

Aus der Universitäts-Nervenklinik Bonn  
(Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. F. LAUBENTHAL).

**Zur Klinik der Triorthokresylphosphatvergiftungen.**  
(Zugleich Bericht über mehrere Fälle von Vergiftungen in einem  
Igelitherstellungsbetrieb.)

Von

**HANS GEORG MERTENS.**

(Eingegangen am 1. August 1947.)

Erneutes gehäuftes Auftreten von Vergiftungen durch Triorthokresylphosphat (Tr.) gibt uns Veranlassung, an Hand von 12 Fällen und unter Berücksichtigung und kritischer Würdigung der Literatur zusammenfassend über dieses eigenartige Krankheitsbild zu berichten, um so mehr, als es immer noch wenig bekannt ist. So wurden unsere Fälle unter folgenden Diagnosen eingewiesen: spinale Muskelatrophie, LANDRYsche Paralyse, Methylalkoholvergiftung, Muskelschwund, Polyneuritis, Kinderlähmung und in einem Falle toxische Polyneuritis. Dennoch ist es wohl fast in jedem Falle möglich, allein aus dem klinischen Bild die schädigende Noxe mit genügender Sicherheit zu erkennen.

Unser Beobachtungsgut erlaubte uns eine weitere Präzisierung und Klärung der Klinik und Pathogenese dieses Krankheitsbildes sowie seines Verlaufes. In einem Hinweis auf die Intoxikationsmöglichkeiten soll ein weiterer Zweck dieser Mitteilung liegen.

Bei den ersten Kranken, die uns eingewiesen wurden, erfuhren wir, daß sie aus einem chemischen Werk entwendeten (mit Benzol und Toluol zu 3% vergällten) Alkohol getrunken hatten, nachdem sie ihn durch Kochen und Destillieren entgällt zu haben glaubten. Dieser Alkohol soll aber von sehr vielen Arbeitern, vor allem während der Zeit des Zusammenbruchs, getrunken worden sein. Es waren jedoch nur relativ wenige an Lähmungen erkrankt (von denjenigen abgesehen, die mit Methylalkohol vergällten Schnaps getrunken hatten, bei diesen war das klinische Bild wesentlich anders; Sehstörungen fehlten fast nie). Wir dachten zuerst daran, das Benzol-Toluol-Alkoholgemisch könne die Ursache der Erkrankungen sein. Wenn auch in Einzelfällen von Benzol- und Toluolvergiftungen Polyneuritiden beobachtet wurden, so liegt bei dieser Erkrankung doch eine andere Symptomatologie vor.

Das charakteristische Bild unserer Fälle, das nach einer Latenzzeit von etwa 14 Tagen plötzlich mit starken Wadenschmerzen beginnt, dann rasch zu einer Lähmung beider Beine führt, etwa 8—12 Tage später

auch auf die Hände übergreift, und dabei objektiv nachweisbare Sensibilitätsausfälle vermissen läßt, und bei dem sich oft bei Überwiegen der schlaffen Lähmungen an Unterschenkeln und Händen, an den proximalen Extremitätenabschnitten spastische Erscheinungen feststellen lassen, findet sich nach unseren bisherigen Kenntnissen in dieser typischen Form nur bei der Tr.-Vergiftung.

Wir erfuhren nun von dem Chefchemiker des Werkes Dr. P., daß Tr. tatsächlich seit einigen Jahren in dem genannten Betrieb in erheblichen Mengen als Weichmachungsmittel für plastische Massen in Verbindung mit Alkohol benutzt wird, welchen man aus der Absorptionsanlage zurückgewinnt. Der Alkohol enthält Spuren von Tr. An diesen Alkohol müssen die erkrankten Arbeiter unglücklicherweise geraten sein. Die andere Gruppe unserer Fälle stellt eine 6köpfige Familie dar, die nach dem Genuß eines Kuchens, der mit einem sehr alten, nicht genau definierbaren Fett gebacken wurde, einige Stunden später an gastrointestinalen Erscheinungen erkrankte. Diese verschwanden bald und nach einem Intervall von 11 Tagen traten plötzlich bei allen Mitgliedern fast zur selben Stunde Lähmungserscheinungen an den Beinen auf. Es entwickelte sich dann das typische Bild der Tr.-Vergiftung.

Die Tr.-Vergiftung ist seit etwa 50 Jahren bekannt. Es wurden bisher 3 große Massenvergiftungen gleicher Art beobachtet, für deren Verursachung das Tr. verantwortlich gemacht werden muß. Zuerst wurde 1898 von CHAUMIER und 1 Jahr später von LOROT über Polyneuritis nach dem Gebrauch von Kreosot bei Phthisikern berichtet. In der Folgezeit beobachtete man häufig nach Einnahme von Creosotum phosphoricum das Auftreten von Lähmungserscheinungen. Die von LOEWENFELD, WERTHEIM-SALOMONSON, HUET, SANZ und zuletzt von BERTOLANI beschriebenen Fälle aus den Jahren 1898—1914 lassen mehr oder weniger deutlich die Hauptcharakteristika der Tr.-Vergiftung erkennen. Es wurde anfangs vor allem das Phosphor neben anderen Beimengungen wie Arsen als schädigende Noxe angeschuldigt. WERTHEIM-SALOMONSON äußerten schon die Vermutung, daß es sich um eine Verunreinigung des Kreosots durch organische Phosphorsäureverbindungen handeln müsse. — In den Jahren 1930—33 traten nun gleichzeitig 2 Massenerkrankungen in Europa und den Vereinigten Staaten auf, von denen letztere ein riesenhaftes Ausmaß erreichten. Es wurden 15000 bis 20000 Erkrankungen geschätzt. (Veröffentlichungen von SMITH, BOWDEN, TURLEY, SHOEMAKER, BENNET, HARRIS, VONDERAHE, HUME, ELVOVE, VALAER, FRAZIER und MALLORY). Sie wurde durch Trinken von verunreinigtem Ingwer (Ginger-ale) hervorgerufen und unter dem Namen *Ginger-Paralysis* bekannt. Es gelang SMITH, ELVOVE und FRAZIER, den giftigen Stoff als Tr. zu isolieren und im Tierversuch nachzuweisen. Der Giftstoff wurde nach STÄHELIN wahrscheinlich dem Ingwerextrakt deshalb beigemischt, um bestimmte Farbreaktionen zu erzeugen und dadurch die infolge der Prohibition bestehenden Kontrollprüfungen zu täuschen. Im Anschluß an diese Entdeckung der Giftwirkung des Tr. gelang es, für die vorwiegend in Holland, aber auch sonst in Europa beobachteten Lähmungsfälle nach dem Gebrauch eines französischen Präparates des Abtreibungsmittels Apiol, die Identität der giftigen Noxe nachzuweisen. VAN ITALLIE fand 1931 im Apiol 28—50% Tr. Aus Arbeiten von TER BRAAK, BOUWMANN und LOBSTEIN

(Holland), VAN ITALLIE, ROGER (Frankreich), STANOJEVIĆ und VUJIĆ (Jugoslawien), HOROWITZ und SCHÄCHTER (Rumänien), CARRILLO (Südamerika), REUTER, RECHNITZ, WITKE, SCHULZ, JAGDHOLD, MANN, HELLMUTH und GRÜN, GUTTMANN u. a. (Deutschland) haben wir ebenso wie aus den amerikanischen Veröffentlichungen schon genauere Beschreibungen des klinischen Verlaufs. Es wurden aus Tierexperimenten sowie pathohistologischen Befunden wertvolle Erkenntnisse über die Pathogenese gewonnen, von denen noch zu sprechen sein wird. Seit Beginn dieses Krieges (1940) sind nun erneut zahlreiche Vergiftungsfälle bekannt geworden, die meist durch Verwechslung des Tr. mit Speiseöl bzw. Benutzung von Maschinenöl oder Torpedoöl hervorgerufen wurden. Solche Fälle treten in der letzten Zeit wieder besonders gehäuft auf.

### *Chemie und Verwendung des Triorthokresylphosphats.*

Es handelt sich um ein sehr starkes Nervengift, das schon in ganz geringer Menge (wenige Gramm genügen) zu schwersten Lähmungserscheinungen führt.

Tr. ist chemisch ein Ester, den man sich aus 3 Molekülen Methylphenol und 1 Molekül Phosphorsäure unter Wasserabspaltung entstanden denken kann. Das reine Tr. ist eine ölige Flüssigkeit, farb-, geruch- und geschmacklos, in Wasser unlöslich und bei normalen Temperaturen schwer flüchtig mit hohem Siedepunkt. Das technisch verwendete Tr. stellt ein Gemisch aus Ortho-, Meta- und Paratrikresylphosphat dar. Es ist jedoch nur das in Orthostellung gebundene Trikresylphosphat giftig, weil nur es von der menschlichen und tierischen Schleimhaut und Haut resorbiert werden kann. Größere Mengen reizen die Schleimhäute und führen bei innerlicher Aufnahme zu Erbrechen. Der größte Teil des Stoffes wird durch den Harn ausgeschieden. Das Tr. wird als billiger Abfallstoff aus anderen Prozessen gerne seit mehreren Jahren in der Technik in zahlreichen chemischen Werken als Weichmacher, Lösungs- und Extraktionsmittel für plastische Massen, Nitrocellulose, Harze u. a. verwendet. Besonders wichtig ist dabei das sog. *Igelit* (*Polyvinylchlorid*). Dieses wird auf Grund seiner Unbrennbarkeit und Beständigkeit gegen Wasser und konzentrierte Säuren zu mannigfachen technischen Zwecken verwendet. Bei Normaltemperatur ist es hart, in der Wärme kann es mit sog. Weichmachern gemischt werden, wodurch es nach dem Erkalten eine gummiähnliche Elastizität erhält. Damit wird dieses Mittel geeignet, als Ersatz von Gummi zu allen Gummifabrikaten und entsprechenden Hausgeräten zu dienen. Als *Weichmittel* wurden nun meist das Tr. und in geringem Maße das Triphenylphosphat verwendet, welches eine ähnliche Wirkung auf den Organismus haben soll und dem Tr. chemisch nah verwandt ist. Diese Weichmacher werden zu 30–40% in die Igelitmasse eingemischt. Das Tr., das in Wasser unlöslich ist, *löst sich gut in organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther* u. a., auch in Fetten. Es kann deswegen wenigstens oberflächlich durch Zusammenbringen solcher Stoffe mit Igelitprodukten aus diesem herausgelöst werden und in letztere übergehen. Daneben benutzt man das Tr. heutzutage häufig als Schmieröl an Stelle von pflanzlichen und tierischen Fetten.

### *Heutige Vergiftungsmöglichkeiten.*

Kreosot und Apiol haben als Vergiftungsquellen heute nur noch historisches Interesse. Verunreinigungen mit Tr. kommen in diesen Medikamenten, die zudem heute selten benutzt werden, wohl kaum mehr vor. Dagegen hat das Tr. in der Technik eine um so größere Bedeutung erlangt.

Die meisten Vergiftungen kommen durch Benutzung technischer Öle, in denen oft Tr. enthalten ist, als Nahrungsfett vor. Von Vergiftungen dieser Art sei nur erwähnt eine solche von 73 Personen in der Schweiz 1941, wo Tr. in einem Behälter für Speiseöl geriet, oder die Kieler Epidemie im selben Jahre von 60 Fällen, wo Torpedoöl zum Backen verwendet wurde, 1944 100 Fälle bei Rostock und die Saalfelder Epidemie 1945, bei der 125 Personen nach Genuß von im Schwarzhandel erworbenen Ölen erkrankten (Veröffentlichungen von WALTHARD und STÄHELIN (1941), CREUTZFELD und ORZECOWSKI (1941), FLÜGEL und CICHON (1942), HUMPE (1942), BRAUN (1944), VON KEYSERLINGK (1947)).

