

(Aus dem Institut für Chirurgische Neuropathologie in Leningrad.)

Über die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für Nickelsalze.

Von

E. O. Manoiloff

und

A. P. Friedmann

Leiter des Biochem. Laboratoriums

Dozent

(Eingegangen am 24. Februar 1933.)

Vorliegende Arbeit ist die erste Mitteilung der von uns 1930 begonnenen Untersuchungen über die Frage der Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für die Salze von Schwermetallen. Hierzu gehören Untersuchungen über die Wirkung von Ni, Co, Fe, Cu, Ag u. a. Metallen auf den tierischen Organismus, sowie über die Durchlässigkeit der Schranke für diese Metalle.

Mit Nickelsalzen befaßte sich speziell einer der Verfasser — *E. O. Manoiloff*¹⁰ — bereits seit 1907. Die ausführliche Darstellung der theoretischen und praktischen Bedeutung dieses Themas wird in einer nachfolgenden Arbeit geboten werden. Vorliegende Mitteilung bezweckt eine kurze Darlegung der bei Einführung von Nickelsalzen in das Blut-Liquorsystem erhobenen Befunde. Bis jetzt ist die Frage des Durchtritts von Nickelsalzen durch die zwischen Blut und Liquor bestehende Schranke, soweit wir der Weltliteratur entnehmen konnten, noch niemals aufgeworfen worden. Indessen kommen Nickelsalze in den letzten 30—40 Jahren in ausgedehntem Maße in der Industrie, bei Handbetrieben, im Haushalt bei der Zubereitung von Speisen und in der Medizin zur Anwendung. Daher erschien es uns als unabweislich, zuerst die Frage des Durchtrittes dieses Metalles durch die Schranke zu studieren, bzw. sein Eindringen in das Liquorsystem und seine mögliche Wirkung auf das Nervensystem und den Gesamtorganismus der Tiere.

I.

Bekanntlich begann 1921 als erste *Lina Stern* zusammen mit *Gautier* eine planmäßige Erforschung der Blut-Liquorschranke, der für den tierischen und menschlichen Organismus so wichtigen Schranke.

Wir wollen hier nicht tiefer in die Geschichte der Frage eindringen. Der Ausdruck „Blut-Liquorschranke“ ist eine rationelle Bezeichnung, die allgemein anerkannt werden sollte, damit sind die Wechselbeziehungen

zwischen Blut- und Liquorsystem gemeint, aber nicht die zwischen Blut und Hirn. Uns erscheint dies wichtig, weil viele andere weniger zweckmäßige Benennungen für die Schranke vorgeschlagen worden sind.

Bereits im Jahre 1924 betonte *Spatz*²⁰ in seiner Arbeit: „Untersuchungen über Stoffspeicherung und Stofftransport im Zentralnervensystem“ die wichtige Rolle der Capillaren des Gehirns für die Blut-Gehirnschranke. Auf die Arbeiten des französischen Autors *Riser* und seine Mitarbeiter gestützt, wiederholt *H. Spatz*²¹ ausdrücklich in seinem Vortrag in Bonn (19.—20. 5. 32) „Vitale Färbung und Lehre vom Stoffaustausch zwischen Zentralnervensystem und übrigen Körper“, daß die Blut-Gehirnschranke hauptsächlich an den Endothelien der Gehirncapillaren zu suchen sei. *Spatz* nimmt ebenso wie *Walter*¹⁸ im Bereiche des Zentralnervensystems 2 Schranken an: die Blut-Liquor- und die Blut-Gehirnschranke. *H. Spatz* sagt: „Die Schranke zwischen Blut und Gehirn ist gleichbedeutend mit der Innenhaut der Capillaren des Gehirns, die Schranke zwischen Blut und Liquor ist gleichbedeutend mit der Innenhaut der Capillaren des Plexus und der weichen Häute“.

Der Autor spricht seine Überzeugung dahin aus, daß das Problem des Durchganges durch die Blut-Gehirnschranke nichts anderes darstellt, als ein Teilproblem des allgemeinen Problems der Permeabilität der Capillaren und deren verschiedene Abstufung in einzelnen Gefäßgebieten. Dagegen nimmt z. B. *E. Gellhorn*²² einen qualitativen Unterschied zwischen der Gehirnschranke und ähnlichen Schranken im Organismus an*. In seinem bekannten, eben ins Russische übersetzten Buche „Das Permeabilitätsproblem usw.“ interpretiert er die Untersuchungen über Kohlenhydrat und Eiweißstoffaustausch zwischen Blut und Liquor — und sagt, daß die „Hämato-encephalische Schranke im Vergleich mit anderen im Körper vorhandenen Schranken als besonders dicht anzusehen ist; man könne bei dieser Schranke nicht die allgemeinen Lehren der Permeabilität anwenden.

II.

