Aus dem Werner-Siemens-Institut für Röntgenforschung im städt. Krankenhaus Moabit, Berlin (Dir.: Dr. Frik) und dem Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie und Elektrochemie, Berlin-Dahlem.

Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik.

1. Mitteilung.

Von

Th. Blühbaum, K. Frik und H. Kalkbrenner.

(Mit 8 Abbildungen im Text.)

Seit den ersten schon im Jahre 1896 vorgenommenen Versuchen, den Verdauungskanal durch Kontrastmittel sichtbar zu machen, wurden fast alle Elemente mit höherem Atomgewicht und Verbindungen von solchen auf ihre Brauchbarkeit für die röntgenologische Darstellung von Hohlorganen geprüft. Nur wenige von ihnen haben in die Röntgendiagnostik Eingang gefunden, und auch von diesen hat sich nur ein Teil behaupten können. Die Rolle dieser Stoffe in der Diagnostik bestand darin, daß sie ein Lumen ausfüllten, den Ausguß einer Höhle bildeten und dadurch ein Urteil über Form, Lage und Größe des untersuchten Hohlorganes ermöglichten oder daß sie, wie in der funktionellen Magen- und Darmdiagnostik, als passive Körper Aufschluß über die auf sie einwirkenden Kräfte gaben. Zwischen der darzustellenden Körperhöhle

und dem Kontrastmittel besteht dabei eine gegenseitige Beeinflussung lediglich mechanischer und dynamischer Art, wobei die mannigfachen Eigenschaften der lebenden, atmenden und sezernierenden Wand nicht zur Geltung kommen. Es handelt sich hier aber vorwiegend um Schleimhäute und seröse Häute, die einem regen Stoffwechsel unterworfen und zur reichlichen Entfaltung chemischer, physikalischer und physikalisch-chemischer Kräfte besonders fähig sind. Die Ausnutzung der genannten Kräfte wurde bisher nur vereinzelt in Angriff genommen. Die direkte Beanspruchung der chemischen Valenzen durch Metallsalze mit stärkeren Affinitäten verbot sich von vornherein wegen der meist toxischen und ätzenden Wirkung durch Bildung von Metallalbuminaten, zumal hier mit relativ großen Mengen vorgegangen werden muß. Deshalb sind auch die als Kontrastmittel angewandten Salze mit Ausnahme des Jod- und Brom-Kaliums und -Natriums schwer lösliche Metallverbindungen, die keinerlei Affinität zum Eiweiß besitzen und den Körper unverändert verlassen. Im Gegensatz zur direkten chemischen Einwirkung der Kontrastmittel, die kaum Erfolg verspricht, hat sich für die Untersuchung des Lebergallengangsystems der indirekte Weg, die Bindung des kontrastgebenden Atoms an ein in den Stoffwechsel eingreifendes Molekül, in diesem Falle Phenolphthalein, gut bewährt.

Die physikalischen Eigenschaften der üblichen Kontrastmittel, ihre Viskosität und Adhärenz an der Darmwand wurden ausgenutzt, um das Relief der Schleimhaut des Verdauungskanals zu bekommen, über das das pralle Füllungsbild keine Auskunft gibt. Gewisse Modifikationen der Viskosität des Kontrastmittels — sei es in Gemeinschaft mit einem Bindemittel oder ohne ein solches — ermöglichen im Verein mit mechanischer Kompression die Darstellung der Schleimhautfalten, wie Forssell, Berg u. a. gezeigt haben. Die Ergebnisse der Reliefdarstellung sind jedoch nicht immer reproduzierbar, die Bilder mitunter nicht eindeutig auszuwerten. Das gleiche gilt für die von Fischer eingeführte kombinierte Füllung des Darmes mit Bariumsulfat und Luft. Daß diese Versuche nicht restlos befriedigend sind, liegt wohl zum größten Teil an dem physikalisch-chemischen Zustande des Kontrastmittels. Die Bildung des Wandbelages ist launenhaft und hängt wahrscheinlich vom Grade der Rauhigkeit der Oberfläche des darzustellenden Organes ab.

Theoretische Grundlagen.

Diese Frage der Reliefdarstellung glauben wir auf neuer Basis und mit neuen Mitteln der Lösung näher gebracht zu haben. Unsere theoretischen Erwägungen liefen darauf hinaus, die noch nicht ausgenutzten physikalisch-chemischen Kräfte der Schleimhaut und ihrer Sekrete auszunützen. Die Schleimhaut sowohl des Magendarmtraktus wie der Luftwege ist nie trocken, sie produziert immer ein Sekret, dessen Hauptbestandteil kolloidal gelöste organische Verbindungen bilden; daneben enthält es eine größere oder geringere Menge von Elektrolyten. Unabhängig von ihrer chemischen Zusammensetzung besitzen diese Produkte eine gemeinsame Eigenschaft, nämlich die elektrische Ladung ihrer kolloidal gelösten Teilchen. Es handelt sich zwar um lyophile Kolloide, bei denen die Elektrostabilität eine untergeordnete Rolle spielt, nichtsdestoweniger ist die, wenn auch geringe, elektrische Ladung ihrer Teilchen außerhalb des isoelektrischen Punktes immer vorhanden. Ihr Grad ist von der Lage des isoelektrischen Punktes und der Wasserstoffionenkonzentration des Mediums abhängig. Fast alle Biokolloide des Organismus haben den isoelektrischen Punkt auf der sauren Seite der p_H-Reihe, wodurch ihre Teilchen im neutralen und alkalischen Medium Träger negativer Ladungen werden. Eine normale Schleimhaut ist demnach mit einer kolloiden Schicht überzogen, deren Teilchen innerhalb funktionell gleichwertiger Abschnitte wegen derselben Basen- und Säurendissoziationskonstante des Ampholyten dieselbe Ladungsgröße besitzen. Ein entzündlicher Bezirk muß diese Homogenität stören. Ein Geschwür ist eine sezernierende Fläche; hier werden eiweißhaltige Plasmabestandteile ausgeschwitzt. Serumeiweiße haben einen anderen isoelektrischen Punkt als der Schleim, sie differieren in dieser Hinsicht auch untereinander stark.

So sind z. B. die Werte für Serumalbumin $p_H = 4{,}7$, Serumglobulin $p_H = 5{,}4$, Hämoglobin $p_H = 6{,}75$. Außerdem kommen hier auch Unterschiede in der Schichtdicke des in normalen und pathologischen Bezirken sezernierten Belages vor. Die örtlichen Schwankungen in der Konzentration der Wasserstoffionen und der Salzelektrolyte gestalten das physikalisch-chemische Bild der erkrankten Schleimhaut noch bunter.

