

(Aus der Neurochemischen Abteilung und der Abteilung für Pathologie des Nervensystems des Staatlichen Instituts für neuropsychiatrische Prophylaxe, Moskau [Direktor: Prof. Dr. L. M. Rosenstein].)

Experimentelle Vergiftung von Kaninchen mit Quecksilberdämpfen.

(Eine experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchung.)

Von

Priv.-Doz. Dr. A. E. Kulkow, Dr. D. S. Futer und M. E. Tarnopolskaja.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Januar 1932.)

I.

Das Studium der Klinik der Quecksilbervergiftung rollte vor uns eine Reihe von Problemen sowohl auf dem Gebiete der Pathogenese der im Zentralnervensystem sich abspielenden Veränderungen, als auch auf dem der Lokalisation der einzelnen klinischen Symptome auf. In unseren Arbeiten¹ berührten wir im Zusammenhang mit den Fragen der Pathogenese der Quecksilbervergiftung sowohl einige biochemische Besonderheiten der Cerebrospinalflüssigkeit als auch das Problem der Blut-Gehirnschranke. Wir hatten zwar keine Gelegenheit Obduktionen vorzunehmen, nichtsdestoweniger wurde auf Grund des klinischen Bildes die Frage nach der wahrscheinlichen Lokalisation der nervösen Erscheinungen, sowie nach ihrem pathologisch-anatomischen Substrat gestellt.

Anläßlich des von uns beobachteten klinischen Materials interessierte uns die Frage der Einwirkung von Dämpfen metallischen Quecksilbers auf das Zentralnervensystem. Deshalb nahmen wir Experimente vor, vom Wunsch geleitet, den Einfluß von Quecksilberdämpfen sowohl auf das klinische Bild bei Kaninchen zu verfolgen, als auch ganz besonders um die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Zentralnervensystem klarzulegen.

Von vornherein sei betont, daß wir unsere Beobachtungen bei den Experimenten an Kaninchen keineswegs ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen wollen. Wir beschränken uns auf die experimentelle Seite der Frage und machen nur bisweilen Exkursionen in das

¹ Kulkow, A. E.: Das neurologische Bild der Quecksilbervergiftung. Z. Neur. 111 (1927). — Eigenartige symptomatische Besonderheiten der Quecksilberencephalopathie. Z. Neur. 116 (1928). — Über Quecksilberencephalopathie. Z. Neur. 125 (1930).

Gebiet der menschlichen Pathologie. Neben den obenbezeichneten Fragen wollen wir noch einige biochemische berühren, soweit uns dies das vorliegende Material erlaubt.

Zunächst ist auf das hinzuweisen, was in der Literatur über die experimentelle Erforschung der Quecksilbervergiftung und speziell des pathologisch-anatomischen Bildes vorliegt. Dies ist um so wichtiger, als die einschlägigen Arbeiten nur sehr gering an Zahl und wenig zugänglich sind; außerdem wird in fast keiner einzigen von ihnen die Frage nach der Einwirkung von Dämpfen metallischen Quecksilbers auf das Zentralnervensystem irgendwie berührt.

Überblickt man die vorhandenen experimentellen Arbeiten über die Quecksilbervergiftung, so fällt auf, daß in denselben die Veränderungen im Nervensystem keineswegs im Vordergrund stehen; bisweilen werden sie sogar fast überhaupt nicht berücksichtigt. Dies bezieht sich ganz besonders auf die Untersuchungen pathologisch-anatomischer Natur, die sich gewöhnlich ganz auf eine Beschreibung der inneren Organe zu beschränken pflegen. Die pathologische Anatomie des Nervensystems ist bei der chronischen Quecksilberintoxikation fast noch gar nicht erforscht. In diesem Sinne äußert sich *F. Panse* in einer vor kurzem (1931) erschienenen Übersicht, indem er sagt: „Pathologisch-anatomische Untersuchungen des Zentralnervensystems bei chronischen Quecksilbervergiftungen liegen so gut wie gar nicht vor.“ Näher gehen wir darauf weiter unten ein, zuerst wollen wir jedoch die experimentell-physiologische Seite der Frage betrachten.

In dieser Beziehung verdient besondere Beachtung die Arbeit von *H. Hoff* (1926), die vom Eindringen des Quecksilbers in das Zentralnervensystem handelt. Allerdings hatte er es bei seinen Experimenten nicht mit Quecksilbermetalldämpfen zu tun, nichtsdestoweniger sind seine Ergebnisse von wesentlichem Interesse. Zu den Experimenten dienten ihm Hunde, denen das Quecksilber: 1. durch Friktion, 2. intramuskulär, 3. intravenös und endolumbal eingeführt wurde. Die Tiere wurden durch Entbluten getötet, und sodann wurde der Quecksilbergehalt des Zentralnervensystems bestimmt.

Nach dem Autor führt der Weg des Eindringens des Quecksilbers in das Zentralnervensystem über die Cerebrospinalflüssigkeit, und zwar nicht nur über den Plexus chorioideus, sondern auch über die Gefäße der Hirnhäute, wobei das Quecksilber in das Zentralnervensystem verhältnismäßig spät eindringt. Offenbar genügt dazu, daß dasselbe sich in zureichender Menge im Blut anhäuft. Da die Unversehrtheit der Blut-Gehirnschranke (*Pia mater* und *Glia*) alteriert wird, so erfolgt die Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Organismus außerordentlich langsam, was eine Kumulation desselben im Zentralnervensystem nach sich zieht. *Hoff* ist es nicht gelungen, in der Cerebrospinalflüssigkeit der Tiere Quecksilber nachzuweisen, und er glaubt, daß es sich dort

entweder nur im Verlauf einer sehr kurzen Zeit befindet, oder aber in einer sehr geringen Konzentration. Was den Zeitpunkt des Eindringens des Quecksilbers in das Zentralnervensystem anbetrifft, so waren erst nach 8 Stunden Spuren desselben festzustellen, und nach 24 Stunden war der Quecksilbergehalt am größten.

Von Interesse ist der Hinweis von *Hoff*, daß eine Alteration der Funktion der Leber und des Darms unter der Einwirkung von Alkohol die Veränderungen seitens des Nervensystems steigert. Dieser Umstand konnte auch von uns bei unseren vorausgehenden Untersuchungen festgestellt werden (*A. E. Kulkow*).

Von den experimentellen Arbeiten, die sich mit der pathologisch-anatomischen Seite der Frage beschäftigen, ist die von *Brauer* (1898) zu erwähnen, die für uns deshalb von besonderem Interesse ist, weil sie an Kaninchen ausgeführt wurde (intramuskuläre und intravenöse Einführung von Quecksilberpräparaten, darunter auch von Sublimat). *Brauer* interessierte sich hauptsächlich für die Veränderungen im peripheren Nervensystem, und deshalb wurde das Zentralnervensystem nur zum Teil (Rückenmark) erforscht. Vor allem wirft *Brauer* die Frage auf, ob die bei der Quecksilbervergiftung zur Beobachtung kommenden Veränderungen, darunter auch das Nervensystems, eine Folge der unmittelbaren Einwirkung des Quecksilbers auf den Organismus sind oder aber das Ergebnis eines konsekutiven krankhaften Zustandes desselben. Diese Fragestellung enthält bereits den Keim des Problems der elektiven Wirkung von Giften auf das Nervensystem, das in der Folge von *C. und O. Vogt* formuliert wurde. Bei den Experimenten von *Brauer* sind einige Besonderheiten des klinischen Bildes der Sublimatvergiftung bei Kaninchen hervorzuheben, nämlich die Apathie, Schläffheit, das Zittern, die deutliche Steigerung der Reflexe (des Periostreflexes bis zum Klonus), die Entwicklung von Paresen und von Ataxie; in der Folge stellt sich das Bild einer vollständigen schlaffen Lähmung und der Tod ohne Konvulsionserscheinungen ein. Bereits nach der Verabreichung geringer Mengen von salicylsaurem Quecksilber traten heftigste Erscheinungen seitens der Nieren und des Darmes ein.

Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen anbetrifft, so gelang es dem Autor nicht, in den peripheren Nerven irgend etwas Pathologisches zu finden, ebensowenig auch in den Spinalganglien und in den Wurzeln. Recht wesentliche Veränderungen ließen sich dagegen in den Vorderhörnern des Rückenmarks nachweisen: ein Zerfall der Nisslschen Körperchen an der Peripherie der Ganglienzellen, um den Kern oder in der gesamten Zelle, sowie eine Abnahme der Größe der Zellen. Die Intensität all dieser Veränderungen steht nach *Brauer* in engem Zusammenhang mit der Schwere des klinischen Bildes. Der Autor hält es für sehr wahrscheinlich, daß sowohl das klinische Bild als auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen (in den Zellen

des Rückenmarks) das Ergebnis der unmittelbaren Einwirkung des Quecksilbers auf die entsprechenden Abschnitte des Nervensystems sind und nicht den Ausdruck einer urämischen Intoxikation oder einer begleitenden Kachexie darstellen. Eine Analogie zwischen dem klinischen Bilde der Vergiftung mit den schweren Veränderungen der Nervenzellen und der menschlichen Pathologie vorzunehmen, hält der Autor nicht für möglich.

Von gewissem Interesse sind die Versuche von *Letulle* (1887), da er ebenfalls Kaninchen Dämpfe metallischen Quecksilbers zuführte. Seine Untersuchungen beschränkte er jedoch einzig und allein auf das periphere Nervensystem, wo er einen Zerfall des Myelins und eine segmentäre Atrophie beobachtete, während die Achsenzylinder unberührt blieben. *Letulle* nimmt an, daß das Quecksilber in ganz spezifischer Weise auf das Myelin der peripheren Nerven einwirkt, wobei sich nicht Erscheinungen der Degeneration, sondern solche der „Atrophie“ einstellen.

Von den älteren Arbeiten ist wohl die einzige, in der das Bild der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Zentralnervensystem ausführlicher beschrieben wird, die von *Popow* (1883).