Wenden wir uns nun der Frage zu, welcher Art die Funktion der Schranke ist, welches die Wechselbeziehungen sind zwischen Blut und Liquor hinsichtlich der Durchlässigkeit nach beiden Richtungen hin. Ohne die Rolle der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Schranke, im Speziellen das Vorhandensein des sog. Membrangleichgewichts der Elektroionen *Donnans*¹ (1911) abzuleugnen, können wir uns keineswegs mit dem Versuche einverstanden erklären, die biologischen Funktionen der Schranke ganz physikalisch-chemisch zu erklären, wie dies z. B. von *D. L. Rubinstein*¹² versucht wird. Welche Stoffe haben die Fähigkeit, durch die Schranke durchzudringen? Diese Frage war und ist bis jetzt Gegenstand zahlreicher experimentell-klinischer Untersuchungen.

* *Gellhorn, Ernst*: Das Permeabilitätsproblem, seine physikalische und allgemein-pathologische Bedeutung (russ.), S. 237, 1932.

Es zeigt sich, daß der Weg aus dem Blut- ins Liquorsystem erschwert ist für viele Stoffe, während der Weg aus dem Liquor frei ist und der Durchtritt von Stoffen auf diesem Weg ungehindert vor sich geht. Bereits *Magendie* (1827), dann *Cavazzani*, *Monakow*, *Sigard*, *Widal*, *d'Achard-Loeper*, *Niclaux*, *Schottmüller* und *Schum* und eine Reihe anderer Forscher haben sich mit den Fragen der Wirksamkeit der Schranke nach beiden Seiten hin befaßt. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß 1921—23 *Lina Stern* und ihre Mitarbeiter eine ganze Reihe von Arbeiten veröffentlichten mit der Beschreibung von Versuchsserien mit subcutaner, intravenöser und intraperitonealer Einführung von Salzen, Farben und Alkaloiden und Übertritt derselben in den Liquor. In Kürze können wir ihre Schlußfolgerungen folgendermaßen zusammenfassen: Positive Resultate bei Bromnatrium, Sulfocyanatrium, Pikrinsäure, Morphinum, Santonin und Atropin; negativ bei Jodnatrium, Eisencyannatrium, Curare, Adrenalin; von Farben, bei Eosin und Fluorescein*. Widersprechende Resultate ergaben Methylviolett und pikrinsaures Natrium usw. In der Literatur sucht man vergeblich nach Angaben über den Durchtritt von Nickelsalzen durch die Blut-Liquorschranke.

III.

Wie schwierig die Aufgabe eines Studiums der Schranke und speziell die Frage des Durchtrittes von Nickel sich gestaltet, ist daraus zu ersehen, daß es bis jetzt kein einheitliches Verfahren zur Untersuchung der Schranke gibt.

Man unterscheidet folgende Verfahren zur Untersuchung der Blut-Liquorschranke:

1. Die Nitratmethode von *Mestrezat*. 2. Die Hämolysinmethode von *Weil-Kafka*. 3. Der Uranintest von *Kafka*. 4. Die experimentelle Methode von *Stern*. 5. Die Fuchsinprobe von *Platau*. 6. Die Salicylprobe von *Loberg*. 7. Die Chlor-Brommethode von *Walter*. 8. Die Einsaugungsmethode von *Förster* usw.

Wir haben aus Raummangel nicht die Möglichkeit, uns mit der Beschreibung der Methodik und der kritischen Abschätzung jeder dieser Modifikationen zu befassen und wollen bloß das Gemeinsame hervorheben, das alle vorgeschlagenen Verfahren verbindet. Wir sind der Meinung, daß man alle Verfahren zur Bestimmung der Permeabilität in 2 Gruppen einteilen kann: 1. Diejenigen, wo nur die Frage der Möglichkeit eines Eindringens untersucht, bzw. die Menge der aus dem Blut in den Liquor übergehenden Stoffe bestimmt wird. 2. Diejenigen, wo als Gradmesser der Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke das Verhältnis der Konzentration der Stoffe im Blut zu denen im Liquor dient. Hierzu

* *Jervell*, *Otto*, *Kafka*, *Schönfeld* u. *Leipold*, *Krebs* u. *Wittgenstein* u. a.

gehört hauptsächlich das von *Walter* genau bearbeitete Bromverfahren (s. unten).

Bei der ersten Bestimmungsgruppe entstand natürlicherweise folgende Frage: Kann eine absolute Menge in den Liquor eindringender Stoffe ein Gradmesser sein für die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke? *Wiechmann* z. B. behauptet auf Grund seiner experimentell-klinischen Untersuchungen, daß nicht die absolute Menge der in den Liquor eingedrungenen Stoffe, sondern das Verhältnis ihrer Konzentration in Blut und Liquor von Bedeutung ist. Gerade diese Richtung schlug *Walter* ein. Uns jedoch erschien von nicht minderem Interesse und biologisch von größerer Wichtigkeit die Frage: Inwiefern das Verhältnis zwischen der Konzentration in Blut und Liquor als sicherer Maßstab für die Durchlässigkeit zu betrachten ist.