Auch wir beobachteten entsprechende Fälle, u. a. eine 6köpfige Familie. Unsere anderen Fälle erkrankten durch Genuß des bei der *Fabrikation von Igelit* verwendeten Alkohols, der Spuren von Tr. enthielt. Die Arbeiter waren über die Giftigkeit des Stoffes nicht orientiert und die Vergiftungsfälle wurden als solche bisher nicht erkannt, so daß es zu zahlreichen, zum größeren Teil von uns nicht beobachteten Vergiftungen kommen konnte. Gewerbehygienisch ist von besonderer Wichtigkeit, daß das Tr. auch *durch die Haut aufgenommen* werden kann (nach FLURY und KLIMMER), so daß es bei der Arbeit mit diesem Stoff durchaus zu einer *chronischen Intoxikation* kommen kann, zumal sich die toxische Substanz nachgewiesenermaßen langsam im Körper anreichern kann.

So wurde bereits 1942 von GÄRTNER und ELSÄSSER ein Fall von wahrscheinlich percutaner gewerblicher Vergiftung beschrieben. Ein zweiter Fall wurde vor kurzem von PARNITZKE veröffentlicht: Ein Arbeiter war seit 1941 mit Reparatur von mit Tr. betriebenen Pumpen beschäftigt. Er klagte 1943 über uncharakteristische Rücken- und Brustschmerzen, für die seinerzeit keine Erklärung gefunden werden konnte. Im Januar 1944 erkrankte er an typischen Lähmungen. Da er die Giftigkeit des Stoffes kannte, hatte er sich vor peroraler Aufnahme geschützt.

Eine Einatmung des Stoffes kommt wegen der geringen Flüchtigkeit der Substanz nicht in Frage. Leichtere „rheumatische“ Beschwerden werden nach Erkundigungen von vielen Arbeitskameraden unserer Kranken geklagt: Parästhesien, Ziehen in den Armen, Waden- und Rückenschmerzen usw. Ob es sich hier um leichte Intoxikationserscheinungen handelt, war bisher nicht zu klären.

Außer der gewerblichen Vergiftung bei der Igelitherstellung kann dieses noch dadurch Vergiftungen verursachen, daß Alkohol oder fettige (ölige) Nahrungsmittel mit Igelit (Kunstgummi) durch Benutzung von Igelitschläuchen oder Aufbewahrung in Igelitbehältern in Berührung kommen und sich das Tr. auf Grund seiner Löslichkeit diesen mitteilt.

PARNITZKE konnte vor kurzem mehrere Tr.-Vergiftungen auf *Benutzung von Igelitschläuchen zum Destillieren* von Alkohol zurückführen. Auch an diese Möglichkeit muß heute bei der häufig geübten Schwarzbrennerei gedacht werden. Es muß aber auch sonst damit gerechnet werden, daß Tr.-Vergiftungen in der letzten Zeit in weit größerem

Umfange, als es erkannt wurde, vorgekommen sind. Bei der Gefährlichkeit des Giftes, das schon in ganz geringen Mengen zu schwersten, oft irreversiblen Lähmungen führt, halten wir es für dringend notwendig, daß *seine Verwendung bei der Herstellung von Igelitgegenständen verboten wird, soweit diese als Behälter von Nahrungsmitteln oder für die Speiseverabreichung oder Destillationszwecke irgendwie in Frage kommen.*

#### *Pathologisch-anatomische Befunde.*

Unsere Kenntnisse über das pathologisch-anatomische Bild der Tr.-Vergiftung verdanken wir vor allem Tierversuchen von TER BRAAK, sowie einigen Sektionsbefunden amerikanischer Autoren.

Übereinstimmend fanden alle die stärksten Veränderungen im *peripheren Nerv*, vor allem im Ischiadikus. Am stärksten sind die Myelinscheiden betroffen; die Veränderungen befallen nicht den ganzen Nerv, sondern sind disseminiert. Sie bestehen in degenerativen Veränderungen der Myelinscheide und des Achsencylinders und Wucherungen von Zellen der SCHWANNschen Scheide. Außerdem findet man auch regenerative Prozesse. Es finden sich gesunde Fasern neben allen Stadien pathologisch veränderter und keine endo- und perineuralen Veränderungen oder Gefäßabweichungen und Infiltrate. Die Veränderungen entsprechen nach TER BRAAK dem von GOMBAULT mit dem Namen Neuritis segmentalis periaxialis bezeichneten Typus (sie wurde von diesem bei chronischer Bleivergiftung beschrieben). Diese Veränderungen, die von den anderen Autoren entsprechend beschrieben werden, deutete TER BRAAK und CARRILLO als ein primäres Erkranktsein des den peripheren Nerven umhüllenden Gewebes (der SCHWANNschen Zellen und Myelinscheiden). Erst wenn deren Schutzfunktion verloren gegangen ist, wird der Achsencylinder geschädigt und damit die leitende Funktion gefährdet. Er nimmt an, daß sich das Gift sofort, wahrscheinlich elektiv, in die Markscheide einnistet und deren Erkrankung bewirkt. Er fand an den Stellen, wo der Myelinmantel geschwunden war, einen spindel- oder knopfförmig verdickten Achsencylinder.

Auch gewisse Veränderungen am *Rückenmark* wurden bei den Tierversuchen TER BRAAKS sowie bei den Sektionsbefunden von BOWDEN; TURLEY, SHOEMAKER, GORDALE und VONDERAHE gefunden. Es fanden sich an den Vorderhornzellen Fettinfiltrationen, Karyolysis, Schwellung, Chromatolysis, Pyknose, Amyloidkörperchen, besonders im Bereich des lumbalen Rückenmarks. Auch das Verschwinden der NISSLSchen Körperchen wurde bemerkt. Man faßte diese Veränderungen durchweg als retrograde Degeneration auf. An Hirn- oder Rückenmark wurden sonst bisher keine Veränderungen gefunden bis auf leichtere Veränderungen im Hypoglossus, Ambiguus und dorsalen Vaguskern (VONDERAHE) sowie im Nucleus dentatus des Kleinhirns (BOWDER, TURLEY, SHOEMAKER). SMITH und LILLIE sahen noch degenerative Herde im Weiß des Rückenmarks. Es ist auffällig, wie wenig die bisherigen anatomischen Untersuchungen das klinische Bild der späteren Spastizität erklären können.

Außerdem wurden noch stärkere Veränderungen der betroffenen Muskulatur festgestellt; die Muskelfasern hatten enorm an Größe abgenommen und zeigten nur noch  $\frac{1}{20}$  ihres normalen Querschnitts; das interstitielle Bindegewebe war stark proliferiert und die Zellkerne desselben vermehrt. Sonst fanden sich noch Veränderungen an der *Leber* (fettige Degeneration) und am Genitalapparat. Die experimentellen Untersuchungen wurden vorwiegend an Hühnern durchgeführt, weil deren Polyneuritis am besten bekannt ist.

Wir können nun noch über Veränderungen an den *Gefäßen* und am *lumbalen Grenzstrang* berichten, da bei einem unserer Patienten wegen beginnender Gangrän beiderseits eine lumbale Grenzstrangdurchtrennung, wobei jeweils ein Ganglion entfernt wurde, vorgenommen werden mußte.

Die histologische Untersuchung (Dozent Dr. PETERS) von 2 Ganglien des re. und li. lumbalen Grenzstranges ergab als augenfälligsten Befund ausgedehnte Veränderungen an den Arterien und Arteriolen. Die Wände der Gefäße waren bindegewebig verbreitert. Teilweise bestand die Verbreiterung aus kollagenem Bindegewebe, teilweise aus einem lockeren Bindegewebe. Ein Teil der Lumina war durch ein locker gebautes, bindegewebiges, kernreiches Füllgewebe ausgefüllt. In diesem waren vielfach noch kleine, Blutkörperchen enthaltende Hohlräume erkennbar. In einem kleineren Teil waren die Gefäßwände von einer homogenen Masse, die sich mit van Gieson gelbrot, mit Eosin leuchtend rot tingierte, imbibiert. Teilweise war diese Masse über die Gefäßwände hinaus in das umgebende Gewebe ausgetreten. Bei den *Gefäßveränderungen* handelt es sich um krankhafte Vorgänge im Sinne einer v. WINIWARTER-BÜRGERschen Krankheit.

Beide Ganglien zeigten eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes (*Sklerose der Ganglien*). An den Ganglienzellen waren im allgemeinen nur geringe Veränderungen feststellbar. Vielfach waren die NISSLSchen Schollen der Zellen aufgelöst. Die Zellen stellten sich bei der NISSLSchen Färbung als homogene blasse Scheiben dar. Der Kern dieser Zellen war unregelmäßig zusammengesintert und hatte sich tiefblau tingiert. Ein Kernkörperchen war nicht zu differenzieren. Bei einem Teil dieser Zellen waren die Zellgrenzen nicht mehr deutlich zu erkennen. Es handelt sich um eine beginnende Auflösung der Zellen vom Rande her. Bei den letzteren Zellveränderungen handelte es sich wohl um mit der *homogenisierenden Zellveränderung* des Zentralnervensystems identischen Veränderungen. In Silberbildern war im allgemeinen die Darstellung der endocellulären Fibrillen deutlich. Sie bildeten ein mehr oder weniger kleinmaschiges Netz. Gelegentlich waren von STÖHR als *Fortsatzdisharmonie* bezeichnete Besonderheiten feststellbar.

*Diagnose.* Thromboendarteriitis obliterans (v. WINIWARTER-BÜRGERsche Krankheit) der Gefäße der sympathischen Ganglien mit konsekutiven Veränderungen (homogenisierende Ganglienzellerkrankung, Sklerose) als Folge der durch die Gefäßveränderung hervorgerufenen Hypoxämie.

#### *Klinischer Verlauf.*

Es seien zu Beginn ein schwerer und ein leichter Fall als Beispiel angeführt.

Der erste Fall von Tr.-Vergiftung, der in unsere Behandlung kam, wurde unter der Diagnose Lues cerebrospinalis eingewiesen. Er zeigte das Bild einer amyotrophen Lateralsklerose. An den distalen Abschnitten der Extremitäten fanden sich schlaffe Paresen mit hochgradigen Atrophien und Durchblutungsstörungen, symmetrisch ausgeprägt. Daumen- und Kleinfingerballen waren stark atrophisch, die Zwischenräume zwischen den Metakarpen waren eingesunken. Beiderseits Krallenhandstellung der Finger. Die Fingerbewegungen waren sehr geschwächt, Adduktion und Opposition des Daumens beiderseits unmöglich. Die kleinen Handmuskeln zeigten elektrisch komplette Entartungsreaktion. Die Unterarmmuskulatur war etwas verschmächtigt, in der elektrischen Erregbarkeit aber kaum herabgesetzt. An den Unterschenkeln bestanden ebenfalls starke Atrophien und Hypotonie der gesamten Muskulatur. Die aktive Beweglichkeit der Tibialis- und Peroneusmuskulatur war völlig aufgehoben. Beide Nerven

zeigten komplette Entartungsreaktion. Im Gegensatz zu den schlaffen Lähmungen an den distalen Extremitätenabschnitten stand der Befund an den proximalen Abschnitten: Die Armreflexe waren beiderseits erheblich gesteigert und von den Clavikeln auslösbar, Mayer beiderseits  $\emptyset$ . Der Tonus an den Oberschenkeln war spastisch vermehrt, vor allem wurde das Gehen durch einen erheblichen Adductorenspasmus fast unmöglich gemacht. Die Patellarreflexe waren beiderseits gesteigert und von der ganzen Tibiakante aus brüsk auslösbar. Unerschöpflicher Patellarklonus. Bei Beklopfen der Achillessehne kam es zu einer reflektorischen Kontraktion der Adductoren- und Unterschenkelbeuger mit erheblichem Bewegungseffekt, während der eigentliche Achillesreflex fehlte. Auch der Fußsohlenreflex war beiderseits erloschen; statt dessen trat ein erheblicher Fluchtreflex auf. Pyramidenzeichen waren sonst nicht zu finden. Lasègue beiderseits bei 50° positiv. Koordinationsbewegungen entsprechend der Parese, aber zielicher. Diadochokinese, Barany, Romberg o. B. Bauchdecken weich, Reflexe regelrecht. Es fanden sich trotz eingehender Prüfung weder Störungen der Oberflächen- noch der Tiefensensibilität. Die Extremitätenenden zeigten deutliche Anzeichen schlechter Durchblutung und weitere trophische Störungen der Haut, die sich kalt anfühlte und cyanotisch aussah. An den Hirnnerven war bis auf eine leichte Konvergenzschwäche, weite Lidspalten und eine calorisch wie rotatorisch nur schwache Erregbarkeit des Vestibularapparates mit fehlendem Vorbeizeigen kein krankhafter Befund zu erheben. Augenfundus beiderseits o. B. Intern fiel ein reduzierter Allgemeinzustand, leichte Struma und Parodontose auf. Die Aorta war etwas breit und vermehrt gewunden. R.R. 145/85. Blutbild, Urinbefund, Luesreaktionen in Blut und Liquor o. B. Liquor selbst völlig o. B. Druck nicht vermehrt. Liquorzucker 42 mg-%. Blutzucker 95 mg-%.