Popow führte Hunden per os mehrere Tage lang größere und kleinere Dosen von Sublimat zu. Bei sämtlichen Hunden, denen größere Quecksilberdosen appliziert wurden, beobachtete man kurz vor dem Tode ständigen Tremor, der einen Intentionscharakter trug. Das von *Popow* verzeichnete pathologisch-anatomische Bild lief auf folgendes hinaus: die Hirnhäute und die Gehirnsubstanz sind hyperämisch und ödematös, an der weichen Hirnhaut sind im Frontalteil Extravasate zu sehen. Die graue Substanz des Rückenmarks ist hyperämisch und erweicht. Die Leber ist vergrößert, mit Blut erfüllt, ebenso die Milz. Die Rindensubstanz der Nieren ist hyperämisch und hebt sich scharf von der Markschiebt ab. Die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes zeigte folgendes: die Gefäße sind erweitert und mit Blut überfüllt, neben den Gefäßen sieht man Extravasate und Häufchen schwarzen Pigmentes. Letzteres ist überall zwischen den Elementen der weißen und der grauen Substanz nachzuweisen. Ein Teil der Nervenzellen befindet sich im Zustand der trüben Schwellung und enthält Vakuolen von beträchtlicher Größe. Andere Zellen sind ohne Ausläufer mit einem gut erhaltenen Kern. Außerdem kommen Zellen mit einem Protoplasma vor, das in kleine schwarze Häufchen zerfallen um den unveränderten Kern herumliegt. Beim Hunde, der 16 Tage nach Beginn der Vergiftung zugrunde gegangen ist, sind die Gefäße in einem höheren Grade verändert: ihre Wandungen sind geschwollen und die Anzahl der Kerne ist vergrößert. Die Zahl der Nervenzellen hat abgenommen; in den übriggebliebenen beobachtet man die obenbeschriebenen Veränderungen, aber stärker ausgeprägt; große Mengen von Pigment. Verdickung der Gefäßwandungen. Extravasate und Exsudate sind selten und erreichen keinen großen Umfang. Die weiße Substanz ist verändert: neben normalen Fasern beobachtet man hyperämische mit Erscheinungen der Entzündung, einzeln oder gruppenweise. In den peripheren Nerven fand der Autor keine Veränderungen. Die Natur der Veränderungen bezeichnet der Autor als zentrale Myelitis, wobei eine Affektion sowohl der weißen als auch der grauen Substanz zu vermerken war (Myelitis diffusa). Die vom Autor an seinen Versuchstieren beobachteten klinischen Symptome in Gestalt von Konvulsionen, Lähmungen, Schmerzen und Anästhesien entsprechen nach ihm dem anatomischen Bild.

Die von *Brauer* bei der experimentellen Sublimatvergiftung beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen stimmen mit den

neuesten Befunden überein, welche *De Crinis* (1927) in einem Falle von Sublimatvergiftung (der Kranke starb etwa 2 Wochen nach der Vergiftung) nachweisen konnte.

Das histologische Bild der Frontallappen, der Zentralwindung und des Cornu Ammonii wies einschneidende Veränderungen auf. Im *Nissl*-Bild war eine Erkrankung der Zellen, insbesondere in der III. *Brodmanns*chen Schicht festzustellen: ein Schwinden der tigroiden Substanz, das Auftreten von Trabanzellen, die Einkreisung der Ganglienzellen durch Gliazellen, die Neuronophagie. In den mit Scharlachrot gefärbten Präparaten sieht man eine Ablagerung von Lipoiden in den Ganglien- und Gliazellen. Proliferation der Gliafasern in den oberflächlichen Abschnitten des Gehirns, in den Frontalteilen der vorderen Zentralwindung und besonders im Ammonshorn. In den nach *Cajal* gefärbten Präparaten findet man eine Vergrößerung der Gliazellen, wie sie bereits im *Nissl*-Bild (besonders im Ammonshorn) gefunden wurde. Somit bestehen die histologischen Veränderungen bei der Sublimatvergiftung nicht nur in einer Erkrankung der Ganglienzellen, sondern auch in reaktiven Erscheinungen seitens der Glia, und zwar nicht allein der protoplasmatischen, sondern auch der faserigen.

Die Frage der Veränderungen im Zentralnervensystem bei exogenen Vergiftungen beschäftigte bekanntlich *Nissl* bereits vor mehr als 30 Jahren; er vergiftete Tiere mit verschiedenartigen Substanzen (Blei, Arsen, Phosphor, Silber, Morphinum, Nicotin, Strychnin, Tetanustoxin, Alkohol und Veratrin). Es stellte sich dabei heraus, daß bei der subakuten maximalen Vergiftung mit verschiedenen Giften ungleiche Veränderungen der Ganglienzellen zur Beobachtung kommen. Diese Unterschiede schwinden jedoch, wenn man das Tempo der Vergiftung verändert: seiner Natur nach ist der pathologische Prozeß ein einheitlicher; es handelt sich nur um quantitative Unterschiede. Eine Bestätigung dieser Untersuchungen von *Nissl* sieht *De Crinis* bei seinem Material, wo er bei der Vergiftung (von Menschen) mit Lysol und Sublimat das gleiche Bild der Veränderungen in den Ganglienzellen nachweisen konnte. *Creutzfeldt* fand bei der Morphinumvergiftung ebenfalls Veränderungen, die denen bei der Lysol- und Sublimatvergiftung glichen: die Rinde wies Erscheinungen der lipoiden Degeneration auf, die zu einem Ausfall von Nervenelementen geführt hatten. Hier hatte ebenfalls hauptsächlich das Telencephalon und die III. Schicht von *Brodmann* gelitten. In den Fällen von *De Crinis* waren die Zellen des Ammonshorns stets verändert. Bei *Creutzfeldt* kamen auch Veränderungen in den Zellen des Corpus striatum zur Beobachtung, was nach ihm für eine Störung des Stoffwechsels spricht. Nach *De Crinis* ist die Affektion des Ammonshorns für Vergiftungen recht charakteristisch. *Creutzfeldt* stellt folgende Hypothese auf: das Ammonshorn liegt an der Grenze des Bereichs des großen Filters der Cerebrospinalflüssigkeit (Plexus chorioideus der Ventrikel und Boden des Seitenventrikels) und infolgedessen stehe es unter der konzentrierten Einwirkung der in den Geweben und in den Flüssigkeiten der Ventrikel enthaltenen Gifte.

Indem wir die Übersicht der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Quecksilbervergiftung abschließen, möchten wir noch auf eine alte Arbeit

von Perow („Zur pathologischen Anatomie der Sublimatvergiftungen“, russisch, 1898) hinweisen.

Ohne auf die Veränderungen der inneren Organe eingehen zu wollen, führen wir die Befunde im Zentralnervensystem an, die sich leider auf das Rückenmark allein beschränken. Die Gefäße des Rückenmarkes sind stark hyperämisch, mit Erythrocyten gefüllt, an einigen Stellen sieht man Blutextravasate. An den Nervenzellen ist eine Auflösung der Nisslschen Substanz zu bemerken, wobei die Kerne vieler Zellen verkleinert, unregelmäßig konturiert sind und nicht deutlich genug hervortreten; in einigen Zellen sind sie überhaupt nicht zu sehen. Nicht selten stößt man auf Vakuolen, von deren Anzahl und Lagerung auch die Gestalt der Zellen abhängt. Die Form und die Größe der Nervenzellen ist eine äußerst verschiedenartige. In der weißen Substanz sind sowohl in den vorderen Lateralsäulen als auch in den hinteren Säulen einige Achsenzylinder geschwollen und homogen; ihre Myelinscheiden sind komprimiert. In der Arachnoidea herrscht eine starke Hyperämie.

In einer der spätesten Arbeiten über die Quecksilbervergiftung, nämlich in der von Giliarowsky und Winokurów (1929), wird der letale Fall eines Kindes von 2½ Jahren beschrieben, das sich in einem Raume aufhielt, wo man mit metallischem Quecksilber arbeitete. Bei diesem Kinde entwickelten sich schwere Erscheinungen von Mercurialismus (Quecksilbergehalt des Harns 0,04%). Dieser Fall gehört derselben Serie von Beobachtungen an, die in unseren vorausgegangenen Arbeiten (A. E. Kulkow) angeführt und beschrieben sind. Vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus sind von besonderem Interesse die Veränderungen im Bereich des sympathischen Nervensystems, sowie der subcorticalen Ganglien. Das Bild der Gehirnaffektion erinnert an das bei der Arteriosklerose: die Nervelemente sind hauptsächlich um die Gefäße herum affiziert, und in ihnen findet man eine akute Proliferation des Endothels; in den sympathischen Ganglien ist die Affektion der Gefäße eine besonders hochgradige. Seitens der inneren Organe nekrotische Erscheinungen, eine fettige Degeneration der Leber, eine Wucherung des interstitiellen Gewebes, eine Wucherung des Epithels der Gallenwege; außerdem konnte eine Anhäufung von Streptokokken nachgewiesen werden. In der Hauptsache bringen die Autoren das pathologisch-anatomische Bild mit einer Intoxikation in Verbindung; die hinzutretende Infektion (Grippe?) hatte eine Schwächung des Organismus hervorgerufen. Auf Grund der klinischen Analyse und des pathologisch-anatomischen Befundes äußern die Autoren mehrere Vermutungen über die Pathogenese der Quecksilbervergiftung. Sie heben eine doppelte Verbindung zwischen der Affektion des sympathischen Systems, den Gefäßen und der Quecksilbervergiftung hervor. Anfänglich führt die Affektion des Sympathicus zu einer Hypertonie, einer Störung der Blutzirkulation und zu einem spastischen Zustand der Gefäße, der die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigt. Dazu gesellt sich weiter die Wirkung der Quecksilberalbuminate hinzu, wobei das Quecksilber ebenso wie die anderen Schwermetalle (Blei u. a.) eine produktive Entzündung zu bewirken fähig ist. Eine besondere Bedeutung für die Entstehung psychischer Veränderungen messen die Autoren dem sympathischen Teil des vegetativen Nervensystems bei. Das Bild der Quecksilbervergiftung besitzt Ähnlichkeit mit der Encephalitis. Obwohl dieser Fall ein großes Interesse darbietet, fällt es doch schwer, das eigentliche Bild der Quecksilbervergiftung herauszudifferenzieren, da hier eine Infektion hinzutreten ist.

