 0,28 gegen 0,19 der Vorperiode.

Tabelle 28.

	G i c h t	
	im 24stündl. Gesamtturin	
	Harnsäure	Purinbasen
Vor der Injection	0,19	0,017
1 Tag nach der Injection	0,66	0,035
2 Tage " " "	0,80	0,030
3 " " " "	0,60	0,061
6 " " " "	0,42	0,033
8 " " " "	0,52	0,016
9 " " " "	0,35	0,024
10 " " " "	0,51	0,020
11 " " " "	0,53	0,045
12 " " " "	0,54	0,047
13 " " " "	0,28	0,028

Wenn wir die Zahlen der Purinbasenausscheidung mit den Zahlen der Harnsäureausscheidung vergleichen, so finden wir keine directe Parallelität, die wir am ersten Tage gegen 0,66, 0,035 und am dritten Tage gegen 0,60, 0,061 oder am 8. Tage gegen 0,52 Harnsäure-, 0,016 Purinbasenausscheidung finden. Bei der noch zu beschreibenden starken Wirkung des Thorium X besonders auf die Blutzellen, wäre es garnicht zu entscheiden, ob diese enorme Zunahme der Harnsäureausscheidung auf die Gicht als solche, oder aber auf die erhöhte endogene Harnsäureproduction zu beziehen ist, wenn der gichtische Anfall, von dem der Patient seit einem Jahre bereits verschont geblieben war, nicht in directem Anschluss nach der Injection aufgetreten wäre. Die prompte Reaction der durch die Gicht befallenen sämtlichen Gelenke weist darauf hin, dass das Thorium X eine gewisse Beziehung zur Gicht haben muss. Es könnte die erhöhte Harnsäureausscheidung auch in Zusammenhang gebracht werden mit dem Auftreten der Gichtanfälle, wissen wir doch, dass bei jedem Anfall die Harnsäureausscheidung erhöht ist. Allein aber diesen Umstand für die erhöhte Harnsäureausscheidung zu beschuldigen, ist schon deshalb nicht angängig, weil die Steigerung der Harnsäureausscheidung noch lange, nachdem der Anfall vorüber war, bestehen blieb. Wir müssen also dem Thorium X eine harnsäuremobilisirende Wirkung zugestehen.

Die Steigerung der Harnsäureausscheidung allein hätte uns nicht zu dieser Annahme berechtigt, weil wir in speciellen Untersuchungen nachweisen konnten, dass in Fällen, wo eine rapide Zerstörung von Zell-elementen durch Thorium X hervorgerufen wird, die Zahlen der Harnsäurewerthe beträchtlich ansteigen. So fanden wir bei einem Leukämischen in den ersten 5 Tagen nach der Injection eine Harnsäureausscheidung von 0,75, 1,11, 1,08, 1,11, 0,90 g und die Purinbasen waren im Durch-

schnitt zu 0,42 pro die im Harn zu finden. Diesen Fall haben wir als den Typ dargestellt, weil er uns in eklatanter Weise und objectiv demonstrierbare Daten für die Wirksamkeit des Mittels liefern konnte. Wir haben selbstverständlich in vielen Fällen von Gicht das Thorium X angewendet und haben stets eine günstige Beeinflussung der Krankheit constatirt. Später haben wir unsere Erfolge mit viel kleineren Dosen als in dem beschriebenen Fall erzielt. 20 bis 30 elektrostatische Einheiten pro Woche einmal verabreicht, genügten, um eine Harnsäureausscheidung hervorzurufen, um die Schmerzen zum Verschwinden zu bringen und, was wir hier besonders betonen wollen, die Gelenkigkeit zu erhöhen resp. die Steifigkeit der Gelenke bis zu einem gewissen Grade zu beseitigen.

c) Diabetes mellitus.

Die Zuckerkrankheit suchten wir ebenfalls mit dem Thorium X zu beeinflussen. Die Wirkung der radioactiven Quellen haben uns dazu ermuntert. Wir haben aber bisher keine Beeinflussung des Krankheitsprocesses bei den behandelten Patienten beobachten können, ja sogar hat die Zuckerausscheidung in einem Falle nach der Darreichung des Mittels zugenommen. Auch die Aceton- und β -Oxybuttersäureausscheidung hat das Thorium X unbeeinflusst gelassen. Bemerkenswerth ist die Beobachtung, die wir an einem Falle von schwerem Diabetes gemacht haben, der eine tägliche Ausscheidung von 300 g Zucker aufwies, und bei dem eine ganz enorme Polyphagie, Polydipsie bestand, aber keine Acetonkörper im Harne beobachtet wurden; ferner fand sich eine Ichthyosis. Der Patient roch in unverkennbarer Weise nach Brenztraubensäure, eine Beobachtung, die wir in der Diabeteslitteratur nirgends verzeichnet fanden. Kaum hatten wir das Thorium X angewendet, verschwand dieser Geruch. Wir sind dabei, die Bedeutung der Brenztraubensäure im diabetischen Haushalt auf Grund dieser Beobachtung zu studiren.

d) Sclerodermie.

Sehr merkwürdig ist die Wirkung des Thorium X auf die Sclerodermie. Wir haben vier Fälle bisher behandelt und konnten sie günstig beeinflussen. Wir gewannen den Eindruck, dass der Process sich nicht weiter entwickelt hat und dass die Beweglichkeit eine bessere wurde. Die Spannung der Haut wurde geringer und auch die Verfärbung der frisch afficirten Hautpartien verschwand. Der ausgeprägteste Fall, den wir behandeln konnten, betraf die 52jährige Kaufmannsfrau C. A. Keine hereditäre Belastung. Patientin ist immer blutarm gewesen, hat öfters an Hautentzündungen gelitten. Mit 17 Jahren Gelenkrheumatismus. Nach der letzten Schwangerschaft lag Patientin wegen Nervenentzündung längere Zeit zu Bett. Vor 6 Jahren schwellen Hände und Füße an, die Beweglichkeit in den Gelenken war nicht mehr so frei und Patientin hatte häufig das Gefühl, als ob ihre Hände und Füße abstürben. Die Schwellung fühlte sich derb an, die Haut war glänzend und ihre Farbe änderte sich. Durch Bäderkuren, Vierzellenbäder, Massage, Elektricität,

Arsen wurde ihr Zustand vorübergehend gebessert, doch trat allmählich Verschlimmerung ein und sie wurde auch in den Schulter- und Ellenbogengelenken steif. Nach einer Radiumtrinkkur wurde die Beweglichkeit besser. Nach 8 Wochen aber war wieder ein Rückfall eingetreten und Pat. klagt bei der Aufnahme in die Charité am 22. 4. 1912 über starke Schmerzen in den Gelenken. Seit dem Februar d. J. hat besonders die Steifigkeit der Schultergelenke zugenommen. Patientin kann den rechten Arm nur mit Mühe an den Mund bringen, während der linke Arm seit 2 Jahren fast ganz steif im Schultergelenk ist.

Status praesens. Mittelgrosse, kräftig gebaute Person, in gutem Ernährungszustand. Herz und Lunge gesund. Leib etwas aufgetrieben, Bauchorgane ohne Besonderheiten. Handgelenke, Hände, Unterschenkel und Füße geschwollen; die Haut darüber derb infiltriert, glänzend, von wachsartiger Farbe, Hand- und Fingergelenke vollkommen versteift, die Finger sind in der Mittelstellung fixiert. Selbst die passive Beweglichkeit der Ellenbogen- und Schultergelenke stark behindert. Die Arme können nicht über die Horizontale gehoben werden. Das Gesicht ist ebenfalls befallen und ist maskenähnlich. Am 24. 4. 1912 Thorium X-Injection von 100 elektrostatischen Einheiten. Schon nach einigen Tagen fühlt sich die Patientin merklich besser. Die Schwellung der Gelenke ist zurückgegangen, sie giebt an, dass sie ihre Gelenke besser bewegen und besonders den Mund weiter öffnen könne. Am 12. 5. kann die Patientin den linken Arm bis auf den Kopf heben, der rechte Arm ist noch etwas steifer. In der Folgezeit hielt die Besserung an und besonders die Schmerzen und die Schwellung sind nicht wieder gekommen. Die Beobachtung der Patientin dauerte bis zum 10. 7. 1912. Seit dieser Zeit konnten wir nichts von ihrem Befinden erfahren.

B. Infektionskrankheiten.

a) Tuberculose.

In Anbetracht der Beobachtung, die Askinas und Caspari bezüglich der wachstumshemmenden Wirkung der Bakterien durch Radium gemacht hatten, fühlten wir uns berechtigt den Versuch zu unternehmen, eine so typische bacilläre Erkrankung, wie die Tuberculose sie darstellt, ebenfalls mit Thorium X zu beeinflussen. Die intravenöse Einverleibung war hier die einzig gebotene. Einige Fälle haben wir auch Thorium-Emanation athmen lassen. Wir haben nur schwere und schwerste Fälle von Tuberculose behandelt, um für die Wirksamkeit des Mittels objective Beweise bezüglich Controle der Temperatur, des Vorhandenseins von Bacillen im Sputum, des Körpergewichts etc. in der Hand zu haben. In ausbreitetem Masse angestellte Versuche hatten ein völlig negatives Resultat. Vielleicht war ein geringes Sinken der Temperatur wohl das Einzige, das wir als günstig bezeichnen können. Sonst blieb die Schleimabsonderung, die Bacillenmenge im Sputum etc. etc. unbeeinflusst. Auch tuberculöse Empyeme sind durch das Mittel nicht zur Aufsaugung gelangt. Bei der Kehlkopftuberculose konnten wir öfter von den Patienten hören, dass die Schluckbeschwerden

geringer geworden seien, objectiv aber war eine irgendwie nennenswerthe Beeinflussung des geschwürigen Processes nicht zu constatiren.

Ueber einen Tuberculösen, den wir mit Thorium behandelt haben, müssen wir noch berichten. Es handelte sich um einen 16jährigen tuberculösen jungen Mann, der ein irreguläres tuberculöses Fieber bis zu 39° hatte und im reichlichen Sputum waren zahlreiche säurefeste Bacillen zu finden. Die Tuberculose hatte sich auf beiden Lungen verbreitet, im linken Oberlappen grosse Cavernen und in beiden Lungen eine ausgebreitete caseöse Bronchitis und Peribronchitis. Der Harn enthielt bei der Aufnahme des Patienten keine pathologischen Bestandtheile. Wir haben dem Patienten in sechs Dosen in 3—4tägigen Abständen insgesamt 1200 elektrostatische Einheiten gegeben. Nachdem sich der Patient einige Tage kränker wie sonst, besonders matt und abgeschlagen fühlte und über Kopfschmerzen klagte, trat plötzlich ein Oedem des Gesichtes auf, welches besonders zur ödematösen Schwellung der Augenlider führte. Im Harn waren mikroskopisch Cylinder und Blut nachweisbar, chemisch konnte 2 pM. Albumen festgestellt werden. Die Oedeme gingen nach 8—10 Tagen zurück, die pathologischen Bestandtheile des Harnes verschwanden aber nicht, und es kam nach einigen Wochen zum Exitus letalis. Die im pathologischen Institut ausgeführte Section ergab Folgendes. Gehirn: Hydrocephalus externus. Circulation: Dilatation beider Ventrikel. Respiration: Doppelseitige chronische Lungentuberculose mit Cavernenbildung im linken Oberlappen; frische käsige bronchopneumonische Herde. Digestion: Tuberculose des Dün- und des Dickdarmes. Milz: Geringe Schwellung. Niere: Schwere hämorrhagische Nephritis. Es kann in diesem Falle nicht entschieden werden, ob wir es hier mit einer Thoriumschädigung zu thun haben, die die acute hämorrhagische Nephritis hervorgerufen hat, oder aber es sich um einen Fall jener toxischen hämorrhagischen Nephritiden handelt, die im Sinne Orth's bei jugendlichen schweren cavernösen Phthisikern aufzutreten pflegen.

b) Pneumonie.

Wir behandelten nur zwei Fälle von croupöser Pneumonie mit Thorium X. Beide Kranken waren im jugendlichen Alter, 22 und 26 Jahre alt, und beide bekamen am 2. Tage die Injection. Es war in diesen Fällen grosse Vorsicht bei Darreichung des Mittels geboten, um keine Leukopenie hervorzurufen, da wir bei der septischen Hyperleukocytose die Beobachtung gemacht hatten, dass schon Aktivitäten von 500 elektrostatische Einheiten eine Leukopenie verursacht hatten. Wir gaben dem einen dieser Patienten 100, dem anderen 173 elektrostatische Einheiten und konnten beobachten, dass die Krisis in einem Falle am 3., im anderen Falle am 5. Tage eingetreten ist und die Resorption glatt ohne Verzug erfolgt ist.