Betrachtet man dieses bunte Bild unter dem Gesichtspunkt seiner Ausnutzbarkeit zu diagnostischen Zwecken, so liegt es nahe, solche Stoffe als Kontrastmittel zu verwenden, die neben der Fähigkeit, Röntgenstrahlen stark zu absorbieren, auch die Eigenschaft haben, auf die Ladungsmengen und Elektrolytgehaltdifferenzen anzusprechen. Es ergab sich von selbst, daß solche Stoffe nur unter den anorganischen hydrophoben Kolloiden zu suchen sind. Die wechselseitige Einwirkung der Kolloide geht in zwei Richtungen: 1. Gleichnamig geladene Kolloide schützen sich gegenseitig; 2. Kolloide mit entgegengesetzter Ladung flocken sich gegenseitig aus. Aus dieser einfachen Regel folgt, daß in erster Linie die positiv geladenen Kolloide angewandt werden mußten. Ein hydrophobes Sol ist gegen sämtliche Einflüsse elektrischer Natur äußerst empfindlich, und die prompte Ausflockung folgt quantitativen Gesetzen, m. a. W. die ausgeflockte Menge ist der Menge des entladenden Agens in einem gewissen Konzentrationsbereich proportional. Wenn man eine Eiweißlösung (negativ geladene Teilchen) mit Eisenhydroxydsol (positiv geladene Teilchen) zusammenbringt, so wird sowohl das Eiweiß wie das Eisenhydroxydsol ausgeflockt. Die totale Ausflockung der beiden Substanzen kommt aber erst bei einer bestimmten Konzentration beider Sole zustande. Ist die Konzentration des Eiweißsols kleiner, so reicht die Menge zur völligen Ausflockung des Eisens nicht aus und ein Teil davon bleibt in kolloider Lösung[1]); bei geringem Überschuß des Eiweißes flockt das ganze Eisenhydroxyd aus, die überstehende Flüssigkeit enthält aber noch Eiweißteilchen. Bei großen Konzentrationsdifferenzen kann eine Umladung stattfinden. Zwischen der Eiweißmizelle und dem Eisenhydroxyd kommt es zu einer eigenartigen Bindung, deren Wesen noch nicht restlos geklärt ist. Die Eisenhydroxydteilchen verhalten sich wegen der entgegengesetzten Ladungen dem Albumin gegenüber wie ein Adsorbens, sie nehmen die Mizellen der hydrophilen Sole auf. Die aufgenommene Menge wächst mit der Konzentration des Albumins nach der Adsorptionsisotherme (F r e u n d l i c h). Eine reine Adsorption ist es aber deshalb nicht, weil man das Albumin von Fe_2O_3 durch Auswaschen nicht trennen kann. Das Albumin wird wahrscheinlich an der Grenzfläche denaturiert und unlöslich gemacht.

Auf Grund dieser theoretischen Erwägungen erstrebten wir, auf der Schleimhaut einen Belag des kolloiden Kontrastmittels zu gewinnen, der gewissermaßen ein Bild der dort vorhandenen physikalisch-chemischen Struktur darstellen soll. Wir hofften so bei gesunder Schleimhaut ein Bild von deren normalem Relief, bei entzündlichen und geschwürigen Prozessen hiervon abweichende diagnostisch wertvolle Bilder zu erzielen.

Bildlich ausgedrückt sollte die Wand je nach den herrschenden Bedingungen mit dem Kontrastmittel verschieden angefärbt werden. Die theoretischen Grundlagen und die praktischen Ziele stellten an das neue Kontrastmittel von vornherein ziemlich genau zu definierende Anforderungen, denen Rechnung getragen werden mußte. Sie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Das Kontrastmittel muß eine positiv geladene kolloidale Lösung eines hochatomigen Elementes sein, nicht geschützt, aber dennoch auch in höheren Konzentrationen stabil und haltbar, gegen Wärmeeinfluß resistent und frei von jeder toxischen und ätzenden Wirkung. Auch die Herstellungskosten müssen in erschwinglichen Grenzen bleiben.

Der eine von uns (B l ü h b a u m) untersuchte daraufhin eine Reihe von Kolloiden und prüfte ihre diesbezüglichen Eigenschaften. Es sei hier vorweggenommen, daß es uns gelang, nach längerem ergebnislosem Suchen ein Sol zu finden, das die obigen Bedingungen restlos

[1]) Auf die bei sehr kleinen Eiweißmengen eintretende Sensibilisierung soll hier nicht eingegangen werden.

erfüllt und überdies noch Eigenschaften besitzt, die voraussichtlich erlauben werden, sein Anwendungsgebiet über die ursprünglich angelegten Grenzen auszudehnen. Es ist das Thoriumdioxydsol.

Chemische Untersuchungen.

Nur in groben Zügen soll hier der Lauf der chemischen Untersuchungen skizziert werden, die in der kolloidchemischen Abteilung (Prof. Freundlich) des Kaiser-Wilhelm-Institutes (Berlin-Dahlem) ausgeführt wurden. Bei den chemischen Untersuchungen haben uns die Herren Prof. H. Freundlich und Dr. H. Zocher in sehr dankenswerter Weise mit Rat unterstützt. Alle im nachstehenden erwähnten Sole wurden hergestellt und auf ihre Eiweißempfindlichkeit untersucht, denn wir fanden darüber keine Angaben in der Literatur. Weiterhin wurde die Elektrolytempfindlichkeit u. a. gegen Normosal, die Mischung der Salze des menschlichen Serums, Sinn und Größe der kataphoretischen Wanderung, Stabilität und Beeinflussung durch Wärme geprüft. Nebenher wurden Modellversuche an Därmen menschlicher Leichen und an lebenden Kaninchen gemacht, um einen Einblick in die Abhängigkeit des Kontrasteffektes von der Konzentration des Sols und seiner Applikationsweise zu gewinnen. Wir untersuchten nur Elemente mit hoher Atomzahl, weil in dem als starker Streustrahler wirkenden menschlichen Körper nur von solchen ein genügend kontrastreiches Schattenbild zu erwarten war.