II.

Indem wir nunmehr zur Beschreibung unserer eigenen Experimente übergehen, bei denen die Hauptaufmerksamkeit auf das Studium der Einwirkung von Dämpfen metallischen Quecksilbers auf das Zentral-

nervensystem gerichtet war, müssen wir nochmals darauf hinweisen, daß in der Literatur entsprechende Angaben nicht vorliegen; deshalb waren wir bei diesen Untersuchungen auf uns selbst angewiesen.

Daß Quecksilberdämpfe ein auf das Zentralnervensystem des Menschen außerordentlich stark wirkendes Gift darstellen, zeigte eine ganze Reihe in der Literatur beschriebener klinischer Beobachtungen (*Kußmaul, Kulkow* u. a.). In dieser Beziehung ist von besonderem Interesse die Selbstbeobachtung von *A. Stock*, der im Laboratorium 25 Jahre lang der Einwirkung von Quecksilberdämpfen ausgesetzt war. Da diese Beobachtungen in direkter Beziehung zu unserer Arbeit stehen, obwohl sie sich auf einen Menschen beziehen, so sei es uns gestattet, auf dieselben näher einzugehen. *Stock* hatte von der Vergiftung keine Ahnung bis zu dem Zeitpunkt, wo dies zufällig von anderen Personen entdeckt wurde. Die wichtigsten klinischen Symptome bei *Stock* bestanden in Kopfschmerzen, einer allgemeinen gesteigerten Erregbarkeit, Schwindel, Sehstörungen, einem Gefühl des Verlegtseins der Nase, Speichelfluß, Conjunctivitis, Stomatitis, Zittern in den Extremitäten, Parästhesien in den Extremitäten und im Rumpf, Appetitmangel, häufigem Harnzwang und einem Nachlassen des Gedächtnisses. Mit einem Wort, es wurden Erscheinungen beobachtet, die denen ungemein gleichen, welche wir bei den Thermometristen beschrieben und damals als Neurasthenia mercurialis oder sogar als einen leichten Grad von merkurieller Encephalopathie charakterisiert haben. Interessanterweise war das Quecksilber bei der Untersuchung der Luft im Laboratorium, wo *Stock* arbeitete, in äußerst geringen Mengen enthalten, nämlich in einer Menge von Tausendsteln oder Hundertsteln Milligramm in 1 cbm Luft, d. h. es stellte nur einen ganz geringen Teil derjenigen Quecksilbermenge dar, die erforderlich ist, um die Luft mit Quecksilberdämpfen zu sättigen (diese Menge wird auf 12 mg auf 1 cbm Luft bei 0,001 Druck des sättigenden Quecksilbers berechnet). Da der Mensch allstündlich $\frac{1}{2}$ cbm Luft einatmet und das in derselben enthaltene Quecksilber zum größten Teil in den Lungen verbleibt, so genügt bereits ein kurzer Aufenthalt in einem solchen Raum, um eine schwere Quecksilbervergiftung zu bekommen. Nach *Stock* jedoch können mehrere Jahre vergehen, bevor sich deutliche Anzeichen einer Vergiftung einstellen, und bis dahin beschränkt sich das Krankheitsbild nur auf eine allgemeine Schläffheit, einen Verlust der Arbeitsfähigkeit und eine Schwächung des Gedächtnisses.

Somit war es in Anbetracht aller obenangeführten Angaben über die Wirkung von Dämpfen metallischen Quecksilbers auf den Organismus von großem Interesse, ihren Einfluß auf Tiere und im besonderen auf Kaninchen zu verfolgen. Wir machten es uns zur Aufgabe, vornehmlich die chronische Vergiftung mit Quecksilberdämpfen zu studieren. Unsere Experimente führten wir an 8 Kaninchen aus, von denen 6 einer mehr

oder weniger langdauernden Einwirkung von Quecksilberdämpfen (bis zu mehreren Monaten lang) ausgesetzt waren. 2 Kaninchen wurde das Quecksilber zum Zweck der Differenzierung sowohl des klinischen als auch des pathologisch-anatomischen Bildes intravenös in Form von „Sulphhydrargyre“ eingeführt. Von den 8 Kaninchen wurden 7 pathologisch-anatomisch untersucht¹, 1 Kaninchen wurde aus äußeren Gründen nicht sezziert.

Zunächst möchten wir eine Beschreibung der *Methodik unserer Versuche* geben.

Zum Zweck der Vergiftung der Kaninchen mit Quecksilberdämpfen unter den dafür günstigsten Bedingungen konstruierten wir eine spezielle Kammer aus verzinktem Blech von 27 cbm Rauminhalt. Diese Kammer wurde in einem Lüftungsschrank untergebracht und von allen Seiten geschlossen; sie besaß jedoch freien Zuzug und Abzug von Luft. Mit Hilfe eines kurzen Gummirohrs wurde die Kammer mit einem kleinen Kolben verbunden, der 50 g metallisches Quecksilber enthielt und auf einem Untersatz ruhte. Der Versuch wurde in der Weise ausgeführt, daß das Tier in die Kammer gebracht und diese geschlossen wurde; um die Ausscheidung von Quecksilberdämpfen zu steigern und ihr Eindringen in die Kammer durch das Gummirohr zu erleichtern, wurde das Quecksilber im Kolben auf der Gasflamme leicht erwärmt. Im allgemeinen dauerte die Vergiftung (der Aufenthalt des Kaninchens in der Kammer) 2—3 Stunden täglich. Die von Dr. *Tomaschewitsch* im hygienischen Laboratorium des Obuch-Institutes Moskau ausgeführten Bestimmungen des Quecksilbergehalts der Luft in der Kammer ergaben folgendes: Quecksilbermenge in Milligramm auf 1 cbm Luft

1. im Lüftungsschrank 22,0
2. in der Kammer 19,0.

Diese Werte weisen auf eine hohe Quecksilberkonzentration hin.

Wir beginnen mit der Hauptgruppe unserer Kaninchen (6 Tiere), die mit Quecksilberdämpfen vergiftet wurden. Das Gewicht der Kaninchen schwankte zwischen 1500 und 2800 g. Bei fast allen Kaninchen wurde sowohl vor als auch nach dem Experiment eine morphologische Blutuntersuchung ausgeführt und einige biochemische Proben vorgenommen. Da diese letzteren nicht systematisch waren, so werden wir diese Befunde nur nebenbei berühren. Fast sämtliche Kaninchen wiesen zur Zeit der Vergiftung einen hochgradigen Gewichtsverlust auf. So wog z. B. das Tier Nr. 1 vor der Vergiftung 1700 g, 2 Monate später, am Ende der Vergiftung dagegen 1430 g. Das Kaninchen Nr. 2 besaß vor der Vergiftung ein Gewicht von 1690 g, 5 Monate später dagegen ein solches von 1290 g. Die Dauer der Vergiftung war bei den Kaninchen im allgemeinen nicht die gleiche. Die Zeitdauer schwankte zwischen 5 Wochen und 4 Monaten. Von den 6 Kaninchen wurde das eine durch Einführung von Luft in die Vene getötet, die übrigen gingen spontan zugrunde. Um den Einfluß des Alkohols auf die Intensität der Entwicklung der Quecksilberintoxikation zu ermitteln, vergifteten wir das eine Kaninchen (Nr. 2) vorher 10 Tage lang mit Alkohol, indem wir ihm täglich per os 30 ccm einer 40%igen Lösung verabreichten.

Wir gehen jetzt zur Beschreibung der *klinischen Befunde* über.

Vor allem ist hervorzuheben, daß die Kaninchen die Intoxikation durchaus nicht in der gleichen Weise ertrugen. Einige von ihnen wiesen recht lange Zeit hindurch absolut keine klinischen Erscheinungen außer einem Gewichtsverlust auf; bei anderen dagegen traten verhältnismäßig rasch Erscheinungen von Mercurialismus auf (Speichelfluß, Zittern des Kopfes und der Extremitäten, gesteigerte

¹ Sie wurden ganz kurz nach dem Tode sezziert (innerhalb einer Stunde).

allgemeine reflektorische Erregbarkeit). So zeigte z. B. das Kaninchen Nr. 1 bei einer fast täglichen Vergiftung mit Quecksilberdämpfen 2—3 Stunden lang die ersten klinischen Erscheinungen nach einem Monat; es fanden sich dann nämlich: eine Steigerung der allgemeinen Erregbarkeit und der Periostreflexe, sowie Ataxie und Parese der hinteren Extremitäten. Allmählich nahm die allgemeine Schläffheit zu, es entwickelte sich eine komplette Lähmung der hinteren Extremitäten und Harninkontinenz (getötet durch Luftapplikation in die Vene). Beim Kaninchen Nr. 3 entwickelten sich mercurielle Erscheinungen in Gestalt eines hochgradigen Tremors des ganzen Rumpfes, des Kopfes und der Ohren erst kurz vor dem Tode (es ging 5 Wochen nach dem Beginn der Vergiftung zugrunde).

Beim Kaninchen Nr. 4 waren sowohl akute als auch chronische Veränderungen (im pathologisch-anatomischen Bild) zu verzeichnen. Beim Kaninchen Nr. 2, das vorher mit Alkohol vergiftet wurde, war das klinische Bild des Mercurialismus ganz besonders stark ausgeprägt. Dies war auch auf Grund der Befunde beim Menschen zu erwarten, da bei Alkoholikern hochgradige Erscheinungen der mercuriellen Encephalopathie beobachtet wurden. Bereits ungefähr zwei Wochen nach der Verabreichung von Quecksilberdämpfen wies das Kaninchen einen starken Speichelfluß und eine Parese der hinteren Extremitäten, sowie allgemeines Zittern, besonders der vorderen Extremitäten auf.