Ob dieser günstige Verlauf dem Thorium X zuzuschreiben ist, oder ob es auch ohne diese Medication erfolgt wäre, ist natürlich nicht zu entscheiden. Jedenfalls reicht die geringe Zahl der behandelten Fälle nicht aus, um uns eine richtige Vorstellung über die Beeinflussung der Pneumonie durch Thorium X zu bilden.

c) Sepsis.

In einem Falle von puerperaler Sepsis haben wir die Dosis von 5000 elektrostatische Einheiten intravenös gegeben. Die Patientin hatte in den verschiedensten Gelenken, aber besonders in der linken Hand und Fingergelenken, sowie auch in dem linken Knie- und Hüftgelenk eitrige Ergüsse. Im Verlaufe der Erkrankung waren Thrombosen in beiden Beinen aufgetreten, das Fieber zeigte den Typ, den wir bei der Sepsis zu sehen pflegen. Auf die hohe Einzeldosis reagierte die Patientin kaum, sowohl die Gelenkprocesse wie das Fieber wurden nicht in sichtbarer Weise beeinflusst. Auffallend war das Auftreten einer starken Pigmentverschiebung besonders an den beiden Händen und an dem Gesicht. Beide Beine und die Brust wurden durch einen starken Haarwuchs bedeckt. Bei der Patientin ist im 4. Monat ihrer Erkrankung eine Spontanluxation durch eine Acetabulumeiterung des linken Hüftgelenkes entstanden. Der Gelenkprocess ist im 6. Monate der Erkrankung in Streckverband gebracht, Patientin hatte kein Fieber. Die Pigmentverschiebung ist verschwunden und auch das Haar an den beschriebenen Stellen beinahe ausgefallen. Trotzdem die Patientin heute als geheilt zu betrachten ist, glauben wir an eine Beeinflussung des Krankheitsprocesses durch Thorium X nicht, weil wir in anderen Fällen von Puerperalsepsis auch keinen Nutzen von der Thorium X-Behandlung zu sehen vermochten. Bei dem beschriebenen Falle, wo wir zum ersten Male das Thorium X angewendet hatten, konnten wir vorübergehend eine Leukopenie beobachten, so dass wir in den später behandelten Fällen wesentlich kleinere Dosen angewendet haben. Als die oberste Grenze, in welcher wir auf die Reactionshyperleukocytose keinen Einfluss sahen, konnten wir 300 elektrostatische Einheiten feststellen.

d) Nebenhöhleneiterung.

Wir konnten in einigen Fällen, die uns theilweise von Dr. G. Ritter gefälligst zugewiesen wurden, und an Eiterung der Nebenhöhlen der Nase litten, die Beobachtung machen, dass die Eiterung im Anschluss an die Verabreichung des Thorium X eine Zeitlang sistierte und auch die quälenden Kopfschmerzen aufhörten. In einem Falle, bei welchem eine ganz aussergewöhnliche Agrypnie in Folge der Nebenhöhleneiterung bestand, wich diese. Leider trat nach einiger Zeit ungefähr 3—4 Wochen nach der Thorium X-Medication wieder die Eiterung auf, doch scheint diese nicht die Grade zu erreichen, wie sie vor der Behandlung der Patienten beobachtet wurde. Der Kopfschmerz ist bei einigen in vermindertem Grade zurückgekommen, bei anderen in der Beobachtungszeit nicht wieder aufgetreten. Weitere Versuche sind bereits im Gange.

e) Rheumatismus.

Der acute Muskel- und Gelenkrheumatismus wird durch das Thorium günstig beeinflusst. Ob wir es hier mit einem Heileffect zu thun haben, ist sehr schwer zu sagen. Wir haben bei den vorher beschriebenen Krankheiten öfters hervorgehoben, dass das Thorium X schmerzstillend

wirkt. Da die Steifigkeit in vielen Fällen entweder durch Schmerzhaftigkeit des Gelenkes oder durch die Schmerzhaftigkeit der Musculatur hervorgerufen resp. unterhalten wird, so können wir in Anbetracht der analgetischen Wirkung nicht ohne Weiteres aus der Rückkehr zur Beweglichkeit auf die Heilung der Krankheit selbst einen Rückschluss ziehen. Praktisch ist diese Skepsis aber nicht berechtigt, denn der Patient wird ja bei dem Rheumatismus nicht durch seine Krankheit, sondern durch die Symptome gequält, und wir müssen deshalb auch eine Therapie anerkennen, die die Symptome behebt, ohne die Krankheit aufzuheben zu kurieren. In der That haben wir Fälle von chronischem Muskel- und Gelenkrheumatismus behandelt, die auf die üblichen therapeutischen Mittel, insbesondere auf Salicylpräparate nicht reagierten und durch Thorium schmerzfrei wurden. Wir verabfolgten in diesen Fällen das Thorium auf allen drei Wegen und fanden im Effect keine wesentlichen Unterschiede bei den verschiedenen Applicationsarten. Im Anfang haben wir grössere Dosen, bis zu 150 elektrostatischen Einheiten, angewendet, kamen aber im Laufe unserer Beobachtungen davon ab und können die absolut ungefährliche Medication, den Patienten kleine Dosen von 10—30 elektrostatischen Einheiten in Abständen von 2—3 Tagen zu verabreichen, empfehlen. Recidive traten häufig auf, konnten aber durch erneuerte Anwendung des Thorium X gebessert werden. Bei der acuten Polyarthritiden haben wir Fälle beobachten können, die absolut nicht auf Thorium X reagierten, so sahen wir in einem Falle trotz der Thorium-Medication eine Endocarditis eintreten, die dann den gewöhnlichen Verlauf nahm. Die Patientin behielt eine Insufficienz der Mitralklappe zurück. In anderen Fällen von Polyarthritiden hat das Mittel die Krankheit entschieden coupirt, und sowohl die Schwellung der Gelenke wie die Schmerzhaftigkeit, das Fieber und der Verlauf wurde in bemerkenswerther Weise beeinflusst. In zwei Fällen hatten wir Gelegenheit, bei gonorrhöischer Kniegelenksentzündung das Mittel anzuwenden und können hier über die prompte Wirkung referiren. Es kehrte nicht nur die Beweglichkeit des Gelenkes zurück, es hörte nicht nur die Schmerzhaftigkeit des Gelenkes auf, sondern die Schwellung, die durch Stauungs-Heissluft und specifische (Artigon-) Behandlung längere Zeit hindurch unbeeinflusst blieb, nahm rasch ab, und das Kniegelenk erhielt fast sein normales Profil.

Wir wollen die hier angeführten Resultate durch einschlägige Krankengeschichten belegen:

Frau G., 33 Jahre alt, Hauspflegerin. In der Kindheit Masern, Scharlach, Lungenentzündung. Vier Wochen vor der Aufnahme in der Charité bekam Patientin Schmerzen im linken Fuss und Kniegelenk, die sich besonders beim Gehen bemerkbar machten. Die Gelenke waren stark geschwollen und steif. Sie wurde mit Salicylaten und Jodvasogeneinreibungen behandelt, jedoch ohne Erfolg. 14 Tage nachher traten auch Schmerzen im rechten Fuss ein. Einen Tag vor der Aufnahme ist eine Angina tonsillaris aufgetreten. Bei der Aufnahme war der rechte Oberschenkel 4 cm dicker als der linke; beide Oberschenkel stark druckempfindlich; das linke Fuss- und Kniegelenk sowie das rechte Fussgelenk bei Bewegung schmerzhaft. Tonsillen stark geschwollen, lacunäre Eiterung

beiderseits. Nach 5 Tagen sind die Halserscheinungen zurückgegangen, Muskel- und Gelenkschmerzen blieben aber bestehen. Nach 25tägigem Aufenthalt in der Charité, während welcher Zeit die Heissluft- und Salicyltherapie ohne Erfolg gewesen ist, erhielt die Patientin 20 elektrostatische Einheiten Thorium X intravenös. 2 Tage danach steht die Patientin auf, nach weiteren 2 Tagen kann sie bereits Treppen steigen und 7 Tage später verliess Patientin beschwerdefrei die Charité.

Fräulein G., 22 Jahre alt. Als Kind Masern und in mehreren Gelenken Rheumatismus. Den ersten Gelenkrheumatismus hatte Patientin im Jahre 1906, seitdem war sie nie gesund. 1908 war sie in dem Erholungsheim Niederschönhausen, nachher hatte sie noch Schmerzattacken in den Gelenken zu überstehen. Am 26. 1. 1912 bekam Patientin starkes Reissen und Schmerzen in den Gelenken unter Schüttelfrost und Fieber. Bei der Aufnahme am 16. 2. 1912 erhoben wir folgenden Befund: Bei der Bewegung der Arme und Beine werden starke Schmerzen geäussert. Active Bewegungen werden nicht gemacht, passive Bewegungen stossen auf einen Widerstand, besonders bei Beugebewegungen des Knie- und Ellenbogengelenkes sowie bei Bewegungen in der linken Schulter schreit Patientin laut auf. Gelenkauftreibungen sind nicht vorhanden. Temperatur steigt täglich bis 38°. Circulationsapparat ohne Besonderheiten. Am 30. 1. 1912 erhält Patientin 144 elektrostatische Einheiten intravenös und am 31. finden wir in der Krankengeschichte folgendes verzeichnet: Patientin kann am Morgen das rechte Kniegelenk ohne Schmerzen bewegen; am Abend hat die Patientin in keinem Gelenk mehr Schmerzen, sie kann aufstehen und sich schmerzfrei bewegen. Trotzdem stieg die Temperatur noch 6 Tage lang bis 38°, um dann völlig zu schwinden. Patientin wurde am 16. 2. geheilt entlassen.

Fräulein M. W., Dienstmädchen, 28 Jahre alt. Patientin war nie krank. Aufnahme am 13. 12. 1911. Am 1. 12. 1911 bekam Patientin in der Nacht ein kribbelndes Gefühl im rechten Knie, das allmählich in starken Schmerz überging. Das Knie wurde dabei dick. Seit 3 Monaten besteht Ausfluss aus der Scheide. Das Knie wurde mit Jodpinselungen behandelt. Weder die Schwellung noch der Schmerz wurden durch die Behandlung beeinflusst.

Die Maasse des Kniegelenks sind folgende:

rechts, über der Mitte der Patella gemessen	34	cm,
oberer Rand der Patella	35,5	"
unterer " " "	32,5	"
links, Mitte " "	37	"
oberer Rand " "	39	"
unterer " " "	35	"

Im Ausfluss wurden Gonokokken festgestellt. — Am 13. 12. 1911 Einleitung der Stauungsbehandlung. Am 14. 12. 3 g Salol. In der Folge ähnliche Behandlung ohne einen Einfluss auf den Process. Am 27. 12. sind die Herztöne unrein, der erste Ton an der Spitze von systolischem Geräusch begleitet. Extrasystolische Arrhythmie. Sie erhält 130 elektrostatische Einheiten intravenös.

Am 6. 1. 1912 sind die Maasse folgende:

rechts, 10 cm oberhalb der Patella	44	cm,
oberer Rand der Patella	38	"
Mitte " "	35	"
unterer Rand " "	34	"
5 cm unterhalb der "	32	"
links, 10 cm oberhalb der Patella	42	"
oberer Rand der Patella	40,5	"
Mitte " "	39,5	"
unterer Rand " "	37	"
5 cm unterhalb " "	35	"

Am 22. 1. 1912 wird die Herzfunktion wieder regulär. Patientin wird am 2. 2. 1912 geheilt entlassen.

Fig. 9.

Fig. 10.

Um die Wirkung des Thorium X bei der rheumatischen Gelenkentzündung zu demonstrieren, bringen wir die Bilder (Fig. 9, 10, 11, 12) einer an dieser Krankheit leidenden 44jährigen Patientin A. S. Die Krankheitsgeschichte ist kurz folgende: Pat. ist angeblich, abgesehen von ihrer jetzigen Krankheit, nie krank gewesen. Im Alter von 17 Jahren erkrankte Pat. an einem acuten Gelenkrheumatismus. Es wurde zunächst das rechte Kniegelenk befallen, dann ging die Erkrankung auf die Handgelenke und schliesslich auf alle Gelenke über. Pat. ist dann seit dieser Zeit nie wieder ganz gesund geworden. Bald ging es mit manchen Gelenken besser, bald wieder schlechter. Zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung begann eine allmähliche Versteifung der Gelenke einzutreten. Pat. ist in der ganzen Zeit verschiedentlich behandelt worden, und hat ab und zu auch eine Besserung gespürt, die aber nie lange angehalten hat. Badekuren in Teplitz und Oeynhausen haben auch nur vorübergehend geholfen.