Silberjodidsol. Dieses nach den Angaben von Lottermoser leicht herzustellende Kolloid erhält man durch Versetzen einer $^n/_{10}$ bis $^n/_{50}$ Silbernitratlösung mit Kaliumjodid gleicher Konzentration. Wenn man die Menge des zugesetzten Kaliumjodids unterhalb der zur vollständigen Ausflockung nötigen Konzentration hält, entsteht ein gelbliches, positiv geladenes Sol, dessen Teilchen diese Ladung den Silberionen verdanken. Die Stabilität betrug einige Tage bis einige Wochen. Die maximale Konzentration eines halbwegs stabilen Sols überstieg nicht 1% AgJ. Dementsprechend war auch die Schattendichte auf den Röntgenaufnahmen in Modellversuchen nur gering. Das Sol ließ sich mit kleinen Mengen Gelatine (0,02 pro Mille) erheblich gegen Eiweiß sensibilisieren, wurde jedoch wegen seiner geringen elektrischen Aufladung schon durch Spuren von Elektrolyten total ausgeflockt. Das Eisenhydroxydsol vermochte zwar seine Stabilität um vieles zu verlängern, aber die dazu nötigen Mengen setzten den an sich schon sehr schwachen Kontrastschatten noch mehr herab. Wegen dieser Mängel haben wir von weiteren Untersuchungen mit diesem Sol Abstand genommen.

Cerihydroxydsol wurde nach Biltz im Schnelldialysator durch zweitägige Dialyse einer 10proz. Ceriammonnitratlösung erhalten. Es ist eine klare, hellgelbe, äußerst elektrolytempfindliche Flüssigkeit, die sich weitgehend durch Eindampfen konzentrieren läßt. In einem nicht völlig sauberen und ausgedämpften Glas erstarrt sie zur Gallerte wegen der hier vorhandenen Elektrolytspuren. Das Sol läßt sich zwar durch ganz kleine Mengen verdünnter Salpetersäure wieder peptisieren, doch konnte von einer praktischen Anwendung dieses Mittels keine Rede sein, weil es in einem elektrolythaltigen Medium, wie dem Schleimhautrohr, einfach nicht weiter befördert werden könnte.

Wismut. Besonders verlockend war die Anwendung dieses Elementes wegen seiner Stellung im periodischen System. Die direkte Gewinnung des positiv geladenen kolloidalen Metalloxydes stieß auf technische Schwierigkeiten. 100 ccm einer 3proz. Lösung von saurem Wismutnitrat liefern nämlich nach dreitägiger Dialyse nur 21 mg Bi_2O_3. Das Sol kann zwar durch Eindampfen konzentriert werden, dadurch wird aber die verschwindend kleine Ausbeute wenig kompensiert. Die negativ geladenen Sole des metallischen Wismuts kann man mit der Reduktionsmethode von Vanino und Treuberg in entschieden größerer Konzentration gewinnen (bis 1% Bi). Wir nahmen die kompliziertere Herstellungsmethode in Kauf, um dann das Sol mit drei- und vierwertigen Kationen umzuladen. Die Umladungsversuche blieben erfolglos. Auch mit dem sonst nie versagenden Lanthan- und Thoriumnitrat, wahrscheinlich wegen des hohen Gehaltes an kolloider Zinnsäure (vom Zinnchlorür als Reduktionsmittel).

deren Beständigkeit und erheblich schützende Eigenschaft hier in Wirkung traten. So mußten wir auch auf das Wismut verzichten.

Eisen- und Aluminiumhydroxydsole erwähnen wir nur beiläufig, weil wir sie nur als Schutzkolloide für weniger stabile Sole benutzten.

Zirkoniumoxydsol. Eine gewisse Ähnlichkeit in den physikalisch-chemischen Eigenschaften mit dem ThO_2-Sol besitzt das ZrO_2-Sol, entsprechend der Zugehörigkeit zu derselben Gruppe im periodischen System. Man gewinnt es durch Dialyse des Zirkoniumoxydchlorids (Ruer), -azetats (Rosenhain und Hertzmann) oder -nitrats (Biltz). Alle Verunreinigungen stören den Gang der Hydrolyse, weshalb nur die reinsten Präparate zur Anwendung kommen können. Das Dialysierverfahren dauert 5—7 Tage. Das ZrO_2-Sol nach Rosenhain und Hertzmann koaguliert beim Erhitzen. Von der Anwendung dieses Mittels nahmen wir Abstand wegen der relativ tiefen Atomnummer (40) des Metalls und des damit verbundenen schwachen Kontrasteffektes. Die Erhöhung der Konzentration muß mit einer allzu starken Viskositätzunahme der Lösung erkauft werden, was die Handhabung des Mittels bedeutend erschwert bzw. unmöglich macht. Auch in den übrigen Eigenschaften steht es dem folgenden Kolloid nach.

Thoriumhydroxydhydrosol. Wie oben erwähnt, erfüllte dieses Kolloid alle Forderungen, die wir an das gesuchte neue Kontrastmittel gestellt haben, so weitgehend, daß wir keinen Anlaß hatten, die chemischen Untersuchungen noch auf andere Stoffe auszudehnen, zumal auch die Auswahl geeigneter Stoffe nicht mehr groß war. An Absorptionsfähigkeit für die Röntgenstrahlen steht das Thorium mit seiner hohen Atomzahl 90 allen anderen untersuchten Elementen voran. Wir räumen der Beschreibung dieses Sols vom physikalisch-chemischen Standpunkt mehr Platz ein, weil der Röntgenologe über alle seine Eigenschaften gut unterrichtet sein muß, wenn er es in der Diagnostik voll auswerten will.

Herstellung. Man kann auch dieses Sol mit der schon mehrmals zitierten Methode von Biltz gewinnen, nämlich durch eine hydrolytische Spaltung des Thoriumnitrats in der Dialysierhülse. Die optimale Konzentration gibt eine 14proz. Lösung des Salzes im Wasser, die Dauer der Dialyse beträgt 7 Tage. Zunächst wurde auch diese Methode versucht, aber die trotz mehrtägiger Dialyse erhaltene Flüssigkeit zeigte einen sehr schwachen Tyndall bei wenig veränderter Ausgangskonzentration des Thoriums als ThO_2 nach Eindampfen und Glühen. Auch durch Elektrolytzusatz konnte keine Koagulation erhalten werden. Beim Glühen des Trockenrückstandes entwickelten sich reichlich braune Dämpfe der Stickstoffoxyde.

Nachdem sich dies trotz aller Kautelen mehrmals wiederholt hatte, griffen wir zur anderen Methode, die, obwohl komplizierter, doch zur Zeit am besten und sichersten zur Gewinnung eines konzentrierten Sols führt. Schon Berlin (1852), Bahr (1864) und Cleve (1874) berichteten und beschrieben eingehend die interessante Erscheinung, daß nur das aus Thoriumoxalat durch vorsichtiges Glühen erhaltene Oxyd nach Anätzung mit Salzsäure kolloidale Lösung zu bilden vermag. Wahrscheinlich wird die Substanz durch das langsame Entweichen des CO_2 so fein pulverisiert, daß die Teilchen kolloidale Dimensionen annehmen. Der Salzsäure würde dann die Rolle des aufladenden Elektrolyten zukommen. Kohlschütter und Frey (2) arbeiteten die optimalen Herstellungsbedingungen heraus und beschrieben ausführlich die Eigenschaften des auf diesem Wege erhaltenen Sols.