An folgendem Beispiel sehen wir, wie kompliziert die Frage ist: Nach *Leipold* beträgt normalerweise die Menge von NaCl in Liquor 0,695% *. Entsprechend den Angaben von *Leipold* haben wir im Blutserum 0,556% NaCl, was einen Koeffizient von 1,25 für die betreffenden Elektrolyte ergibt.

IV.

Bevor wir zur unmittelbaren Beschreibung der von uns angewandten Versuchsmethodik und zu den Ergebnissen der Versuche übergehen, müssen wir noch in Kürze die Verfahren zum Nachweis des Nickels erwähnen. Welche sind nun die Methoden zur analytischen Gewinnung von Nickel? Man kann sie, wie wir meinen, in 2 einander ergänzende Gruppen einteilen:

1. Tropfmethode.

Es gibt mehrere Arten, den Nickel nach der Tropfmethode nachzuweisen**.

1. Ammoniumhydroxyd gibt einen sehr leicht im Überschuß des Reaktivs löslichen Niederschlag, nach folgender Formel: $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + 6\text{NH}_4\text{OH} = (\text{Ni}/\text{NH}_3)_6(\text{NO}_3)_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ mit Bildung eines komplexen Kations.

2. Schwefliges Natrium ergibt einen schwarzen Niederschlag: $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \text{Na}_2\text{S} = \text{NiS} + 2\text{NaNO}_3$

Über die Eigenschaften des Niederschlages von schwefligem Nickel siehe bei *Tananajew*¹⁵.

3. Wenn man einen Tropfen einer Nickelsalzlösung auf dem Filtrierpapier je einen Tropfen Lösung von KCNS und InCl_2 , und dann auch einen Tropfen Anilin hinzufügt, kommt eine grüne oder blaue, durch die Bildung des Komplexes bedingte Färbung zustande.

Alle diese Reaktionen stehen bezüglich ihrer Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit (beim Abdifferenzieren von Kobalt- und Eisensalzen) weit hinter der Reaktion mit Dimethyl-Glioxym zurück, deren wir uns zumeist bedienen. Wenn man auf das Filtrierpapier einen Tropfen einer Nickelsalzlösung aufträgt, erscheint ein roter oder rosafarbener Fleck, dessen Färbung dunkler wird bei Bearbeitung mit Ammoniakdämpfen.

* *Leipold, W.*: Durchlässigkeitsverhältnis bei der Blutliquorschranke. 1928.

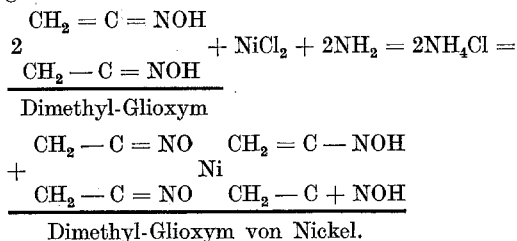
** *Tananajew*: Die Tropfmethode der qualitativen chemischen Analyse (russ.) Leningrad 1926.

2. Makromethode.

(Nach *Trärdwell*-Tabletten der qualitativen Analyse 1931.)

Der Verfasser nimmt zur Reaktion $\frac{1}{2}$ normale Lösung schwefelsauren Nickels (7,0213 NiSO₄ + 7 H₂O in 100 ccm Wasser), die $\frac{Ni}{4} = 14,670$ g in 1 l entspricht. In obengenanntem Buch gibt *Trärdwell* 6 Verfahren an, in einem anderen Buch — Kursus der analytischen Chemie, Bd. 1, qualitative Analyse S. 162—167 —, gibt er 12 Reaktionen auf Nickel an. Auch hier aber wird als empfindlichste Reaktion diejenige von *Tschugajew* mit Dimethylglyoxym anerkannt.

Wenn man der Nickelsalzlösung Ammoniak bis zur schwachen Alkalireaktion hinzugefügt, dann 1—2 ccm 1% Spirituslösung von Dimethyl-Glyoxym hinzugebt und aufkocht, so scheidet aus den nicht sehr verdünnten Lösungen ein rosaroter Niederschlag aus:



Bei sehr geringen Nickelmengen erhält man zuerst eine Lösung von gelblicher Färbung; nach Abkühlung, einige Minuten später, treten rosarote Nadeln hervor. Wo ist die Grenze der Reaktionsempfindlichkeit? Nach den Angaben von *Tschugajew* kann man einen Teil Nickel in 400 000 Teilen Wasser nachweisen.

