

Aus der Universitäts-Nervenkl. Halle (s. Zt. Direktor: Prof. Dr. FLÜGEL) und dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max-Planck-Institut, in München (Direktor Prof. Dr. W. SCHOLZ).

Zur Klinik und pathologischen Anatomie der chronischen Braunsteinvergiftung.

Von

K. H. PARNITZKE und J. PEIFFER*.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. April 1954.)

I. Klinik.

Die Schwere des Krankheitsbildes bei chronischer Braunsteinvergiftung, die therapeutische Unbeeinflussbarkeit und die Tatsache, daß die befallenen Arbeiter häufig schon in jungen Jahren für immer invalidisiert werden müssen, erklärt die große Bedeutung der Vergiftung für die Arbeitsmedizin. Die Pathogenese ist noch ungeklärt, obwohl bereits Publikationen von über 200 klinischen Beobachtungen vorliegen.

Chronische Manganschädigungen des ZNS sind bisher am häufigsten bei der Gewinnung, Sortierung und beim Transport von Manganerzen sowie bei der Vermahlung und Verarbeitung von rohem Manganerz oder reinem Braunstein erworben worden. Gewonnen werden diese Erze in mehrfachen Oxydationsstufen auch in Deutschland und zwar in Thüringen, im Harz, bei Gießen, in Westfalen und im Erzgebirge. Vergiftungsfälle durch chronische Manganaufnahme über den Atemweg kommen überall dort vor, wo sich beim arbeitsmäßigen Kontakt mit diesem Erz eine besondere Verstaubung entwickelt. So berichtet BAADER in einer Reise-studie über Fälle von schwerem Manganismus aus den Sinaigruben, die erst nach Einführung von Preßluftbohrern auftraten. Schäden beim Versand konnte er bei einem Trimmer im Hamburger Hafen feststellen. Im weiteren Produktionswege sind Fälle u. a. bei der Herstellung von Trockenelementen (MOSHEIM, BAADER), in der Stahlindustrie (VOSS), an Schmelzöfen (DAVIDS u. HUEY) und beim elektrischen Lichtbogenschweißen (BEINTKER) mitgeteilt worden. BÜTTNER und LENZ haben auf die Häufigkeit der Manganpneumonien und leichter zentralnervöser Zeichen im Gießener Bezirk hingewiesen. Vor allem traten Schädigungen bei der Verarbeitung der Erze, besonders bei den Braunsteinmüllern auf.

Wir berichten nun über unsere Beobachtungen bei dem Braunsteinmüller A. Pf., geb. 1903, dessen klinischer Befund aus den Jahren 1928 und 1929 dem Beitrag von FLINTZER gedient hat, und dessen Krankheit weiter bis zum Tode im Jahre 1946 verfolgt werden konnte.

Anamnese: Mutter an Speiseröhrenkrebs gestorben. Der Vater hat 13 Jahre im gleichen Braunsteinwerk — allerdings nicht in der Mühle — gearbeitet, ohne zu erkranken. Sonstige Familienanamnese ohne Belang. Selbst immer gesund gewesen.

* Herrn Prof. Dr. STERTZ zum 75. Geburtstag gewidmet. (Klinik: PARNITZKE Pathologie: PEIFFER).

Angeblich kein Alkohol- und Nicotinmißbrauch. Infectio venerea negatur. Pf. begann seine Arbeit als Braunsteinmüller mit 18 Jahren. Er arbeitete von Oktober 1921 bis November 1922 und nach einer dreijährigen Unterbrechung wieder von Oktober 1925 bis Juli 1926 und von Mai 1927 bis Februar 1928. Er war der Gefährdung mithin $2\frac{2}{3}$ Jahre lang ausgesetzt.

Beginn der Krankheit im Oktober 1922 nach einer Expositionszeit von einem Jahr mit Zittern im rechten Bein, das nur beim Sitzen auftrat. Allmählich bildete sich rechts eine Spitzfußstellung aus; beim Gehen brachte er die Zehen nicht mehr vom Boden hoch und die Ferse nicht mehr auf die Erde, schließlich zwang er den Fuß nur noch durch das Gewicht seines Körpers in die normale Haltung. Die Erkrankung griff auch auf das linke Bein über, dessen Zehen seit April 1924 ebenfalls in Krallenstellung traten. In den Jahren 1925 bis 1927 wiederholt Sehnenoperationen an den Füßen zur Behebung des Spitzfußes, die aber nur vorübergehend Besserung brachten. Schon bald nach Beginn der Erkrankung wurde das rechte Handgelenk ungelenkig, so daß er schlechter schreiben konnte. Im Laufe der Zeit stellte sich auch eine zunehmende Steifigkeit im rechten Arm ein. Seit Anfang 1928 fiel das Sprechen schwer, er konnte nur noch langsam reden.

Befund 1928: Kräftiger, gut genährter Mann mit auffallend brünetter Gesichtsfarbe. An den inneren Organen kein besonderer Befund. Psychisch deutlich euphorisch bei guter Intelligenz. Erhebliche mimische Starre, ab und zu Zwangslachen. Abgesehen von einer Anisokorie kein wesentlicher Befund an den Hirnnerven. Sehnenreflexe gesteigert, seitengleich, mit Nachzuckungen. Der rechte ASR ist infolge operativer Durchtrennung der Achillessehne nicht auslösbar. Links besteht dagegen Dorsalklonus. Keine Pyramidensymptome. Sensibilität intakt. Ausgesprochener Rigor in Arm und Bein. Steifer, außerordentlich schwerfälliger Gang.

1929: Pat. klagt über Mattigkeit, zunehmende Steifigkeit beider Beine und Arme, rechts mehr als links. Könne nur noch am Stock gehen. Beim Sprechen verziehe sich häufig sein Gesicht unwillkürlich und krampfhaft, schreiben könne er nur noch sehr undeutlich, beim Gehen schieße er nach vorne, seltener nach rückwärts, wiederholt sei er schon hingefallen, hauptsächlich beim Bergabgehen. Seit einiger Zeit bestünden auch Schluckstörungen. Er müsse häufig zwangsmäßig lachen. Im Herbst 1928 sei seine Ehe geschieden worden durch eigene Schuld: er habe seine Frau fortgesetzt „Hure“ und „Hexe“ geschimpft, wofür er aber seine Gründe gehabt habe. Potenzstörungen negiert er.

Befund: Sprache sehr langsam und unbeholfen. Häufig wird der Satzanfang mehrmals wiederholt und dann schußartig vollendet. Beim Sprechen unwillkürliches Grimassieren. Arm- und Beinbewegungen erheblich rigide. Spastischer Gang; beim Gehen werden die Füße nach innen rotiert und die Fußspitzen schleifen am Bodennach. Er tritt vorwiegend mit der Gegend des 5. Metatarsophalangealgelenkes auf. Wendungen werden langsam, unsicher und vorsichtig ausgeführt. Dabei fällt Pat. auch häufig nach rückwärts. Ausgesprochene Propulsion, Dysdiadochokinese rechts. Zittern und Abweichen der Zunge nach links. Geruchsvermögen beiderseits herabgesetzt. Beim Finger-Nasenversuch kann er plötzlich die angefangene Bewegung nicht mehr zu Ende führen trotz starker Anstrengung; die Bewegungshemmung läßt sich aber mühelos durch einen leichten Stoß von dritter Seite überwinden. Intellektuell nach wie vor intakt. Stimmung deutlich euphorisch.