1 Liter einer 5proz. wäßrigen Thoriumnitratlösung plus 100 ccm 2 n Salzsäure wird in der Wärme mit einer gesättigten Oxalsäurelösung gefällt und eine Stunde auf dem Wasserbad gehalten, nachher mehrmals dekantiert, filtriert und nochmals mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen. Nach sechsstündigem Trocknen im Trockenschrank bei 110 Grad wird das Thoriumoxalat geglüht. Die Temperatur des Glühens soll nicht 500 Grad überschreiten. Das geglühte Pulver wird bräunlich, dann dunkelbraun, um nach vollkommener Befreiung von CO_2 und reduziertem Kohlenstoff wieder schneeweiß zu werden. Mit $^n/_{10}$ Salzsäure zusammengebracht, bildet das ThO_2 vorerst eine milchige Aufschwemmung, die beim Stehen nach einigen

Stunden oder in der Wärme in ganz kurzer Zeit in ein klares, durchsichtiges Sol übergeht. Um der für den Organismus schädlichen Wirkung der Salzsäure vorzubeugen, wurde das Sol vor der Anwendung gegen destilliertes Wasser dialysiert bis zum Verschwinden der Chlorionen im Dialysat.

Eigenschaften des Sols.

Die konzentrierte kolloidale Lösung verhält sich optisch wie ein trübes Medium, im durchfallenden Lichte zeigt es eine rötliche Farbe, im auffallenden einen bläulichen Schimmer. Mit steigender Konzentration wird es immer mehr trübe. Ein geringerer Kohlegehalt gibt dem Sol häufig eine schwachgraue Färbung. Die Viskosität des Sols unterscheidet sich praktisch kaum von der des Wassers. Mit dem Ostwaldschen Viskosimeter gemessen beträgt sie bei 8proz. Gehalt an kolloidem ThO_2 1,06 auf Wasser bezogen. Im Gegensatz zu allen anderen nichtgeschützten Suspensionskolloiden ist das ThO_2-Sol sehr beständig und ändert nach Monaten nicht wesentlich seinen Dispersitätsgrad (die Menge der zur Fällung nötigen Elektrolyten blieb nach 9 Monaten fast dieselbe). Der sich mit der Zeit bildende geringe Bodensatz kann durch Umschütteln wieder in Lösung gebracht werden. Temperaturveränderungen beeinflussen es nicht, es kann beliebig oft erwärmt und aufgekocht werden, ohne davon Schaden zu tragen. Von Elektrolyten und negativ geladenen Kolloiden, wie Eiweiß, wird es prompt ausgeflockt, deshalb müssen die benutzten Gefäße (Spritzen, Trichter, Sonden) sauber sein und mit destilliertem Wasser ausgespült werden, ohne nachher getrocknet werden zu müssen. Das Sol kann mit jeder Menge destillierten Wassers verdünnt werden, es muß dabei geschüttelt oder noch besser erwärmt werden. Durch Eindampfen kann die Konzentration unbeschränkt erhöht werden. Also die einzige Maßregel bleibt das Schützen des Sols vor Verunreinigungen in der Form von Säuren, Basen, Salzen, eiweißhaltigen Stoffen u. a.

Pharmakologische Eigenschaften des ThO_2-Sols.

Nach der Lösung des chemischen Problems mußten die pharmakologischen Wirkungen des Mittels geprüft werden. Durch das Herstellungsverfahren, insbesondere durch Anwendung chemisch reinster Präparate, Fällung des Thoriums, mehrfaches Dekantieren, Glühen und Dialyse ist auch die Reinheit des ThO_2-Sols gewährleistet. Damit soll nicht gesagt sein, daß das Thorium in dieser Form nicht mit anderen seltenen Metallen wie Cerium, Lanthan usw. verunreinigt sei, ihre Menge ist aber so verschwindend klein, daß sie pharmakologisch vernachlässigt werden können. Das Hauptaugenmerk muß demnach auf das Thorium als Oxyd gelenkt werden und auf seine Anwendung im Solzustande mit positiv geladenen Teilchen. Von vornherein war die Toxizität des ThO_2 an sich nicht zu befürchten. Es handelt sich chemisch um ein durchaus indolentes Molekül, das weder von Säuren noch von Laugen in noch so starken Konzentrationen angegriffen wird, destoweniger eine Neigung zu Substitutionsreaktionen zeigt. Es muß sich dem Zellprotoplasma gegenüber als ein Fremdkörper verhalten. In dieser Hinsicht konnten wir uns auf die Untersuchungen von Kästle stützen, der die gebrannte Thorerde in Form einer Aufschwemmung als Ersatz für das Wismut empfahl. Sowohl die Tierversuche von Kästle als auch die fortgesetzte Anwendung des Kontrastmittels für den menschlichen Magendarmkanal lassen keine Zweifel zu, daß es sich um einen völlig harmlosen Stoff handelt, der, peroral verabreicht, den Darmtraktus „als reiner Ballast" quantitativ mit dem Kot verläßt (4). Dies haben auch unsere weiter unten genauer beschriebenen Versuche bestätigt. Größere Bedenken aber erweckte die unseres Wissens noch nie in der Medizin angewandte Applikationsweise des positiv geladenen Kolloids auf die Schleimhaut. Eine ätzende Wirkung war hier wegen der Affinität der Kolloidteilchen und der Denaturierung des Eiweißes beim Ausflocken nicht sicher auszuschließen. Bei mehrfach ausgeführten Sektionen an Kaninchen zeigte die Magendarmschleimhaut trotz unverhältnismäßig hoher Dosen des Kontrastmittels nicht die leiseste Andeutung einer derartigen Wirkung. Daß eine leichte adstringierende Wirkung des Sols dennoch besteht, kann man feststellen, wenn man es auf die Zunge bringt. Der

adstringierende Geschmack verschwindet gleich, es bleibt ein sandiges Knirschen zwischen den Zähnen und ein weißer Belag auf der Zunge und an den Stellen, die mit dem Mittel in Berührung kamen. Der Belag ist auf dem Fluoreszenzschirm deutlich sichtbar und kann nicht allzu leicht mechanisch entfernt werden.