Status praesens: Kleine Frau in gutem Ernährungszustand. Rotation in beiden Schultergelenken sehr beschränkt. Elevation des rechten Armes nur bis zu einem Winkel von 80° , des linken Armes in noch geringerem Maasse möglich (Fig. 9). Flexion und Extension in beiden Ellenbogengelenken ausserordentlich stark beschränkt, rechts mehr wie links. Bewegungen im rechten Handgelenk ganz ausgeschlossen, im linken noch im geringen Maasse möglich. Sämmtliche Fingergelenke sind fast völlig steif. Das rechte Kniegelenk ist kaum beweglich, das linke ist beweglicher. Die Fussgelenke können etwas bewegt werden. Pat. kann nicht einmal mit Hülfe einer Stütze stehen. Am 16. 6. 1912 bekommt die Pat. 30 elektrostatische Einheiten intravenös, und direct im Anschluss daran schwinden die Schmerzen. Schon nach 2 Tagen ist eine auffallende Besserung der Beweglichkeit zu beobachten. Fig. 10

Fig. 12.

Fig. 11.

ist am 3., Fig. 11 am 8. und Fig. 12 am 10. Tage nach der Injection aufgenommen. Nach 5 Tagen konnte die Patientin stehen, und nach weiteren 10 Tagen einige Schritte mit Stock gehen. Diese Besserung besteht bis zum heutigen Tage, wenn auch ein weiteres Fortschreiten der Besserung kaum zu beobachten war. Die Patientin kann, wenn auch schwer, ohne Stock gehen und hat keine Schmerzen. Die Beweglichkeit fast aller Gelenke ist wesentlich besser geworden (Figg. 10, 11, 12), die Schwellung hat abgenommen. Insgesamt wurden bisher, also in 5 Monaten, 3 mal 30 elektrostatische Einheiten von Thorium X gegeben.

C. Circulationskrankheiten.

Wir haben in den entsprechenden Capiteln über die Wirkung des Thorium X auf den Circulationsapparat bereits alle Erfahrungen niedergelegt, die wir an unserem Krankenmaterial gewonnen haben. Die Thierversuche wiesen uns den Weg, das Mittel auch bei der Er-

krankung der Circulationsorgane anzuwenden, und zeigten andererseits die Grenzen der therapeutischen Wirksamkeit an. Die krankhaft gesteigerte Hypertonie wird hauptsächlich die Indication zur erfolgreichen Anwendung des Mittels bieten. Wir können über eine Reihe von Fällen berichten, bei welchen wir durch Anwendung von Thorium X den Blutdruck herabsetzten (vgl. hierüber Tabelle 15). Es ist aus dieser Tabelle ersichtlich, dass wir nicht in allen Fällen eine Herabsetzung des Blutdruckes bewerkstelligen konnten, und dass die Blutdruckerniedrigung nicht immer denselben Grad erreicht hat. Wir konnten den Grund für dieses refractäre Verhalten bisher nicht eruiren, doch scheint uns wahrscheinlich, dass das dem jeweiligen Zustand des Gefäßsystems angepasste Individualminimum nicht herabgedrückt werden kann. Der Schwund der Arterienelasticität wird durch eine Hypertonie compensirt; eine Hypercompensation wird wohl hier genau so wie bei anderen compensatorischen Functionen auftreten können. Ob dieses „Hyper“ der Compensation zum Verschwinden gebracht werden kann, ist nicht ausgeschlossen. Alle uns bisher bekannten Mittel, die den Blutdruck herabzusetzen fähig sind, können dies nur bis zu einem gewissen Grade. Unter ein gewisses Individualminimum hinaus vermag kein Mittel den Druck herabzusetzen. Hält sich die Compensation mit der Schädigung der Wandelasticität das Gleichgewicht, so werden die blutdrucksenkenden Mittel ohne Erfolg sein. Bei jedem blutdruckherabsetzenden Mittel finden wir Fälle, die nicht darauf reagiren. Das Thorium ist diesbezüglich auch nicht besser. Es scheint uns aber einen besonderen Vorzug vor anderen Mitteln zu haben, da es schon in verhältnissmässig geringen Activitäten wirksam ist, keine schädlichen Nebenwirkungen hat und, wie es scheint, auf den Kreislauf direct beruhigend einwirkt.

Konnten Loewy und Plesch bei der Einathmung von Radiumemanationen von allerdings schwachen Activitäten von ca. 2 M.-E. pro Liter eine vorübergehende Blutdruckerniedrigung erzielen, so beweisen unsere Versuche, dass wir durch das Thorium eine länger andauernde Blutdruckerniedrigung hervorrufen können. In der Therapie darf man nicht allzu skeptisch sein. Wenn man auch danach trachten muss, Mittel und Wege zu ersinnen, krankhafte Processe zur vollkommenen Heilung zu führen, so darf man andererseits auch nicht Mittel verschmähen, die nur vorübergehend eine Besserung bringen. Besonders wird dies einleuchten bei den hypotonisirenden Mitteln, weil es doch für einen Muskel, wie das Herz von vitaler Bedeutung und für seine weitere Function eine *Conditio sine qua non* sein kann, wenn wir ihm Gelegenheit geben, sich auszuruhen i. e. zu erholen. In diesem Sinne nur wollen wir die Thoriumtherapie bei einer Ueberanstrengung des Herzens, sei sie relativ oder absolut, empfehlen. — Wodurch die Blutdruckerniedrigung hervorgerufen wird, ist in den bisherigen Versuchen nur angedeutet. Wir nehmen sowohl auf Grund des Thierexperimentes wie auf Grund der klinischen Erfahrung an, dass das Thorium eine bessere Dehnbarkeit des Herz- und Gefäßsystems hervorruft und dauernd blutdruckerniedrigend wirkt. — Eine directe vasodilatorische Wirkung anzunehmen, fühlen wir uns nicht berechtigt. Unsere Annahme wird bekräftigt durch die Beobachtung, die

wir bei Angina pectoris-Kranken gemacht haben. Auffallend war der Effect in diesen Fällen nicht nur durch die Blutdruckerniedrigung sondern auch durch das Ausbleiben resp. Milderung der stenocardischen Anfälle und wir konnten dies auch dort beobachten, wo das Thorium den Blutdruck unbeeinflusst liess.

Frau A. B., 53 Jahre alt, Aufnahme 25. I. 1912. — Mit 4 Jahren Masern, mit 10 Jahren Chlorose. Oefters rheumatische Anfälle. Menses bis zum 54. Jahr regelmässig, 3 Aborte im 7. Monat, 9 Partus, davon drei Kinder gestorben. Vor zwei Jahren bekam Patientin öfters Athemnoth, Herzklopfen, Angstgefühl und Brustbeklemmung. Vor $\frac{1}{4}$ Jahr diagnosticirte der Arzt angeblich Gefässentzündung. Vorübergehend sind die Beschwerden geringer gewesen, kürzlich indessen verschlimmerten sie sich, Patientin wachte oft auf vor Herzklopfen und heftigen Schmerzen in der Herzgegend. Patientin klagt ferner über ein taubes Gefühl in den Oberschenkeln; wenn sie kurze Zeit gesessen hatte, wurden ihr die ersten Schritte schwer. Ausserdem hatte sie oft unter Blähungen zu leiden. Wassermann +++; ausser einem klappenden accentuirten Aortenton ist aus dem Befund nichts Nennenswerthes hervorzuheben. Blutdruck 206 mm Hg. Elektrocardiogramm zeigt eine recht hohe J-, eine tief-sinkende Jp-Zacke. F-Zacke mässig ausgebildet, keine Irregularitäten. Patientin erhielt eine Dosis von 1300 elektrostatische Einheiten intravenös, wonach sich der Druck auf 198 Maximum stellte. — Die Anfälle blieben aus und die Patientin wurde am 2. 3. 1912 entlassen, ohne wieder stenocardische Schmerzen bekommen zu haben.

Frau E. N., 58 Jahre alt. Sie soll stets gesund gewesen sein. Vor 4 Jahren bekam Patientin Luftmangel bei körperlicher Anstrengung. Nachts traten häufig Angst und Druckgefühl über der linken Brust auf, es kochte und schäumte von unten herauf, es kam weisser Schaum oder Auswurf vom Munde, ein derartiger Anfall dauerte dann etwa eine halbe Stunde, wonach das halbe Nachtgeschirr mit dem Auswurf angefüllt war. Vor zwei Jahren exacerbirten die Anfälle wieder, vor einem Jahr angeblich Rippen- und Brustfellentzündung, wonach ein starker quälender Husten zurückblieb.

Patientin war in Abständen von einigen Wochen dreimal in der Charité behandelt. Zu der letzten Aufnahme, am 27. 1. 1912, kommt Patientin wegen des alten Leidens, nachdem sie zeitweise 5 Wochen lang gelegen hat. Die Athemnoth und Brustbeklemmung ist während der letzten Zeit wieder sehr schlimm geworden. — Anasarca, starke Cyanose, Herz besonders nach rechts vergrössert. Erster Ton war an der Spitze gespalten, über der Aorta leises systolisches Geräusch. Unterer Leber- rand drei Finger unter dem Rippenbogen. — Milz ebenfalls vergrössert und hart. Patientin erhält 100 elektrostatische Einheiten intravenös, sofort nach der Injection giebt Patientin an: „als ob sich im Brustkorb alles gedehnt hätte“, sie kann sich wieder hinlegen und tief und regelmässig Luft holen. Die Wirkung hält 4 Tage an, es treten zwar keine Anfälle auf und sie fühlt den Druck und die Beklemmung nicht, die Athmung wird aber wieder schwerer. Diurese schlecht. — Patientin erhält wieder 30 elektrostatische Einheiten, wonach die Athmung wieder freier wird.

Da sich keine Diurese einstellt, erhält die Patientin in der Folgezeit Digitalis und Diuretin. Am 14. 2. 1912 kommt es zum Exitus letalis. — Die Section ergab schwere Myocarditis, Arterio- in specie Coronarsklerose, sonst nichts Besonderes.

Dr. med. R. aus Russland, 62 Jahre alt. Seit 5 Jahren bei körperlicher Anstrengung, besonders aber nach jeder grösseren Mahlzeit stenocardische Anfälle. Blutdruck vor der Injection von 200 elektrostatischen Einheiten am 3. Februar 1912 = 212—120 mm Hg.

5 Minuten nach der Injection		186—100 mm Hg,
20 " " " "		174—94 " "
2 Tage " " "		168—96 " "
4 " " " "		170—100 " "
11 " " " "		150—106 " "

Seit der Injection schwanken die Anfälle, Patient kann seinem Berufe nachkommen und fühlt sich nach seinen Berichten seit der Injection, also seit 6 Monaten angeblich wohl.

D. Blutkrankheiten.

Unsere Thierversuche haben, wie bereits in Capitel 2 erwähnt ist, eine grosse Affinität des Thoriums zum Knochenmark ergeben. Die histologischen Untersuchungen, die von Plesch und Pappenheim ausgeführt wurden, haben den Befund bekräftigt, sodass wir von vornherein auf eine Wirkung auf das hämatopoetische System erwarten konnten. Unsere Hoffnungen haben sich bestätigt, denn, wie es scheint, hat das Thorium auf kein Gewebe einen grösseren Einfluss wie auf Organe, die an der Blutbildung theilgenommen sind.

Bevor wir zur Behandlung Kranker übergingen, mussten wir zunächst die Wirkungen studiren, die das Thorium X auf den blutgesunden Körper in therapeutischer Dosis hervorrufen könne. Bei unseren Untersuchungen haben wir das Blutbild bei Patienten verfolgt, bei denen wir das Thorium wegen bestehender rheumatischer Beschwerden verabreichten. Eine Patientin, Frau A. S. hat ein normales Blutbild mit 4500 weissen und 4300000 rothen Blutkörperchen. Unter dem Mikroskop: Starke Vermehrung und Vergrösserung der Blutplättchen, an den Rothen nichts besonders Auffallendes; die polynucleären Leukocyten sind im mikroskopischen Präparat stark vermehrt. 24 Stunden nach der Injection ergab die mikroskopische Untersuchung fast völliges Fehlen von Blutplättchen und die Reduction der Leukocytenzahl. Nach 4 Tagen sind die Blutplättchen wieder in mässiger Menge vorhanden, die Leukocyten sind verringert, die procentische Zusammensetzung der Weissen normal.