1931: Kann seit einem Jahr nur noch mit Krücken laufen, ist jetzt kaum noch in der Lage, sich allein fortzubewegen. Den rechten Arm bringt er nicht mehr hoch, und beim Essen verschluckt er sich häufiger. Beim Liegen werden Kopf und Oberkörper meist nicht auf die Unterlage gelegt. Das Vorsetzen der Beine erfolgt außerordentlich langsam, schwerfällig und unter sichtlichem Energieaufwand, die Füße werden auf die äußere Fußkante aufgesetzt. Die mimische Starre wird beim Sprechen

unterbrochen durch krampfartige Innervation der Gesichtsmuskulatur. Die Sprache ist stark skandierend. Rechte Pupille weiter, Reaktion intakt. Zittern der Zunge. (Untersuchung Prof. HILPERT, Jena.)

1933: Pf. ist kaum noch imstande, sich an- und auszuziehen oder sonst irgendwelche Verrichtungen zu machen. Das Gesicht ist starr. Bei der Beantwortung von Fragen beginnt zunächst eine krampfartige Tätigkeit der Muskulatur des Mundes, erst nach längerer Zeit ist es ihm dann möglich, die Antwort zu geben. Der Aufforderung, die Hand zu geben, will Pf. sofort nachkommen, es gelingt ihm aber erst nach etwa 2 Minuten, die Finger aus der krampfhaften Beugstellung zu lösen und den Widerstand der Muskulatur zu überwinden. Hoden- und Bauchhautreflexe schwer auslösbar. PSR bds. lebhaft, ASR links lebhaft mit Klonus, rechts nicht auslösbar (Operation). Keine Pyramidenzeichen. Sensibilität auch bei feinsten Prüfung erhalten. Blutdruck 130/100 mm Hg. Puls 48/min (Doz. Dr. BICKERT, Jena).

1936: Zunahme von Gliederkrämpfen. Diese sind zeitweise täglich aufgetreten und haben erst seit Pf. Luminal erhält an Häufigkeit und Schwere nachgelassen. Zu jeder Verrichtung, ja selbst zu jeder Änderung der Körperlage, muß er getragen bzw. angehoben werden; selbst das Fassen und Halten von leichten Gegenständen ist ihm unmöglich. Er bleibt in der Lage liegen, in die er gebracht wird. Bei beabsichtigter Ausführung aktiver Bewegungen der Glieder steigert sich der hochgradige Spannungszustand der Muskulatur zu krampfartigen Kontraktionen. An den inneren Organen kein besonderer Befund (Doz. Dr. JÖRNS, Arnstadt).

1939: Seit 1936 erhielt Pf. laufend Lubrokal, zwischendurch 1937 Tetrophan und Eupaco. Stationäre Behandlung (Univ.-Nervenklinik Halle) mit Homburg 680. Objektiv im wesentlichen der bisherige Status. Bei jeder affektiven Belastung nimmt die Tonuserhöhung und die Heftigkeit der Spontanbewegungen zu, die zu grotesken Verdrehungen der Arme und Beine, zu Opisthotonus, Spitzfußstellung, Überstreckung der Finger und quälendem Grimassieren führen. In den Schädelübersichtsaufnahmen scharf begrenzte, zart-glasig-homogene Plexusverkalkungen beidseits in gehöriger Lage. Im Suboccipitalencephalogramm markieren sich die inneren Hirnhöhlen etwas plump konfiguriert in üblicher Lage. Die linke Seitenkammer ist besser luftgefüllt und wirkt eine Spur weiter. Ausgeprägte Plexusaussparung beiderseits. Knöcherner Schädel und Sella o. B. Im Liquor: 3/3 Zellen, PANDY, NONNE, WEICHBRÖDT \pm , Ges. Eiw. 1,6; Normomastixkurve fast negativ. Luesreaktionen im Blut und Nervenwasser negativ. Behandlung mit Homburg 680, Pernocton und Lubrokal. Pf. fühlt sich dabei subjektiv wohler, die Muskelspannungen haben etwas nachgelassen, die Sprache wurde verständlicher, kein so starkes Grimassieren mehr.

Nach 2monatiger Medikation fieberhafte Angina. Im Verlaufe der weiteren 6 Wochen immer wieder Temperatursteigerungen bei deutlicher Blässe des Gesichts, verfallenem Aussehen, starkem Schwitzen am ganzen Körper und Klagen über Schmerzen in allen Gliedern. Intern kein wesentlicher Befund (beschleunigte regelmäßige Herzaktion, Puls 124, RR 110/72, BSG 90/105, negativer Ausfall der WIDALschen Reaktion auf Typhus, Paratyphus und BANG; im Urin ganz leichte Eiweißtrübung, Zucker negativ, im Sediment vereinzelte Leuko- und Erythrocyten, Bilirubin und Urobilin negativ, Urobilinogen nicht vermehrt. Im Blutbild keine Besonderheiten). Wegen Verdachts auf zentral bedingte Temperaturen erfolgte Untersuchung des lumbalen Liquors: Druck nicht erhöht (125 mm), QUECKENSTEDT durchgängig, $\frac{2}{3}$ Zellen, PANDY: ++, NONNE: Trübung, WEICHBRÖDT: 3, Ges. Eiw. 1,4, Globuline 0,4, Albumine 1,0, E. Q. 0,4; mitteltiefe, fast in der Mitte liegende organische Zacke in der Normomastixreaktion. Mit Rücksicht auf den dauernden Gebrauch von Lubrokal und Pernocton wird der Befund im ganzen als Arzneimittel-Encephalitis gedeutet. Im weiteren Verlaufe von zwei Wochen normalisierten sich die Temperaturen.

1941: Inzwischen ständig Luminal im Wechsel mit Lubrokal ohne nennenswerten Erfolg genommen. Bei völlig erhaltenem Intellekt befindet sich der jetzt 39 jährige Pf. in einem Zustand absoluter körperlicher Hilflosigkeit. Er war bei einem Besuch gerade im Begriff, im Liegen auf einem Sofa mit der Schreibmaschine einen Brief zu schreiben. Die Finger beider Hände befanden sich in einem Krampfstadium (s. Abb. 1, die uns Herr Prof. EHRHARDT freundlicherweise zur Verfügung stellte). Die Schreibmaschine bediente er mit dem Mittelfinger der linken Hand. Auf Befragen gab er an, daß er zu einem Brief von einer Schreibmaschinenseite 8 Stunden benötige. Seinen Namen kann er nur langsam und mühselig schreiben. Er ist nicht in

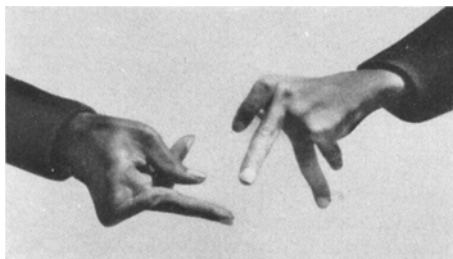


Abb. 1. Athetoide Handhaltung.

der Lage, sich aus eigener Kraft auf dem Sofa aufzurichten. Allein kann er auch nicht essen, sondern muß in halb sitzender Stellung gefüttert werden. Die Zigarette muß ihm in einer Spitze in den Mund gesteckt und angezündet werden. Dann raucht er sie, ohne sie aus dem Mund herauszunehmen, bis zum Ende. Wenn die Zigarette aufgeraucht ist, muß sie ihm aus dem Mund genommen und weggelegt werden. Das Gehen ist ihm auch mit Unterstützung von zwei Personen nicht

möglich. Er wird morgens angezogen und vom Bett auf das Sofa getragen, wo er den ganzen Tag über liegt. Die Beine sind abgemagert, die Füße nach einwärts gewandt.