Eine Eigenschaft des Thoriums, die verschieden in diesem Zusammenhang beurteilt werden kann, ist seine Radioaktivität. Die Halbwertzeit des Thoriums, das man aus dem Monazit, einer Mischung von Phosphaten verschiedener seltener Erden gewinnt, ist sehr groß. Sie beträgt 1,5 mal 10^{10} Jahre. Grunmach beobachtete mit seinem Kontrastpräparat Aktinophor (Cerdioxyd: Thordyoxyd = 3 : 1) therapeutische Erfolge bei chronischen Magenleiden und Darmaffektionen und schrieb diese heilende Wirkung der radioaktiven Thoriumkomponente zu. Ob das tatsächlich zutrifft, ist nicht entschieden. Die geringe Radioaktivität und die vorwiegende Alpha-Strahlung spricht sehr dagegen. Auf keinen Fall kann dem Thorium von dieser Seite eine schädigende Wirkung zugeschrieben werden, denn auch nach mehrmonatigem Verweilen an einer Stelle blieb das umgebende Gewebe unbeeinflußt. Demnach konnten wir unsere biologischen Versuche an Tieren auf die Beobachtung der örtlichen Schleimhautreaktion beschränken. Die Möglichkeit bestand, daß das Thoriumoxyd in kolloidaler Form die Schleimhaut angreift. Nebenbei wurde aber auch der Harn auf Thoriumgehalt untersucht, weil die Angaben von Kästle und Grunmach über die Unschädlichkeit des ThO_2 als Suspension sich auf eine intakte Magen- und Darmwand bezogen.

Nachweis des Thoriums (3). Der zu prüfende Harn wird mit Salzsäure stark sauer gemacht und mit einigen Tropfen einer konzentrierten Lösung des Natriumsubphosphats ($NaHPO_3 . 2\,H_2O$) versetzt. Beim Kochen scheidet sich bei Anwesenheit von Spuren von Thorium ein flockiger Niederschlag ab, der sich besonders in der Wärme leicht absetzt und gut filtrierbar ist. Von allen Methoden zum Nachweis des Thoriums ist diese die empfindlichste.

Die Untersuchungen wurden durchweg an Kaninchen ausgeführt, die sich während der ganzen Untersuchungszeit im Stoffwechselkäfig befanden. Auf diese Weise konnte der Harn leicht aufgefangen und der Einfluß unkontrollierbarer Faktoren vermieden werden. Wir berichten über die pharmakologischen Versuche teilweise an anderer Stelle, hier sollen nur drei Kaninchen aus unserem Protokoll entnommen werden.

29. 4. 1927. 2. Kaninchen. Gewicht 2490 g. 24 Stunden ohne Nahrung. Vermittels einer dünnen Sonde wurden 40 ccm ThO_2-Sol (8,2%) in den Magen eingeführt. Vorübergehende Anurie. Täglich untersuchter Harn zeigt keine pathologischen Bestandteile. Thorium nicht nachweisbar.

6. 5. 1927. Das Kaninchen wird durch Schlag in die Gegend des verlängerten Rückenmarks getötet. Die Sektion (Prof. Jaffé und Dr. Leeser) ergab keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Magendarmschleimhaut. Auch sonstige Organe makroskopisch und mikroskopisch o. B.

13. 5. 1927. 3. Kaninchen. Gewicht zirka 5 Pfund. 24 Stunden ohne Nahrung. Per Klysma 120 ccm 8,2proz. ThO_2-Sol.

17. 5. 1927. Sektion: Makroskopisch und mikroskopisch kein pathologischer Befund.

Schon nach diesen Befunden war eine Schädigung der Schleimhaut durch dieses Mittel und eine Resorption in die Blutbahn mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen. Gegen das letztere sprach auch das Ergebnis der subkutanen Injektion von 2 ccm ThO_2-Sol bei einem Kaninchen. Die Injektion blieb vollkommen reaktionslos, und das Kontrastmitteldepot konnte auf Röntgenaufnahmen durch Monate verfolgt werden. Eine besondere Reizung der Gewebe scheint demnach dem Mittel auch nicht anzuhaften. Diese Annahme wird auch durch die weiter unten beschriebenen Versuche an der Bronchialschleimhaut stichhaltiger bestätigt. Nach einer Versuchsreihe an Tieren wurden jegliche Bedenken hinsichtlich der Schädlichkeit des Mittels behoben und die Anwendung beim Menschen konnte in Angriff genommen werden. Das Mittel wurde von uns monatelang bei Patienten, gelegentlich auch Schwerkranken, mit peroraler, rektaler, intratrachealer und intravesikaler Einverleibung angewandt, ohne daß wir jemals unerwünschte Komplikationen zu verzeichnen hätten. Auch seitens der Klinik konnte nichts Beunruhigendes beobachtet werden.

Die ersten Versuche am Menschen hatten die Aufgabe, uns über die optimale Konzentration des Mittels zu informieren. Selbstredend variiert die ausreichende Konzentration je nach dem darzustellenden Organ. Der z. B. mit 10proz. Sol gefüllte Dickdarm hatte eine vollkommen ausreichende Schattendichte, die ungefähr der zum Kontrasteinlauf benutzten Bariumaufschwemmung entsprach.

Bronchoradiographie.

Um ein einheitliches Urteil über das Mittel zu gewinnen, müßte es an sämtlichen Körperhöhlen erprobt werden. Daß die nötigen Bedingungen zur Ausflockung des Sols im ganzen Organismus, vor allem an sämtlichen Schleimhäuten vorhanden sind, ist ohne weiteres klar. Daß sie nicht überall dieselben sind, war auch vorauszusehen. Vor allen Dingen ist der Grad der Ausflockung an der Schleimhaut, wie am Anfang erörtert wurde, von ihrer Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Das günstigste Medium ist das alkalische, was sich auch praktisch bestätigt hat. Auf allen Schleimhäuten bekamen wir einen Belag des Kontrastmittels; eine Ausnahme bildete der Magen, sowohl der salzsäurehaltige wie der achylische. Hier wurde das Mittel durch die Magensäuren geschützt, es sammelte sich am unteren Pol des Magens, ohne einen Wandbelag zu bilden. Wir berichten am Ende dieser Mitteilung über die noch nicht abgeschlossenen Versuche am Dickdarm und den Harnwegen und wenden uns der Bronchoradiographie zu, dem Kapitel, das wir als fast abgeschlossen ansehen dürfen. Es waren verschiedene Gründe, die uns dazu bewogen, eben dieses Gebiet der Röntgendiagnostik als erstes gründlich zu bearbeiten. Vorherrschend waren die Gründe technischer Art. Die anderen Anwendungsgebiete verlangten breit angelegte Versuche mit großen Mengen des Kontrastmittels, die nicht im Rahmen eines chemischen Laboratoriums hergestellt werden konnten. Auch fehlte uns zur Zeit das entsprechende klinische Material. Dann verlockte uns die Möglichkeit, ein Ersatzmittel für die gegenwärtig zur Bronchographie angewandten Präparate zu finden, denen allen die Nachteile der Jodkomponente anhaften. Die Meinungen der Autoren über die schädliche Wirkung der Jodölpräparate sind zwar geteilt, jedoch mahnt die von verschiedenen Seiten mitgeteilte bedenkliche Anzahl beobachteter Schäden zur vorsichtigen Einengung der Indikation. Sowohl im französischen Lipiodol wie im deutschen Jodipin wird die Noxe dem Jod zugeschrieben.