Beim Kaninchen Nr. 5 (Gewicht 2800 g) sahen wir ebenfalls ein rasches Auftreten von Mercurialismus (es wurde fast täglich 3 Stunden lang dem Gift ausgesetzt). 9 Tage nach Beginn der Vergiftung waren Zittern, Speichelfluß und allgemeine Abmagerung festzustellen. Von Interesse ist es, daß in der Folge (das Kaninchen wurde $2\frac{1}{2}$ Monate vergiftet) diese Erscheinungen im allgemeinen nicht fortschritten, und das Kaninchen ging ziemlich plötzlich bei verhältnismäßig gutem Allgemeinzustand zugrunde.

Beim Kaninchen Nr. 6 (Gewicht 2990 g), das über 2 Monate vergiftet wurde, stellten sich die ersten Anzeichen von Mercurialismus ebenfalls verhältnismäßig früh (nach 10 Tagen) ein, und zwar in Gestalt von Speichelfluß; in der Folge entwickelte sich eine Parese der hinteren Extremitäten.

Somit gehen wir, daß die einzelnen Kaninchen sich der Quecksilberintoxikation gegenüber, was die Geschwindigkeit und die Schwere der sich entwickelnden klinischen Symptome des Mercurialismus anbetrifft, ganz individuell verhalten. Dabei läßt sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Gewicht des Kaninchens nicht feststellen, da bisweilen Tiere mit einem größeren Gewicht stärkere Erscheinungen darboten als solche von einem geringeren Gewicht.

Wir lassen einstweilen die Frage nach den Beziehungen zwischen dem klinischen Bilde und den pathologisch-anatomischen Veränderungen beiseite und gehen auf *einige biochemische Befunde* und auf das *morphologische Blutbild* ein. Was dieses anbelangt, so wird von *E. Petri* angegeben, daß bei der chronischen Quecksilbervergiftung eine Anämie (Zerfall der Erythrocyten) beobachtet wird; die Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins geht mit einer Zunahme der polymorphkernigen Elemente des Blutes einher; man findet Lymphocyten, Megalo- und Normoblasten. Was Tiere anbetrifft, so sind bei ihnen bei langdauernder Vergiftung keine besonderen Störungen nachzuweisen, im Gegenteil, es herrscht die Tendenz zu einer Anhäufung von Fett und zu einer Steigerung der Anzahl der Erythrocyten vor (*H. Meyer, Gotlieb, Schlesinger*).

Was unsere eigenen Hämoglobinfunde anbetrifft, so liegen bestimmte Hinweise darauf vor, daß die Hämoglobinmenge am Ende des Versuchs ansteigt. Beim Kaninchen Nr. 1 z. B. betrug die Hämoglobinmenge vor dem Versuch 60%, am Ende des Versuchs 80%. In anderen Fällen blieb der Hämoglobinwert auf der gleichen Höhe oder wies unbedeutende Schwankungen auf. Bezüglich der Blutformel waren wesentliche Veränderungen nicht zu verzeichnen. Nach einer gewissen

Intoxikationsdauer beobachtete man eine vitale und basophile Granulation der Erythrocyten und bisweilen eine geringe Leukocytose.

Von den biochemischen Befunden ist von Interesse eine gewisse Verschiebung der Reservealkali zur Seite einer gewissen Azidose hin nach dem Beginn der Vergiftung und während derselben. Beim Kaninchen Nr. 6 z. B. betrug vor der Vergiftung der Reservealkali 47,7 Vol.-%, 2 Monate nach Beginn der Vergiftung dagegen 42,4 Vol.-%. Im Fall Nr. 3 fanden wir gegen Ende der Vergiftung ein Reservealkali von 28,4 Vol.-%. Eines der Kaninchen, denen das Quecksilber intravenös eingeführt wurde, besaß einen ursprünglichen Wert von 38,1 Vol.-%, zwei Wochen nach Beginn der Vergiftung einen Wert von 40,2 Vol.-%, und nach Verlauf von 1½ Monaten war der Wert abermals gesunken (37,9 Vol.-%), so daß sich eine gewisse Azidose herausgebildet hatte.

Somit können wir feststellen, daß bei den mit Quecksilberdämpfen vergifteten Kaninchen sich eine gewisse Tendenz zur Azidose im Blut geltend macht. Hier können wir uns zum Teil auf unsere früheren klinischen Beobachtungen an menschlichem Material berufen¹, wo wir in der Cerebrospinalflüssigkeit bei chronischer Vergiftung mit Quecksilberdämpfen ebenfalls Erscheinungen einer gewissen Azidose (ebenfalls im Blute) nachweisen konnten. Von den anderen biochemischen Befunden, die Beachtung verdienen, wollen wir die Zuckerveränderungen hervorheben. Nach dem Beginn der Vergiftung und des weiteren sahen wir in unseren Fällen eine Tendenz zur Hypoglykämie. So betrug z. B. bei dem Kaninchen Nr. 2 der ursprüngliche Wert 0,10 mg.-%, nach einigen Wochen Vergiftung dagegen 0,098 mg.-% und 0,088 mg.-%. Beim Kaninchen Nr. 5 betrug der Zuckergehalt vor dem Versuch 0,12 mg.-%, nach Beginn der Vergiftung dagegen 0,114 mg.-%, beim Kaninchen Nr. 4 während der Vergiftung nacheinander 0,129 mg.-%, 0,110 mg.-% und 0,102 mg.-% (in Intervallen von etwa 1 Monat). Wenden wir uns nochmals unseren klinischen Untersuchungen zu, so ist darauf hinzuweisen, daß wir in der Cerebrospinalflüssigkeit derselben Kranken, von denen oben die Rede war, eine Tendenz zur Hypoglykorhachie nachweisen konnten.

Bezüglich des Cholesterins konnten wir bei den Kaninchen größere Schwankungen weder nach der einen noch nach der anderen Seite hin verzeichnen, vielleicht eine gewisse Abnahme desselben nach einer mehr oder minder lang andauernden Vergiftung.

Wir wollen noch darauf hinweisen, daß die Temperatur der Kaninchen im Verlauf der Vergiftungsperiode die Tendenz aufwies, unter die normale zu sinken.

Bei der Beschreibung der *pathologisch-anatomischen Veränderungen* werden wir uns an eine systematische Ordnung halten, um Wiederholungen zu vermeiden, und nur einzelne Fälle hervorheben, sobald sich dies als notwendig erweist.

Makroskopisches Bild: Zur Illustrierung der makroskopischen Veränderungen wollen wir eine Beschreibung nur der Kaninchen Nr. 1 und 4 anführen, die mit Quecksilberdämpfen 2 Monate lang vergiftet wurden. Das Großhirn bietet makroskopisch keine Veränderungen dar. Im Rückenmark subdural Fibringerinnsel; Hyperämie seiner weichen Hülle mehr an der Ventralfläche (im Bereich der unteren Brust- und der Lendenwirbel).

Innere Organe: Leber schlaff, Stauungsleber. Magen ohne besondere Veränderungen. Nebennieren dunkel. Rechte Niere normal; linke Niere: das umgebende Zellgewebe und die Muskeln der Bauchpresse mit Blut imbibiert, die Imbibition erreicht das Becken und die Harnblase, diese ist dilatiert und mit trübem Harn gefüllt. Besonders ausgeprägt ist die Imbibition in den oberen Abschnitten des Darms. In den Lungen nichts Besonderes. Kaninchen Nr. 4 (Vergiftung mit Hg-Dämpfen 3 Monate lang): makroskopisch hochgradige Hyperämie des Großhirns. In den Lungen Stauung und Hyperämie, stellenweise hepatisiert.

¹ Kulkow, A. E.: Über Quecksilberencephalopathie. Z. Neur. 125.

Seitens des Herzens punktförmige Blutaustritte unter dem Epikard. Gallenblase vergrößert, enthält fettige durchsichtige Galle; die Leber besitzt ein buntes Aussehen mit anämischen Bezirken, ist schlaff und geschwollen. Dickdarm hochgradig hyperämisch. Nieren anämisch. Nebennieren vergrößert. Harnblase hyperämisch, Harn blutig und trübe.

Bei den übrigen Kaninchen ist das makroskopische Bild das gleiche, wobei die Erscheinungen seitens der Gefäße (Hyperämie) in den Vordergrund treten, und zwar sowohl im Zentralnervensystem als auch in den inneren Organen.

Die *mikroskopischen Veränderungen* wiederholen sich in den einzelnen Fällen in vielem und unterscheiden sich voneinander nur durch ihre Intensität; sie sind

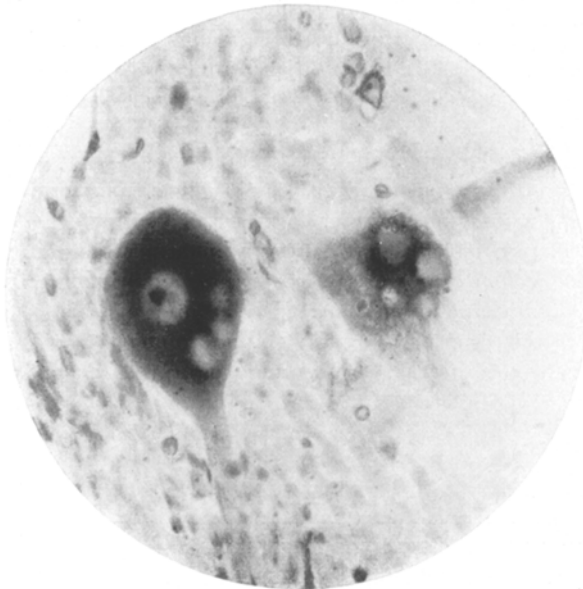


Abb. 1. Zellen stark verändert, große Vakuolisierung (motorischer Kern des Nervus trigeminus). Sehr ausgesprochene Sklerose. Toluidinblau. Vergr. Immersion.

entweder chronisch oder akut oder es finden sich chronische und akute Veränderungen nebeneinander. Die Färbung der mikroskopischen Präparate wurde nach *Nissl*, mit Hämatoxylin-Eosin, mit Scharlach, nach *van Gieson*, auf Mesoglia, nach *May-Gruenwald*, nach *Cajal*, nach *Snessarew*, *Beletzky* und einigen anderen vorgenommen.