Im zweiten Fall war eine leichte Chlorose vorhanden, Sauerstoffcapazität des Blutes mit dem Plesch'schen Kolbenkeilhämometer gemessen 11 Vol. pCt.

Unter dem Mikroskop ausser geringerer Blässe der rothen Blutkörperchen normales Blutbild. Die Patientin bekam 272,7 elektrostatische Einheiten, und wir fanden nach 24 Stunden: Blutplättchen in mässiger

Zahl, blass gefärbt, Leukocyten an einzelnen Stellen des Präparates etwas angehäuft. Nach 6 Tagen ist eine deutliche Anisocytose der rothen Blutkörperchen wahrzunehmen, Blutplättchen sind im Präparate nicht zu sehen, die Leukocyten sind an der Zahl weder vermehrt noch vermindert, verschiedene Formen sind in normal-procentischer Zusammensetzung vorhanden.

a) Secundäre Anämie.

Wir besitzen einen Fall, bei dem wir das Blutbild einer secundären Anämie fanden. Es war dies die Plättfrau R., die angeblich ausser einer mit 18 Jahren durchgemachten Lungenentzündung stets gesund gewesen sein soll. Sie hielt sich Tags über ihres Berufes wegen in einem Raum auf, in welchem ein offener Cocksofen zur Erhitzung der Bolzeneisen brannte. Patientin ist etwa seit 2 Jahren blass geworden, und ein damals consultirter Arzt stellte eine Nervenkrankheit und eine hochgradige Blutarmuth fest. Von diesen beiden Krankheiten wurde sie angeblich geheilt, die Blässe blieb aber bestehen. 3 Monate vor der Aufnahme in die Charité wurde die Patientin wieder krank, sie bekam geschwollene Beine und litt an Schlaflosigkeit und heftigen Kopfschmerzen, die unter heftigem Schwindelgefühl vorne im Kopf begannen und sich dann nach dem Hinterkopf zogen. Gleichzeitig trat Blutspucken auf. In der Folge bekam sie Stiche in der rechten Brustseite und heftige Athemnoth.

Status praesens: Das Herz nach beiden Seiten vergrössert, Herzaction stark beschleunigt. Oedem des ganzen Körpers, Beine besonders geschwollen. In den Lungen feuchtes Rasseln, im Auswurf keine Tuberkelbacillen, Stuhl ohne Befund, im Harn 3 pM. Albumen, Cylindrurie, Blutdruck 98—220 mm Hg; 1950000 rothe und 27000 weisse Blutkörperchen, Sauerstoffcapacität mit dem Plesch'schen Kolbenkeilhämometer bestimmt 5 Volumen pCt. Im Blutpräparat 70 pCt. Neutrophile, 3 pCt. Eosinophile, 20 pCt. Lymphocyten, 7 pCt. Mononucleäre. Blutplättchen vermehrt, die polynucleären Leukocyten in der Kernfiguration übernormal segmentirt. Wir gaben der Patientin 50 elektrostatische Einheiten und fanden nach 8 Tagen: die Anisocytose scheint auffallender, besonders sieht man auch sehr kleine Formen. Die Blutplättchen stark vermehrt. Die Leukocytose scheint nicht ganz so ausgesprochen wie im Präparat I, ist aber in dem mikroskopischen Bilde doch wohl vorhanden. Zahl der rothen Blutkörperchen *2030000.

b) Perniciöse Anämie.

Fanden wir bei einer secundären Anämie, die im Anschluss an eine Granularatrophie der Niere auftrat, bei verhältnissmässig geringen Dosen der Substanz keine wesentlichen Veränderungen des Blutbildes, in specie keine nennenswerthe Vermehrung der rothen Blutkörperchen, so haben wir uns doch nicht entmuthigen lassen unsere therapeutischen Versuche bei Kranken fortzusetzen, bei denen die Vermehrung der rothen Blutelemente wünschenswerth erschien. Uns leitete der allgemeine pharmakodynamische Grundsatz, nach welchem jedem zerstörenden Mittel in entsprechend kleinerer Dosis auch eine Reizwirkung zukommen muss.

Wenn wir auch im Thierexperiment die grosse zerstörende Wirkung auf die blutbildenden Organe beobachtet hatten, und, wie wir später noch ausführen werden, bei den Krankheiten, bei welchen die weissen Blutelemente in krankhafter Weise gesteigert waren, eine mit anderen Mitteln in diesem Maasse niemals erreichte Verminderung hervorgerufen hatten, so mussten wir dennoch annehmen, dass wir mit kleinen Dosen das Knochenmark in einer Weise würden reizen können, die zur Anregung der Blutbildung führen würde.

Da wir schon nach Darreichung von 100 elektrostatische Einheiten die Beeinflussung der Zahl der weissen Blutkörperchen beobachtet hatten, so haben wir als **Reizdosis** geringere Dosen verwenden müssen und glauben auf Grund unserer klinischen Erfahrung die Dosis von 50 elektrostatischen Einheiten als Maximum für die Reizwirkung angeben zu können. Bei der Behandlung der Anämie bzw. der Dosirung ist zu befolgen, dass man den Körper gewissermaassen einer constanten Reizwirkung aussetzen muss, was man durch die häufigere Verabfolgung des Thorium X ohne Weiteres erreichen kann. Es sei hier nochmals betont, dass wir zunächst, um das Mittel genauer zu studiren, den intravenösen Weg als die reinlichste Art der Darreichung gewählt haben, aber niemals diesen Weg als den einzig gangbaren bezeichnet haben. Wir liessen sehr häufig das Mittel trinken und konnten auch so die gewünschten Wirkungen erzielen. Beim Trinken von Thorium X scheinen dieselben Gesetze zu obwalten, wie dies bereits bei der Radiumemanation festgelegt ist, es wird die Aufsaugung aus dem leeren Magen resp. Darm viel schneller erfolgen, als wenn wir das Mittel nach der Mahlzeit verabfolgen. Ein Fall, bei welchem wir zum ersten Male die günstige Wirkung des Thorium X beobachtet haben, war folgender:

Die Patientin ist eine 30 Jahre alte Arbeiterfrau. Sie hat immer ihr gutes Auskommen gehabt, Menses regelmässig, hat viermal geboren. Seit mehreren Jahren aber ist sie blass geworden. Im September v. J. ist die Blässe immer stärker geworden, und die Patientin wurde immer elender. Wir bekamen sie von dem Collegen Theodor Cohn in einem ganz dekrepiden Zustande zugeschiekt. Sie hatte 120—140 Herzschläge pro Minute, accidentelle Herzgeräusche, Oedeme, sie war appetitlos, hatte Erbrechen und konnte nichts bei sich halten. Sie war, man konnte sagen, fast moribund, eine wiederholte Eisen-Arsentherapie war bei ihr ohne Erfolg.

Wir haben die Patientin mit einer Dosis von 20 elektrostatischen Einheiten intravenös gespritzt, die wir als „**Reizdosis**“ bezeichnet haben und die Tabelle 29 zeigt, wie schnell und in welchem Maasse sich das Blutbild geändert hat.

Die Patientin kam mit 340 000 rothen Blutkörperchen (fast ausschliesslich Poikilocyten) hinein, und das Blut zeigte eine Sauerstoffcapazität von 3,4 Volumprocent statt der normalen 16 bis 18 Volumprocent. Schon am ersten Tage nach der Reizdosis stieg die Zahl der rothen Blutkörperchen auf 1 200 000, am zweiten Tage auf 1 500 000, dann auf 1 600 000. An dem in der Tabelle 29 verzeichneten Tage bekommt Patientin eine zweite Dosis, die ebenfalls so

gross war wie die erste, und am 13. Tage hat sie eine Blutkörperzahl von 2 270 000 und eine Sauerstoffcapacität von 8,4 Volumprocent. Uns ist natürlich nicht unbekannt, welche plötzliche Schwankungen Allgemeinzustand und Blutbild bei dieser Krankheit aufweisen können. Hier ist jedoch vor Allem zu betonen, dass ursprünglich fast gar keine „normalen“ Erythrocyten da waren und solche fast nur am 13. Tage existiren, und dass ferner mit der zweiten Injection eine merkliche Besserung prompt sich einstellt. Dieser Befund wurde von Bickel, Hirschfeld, Klemperer, Nagelschmidt, Noorden u. A. bestätigt. Auch der Bickel'sche Fall hatte auf Arseninjectionen nicht reagirt. In der Zeit der Behandlung konnte Patientin kaum gehen und hatte ausgebreitete Oedeme. Die Zahl der rothen Blutkörperchen war 960 000, 50 pCt. Hämoglobin, Zahl der weissen 3800. Dieser Patient bekam 50 000 Mache-Einheiten pro Tag und im Laufe von 5 Wochen trat eine erstaunenswerthe Besserung ein. Die Zahl der rothen Blutkörperchen stieg auf 4 610 000, die der weissen auf 8000, Hämoglobinwerth war 90 pCt.

Tabelle 29.

Fall I. Perniciöse Anämie.

D a t u m	Zahl der rothen Blut- körperchen	Sauerstoff- Capacität	Verabfolgte Activitäten in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
Am 10. 4. 1912 vor d. Inj.	340 000	3,4	—	Blutdruck 84—152.
„ 11. 4. 1912 „ „ „	340 000	3,4	20	Intravenös.
„ 12. 4. 1912	1 200 000	—	—	—
„ 13. 4. 1912	1 500 000	—	—	—
„ 14. 4. 1912	1 570 000	—	—	—
„ 15. 4. 1912	1 640 000	6,2	—	—
„ 16. 4. 1912	1 640 000	—	—	—
„ 19. 4. 1912	—	—	20	Intravenös.
„ 20. 4. 1912	2 120 000	8,4	—	—
„ 23. 4. 1912	2 188 000	—	—	—
„ 24. 4. 1912	2 270 000	8,6	—	—
„ 25. 4. 1912	2 256 000	—	—	—
„ 28. 4. 1912	2 440 000	9,2	—	—
„ 4. 5. 1912	2 430 000	9,6	20	Intravenös.
„ 6. 5. 1912	2 810 000	11,2	—	—
„ 10. 5. 1912	2 430 000	9,6	—	—
„ 13. 5. 1912	3 040 000	11,4	—	—
„ 17. 5. 1912	3 290 000	10,8	—	—
„ 23. 5. 1912	3 300 000	10,8	—	—
„ 25. 5. 1912	3 355 000	11,2	—	—
„ 30. 5. 1912	3 440 000	10,4	—	—
„ 13. 6. 1912	3 120 000	—	—	—
„ 17. 6. 1912	3 620 000	—	—	—
„ 20. 6. 1912	3 620 000	—	—	—
„ 27. 6. 1912	4 136 000	—	—	—
„ 6. 9. 1912	3 878 000	9,0	—	—
„ 13. 9. 1912	—	—	20	Trinkt.
„ 16. 9. 1912	2 500 000	—	20	„
„ 26. 9. 1912	2 575 000	—	10	„
„ 15. 10. 1912	1 500 000	—	—	Leukocyten: 4500.

Bei unserem Fall hielt die Besserung eine lange Zeit an. Wir sehen, dass ein Monat nach der Application die rothen Blutkörperchen bis auf

3 Millionen steigen und dementsprechend die O_2 -Capazität bis 11,4 Vol.-pCt. zunimmt. Zwei Monate nach der Injection war dieser Zustand ohne erneuerte Darreichung von Thorium constant geblieben und es erreicht die Besserung den Culminationspunkt am 27. nach etwa zweieinhalb Monaten mit einer Blutkörperchenzahl von 4136000.

Noch 5 Monate nach der Verabreichung der ersten Thorium-Injection hat die Patientin ca. 4000000 rothe Blutkörperchen mit 9 Vol.-pCt. Sauerstoffcapazität. Wir wollen dies letztere besonders betonen, weil wir daraus einen fast normalen Färbeindex berechnen können.

Von diesem Zeitpunkt an sinkt in den folgenden 6 Wochen trotz wiederholter Anwendung von kleinen Thoriumdosen rapid die Blutkörperzahl, um bis zum Tage dieser Publication zu dem Werth von 1100000 zu sinken. — Das Blutbild weist wieder zahlreiche Poikilocyten auf und auch klinisch sahen wir die Symptome der Anämie auftreten, insbesondere klagt die Patientin über zunehmende Athemnoth und Schwäche.