1946: Indessen laufend Medikation mit Luminal und Neo-Lubrokal, zwischen durch Übungsbehandlung und Massage. 1944 verheiratete sich Pf. wieder mit seiner geschiedenen Frau, angeblich mit Rücksicht auf die Tochter. Er habe in den letzten 2 Jahren mit der Familie guten Kontakt gehabt, sei auch „ganz fidel“ gewesen, wenn er keine Krämpfe in den Gliedern hatte. In der letzten Zeit hätten die Spasmen und Zuckungen wieder zugenommen und hielten fast den ganzen Tag über an. Der Schlaf sei schlecht. Seit einer Woche habe er keinen Stuhlgang gehabt, jetzt ließe er alles unter sich.

Klinikaufnahme: Sehr blasses, leicht „bräunliches“ Aussehen. Zahnfleisch blaß-grau bis schwach rötlich gefärbt. Stark beschleunigte, regelmäßige Herzaktion, Puls 124. Keine Temperatur. Die Arme werden rechtwinklig gebeugt fixiert gehalten. Finger teils überstreckt, teils gebeugt verkrampft. Das linke Bein ist maximal gestreckt, Beugung nur gegen starken Widerstand in geringem Grade möglich, das rechte Bein im Knie- und Hüftgelenk maximal gebeugt und adduziert, so daß der Oberschenkel quer gelagert wirkt. Dieses Bein ist in allen Gelenken auch passiv nicht beweglich. Reflexe können in den Beinen wegen der übermäßigen Spannung nicht ausgelöst werden. Die Sprache ist so unverständlich, daß ein Kontakt mit Pf. nicht möglich ist. Aufforderungen kommt er prompt nach.

Am Abend des Aufnahmetages Temperaturanstieg auf 39, Puls 120, klein, unregelmäßig, zeitweise kaum fühlbar. Unter medikamentös nicht mehr steuerbarem Herz-Kreislauf-Versagen am nächsten Morgen Exitus letalis.

Blicken wir zurück, so sehen wir, daß bei einem bis dahin gesunden 19 jährigen Mann nach einjähriger Tätigkeit in der Braunsteinmühle ein Zittern im rechten Bein begann. Allmählich bildete sich eine Spitzfußstellung — bald auch im linken Bein — aus, und die rechte Hand wurde ungelenkig. Nach dreijähriger Unterbrechung übte er seinen Beruf

wieder 10 Monate und nach einer erneuten Pause von $\frac{3}{4}$ Jahren nochmals 10 Monate aus, bis endgültig Arbeitsunfähigkeit eintrat. Die Einwirkung des Braunsteinstaubes dauerte damit im ganzen $2\frac{2}{3}$ Jahre lang. In den 24 Krankheitsjahren verschlechterte sich das Zustandsbild progredient: Ausgehend von der Spitzfußstellung rechts erhöhte sich der Spannungszustand der gesamten Muskulatur bis zu einer nahezu völligen Motilitätsstarre etwa vom 38. Lebensjahr ab (Tod mit 43 Jahren). Nach fünfjähriger Krankheitsdauer fiel das Sprechen schwer; er konnte nur noch langsam reden. Der Satzanfang mußte mehrmals wiederholt werden, bis der Satz dann schußartig vollendet wurde, ähnlich der Propulsionstendenz beim Gange, die ebenfalls vorlag. Beim Sprechakt wurde die mimische Starre durch krampfartige Innervationen der Gesichtsmuskulatur unterbrochen. Später war der Pat. nicht mehr in der Lage, sich selbstständig aufzurichten. Er mußte gefüttert und ihm die Zigarette in einer Spitze in den Mund gesteckt und angezündet werden. Die Hände standen in einer absurden athetoiden Stellung fixiert. Die Zunge zitterte, Zwangslachen war häufig. Bei ungestörter Intelligenz ertrug er sein Leiden in einer mit der Schwere des Zustandes merkwürdig kontrastierenden sorglosen Euphorie. Auch in den letzten Jahren blieb er als völlig verkrampft-akinetisches Wrack „ganz fidel“, wenn er nicht von schmerzhaften tonischen Gliederkrämpfen geplagt wurde.

Unser Patient bot also ein progredientes hypokinetisch-hypertonisches Syndrom ohne das für das Pyramidenbahnsystem charakteristische Beiwerk, ein Zustand, der weitgehend dem von O. FOERSTER und A. JAKOB als „Pallidumsyndrom“ beschriebenen Bild entsprach. Als Besonderheit im Befund erschien der röntgenologisch festgestellte metallische Glomusschatten und eine dem Bleisaum entsprechende Zahnfleischverfärbung, als Besonderheit im Verlauf die fieberhafte Erkrankung im Anschluß an eine Angina, bei der an eine Arzneimittel-Encephalitis gedacht wurde.

II. Pathologische Anatomie.

1. Befund des eigenen Falles.

Die Literatur über Manganvergiftung umfaßt gegenüber etwa 200 klinischen Beschreibungen nur 6 Fälle, bei denen das ZNS anatomisch untersucht wurde. Leider sind auch diese nur bedingt verwertbar, da die Befunde dieser Fälle durch andere, neben der Manganvergiftung einhergehende Krankheitsprozesse kompliziert wurden.

Bei ASHIZAWA bestand eine schwere Tuberkulose mit Wirbelkaries, der Patient von CANAVAN, COBB und DRINKER war bereits 69 Jahre alt, bei STADLER lag eine Hypertonie vor. Der erste Fall von VOSS (der sich auf Befunde HALLERVORDENS stützt) hatte Rindenprellungsherde von einer vorausgegangenen Contusio, und wie in seinem zweiten Falle, der klinisch als Amyotrophische Lateralsklerose diagnostiziert worden war, lag eine beginnende bzw. vollendete Pyramidenbahndegeneration

VOR. CASAMAJOR schließlich untersuchte überhaupt nur makroskopisch und braucht daher bei der späteren Diskussion nicht berücksichtigt zu werden.

Glücklicherweise ist unser Fall, der mit 43 Jahren starb, frei von Neben-erkrankungen, wenn man von dem Verdacht auf eine Arzneimittel-Encephalitis absieht, der sich anatomisch nicht bestätigen ließ. Seinem anatomischen Befund kommt daher besondere Bedeutung zu.

Die Allgemeinsektion wurde durch Herrn Prof. KETTLER im Pathologischen Institut der Universität Halle ausgeführt. Sie ergab folgendes Bild (Sektionsbericht gekürzt):

Schwächlich gebaute Leiche eines 43jährigen Mannes in stark reduziertem Ernährungszustand. Braunfärbung der Haut des Gesichtes und der oberen Brust, nicht ganz nach Art der Sonnenbräune. Zahnfleisch blaßgrau bis schwach rötlich gefärbt. Gebiß einigermaßen erhalten. Beide Füße in starker Spitzfußstellung mit Plantarflexion. Die rechte untere Extremität ist hochgradig in Kontrakturstellung fixiert, das Knie an den Leib angezogen, zur linken Seite verlagert. Der Trochanter major des rechten Oberschenkels ragt spitz durch die dünne Haut in unnatürlicher Höhe hervor. Der rechte Oberschenkelknochen ist unterhalb der beiden Trochanteren schräg durchbrochen. Eine Callusbildung ist nicht deutlich ausgeprägt. Das periphere Bruchende ist durch die stark kontrahierten Oberschenkelmuskeln erheblich cranialwärts verlagert.

Schädel: Schädelknochen und Nebenhöhlen o. B., ebenso Dura und Pia. Blutleiter leer.