Wir gehen vor allem auf die *Veränderungen der Ganglienzellen* ein, die ganz besonders stark ausgeprägt sind. Kaninchen Nr. 1: Zellen stark verändert, große Vakuolisierung (motorischer Kern des N. trigeminus) (Abb. 1). Erscheinungen der Sklerose sehr ausgesprochen im N. dentatus, in den Zellen des Ammonshorns, in welchem die sklerosierten Zellen haufenweise angeordnet sind. Die *Purkinjeschen* Zellen sind ebenfalls sklerosiert (Vorhandensein langer gewundener Zellfortsätze), dabei eine Verödung ihrer Reihen. Vorhandensein reichlicher metachromatischer Substanzen, bisweilen einer feinkörnigen, sowohl im Kleinhirn als auch im Großhirn. Neuronophagie; Verkleinerung des Tigroids in denjenigen Zellen, wo es erhalten ist, in Gestalt kleinerer Häufchen. Beim Kaninchen Nr. 3 sehen wir das Bild kombinierter akuter und chronischer Veränderungen: akute Schwellung der Zellen

des motorischen Kerns des N. trigeminus; einige Zellen sind dem Zustand einer schweren Erkrankung sehr nahe, sie zeigen große Vakuolen und ein schaumiges Protoplasma, andere Zellen befinden sich im Zustand der Zytolyse mit geschrumpften Kernmembranen. In den Zellen des N. dentatus überwiegen die sklerotischen Veränderungen, aber abgesehen davon befinden sich die Zellen ebenfalls in einem Zustand der akuten Schwellung. Lockerung der Körnerschicht des Kleinhirns, sowie der Schicht *Purkinjescher* Zellen nicht stark ausgesprochen. Zunahme der Oligodendroglia. In der weißen Substanz Vorhandensein einer metachromatischen Substanz. In den Zellen der *Formatio reticularis pontis* enthält das Protoplasma ebenso wie in den Zellen des Kerns des V. Nerven grobe Vakuolen, die

ersteren sind jedoch stärker affiziert.

Das Vorhandensein der oben angeführten Veränderungen von hauptsächlich akuter Natur, kombiniert mit chronischen Veränderungen, entspricht vollkommen dem klinischen Bild dieses Kaninchens, das eine verhältnismäßig kurze Zeit hindurch (5 Wochen lang) vergiftet wurde und plötzlich unter den Erscheinungen eines hochgradigen Zitterns des Kopfes und des ganzen Rumpfes zugrunde ging.

Das Kaninchen Nr. 4 bot ebenfalls ein kombiniertes Bild dar, dabei hatten sich die akuten Veränderungen den chronischen hinzugesellt. Ebenso wie im vorigen Fall waren Erscheinungen

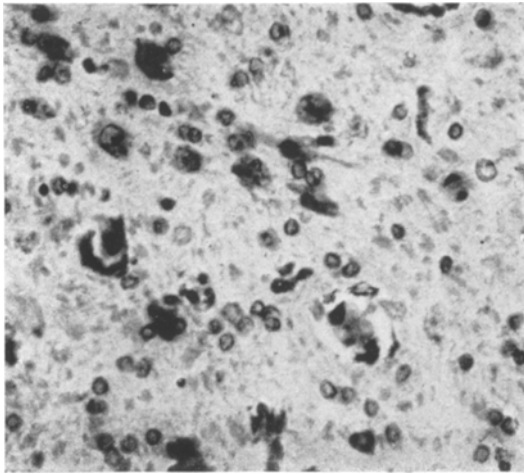


Abb. 2. Anhäufung metachromatischer Substanz in perivaskulären Räumen. Toluidinblau. (Metachromatische Substanz rot, das übrige blau.) Vergr. 40 mm Zeiß.

ungen einer akuten Schwellung aller Abschnitte des Großhirns mit recht gut ausgeprägter Vakuolisierung des Protoplasmas und mit leichter Färbbarkeit der Zellfortsätze vorhanden. Stellenweise eine Verödung der *Purkinjeschen* Zellen. Vorhandensein einer metachromatischen Substanz in der weißen Substanz, besonders des Kleinhirns und im Verlauf der *Pedunculi* (sie war größer und gröber als beim Kaninchen Nr. 3). In den *Thalami optici* Infiltrate (encephalitische Herde). Außerdem Infiltrate in den Hirnhäuten und in der Rinde des Frontallappens und der Scheitellappen.

Es taucht nun die Frage auf, ob nicht die größeren Vakuolen das Symptom einer akuten Erkrankung beim Vorliegen einer vorausgegangenen chronischen Vergiftung sind.

Vergleichen wir das beschriebene Bild der Zellveränderungen mit dem klinischen Bilde bei diesem Kaninchen, so sind hier die Erscheinungen einer stark ausgeprägten Kachexie zu vermerken. Das Kaninchen magerte ab, reagierte schwach auf die Umgebung, es stellte sich eine Parese der hinteren Extremitäten ein. Es ging plötzlich zugrunde; die Vergiftung wurde 4 Monate lang vorgenommen.

Das Kaninchen Nr. 5 wies weniger stark ausgesprochene Zellveränderungen auf; sie trugen einen chronischen, sklerotischen Charakter. Das Zellprotoplasma färbt sich diffus; das Tigroid der größeren Zellen befindet sich stellenweise in einem erträglichen Zustand. Eine große Menge metachromatischer Substanz in der weißen

Substanz, die mitunter herdförmig gelagert ist; bald größere, bald kleinere metachromatische Gebilde, die bisweilen stäbchenförmig dem Verlauf der Myelinfasern anliegen. Eine Anhäufung metachromatischer Substanz läßt sich auch in den perivaskulären Spalten nachweisen (Abb. 2). Es liegen subarachnoidale Blutaustritte, eine Verdickung der Hirnhaut und encephalitische Knötchen vor. Im Lumen der Seitenventrikel ist Blut vorhanden; die Ependymzellen sind stellenweise abgeschilfert, ihre Anordnung ist gestört; stellenweise ist ihre Schicht verdickt. Es fällt der ödematöse Zustand des Gehirns auf.

Indem wir zur weiteren Beschreibung des mikroskopischen Bildes bei den Kaninchen übergehen, möchten wir unsere Aufmerksamkeit ganz besonders auf die *Gefäßveränderungen*, sowie auf die Veränderungen der Zellen der *Mesoglia* konzentrieren; letztere bieten ein ganz besonders großes Interesse dar, da in der Literatur, soweit uns bekannt, diese Frage noch gar nicht berührt worden ist.

Kaninchen Nr. 1. Gefäße: Die Gefäße (Venen) der Großhirnrinde sind durch Stauung hochgradig dilatiert. Die Venen der weichen Hirnhaut sind ebenfalls stark erweitert. Es liegt eine subarachnoidale Blutung vor. Im Kleinhirn Blutungen an der Grenze zwischen der molekulären und der granulären Schicht (unter den *Purkinjeschen* Zellen). Hyperämie des Plexus chorioideus der Ventrikel und Dilatation ihrer Gefäße.

Mesoglia: In den Zellen der Rinde und des Ammonshorns degenerative Erscheinungen mit Verdickung der Ausläufer und Vakuolisierung des Körpers und der Fortsätze. Ferner auch Erscheinungen der Sklerose der Fortsätze dieser Zellen (Windungen und grobe Konturen). Unter ihnen werden jedoch auch völlig normale angetroffen. Bei einigen Zellen färbt sich um ihren Körper herum die protoplasmatische Membran (die teilweise vom Zellkörper abgelöst ist). Unter den Zellen der subcorticalen Zentren (Putamen und N. caudatus) prävalieren hypertrophierte Formen; die Degenerationserscheinungen dagegen sind sehr schwach ausgeprägt. Die Hypertrophie äußert sich in einer Vergrößerung der Anzahl der Zellfortsätze und ihrer Länge (Abb. 3 u. 4).

Somit sehen wir in diesem Fall eine stark ausgesprochene akute Gefäßreaktion, die sich bis zu einer subarachnoidalen Blutung steigert, sowie stark ausgeprägte Veränderungen seitens der Mesoglia (Sklerose, Zellhypertrophie, Vakuolisierung des Protoplasmas). Lokalisierung: Zellen der Rinde und des Ammonshorns.

Gehen wir nunmehr zur Beschreibung der Veränderungen in den entsprechenden Systemen beim Kaninchen Nr. 3 über, so müssen wir daran erinnern, daß wir es hier mit einer Kombination chronischer und akuter histologischer Veränderungen zu tun haben. In der Rinde und in den Gefäßwänden eine sehr reiche lipoide Infiltration; sowohl die Makroglia als auch die Mikroglia enthalten Lipoide. Sklerose der Gefäße, eine Vermehrung der Anzahl der Zellkerne der Media, sowohl in den Gefäßen der weichen Hirnhaut als auch des Kleinhirns, eine Dilatation und Hypertrophie der Media. Mesoglia: Vermehrung der Anzahl der Fortsätze, die verlängert und gewunden sind; die Zellkörper sind ödematös. Bildung von Vakuolen um den Zellkörper herum (im Ammonshorn). In diesem Falle liegt außer den oben beschriebenen Veränderungen eine lipoide Infiltration sowohl in der Makroglia als auch in der Mikroglia vor.

Endlich sind beim Kaninchen Nr. 5 mit chronischen Veränderungen subarachnoidale Blutungen, eine Verdickung der weichen Hirnhaut und encephalitische Knötchen nachzuweisen. In den Seitenventrikeln ist Blut vorhanden; die Ependymzellen sind stellenweise desquamiert, stellenweise ist ihre Schicht verdickt. Ödem des Gehirns.