So berichtet Cottenot (5) über die öftere Exazerbation der Lungentuberkulose nach Lipiodolfüllung der Bronchien mit tödlichem Ausgange in zwei Fällen, was er nur auf die Jodwirkung zurückführt. Auch Aumont (7) sah nach diesem Mittel den Herd in der Lunge aufflackern und warnt vor der Anwendung des Lipiodols bei der Tuberkulose. Andere Autoren berichten über das Auftreten von Jodismus nach Jodipinanwendung, so Luger, Landau und Staehelin (6). Jodismus und Progredienz des tuberkulösen Prozesses beobachtet Grill (9). Es ist noch nicht entschieden, ob das Auftreten des Jodismus als Folge der Resorption des Jods in den Lungen oder der raschen Jodabspaltung beim Hineingelangen des Mittels in den Magen auftritt. An den im Literaturverzeichnis angegebenen Stellen findet man weitere Angaben von Klinikern und Röntgenologen, die über Jodölpräparate Erfahrungen sammelten. Um die Jodwirkung auszuschalten, benutzte Rad (8) das Bromipin, ein bei Zimmertemperatur starres Öl, das jedoch wegen der dazu notwendigen komplizierten Technik sich nach unserem Wissen in der Praxis nicht eingebürgert hat.

Nach alledem steht es fest, daß die obigen Präparate nicht als vollkommen harmlos und indifferent angesehen werden dürfen und die Einführung eines jodfreien Mittels für die Bronchoradiographie durchaus berechtigt ist.

Der Anwendung des ThO_2-Sols am Menschen gingen Tierversuche voran. Bei zwei gesunden Kaninchen wurde zu gleicher Zeit in Äthernarkose das Sol in die Bronchen gebracht, teilweise vermittels einer Sonde und teilweise durch Einspritzen in die Rachenhöhle bei herausgezogener Zunge, wodurch man die Tiere sich verschlucken ließ. Die daraufhin angefertigte Röntgenaufnahme unterrichtete uns über den Grad der Füllung und die Verteilung des Sols in der Lunge (Abb. 1). Anfangs täglich, dann in wöchentlichen Abständen wurden die Aufnahmen wiederholt. Wie die Abb. 2 zeigt, war noch nach Wochen ein großer Teil des einverleibten Sols in annähernd der gleichen Anordnung zu sehen und, was ausdrücklich betont

werden muß, das umgebende Lungengewebe lufthaltig, nicht infiltriert. Daß das Mittel in den Bronchien so lange zurückblieb, ist nicht verwunderlich, weil bekanntlich dem Kaninchen die Fähigkeit des Expektorierens von Fremdkörpern nicht zukommt. Ausschlaggebend war die Tatsache, daß die sonst so empfindlichen Tiere nach der Füllung der Bronchien nicht eingingen, daß das nichtsezierte Kaninchen bis jetzt, also nach Monaten, mit unbeeinflußtem Allgemeinzustand am Leben blieb und daß das Lungengewebe auf den Reiz nicht mit pneumonischen Infiltrationen ansprach, was röntgenologisch und autoptisch festgestellt wurde. Nach längerer Beobachtung der Tiere wurde die Bronchographie am Menschen vorgenommen. Angewandt wurde die transglottische Methode mit Kokain 10proz.-Adrenalin-Anästhesierung der

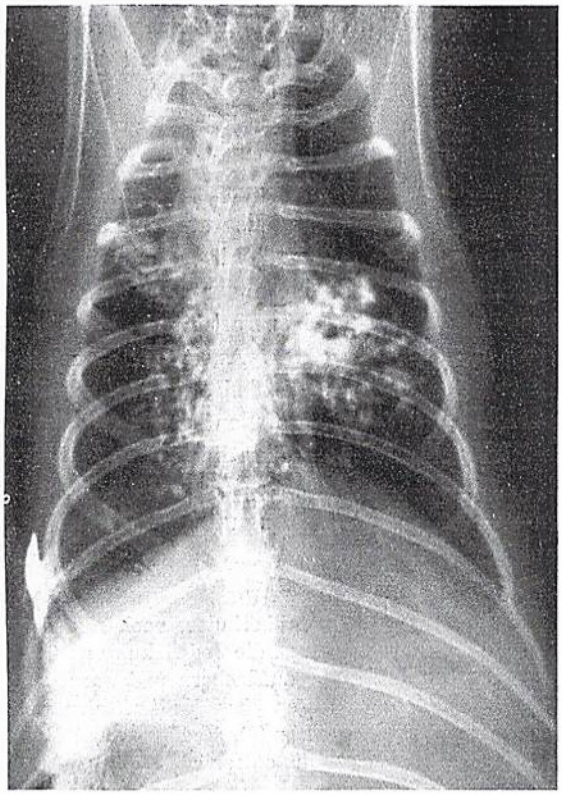

Abb. 1.

Abb. 2.

Rachenhöhle, des Kehlkopfes und der Trachea. Zur Bronchialfüllung wurden nur sehr geringe Mengen eines 15—20proz. ThO_2-Sols (2—3 ccm) gebraucht, um das Reliefbild nicht durch massiven Ausguß des Bronchiallumens zu verdecken. Auf der Abb. 3 ist der rechte untere Hauptbronchus mit seinen Verzweigungen mit 2 ccm 20proz. ThO_2-Sol dargestellt. Das Sol hat die ihm zugedachte Aufgabe erfüllt. Auf seinem Wege durch die Trachea, den Hauptbronchus bis zu den Verzweigungen der kleinen Bronchien hinterließ es auf der Wand einen feindifferenzierten Belag, wodurch der plastische Eindruck stark erhöht wird. Die Stereoskopie solcher Bilder würde den dreidimensionalen Eindruck noch erhöhen. Im Gegensatz zum obigen Verhalten zeigt das Jodöl bei nicht ausreichender Füllung die Neigung zur diskontinuierlichen Füllung des Bronchiallumens mit Absetzung größerer Tropfen. Auf der nach vier Tagen wiederholten Aufnahme war von dem Kontrastmittel nichts mehr zu sehen. Der Patient hatte nachher keine Beschwerden, die irgendwie mit der Bronchialfüllung zusammengebracht werden könnten. Die Vorteile dieses neuen Mittels für die Bronchoradiographie wollen wir dahin zusammenfassen:

Ausschaltung der Jodkomponente bei sonstiger pharmakologischer Harmlosigkeit, was die Erweiterung der Indikation auch auf Tuberkulose, Basedow u. a. gestattet; Herabsetzung der Menge des Kontrastmittels bis auf $^1/_{10}$ des üblich dosierten Quantums; außerordentlich plastische Bilder.