*Vorgeschichte.* Herr M. K., 39 Jahre alt, von Beruf Anstreicher, Klinikaufnahme am 28. 1. 46, trank im September 1945 in etwa 3 Wochen 1½ Liter Alkohol, der zu 2% mit Benzol und Toluol vergällt war, zusammen mit einem Kameraden, der ebenfalls erkrankte. Etwa 1 Woche später spürte er ein heftiges Wadenreißen. In den nächsten Tagen (wieder 2—3 Tage später) nahm die Kraft in den Beinen rasch ab. Im Verlauf einer Woche bildeten sich die Lähmungen vollständig aus. Er konnte keinen Schritt mehr gehen. Nach dieser Zeit kam es auch zunehmend zu einer Schwäche an den Händen und er wurde in ein kleineres Krankenhaus eingeliefert. Erst 7 Wochen später zeigten sich erste Anzeichen einer Besserung. 3½ Monate nach Beginn der Erkrankung — er konnte gerade mit Unterstützung wieder etwas gehen — kam er zu uns.

Trotz unserer energischen Behandlung (labile Galvanisation der schlaff gelähmten Extremitätenteile sowie Bäder, Wasserdruck- und Unterwassermassage und Bewegungsübungen zur Lösung der Spastizität und beginnenden Kontraktur der proximalen Extremitätenteile, außerdem Vitaminstöße und Liegekur) kam es nur ganz langsam zu einer Besserung. Über ein halbes Jahr nach der Aufnahme, 9 Monate nach Beginn der Erscheinungen, war der Befund an den Armen weitgehend normalisiert. Die Kraft bei Finger- und Handbewegungen war ausreichend, die Atrophien verschwunden, Reflexe und Tonus regelrecht, Mayer beiderseits positiv. An den Beinen bestand an den Oberschenkeln noch eine deutliche Spastizität, besonders der Adductoren. Die Patellarschnenreflexe waren gesteigert, beiderseits fast unerschöpflicher Patellarklonus. An den Unterschenkeln war die Muskulatur noch allgemein stark atrophisch, die Füße konnten wieder, wenn auch nur sehr gering, dorsal- und plantarflektiert werden, auch geringe Zehenbewegungen möglich, kein Zehenspreizen. Elektrisch fand sich noch bei direkter galvanischer Reizung eine träge Zuckung fast aller Muskeln, Tibialismuskulatur indirekt und faradisch wieder schwach erregbar. Peroneus zeigte noch komplette Entartungsreaktion. Der Achillessehnenreflex war noch beiderseits erloschen,

beim Beklopfen der Achillessehne kam es zu einer deutlichen Beugebewegung des Unterschenkels. Fußsohlenreflex beiderseits auslösbar, keine Pyramidenzeichen. Sensibilität völlig intakt. Kühle, etwas cyanotische Extremitäten, Gang wesentlich besser, der vestibuläre Befund war unverändert (fehlendes Vorbeizeigen nach rotatorischer Reizung). Der Liquor zeigte diesmal bei 24% Gesamteiweiß und 0/3 Zellen eine geringe Erhöhung des Globulins und des Eiweißquotienten (0,4). Leichte Linkszacken der Goldsolkurve (0, 1, 2, 2, 1, 0).

Der Metzgermeister A. G., 44 Jahre alt, kam am 26. 6. 46 mit seinen 2 Söhnen sämtlich mit Steppergang und Spasmus in den Oberschenkeln zu uns in Behandlung und berichteten folgendes: Am 20. 9. 45, abends zwischen 5 und 6 Uhr, hätte sich bei allen Familienmitgliedern (6 Personen) eine Schwäche in den Beinen bemerkbar gemacht, eine Ermüdung und Erschlaffung, die außerordentlich rasch zunahm. Innerhalb der nächsten 8 Tage bildeten sich bei allen Familienmitgliedern völlige Lähmungen an den Beinen aus. 14 Tage später kamen Lähmungen in den Händen hinzu. Nach 2 Monaten klagten die meisten auch über Schmerzen in den Beinen. Im ganzen fühlten sie sich aber sonst alle gesund. Zu der Vorgeschichte erfuhren wir, daß 10 Tage vorher stärkere intestinale Erscheinungen (Erbrechen, kolikartige Leibschmerzen und Durchfall für die Dauer von 1 Tag) bei allen Familienmitgliedern aufgetreten seien. Bei der Suche nach einer giftigen Noxe erzählte uns der Vater, er habe seit Jahr und Tag ein Lamm, das aus Talg gegossen sei, im Schaufenster stehen. Dieses Lamm habe er nun zu einer neuen Form umgegossen und bei dieser Gelegenheit mit dem Fett ein Kuchenblech zum Backen ausgestrichen. Der Kuchen habe dann auffallend bitter geschmeckt. Das Fett war in einem Zinnkessel ausgeschmolzen worden. Einige Stunden nach dem Genuß des Kuchens stellten sich dann die intestinalen Erscheinungen ein, unter denen der Sohn, der am meisten gegessen hatte, am meisten litt. Der Befund war bei dem Vater folgender: an den Händen keine Paresen mehr zu finden, an den Beinen keine sichtbaren Atrophien, Steppergang besonders rechts, Fußheber nur ganz schwach, Zehenbewegungen ausführbar. Hackenstand beiderseits unmöglich. Zehenstand leidlich. Die P.S.R. waren gut auslösbar, die A.S.R. schwach, keine Pyramidenzeichen, Lasègue Ø, Elektrisch: nur der M. tibialis anterior zeigt EaR., die übrigen Unterschenkelmuskeln sind in der Erregbarkeit herabgesetzt.

Bei den Söhnen fanden sich Atrophien der Daumenballenmuskulatur und Aufhebung der Abduktion und Opposition des Daumens, sonstige Fingerbewegungen intakt. Spastische Paresen der Oberschenkel mit Adductorensasmus, starker Hypertonie und gesteigerten Patellarsehnenreflexen, Patellarklonus, Atrophien an den Unterschenkeln, die anfangs komplett schlaff gelähmt waren. Fehlende Achillessehnenreflexe und Fußsohlenreflexe. Es waren keine Sensibilitätsstörungen zu finden, dagegen stärkere trophische Störungen an den Füßen, die kalt und cyanotisch waren.

Stellen wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchungen bei den 12 beobachteten Fällen sowie Angaben aus dem Schrifttum zusammen, so ergibt sich folgende charakteristische Symptomatik: 1. Einige Stunden, spätestens ein Tag nach Aufnahme des Giftes, treten oft *gastrointestinale Erscheinungen* auf. Sie bestehen in Leibschmerzen, Erbrechen, Mattigkeit, Diarrhöe, Blähungen und halten meist nur kurze Zeit bis 1—2 Tage, höchstens eine Woche, an.

(STANOJEVIĆ und VUJIĆ beobachteten auch gesteigerte Diurese, Kieferkrämpfe, Kreuzschmerzen und Kopfschmerzen. HUMPE berichtet sogar über einen Fall, bei dem außer langanhaltenden intestinalen Störungen wiederholt in den Abendstunden ein delirantes Bild auftrat.)



Es fiel uns auf, daß alle Kranken, die das Gift in Alkohol gelöst zu sich genommen hatten, keinerlei Magen-Darm-Beschwerden bekamen, während diejenigen, die es als Backfett genossen, sehr erheblich unter solchen zu leiden hatten.

Bei Prüfung der Literatur zu dieser Frage fand sich dieser Unterschied bestätigt. Wenn das Tr. als Backöl oder sonst in ölicher Form (Apiol, Kreosot) genossen wurde, fehlen selten Angaben über erhebliche intestinale Erscheinungen. Anders dagegen, wenn es in einem alkoholischen Getränk eingenommen wurde. In der Zusammenfassung über die amerikanischen Fälle von Gingerparalysis fehlt jegliche Angabe über eine intestinale Reaktion. Im deutschen Schrifttum gehen die Angaben über einen „Alkoholater“ kaum hinaus.

2. Auch für die Dauer der (nach Ansicht aller Autoren für diese Vergiftung ungemein charakteristischen) völlig beschwerdefreien *Latenzzeit* scheint die Art und Form der Aufnahme von entscheidender Bedeutung zu sein. Die Dauer der Latenzzeit schwankt in der Regel zwischen 14 und 18 Tagen. Als äußerste Schwankungsbreite muß jedoch etwa der 5.—45. Tag angenommen werden. Bei unserer Beobachtung einer erkrankten Familie, bei der alle Mitglieder das Gift zur selben Stunde und in der gleichen Form (im Kuchen) zu sich nahmen, spürten alle 10 Tage später abends zwischen 5 und 6 Uhr eine Schwäche, Müdigkeit und Erschlaffung in den Beinen, die rasch zunahm. In diesem Falle waren alle Vorbedingungen bis auf die Art der Aufnahme verschieden. Die erkrankten Personen waren verschiedenen Geschlechts, das Alter differiert zwischen 44 und 11 Jahren. Auch die genossene Kuchenmenge war sehr unterschiedlich. Um so auffälliger muß diese bis auf die Stunde gleiche Dauer der Latenzzeit sein. Bei Durchsicht der Literatur ließen sich die Angaben in dieser Hinsicht kaum auswerten. Es fiel jedoch auf, daß die einzelnen Autoren je nach Art des Stoffes recht verschiedene, zum Teil aber eng begrenzte Latenzzeiten angaben. Es scheint uns jedenfalls berechtigt, der Art der Zubereitung und Verabreichung des Mittels für die erste Epoche der Erkrankung eine größere Bedeutung beizumessen, als dies bisher geschehen ist. Bei der Ausbildung der Lähmungen spielt sie jedoch offenbar keine Rolle. Hier ist neben der Menge des Giftes an erster Stelle die individuelle Reaktion entscheidend.

3. Nach der beschwerdefreien Latenzzeit treten bei weitaus den meisten, nicht bei allen Patienten, stärkere (oft sehr heftige) reißende *Schmerzen* und *Spannungen* in der betroffenen Muskulatur, vor allem aber in den Waden auf. Sie werden oft von den Patienten als Muskelater beschrieben. Es scheint sich weniger um parästhetische Mißempfindungen, wie Kribbeln, Ameisenlaufen usw. zu handeln, als um Gefäßschmerzen. Während die Schmerzen nach 1—2 Tagen, spätestens einer Woche, abnehmen, schreiten die Lähmungen fort. Es findet sich in fast allen Fällen noch lange Zeit eine ausgesprochene *Druckschmerzhaftigkeit der Waden*.

4. Die *Lähmungen* beginnen mit großer Regelmäßigkeit mit einer Schwäche in der Fuß- und etwas später der Unterschenkelmuskulatur (bei nur ganz wenigen Fällen wird gleichzeitiger Beginn in den Händen berichtet). Diese nimmt in 2—3 Tagen so zu, daß Gehen und Stehen unmöglich wird. Bis etwa spätestens in 8 Tagen ist in der Regel die Lähmung an den Beinen völlig ausgebildet. Es kommt dabei meist zu einer Schwäche auch in den Oberschenkeln und Beckengürtelmuskeln, jedoch fast nie zu einer völligen Lähmung von Muskelgruppen am Oberschenkel. Am seltensten ist anscheinend die Vastusgruppe stärker geschädigt, häufiger die Beuge- und Glutaealmuskulatur.