Konnten wir mit Recht die anfängliche Besserung als einen Triumph der Thoriumtherapie bezeichnen, so müssen wir das Recidiv als ein untrügliches Zeichen dafür ansehen, dass wir durch das Thorium nur symptomatisch die Verbesserung der Blutzusammensetzung hervorgerufen haben, den Kern der Krankheit haben wir durch das Thorium nicht vernichtet. Es hiesse das Kind mit dem Bade ausgiessen, wollten wir die therapeutische Bedeutung des Thorium X deshalb allzu gering einschätzen. Wenn wir auch kein Dauerresultat erzielen konnten, so ist doch die Besserung, wir könnten sagen die 5 Monate dauernde Gesundheit, die wir der Patientin durch das Thorium X verschafft haben, therapeutisch nicht zu unterschätzen. Wir halten es für unsere Pflicht, da die Empfehlung des Thorium X für Perniciosa von uns stammt und da wir über die längste Beobachtungsdauer der einzelnen Fälle verfügen, auch über das weitere Ergehen der Patienten zu berichten, und wir behalten uns vor, auch später über den Verlauf der Krankheit bei diesem Falle, den wir Gelegenheit haben, noch weiter zu beobachten, zu berichten.

Der Fall II von Perniciosa betraf eine 42jährige Wirthschafterin. Sie wurde am 15. 5. 1912 in die Klinik aufgenommen. Von Kinderkrankheiten hat sie Masern, Scharlach, Diphtherie überstanden. Patientin ist angeblich seit ihrer Kindheit immer bleichsüchtig gewesen und hat immer an Nasenbluten gelitten. Im Mai vorigen Jahres bemerkte Patientin eine allmählich zunehmende gelblich fahle Verfärbung des Gesichts und der übrigen Körperhaut. Seit dieser Zeit fühlt sich die Patientin sehr schwach, so dass sie ihre Stellung aufgeben müsste. Ferner traten Herzklopfen, Athemnoth und Appetitlosigkeit auf. Sie wurde wiederholt mit Eisen und Arsen behandelt, jedoch ohne Erfolg.

Aus dem Status praesens ist ausser der Blässe, Vergrösserung des Herzens, functionellen Herzgeräuschen und Anasarca mässigen Grades und einer Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend nichts weiter Wichtiges zu berichten. Der Blutbefund ist aus der umstehenden Tabelle 30 ersichtlich.

In diesem Falle konnten wir keine so rapide Besserung des Blutbildes wie im Falle I constatiren. Wir sehen in den ersten 14 Tagen eine stete Vermehrung der rothen Blutkörperchen und dann

Tabelle 30.
Fall II. Perniciöse Anämie.

Datum	Zahl der rothen Blut- körperchen	Sauerstoff- Capacität	Verabfolgte Activitäten in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
Am 14. 5. 1912	680 000	3,0	20	Intravenös.
" 15. 5. 1912	820 000	—	—	—
" 17. 5. 1912	1 120 000	3,8	—	—
" 18. 5. 1912	1 120 000	4,6	—	—
" 20. 5. 1912	1 040 000	4,6	—	—
" 23. 5. 1912	1 000 000	4,0	—	—
" 25. 5. 1912	1 200 000	4,6	—	—
" 28. 5. 1912	1 000 000	4,0	35	Intravenös.
" 29. 5. 1912	930 000	3,8	—	—
" 30. 5. 1912	920 000	3,8	—	—
" 1. 6. 1912	890 000	3,8	—	—
" 3. 6. 1912	1 120 000	4,0	—	—
" 5. 6. 1912	—	—	90	Intravenös.
" 10. 6. 1912	1 656 000	—	—	—
" 14. 6. 1912	2 404 000	—	—	—
" 15. 6. 1912	—	—	50	Intravenös.
" 17. 6. 1912	2 030 000	6,0	—	—
" 19. 6. 1912	2 252 000	—	—	—
" 22. 6. 1912	2 100 000	—	—	—
" 28. 6. 1912	2 840 000	—	—	Blasse Papille, Andeutung von Uthoff'schem Phänomen.
" 1. 7. 1912	2 048 000	—	125	Trinkt.
" 4. 7. 1912	2 041 000	—	—	—
" 5. 7. 1912	—	—	30	Intravenös.
" 6. 7. 1912	2 295 000	—	—	—
" 8. 7. 1912	2 045 000	—	—	—

eine Stagnation der Zahlen eintreten, indem die Zahl der rothen Blutkörperchen zwischen 900 000 und 1 100 000 herum schwankt. — Wir entschlossen uns deshalb zu einer neuen intravenösen Verabfolgung des Thorium X und wir sehen ganz prompt die Zahl binnen 4 Tagen um ca. 800 000 sich vermehren. — Sechs Wochen nach der ersten Thorium-Injection ist die höchste Zahl von 2 840 000 erreicht und auch das Blutbild weist weder kernhaltige noch in ihrer Form veränderte rothe Blutkörperchen auf. Trotz wiederholter Dosen ist der weitere Anstieg der Zahl der rothen Blutkörper ausgeblieben, und die Patientin verlässt nach zwei Monate langem Aufenthalt die Klinik. Ueber das weitere Schicksal der Kranken ist uns nichts bekannt geworden.

Wir führen in der Tabelle 31 aus unserem Beobachtungsmaterial noch zwei Fälle an, bei denen es sich um vielfach wiederholte Recidive gehandelt hat, und die in der Charité zum Exitus gekommen sind. — Die Thoriumtherapie war hier, wie aus der Tabelle 31 ersichtlich, von keinem rettenden, ja vielleicht nicht einmal von einem lebensverlängernden Einfluss. Wir legen dennoch ein besonderes Gewicht auf diese Beobachtungen, weil sie uns in ganz eminenter Weise dasselbe zeigen können, was wir in unseren Tier-Untersuchungen gefunden haben, dass nämlich das Thorium X einen Reiz auf die hämatopoetischen Organe auszuüben fähig ist. — Bei dem Fall III steigert sich die Blutkörperzahl

Tabelle 31.
Fall III und IV. Perniciöse Anämie.

Datum	Zahl der rothen Blut- körperchen	Sauerstoff- Capacität	Verabfolgte Aktivitäten in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.	
Fall III.	7. 6. 1912	1 200 000	4,8	70	Intravenös.
	9. 6. 1912	1 200 000	—	—	—
	11. 6. 1912	1 400 000	4,8	—	—
	12. 6. 1912	1 324 000	4,8	—	—
	13. 6. 1912	1 228 000	—	—	—
	14. 6. 1912	1 420 000	—	—	—
	15. 6. 1912	1 028 000	—	50	Intravenös, 3254 weisse Blutk.
	17. 6. 1912	1 664 000	6,4	20	Trinkt.
	19. 6. 1912	1 468 000	—	—	—
	20. 6. 1912	1 368 000	—	—	—
	21. 6. 1912	1 968 000	7,0	—	—
	25. 6. 1912	1 396 000	5,6	—	—
	27. 6. 1912	1 520 000	—	—	—
	29. 6. 1912	1 164 000	4,0	—	Stark abgeblasste Papille, Ut- hoff'sches Phänomen deutlich, keine Blutung.
Fall IV.	1. 7. 1912	1 066 000	4,8	—	—
	3. 7. 1912	1 295 000	—	—	—
	8. 7. 1912	980 000	—	—	—
	9. 7. 1912	700 000	—	—	—
	10. 7. 1912	880 000	—	—	—
	19. 6. 1912	900 000	3,0	50	Trinkt.
	22. 6. 1912	1 408 000	—	—	—
	25. 6. 1912	1 632 000	—	—	—
	27. 6. 1912	1 368 000	4,6	—	—
	29. 6. 1912	1 756 000	—	—	Blasse Papillen, deutliches Ut- hoff'sches Phänomen.
1. 7. 1912	924 000	3,6	—	—	

bis 1 968 000 und dies in directem Anschluss an eine Thorium X-Application. Im Falle IV sehen wir ebenfalls in den ersten 10 Tagen eine Steigerung von 900 000 auf 1 760 000 rothe Blutkörperchen. Das sind directe Wirkungen des Thorium X auf das Knochenmark und nicht etwa die bekannten Blutkrisen, weil das Herabsinken der rothen Blutkörperchenzahl auf das Minimum in einer sehr steilen Curve verläuft. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass es zu einer totalen functionellen Erschöpfung des Knochenmarkes gekommen ist, und dass wir das allerletzte Aufflammen einer total erschöpften Lebensfunction beobachteten.

c) Anaemia megalosplenica infantum.

Es handelte sich um ein 9jähriges Kind, welches am 7. 5. 1912 aufgenommen wurde. Im 3. Lebensjahr Masern, sonst stets gesund, keine hereditäre Belastung. Seit 3 Jahren ist sie immer blasser geworden und wurde sehr apathisch und schlafsüchtig. Würmer waren nicht gefunden worden. Hat oft an Diarrhoen gelitten. Oefter Arsenkuren ohne Erfolg.

Status praesens. Sehr blasses unterernährtes Kind, Herz und Lunge ohne Besonderheiten. Leber vergrößert, Milz reicht eine Hand breit

unter den Nabel. Der Blutbefund ist in der Tabelle 32 wiedergegeben, wie auch die Menge und Verabreichungsart des Thorium X.

Wir sehen, dass die Zahl der weissen Blutkörper auf die Hälfte gesunken ist und dass die Zahl der Erythrocyten von 2400000 auf in maximo 3700000 zugenommen hat, ohne dass parallel der Hämoglobinwerth auch gestiegen wäre. Klinisch war demgegenüber gar keine Besserung zu verzeichnen, die Milz wurde nicht kleiner, die Diarrhoen wurden nicht besser und das Allgemeinbefinden blieb unbeeinflusst.

Tabelle 32.

Datum	Erythrocyten	Leukoeyten	Hämoglobin in Procenten	Thorium X in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen
8. 5. 1912	2 100 000	16 000	30	—	—
11. 5.	2 400 000	14 000	—	—	—
14. 5.	—	4 600	—	20	Intravenös.
15. 5.	—	5 200	—	—	—
18. 5.	3 400 000	3 200	30	—	—
20. 5.	3 080 000	6 300	30	—	—
22. 5.	3 360 000	7 000	—	—	—
26. 5.	3 500 000	—	—	50	Intravenös.
29. 5.	3 720 000	6 800	—	—	—
30. 5.	3 120 000	7 600	30	—	—
3. 6.	3 400 000	—	—	—	—
7. 6.	3 120 000	7 800	—	200	Intravenös.
8. 6.	3 200 000	8 200	30	—	—
12. 6.	3 360 000	—	—	—	—
16. 6.	3 320 000	—	—	—	—
17. 6.	—	—	—	40	Trinkt.
18. 6.	—	—	—	40	Trinkt.
19. 6.	—	—	—	40	Trinkt.
25. 6.	3 400 000	7 500	30	—	—

d) Myeloische Leukämie.

Was die Wirkung des Thorium X auf die Leukämie anbelangt, so haben wir folgende Wirkungen zu verzeichnen:

Im Falle 1 (Tabelle 33) handelte es sich um einen Mann von 52 Jahren. Er giebt an, seit 6 Jahren Schwellung der Milz wahrgenommen zu haben, seit dieser Zeit fühlte er sich schwach und die Schwäche ist in der letzten Zeit soweit vorgeschritten, dass er arbeitsunfähig ist. Er wurde bereits in drei Perioden mit Röntgenstrahlen behandelt, sowohl wie eine Röntgentherapie war eine Arsen-Eisentherapie ohne Erfolg geblieben. Bei der Aufnahme war Patient sehr blass; der Bauch und die Milzgegend, wahrscheinlich infolge der vorangegangenen Röntgentherapie, stark pigmentirt, es fanden sich Oedeme, besonders an den unteren Extremitäten, das Herz war gross, besonders im rechten Abschnitt erweitert und an der Spitze blasendes systolisches Geräusch; die Milz ragte bis zur Symphyse nach rechts 3 Querfinger über den Nabel, die Leber war hart und handbreit unter dem Rippenbogen zu fühlen. Das Blutbild zeigte 174 020 weisse Blutkörperchen, wovon 37 pCt. Myeloeyten waren. Wir gaben dem Patienten nur einmal 3000 elektrostatische

Einheiten intravenös, worauf sich das Blutbild in der aus der Tabelle 33 ersichtlichen Weise, ohne die Thoriumapplication zu wiederholen, verändert hatte. In der Folgezeit traten sehr profuse, fast unstillbare Diarrhöen auf, die den Patienten sehr geschwächt haben. Auch der Appetit wurde schlecht und es trat eine allgemeine tiefbraune Pigmentirung der Haut auf.

Tabelle 33.
Leukämie (Fall 1).