Auf das Ergebnis der Reaktion hat das Vorhandensein von 10 Teilen Kobalt keinen Einfluß; bei großen Mengen dieses letzteren (in Legierungen) geht die Analyse anders von statten (s. *Trärdwell*, S. 166). Nach *Trärdwell* reagiert ähnlich dem Dimethylglyoxym auch das α -Benzildioxyd, das mit Nickelsalzen ebenfalls einen roten krystallischen Niederschlag ergibt. Da wir das Reaktiv nicht zur Verfügung hatten, konnten wir es nicht zum Nachweis des Nickels in Blut und Liquor verwenden. Ebenso wie wir 1. im Schrifttum keine Hinweise auf die Möglichkeit eines Eindringens des Nickels durch die Blut-Liquorschranke finden konnten (s. oben), fanden wir 2. auch keine speziellen Verfahren zum Nachweis des Nickels im Liquor, was uns veranlaßte, uns zuerst mit der Bearbeitung der Methodik dieser Bestimmung zu befassen (s. unten).

Was das Schrifttum über die Einwirkung von Nickel auf den tierischen Organismus betrifft, so gibt es darüber bloß spärliche Mitteilungen; mehr oder weniger ausführlich wird die Frage in den Arbeiten von *E. O. Manoiloff*¹⁰ und in der Sammel-schrift dreier Autoren — *W. S.* und *S. K. Dzerzoffsky* und *N. A. Schumoff-Sieber* besprochen.

*Manoiloff*¹⁰ studierte die Wirkung von Salzen auf die Mikroorganismen (siehe Tabelle 1) und fand, daß ein Zusatz von Nickelsalzen zu Nährbouillon bedeutend weniger giftwirkend ist, als Salze von Kupfer und anderen schweren Metallen. Andererseits hebt der Verfasser das eigenartige und ungleichmäßige Verhalten der Mikroben verschiedener Formen den Nickelsalzen gegenüber hervor. Eine große, ausführliche Arbeit stammt aus der Feder obengenannter 3 Autoren: *Dzerzoffsky* und *Schumoff-Sieber*². Sie machten Versuche an Hunden, indem sie ihrer Nahrung verschiedene Nickelsalze hinzufügten, hauptsächlich organischer Säuren: Niccolum lacticum, aceticum, isobutyricum und Hcltd. Dies wurde dadurch erreicht, daß die Verfasser auf entsprechende Art im Nahrungsgemisch metallisches Nickel mit NaCl und den entsprechenden Säuren kochten; mit Milch-, Essig-, Weinsteinsäure usw.

Aus den Versuchen auf 12 Hunden, die von ihnen im Laufe von 7 Monaten mit Nickelsalzen organischer Säuren gefüttert wurden, zogen die Verfasser den Schluß, daß Dosen von 50—100 mg Nickel ganz unschädlich sind, da sie bei Lebzeiten des Tieres keinerlei Störungen hervorrufen und bei der Sektion sowie bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Organe und Gewebe keinerlei Veränderungen beobachtet werden; ebensowenig konnte man bei für die Tiere unschädlichen Dosen Spuren von Nickel im Harn feststellen; dagegen fanden die Autoren bei ihrer chemischen Analyse immer Nickel in den Exkrementen. Daraus schlossen sie mit Recht, daß das Nickel bei toleranten Dosen nicht durch den Darm in das Blut resorbiert, sondern im Gegenteil ungehindert und ohne Schaden für den tierischen Organismus hinausgeleitet wird. Für unsere Frage sind nicht nur diese Befunde von großer Bedeutung, sondern auch die Hinweise aus dem Schrifttum einer ganzen Reihe von Autoren (*Schulze, Hamel-Roß, Gergens, Riche, Ludwig* u. a.), daß der vieljährige Gebrauch von Nickelgeschirr bei der Zubereitung von Speisen (*Riche* beobachtete solch eine Familie 2½ Jahre lang) den Menschen keinerlei Schaden zufügt. *Riche* beobachtete auch bei Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden die Wirkung von schwefelsaurem Nickel. Es erwies sich, daß dieses Salz nur dann toxisch wirkt, wenn es nicht per os eingeführt wird, sondern subcutan und intravenös und in großen Dosen; bei Hunden 0,5—1,0 g auf 1 Kilo Gewicht. Die charakteristischen Vergiftungserscheinungen durch große Dosen Nickel sind bei kleinen Tieren Krämpfe und Katalepsie, bei Hunden Erbrechen und Durchfall, Temperatursenkung und Schwäche.

V.

Bereits aus der kurzen Darlegung der Angaben aus dem Schrifttum und unserer Deutung dieser Befunde geht hervor, welche Fragen wir beim Bearbeiten unseres Themas in Angriff zu nehmen hatten. Wir wünschten aufzuklären

1. ob man Nickel im normalen Liquor vorfindet,
2. ob Nickelsalze die Blut-Liquorschranke überschreiten,
3. welches die für den Organismus toleranten Dosen sind,
4. die Gesamtwirkung von Nickel auf das Tier,
5. die lokale und die Nebenwirkung.