Um mit der Serie von Kaninchen Schluß zu machen, die mit Quecksilberdämpfen vergiftet wurden, wollen wir kurz auf einige Befunde eingehen, die sich auf Veränderungen in ihren *inneren Organen* beziehen. Sie sind unzweifelhaft von Interesse, besonders die Veränderungen der Leber, da sie gegenüber den aus

dem Darm in das Blutbett übertretenden Giften eine ausgesprochene Barrierenfunktion ausübt. Nekrose in den Leberzellen. In den Gefäßwänden eine Ablagerung von Lipoiden. Im Reticuloendothel (*Kupfersche Zellen*) viel braunes Pigment und Lipoeinschlüsse. Eine lipoide Infiltration der Zellen, besonders in der Nähe der nekrotischen Bezirke.

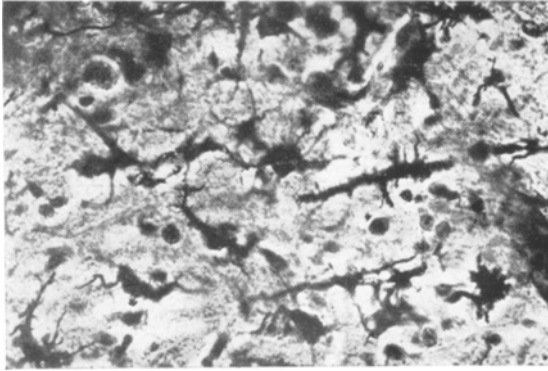


Abb. 3. Proliferation der Mesoglia mit Stäbchenzellen. Vergrößerung der Zahl der Zellfortsätze. Nach Gelatinmethode. Vergr. 40 mm Zeiß.

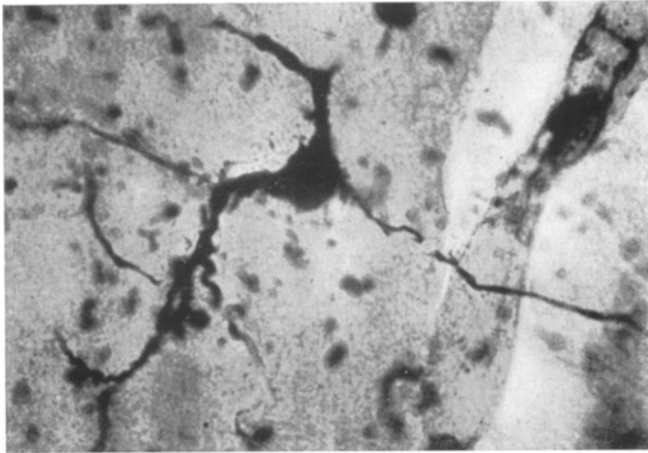


Abb. 4. Sklerose der Zellfortsätze bei Rio-Hortegazellen. Gelatinmethode. Ölimmersion.

Beim Kaninchen Nr. 4 in den Lungen eine Verdichtung des Gewebes; die Histocyten sind mit Melanopigment (schwarzem Pigment) überladen; Desquamation des Epithels. Das gesamte Lungengewebe ist verdichtet, eine beträchtliche Anzahl von Alveolen ist mit Blut gefüllt; einige Zellen enthalten Lipoidkörner. Hochgradige Verdickung der Gefäßwandungen infolge Wucherung der Media. Vergrößerung der Knötchen der Lymphdrüsen unter der abgeschilferten Schleimhaut der Bronchien. Nieren: Hyperämie, kleinere Blutaustritte in der Medullarschicht. Lipoide Degeneration in den geraden Kanälchen fast des gesamten Epithels, stellenweise sehr stark ausgeprägt.

Das Kaninchen Nr. 2 muß aus der Reihe der vorausgehenden Versuche völlig ausgesondert werden, da es vor dem Beginn der Quecksilbervergiftung eine gewisse Zeit hindurch einer *Alkoholisierung* unterworfen wurde (s. oben). Die gesamte Vergiftung dauerte zwei Monate. Dabei traten beim Kaninchen hochgradige Erscheinungen von Mercurialismus (Tremor, Speichelfluß), sowie eine Parese der hinteren Extremitäten auf. Makroskopisch war eine geringe Hyperämie des Großhirns nachzuweisen. Die mikroskopischen Veränderungen in der Rinde der Großhirnhemisphären und des Kleinhirns tragen im allgemeinen einen chronischen Charakter; sie sind sehr ausgesprochen, es überwiegen die Erscheinungen der schweren Erkrankung. Bei der Färbung nach *May-Gruenwald* punktförmige Blutaustritte im Großhirn. Einige größere Zellen im Bereich des motorischen Kerns des N. trigeminus befinden sich im Zustand der akuten Schwellung, andere Zellen weisen ein gut erhaltenes Tigroid auf. In einigen größeren Zellen der Brücke Ablagerungen von Lipoiden, die Zellen mit erhaltenem Tigroid befinden sich an einigen Stellen und ganz besonders an den Stellen der Ablagerung von Lipoiden im Zustand der Schwellung. Das im Zellkörper erhaltene Tigroid ist ungleichmäßig gelagert. Es läßt sich eine Tigrolyse von peripherem Typus nachweisen. Auflockerung der granulären Schicht des Kleinhirns. In verschiedenen Kernen der Brücke und der Substantia reticularis pontis gleichen die Zellen Schatten. Die metachromatische Substanz ist reichlich vorhanden, aber weniger stark ausgeprägt als bei den früher beschriebenen Kaninchen (Nr. 3 und 1). Sie läßt sich auch im Verlauf der Myelinfasern (der weißen Substanz) und im Verlauf der Gefäße nachweisen. Verödung der Reihen aus den *Purkinjeschen* Zellen. An einigen Stellen ist an den kleineren Gefäßen eine Verdickung der Wandungen, Infiltrate im Verlauf der Gefäße und in der Pia mater zu vermerken. Vorliegen lokaler meningealer Erscheinungen. Deformation der molekulären Schicht (in der Rinde) unter dem Druck der infiltrierten und verdickten Gefäße. Die Infiltrate der Hüllen bestehen vornehmlich aus Monocyten, es werden jedoch auch segmentierte Zellen angetroffen (chronische Meningitis mit Mesarteriitis). Die weichen Hirnhäute sind sehr verdickt (Bindegewebswucherung). Encephalitische Herde. Venenthrombose, Kollagenisierung der Thromben in den Gefäßen der Gehirnsubstanz.

Mesoglia: In den Thalami optici hochgradige Veränderungen der Zellen der Mesoglia, Hypertrophie der Zellen, Vermehrung der Menge des Protoplasmas und Schwellung desselben. Vakulisierung, wobei die Vakuolen von beträchtlicher Größe sind. Im allgemeinen liegen schwere Zellveränderungen vor. Die tiefgehenden Veränderungen in der Mesoglia sind herdförmig verteilt, wobei diese Veränderungen in der Rinde geringer sind als in den Sehhügeln. Von der Rinde ist am meisten das Ammonshorn betroffen. Eine große Anzahl von Stäbchenformen der Zellen von *Rio Hortega*.

Fassen wir das zusammen, was über dieses Kaninchen gesagt ist, so kann man hervorheben, daß die histologischen Veränderungen in fast allen Beziehungen (Veränderungen der Zellen, der Gefäße, der Mesoglia) sehr schwere sind, wobei, was die Lokalisation anbelangt, das Ammonshorn am meisten betont ist.

Wir gehen nunmehr zur Beschreibung des letzten Kaninchens aus der Serie der seziierten Tiere über (Nr. 7), das wir gesondert anführen, da ihm das Quecksilber intravenös eingeführt wurde (täglich in die Ohrvene 1 Ampulle von „Sulphydrargyre“); gegen Schluß des Versuches wurde Salicylquecksilber, ebenfalls intravenös, injiziert, woran das Kaninchen auch unter den Erscheinungen allgemeiner Konvulsionen und Kleinhirnerscheinungen zugrunde ging. Das Kaninchen wurde über 1 Monat lang vergiftet.

Makroskopisch im Großhirn Stauungserscheinungen. Innere Organe hochgradig hyperämisch, besonders im Bereich des Magens, des Darms und der Nieren. In den Lungen herdförmige Blutungen ohne Verdichtung. Lebercirrhose (Hyperämie, Schrumpfung). Nebennieren: von grauer Farbe, was einen Verlust der Lipide

infolge der Intoxikation bedeutet. Muskulatur ödematös, wachsig, blaß; Atrophie der Testikel. Mikroskopisches Bild des Großhirns bei der Färbung nach *Nissl*: Erscheinungen der Zytolyse, der Chromatolyse (Bildung von Vakuolen). Die Tigroidschollen in den Zellen sind zum Teil erhalten. Elemente einer schweren Erkrankung der Zellen: das Tigroid in Gestalt von Krümchen, das Protoplasma vakuolisiert. Die Zellen der Rinde des Ammonshorns im Zustand der Sklerose, einige von ihnen schwer erkrankt. Sklerose der *Purkinjeschen* Zellen. Unter ihnen Zellen im Zustand einer schweren Erkrankung und Verödung ihrer Reihen. In der Rinde des Großhirns und des Kleinhirns in den subcorticalen Zentren, hauptsächlich in der grauen Substanz. Intracelluläre Ablagerungen von Eisen, mehr in der grauen als in der weißen Substanz. Das Eisen ist herdförmig abgelagert,

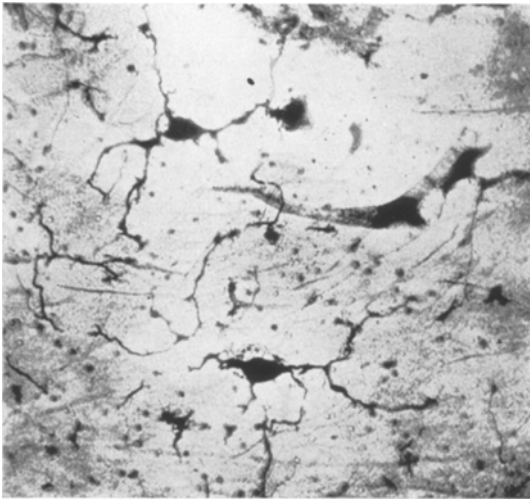


Abb. 5. Hochgradige Veränderungen der Mesogliazellen (Hypertrophie). Gelatinmethode. Vergr. 40 mm Zeiß.

encephalitische Herd besteht ebenfalls aus solchen, diese befinden sich im Zustand der Vakuolisierung und weisen eine Pyknose des Kerns auf. Metachromatische Substanz um die Gefäße. Die Gefäßwandungen sind verdickt infolge der Verdickung ihrer Media. Hyperämie und subarachnoideale Blutaustritte in der weichen Hirnhaut. Sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz befindet sich die Adventitia der Zellwandungen in einem Zustand der lipoiden Infiltration. In den Mesogliazellen der Rinde Ablagerung von Eisen. In den Zellen der Mesoglia eine Hypertrophie der Zellfortsätze. Schwere Veränderungen in denselben: die Zellfortsätze sind hochgradig verdickt und deformiert, gewunden, mitunter von korkzieherförmiger Gestalt, sie lassen sich auf einer sehr langen Strecke färben (Abb. 5). Bei einigen Zellen eine Fragmentation der Zellfortsätze mit Bildung perlschnurartiger Verdickungen in einzelnen Abschnitten. Vergrößerung der Zellen der Mesoglia, sie haben ein rauhes Aussehen, befinden sich im Stadium der Proliferation (sich teilende Zellen).