Brusthöhle: Geringgradige Verwachsungen über der rechten Lunge hinten. Brustfellsäcke leer. Vordere Ränder, besonders der linken Lunge stark gebläht. Herz etwas kleiner als die Leichenfaust, fast leer. Endocard und Klappenapparat zart. Wandung des linken Ventrikels dünn, etwa 8 mm. Coronarwand zeigt mehrere größere, mäßig prominente, gelbe Buckelbildungen. Pleura spiegelnd und glatt, vereinzelt über dem rechten Unterlappen kleiner Blutaustritt. Lungengewebe gut lufthaltig, im rechten Unterlappen angedeutet brüchig, dunkelrot, Schnittfläche etwas gekörnt. In den Bronchien vorwiegend der rechten Lunge zähflüssiger gelber Inhalt. Tonsillenpfropfe. Je über pflaumengroßer Schilddrüsenlappen von blaßbräunlicher Farbe. Tracheobronchitis. Im Bauchteil der Aorta mäßige gelbe Buckelbildungen und angedeutete arteriosklerotische Geschwüre. Hier haften auch glatte, blaß graurote Thromben der Wandung fest an. Keine Braunsteinpneumonie.

Bauchhöhle: Im Anfangsteil des Duodenums ein quergestelltes, in Vernarbung begriffenes Ulcus. Dicht unterhalb des Pylorus ein für eine kleine Fingerkuppe einlegbares Divertikel. Leber von normaler Größe mit deutlichem Läppchenbau. Nieren und Harnorgane unauffällig. Am Anus thrombosierte Hämorrhoiden. Hämosiderose von Leber und Milz. Pseudomelanose im Jejunum. Angedeutet fetale Lappung der Nieren. Rechts Nierencyste. Wirbelkörpermark blaß-rötlich.

Histologisch: In der Niere vereinzelt beginnende Verödung von Glomerulis, keine Verfettung. In der Milz fleckförmige Pulpahyperämie. Viel Leukoeyten und Eisenpigment in der roten Pulpa. Stark reduzierte Milzknötchen. Im Lungengewebe Herdpneumonie, Staubzellen, Blutungen, wenig anthrakotisches Pigment perivascular. Eiterige Bronchitis. In Lungenlymphknoten viel anthrakotisches Pigment. Leber zeigt keine Verfettung und keine auffällige Pigmentaufflagerung. Im Herzmuskel wenig Abnützungspigment, Fragmentation, kleinste perivascular Schwielebildung. Der Hoden zeigt reduzierte Spermatogenese.

Eine *chemische Untersuchung* der Organe wurde nicht vorgenommen.

Das Gehirn kam in bereits vorseziertem Zustand in unsere Hand. Seine zahlreichen Schnittflächen waren infolge der mehrjährigen Formolfixierung stark verworfen. Eine genauere makroskopische Beschreibung war daher nicht mehr möglich. Ein früherer Beobachter hatte folgenden Bericht gegeben (F. A. Nr. 127/49):

1300 g schweres Gehirn. Weiche Häute etwas getrübt. An der Basis ist das subarachnoidale Bindegewebe etwas vermehrt. Gefäße zart und ohne Einlagerungen, normal verlaufend. Die Rinde zeigt über dem rechten Gyrus frontalis medius eine etwa bohnen große narbige Einziehung, die sich auf dem Schnitt auf die Rinde beschränkt (diese Rindennarbe konnte bei der Überprüfung der Schnitte durch uns nicht wiedergefunden werden). Rinde, Mark und Stammganglien zeigen keine besonderen Veränderungen. Substantia nigra gut pigmentiert. Rückenmark o. B.

Für die histologische Untersuchung wurde aus folgenden Gebieten Material entnommen: Frontalrinde rechts und links, Orbitalrinde links, Occipitalrinde rechts, Stammganglien links auf Höhe der vorderen Kommissur, Stammganglien auf Höhe der größten Ausdehnung des inneren Pallidumgliedes, Stammganglien rechts auf Höhe des Corpus Luysi, Ammonshorn, Brücke, Kleinhirn, Glomuscyste des Plexus chorioideus, verlängertes Mark auf Höhe der unteren Oliven, Rückenmark in mehreren Höhen. Gefärbt wurde an Gefrier- bzw. celloidineingebettetem Material nach NISSL, VAN GIESON, BIELSCHOWSKY, ROMEIS, HEIDENHAIN, HOLZER, PERDRAU, KOSSA, RÖHL, mit Kresylviolett und Elastica — VAN GIESON. Eisenreaktionen wurden mit Berlinerblau, nach TURNBULL und mit der Demaskierungsmethode nach MACALLUM ausgeführt.

Die *histologische Untersuchung* ergab folgendes:

Bei den Zellfärbungen bietet die *Rinde* im allgemeinen ein unauffälliges Bild. Die Ganglienzellen sind ausgesprochen lipoidreich, zeigen aber bis auf primäre Reizung und Tigrolyse an verschiedenen BETZschen Zellen keine pathologischen Veränderungen. Sehr selten findet man kleine, meist deutlich gefäßabhängige Herdchen in der Rinde, in denen die Ganglienzellen untergegangen sind und die Glia gewuchert ist. Häufig sieht man in den Gefäßwänden bzw. den VIRCHOW-ROBINSchen Räumen abgerundete Pigmentkörnchen, deren Farbe zwischen gelben, grünlichen bis zu schwarzen Tönen spielt. Abgesehen von der starken Kollagenverquellung der Capillaren bzw. kleinen Sammelvenen der Molekularschicht findet man auch an zahlreichen kleinen Gefäßen des *Marklagers*, vor allem in der Ventrikelumgebung, „hyalinisierte“ Intimafibrosen (allerdings keine echten Intimahyalinosen im Sinne von SCHOLZ). Nicht selten sind die VIRCHOW-ROBINSchen Räume der mittleren Gefäße, deren Adventitia oft fibrotisch verdickt erscheint, recht weit, was besonders an den Gefäßen der Markstrahlen auffällt, die zwischen Putamen und Pallidum und zwischen den Pallidumgliedern verlaufen. Während aber diese Veränderungen den Rahmen physiologischer altersbedingter Varianten nicht überschreiten, findet man im *Pallidum* ein eindeutig pathologisches Verhalten: Die Ganglienzellen des inneren Gliedes sind weitgehend untergegangen (Abb. 2 u. 3) und an ihrer Stelle ist die Makro- und Mikroglia stark vermehrt, so daß sich dieses Gebiet bereits bei Betrachtung des nach NISSL gefärbten Schnittes mit dem bloßen Auge deutlich hervorhebt. Überraschenderweise vermißt man im HOLZERbild eine entsprechende Gliafaservermehrung. Es stellt sich lediglich eine schwache Faser gliose dar, in der nur kleine Faserbildner nachweisbar sind. Im äußeren Pallidumglied liegen die Ganglienzellen ebenfalls lockerer als bei einem zum Vergleich herangezogenen Normalfalle, doch erreicht der Zellausfall bei weitem nicht die Grade wie im inneren Glied. An den übriggebliebenen Ganglienzellen in den Randgebieten des inneren Pallidumgliedes wie an denen des äußeren und an den

großen Striatumzellen kann man nicht selten degenerative Zellveränderungen beobachten. So finden sich dunkle, eingebuchtete Kerne, in denen das Kernkörperchen nicht oder nur noch schwer erkennbar ist, vielfach gelappte Plasmaleiber mit intracellulären Vacuolen, weithin angefärbte und z. T. kolbig aufgetriebene Fortsätze. Der oben genannte Lipoidreichtum erreicht bisweilen Grade der Pigmentatrophie. Nur selten zeichnen sich die NISSL-Schollen noch scharf ab. Bereits bei der Kresyl- bzw. NISSL-Färbung fallen außerdem im Pallidum zahlreiche grünlich gefärbte Körnchen auf, die im Zelleib der Oligodendroglia, der HORTEGA-Zellen und Astrocyten gespeichert sind und sich z. T. auch an den Gefäßwänden finden. Innerhalb der Gan-