Zur befriedigenden Lösung unserer Aufgabe war es erforderlich, vorher folgendes festzustellen:

A. Die allgemeine Methodik der Prüfung der Blut-Liquorschranke beim Tiere.

B. Das Laboratoriumsverfahren bei Bestimmung des Nickels.

Was war unsere Methodik beim Prüfen der Schranke? Sie bestand in folgendem: dem Tiere (Hund) wurde per os, intramuskulär und intravenös eine bestimmte Nickelsalzlösung (meist NiCl_2) eingeführt und nach einer gewissen Zeit (½ Stunde, 1 Stunde und 24 Stunden später) mittels zisternaler Punktion der Liquor (N. B. nicht hämorrhagischer) in einer Menge von 3—5 ccm entnommen, der dann auf Vorhandensein von Nickel nach folgendem Verfahren untersucht wurde: a) Einem Kubikzentimeter durchsichtigen farblosen Liquor fügten wir 10—15 Tropfen Ammoniaklösung und 2 ccm einer 1%igen alkoholischen Lösung von Dimethyl-Glioxym hinzu und erhitzen nach Durchschütteln je nach der

Menge des Nickels (s. oben) bis zum Sieden. Das Zustandekommen einer schönen rosaroten Färbung der Flüssigkeit und noch mehr das Erscheinen rosaroter kristallischer Nadeln nach der Abkühlung wiesen auf das Vorhandensein von Nickelsalzen hin. Zuweilen mußte man vorher eine Ansäuerung der Mischung von Liquor und Reaktiv mit HCl vornehmen, dann eine Anlaugung mit Ammoniak; b) als Ergänzung und Kontrolle (besonders bei Vorhandensein von Nickelspuren im Liquor) diente die Bestimmung mittels der Tropfmethode. Auf ein Uhrglas oder auf ein ovales Stückchen Filtrierpapier trugen wir einen Tropfen Liquor auf und fügten 2 Tropfen gesättigter Lösung von Dimethylglyoxim und 1 Tropfen Ammoniak hinzu, erwärmten dann auf dem Asbestnetz auf der Spiritusflamme oder stellten für mehrere Stunden in den Thermostat. Nach Austrocknen und Verdunsten von Wasser, Alkohol und Ammoniak bildete sich an der Peripherie des Papiers oder des Uhrgläschens ein rosafarbener Ring oder Rand, der auf das Vorhandensein von Nickel, des Metalls und seiner Salze, hinwies.

Es ist hervorzuheben, daß ein vorhergehendes Verdunsten des Liquors oder seine Verbrennung nach der Methode von *Kjeldahl*, sowie eine vorhergehende Senkung des Eiweißes, mit der *Walterschen* Mischung unter anderem keinen merklichen Einfluß hatte auf die Ergebnisse der Analyse zur Bestimmung von Nickel.

Um die erste Frage, die der Möglichkeit des Nachweises von Nickel im normalen Liquor, zu lösen, machten wir im Laufe der Jahre 1930/31 folgende Serie von Versuchen: Wir entnahmen den Liquor mittels Lumbalpunktion bei Menschen (Kranke der Nervenklinik am I. Leningrader Medizinischen Institut und Kranke unseres Instituts), mittels cisternaler Punktion bei Hunden und anderen Tieren, und untersuchten die Flüssigkeit auf Vorhandensein von Nickel. Gleichzeitig mit der Untersuchung des Liquors untersuchten wir, wo dies zugänglich war, auch das Blutserum und bei einigen Hunden (in 16 Fällen) die Flüssigkeit der Vorderkammer des Auges (*humor aquaeus*). Im ganzen machten wir 60 solche Untersuchungen an Menschenliquor, 30 an Hundeliquor, 8 an Katzenliquor.

Bei allen diesen Untersuchungen des Liquors, des Serums und in den 16 Fällen des *Humor aquaeus* konnten wir kein einziges Mal auch nur die geringsten Spuren von Nickel in der Flüssigkeit finden.

Alle diese Bestimmungen von Ni im normalen Liquor nahmen wir vor sowohl durch Verbrennung der organischen Stoffe, als auch gleichzeitig ohne deren Verbrennung, und hatten immer die gleichen negativen Ergebnisse.