Tage nach der Injection v. 3000 e.-s. E.	Weisse	Myelocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Erythroblasten
—	174 020	37	55	1390	693
1	154 000	30	5	2000	555
3	151 555	25,9	3	2444	677
4	142 000	24	4	2222	—
5	119 911	25,9	4,5	1777	222
6	117 812	25	4,2	1800	—
7	30 022	19,2	4,6	155	—
9	19 577	18,7	5,2	355	—
11	5 888	19,08	5,4	311	—
14	1 866	14,1	1	88	—
17	666	17,0	4,6	—	—
18	855	15	—	—	4
19	1 344	24	—	—	2
22	1 733	29	—	—	1
24	2 400	23	—	—	—
26	1 200	25	—	—	—
28	1 722	54	—	—	—

Fall II (Tab. 34). Herr M. D., 68jähriger Heizer, ist seit dem Jahre 1875 thätig. Als Kind stets gesund, 1883 Typhus, im Jahre 1910 wegen Milzschmerzen im Krankenhaus Westend mit Röntgenstrahlen und Spritzen behandelt. Patient klagt über Schwäche und Druckgefühl im linken Hypochondrium.

Status praesens: Patient ist blass, keine Drüsen. Herz etwas nach links verbreitert, an der Spitze systolisches Geräusch. Zahl der weissen Blutkörper 109 000 mit 30 pCt. Myelocyten, Hämoglobin 75 pCt. nach Sahli. Der Patient erhielt eine einzige Injection von 5000 elektrostatischen Einheiten, wonach ebenfalls ganz profuse Diarrhöen auftreten. Patient erholte sich aber rasch danach und die Appetitlosigkeit, die nach der Injection aufgetreten ist, verschwand, und gab einem grösseren Appetit Platz, als er jemals im Leben des Patienten vorgekommen war. Den Zahlensturz der weissen Blutkörper wie auch die Zusammensetzung des Blutbildes haben wir in der umstehenden Tabelle 34 zusammengefasst.

Konnten wir im ersten Falle keine vollkommen normale Zusammensetzung des Blutbildes erzielen, so ist bei diesem Patienten auffallend, dass das Blutbild bereits in der achten Woche nach der Thorium X-Injection seine normale Zusammensetzung wiedererlangt hat.

Vier Monate nach der Injection fängt die Zahl der weissen Blutkörperchen wieder an zu steigen, sie erreicht die Zahl von 13000 und es sind wieder im Blutbilde Myelocyten bis zu 12 pCt. vertreten. Durch

Tabelle 34.
Myeloische Leukämie. (Fall II.)

Datum	Weisse	Myelo- cyten pCt.	Mast- zellen pCt.	Lympho- cyten i. d. Kammer	Grosse mono- nucleäre	O ₂ - Capa- cität	Einverleibte Activität in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
29. 2. 1912	110 440	29,6	4,4	—	—	—	—	Ausgesprochenes typisches myeloleukämisches Blutbild m. zahlreichen neutrophilen, eosinophilen, basophilen Myelocyten.
29. 2. 1912	109 000	30,0	4	—	—	—	—	—
1. 3. 1912	109 000	30,2	3,7	4	—	—	5000	Intravenös.
1. 3. 1912	90 600	30	3	—	—	—	—	—
4 Stdn. n. d. Inj.								
2. 3. 1912	75 300	33	3,2	2	—	—	—	—
3. 3. 1912	51 600	21,6	10	—	—	—	—	—
4. 3. 1912	20 100	23,4	1	4	—	—	—	—
5. 3. 1912	16 022	13	—	—	—	—	—	—
6. 3. 1912	8 800	10	—	—	—	—	—	—
7. 3. 1912	7 700	11	—	—	—	—	—	—
8. 3. 1912	7 440	12	—	—	—	—	—	—
11. 3. 1912	3 644	10	—	—	—	—	—	—
12. 3. 1912	2 555	—	—	—	—	—	—	—
14. 3. 1912	2 155	13	2	—	—	—	—	Es besteht ein Zustand mässiger Leukocytose, wesentlich polynucleäre Leukocyten, an denen aber auch grosse Mononucleäre, ungekürzte Leukocyten beteiligt sind. Keine pathologische Zellformen.
23. 4. 1912	4 186	Keine	5	19	15	59	—	—
15. 5. 1912	4 320	"	2	20	—	63	—	Qualitativ das gleiche Bild wie am 23. 4., die relative Polynucleose ist stärker, kein leukämisches Bild.
17. 6. 1912	13 000	12	—	7	1	62	—	Beginnender leukämischer Aspect mit ausgesprochener Leukocytose, die pathologischen Formen treten auf: Myeloblasten und Leukoblasten 12 pCt., neutrophile Promyelocyten und Myelocyten 12 pCt., eosinophile Myelocyten 2 pCt., Mastmyelocyten u. Mastleukocyten 4 pCt.
18. 6. 1912	—	—	—	—	—	—	3000	Intravenös.
21. 6. 1912	11 200	Keine	—	—	—	—	—	Wieder mässiger Grad von relativer Polynucleose, kein leukämischer Zustand.
21. 9. 1912	30 000	—	—	—	—	—	—	Rothe: 3 348 000. Starke polynucleäre Leukocytose mit beginnendem leukämischem Recidiv.
23. 9. 1912	—	—	—	—	—	—	5000	Trinkt.

diese Recidive fühlten wir uns veranlasst, eine neuere Dosis von Thorium X dem Patienten zu verabfolgen, und wir sehen merkwürdiger Weise zwar nicht den erwarteten grossen Sturz der weissen Blutkörperzahl eintreten, aber die Myelocyten vollkommen aus dem Blutbilde verschwinden. Der Patient entzog sich fast drei Monate lang unserer Beobachtung, als wir ihn dann wieder sahen, war die Zahl der weissen Blutkörperchen wiederum gestiegen und Myelocyten waren wieder vorhanden. Die Milz ist noch nicht vergrössert und auch der Patient kann sich über seinen Zustand nicht beklagen, er rühmt sich eines guten

Appetits, wie er ihn in seiner gesunden Zeit nicht gehabt hat. Wir wollen auf dieses Symptom, auf die gesteigerte Nahrungsaufnahmefähigkeit besonders aufmerksam machen, es wurde dies fast von jedem Patienten Monate nach der Thoriumanwendung berichtet. Der Fall ist, wie aus dem Gesagten hervorgeht, sehr bemerkenswerth. Wir könnten dasselbe, was wir über die Perniciosa bezüglich des Recidivs gesagt haben, hier wiederholen. Auch hier müssen wir leider bekennen, dass das Thorium X nicht das erwünschte Heilmittel der Leukämie ist, es hilft nur symptomatisch, indem es die Zahl der Blutkörperchen heruntersdrückt, den Milztumor verkleinert und die durch den Milztumor bedingten, manchmal unerträglichen Leibschmerzen und Athembeschwerden beseitigt, vorübergehend die Besserung des allgemeinen Ernährungszustandes und das Zunehmen des subjectiven Kräftegefühls hervorruft. — Dauerresultate sind also auch mit dieser Therapie nicht zu erwarten, wir sind aber zu einer wichtigen Erkenntniss durch die Thorium X-Therapie gelangt und diese ist, dass die Vermehrung der weissen Blutkörperchen nur ein Symptom und nicht die leukämische Krankheit selbst ist. Nichtsdestoweniger ist die Thorium X-Therapie der Leukämie, wie wir heute mit Recht behaupten können, wohl die bequemste und wirksamste Behandlungsmethode, die die bisher üblichen medicamentösen (Arsen) und physikalischen (Roentgen) Mittel sowohl in Wirkung wie bezüglich der Bequemlichkeit der Application übertrifft. Mit keiner der bisher üblichen Methoden ist es möglich, die Zahl der weissen Blutkörper in einer Weise heruntersdrücken, wie wir dies mit Thorium X vermögen und es ist auch nicht gelungen, weder durch die medicamentöse noch durch die Roentgen-Therapie eine normale Zusammensetzung des Blutes zu erzielen. Die Gefahren der Roentgen-Therapie sind gewiss nicht kleiner wie die des Thoriums und die Dosirung ist auch nicht so bequem und so sicher wie bei der Thorium-Therapie. Es bleibt die Frage offen, ob es für den Kranken erwünscht ist, ob es von günstigem Einfluss für die Krankheit selbst ist, die Zahl der weissen Blutkörperchen auf das normale Maass heruntersdrücken; es kann diese Frage so lange nicht entschieden werden, bis wir mit dem Wesen der Leukämie nicht vertraut sind. Eines ist aber sicher, dass wir mit keinem Mittel so beliebig die Zahl der weissen Blutkörperchen vermindern können wie mit Thorium X.

Fall III. Herr P., Fabrikant aus Südafrika. Patient soll früher nie krank gewesen sein. Seit ungefähr $3\frac{1}{2}$ Jahren fühlt er, dass seine Milz allmählich grösser wird, er klagt über eine allgemeine Körperschwäche, über Athemnoth und Herzklopfen, über ein fast unerträgliches Druckgefühl im Bauch und Kreuzschmerzen. Wiederholte Behandlungen mit Arsen und Röntgenstrahlen waren nur vorübergehend von geringem Erfolg begleitet. Der blasse Patient zeigt eine starke Abmagerung, der Bauch ist stark vorgewölbt, Drüsen sind nicht zu tasten.

Das Zwerchfell steht hoch, der Herzschatten ist gross, an der Spitze systolisches Geräusch. Die Milz reicht bis zur Ileocoecalgegend hinüber und füllt den untersten Bauchraum aus. Die Leber ist auch stark ver-

grössert. Wir gaben diesem Patienten 5000 elektrostatische Einheiten. Bei diesem Kranken traten in den ersten Tagen starke Diarrhoen auf; sie dauerten aber nicht lange und der Patient konnte bereits am 8. Tage nach der Injection aufstehen.

Auch hier konnten wir, wie in der Tabelle 35 ersichtlich, einen Sturz der weissen Blutkörperchen durch das Thorium erzielen.

Tabelle 35.
Myeloische Leukämie (Fall III).

Nach Tagen	Weisse	Harnmenge	Harnsäure in Gramm	Purinbasen
—	200 800	—	—	—
2	164 000	1250	0,75	0,39
3	—	1360	1,11	0,43
4	—	1260	1,08	0,40
5	138 000	1400	1,11	0,40
6	—	1120	0,90	0,42
7	104 100	—	—	—
10	56 400	—	—	—
11	61 200	—	—	—
12	66 000	—	—	—

Wie wir bereits ad Tabelle 28 (S. 54) darauf hingewiesen haben, ist die erhöhte Harnsäureausscheidung bei Gicht nicht als unbedingtes Zeichen für die Ausschwemmung der im Körper abgelagerten Harnsäuredepots anzusehen. Wir haben diesen Fall, von der Ueberlegung ausgehend, dass es sich bei der Harnsäureausscheidung um die endogene Harnsäure handeln kann — wie sie durch den Zerfall der Zellen bei der Leukämie in ganz eminenter Weise erwartet werden kann — untersucht, und wir fanden in der That Zahlen, die diejenigen, die wir bei der Gicht gefunden hatten, sogar übertrafen. Bemerkenswerth ist, dass die Purinbasen bei der Gicht nicht parallel mit den Harnsäuremengen, hier aber in constanter Menge ausgeschieden wurden.

Fall IV. Herr H., 24 Jahre alt, Medicinalpraktikant. Patient hat seit seiner Kindheit viel an Erkältungskrankheiten gelitten. Er hat zweimal Lungenentzündung überstanden, bemerkte seit vier Jahren eine Schwellung der Milz, gleichzeitig trat subjectives Schwächegefühl auf, wurde sehr blass und hatte ständig an Bronchitiden zu leiden. — In der letzten Zeit konnte er wegen zunehmender Athemnoth, Herzklopfen und Schwächegefühl, grosser Schmerzen im Kreuz und im Leibe, keine körperliche Arbeit leisten. Aus dem Aufnahmebefund, 6. 9. 1912, wollen wir hervorheben: Der Mann ist sehr blass, stark abgemagert, über den Lungen bronchitische Geräusche, am Herzen systolisch-diastolisches Geräusch besonders an der Spitze, das Herz liegt quer und ist besonders im linken Abschnitt vergrössert. Die Milz füllt den grössten Theil des Bauches aus, und reicht nach unten bis zur Symphyse, hinüber bis zum rechten Hypochondrium; die Leber ist ebenfalls vergrössert und handtellerbreit unter dem Rippenbogen zu tasten.

10 Tage nach der Injection ist die Milz besonders im Tiefendurchmesser verkleinert, der Bauch ist nicht so stark hervorgewölbt, die Schmerzen haben nachgelassen, und der Appetit nahm in ungewohntem Maasse zu. Patient fühlte sich zu dieser Zeit wohl und war auch geringen Anstrengungen gewachsen. Der Leukocytensturz ist aus Tabelle 36 ersichtlich. — Am 3. 10. hat sich Patient wieder erkältet und bekam in Folge dessen eine rechtsseitige Pneumonie und verstarb am 16. 10.