Im allgemeinen kann man von den Veränderungen der Mesoglia sagen, daß sie auf eine schwere Intoxikation chronischer Natur in der Rinde hinweisen.

Was die inneren Organe anbetrifft, so unterscheiden sich ihre Veränderungen von denen bei den Kaninchen, die Quecksilberdämpfe einatmeten. Solche Erscheinungen in den Lungen wie dort konnten hier nicht festgestellt werden. Nach-

hauptsächlich in den Zellen der Gefäßadventitia, aber auch in den Zellen der Glia und Mesoglia. In den subcorticalen Zentren ist die Eisenmenge größer als in der Rinde. In der grauen und weißen Substanz, vornehmlich in den Gefäßwandungen und im Mesothel der weichen Hirnhaut eine lipoiden Infiltration. In den Nervenzellen häufig Ablagerungen von Lipoiden, sowie in den Zellen der Mesoglia. In den motorischen Zellen des N. trigeminus ebenfalls eine lipoiden Infiltration. Encephalitische Herde im Großhirn mit Wucherung des Bindegewebes, verbunden mit gewucherten und infiltrierten Gefäßen; das Infiltrat besteht aus plasmatischen Zellen, der

weisbar war eine lipide Infiltration des Lungenendothels. Die Veränderungen in den anderen Organen entsprechen in der Hauptsache den oben beschriebenen. Um mit der Beschreibung unseres Versuchsmaterials abzuschließen, wollen wir noch auf zwei Kaninchen hinweisen, von denen Nr. 6 mit Quecksilberdämpfen vergiftet wurde und Nr. 8 Quecksilber („Sulphydrargyre“) intravenös erhielt. Beide wurden sie sowohl klinisch als auch biochemisch untersucht und in die allgemeine Übersicht unseres Materials aufgenommen, aus unabhängigen Gründen konnte jedoch eine Sektion derselben nicht vorgenommen werden.

Bei sämtlichen Kaninchen wurde der Harn auf Quecksilber untersucht. Einige Zeit nach Beginn der Vergiftung, etwa nach zwei Wochen, begann Quecksilber im Harn aufzutreten; seine Bestimmung war nur eine qualitative.

III.

Beginnen wir mit der **Zusammenfassung der Ergebnisse des klinischen Bildes**, so ist hervorzuheben, daß es uns bei einer mehr oder weniger langen Einwirkung von Quecksilberdämpfen auf Kaninchen (1 bis 4 Monate) gelungen ist, das Bild einer Quecksilberintoxikation (allgemeine Schwäche, Speichelfluß, Zittern des Rumpfes und der Extremitäten) zu erzielen. Bei einigen Fällen gesellten sich schwerere organische Symptome (Eintritt von Lähmungen, Schwäche der Sphinkteren) hinzu. Ein großer Teil der Kaninchen ging spontan zugrunde; häufig stellte sich der Tod plötzlich bei verhältnismäßig gutem Allgemeinzustand nach einer Vergiftung mit Quecksilberdämpfen ein. Während der Intoxikationsperiode verloren die Kaninchen gewöhnlich an Körpergewicht. Hervorzuheben ist eine gewisse individuelle Empfindlichkeit, welche die Kaninchen gegenüber der Intoxikation und bezüglich des Zeitpunktes des Eintretens merkurieller Symptome aufwiesen. Die einen erkrankten verhältnismäßig rasch nach dem Beginn der Intoxikation (nach 2 Wochen), die anderen erst nach 1 Monat und später. Dabei war die Schwere der klinischen Symptome ebenfalls nicht die gleiche. Einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Körpergewicht der Kaninchen konnten wir nicht feststellen.

Was die *Blutveränderungen* bei der Vergiftung mit Quecksilberdämpfen anbetrifft, so ist zu sagen, daß die in der Literatur niedergelegten Angaben über eine Zunahme des Hämoglobins in der Vergiftungsperiode zum Teil auch durch unsere Versuche bestätigt wurden. (Einige Kaninchen wiesen bei uns eine Tendenz zur Zunahme des Hämoglobins auf, ein Umstand, der mit der Wirkung des Arsens auf regenerierende Organe in Analogie zu setzen ist.) Ferner fanden wir im Blut bisweilen eine geringe Leukocytose und eine basophile und vitale Granulierung der Erythrocyten. Ein gewisses Interesse bieten die von uns erhobenen *biochemischen* Befunde dar: Vor allem ist die Blutazidose hervorzuheben, die im Einklang mit unseren klinischen Beobachtungen am Menschen steht, wo wir in einem Falle von merkurieller Encephalopathie ebenfalls Erscheinungen der Azidose in der Cerebrospinalflüssigkeit beobachten konnten. Ferner fanden wir bei unseren Kaninchen

eine Tendenz zur Hypoglykämie, die sich in analoger Weise bei denselben Kranken in der Cerebrospinalflüssigkeit in Form einer Hypoglykorhachie geltend machte. Bezüglich des Cholesterins konnten wir größere Schwankungen in der Intoxikationsperiode nicht vermerken. Erwähnung verdient die etwas herabgesetzte Körpertemperatur der Kaninchen während der Vergiftungszeit.

Im allgemeinen ist hervorzuheben, daß die Besonderheiten der Einwirkung metallischen Quecksilbers auf den Organismus und auf den Stoffwechsel noch wenig erforscht sind. Es wurde die Meinung ausgesprochen, daß das Quecksilber besonders sich in der Leber absetzt und eine Verbindung mit den Globulinen bildet (*Petri*). Das Schwinden des Glykogens aus der Leber spricht zugunsten einer Stoffwechselstörung. Die Ablagerung von Kalk im Organismus, die zur Beobachtung kommt, wird als das Ergebnis seiner geringen Lösbarkeit im Harn aufgefaßt. Andere Autoren äußern sich darüber anders, sie meinen nämlich, daß eine überschüssige Ablagerung von Kalk beim Vorhandensein einer gleichförmigen Stoffwechselstörung infolge der Nephritis erfolgt.

Bei unserem Material sahen wir eine sehr reichliche Ablagerung von metachromatischer Substanz, deren Häufchen sich in grobe Gebilde verwandelt hatten. Diese Substanz hatte sich neben den Gefäßräumen angesammelt; ihrer Färbung nach gemahnte sie sehr an Kalkablagerungen. Es taucht nun die Frage auf, ob dies nicht in Zusammenhang mit einigen hierher gehörigen Tatsachen steht, die von einzelnen Autoren bezüglich der überschüssigen Ablagerung von Kalk angeführt werden. In diesem Falle ist an einen lokalen Ursprung dieser Ablagerungen zu denken.

Gehen wir zur *Zusammenfassung der pathologisch-anatomischen Veränderungen* über, so müssen wir vor allem hervorheben, daß sie in einigen Fällen einen außerordentlich schweren Charakter trugen. Diese Veränderungen waren dreierlei Natur: 1. Veränderungen seitens der Ganglienzellen, 2. Veränderungen an den Gefäßen und 3. Veränderungen der Mesoglia (der Zellen von *Rio Hortega*). Bei einem Teil der Kaninchen sahen wir das Bild chronischer Veränderungen; bei einem anderen Teil war das Bild ein kombiniertes (akute Erscheinungen + chronische), wobei das erstere wie das letztere Bild mit den klinischen Symptomen des Zustandes des Kaninchens vor seinem Tode im Einklang stand.

Veränderungen der Ganglienzellen: Die Zellen befinden sich im Zustand bisweilen einer leichteren, bisweilen jedoch einer schwereren Erkrankung; auffallend ist ihre Lysis und Vakuolisierung, die im N. dentatus und im Ammonshorn sehr ausgeprägt ist. Erscheinungen von Sklerose der Zellen. Vorhandensein von reichlich metachromatischer Substanz, bisweilen einer größeren, mitunter einer feineren, sowohl im Kleinhirn als auch im Großhirn (im Verlauf der Gefäße). Vermehrung der Oligodendroglia und der Neuronophagie. Verkleinerung der Nisslschollen in den

Zellen dort, wo sie erhalten sind. Diese Veränderungen sind hauptsächlich als chronische aufzufassen. In denjenigen Fällen, wo sich chronische und akute Erscheinungen miteinander kombinierten, sahen wir folgendes: Akute Schwellung der Zellen (des N. trigeminus). Einige Zellen enthielten anstatt des Tigroids eigenartige Granula; die Zellen befinden sich im Zustand der schweren Erkrankung und weisen große Vakuolen auf. Zytolyse. Sklerotische Erscheinungen im N. dentatus. Auflockerung der Körnerschicht des Kleinhirns und der Schicht der *Purkinjeschen* Zellen. Die multipolaren Zellen (der großen motorischen Kerne des N. trigeminus) weisen große Vakuolen auf, ebenso die Zellen der *Formatio reticularis pontis*. Besonders gelitten hat der motorische Kern des N. trigeminus. Vorhandensein meta-chromatischer Substanz in der weißen Substanz, besonders im Kleinhirn und im Verlauf der *Pedunculi cerebri*. Encephalitische Herde in den *Thalami optici* in der Rinde der Frontal- und Scheitellappen und in den Hirnhäuten. In den runden Zellen der Brücke (beim Alkoholkaninchen) sehen wir Ablagerungen von Lipoiden. In den anderen Fällen sind die Rinde und die Gefäßwandungen an Lipoidablagerungen reich, ebenso die Makro- und Mikrogia. Die Zellen, besonders an den Orten, wo Lipide abgelagert sind, befinden sich im Zustand der Schwellung. Beim Kaninchen, dem das Quecksilberpräparat intravenös eingeführt wurde, fand sich in der Großhirnrinde und in der Kleinhirnrinde eine intracelluläre Ablagerung von Eisen mehr in der grauen als in der weißen Substanz.