Unsere nächste Aufgabe war das unmittelbare Studium der Durchlässigkeit der Schranke für Nickel und dessen Wirkung auf den Organismus. Anfangs machten wir die Versuche, ebenso wie *Dzergoffskys*, *Riche* an Hunden Nr. 11 (7,8 Kilo Gewicht), Nr. 19 (8 Kilo), Nr. 20 (6,9 Kilo)

und Nr. 21 (8,8 Kilo) mit Einführung von Nickel per os. Wir begannen mit Gaben von Nickel in einer Dosis von 1 mg auf 1 Kilo Gewicht pro die und steigerten täglich die Dosis um 1 mg. Am nächsten Tage entnahmen wir mittels cisternaler Punktion den Liquor zur Untersuchung. Wir machten im Ganzen 42 solche Beobachtungen an 2 Hunden; ohne die Nickeldosis bis zum letalen Ausgang (nach *Riche* 40 mg) zu steigern, sahen wir Vergiftungserscheinungen (Erbrechen, Durchfall) erst bei Dosen von 20—30 mg Ni auf das Kilo Gewicht. Innerhalb der Grenzen von 1—20 mg sahen wir kein Mal Intoxikationserscheinungen; ebensowenig zeigten der von uns entnommene Harn und der Liquor Spuren von Nickel. Offenbar wird innerhalb dieser Grenzen das Nickel durch den Darm nicht resorbiert und dringt in die Bahnen Blut—Harn und Blut—Liquor nicht ein. Eine weitere Stufe war die Prüfung der Eigenschaften der Blut-Liquorschranke bei intramuskulärer und besonders bei intravenöser Einführung einer Lösung von Chlornickel. Bei dieser, während 1½ Jahren vorgenommenen Serie von Versuchen begannen wir gleichfalls mit der Einführung von kleinsten Nickeldosen: Bei Umrechnung von NiCl₂ auf reines metallisches Nickel von 0,001 an auf das Kilo Gewicht des Hundes.

Wir entnahmen den Liquor und parallel das Blut, sowie in einigen Fällen den Humor aquaeus 30 Min., dann 1 Stunde nach der Injektion, zuweilen auch am folgenden Tage zur Kontrolle. Bei der intramuskulären Einspritzung dringt die Nickellösung in den Liquor ein und wir punktierten daher die Hunde nicht früher, als 1 Stunde nach der Injektion.

Bei der intravenösen Einspritzung von Nickelsalzlösung zeigte sich sogleich, wie dies auch zu erwarten war, der Unterschied in der Toleranz der Tiere bei dieser Einführungsart des Metalls gegenüber der per os. Mit der parenteralen Einführung von Nickelsalz steht es so: Wir haben kein Mal schädliche Folgen an Hunden beobachtet bei intravenöser Einführung von Dosen bis 5—6 mg Nickel auf das Kilo Körpergewicht. Die „unschädliche“ Dosis Nickel ist etwas größer bei der intramuskulären Einführung einer 1%igen Lösung von Chlornickel. Dosen von 7—10 mg Ni auf das Kilo Gewicht des Tieres hatten eine „toxische“ Wirkung: es treten Erbrechen, Durchfall, Unruhe und anderes auf. Von 10 mg an erweisen sich die Nickeldosen als *tödlich*. Wie ist nun die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für Nickel bei den obengenannten Dosen, bzw. bei welchen Dosen ist es in der Cerebrospinalflüssigkeit zu finden? Untenstehende Tabelle 1 gibt in Kürze Aufschluß über diese Fragen.

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, verloren wir 2 Hunde (Nr. 19 und 20) bei tödlichen Dosen, den Hund Nr. 11 bei Einführung von 8 mg Nickel. Letzterer Fall ist besonders lehrreich. Während die Hunde Nr. 19 und 20, welche vorher mehrmals Nickel per venam bekommen hatten, bei der intravenösen Einführung von 10—12 mg nicht gleich eingingen, sondern erst nach 20—30 Min., ging der Hund Nr. 11, dem bis dahin kein Mal Ni

per venam eingespritzt worden war, bei der ersten Einführung in das Blutsystem einer der „toxischen“ nahen Dosis Nickel sofort, nach 40 bis 50 Sek. ein, unter Erscheinungen von heftigen Blutkreislaufs- und Atmungsstörungen. Hatten wir es hier nicht mit dem „speed shock“

Tabelle 1.

Nr. der Hunde	Gewicht in Kilo	Menge in mg auf 1 k Gew.	Zahl der Injektion	Injiz. Gesamtmenge in g	Physiol. Effekt	Ni im Liquor	Anmerkungen
68	12,0	1—6	6	0,252	Fehlt	Fehlt	Erhöhung der Dosis um je 1 mg
92	7,0	1—7	7	0,196	„	„	
93	10,0	1—7	7	0,28	„	„	Erhöhung der Dosis um je 2 mg
137	6,0	2—8	4	0,20	„	„	
138	8,0	1—9	4	0,25	„	„	Intoxikation
21	8,3	5	1	0,415	„	„	
21	8,3	6	1	0,498	„	Spuren	+
21	8,3	7	1	0,571	Starke Intoxikation	„	
57	7,1	6	1	0,420	„	Spuren	+
57	7,1	7	1	0,490	„	„	
57	7,1	8	1	0,560	Starke Intoxikation	„	
11	7,8	8	1	0,604	Exitus	+	Einmal Bis zur letalen Dosis mehrere Injektionen von 1—10 mg
19	8,0	10	1	0,80	„	+	
20	6,9	12	1	0,828	„	+	