5. 8—14 Tage nach Beginn der Lähmungen an den Beinen treten bei einer größeren Gruppe von Fällen auch Lähmungen an den Händen auf. Dieses *Intervall zwischen Beginn der Lähmungen an den Beinen und den ersten Lähmungserscheinungen an den Händen* scheint besonders konstant zu sein. Auch in der Literatur wird, soweit sich dort überhaupt Angaben finden, immer die gleiche Zeit angegeben (amerikanisches Schrifttum). Bei allen unseren Fällen, bei denen es sich anamnestisch klarstellen ließ, betrug dieses Intervall etwa 10 Tage. Die Patienten klagten dann über zunehmende Schwäche in den Händen, die hin und wieder auch mit Schmerzen beginnt. Es handelt sich fast immer vorwiegend um eine Lähmung der kleinen Handmuskeln, wenn auch die Lähmungen oft auf die rumpfnahen Gliedmaßen übergreifen und hier am stärksten die Strecker beteiligen. Es finden sich aber nur selten stärkere Paresen am Unterarm. Schlaffe Paresen am Schultergürtel wurden bisher nicht erwähnt. In ganz wenigen Fällen zeigten auch die Rumpfmuskulatur und die Bauchdecken Lähmungserscheinungen. Nach etwa 3—4 Wochen haben die peripheren Lähmungen ihre größte Ausbreitung erreicht (bei unseren Fällen mit ziemlicher Regelmäßigkeit). Im wesentlichen wird aber nach dem 3.—4. Tag nur noch ein langsames Fortschreiten der Lähmungen beobachtet (vom Beginn in den Beinen bzw. 10 Tage später in den Armen an gerechnet). Nach diesen ersten Tagen zeigt sich nur noch eine ganz langsame Progredienz. Besonders bemerkenswert ist die rasch einsetzende *starke Atrophie* der betroffenen Muskulatur. Fibrilläre Zuckungen wurden nur von STÄHELIN in wenigen Fällen beobachtet. Wenn auch in den meisten Fällen ein *symmetrisches* Befallensein der Muskulatur zu verzeichnen war, so finden wir doch nicht selten deutliche Seitenunterschiede in der Stärke der Ausprägung. Bei wenigen, meist leichteren Fällen ist auch nur eine Seite betroffen.

Die *elektrischen Befunde* zeigen in den ersten 4 Wochen anscheinend nur partielle Entartungsreaktion, die im Laufe des 2. Monats meist zu einer kompletten EaR. wird und zwar im Bereich des N. tibialis und des N. fibularis sowie aller kleinen Handmuskeln. Nur in relativ

wenigen Fällen bleibt die Muskulatur indirekt und faradisch erregbar. Eine träge Zuckung fehlt in den genannten Bereichen fast nie. Dagegen werden deutliche elektrische Veränderungen an anderen Muskelgruppen regelmäßig vermißt.

WALTHARD beobachtete, daß im Gegensatz zur Nervenreizung bei der Muskelreizung sich ein abnorm hoher Chronaxiewert bei normaler Rheobase ergab. TER BRAAK fiel eine Umkehr der elektrischen Zuckungsformel derart auf, daß die Anodenschließungszuckung fast regelmäßig stärker war als die Kathodenschließungszuckung. Außerdem wanderte der maximale Reizungspunkt in die Peripherie.

6. Störungen der *Sensibilität* fehlen, abgesehen von den anfänglichen, auch anders deutbaren Schmerzen, fast *immer*. Zum mindesten konnten bei genauer Prüfung später nie irgendwelche Störungen der Oberflächen- oder Tiefensensibilität gefunden werden. Allerdings hatten nur wenige Autoren Gelegenheit, ihre Patienten in den allerersten Tagen der Erkrankung zu untersuchen.

Im ganzen werden 3 Fälle von STANOJEVIĆ und VUJIĆ mit Sensibilitätsausfällen in Handschuh- und Sockenform, ein Fall von SEIFFERT und ein Fall von TER BRAAK mit leichten Sensibilitätsstörungen berichtet.

Hin und wieder werden aber auch längere Zeit nach Beginn der Erkrankung noch leichtere Schmerzen oder Spannungen geklagt. Solche Fälle konnten wir auch beobachten.

7. Sonstige *cerebrospinale Störungen* werden sehr *selten* gefunden. HUMPE berichtet über 4 Fälle von anhaltender Euphorie und einen Fall von Zungenatrophie. Er stellt alle bisher bekannt gewordenen cerebralen Erscheinungen zusammen: STÄHELIN 1 Fall von einige Tage anhaltender Zungenlähmung, 8 Patienten mit vorübergehender Akkommodationsstörung, die 3 Wochen nach Beginn der Lähmung verschwand. Es werden einzelne Fälle von Veränderungen am Augenhintergrund und Störungen der Lichtreaktion berichtet.

JUHÁSZ-SCHÄFFER 1 Patient mit retrobulbärer Neuritis (?), 1 Fall von Veränderungen am Sehnerven von HOROWITZ. STÄHELIN fand vorübergehende *Blaseninkontinenz* bei 24 Patienten, und einzelne Fälle von Haarausfall, langdauernden Erektionen und Herabsetzung der Libido. Wir fanden bei STANOJEVIĆ und VUJIĆ noch 2 Fälle von Blickrichtungsnystagmus.

In unserem Beobachtungsgut zeigten ein Fall fehlendes Vorbeizeigen nach rotatorischer Prüfung, ein Fall Horizontalnystagmus und ein dritter Fall Innenohrschwerhörigkeit. Psychisch waren zum mindesten 3 Patienten sehr auffällig. Zwei zeigten eine etwas läppisch inadäquate Euphorie, einer war moros, mißtrauisch und gereizt. Es handelt sich jedoch sämtlich um Alkoholiker. — Ein Patient hatte zu Beginn 4 Wochen eine Blasen-Mastdarm-Lähmung.

8. Der *Liquorbefund* wird von den meisten Autoren nicht erwähnt, von einigen als normal bezeichnet.

Es findet sich jedoch in einigen mitgeteilten Fällen eine leichte uncharakteristische Eiweißvermehrung (so ein Fall von PARNITZKE). Sammelreferate von amerikanischen Autoren sprechen von meist (?) normalen Liquorbefunden.

Eine unspezifische *Eiweißvermehrung* sahen wir jedoch relativ häufig. Von 8 darauf untersuchten Fällen zeigten nur 2 ganz normalen Befund; die anderen hatten Werte, die nach unseren Erfahrungen bei größerem Kontrollgut als erhöht bezeichnet werden müssen, oder es fand sich eine leichte Erhöhung des Eiweißquotienten. (Gesamteiweiß um 45 bis 48 mg-% oder Eiweißquotient um 0,4 und entsprechende Zacken in den Kolloidreaktionen.) Bei einer stärkeren Eiweißvermehrung kamen auch niedrige Eiweißquotienten vor. Der Zeitpunkt der Untersuchungen scheint nicht entscheidend für den Befund zu sein. Es wurde der Liquor sowohl 4 Wochen wie 2 Jahre nach Beginn der Lähmungen verändert gefunden. Lumbal sind die Veränderungen anscheinend wesentlich deutlicher. Diese Liquorveränderungen, die bei uns bei einem auffallend hohen Prozentsatz der Fälle gefunden wurden (bei einigen mehrmals), erscheinen um so bedeutungsvoller, als sie sonst bei toxischen Polyneuritiden fast regelmäßig fehlen, im Gegensatz zu den postinfektiösen Polyneuritiden, wie etwa der Diphtherie-Polyneuritis, zu der ja auch eine Parallele durch die entsprechende Latenzzeit gegeben ist.

In einer neueren Arbeit von PARNITZKE wurden bei den meisten Fällen erheblich erhöhte *Liquorzuckerwerte* gefunden. Der Liquorzucker war höher als der Blutzucker, Werte wie 70% Blutzucker bei 105% Liquorzucker. Wir haben leider nur in einem Falle diese Relation bestimmt; sie fand sich völlig normal. Diese Befunde sind um so auffälliger, als ähnliche Liquorzuckererhöhungen sonst kaum vorkommen.

9. Nach etwa 1—2 Monaten hat sich in der Regel bei schweren Vergiftungen folgendes *stationäre Krankheitsbild* ausgebildet: schlaffe Parese bzw. Paralyse der Unterschenkelmuskulatur mit kompletter Entartungsreaktion für N. tibialis und peroneus (Peroneus oft stärker geschädigt) und erhebliche Atrophie der betroffenen Muskulatur. Bei schwereren Fällen sind auch die kleinen Handmuskeln mitgelähmt und stark atrophisch, vor allem der Thenar und die Interossei und Lumbrikalmuskeln, weniger oft auch der Antithenar. Atrophien in anderen Muskeln finden sich fast nie. Es resultiert eine charakteristische Handstellung: die Finger sind leicht gespreizt und können nicht zusammengelegt werden, sie sind in den Grundgelenken überstreckt, in den Endgelenken gebeugt (ähnlich der Krallenhand) und können nicht ganz gestreckt werden. Der Daumen kann nicht opponiert und adduziert werden. Diese Befunde finden ihre Erklärung in dem isolierten Ausfall der kleinen Handmuskeln bei erhaltenen Funktionen der Unterarmmuskulatur. Ein bevorzugtes Befallensein der Medianus- oder der Ulnarismuskulatur (letzteres wird wohl wegen der Krallenhand vielfach behauptet) findet sich jedoch nach unseren Erfahrungen und kritischer Würdigung der Literatur wohl kaum.

Die Muskel- und Periostreflexe der oberen Extremitäten sind meist anfangs sehr schwach, später lebhaft, der MAYERSche Reflex fehlt

anfangs und kehrt mit Restitution der Funktion wieder. Die Bauchdeckenreflexe sind meist intakt, manchmal, besonders anfangs, fehlend, später oft lebhaft. Die Patellarsehnenreflexe sind fast regelmäßig auffallend lebhaft, oft deutlich gesteigert, die Achillessehnenreflexe fehlen anfangs eigentlich immer, die Fußreflexe je nach Lähmung der Muskulatur. Seitenunterschiede sind nicht besonders selten.

10. Besonders beachtenswert erscheinen die fast stets lebhaften, oft deutlich *gesteigerten Patellarsehnenreflexe*.

Auf diese weist bereits TER BRAAK hin. WALTHARD beobachtete 1941 von 86 Fällen 23mal gesteigerte Reflexe, Kloni und Adductorensasmus. Er deutete diese als „pseudospastische“ Erscheinungen bei primärer Muskelschädigung. Sie wurden aber erst richtig beachtet seit der Publikation von ZELIGS und MEYER (1938), die 60 Fälle von Jakevergiftung nach 6 Jahren nachuntersuchten. Sie fanden, daß ein großer Teil ganz ausgeheilt war, ein anderer Teil zeigte eine *spastische Lähmung* der Beine mit Adductorensasmus und Pes equinus, Fuß- und Patellarklonus, klammerförmiger Kontraktur der Hände. Die Lähmung der Muskulatur war stärker als die Hypertonie. Die peripheren Lähmungen waren ganz in den Hintergrund getreten und nur noch an einer Atrophie der entsprechenden Muskulatur festzustellen. Die späteren Veröffentlichungen weisen alle auf Anzeichen einer Schädigung auch des zentralen motorischen Neurons hin (FLÜGEL und CICHON, HUMPE (1942), GÄRTNER und ELSÄSSER (1943), VON KEYSERLINGK (1947), PARNITZKE (1946). CREUTZFELD und ORZECZOWSKI betonen jedoch noch 1942, daß im Gegensatz zu den Mitteilungen der Amerikaner in Europa spastische Erscheinungen nicht beobachtet wurden. Wenn man von lebhaften Armreflexen und Patellarsehnenreflexen absieht, so wurden an deutlichen spastischen Paresen bisher nur 3 Fälle von PARNITZKE beschrieben. Diese Fälle zeigten anfangs schlaffe Paresen an den Unterschenkeln und Armen und lebhafte Patellarsehnenreflexe. Bei der Nachuntersuchung nach  $1\frac{1}{2}$ –2 Jahren hatten sich diese in spastische Paresen an den Beinen mit Spitzfußstellung umgewandelt.