Die *Gefäßveränderungen* im Zentralnervensystem: Punktförmige Blutaustritte im Großhirn; stellenweise sind die Gefäße des Großhirns hochgradig gestaut und dilatiert, auch die Venen der weichen Hirnhaut. Subarachnoidale Blutungen. Im Kleinhirn Blutungen an der Grenze zwischen der Molekular- und Granularschicht, stellenweise auch in der weichen Hirnhaut. Hyperämie im Plexus chorioideus. Sklerose der Gefäße und Hyperämie derselben. Sowohl in der weichen Hirnhaut als auch im Kleinhirn Dilatation und Verdickung der Gefäßwände. Im Seitenventrikel eines der Kaninchen fand sich Blut.

Die *Veränderungen der Mesoglia* bestehen in der Hauptsache in folgendem: Degenerative Erscheinungen mit Verdickung der Zellfortsätze und vakuolisiertem Protoplasma in den Zellen der Rinde und des Ammonshorns. Vakuolisierung des Protoplasmas der Fortsätze des Zellkörpers. Sklerose der Zellfortsätze; Schwellung der Zellen der subcorticalen Zentren des Nucleus caudatus und Putamen (Verlängerung der Zellfortsätze und Vergrößerung ihres Umfanges, bisweilen korkzieherförmige Gestalt der Zellfortsätze, die sich auf einer großen Strecke färben, Fragmentation der Zellfortsätze). Ödem des Zellkörpers. Bildung von leeren Höhlen um den Zellkörper (im Ammonshorn). Ablagerung von Lipoiden und von Eisen in den Zellen der Rinde, Proliferation

derselben. Verarmung der Zellen an Lipoiden, sowohl in der Rinde der Nebennieren als auch im Plexus chorioideus (wo sie bei den Kaninchen normalerweise vorkommen), was von einer beträchtlichen Intoxikation Zeugnis ablegt.

Bezüglich der inneren Organe sind die Veränderungen seitens der Leber, der Lungen und der Nieren hervorzuheben; dabei unterscheidet sich das Bild der Lungen bei den Tieren, die Quecksilberdämpfe eingeatmet hatten, wesentlich von dem bei denjenigen Kaninchen, die die Quecksilberpräparate intravenös erhielten.

Wir haben also:

1. alterative Veränderungen am Parenchym (der Nervenzellen);
2. proliferative Veränderungen seitens des Bindegewebes bzw. des Gefäßgewebes und der Mesogliaelemente;
3. ausgesprochene Reaktion seitens der Mesoglia (Zellen von *Rio Hortega*), die sich mitunter bis zu schweren Veränderungen steigert;
4. Ablagerung metachromatischer Substanzen;
5. Zirkulationsstörungen lokaler Natur;
6. das Vorhandensein encephalitischer Herde.

Der letztere Befund könnte daran denken lassen, daß Kaninchen unabhängig von der Quecksilbervergiftung spontan an Encephalitis erkrankt sind. Die Encephalitis könnte entweder der Vergiftung vorausgegangen oder im Verlauf derselben eingetreten sein, und zwar infolge einer Infektion. Diese Möglichkeit können wir zwar nicht in Abrede stellen, *wenn wir jedoch annehmen, daß das Quecksilber Gefäßveränderungen hervorruft, so muß man zugeben, daß hierdurch nicht nur Blutungen, sondern auch eine konsekutive entzündliche Reaktion mit Entwicklung von Bindegewebe hervorgerufen werden könnte.* Im allgemeinen aber tragen die Veränderungen im Gehirn bei der Quecksilbervergiftung nicht den Charakter der Entzündung, sondern den der Encephalopathie.

Epikrise: Da in unseren Fällen recht schwere Veränderungen seitens der Hirngefäße vorliegen, so muß man an eine vornehmlich hämatogene Verbreitung des Giftes denken, besonders bei der Injektion ins Blut.

Die Tatsache, daß die *Anwesenheit von Eisen in den Zellen der Mesoglia* nur bei demjenigen Kaninchen beobachtet wurde, dem das Quecksilber intravenös injiziert worden war, zeugt davon, daß offenbar nur auf diesem Wege allein das Eindringen hämatogenen Eisens in das Zentralnervensystem erfolgt.

Wenn festgestellt werden konnte, daß bei der chronischen Intoxikation (Hg) ebenso wie bei der chronischen Infektion die Mesoglia eine proliferative Reaktion mit einer bedeutenden Anzahl sklerotischer Formen aufweist, so zeugt dies davon, daß es sich wirklich um schwere Veränderungen des Zentralnervensystems handelt.

Somit zeigen all diese Umstände, daß die Mesoglia als ein Zusatzteil des Reticuloendothels offenbar bezüglich der Gifte die gleiche physikalisch-chemische Rolle spielt wie gegenüber den Infektionen.

Auf Grund vergleichend experimenteller Untersuchungen in unserem Laboratorium mit verschiedenen Intoxikationen konnte festgestellt werden, daß das *Quecksilber im Hinblick auf die Stärke seiner Wirkung ein sehr bequemes Mittel ist, um die Pathologie des Nervensystems in verschiedener Hinsicht zu erforschen (Mesoglia, metachromatische Substanzen)*.

Bezüglich der Prädilektionsstellen der beschriebenen Veränderungen des Nervensystems müssen wir darauf hinweisen, daß sie im allgemeinen mit denjenigen zusammenfallen, die auch bei anderen toxischen Encephalopathien (z. B. bei der Bleivergiftung) nachzuweisen sind. Bei unseren Beobachtungen sahen wir eine *Affektion des Kleinhirns, des striopallidären Systems und seiner Leitungsbahnen, der Rinde des Großhirns und des Ammonshorns. Letzteren Umstand betonen wir ganz besonders nachdrücklich, da im Ammonshorn die schwersten Veränderungen nachzuweisen waren*. Dies stimmt mit den in der Literatur vorhandenen Angaben überein (*De Crinis*). Während bei anderen toxischen Encephalopathien beträchtliche Affektionen in den Kernen der Medulla oblongata, des Pons varolii und des Thalamus opticus fast gar nicht angetroffen werden, *waren in unseren Fällen wesentliche Veränderungen in den motorischen Kernen des N. trigeminus (Brücke) und in den Thalami optici vorhanden*. Dem entsprechen auch die Befunde in einem (unveröffentlichten) Fall von *Duchownikowa*, in welchem es sich ebenfalls um eine Quecksilberencephalopathie bei einem Menschen handelt und wo ebenfalls *bedeutende Veränderungen in den Zellen der Thalami optici gefunden wurden*.

Von besonderem Interesse sind die Veränderungen der Mesoglia, die sich an den oben bezeichneten Stellen lokalisieren.

Ungeachtet einer gewissen elektiven Lokalisation in unseren Fällen unterliegt es jedoch keinem Zweifel, daß es sich auch um eine diffuse Affektion des gesamten Nervengewebes handelt.

Spricht unser Material zugunsten irgendeiner der grundlegenden Theorien von der elektiven Affektion des Nervensystems (*C. und O. Vogt, Spielmeyer*)? Wir behaupten, daß das *Quecksilber ebenso wie die anderen Schwermetalle (Blei u. a.) eine Affektion der Gefäße hervorruft. Infolgedessen sehen wir außer der primären Erkrankung des Nervensystems auch eine sekundäre Affektion desselben*.

Zum Schluß halten wir es für unsere angenehme Pflicht, Herrn Dr. W. K. *Beletzky* für seine ständige Unterstützung bei der Arbeit (Durchsicht der Präparate und Beratung), sowie Herrn Dr. P. E. *Snesarew* für seine wertvollen Hinweise unseren besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Beletzki u. *Garkawi*: Z. Neur. **132**, H. 3/4 (1931). — *Brauer*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **12** (1898). — *De Crinis*: Mschr. Psychiatr. **62**, H. 6 (1927). — *Giliarowsky* u. *Winokurow*: Z. Neur. **121** (1929). — *Heller*: Dtsch. med. Wschr. **1896**, Nr 9—10; Berl. klin. Wschr. **1896**, 380. — *Hoff*: Jb. Psychiatr. **45**, H. 1 (1926). — *Letulle*: Arch. de Physiol. **19** (1887). — *Mehring*: Arch. f. exper. Path. **13** (1880). — *Nissl*: Allg. Z. Psychiatr. **54**. — *Panse, F.*: Zbl. Neur. **59**, H. 3/4 (1931). — *Perow, P. J.*: Zur pathologischen Anatomie der akuten Sublimatvergiftung. Diss. (russ.) Kasan 1898. — *Petri, E.*: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. Berlin 1930. — *Pirelli*: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **26** (1896). — *Popow*: Virchows Arch. **93** (1893). — *Spielmeyer*: Z. Neur. **99** (1925). — *Stock, A.*: Die Gefährlichkeit des Quecksilberdampfes. Berlin 1926.