Andere Anwendungsgebiete.

Was die anderen Anwendungsgebiete anbetrifft, kamen wir bis jetzt noch nicht über orientierende Versuche hinaus, deshalb wollen wir die Ergebnisse nur kurz zusammenfassen. Unserer Ansicht nach besteht die Anwendungsmöglichkeit des ThO_2-Sols überall da, wo über-

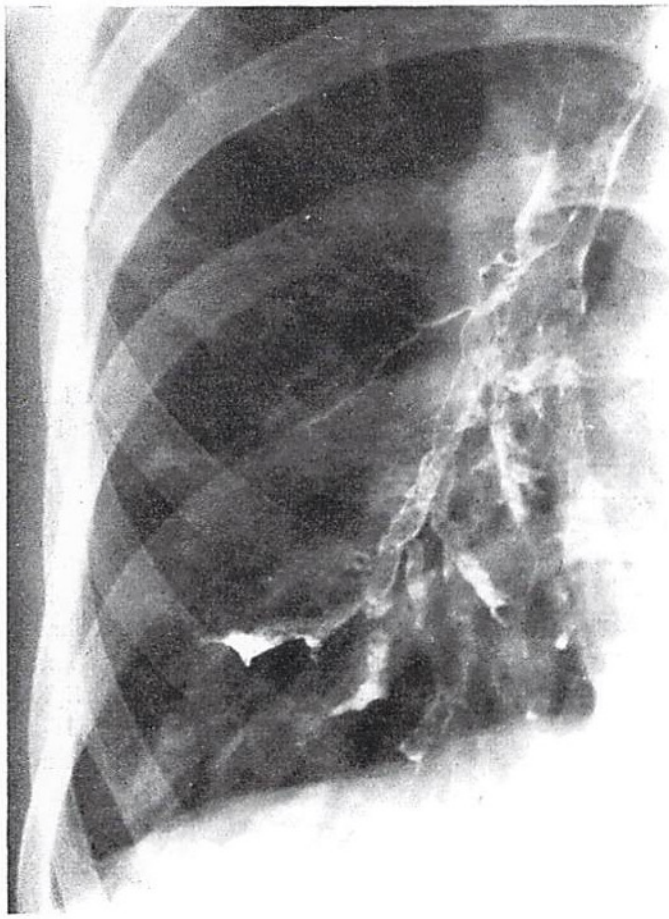

Abb. 3.

Abb. 4.

haupt Kontrastmittel angewandt werden können; die spezifischen Eigenschaften des kolloidalen Zustandes aber werden nur in einigen Gebieten der Röntgendiagnostik ausdrucksvoll zur Geltung kommen. Dabei ist eine besondere Technik erforderlich, als deren Leitregel hervorzuheben ist, daß das Sol im nativen, unveränderten Zustand den darzustellenden Ort erreichen muß. Wenn es schon auf dem Wege zu ihm entladen und ausgeflockt wird, kann nachher die Entfaltung seiner spezifischen Einwirkungsfähigkeit nicht mehr erwartet werden. Überdies kommt man wahrscheinlich um eine entsprechende Vorbereitung des in Frage stehenden Organes nicht herum. Diesbezügliche Untersuchungen sollen Gegenstand unserer nächsten Mitteilungen sein.

Das Nächstliegende war die Anpassung des Mittels für den Magendarmkanal. Daß die Erzielung eines Reliefbildes der Magenschleimhaut an den schützenden Magensäuren scheiterte.

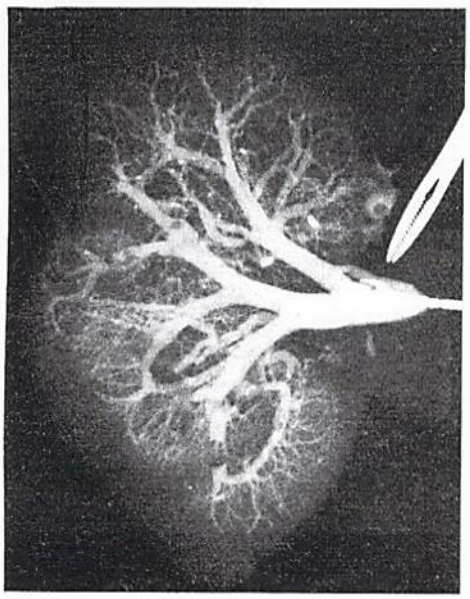

Abb. 5.

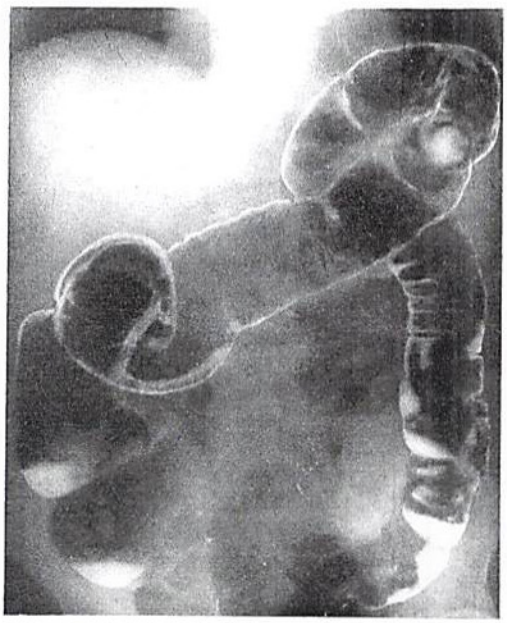

Abb. 6

wurde bereits erwähnt. Anders verhielt sich der Dickdarm. Einige Modellversuche an toten Dickdarmstücken, von denen wir einen in Abb. 4 wiedergeben, lassen den Schluß zu, daß dieses Gebiet aussichtsvoll bearbeitet werden kann. Das ThO_2-Sol in höherer Konzentration flockte an der Darmwand aus; die auf dem Bilde sichtbaren Falten und Fältchen und die zwischen ihnen liegenden Spalten sind keine Kunstprodukte, sondern, wie der Vergleich der Aufnahme mit dem Objekt bewies, durch den anatomischen Bau der Schleimhaut bedingt entstanden. Zur feinen Strukturzeichnung trug auch der Umstand bei, daß das vollkommen flüssige Sol in die feinsten Falten der Schleimhaut eindringen konnte. Diese sicher für viele Fälle vorteilhafte Eigenschaft des wäßrigflüssigen Kontrastmittels, in engste Spalträume eindringen zu können, kommt sehr schön zum Ausdruck an einem für anatomische Untersuchungszwecke angefertigten Injektionspräparat einer menschlichen Niere, in dem die feinsten Gefäßverzweigungen dargestellt sind (Abb. 5). Bei der Dickdarmuntersuchung in vivo erhielten wir die nachstehende