Von unseren 12 Fällen zeigten 8 ausgesprochen spastische Paresen an den Oberschenkeln, zum Teil auch sehr lebhafte Armreflexe. Bei einigen war an den Armen auch sonst eine Spastik nachweisbar. Wir hatten somit in 8 Fällen das charakteristische Bild einer *schlaffen, atrophisierenden Parese an den distalen Gliedmaßenanteilen bei gleichzeitig bestehender spastischer Parese an den proximalen Extremitätenanteilen* (Spastik mit Hypertonie, gesteigerten Reflexen, Kloni und spastischer Ataxie), so daß Verwechslungen mit Erkrankungen von amyotrophischer Lateralsklerose möglich sind. (Von den übrigen 4 Fällen hatten nur noch ein Fall lebhafte und die anderen normale Patellarsehnenreflexe. Nun kamen, von einer Ausnahme abgesehen, alle Patienten erst relativ spät in unsere Behandlung. Aber anamnestisch fand sich kein Anhalt dafür, daß nicht schon sehr früh spastische Erscheinungen vorhanden waren, welche nur durch Symptome seitens der peripheren Nerven überlagert wurden. In dieser Frage ist folgender Fall wichtig:

W. R., 24 Jahre alt, technischer Zeichner, Aufnahme am 31. 7. 46. Arbeitet als Maschinenschlosser in dem Igelitwerk.

Arbeitet angeblich nicht mit Chemikalien. Will auch in den letzten Monaten keinen Alkohol getrunken haben. Bemerkte vor 3 Wochen beim Gehen reißende Schmerzen in den Waden, konnte einige Tage später die Fußgelenke nicht mehr bewegen, etwas später auch die Zehen nicht mehr; zum Schluß auch **Einschränkung** der Bewegungen im Kniegelenk. Nach etwa 4 Tagen war ihm das Gehen unmöglich, später hatte er keine Schmerzen mehr. Bei der Aufnahme war an den Armen keine Lähmung nachzuweisen, die Armreflexe waren gesteigert. Die B.D.R. und Cremasterreflexe fehlten. Keine Blasen-, Mastdarm- oder Potenzstörungen. An den Beinen war an den Oberschenkeln der Tonus spastisch erhöht, an den Unterschenkeln deutlich schlaff. Aktiv war die Beweglichkeit an den Beinen aufgehoben, die passive Beweglichkeit in allen Gelenken frei. Die P.S.R. waren beiderseits erheblich gesteigert, A.S.R. und Fußsohlenreflexe fehlten. Keine Pyramidenzeichen. Elektrisch: komplette E.a.R. aller Unterschenkelmuskeln. Koordination an den Händen o. B., an den Füßen nicht prüfbar. Es fanden sich keine Ausfälle der Körpersensibilität. Anzeichen für ungenügende Durchblutung der Füße. Der lumbal entnommene Liquor war völlig o. B., ebenso Blutbild, Urin, Calciumspiegel im Blut. R.R. 95/55. Bei der Nachuntersuchung 3 Monate später war der Befund an den Händen normal, an den Beinen war der Spasmus in der Oberschenkelmuskulatur sehr zurückgegangen, die Reflexe waren noch etwas gesteigert, die schlaffe Lähmung an den Unterschenkeln war jedoch kaum gebessert. Es fand sich eine komplette E.a.R. für den N. peroneus profundus beiderseits. Partielle E.a.R. für den N. peroneus superficialis und tibialis beiderseits. Die motorischen Funktionen an den Unterschenkeln waren, wenn auch sehr geschwächt, wieder nachzuweisen, jedoch nur ganz geringe Zehenbewegungen.

Dieser Fall, der schon nach der 3. Woche zu uns kam, zeigte vielmehr anfangs eine erhebliche Spastik der Oberschenkelmuskulatur. Diese verschwand unter unserer Behandlung innerhalb von 3 Monaten fast völlig, während die schlaffen Paresen noch keine Tendenz zur Rückbildung zeigten. Ein ähnlicher Fall wird von GÄRTNER und ELSÄSSER (1943) mitgeteilt, bei dem zu Beginn eine Steigerung der Knie- und Achillessehnenreflexe vorlag, die mit zunehmender Lähmung verschwand. Auch unsere Fälle von rein schlaffen Paresen klagten anamnestisch über anfänglich starke Spannungen in den Waden und Oberschenkeln, die allmählich verschwanden. In der sonstigen Literatur sind sonst wenig gut untersuchte Fälle mitgeteilt, die schon in der ersten Zeit zur Beobachtung kamen. Es spricht somit viel dafür, daß die Schädigung des zentralen motorischen Neurons schon gleich zu Beginn der Lähmungen vorhanden ist und nur, weil sie von den schlaffen Lähmungen überdeckt wird, oft nicht nachzuweisen ist. Sie ist nur nachweisbar, wenn diese zentrale Schädigung sich auch auf die proximale Extremitätenmuskulatur erstreckt, weil deren peripheres Neuron nur ganz selten mitbetroffen wird, d. h. *das zentrale Neuron wird meist ausgedehnter geschädigt als das periphere*. In den meisten Fällen scheint sich aber diese Schädigung nur in lebhaften oder gesteigerten Patellarsehnenreflexen zu zeigen. Manchmal sind auch die Armreflexe lebhaft. Da die am wenigsten betroffenen Neurone sich zuerst restituieren, geht die Parese der Oberschenkel auch oft rascher zurück. Im übrigen aber erweist

sich (ganz entsprechend unseren sonstigen Erfahrungen) die *zentrale Schädigung als weit hartnäckiger und irreversibler als die periphere*. So kommt es, daß in relativ vielen Fällen die schlaffen Paresen der Unterschenkel auch in eine spastische übergehen. Diesen langsamen Wechsel von schlaff zu spastisch konnten wir besonders in 3 Fällen im ganzen Verlauf gut beobachten.

Einer davon sei hier auch wegen seines Gefäßbefundes wiedergegeben.

H. K., 53 Jahre alt, Kaufmann. Klinikaufnahme am 24. 5. 46. In der Anamnese nichts Wesentliches. Vor 9 Monaten traten innerhalb von 8 Tagen Lähmungen an den Beinen auf. Das Gehen wurde immer schlechter, die Muskeln seien immer dünner geworden. Etwa 2 Wochen nach dem Auftreten der Lähmungen an den Beinen seien auch die Hände schwächer geworden. Er wurde dann mit Betaxin und Strychnin behandelt. Von seiner Frau erfuhren wir, daß er häufig Alkohol getrunken habe, was er selbst ableugnete. Er sei sehr oft betrunken gewesen und Kameraden hätten ihm Alkohol aus dem Igelitwerk mitgebracht. Psychisch wirkte er verändert, war leicht erregt, beleidigt, sehr aufgeregt. Bei der Aufnahme fand sich außer einer Mitralinsuffizienz internistisch kein krankhafter Befund. Hirnnerven o. B. Schlaffer Tonus an den Armen, starke Atrophien der Daumen und Kleinfingerballen sowie der Interossei beiderseits. Grobe Kraft der Handmuskeln stark vermindert, Ausfall der motorischen Medianusfunktion. Armreflexe seitengleich. Für die kleine Handmuskulatur und Medianusmuskulatur komplette E.a.R. Bauchdeckenreflexe etwas different zugunsten von li. Mastdarm: chronische Obstipation. Potenz seit einiger Zeit völlig geschwunden. An den Beinen fand sich an den Oberschenkeln und der Beckenmuskulatur eine erhebliche Spastizität re. mehr als li., die Unterschenkelmuskulatur war locker und erheblich atrophisch. Spastische Lähmung der Oberschenkel, völlige schlaffe Lähmung der Unterschenkelmuskulatur. Erheblich gesteigerte P.S.R., re. mehr als li., beiderseits Patellarklonus, A.S.R. nicht auszulösen, Fußsohlenreflex sehr schwach. Tibialis und Peronaeus beiderseits komplette E.a.R. Keine Oberflächen- oder Tiefensensibilitätsstörung. Gehen nur mit Unterstützung von 2 Stöcken. An den Beinen fühlt sich die Haut kalt an und sieht cyanotisch aus. Klagt über kalte Füße. Nach zeitweiliger Entlassung kam er am 10. 12. 46 erneut zur Aufnahme, da sich an den Zehen des re. Beins eine Gangrän auszubilden begann. Der 3. und 4. Zeh waren schwarz. Der übrige Befund hatte sich insofern geändert, als an den Unterschenkeln wieder eine gewisse Bewegungsfähigkeit vorhanden war, wenn auch die Zehen- und Fußbewegungen noch sehr schwach waren. Die A.S.R. waren wieder auslösbar. Die Spastizität an den Oberschenkeln war kaum gebessert, die Lähmungen an den Händen waren fast völlig verschwunden. Wegen der Gangrän wurde bei uns eine Grenzstrangdurchtrennung in Höhe des 3. Lumbalwirbels vorgenommen. Nach der Sympathicotomie ging die Gangrän in kurzer Zeit zurück und die Durchblutungsverhältnisse besserten sich wesentlich. Einige Zeit später wurde auch wegen der Gefahr der Gangrän des anderen Beins auf der anderen Seite ebenfalls eine Sympathicotomie durchgeführt, wonach auch hier eine deutliche Besserung eintrat. Patient selbst führte die Gangrän auf eine Kälteeinwirkung zurück, da er kurze Zeit vorher im Garten gearbeitet hatte. Gegen Ende unserer Beobachtungszeit (1½ Jahre nach Beginn der Erkrankung) fanden sich die schlaffen Lähmungen fast völlig durch spastische Lähmungen ersetzt. Es bestand zwar noch eine Atrophie an den Unterschenkeln, aber die P.S.R. und A.S.R. waren grob gesteigert, beiderseits unerschöpflicher Fuß- und Patellarklonus, re. angedeuteter Babinski und Oppenheim. Auch sonst trugen die Lähmungen spastischen Charakter. Spastisch-ataktischer Gang. An den Armen bestand noch eine

Steigerung der Armreflexe, sonst keine Parese. Die B.D.R. waren re. nicht auslösbar, li. sehr lebhaft. Der Liquorbefund zeigte eine Eiweißerhöhung auf 45,6 mg-% bei einem Eiweißquotient von 0,35 und tieferen Linksausfällungen der Kolloidreaktionen. Sensibilitätsstörungen fehlten nach wie vor.

Auch bei den anderen Fällen fiel uns auf, daß die *Reflexe erst bei völligem Erlöschen der motorischen Funktion fehlten*. Das gilt für Haut-, Sehnen- und Periostreflexe. Es war besonders am Achilles- und Fußsohlenreflex nachweisbar (diese kehrten wieder, sobald eine geringe Tibialisfunktion sich zeigte). Sonst pflegten abgeschwächte oder fehlende Reflexe vielfach eines der ersten und feinsten Zeichen einer Schädigung des zugehörigen Nerven zu sein. Diesem Verhalten kommt demnach auch eine differentialdiagnostische Bedeutung zu. Eindrucksvoll war auch folgendes Phänomen: in einigen Fällen zeigte sich bei Beklopfen der Achillessehne nicht der Achillessehnenreflex (wegen Parese des Unterschenkels), sondern es kam statt dessen zu einer starken Beugebewegung des Unterschenkels sowie zu einem Zucken der Adductoren beiderseits. Diese Überlagerung und gegenseitige Ablösung von spastischen und schlaffen Lähmungen ist bisher wenig beachtet worden und stellt doch ein sehr interessantes Naturexperiment dar, das zu manchen physiopathologischen Betrachtungen und Untersuchungen reizt.