der amerikanischen Autoren (*Hirschfeld, Hyman, Wagner*) zu tun, die 1921 eine für Physiologen und Pharmakologen höchst interessante Arbeit veröffentlichten? Soviel uns erinnerlich ist, hatten wir die betreffende Injektion tatsächlich sehr rasch mittels intravenöser Infusion vorgenommen. Nicht auszuschließen ist hier natürlich auch die Möglichkeit einer individuellen Idiosynkrasie, die einen solchen Shock auslösen könnte.

In den übrigen Fällen, bei „unschädlichen“ Dosen, beobachteten wir weder eine Gesamt- (resorptive), noch eine Nebenwirkung. Die „toxischen“ Dosen jedoch, von 6—10 mg, riefen, wie gesagt, in erster Linie Erscheinungen von Intoxikation des Magendarmtractus hervor, die von Auftreten von Nickelpuren im Liquor begleitet waren. Bei Einführung toleranter d. h. „unschädlicher“ Nickeldosen (1 bis 5—6 mg auf das Kilo Gewicht) fand es sich im Liquor nicht und es waren auch nicht die geringsten merklichen Störungserscheinungen im Organismus des Tieres zu beobachten.

Womit läßt sich die relative Ungiftigkeit dieses Schwermetalls für den tierischen Organismus erklären? Die relative Unschädlichkeit für den

menschlichen Organismus erklärt einerseits die langdauernde unschädliche Benützung von Nickelgeschirr, andererseits auch das Fehlen einer Intoxikation bei Arbeitern der Nickelindustrie. Das Fehlen einer Intoxikation bei Nickel wird durch eine leichte Ausscheidung durch das Ausscheidungssystem der Drüsen des Verdauungstractus erklärt. Eine große Rolle bei der Ausscheidung von Schwermetallen spielt laut Meinung der Physiologen und Pharmakologen, auch die Galle. Nach den Angaben von *Flury* und *Zangger*⁵ scheidet die Galle Arsenik, Antimon, von Schwermetallen Blei, Quecksilber, Kupfer usw. aus.

Auch bei unseren Versuchen ist die Möglichkeit einer solchen „Neutralisation“ der in den tierischen Organismus eingeführten Nickelsalzlösung nicht von der Hand zu weisen. Als Bestätigung dient die seit langem bekannte Tatsache, daß die ins Blut eindringenden Schwermetalle verhältnismäßig langsam verschwinden und hauptsächlich in solche Gewebe eindringen, wie *Leber*, Nieren und Milz. Jedoch geht eine kumulative Wirkung eingeführter Nickelsalze weder aus den Angaben des Schrifttums, noch aus unseren Beobachtungen hervor.

Zum Schluß wollen wir noch auf interessante neue Tatsachen auf dem Gebiet der Biochemie hinweisen, die in der nächsten Zukunft den Grund legen können zur Revision einer Reihe von Fragen, welche die Funktionen der Schranken im Organismus betreffen*. Wir meinen die Arbeiten des biogeochemischen Laboratoriums der Akademie der Wissenschaften der USSR (Akademiker *P. I. Bernadsky*), im Speziellen die Untersuchungen von *A. P. Winogradoff*¹⁹. Viele Autoren, darunter die Erforscher der Funktion der Blut-Liquorschranke, lieben es, den Ausdruck „dem Organismus artfremde Stoffe“ zu gebrauchen und verstehen unter „artfremd“ vor allem die Schwermetalle. Dagegen betont *A. R. Winogradoff* in einem von der Akademie der Wissenschaften herausgegebenen Buch „Die Geochemie der lebenden Substanz“ (1932) das Vorhandensein von Schwermetallen im pflanzlichen und tierischen Organismus. Nickel und Kobalt sind im Organismus meist gleichzeitig anzutreffen. Entsprechend dem Vorherrschen von Ni im Erdreich und in der Erdrinde überhaupt, ist davon in Pflanzen verhältnismäßig mehr enthalten, als von Co.

Im menschlichen Organismus herrscht dagegen öfters Co vor.

Interessant ist, daß *Bertrin*** auf den verhältnismäßig hohen Nickel- und Kobaltgehalt im Pankreas der höheren Tiere aufmerksam macht.

Wir beschränken uns auf das Gesagte und kommen zu folgenden Schlüssen:

Schlußfolgerungen.