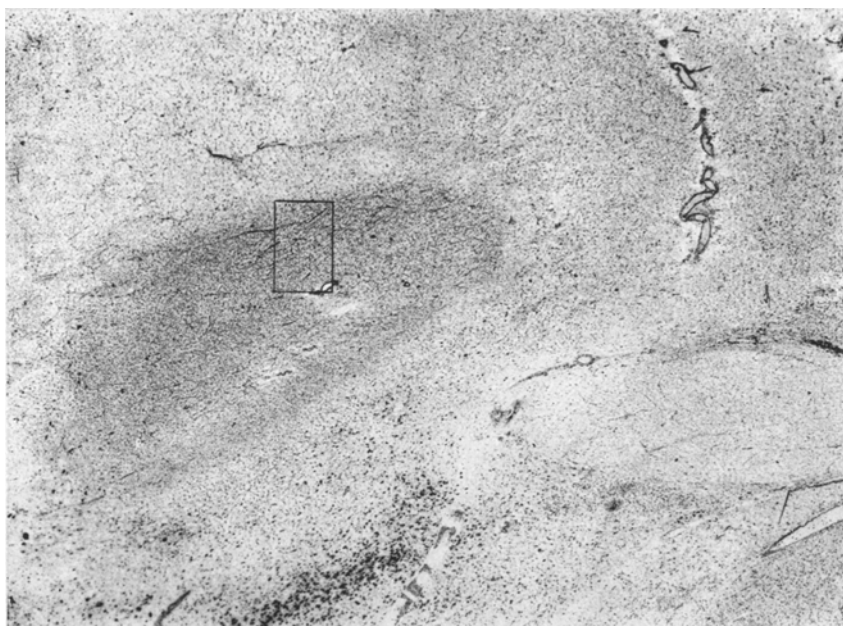


Abb. 2. Übersicht über das innere Pallidumglied, das sich durch die starke Gliavermehrung hervorhebt (NISSL).

glienzellen lassen sie sich dagegen nicht mit Sicherheit nachweisen. Stellt man Eisenreaktionen an, so sieht man mit bloßem Auge eine diffuse Blaufärbung des Pallidumgebietes, die bei Berlinerblaufärbung nur schwach, deutlicher aber bei TURNBULL-Färbung und am eindeutigsten nach „Demaskierung“ nach MACALLUM hervortritt. Man kann bis zu 40 und mehr Körnchen innerhalb einer Zelle zählen, wobei sich auch die Astrocyten an der Speicherung beteiligen (Abb. 4). Im benachbarten Striatum findet man derartige, eine körnige Eigenfärbung gebende Pigmentablagerungen ebenfalls, wenn auch in weit geringerem Umfang. Zur Beurteilung der Kalk- und Eisenfärbung am Schnitt muß allerdings einschränkend vermerkt werden, daß das Material jahrelang in Formol lag, daß es also zur Auslösung von Salzen und späteren Imprägnation gekommen sein kann. Einzelne Gefäße des Pallidums zeigten Pseudokalkteinlagerungen in ihren Wänden. Im *Corpus Luysi* ist der Ganglienzellbestand sehr ungleichmäßig, man findet einige — mit großer Wahrscheinlichkeit gefäßabhängige — Verödungsherde, in denen die Glia vermehrt ist. *Nucleus ruber*

und *Substantia nigra* sind unauffällig. Bei Fettfärbung zeigt sich der Fettgehalt des Pallidumgewebes nicht nennenswert über die Normwerte erhöht. Markscheidenausfälle konnten nicht beobachtet werden. Im Bereich der *Teniae semicirculares* und zwischen den *Columnae fornicis* und dem *Thalamus* bzw. der *inneren Kapsel* liegen zahlreiche kleine Diapedesisblutungen. Außerdem sieht man hier Austritte eines sich bei VAN GIESON-Färbung orange-rot-braun, bei NISSL-Färbung grünlich-blau anfärbenden,

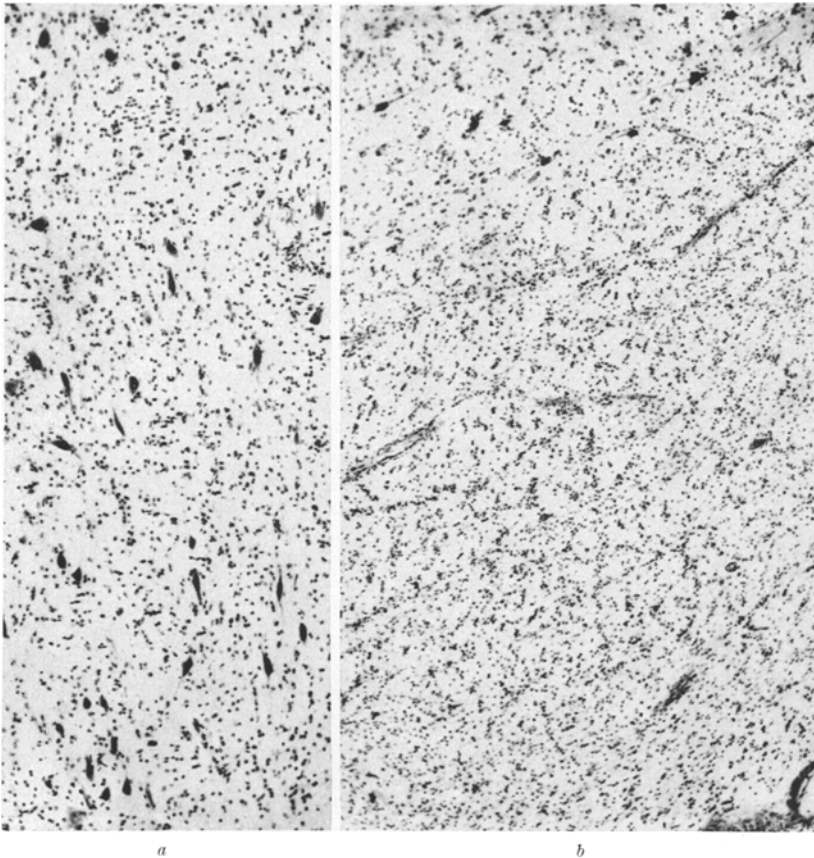


Abb. 3. Ausschnitt aus dem inneren Pallidumglied. *a* Normalfall. *b* Manganfall (Ausschnitt von Abb. 2) mit weitgehendem Ganglienzellausfall (NISSL).

offenbar eiweißreichen Exsudates in das Gewebe. Da man eine Reaktion von seiten der Glia noch vermißt, kann man annehmen, daß es sich hierbei um einen erst kurz vor dem Tode abgelaufenen Vorgang handelt. In den Gefäßwänden der Stammganglienregion wie in den Plexus chorioidei liegen häufig Mastzellen. Die *Ammons-hörner* bieten ein normales Bild. An *Brücke* und *verlängertem Mark* ist ebenfalls kein pathologischer Befund zu erkennen, es fallen lediglich der Reichtum an melanotischen Chromatophoren in den weichen Häuten und reichliche Ablagerungen schwarzbrauner Pigmentkörnchen in den Gefäßwänden auf. An den Olivenzellen sieht man

gelegentlich deutliche Inkrustationen der GOLGI-Substanz. Das Kleinhirn zeigt normale Verhältnisse, wenn auch die Purkinjezellen im Bereich der Windungskuppen oft nur blaß angefärbt sind und weithin angefärbte Fortsätze erkennen lassen.