11. Unsere Fälle von Tr.-Vergiftung zeigten mehrfach in den gelähmten Bezirken, vor allem an den Füßen, Anzeichen für eine *schlechte Durchblutung*. Die Extremitäten waren bleich und cyanotisch, fühlten sich kalt an, wurden subjektiv kalt empfunden, die Fußpulse waren nicht oder schlecht zu palpieren (auch in den Untersuchungsprotokollen von HUMPE und PARNITZKE fanden wir Hinweise auf Durchblutungsstörungen). Bei dem vorher wiedergegebenen Fall kam es nun durch Einwirkung einer relativ geringfügigen zusätzlichen Schädlichkeit (er hatte während der naßkalten Jahreszeit 2—3 Stunden im Garten gearbeitet) zur Ausbildung von Gangrän an mehreren Zehen eines Fußes. Die Arterienpulse fehlten an beiden Füßen, auch der andere Fuß sah weiß, schwammig und etwas marmoriert aus. Wir sahen das als Indikation zur lumbalen Grenzstrangdurchtrennung an. Nach dieser Operation (Dozent Dr. RÖTTGEN) besserte sich die Durchblutung wesentlich; die Gangrän bildete sich langsam zurück. 3 Wochen später mußten wir uns wegen drohender Gangrän am anderen Fuß zur gleichen Operation am anderen Bein entschließen. Die Grenzstrangganglien zeigten histologisch deutliche Veränderungen (siehe vorne), an ihren Gefäßen fand sich ein obliterierender Prozeß entsprechend einer WINIWARTER-BÜRGERschen Erkrankung. Wir können wohl mit einem gewissen Recht annehmen, daß die Tr.-Vergiftung in diesen Fällen wie auch häufig in anderen Fällen primär zu einer Gefäßwandschädigung geführt hat.

*Zur Prognose.* Es gibt zwar zweifellos nicht ganz selten auch *abortive* Verläufe, die in einigen Wochen bzw. Monaten sich restituieren (STÄHELIN berichtet über eine Anzahl leicht Vergifteter, die sich schnell erholten



und nach einigen Tagen entlassen wurden; in unserem Beobachtungsgut 3 Mitglieder der 6köpfigen Familie) und die Vergiftung führte unseres Wissens bisher nur in einem Falle von VONDERAHE zum Tode, aber in den weitaus meisten Fällen sind die Lähmungen sehr *hartnäckig*. Die schlaffen Paresen an den Beinen zeigten in unseren Fällen meist erst nach  $1\frac{1}{2}$  Jahren eine deutliche Rückbildungstendenz. Die Hände, die ja zuletzt gelähmt wurden, beginnen sich zuerst zu bessern.

Die Rückbildung der Lähmungen vollzieht sich in umgekehrter Reihenfolge wie die Ausbildung. Die Hände sind meist nach etwa 1 Jahr wieder in Ordnung (BURLEY). An den Beinen braucht die Rückbildung oft Jahre. KIELY und RICH berichten, daß von 200 Erkrankten 50 % noch nach 2 Jahren in stationärer Behandlung waren. Davon war noch  $\frac{1}{3}$  bettlägerig. Bei  $\frac{1}{8}$  hatten sich Kontrakturen ausgebildet. ZELIGS und MEYER sahen noch nach 6 Jahren Besserungen, aber auch viele stationär bleibende Fälle mit spastischer Lähmung der Beine und Kontrakturen. Im übrigen sind Beobachtungen über den Verlauf bisher nur sehr spärlich gemacht worden.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich über 5—19 Monate nach Beginn der Lähmung. In diesem Zeitraum hatten sich die schlaffen Paresen an den Unterschenkeln bei allen Fällen gebessert. 3 Fälle, die wir noch nach  $1\frac{1}{2}$ —2 Jahren untersuchten, zeigten die beschriebene Umwandlung in spastische Lähmung der Unterschenkel. An den Oberschenkeln hatte bei diesen von vorneherein eine spastische Lähmung bestanden.

Die Übersicht über die wenigen Literaturangaben sowie unsere Beobachtungen lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß sich, wenn auch erst im Laufe von 2—3 Jahren, die schlaffen Paresen fast immer größtenteils zurückbilden, selbst wenn lange Zeit eine komplette EaR. bestanden hat. Die Prognose der spastischen Lähmungen ist jedoch meist schlecht. Der volle Umfang der Schädigung des zentralen motorischen Neurons läßt sich oft wohl erst im 2. Jahr nach der Vergiftung, wenn sich die Umwandlung vollzieht, erkennen. Jedoch steht Prognose und Ausmaß der spastischen Lähmung in gewisser Beziehung zu dem Umfang der schlaffen Paresen, da bei geringer Ausbreitung der schlaffen Lähmungen sich diese rascher zurückbilden und dann auch spastische Erscheinungen meist ganz fehlen.

Sonstige Anfangerserscheinungen wie die anfängliche intestinale Intoxikation oder die Dauer der Latenzzeit oder die Gefäß- und Muskelschmerzen lassen einen Rückschluß auf die Prognose anscheinend nicht zu.

#### *Zur Pathogenese der klinischen Symptomatologie.*

Die *Pathogenese* der Tr.-Vergiftung konnte in einigen Punkten aufgeklärt werden. Die *toxische Wirkung des Tr.* beruht nicht allein auf der Wirkung des Orthokresol, sondern die gleichartige Wirkung der Phosphatkomponente bewirkt nach SMITH die Fixierung im Nervensystem.

Die *Menge des genossenen Giftes* ist nach Literaturangaben nicht allein für die Stärke der Lähmungserscheinungen verantwortlich, ebenso wichtig, wenn nicht weit entscheidender, soll die *Konstitution* der Betroffenen sein (REUTER, STÄHELIN, HUMPE). Dies entspräche auch den EHRHARDTSchen Untersuchungen über die *individuelle Reaktion* auf Vergiftungen mit Lösungsmitteln. GROSS und A. GROSSE wiesen solche Unterschiede in der Empfindlichkeit im Tierexperiment nach. Bei unseren Beobachtungen an einer gleichzeitig erkrankten 6köpfigen Familie, die insofern ein gutes Beobachtungsmaterial darstellt, als die äußeren Bedingungen der Giftaufnahme ganz gleichartig waren, fiel allerdings auf, daß der Sohn, der am meisten von dem Kuchen gegessen hatte, die stärksten gastrointestinalen Erscheinungen hatte und später auch die stärksten Lähmungen bekam.

Größere Mengen des Phosphorsäureesters führen bei innerlicher Aufnahme zur *Reizung der Schleimhäute* des Magen-Darm-Kanals mit Übelkeit und Erbrechen. Bei den geringen Mengen die zur Vergiftung ausreichen, brauchen aber, was gegenüber den Vergiftungen mit Torpedoöl wichtig ist, wie unsere Fälle zeigen, solche Erscheinungen nicht bemerkt zu werden, besonders dann nicht, wenn das Tr. in alkoholischen Getränken gelöst oder stärker verdünnt genossen wird.

Von besonderem Interesse ist schon immer die längere Latenzzeit gewesen.

(JAGDHOLD gibt eine Zusammenstellung der sonst bekannten toxischen Schädlichkeiten, die eine solche Latenzzeit haben. Sie wird beobachtet bei radioaktiven Stoffen, Röntgenstrahlen, Gletscherbrand, bei durch Primeln verursachten Hautentzündungen und bei manchen Arsenverbindungen (auch bei der Thalliumpolyneuritis). Bei den per os eingenommenen Giften sind kürzere Latenzzeiten bis zu 24 Stunden, z. B. bei Giftpilzen, bei Colchicin und Methylalkohol bekannt, bei letzterem in seltenen Fällen bis zu 4 Tagen. Längeres mehrtägliches ungestörtes Befinden nach Einnahme eines Giftes kennen wir nur beim Phosphor und dem Quecksilberdiäthyl, wobei allerdings zuerst akute Vergiftungssymptome auftreten und dann nach einem relativ störungsfreien Intervall die Spätsymptome folgen.)

*Die etwa 2—3 Wochen lange völlig störungsfreie Latenzzeit ist deswegen besonders bemerkenswert.* Es wurden bisher 3 Theorien zur Erklärung dieses beschwerdefreien Intervalls angeboten.

1. BEETOLANI glaubte, daß es durch das Gift erst zu einer Stoffwechselstörung im Körper komme, die dann sekundär die Nervenschädigung zur Folge hätte. Er sah in der Leber den ersten Angriffspunkt des Giftes. VONDERAHE und BOWDEN stellten auch beim Menschen Degeneration der Leber fest. Es handelte sich jedoch um chronische Alkoholiker.

2. WALTARD nahm eine physikalische Wirkung des Tr. im Sinne einer Wirkung auf die Oberflächenspannung und Struktur der Lipoiden an. Da die physikalische Wirkung und die Reaktion des Organismus eine Zeit verlangt, wäre das Intervall erklärt. Auch die distale Prädilektion fände eine plausible Erklärung durch die verlangsamte Blutzirkulation und geringere Dichte der Markscheiden, so daß das Gift an diesen Stellen länger einwirken könnte. Die Prädilektion der motorischen Nerven erkläre sich darin, daß sie durch besser mit Blut versorgte Bezirke laufen.

3. TER BRAAK stellte anatomisch das primäre Befallensein der Myelinscheiden fest und nahm an, daß die Achsencylinder erst nach deren Zerstörung sekundär ihre Leitungsfähigkeit durch fehlende Schutzwirkung des Myelinmantels verlieren würden. Auch hierzu wäre eine Zeitdauer notwendig. Er glaubt, daß sich so vielleicht auch die Inkubationszeit bei anderen Polyneuritiden (Diphtherie!) erklären ließe.

Wir müssen bei einer pathogenetischen Betrachtung die ausreichend bekannten pathologisch-anatomischen Substrate am peripheren Nerven und Muskel zugrunde legen und die Deutung des spinalen Prozesses — solange genügend gesicherte histologische, mit dem klinischen Bild übereinstimmende Befunde fehlen — offen lassen, da sie so zu hypothetisch erscheinen muß, wenn auch Befunde bei funikulären Spinalerkrankungen auf einen analogen Prozeß hinweisen könnten. Jedenfalls erklärt die Aussage: das Toxin habe eine elektive Affinität zu den motorischen Bahnen sowohl den zentralen wie den peripheren, nicht viel und ist zudem nicht ganz zutreffend.

Unsere Befunde stärkerer Durchblutungsstörungen, die sich bei fast allen Patienten besonders an den Acren bemerkbar machen, ließen an die Möglichkeit einer primären Gefäßschädigung denken. Da das Gift offenbar auf dem Blutwege an die peripheren Nerven herangetragen wird, läßt sich in Analogie zu anderen Vergiftungen leicht vorstellen, daß es durch eine Endothelschädigung zu Austritt von Plasma und Toxin aus den Gefäßen kommt und so zu einer Einwirkung auf das umgebende Nervengewebe. In unseren histologischen Befunden bei 2 exstirpierten Grenzstrangganglien von einem Patienten mit hochgradigen Durchblutungsstörungen an den Beinen und Gangrän mehrerer Zehen fand sich an den Ganglien ein obliterierender Gefäßprozeß wie bei der WINIWARTER-BÜRGERSchen Erkrankung, außerdem Anzeichen für Austritt von Plasma aus den Gefäßen und hypoxämisch degenerative Veränderungen. Wenn auch über zu Gangrän führende Durchblutungsstörungen bisher nicht berichtet wurde und ein Fall nicht viel besagt, so finden sich doch auch bei den mitgeteilten Fällen anderer Autoren — soweit darauf geachtet wurde — häufig Anzeichen für Durchblutungsstörungen (HUMPE, PARNITZKE, HUET, BENNET, BRAUN, STÄHELIN). Auch bei fast allen unseren sonstigen Fällen fanden sich derartige Anzeichen, die weit über die durch Inaktivität bedingte schlechtere Durchblutung motorisch gelähmter, sensibel normal versorgter Gliedmaßen hinausgehen.