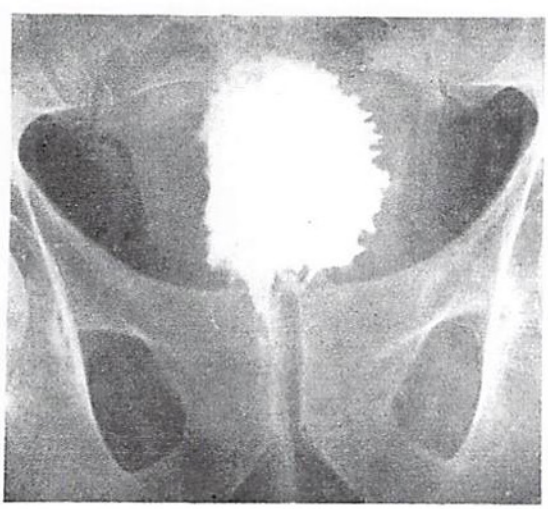

Abb. 7.

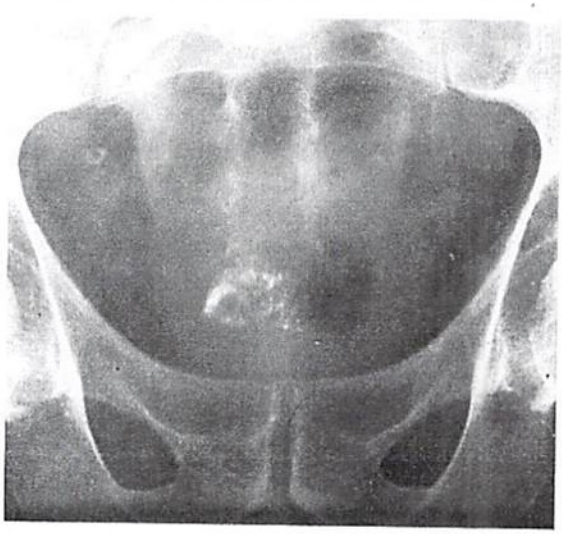

Abb. 8.

Abb. 6 mit folgender Technik: Der Dickdarm wurde durch Einlauf bis zur Flexura lienalis mit 300 ccm 12proz. Sols gefüllt. Die gleich hinterher eingeblasene Luft beförderte das Mittel über das Colon transversum bis zu den untersten Abschnitten des Coecum. Die Aufnahme wurde im Stehen gemacht. Es muß zugegeben werden, daß damit die Bilder nach der Fischerschen Methode vorderhand noch nicht übertroffen werden. Das Ausreichen einer so kleinen Menge des wäßrigen Kontrastmittels kann aber in gewissen Fällen schon einen nicht zu unterschätzenden Vorzug gegenüber der Bariumsulfataufschwemmung gewähren; im großen und ganzen befinden wir uns damit in den Anfängen der Leistungsfähigkeit des neuen Mittels, weshalb auch alle weiteren Erörterungen verfrüht wären.

Die mit 80 ccm einer 12proz. Lösung gefüllte karzinomatöse Harnblase entleerte den Inhalt in zwei Tagen bis auf ganz kleine Reste (Abb. 7 und 8).

Über das Ergebnis der weiteren Untersuchungen am Duodenum, Nierenbecken und Rückenmark werden wir in den nächsten Mitteilungen berichten.

Zusammenfassung.

Die diagnostische Ausbeute der Röntgenkontrastmittel wird erheblich größer, wenn an Stelle der prallen Füllung der Hohlorgane das Reliefbild ihrer Wände erstrebt wird. Zu diesem Zwecke werden die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Schleimhautgewebe ausgenutzt. Die Sekrete bestehen meistens aus negativ geladenen Teilchen, die ein positiv geladenes kolloides Kontrastmittel an der Wand zum Ausflocken bringen. Zur Anwendung kommt das Thoriumdioxydhydrosol, dessen Unschädlichkeit in Tierversuchen festgestellt wurde. In der Bronchoradiographie hat das Mittel gegenüber Jodipin und Lipiodol die Vorteile sehr plastischer Bilder, zu deren Gewinnung schon ein Bruchteil der sonst üblichen Kontrastmittelmengen ausreicht. Auch wegen der Ausscheidung der Jodkomponente ist in Anbetracht der verschiedentlich beobachteten und auf Jod zurückgeführten Schäden das ThO_2-Sol den obigen Mitteln überlegen. Weiterhin wird über die noch nicht abgeschlossenen Versuche auf anderen Gebieten der Röntgendiagnostik berichtet.

Die fabrikmäßige Herstellung des ThO_2-Sols haben wir vorläufig noch zurückgestellt, bis unsere Versuche über die verschiedenen Anwendungsgebiete abgeschlossen sind. Die Herstellung besorgte der eine von uns (Blühbaum) selbst zuerst im Kaiser-Wilhelm-Institut, BerlinDahlem, dann im chemischen Laboratorium des Städtischen Krankenhauses Moabit, wobei uns Herr Professor Jacoby in sehr dankenswerter Weise entgegengekommen ist.

Die Durchführung der Arbeit ermöglichte uns der Magistrat der Stadt Berlin durch Zuwendung von Geldmitteln, wofür wir hier unseren besonderen Dank zum Ausdruck bringen.

Literatur.

1. Freundlich: Kapillarchemie 1927. — 2. Kohlschütter und Frey: Zschr. f. Elektrochemie 1916/22. — 3. Meyer und Hauser: Die Analyse, S. 172. — 4. Krause und Schilling: Die röntgenologischen Untersuchungsmethoden zur Darstellung des Magendarmkanals. — 5. Bull. et mém. de la Soc. de radiol. méd. de France 1926/125, Jg. 14. — 6. Staehelin: Schweiz.m.W. 1926/17, Jg. 56. — 7. Aumont: Bull. et mém. de la Soc. de radiol. méd. de France 1926/126, Jg. 14. — 8. Rad: W.kl.W. 1926/36, Jg. 39. — 9. Grill: Acta med. scandinav. 1927/65/3—4.