1. Mittels der von uns vorgeschlagenen Modifikation der Bestimmung von Nickel und seiner Kontrolle (durch das „Tropfverfahren“) läßt sich

* Näheres darüber siehe in der nächsten Arbeit. A. F.

** *Bertrin*: Zit. nach *Winogradoff*.

normalerweise Nickel im Liquor und im Blut nicht nachweisen. 2. Geben wir Nickel per os in verhältnismäßig großen Dosen (1—20 mg auf 1 Kilo Gewicht), so werden keine merklichen schädlichen Wirkungen hervorgerufen; das Metall ist dabei im Liquor nicht nachzuweisen. 3. Die intravenöse Einführung von Nickelsalzen in kleinen Dosen (1—5 mg auf 1 Kilo Gewicht) stört gleichfalls die Funktionen der Blut-Liquorschranke nicht; das Metall kann im Liquor auch nicht in Spuren nachgewiesen werden. 4. Toxisch und im Liquor verhältnismäßig leicht nachweisbar sind Nickeldosen von 5—10 mg auf das Kilo Gewicht; die tödlichen Dosen liegen von 10 mg aufwärts. 5. Eine relative Wirkung der Nickelsalzlösungen wird im tierischen Organismus offenbar nicht beobachtet. 6. Wegen des Widerstandes der Blut-Liquorschranke gegenüber Nickel und der Leichtigkeit seiner Ausscheidung durch den Darm und die Leber, ist dies Metall für Industriearbeiter auch der speziellen Vernickelungswerkstätten als unschädlich zu betrachten, und auch die Zubereitung von Speisen in Nickelgeschirren kann gestattet werden.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Donnan*: Theorie von Membrangleichgewicht und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht diagnostischen Elektrolyten. Z. Elektrochem. **17**, 572 (1911). — ² *Dzergowsky, W. S., S. K. Dzergowsky u. N. O. Schumoff-Sieber*: Die Wirkung von Nickelsalzen auf den tierischen Organismus. Biochem. Z. **11**, H. 3 (1906). — ³ *Eskuchen*: Z. Neur. **66**, H. 5. — ⁴ *Flatau*: Revue neur. Dezember 1926. — ⁵ *Flury u. Zangger*: Lehrbuch der Toxikologie. 1928. — ⁶ *Friedmann, A. P.*: Die Cerebrospinalflüssigkeit (Liquorologie). Ausgabe der Akademie der Wissenschaften der USSR. (russ.) 1932. — Über die sog. Blut-Liquorschranke (Manuskript (russ.)). — ⁸ *Gremenetzky, M.*: Allgemeine Pharmakologie. Gosmedisdat. (russ.) 1931. ⁹ *Hirschfeld, Hymen, Wagner*: Influence of velocity on the response to intravenous injections. Arch. Int. Med. Febr. 1931. — ¹⁰ *Manoiloff, E. O.*: Über die Wirkung der Nickelsalze auf Mikroorganismen. Zbl. Bakter. **8**, H. 7/9 (1907). — ¹¹ *Menschutkin, B.*: Lehrkurses der allgemeinen anorganischen Chemie KUBUC (russ.) 1931. — ¹² *Rubinstein, M. I.*: Physikalisch-chemische Grundlagen der Biologie Gosmedisdat (russ.) 1932. — ¹³ *Speransky, A. D.*: Das Nervensystem in der Pathologie. Gosmedisdat (russ.) 1930. — ¹⁴ *Stern, L.*: Die Schrankenfunktion und das Verhältnis zwischen Cerebrospinalflüssigkeit, Blut und Nerven-elementen des Rückenmarkstammes. Medico-biol. Z. (russ.) H. 2. 1926. — ¹⁵ *Tananajew, N. A.*: Tropfmethode der qualitativen chemischen Analyse. (russ.) Leningrad 1926. — ¹⁶ *Trädwel, F.*: Tabelle der qualitativen Analyse (russ.). Wissenschaftlich-technisch. Verlag. Moskau-Leningrad 1931. — ¹⁷ Kursus der analytischen Chemie. Bd. 1. Qualit. Analyse (russ.) 1931. — ¹⁹ *Walter*: Die Blut-Liquorschranke. Leipzig 1929. ¹⁹ *Winogradoff, A. P.*: Geochemie der lebenden Substanz. Ausgabe der Akademie der Wissenschaften der USSR. 1932. — ²⁰ *Spatz, H.*: Untersuchungen über Stoffspeicherung und Stofftransport im Zentralnervensystem. Z. Neur. **89**, 130 (1924). ²¹ *Spatz*: Vitale Färbung und Lehre vom Stoffaustausch zwischen Zentralnervensystem und übrigen Körper. Zbl. Neur. **64**, H. 3/4. — ²² *Gellhorn, Ernst*: Das Permeabilitätsproblem, seine physiologische und allgemein-pathologische Bedeutung. Med. Moskau 1932.