Am Rückenmark findet sich an einzelnen Vorderhornzellen das Bild der primären Reizung, andere sind eher geschrumpft, doch überwiegen die normal aussehenden Zellen. Auf einigen Schnitten scheint das eine Vorderhorn zellärmer zu sein als das andere, doch wechselt das Bild so stark, daß daraus nicht mit genügender Wahrscheinlichkeit auf einen pathologischen Prozeß geschlossen werden könnte.

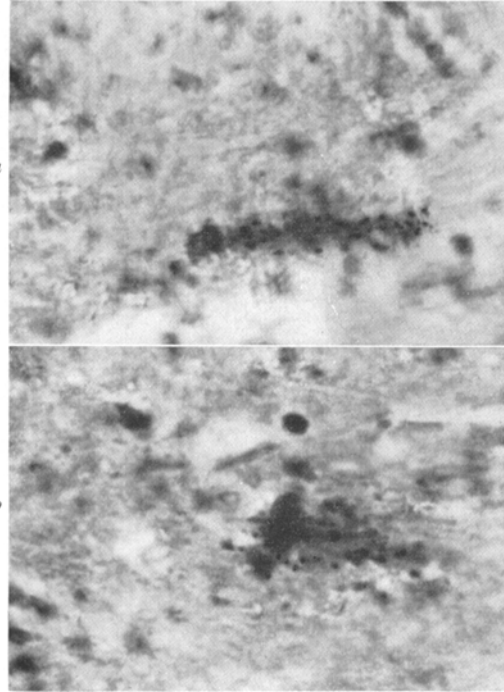


Abb. 4. Pathologischer Eisenpigmentreichtum in Form granulärer Speicherung *a* in einer Hottelaggliazelle und *b* in einem Astrocyten des Pallidums (TURNBULL).

Besondere Beachtung verdient die *Glomuscyste des Plexus chorioideus*: Bereits mit bloßem Auge erkennt man auf dem van GIESON-Schnitt einen über kirschgroßen schwarzen Knoten (Abb. 5), der nur von einer dünnen, fuchsinophilen Bindegewebskapsel umgeben ist, die auch leicht schmutziggrau verfärbt erscheint. Bei Lupenbetrachtung zeigt sich, daß der zentral gelegene Knoten aus Massen schwarzer bzw. bei Nissl-Färbung dunkelblauer Körnchen besteht, die in ihrer Größe zwischen feinstem Staub und hirsekorn-großen Konglomeraten größerer Körnchen schwanken. Sie liegen in einem sehr lockeren Bindegewebsfasergestüt, das sich lediglich peripherwärtserheblich verdichtet und in eine häufig verquollene, dichtfaserige, im allgemeinen kernarme Kapsel kollagenen Bindegewebes übergeht. In

diesem liegen Körner mittlerer Größe, von einem dünnen Mantel kollagenen Bindegewebes umgeben, wie man sie auch normalerweise häufig beobachten kann. Nicht selten werden die schwarzen Körner auch von einer endothelartigen Schicht sich bei VAN GIESON-Färbung gelbbraun darstellender Zellen mit langgestrecktem Kern umgeben. Man hat manchmal den Eindruck, daß es sich dabei tatsächlich um Gefäßwände handelt, wobei das Lumen durch eine derartige schwarze Masse ausgefüllt ist, zumal dicht daneben oft Gefäße liegen, die in ihrem Wandaufbau sehr ähnlich wirken und in denen sich noch einige Erythrocyten befinden. Eine sichere Entscheidung darüber war uns nicht möglich. Die Gefäße zeigen in großer Anzahl mächtige fibrotische Verdickungen ihrer Adventitia und Media, endarteritische Bilder, Intimaaffrosen und auch echte Hyalinosen, die ihrer Häufigkeit und Ausprägung nach weit über die normalerweise hier zu findenden hinausgeht. Das Stroma der Plexuszotten ist meist zu einer (bei VAN GIESON-Färbung) rotbraunen Masse umgewandelt, in der

Zellkerne oder Faserstrukturen nicht mehr erkennbar sind. Auch in ihm liegen derartige schwarze Niederschläge. Häufig sieht man, wie diese verquollenen Bindegewebspalten in ihrem Zentrum schwarze Nadeln, Fasern oder auch braunschwarze feinste Körnchen bilden, die offenbar Vorstadien der großen schwarzen Körner sind. Neben letzteren findet man auch bei VAN GIESON-Färbung gelbe Scheiben, die bei NISSL-Färbung blaßblau erscheinen. Vereinzelt sieht man lanzettförmige optisch leere Räume, die ausgefallten Cholesterinkristallnadeln entsprechen dürften. Bei starker Abblendung zeigen die kugeligen, bei NISSL-Färbung blauen Niederschläge

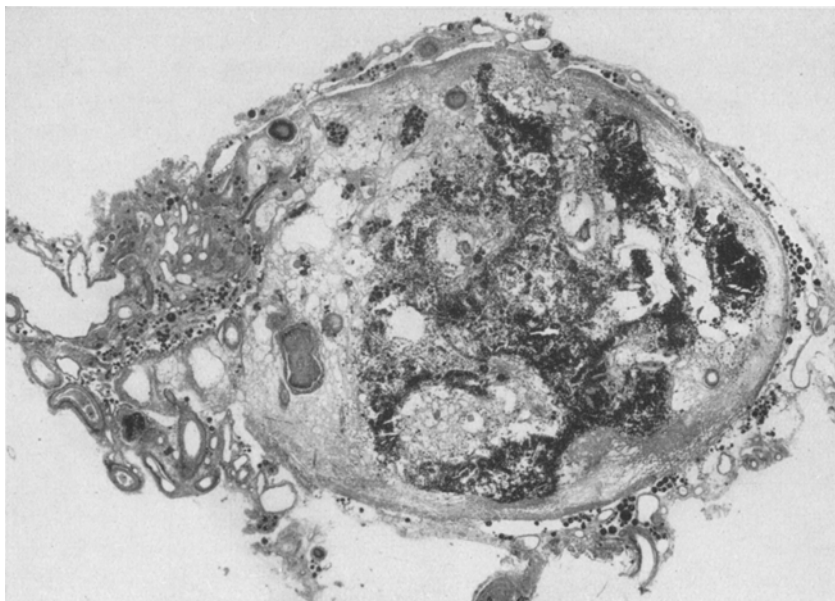


Abb. 5. Glomuscyste des Plexus chorioideus mit Einlagerungen, die spektralanalytisch starken Mangan-, Blei- und Eisengehalt zeigen (VAN GIESON).

einen konzentrisch lamellären Aufbau. Die Einlagerungen geben bei TURNBULL-Färbung eine positive Eisenreaktion, bei der Kalkfärbung nach KOSSA färben sie sich tiefschwarz, bei Färbung nach RÖHL geben die peripher gelegenen Körner eine positive Kalkreaktion, die zentral gelegenen färben sich lediglich fahl bleifarben. In den lockeren Bindegewebszügen des Plexus liegen mehrere Mastzellen, sowie in geringen Mengen Fettkörnchenzellen. Das Plexusepithel wirkt geschwollen.

Da die Braunsteinvergiftung in der Anamnese bekannt war, lag es nahe, die in der Glomuscyste des Plexus choioideus gefundenen Niederschläge *physikalisch-chemisch* zu analysieren. Bereits STADLER hatte versucht, im Hirngewebe seines Falles Mangan durch Spektralanalyse nachzuweisen. Wir benützten dieselbe Methode¹. Untersucht wurden Gehirn- und

¹ Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. W. GERLACH, dem Direktor des Physikalischen Instituts der Universität München und seinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Frhr. v. OER, für die große Liebenswürdigkeit und Bereitwilligkeit, mit der sie die Untersuchungen in ihrem spektralanalytischen Laboratorium für uns ausführten.