Es sei hier im Anschluss an diesen Fall besonders betont, dass die Leukämischen im Allgemeinen zu Lungenentzündung neigen und die letzte Todesursache meistens die Pneumonie ist. Für das Auftreten der Pneumonie würden wir deshalb nicht das Thorium verantwortlich machen.

Tabelle 36.
Myeloische Leukämie (Fall IV).

Datum	Weisse Blutkörperchen	Myelocyten	Mastzellen	Lymphocyten in Proc.	Neutrophile Polynucleäre	Einverleibte Activität in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen
6. 9. 1912	340 000	34	—	34	32	875	Getrunken. Rothe Blutkörperchen 5 040 000.
7. 9.	272 000	—	—	—	—	—	—
11. 9.	101 200	—	—	—	—	—	—
17. 9.	24 320	36	—	39	28	—	—
21. 9.	95 000	—	—	—	—	—	—
23. 9.	106 250	—	—	—	—	250	Getrunken.
27. 9.	175 000	—	—	—	—	—	—
3. 10.	60 000	—	—	—	—	—	O ₂ -Capacität = 7,4 Vol.-Procent. Milz wieder stark vergrößert.

Fall V. Tabelle 37. — 3½-jähriger Junge. Seit dem Jahre 1910 zeigten sich bei dem Kinde Schwächezustände, es war blass und hatte stets mit Verdauungsstörungen zu kämpfen. Seit seinem 17. Monat bemerkte die Mutter ein allmähliches Anwachsen des Abdomens und eine starke Anschwellung der Milz. Die Leukämie wurde vor einem Jahre diagnosticirt. Das Kind ist matt, geht wenig und ist sehr überdrüssig.

Status praesens. Schwaches, sehr blasses Kind, in hohem Grade unterernährt, keine Drüenschwellung, Bauch stark hervorgewölbt; das Herz zeigt eine Vergrößerung mässigen Grades; die Milz stark vergrößert, reicht bis ins Becken herunter, überragt 5 cm den Nabel nach rechts und fühlt sich hart an. Die Leber ebenfalls vergrößert, ist zwei Querfinger unter dem Rippenbogen zu palpieren. Die Myeloleukämie der Kinder scheint nach diesem Fall sich anders, wie die myeloische Leukämie der Erwachsenen zu verhalten, denn wir konnten eigentlich weder im Blutbild noch klinisch eine Besserung verzeichnen. Auch die Milz wurde nicht verkleinert und der elende Zustand des Kindes besteht noch immer.

Tabelle 37.
Myeloische Leukämie (Fall V).

Datum	Zahl der weissen Blutkörperchen	O ₂ -Capazität	Verabfolgte Activität in elektrostatis- chen Einheiten	Rothe Blut- körperchen	Bemerkungen
7. 5. 1912	544 000	—	600	—	Intravenös. Myeloische Leukämie in typisch ausgebildetem Zustande.
9. 5.	593 000	—	—	—	—
13. 5.	400 000	—	—	—	—
15. 5.	328 000	—	—	—	—
17. 5.	328 000	—	—	—	Zahl der Zellen wesentlich abgenommen, die myeloleuk. Qualität dieselbe geblieben.
29. 5.	464 000	—	300	—	Intravenös. — Ausgesprochen myeloleukämischer Zustand.
4. 6.	336 800	—	—	—	Ausgesprochene Leukopenie; es finden sich indes hierbei noch pathol. myeloleukäm. Zellformen (Myelocyten, Mastzellen).
20. 6.	328 000	—	—	—	—
27. 6.	681 000	—	—	—	—
29. 6.	447 500	—	—	—	Intravenös. Myeloleukämischer Zustand ausgesprochen.
18. 9.	790 000	5,4	—	—	Typische Myeloleukämie.
1. 10.	800 000	5,0	50	1 500 000	Trinkt.
10. 10.	500 000	—	—	1 000 000	Colossale übermässige Vermehrung, anscheinend mehr als am 18. 9.

e) Lymphatische Leukämie.

Es ist seit den Untersuchungen Heineke's, Pusey's und Senn's u. a. m. bekannt, dass sich das myeloische Gewebe im Gegensatz zum lymphatischen Gewebe gegenüber den Röntgenstrahlen verschieden verhält. Bei lang andauernder Röntgenbestrahlung wird das Knochenmark, die Lymphdrüsen und Milz zellarm und es verschwinden aus dem Blutbilde zunächst die Lymphocyten. Die polynucleären Zellen zeigen eine Vermehrung. Dem gegenüber verschwinden bei der lymphatischen Leukämie die Lymphocyten niemals ganz aus dem Blute. — Dasselbe scheint auch bei der Thorium X-Therapie zu bestehen. Wir konnten eigentlich in keinem unserer Fälle von lymphatischer Leukämie ein normales Blutbild erzielen, ja wir fanden gegenüber der myeloischen Leukämie auch Fälle, die nur sehr wenig durch das Thorium X sich beeinflussen liessen. Wir lassen hier einige Krankengeschichten aus unserem umfangreichen Beobachtungsmaterial folgen. Die Tabelle 38 enthält den Blutbefund bei den verschiedenen Fällen während der Beobachtungszeit.

Fall I. Herr G., Lehrer, 38 Jahre alt. Aufnahme am 29. 4. Hat zwei gesunde Kinder, soll nie krank gewesen sein. Wegen Bronchialkatarrh war er während seiner Militärdienstzeit wiederholt in

Tabelle 38.
Lymphatische Leukämie (Fall 1).

Datum	Zahl der weissen Blutkörper- chen	Lymphocyten in Procenten	Rothe Blut- körperchen	O ₂ -Capazität	Verabfolgte Activität in elektrost. Einheiten	Bemerkungen
1912						
I. 3. 5.	944 000	99	2 400 000	8,4	—	1 pCt. neutrophile Leukocyten.
4. 5.	—	—	—	—	500	Intravenös.
6. 5.	688 000	—	2 200 000	—	500	"
7. 5.	—	—	—	—	—	—
8. 5.	—	—	—	—	800	Intravenös.
9. 5.	473 000	—	—	—	1800	"
14. 5.	376 000	—	—	—	—	—
20. 5.	382 000	—	—	—	—	—
II. 7. 6.	56 000	—	4 325 000	—	3000	Intravenös. Neutrophile 13 pCt, eosinophile 0,4 pCt., basophile Lymphocyten 76 pCt., Uebergangsformen 0,6 pCt.
10. 6.	70 000	—	—	—	—	—
12. 6.	42 400	—	—	—	—	—
14. 6.	11 200	—	—	—	—	—
28. 6.	14 600	—	—	—	—	Zahl der Zellen relativ spärlich, besteht aber aus normalen und pathologischen Lymphocyten in jeder Entwicklung.
1. 7.	14 560	—	—	—	—	—
7. 10.	11 250	—	6 800 000	—	—	Neutrophile 30 pCt., Lymphocyten 64 pCt., Eosinophile 1 pCt., Uebergangsformen 5 pCt.
III. 3. 5.	1 168 000	—	3 520 000	4,8	2470	Intravenös.
5. 5.	730 000	—	—	—	—	—
7. 5.	696 000	—	—	—	—	—
8. 5.	608 000	—	—	—	—	—
11. 5.	440 000	—	—	—	—	—
13. 5.	416 000	—	—	—	—	—
17. 5.	498 000	—	—	—	—	—
21. 5.	416 000	—	—	—	—	—
IV. 10. 9.	52 000	97	—	4,4	400	Intravenös. Leukocyten 3 pCt. Lymphatische Leukämie, daneben finden sich Myelocyten und Mastzellen.
14. 9.	36 500	88	2 410 000	4,0	—	Leukocyten 11 pCt. Zahl d. Zellen ist verringert. Qualität: deutlich lymphatisch - leukämisch, keine Myelocyten, keine Mastzellen.
16. 9.	32 800	—	2 725 000	5,0	—	—
21. 9.	6 875	—	1 725 000	5,0	20	Trinkt.
25. 9.	9 500	—	2 467 000	5,0	4 Tage tägl.	Leukocyten 12 pCt. Deutliche Lympholeukämie.
1. 10.	8 500	88	3 775 000	7,6	—	—
5. 10.	6 000	—	3 990 000	6,4	—	—
15. 10.	7 500	—	2 000 000	3,4	—	—
V. 2. 7.	188 875	95	—	—	500	Intravenös. Lympholeukämisches Blut.
27. 8.	167 200	—	—	—	—	Lympholeukämisches Blut.
26. 9.	100 000	—	—	10,0	30	Trinkt.

Behandlung. 1906 schwellen ihm die Drüsen am Halse, diese Schwellung ging zeitweise zurück und wurde wieder stärker. Im Jahre 1907 wurde auf Grund der Blutuntersuchung die Leukämie festgestellt. Im Jahre 1910 zog sich Patient eine starke Erkältung zu, seit dieser Zeit leidet er an Schlaflosigkeit, Stechen in der Brust, Durchfällen. Patient fühlte

sich dauernd matt, hatte ein Gefühl des Vollseins im Leib, nach verschiedenen Mitteln, besonders nach Röntgenbestrahlung wurde die Milz kleiner. Im Januar 1911 war die Zahl der Weissen 552000 und im Januar 1912 212000. — Im Januar 1912 zog sich Patient wieder eine starke Erkältung zu mit Husten, reichlichem Auswurf, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Im Februar bekam Patient eine Lungenentzündung, im Laufe dieser Erkrankung stellte sich Herzschwäche ein, wobei die Füße anschwellen.

Status praesens. Ueber den Spitzen leichte Dämpfung, auscultatorisch bronchitische Geräusche. Milz stark vergrößert, reicht handbreit über den Nabel herüber. Die Beeinflussung des Blutbildes sowie die Zeit und Dosis der Thorium X-Medication ist aus der Tabelle 38 ersichtlich. Am 12. 5. bekommt Patient eine Pneumonie und unter den Erscheinungen der zunehmenden Herzschwäche trat der Exitus letalis am 11. 6. ein.

Fall II. (Tabelle 38.) — Frau R. aus Russland, 36 Jahre alt, Zahnärztin. Bemerkte vor 4 Jahren eine Schwellung besonders der Drüsen in der linken Achselhöhle. In der Folge schwellen auch die Hals- und Leistenrdrüsen an, zeitweise nahm die Schwellung wieder ab. In der Zeit, wo die Drüsen grösser wurden, fühlte sich Patientin immer matt. Vor 1½ Jahren wurde auf Grund des Blutbefundes die Diagnose der lymphatischen Leukämie gestellt. Die Patientin vertrug die Thorium X-Injection ziemlich schlecht, sie bekam am 2. Tage nach der Injection Leibschmerzen, aber keine Diarrhoe. Sie wurde sehr matt und appetitlos. In dieser Zeit sind die Drüsenanschwellungen fast völlig verschwunden, im Laufe von 8 Tagen hat die Patientin an Kräften zugenommen und es waren keine Drüsen mehr zu tasten. Sie fuhr am 7. 6. nach ihrer Heimath zurück. — Der letzte in der Tabelle befindliche Befund ist auf Grund der Zählungen der Aerzte in ihrem Heimatsorte beschrieben. In ihrem letzten Berichte vom 7. 10. 1912 schreibt uns Patientin, dass sie sich nach ihrer Abreise von Berlin aufs Land begeben hat, wo sie sich gut erholt haben soll. Sie hat 4 Pfund im Gewicht zugenommen. Die Sonnenbäder sollen sie stark gebräunt haben, die Drüsen sind nicht gewachsen; sie soll sich momentan „wohl fühlen“. — Trotz dieses günstigen Berichts fanden wir in dem uns zugesandten Präparat das typische Bild einer bestehenden lymphatischen Leukämie.

Fall III. (Tabelle 38.) — 62 Jahre alt, Directrice. Aufgenommen am 3. 5. 1912. Patientin ist angeblich stets gesund gewesen. Ueber ihre jetzige Krankheit giebt Patientin an: im April 1911 bemerkte sie eine langsam beginnende gelbe Verfärbung der Haut, ferner eine stete Abnahme des Körpergewichts, auch fühlte sich Patientin seit dieser Zeit sehr schwach und matt. Gleichzeitig traten Schwellungen der Drüsen auf beiden Halsseiten und Achselhöhlen auf. Im Mai 1911 schwellen der Patientin die Füße. Sie wurde mit Arsen und mit Röntgenbestrahlung der Milz (26 Sitzungen) von 10—15 Min. Dauer behandelt. In Folge dieser Therapie sollen die Drüsen kleiner geworden sein und sich auch das Blutbild gebessert haben. — Im März und April dieses Jahres (1912) wurde sie wiederholt mit Arsen und Röntgen behandelt, ohne jedoch gebessert worden zu sein.