Es handelt sich somit hier nur um einen quantitativ aus den anderen Beobachtungen herausfallenden Befund, bei dem vielleicht auch andere Schädlichkeiten (der Kranke rauchte anfänglich viel) hinzukamen. Daß in diesem Falle die Tr.-Vergiftung einen wesentlichen Faktor in der Entwicklung der WINIWARTER-BÜRGERSchen Erkrankung abgegeben hat, muß man nach der Entwicklung wohl annehmen. Denn die ersten Anzeichen einer schlechten Durchblutung der Extremitäten fanden sich bei unserem Fall erst nach dem Beginn der Lähmungen und entwickelten sich dann rasch progredient.

Im Sinne von Gefäßstörungen lassen sich auch andere Beobachtungen deuten. Die trophischen Veränderungen der Muskulatur sprechen zum wenigsten nicht dagegen und ihre auffallend rasche Entwicklung eher dafür. Die fast stets zu Beginn geklagten starken Schmerzen in der erkrankten Muskulatur und deren starke Druckschmerzhaftigkeit erinnern sehr stark an Gefäßprozesse, bei denen ja auch meist die vegetativen Zentren reflektorisch beteiligt sind. WALTHARDT glaubte zwar aus diesen Beobachtungen eine primäre Muskelschädigung annehmen zu müssen, womit er dann gleichzeitig die spastischen Erscheinungen erklären wollte.

Angaben über sog. Parästhesien in den ersten Tagen finden wohl meist ihre Ursache in den fast stets geklagten Muskelschmerzen, die wohl in Analogie zu anderen Polyneuritiden bisher vielfach im Sinne neuritischer Parästhesien aufgefaßt wurden. In unseren Fällen wurde jedenfalls bei genauer Anamnese stets über reißende Schmerzen in den Waden oder Spannungsgefühl in den Beinen geklagt, nicht aber über Kribbeln, Ameisenlaufen oder dergleichen. Die Schilderung der anfänglichen Schmerzen spricht sicher sehr viel stärker in Richtung von Gefäßschmerzen als von sensiblen Reizerscheinungen. Zu einer Schädigung vegetativer Zentren kann es, wie unser sympathicotomierter Fall zeigt, auch direkt durch den Gefäßprozeß kommen. Für eine sympathicotone angiospastische Komponente sprach klinisch in diesem Falle die spontane Abheilung nach der Ausschaltung des Grenzstrangs. Wir können also wohl auf dem Weg über den Grenzstrang eine sich wechselseitig steigernde Wirkung von primär direkter Gefäßschädigung und sekundär angiospastischer Durchblutungsstörung annehmen. Jedenfalls zeigt dieser Fall in Verbindung mit unseren übrigen Beobachtungen und Feststellungen des Schrifttums, daß dem vasalen Faktor in der Pathogenese der Tr.-Vergiftung auch von morphologischer Seite mehr Bedeutung beigelegt werden muß als bisher geschehen ist (s. Anm. S. 479.)

Auf dem Weg über eine Gefäßschädigung versteht sich auch die diskontinuierliche, disseminierte Herdbildung in den peripheren Nerven, die bei einer Toxinausbreitung entlang den Nervenbahnen, wie sie sonst vielfach angenommen wird, nicht zu verstehen wäre. Die Prädisposition für periphere und symmetrische Muskelgruppen wird durch die erwähnten Durchblutungsverhältnisse erklärt. Möglicherweise spielt ein vegetativer Reflexmechanismus hier ebenfalls eine entscheidende Rolle. Damit rückt diese Vergiftung in die Nähe der jetzt viel diskutierten allergischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, da ja der Angriffspunkt jeder Antigen-Antikörper-Reaktion das autonome Nervensystem innerhalb der Gefäßwand ist (H. SCHMIDT). In der Tat ergeben sich zu solchen Erkrankungen deutliche Parallelen: die Schwankungen in der individuellen Verträglichkeit lassen hier wie da daran denken, daß die vegetative Erregbarkeit des Organismus von wesentlichem Einfluß ist. Die

Dauer der beschwerdefreien Latenzzeit entspricht etwa der bei der Serumkrankheit. Auch die postdiphtherische Lähmung, bei welcher vor allem PETTE auf die Möglichkeit einer allergischen Mitbedingtheit hinweist, hat fast die gleiche normierte Inkubationszeit. Das anatomische Substrat ist bei diesen wie bei anderen Polyneuritiden, für die vor allem BANNWARTH die allergische Genese wahrscheinlich gemacht hat, sehr ähnlich. Vor allem aber wird bei allen diesen Erkrankungen das schädigende Agens auf dem Gefäßwege an das Parenchym herangetragen. Die Latenzzeit erklärt sich wohl am besten (außer durch den Umweg der Giftwirkung über die Markscheiden) aus einer Reaktion des Organismus, etwa wie bei einer hyperergischen Entzündung. Auch die Tatsache, daß das Tr. zum weitaus größten Teil über die Nieren wieder ausgeschieden wird, weist darauf hin, daß dieses nicht primär allein den Markscheidenzerfall bewirkt. Vor allem aber zeigt auch der große Prozentsatz unserer Fälle mit Liquorveränderungen im Sinne einer leichten Eiweißvermehrung einen analogen Prozeß wie bei den allergischen Schädigungen an. Die Eiweißvermehrung im Liquor bei Polyneuritis wird von BANNWARTH als abnorme Durchlässigkeit der meningealen Gefäße gedeutet, für welche er eine toxische oder infektiöse Schädigung der Gefäßwand verantwortlich macht. Eine derartige Gefäßschädigung würde ja auch nach unseren Beobachtungen bei der Tr.-Vergiftung am ehesten für die Erklärung der Liquorveränderungen in Frage kommen. Die auch bei unseren Fällen zu beobachtende Tatsache, daß die Liquorveränderungen lumbal deutlicher ausgeprägt sind als zisternal, wird von PETERS und SCHEID durch den sehr viel trägeren Liquoraustausch im Bereich des Lumbalsackes erklärt.

Für das bevorzugte Befallensein der motorischen Fasern führen GÄRTNER und ELSÄSSER noch an, daß diese die längste Ausdehnung haben und die stärkste Markscheide, zu deren Myelin das Toxin nach den histologischen Befunden (vielleicht auf Grund seiner Fettlöslichkeit) eine Affinität zu besitzen scheint. Auch kann es sich, da die motorischen Nerven in der besser durchbluteten Muskulatur verlaufen, an diesen stärker auswirken.

Eine *spinale Schädigung* des zentralen Neurons ergibt sich aus den spastischen Lähmungen. Auch die besonders von STÄHELIN häufiger gefundenen Blasenstörungen sowie Störungen der Geschlechtsfunktion (wir sahen einmal eine kombinierte Blasen-Mastdarmstörung) lassen sich ohne spinale Beteiligung nicht verstehen. Ob sich die spastische Lähmung erst später entwickelt oder anfangs nur wegen der Überdeckung durch die schlaffen peripheren Lähmungen nicht so deutlich in Erscheinung tritt, ließ sich nicht eindeutig klären. In unseren meisten Fällen konnten jedenfalls die Befunde zwanglos durch eine Überlagerung spastischer Paresen durch schlaffe Paresen gedeutet werden. Andere dagegen ließen wenigstens an die Möglichkeit einer nach längerer Zeit

erneut einsetzenden Progression denken. Dieses Problem bedarf jedoch noch weiterer Untersuchung. Eine spätere, progredient sich entwickelnde spinale Schädigung kann ebenfalls durch eine direkte toxische Wirkung nicht erklärt werden. Es müßte ein sekundär ausgelöster degenerativer Prozeß angenommen werden.

Die Prädisposition für distale und symmetrische Muskelgruppen sowie der aufsteigende Verlauf findet sich bei den meisten sog. Polyneuritiden. Ihre Ursache wurde schon häufiger erörtert.

#### *Differentialdiagnose.*

Nach allem bisher Gesagten ist die Differentialdiagnose leicht. Die gastrointestinalen Erscheinungen weisen, soweit vorhanden, auf eine kurz vorher stattgefundene Intoxikation hin. Die lange Latenzzeit genügte schon beinahe allein zur Diagnose, da sie, wie wir gesehen haben, sich bei kaum einer anderen akuten Vergiftung findet. Der plötzliche Beginn mit Wadenschmerzen und die foudroyant fortschreitenden Lähmungen schließen alle heredo-degenerativen Krankheiten aus (progressive spinale Muskelatrophie DUCHENNE-ARAN, amyotrophische Lateralsklerose, spastische Spinalparalyse). Die toxischen Polyneuritiden nach Intoxikation mit Blei, Arsen, Alkohol, Schwefelkohlenstoff, Thallium, Quecksilber und Kohlenoxyd, Sulfonamiden und Botulismus werden durch das Fehlen sensibler Ausfallserscheinungen abgegrenzt (und die lange Inkubationszeit). Allein das *Blei* hat eine stärkere Affinität zu den motorischen Nerven. Es zeigt aber einen anderen Lähmungstyp. Es werden nur einzelne disseminierte Nerven, vorwiegend die Strecker befallen. Außerdem finden sich bei den anderen Vergiftungen noch sonstige charakteristische Störungen oder Begleiterscheinungen oder diese stehen im Vordergrund (Blutveränderungen, Haarausfall usw.). Besonders erwähnt sei, daß die *Sulfonamidpolyneuritiden* vorwiegend motorische Ausfälle zeigen<sup>1</sup>.

Curare lähmt elektiv die motorischen Endplatten. Auch die infektiösen und endogen-toxischen Polyneuritiden (Diabetes, Gicht usw.) sind stets gemischter Natur. Rein motorische Polyneuritiden sind vereinzelt bei diphtherischen, syphilitischen und allergischen Polyneuritiden

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur.* Sulfonamidschädigungen des Nervensystems zeigen als einzige bisher bekannte Vergiftung eine größere Ähnlichkeit mit der Tr.-Vergiftung. Bei ihnen treten nämlich nach einer beschwerdefreien Latenzzeit mit reißenden Wadenschmerzen beginnend, schlaffe Lähmungen auf, die einen ganz entsprechenden Verteilungstyp zeigen. In seltenen Fällen kommt es ebenfalls zu spinalen Schädigungen. Interessanterweise fanden nun neuerdings amerikanische Forscher im Tierversuch bei Verfütterung verschiedener Sulfonamide an junge Hühnchen neben degenerativen Veränderungen der Achsenzylinder und Myelinscheiden des Ischiadicus zum Teil schwerster Art auch im Gehirn und Rückenmark Schädigungen durch eine *Endarteriitis obliterans*. BIETER, R. N., A. B. BAKER, BEATON u. a.: J. amer. med. Assoc. 116 (1941).

beschrieben, auch schon einmal bei einem LANDRYSchen Syndrom. Diese Fälle stellen Seltenheiten dar, haben auch immer erhebliche Liquorveränderungen (mit cytoalbuminer Dissoziation). Besonders leicht verständlich scheint wenigstens anfänglich die Verwechslung mit der Poliomyelitis anterior. Das Fehlen von Fieber sowie das Ausbleiben jeder Besserung noch nach mehreren Monaten sowie die zusätzlichen Pyramidenbahnschädigungen werden hier jedoch stets an einer solchen Diagnose Zweifel entstehen lassen. Wichtig ist hier auch der Liquorbefund. Auch der *Lathyrismus*, der bei den deutschen Kriegsgefangenen in Frankreich in den letzten 2 Jahren häufig durch Ernährung mit Hülsenfrüchten der Lathyrusgruppe aufgetreten ist, zeigte rein motorische Lähmungen. Diese sollen aber anfänglich stets spastisch sein. Wie ein Fall unserer Behandlung zeigt, kommen aber später Mischungen mit peripherem Lähmungstyp vor. In späteren Stadien ähnelt der Befund oft dem Bilde einer *amyotrophischen Lateralsklerose*. Da kann dann nur die Anamnese helfen sowie die Tatsache, daß es zu keiner weiteren Progredienz kommt. Auch an eine Lues cerebrospinalis, die ähnliche Bilder machen kann, könnte man denken. Wenn die Atrophien zurücktreten und die spastischen Paresen das Bild beherrschen, kann es leicht zu Verwechslungen mit der *multiplen Sklerose* kommen, vor allem, wenn gleichzeitig noch Blasenstörungen bestehen sollten oder die Bauchdeckenreflexe fehlen.