Plexusgewebe unseres Manganfalles sowie eines etwa gleichalterigen, nicht mit Industriestaub oder ähnlichem in Berührung gekommenen Patienten. Bei dem normalen Kontrollfall fand sich im Hirngewebe nur ein minimaler Mangangehalt (entsprechende Analysen von DRINKER und SHAW hatten in 100 g normaler Hirnsubstanz 0,035 mg Mangan, — von REIMANN u. MINOT 0,029 mg ergeben). Das Hirngewebe unseres Falles zeigte wie bei STADLER keinen die Werte des Kontrollfalles eindeutig überschreitenden Mangangehalt. Das Plexusgewebe des Normalfalles enthielt ebenfalls nur die üblichen Manganspuren. Dagegen erkannte man bei der Spektralanalyse des Plexusgewebes unseres Manganvergifteten „einen ganz großen Gehalt an Mangan und Blei, ferner fiel der sehr große Eisengehalt auf. Weiterhin fand sich etwas Zink, jedoch in der Größenordnung nicht mehr, als wir auch sonst bei zahlreichen organischen Präparaten finden. Andere Schwermetalle fehlten“ (Prof. Dr. W. GERLACH). Das Ergebnis war in dem bereits makroskopisch schwarz erscheinenden Zentrum des Plexusglomus dasselbe wie in der bindegewebsreicheren Peripherie. Der hohe Metallgehalt erklärt auch die röntgenologisch nachgewiesenen Plexusverschattungen.

Überblicken wir die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchung, so heben sich aus einer Reihe wenig ausgeprägter und uncharakteristischer Veränderungen zwei Befunde hervor, die eine Beziehung zu der Vergiftungsanamnese bzw. dem klinischen Bild möglich erscheinen lassen: Der *Ausfall der Ganglienzellen im inneren Pallidumglied*, verbunden mit degenerativen Zellveränderungen auch im äußeren Glied und an den großen Striatumzellen, zweitens die *Ablagerungen in der Glomuscyste des Plexus chorioideus*, in der spektralanalytisch ein die Norm ganz erheblich überschreitender Mangan-, Blei- und Eisengehalt nachgewiesen werden konnte. Es soll auf diese beiden Punkte unter Heranziehung früherer Sektionsergebnisse und tierexperimenteller Erfahrungen näher eingegangen werden.

2. Die Fälle der Literatur.

Die Befunde an menschlichen Vergiftungsfällen zeigen zum großen Teil auffallende Übereinstimmungen mit unserem Fall: Der Erstbeschreiber, ASHIZAWA, äußert über das Pallidum z. B. folgendes¹: „Die Nervenzellen der Pars externa stellenweise ziemlich erheblich, besonders die in Pars interna im ganzen außerordentlich hochgradig reduziert, so daß sie nur in der Nähe der Pars externa in einer ganz kleinen Zahl und manchmal selbst in einem ganzen Schnitt kaum feststellbar waren. Die zurückgebliebenen Ganglienzellen nicht ganz normal, sondern öfters verkleinert und zu Abrundung geneigt. Kerne solcher Zellen ebenfalls verkleinert, oft exzentrisch gelagert.“

¹ Da die Originalarbeit schwer zugänglich ist, und bisher meist nur das Referat zitiert wurde, sei hier eine wesentliche Stelle der Originalarbeit wörtlich angeführt.

An den Ganglienzellen der Zentralrinde stellt er fest, daß die NISSL-Schollen bald nur in der Peripherie oder dicht am Kern liegen, bald das Protoplasma mit un-deutlichen NISSL-Schollen tiefdunkel ist. Die großen Striatumzellen haben häufig ex-zentrisch gelagerte kleine Kerne und sind eingebuchtet. Ihr Protoplasma ist dunkel oder wabig. Stellenweise ist der Zellbestand des Striatums „etwas ärmer“, wobei ASHIZAWA zusammen mit hochgradiger Verarmung an dünnen Markfasern und mit der Erweiterung der perivaskulären Räume im Putamen auf einen atrophischen Pro-zeß im Sinne eines Hydrops ex vacuo schließt. Auch er vermißt eine deutliche Glia-reaktion, erwähnt aber einen außergewöhnlichen Lipoidreichtum der Ganglien- und Gliazellen, sowie grünlich färbbare lipide Granula in den Zellen nahe der Gefäße.

CANAVAN, COBB u. DRINKER sahen eine leichte Atrophie des Schläfen- und eine deutliche des Stirnhirnes, Hydrocephalus und histologisch degenerative Ganglien-zellveränderungen (im Caudatum an sämtlichen Zellen) mit Satellitose, echten Neuronophagien und erheblicher Gliawucherung. Im Caudatum und Pallidum war es zu deutlichen fokalen Ausfällen gekommen. Die Purkinje- und Dentatumzellen waren blaß, geschwollen, oder auch geschrumpft. Die Autoren erwähnen ferner erweiterte Gefäße mit Wandverbreiterung und Elasticaaufsplitterung sowie Throm-bosierungen im Plexus. In den Stammganglien fand sich viel Pigment. Man muß bei diesem Fall berücksichtigen, daß der Pat. im Alter von 69 Jahren starb, daß also die fokalen Ausfälle altersbedingt sein können.

Bei STADLERS Fall wurde ein halbes Jahr vor dem Tode klinisch eine Hypertonie festgestellt. Sieht man die zahlreichen, z. T. recht umfangreichen Verödungsherde in der ganzen Rinde und geringer auch im Marklager, so ist man doch sehr dazu geneigt, diese eher dem Hochdruck zuzuschreiben als der Manganvergiftung. Sie unterscheiden sich in keiner Weise von den gefäßabhängigen Herden, die man in manchen Fällen von Hochdruckkrankheit zu sehen bekommt. Nicht durch diese erklärbar ist aber der nicht fokale, sondern diffuse Nervenzellschwund im inneren Pallidumglied, der dem Grad nach etwa dem unseres Falles entspricht, wovon wir uns an Hand der Originalpräparate überzeugen konnten. Die Faserглиose ist ein wenig stärker ausgeprägt als in unserem Fall. STADLER vermerkt grünschwarzes Pigment in der Nähe der Gefäße.

Boten diese Fälle ein typisches klinisches Bild im Sinne eines parkinsonistischen Syndroms, das dem der über 200 Literaturfälle entsprach, so trifft dies für die Fälle von Voss nicht zu: Sein erster Fall lief als „Progressive Bulbärparalyse“. Er zeigte Muskelatrophie und Hirnnervenausfälle, hatte aber den für Manganvergiftung typischen „Hahnentritt“. Acht Monate vor dem Tode stürzte er und zog sich eine Contusio zu, deren Folgen als Rindenprellungsherde bei der Sektion sichtbar wurden. Es zeigten sich außerdem Aufhellungen der Pyramidenseitenstränge und dege-nerierte Vorderhornzellen. In der vorderen Zentralwindung waren fast alle großen Pyramidenzellen untergegangen, einzelne Zellen fehlten auch im Striatum und im inneren Pallidumglied. Voss nimmt an, daß die Manganvergiftung hier einen anlagemäßig zur Amyotrophischen Lateralsklerose (ALS) disponierten Menschen getroffen habe und sich das Krankheitsbild der ALS an Stelle des klassischen Man-ganismussyndroms gesetzt habe. Zufälligerweise bot der zweite Fall von Voss eben-falls vor dem Tode das Bild einer ALS. Begonnen hatte aber auch bei ihm die Er-krankung als typischer Manganismus (Fall 7 von FLINTZER). Anatomisch zeigte sich eine Schädigung der rechten Pyramidenbahn mit zum Teil frischem Fettabbau und lebhafter Gliawucherung. Auch in den Nn. ischiadici bestanden Faserdegene-rationen. Er nennt Endothelwucherung, Auflockerung der Gefäßwände, Vacuolen-bildungen, schwere Veränderungen der Elastica und Verdickung der Gefäßwände durch kollagenes Bindegewebe. Die Parenchymveränderungen ist Voss zu бага-tellisieren bestrebt. Er nennt „hier und da einige unwesentliche Verödungen in der