Status praesens. Wachsgelbe Hautfarbe, sehr blasse Schleimhäute, bis pflaumengrosse Drüsen am Halse und Achselhöhle, Vergrösserung des Herzens, systolische Geräusche, Milz reicht bis zum Nabel herunter und bis zur Mittellinie nach rechts. Patientin verträgt das Thorium verhältnissmässig gut, die Drüsenschwellungen sind wesentlich zurückgegangen, wenn auch nicht verschwunden, der Milztumor ist um vieles kleiner geworden. Patientin verlässt die Charité um in ein Sanatorium zu gehen. Nach dem letzten Bericht soll sich Patientin wieder kräftiger fühlen.

Fall IV. Herr I., 51jähriger Kaufmann, wurde am 9. 9. 1912 in die Charité aufgenommen. Mit 20 Jahren Ulcus am Penis. Die jetzige Krankheit begann ohne bekannte Ursache mit schlechtem fahlen Aussehen, Drüsenschwellungen über den Clavikeln, am Hals, in den Achselhöhlen und Milzschwellung. Die Milz wurde wiederholt mit Röntgenstrahlen behandelt, auch machte der Patient 3 Mal Arsenkuren durch. Nach dieser Behandlung verschlimmerte sich der Zustand, es trat Herzklopfen und Mattigkeit auf und er konnte seinem Beruf nicht mehr nachgehen. In der Folge traten kolikartige Schmerzanfälle in der Lebergegend periodisch auf. In Karlsbad hatte dann Patient Besserung gefunden.

Status praesens. Kräftig gebauter Mann. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blass. Herz gross; Töne rein. Ueber den Lungen sind bronchitische Geräusche zu hören. Die Milz ragt bis ins Becken herunter und handbreit nach rechts. In den Achselhöhlen, über beiden Clavikeln, am Hals weiche bis kindsfaustgrosse Drüsenpackete. Wassermannprobe negativ. Der Patient hat das Thorium X recht gut vertragen. Es bestand 2 Tage lang Diarrhoe, die dann von selbst zum Stillstand kam. Gleich nach der Injection wurden sowohl die Milz wie die Drüsen merklich kleiner und am 5. 10. ragte die Milz nur eine Hand breit über den linken Rippenbogen. Die Drüsen am Hals und in der Achselhöhle waren theilweise verschwunden. Der Leukanämie und der Herzschwäche zu Folge ist die Leistungsfähigkeit nicht besser geworden. Die Besserung des Blutbefundes sowohl bez. der Zahl der weissen und rothen, wie der Zusammensetzung ergibt sich aus der Tabelle.

Fall V. Herr Cl., Inspector, 48 Jahre. Seit 2 $\frac{1}{2}$ Jahren fühlt der Patient eine stete Wachsthumszunahme der Milz. Er wurde auch während dieser Zeit sehr mager; der Appetit, Schlaf wurde schlecht. Es bestand eine starke Mattigkeit, so dass er seinem Beruf nur schwer nachkommen konnte.

Status praesens: Kräftig gebauter abgemagerter Mann, sehr blass, Bauch aufgetrieben. Keine Drüsenschwellung. Lungen, Herz ohne Besonderheiten. Milz reicht handbreit unter den Nabel und überragt die Mittellinie. Der Pat. verträgt die Thorium X-Dosis sehr gut. Ausser einer 2 Tage langen Diarrhoe kann er über keine Belästigung klagen. Die Milz wurde in der Folge wesentlich kleiner und der Appetit ist besser denn je. Der Kräftezustand hat sich so weit gebessert, dass er ohne besondere Anstrengung seinem Beruf nachkommen kann.

f) Nicht leukämische Lymphdrüsengeschwülste.

Wir haben unser Augenmerk auf die Lymphdrüsentumoren von Anfang an gerichtet, weil durch die Erfahrungen von Kraus (1907) bereits festgelegt war, dass das lymphatische Gewebe sich gegen radioactive Substanzen als sehr empfindlich erwiesen hat.

Im Allgemeinen konnten wir bei den meisten Lymphdrüsengeschwülsten, ob diese tuberculöser oder anderer Natur waren, eine Verkleinerung erzielen. Unverkennbar sind die günstigen Erfolge bei dem malignen Lymphom. Einen derartigen Fall wollen wir ausführlich schildern:

B. V., 20jähriges Dienstmädchen, Aufnahme am 29. 3. 1912. Pat. ist angeblich nie krank gewesen. Anfang December 1911 schwellen Pat. die Halsdrüsen beiderseits an. Die Schwellung nahm in den nächsten Wochen sehr schnell zu. Ende December wurde Patientin im Potsdamer städtischen Krankenhause operiert und die Drüsen entfernt. Der uns gütigst von Herrn Dr. M. Schmid zur Verfügung gestellte mikroskopische Befund der Drüsen lautet: Es fand sich deutliche Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes mit Neigung zu indurativen Umwandlungen an mehreren Stellen. An der einen Seite des Präparates erschien die Drüsenkapsel zerstört. Im Bereich dieser Stelle fand sich eine auffallende Häufung von unregelmässigen Rundzellen, eingebettet in feines Faserwerk, welche den entschiedenen Verdacht auf sarkomatöse Entartung erweckte. Anfang Februar 1912 trat die Schwellung am Halse und in der Achselhöhle wieder auf. Mitte Februar traten ferner öfters Anfälle von Athemnoth auf und seit dieser Zeit ist die Patientin blau im Gesicht und leidet an Heiserkeit und hat Schmerzen in der Brust.

Status praesens: Mitteltgrosse, mittelmässig genährte Patientin, von rhachitischem Knochenbau. Sie sitzt im Bett und man kann die energische Thätigkeit der Hülfsmusculatur der Athmung beobachten. Es besteht ein typischer Stokes'scher Kragen: starke Cyanose des Gesichts, ausgebreitete Venen am Oberkörper, Cyanose der oberen Extremität, scharf abschneidendes Oedem des Oberkörpers. Sichtbare Schleimhäute cyanotisch. Am Halse beiderseits Operationsnarben. Unter den Narben viele bis birnengrosse Drüsen, desgleichen in der linken Achselhöhle. Beim Percutiren brettharte Resistenz über der ganzen linken Brusthälfte, nach rechts bis zur Mammillarlinie und rechts hinten unten. Ueber der rechten Spitze und links hinten unten Lungenschall. Ueber den Lungen im Bereiche des Lungenschalls verschärft vesiculäres Athmen. Herz ist nicht percutorisch zu umgrenzen, Töne rein. Abdominalorgane ohne Besonderheiten. Das laryngoskopische Bild zeigt ein Zurückbleiben der linken Stimmlippe bei der Phonation, die vordere Trachealwand ist vorgewölbt. Aus der rechten Thoraxhälfte konnten wir 900 ccm Flüssigkeit entnehmen. Die Flüssigkeit ist trübe milchig, mit einem grünlichen Stich, enthält keine Fetttröpfchen. Das mässig reichliche Sediment enthält fast ausschliesslich kleine Lymphocyten und vereinzelte Endothelien.

Wir gaben der Patientin am 9. 4. 1912 1000 elektrostatische Einheiten Thorium X intravenös und fast momentan nach der Injection ver-

spürte die Patientin eine wesentliche Erleichterung. Dies ist selbstverständlich nur mit der von uns bei Dyspnoen im Allgemeinen gemachten Erfahrung in Einklang zu bringen.

Am 10. und 11. 4. erhält Pat. wieder je 1000 elektrostatische Einheiten intravenös, wonach die Athmung noch besser wird.

Am 14. 4. ist die Cyanose fast völlig geschwunden, die Athmung ist nicht mehr dyspnoisch. Die Röntgenphotographien sind in der Fig. 13 wiedergegeben. Die Figur enthält 9 Bilder, die in ca. wöchentlichem Abstand aufgenommen wurden und wir können daran das Kleinerwerden des Tumors direct verfolgen. Der Tumor ist nicht ganz verschwunden und wir glauben auch nicht, dass wir den Fall ganz geheilt haben, doch ist es ohne Zweifel ein therapeutischer Erfolg, wenn wir die Patientin erstens von den quälenden Symptomen befreit haben, zweitens ihr doch

Fig. 13.

eine Gesundheit gegeben haben, mit welcher sie ohne Beschwerden ihrem Beruf nachkommen konnte. Wie lange dieser Erfolg anhalten wird, ist natürlich nicht vorauszusehen. Vor der Hand befindet sich die Patientin ca. 6 Monate wohl. Das Röntgenbild kann kein wahres Bild der Besserung geben, denn wir haben bei der Percussion den Eindruck gewonnen, dass die Geschwulst dünner geworden ist. Der Erguss in der rechten Thoraxhälfte hat sich auch nicht erneuert und die Drüsen am Halse und in der Achselhöhle sind auch nicht wiedergekommen. Die Patientin hat das Thorium ohne Beschwerden ertragen.

Wir haben eine sehr grosse Zahl von tuberculöser Lymphdrüsen-schwellung mit der intravenösen Injection von Thorium X behandelt und fast ausnahmslos die Rückentwicklung der Drüsenschwellung beobachten können. In einem Falle, wo seit Monaten Fieber vorhanden war, schwand n unmittelbarer Folge nach der Injection das Fieber und die den Röntgen-

strahlen und dem Arsen trotzenden Geschwülste am Halse verschwanden bis auf einen geringen Rest. Ist auch binnen 5 Monaten in diesem Falle kein Recidiv aufgetreten, so sahen wir bei einem Falle von einer Lymphogranulomatose am Halse und in den Achselhöhlen schon einige Wochen nach der anfänglichen Verkleinerung die Recidive eintreten und die Drüsen erlangten eine Grösse, wie sie sie nicht vor der Behandlung hatten, und wir hatten auch den Eindruck, dass das Wachsthum ein viel schnelleres war als vor der Behandlung. Eine wiederholte Thorium X-Behandlung hatte keinen Erfolg. Die Natur dieser Lymphdrüsengeschwulst war bisher nicht sicher zu diagnosticiren, doch scheint es sich klinisch um ein malignes Lymphom zu handeln.

Die pseudoleukämischen Drüsenschwellungen scheinen am empfindlichsten gegen das Thorium X zu sein. Schon nach wenigen Tagen haben wir bei einer Dosis von 1000 elektrostatischen Einheiten die Tumoren verschwinden sehen und auch die Zahl der weissen Blutkörperchen ist durch die einmalige Injection bis zu einer Leukopenie erheblichen Grades herabgesetzt worden, wie wir dies aus der Tabelle 39 entnehmen können.

Tabelle 39.
Pseudoleukämie.

	Zahl der weissen Blutkörperchen	Einverleibte Activität in elektrostatischen Einheiten	Bemerkung	O ₂ -Capacität
30. V. 1912	19 200	1000	Intravenös	10,8
14. VI.	6 000	—	—	—
24. VI.	1 700	—	—	13,6

Bemerkenswerth ist in diesem Falle, dass die Patientin sich bei der geringen Zahl der weissen Blutkörperchen sehr wohl gefühlt hat und auch ihr Hautausschlag (pseudoleukämisch?) sich gebessert hat.

Zum Schluss sei hier noch ein Fall von Rundzellensarkom kurz erwähnt.

Ein 17jähriges Mädchen litt seit einem Jahre an ischiadischen Schmerzen. Es wurde als die Ursache dieser Schmerzen ein Beckensarkom diagnosticirt. In der Folge traten Blasen- und Mastdarmlähmungen ein. Der Tumor wuchs aus der rechten Beckenhälfte heraus. Durch Probeexcision konnte ein Rundzellensarkom diagnosticirt werden. Als die Chirurgen bereits den Fall als inoperabel zurückgewiesen hatten, haben wir mit der Thorium X-Behandlung begonnen. Wir konnten fünf Monate lang nicht nur einen Stillstand im Wachsthum des Tumors beobachten, sondern auch ein Kleinerwerden, was sich ausser dem objectiven Befund auch in dem subjectiven Gefühl äusserte, indem die Schmerzen nachliessen und auch die Lähmungen nicht so vollkommen waren, wie vor der Behandlung. 9 Monate nach der ersten Thoriumspritze starb die Patientin, da in den letzten Wochen der Tumor rapid zu wachsen begann und das Thorium keine Wirkung entfalten konnte.