*Zur Therapie.* Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt. Es werden hohe Dosen von Benerva, Vitamin E und Strychnin empfohlen, auch fettreiche Kost mit Rücksicht auf die Lipoidlöslichkeit des Giftes. Irgendein Einfluß auf die Lähmungen wurde dabei jedoch nicht beobachtet. Wir selbst führten elektrische Behandlung und Massage der schlaff gelähmten Muskulatur durch sowie Bäder und Bewegungsübungen zur Lockerung der spastischen Muskelgruppen. Vor allem aber müssen Kontrakturen und Gelenkversteifungen durch entsprechende Maßnahmen verhütet werden.

#### *Nachtrag.*

Nach Fertigstellung dieser Arbeit berichtete W. SCHEID im Nervenarzt 18, 42 (1947) über Verlaufsbeobachtungen bei einer großen Anzahl von Torpedoölvergiftungen. Seine Beobachtungen entsprechen unseren Befunden. SCHEID betont den häufigen Übergang von schlaffen Lähmungen in spastische (4 Beispiele). Während die schlaffen Lähmungen sich meist (oft noch nach 2—3 Jahren) spontan zurückbilden, ist die Prognose der spastischen oft ungünstig. Auch er nimmt an, daß die Schädigung des ersten motorischen Neurons schon gleich zu Beginn vorliege, aber durch die schlaffen Paresen verschleiert werde. Zur Erklärung des späteren Hervortretens der spastischen Erscheinungen sah er sich in keinem Falle gezwungen, eine erneute Progredienz anzunehmen. Auch SCHEID fand häufig (in  $\frac{1}{3}$  seiner Fälle) eine deutliche Eiweißvermehrung im Liquor. Aus diesen Befunden sowie Beobachtungen von Blasenstörungen in den ersten Tagen und fibrillären Zuckungen vorwiegend in der nicht gelähmten Muskulatur schließt

er auf spinale Schädigungen. Er glaubt, daß sich die Lähmung bei leichten und schweren Fällen mit dem gleichen Tempo ausbreitet und bei schweren Fällen nur die Progredienz länger anhält. Eine asymmetrische Ausbreitung der Lähmungen fand auch er häufiger. Eine Beteiligung von Hirnnerven sah er nur in einem sehr schweren Fall, bei dem doppelseitige Lähmung der Gesichts- und Kaumuskulatur bestand. Sensibilitätsanfälle fand er nicht, auch nur sehr selten echte Parästhesien.

Im Sinne der uns besonders wichtig erscheinenden Durchblutungsstörungen beschreibt er ein gleich zu Beginn mit Einsetzen der Wadenschmerzen noch vor Ausbruch der Lähmungen auftretendes, sehr unangenehmes Kältegefühl in den Füßen. Trophische Störungen gehören auch nach seinen Befunden zu den „konstantesten und hartnäckigsten Störungen“ der Tr.-Vergiftung. Die Extremitäten seien oft kalt, feucht und cyanotisch.

#### *Zusammenfassung.*

Es wurde über gehäuftes Vorkommen von Tr.-Vergiftungen in einem Igelit-Verarbeitungsbetriebe berichtet und auf die Möglichkeit einer Vergiftung mit diesem Kunstgummi hingewiesen. Es wird das Verbot einer Verwendung des Tr. bei der Herstellung von Kunstgummi, soweit dieser für menschliche Nahrungszubereitung, Aufbewahrung und vor allem Destillationszwecke benutzt werden kann, gefordert. Auch andere Vergiftungsmöglichkeiten wie die gewerbliche chronische Vergiftung und die bereits besser bekannte, nach Gebrauch von technischen Ölen zu Nahrungszwecken auftretende Vergiftung werden herausgestellt.

Bei der Tr.-Vergiftung handelt es sich nicht um eine Polyneuritis, sondern es kommt auch zu einer erheblichen Schädigung der spinalen Bahnen. Die schlaffen Lähmungen, die zu Beginn der Erkrankung überwiegen, lassen vor allem durch den Reflexbefund erkennen, daß sie eine spastische Lähmung überdecken. Bei Rückgang der schlaffen Lähmung treten diese nun zutage. Die Schädigung des zentralen motorischen Neurons ist für die Prognose entscheidend. Sie ist oft irreversibel, während die schlaffen Paresen sich fast stets nach 2 bis 3 Jahren trotz langer Zeit bestehender kompletter EaR. wieder zurückbilden. Sensible Störungen werden praktisch immer vermißt.

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese sowie zur Erklärung verschiedener Erscheinungen sind bisher kaum beachtete stärkere Gefäßschädigungen, die bei fast allen unseren Fällen nachweisbar waren. In einem Falle wurde eine WINIWARTER-BÜRGERsche Erkrankung im Anschluß an eine Tr.-Vergiftung beobachtet. Es ist anzunehmen, daß der toxische Stoff auf dem Blutwege über eine Gefäßwandschädigung in das Parenchym eindringt und sich auf Grund seiner Affinität zum Myelin in den Markscheiden anreichert, und sekundär zu einer Axonschädigung führt. Auf diese Weise läßt sich der klinische und morphologische Befund am besten erklären. Verschiedene Befunde, vor allem die Analogie zu anderen „polyneuritischen“ Prozessen lassen daran denken, daß eine sekundäre Reaktion des Organismus auf das Gift entscheidend ist für die Entwicklung und Ausbreitung



der Lähmungen. Wir fanden in einem größeren Prozentsatz der Fälle Liquorveränderungen, die den „allergischen Polyneuritiden“ entsprechen. Einzelheiten der Pathogenese sowie des klinischen Verlaufs konnten weiter geklärt werden. Es wurde eine Übersicht über die Literatur gegeben sowie die chemische Natur des Giftes, die pathologischen Befunde, die Diagnose und Differentialdiagnose erörtert und einige Fälle mitgeteilt.

### Literatur.

- BANNWARTH, A.: Arch. Psychiatr. (D.) **107**, 83 (1937); **113**, 284 (1941). — BECK, E.: Klin. Wschr. **1939** II, 1416. — BENNET, C. R.: Ref. Zbl. Neur. **57**, 108 (1930). — BERTOLANI: Zit. nach J. W. G. TER BRAAK. — BOUWMAN, L. u. J. LOBSTEIN: Ref. Zbl. Neur. **61**, 220 (1932). — BOWDEN, D. T., L. A. THURLEY u. H. A. SHOEMAKER: Ref. Zbl. Neur. **59**, 385 (1931). — BRAAK, J. W. G. TER u. R. CARILLO: Dtsch. Z. Nervenhk. **125**, 86 (1932). — BRAUN, E.: Dtsch. med. Wschr. **1944** I, 118. — BURLEY, B. T.: J. amer. med. Assoc. **98**, 298 (1932). — CHAUMIER, E.: Zit. nach H. G. CREUTZFELDT. — CREUTZFELDT, H. G. u. ORZCHOWSKI: Slg Vergift.fälle **12**, 64 (1941—1943). — EHRLHARDT: Zbl. Neur. **97**, 420 (1940). — FLÜGEL, F. u. G. CICHON: Nervenarzt **15**, 249 (1942). — FLURY, F. u. KLIMMER: Siehe K. B. LEHMANN u. F. FLURY. — FÜHNER: Toxikologie. Leipzig: Georg Thieme 1943. — GÄRTNER u. ELSÄSSER: Arch. Gewerbepath. **12**, 1—9 (1943). — GOMBAULT: Arch. Neur. (fr.; Rum.) **1**, 11 (1880). — GORDALE, R. H. and M. B. HUMPHREYS: J. amer. med. Assoc. **96**, 14 (1931). — GROSS, E. u. A. GROSSE: Arch. exper. Path. (D.) **168**, 473 (1932). — GUTTMANN, L.: Med. Klin. **1932**, 716. — HARRIS, S. jr.: Ref. Zbl. Neur. **57**, 107 (1930). — HELLMUTH, K. u. R. GRÜN: Dtsch. med. Wschr. **1932** I, 695. — HOROWITZ, F.: Ref. Zbl. Neur. **68**, 783 (1933). — HUET, W. G.: Neur. Zbl. **26**, 60 (1907). — HUME, E. E.: Ref. Zbl. Neur. **58**, 827 (1931). — HUMPE, F.: Münch. med. Wschr. **1942** I, 448. — ITALIE, L. VAN: Ref. Zbl. Neur. **64**, 98 (1932). — JAGDHOLD, H.: Dtsch. med. Wschr. **1932** I, 623. — Arch. Psychiatr. (D.) **99**, 826 (1933). — JUHÁSZ-SCHÄFFER, A.: Klin. Wschr. **1932** II, 1232. — KEYSERLINGK, H. v.: Med. Klin. **42**, 27 (1947). — KIRBY, CH. E. and M. L. RICH: Publ. Health Rep. (Am.) **47**, 2039 (1932). — LEHMANN, K. B. u. F. FLURY: Toxikologie u. Hygiene d. techn. Lösungsmittel. Berlin 1938. — LEROY, A.: Ref. Zbl. Neur. **96**, 513 (1940). — LOEWENFELD, L.: Z. Nervenhk. **26**, 237 (1903). — MANN, L.: Dtsch. med. Wschr. **1932** I, 734. — PARNITZKE, K. H.: Dtsch. Gesdh.wes. **1**, 666 (1946). — PETERS, G. u. W. SCHÉID: Z. Neur. **163**, 367 (1938). — PETTE, H.: Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Leipzig 1942. — RECHNITZ, E.: Münch. med. Wschr. **1932** I, 100. — REUTER, A.: Klin. Wschr. **1932** I, 286. — ROGER, H.: Ref. Zbl. Neur. **66**, 86 (1933). — SANZ, E. F.: Ref. Münch. med. Wschr. **1908** II, 2249. — SCHÄCHTER: Ref. Zbl. Neur. **68**, 783. — SCHULZ, J. H.: Dtsch. med. Wschr. **1932** I, 855. — SEIFFERT, J.: Zbl. Gynäk. **57**, 1223 (1933). — SMITH, M. I. u. E. ELVOVE: Slg Vergift.fälle A, **3**, 81 (1932). — SMITH, M. I., E. ELVOVE and W. H. FRAZIER: Publ. Health Rep. (Am.) **45**, 2509 (1930). — SMITH, M. I., E. ELVOVE, P. J. VALAER jr., W. H. FRAZIER and G. E. MALLORY: Publ. Health Rep. (Am.) **45**, 1703 (1930). — SMITH, M. I. and R. D. LILLIE: Arch. Neur. (Am.) **26**, 976 (1931). — STÄHELIN, R.: Schweiz. med. Wschr. **1941** I, 1. — STANOJEVIĆ, L. u. V. VUJIĆ: Med. Klin. **1931** II, 821. — VONDERAHE, A. R.: Arch. Neur. (Am.) **25**, 29 (1931). — WALTHARD, K. M.: Schweiz. Arch. Neur. **48**, 149 (1941); **49**, 263 (1942). — Schweiz. med. Wschr. **1941**, 392. — WERTHEIM-SALOMONSON, J. K. A.: Handbuch der Neurologie (LEWANDOWSKY), Bd. 2, Spez. Neur. I. Berlin 1911. — Neur. Zbl. **25**, 434 (1906). — WITTEK, J.: Med. Welt **1932** I, 916. — ZELIGS, M. A. u. A. MEYER: Ref. Zbl. Neur. **90**, 296 (1938).