Nachbarschaft einiger Gefäße“ und schreibt: „Zwar sind im Striatum einzelne große und vereinzelt kleine Ganglienzellen abgeblaßt, wohl ist hier ein Schwund der NISSL-Schollen vorhanden, das Plasma aufgelockert und mehr Abnützungspigment zu finden als gewöhnlich, auch sind bei verschiedenen Ganglienzellen vermehrte Trabanzellen zu sehen — aber dies alles sind belanglose Kleinigkeiten.“ Zusammen mit den Befunden der anderen Beobachter könnte aber auch diesen Bagatelbefunden ein größeres Gewicht zukommen, denn auch in unserem Fall sind die Veränderungen keineswegs so auffallend, daß sie bei einer nicht systematischen Untersuchung nicht hätten übersehen werden können. Immerhin ist es bemerkenswert, daß bei Voss anscheinend ein stärkerer Ausfall von Zellen des inneren Pallidumgliedes fehlt, den alle sonstigen Fälle zeigen, so daß dieser Fall nicht dem Bild der oben beschriebenen entspricht. Klinisch erinnert er an einen von McCORMICK publizierten Fall, auf den weiter unten eingegangen werden soll.

Von den zahlreichen *Tierversuchen* gehen nur 4 auf die Neuropathologie ein:

LEWY und TIEFENBACH fanden bei Kaninchen diffuse chronische Zellerkrankungen in der 3. Rindenschicht, im Striatum weit angefärbte Zellfortsätze, Homogenisierungen und Verflüssigungen der Ganglienzellen sowie Satellitose und Gliarassenbildung. Die Autoren wiesen darauf hin, daß sie entsprechende Veränderungen auch bei Bleivergiftungen gesehen hatten. Sie erwähnten ferner an den Gefäßen Endothelschwellungen und massenhaft Capillarsprossungen und Nekrose der Endothelien, denen sich hyaline Thrombosen anschlossen, die bald wandständig waren, bald das Lumen ausfüllten „ähnlich der Bleiencephalitis“.

GRÜNSTEIN und POPOWA beobachteten — ebenfalls an Kaninchen — starke Zellveränderungen mit Tigrolysen an den Hinterhörnern des Rückenmarkes sowie Markfaseruntergang. Die Purkinjezellen bestanden zum Teil nur noch aus Schatten, zum Teil waren sie ausgefallen mit Ersatz durch Gliastrauwerk. Im Nucleus caudatus fanden sich „stark alterierte“ kleine Ganglienzellen mit kleinem, dunklem, oft wandständigem Kern. Die großen Striatumzellen waren geschrumpft, gleichmäßig dunkel und von unregelmäßigen Umrissen. Man sah Tigrolysen und Neuronophagien. Geringer geschädigt war das Pallidum, wobei gleich bemerkt werden soll, daß sich das Pallidum der kleinen Nager in seiner Vulnerabilität und auch in seinem Eisengehalt anders verhält als das der Primaten und höheren Carnivoren. An den Gefäßen beschrieben die Autoren zahlreiche kleine Extravasate, Kernvermehrung der Adventitia, diese und die Media zum Teil homogen strukturlos, ferner Hyperplasien der Gefäßwandzellen (Tod am 40. Tag)¹.

MELLA und VAN BOGAERT und DALLEMAGNE arbeiteten am *Macacus Rhesus*. Die letzteren vergifteten einen Affen durch Aerosolinhalationen von Manganstaub (leider gehen sie auf dessen Zusammensetzung, auf Dosis und Methodik nicht näher ein). Sie fanden ein Bild, das — worauf sie selbst hinweisen — dem des zweiten Falles von Voss in vielen Punkten ähnelt: Eine funikuläre Myelose, eine Neuritis N. optici, und ein die systematisierten Kleinhirnatrophien des Menschen kopierendes Bild mit Untergang bzw. schwerer Schädigung der Purkinje- und Körnerzellen sowie der intracerebellären Kerngebiete, Proliferation der BERGMANN-Glia und Faserглиose. Das Großhirn war bis auf „meningoencephalitische“ Veränderungen einzelner Rindenpartien ungeschädigt. MELLA gab $MnCl_2$ intraperitoneal über die Dauer von 18 Monaten. Er erhielt bei seinen 4 Affen choreatische und athetotische Bewegungen, später Steifigkeit, Tremor und Kontrakturen. Im Striatum und Pallidum fanden sich

¹ Nach Abschluß der Arbeit erhielten wir Kenntnis einer russischen Arbeit von M. S. TOLGSKAJA [Ž. Nevropat. i. t. d. **52**, 32 (1952)], die uns jedoch leider nur im Referat (Zbl. Neur. **125**, 311 (1953) zugänglich war. Der Autor fand unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen an Hunden, Katzen und Kaninchen degenerative Zellveränderungen besonders in Pallidum und Striatum.

Neuronophagien und Zelldegenerationen, im Bereich der Linsenkernschlinge Markcheidenuntergänge. Nur vereinzelt zeigte sich Gliawucherung (das Original dieser Arbeit war uns leider nicht zugänglich).

Vergleichen wir diese Befunde mit unserem, so fällt uns zunächst die Übereinstimmung in der Schilderung der Pallidumausfälle auf, die lediglich in den Fällen von VOSS zu fehlen scheinen. Sowohl ASHIZAWA wie STADLER betonten den elektiven Ganglienzellschwund im inneren Pallidumglied. Wie CANAVAN und Mitarbeiter fanden sie außerdem im Striatum degenerative Zellveränderungen, die ja auch wir an verschiedenen großen Striatumzellen beobachten konnten. Großen Lipoidreichtum und vermehrt Abnutzungspigment bestätigen alle Autoren. Dagegen werden Plexusbefunde nirgends erwähnt. Verschiedentlich nennen die Autoren auch Erweiterungen der perivaskulären Räume, Adventitialfibrosen, Endothelwucherungen, Elasticaaufsplitterungen und bedeutenden Wandumbau mit Verdickung durch kollagenes Bindegewebe. Bis auf die Elasticaschädigungen konnten wir dasselbe auch an unseren Fällen beobachten. Wie VOSS konnten wir uns aber nicht dazu entschließen, die Erweiterungen der perivaskulären Räume bereits als pathologisch anzusprechen. Die Intimafibrosen, Adventitialverdickungen und Verquellungen der Capillarwände waren wir zunächst auf einen chronisch ödematösen Prozeß zurückzuführen geneigt. Gerade im Zusammenhang mit der weiter unten zu erörternden Bedeutung eines Sauerstoffmangels für die Genese der Hirnveränderungen bei Manganvergiftung konnte man, entsprechend der u. a. von PENTSCHEW und zuletzt von BOCHNIK geäußerten Auffassung sogar daran denken, daß ein chronischer Sauerstoffmangelzustand an der Entwicklung eines solchen Ödems beteiligt sein könnte. Wir mußten unsere Annahme aber — zumal perivaskulär Markcheidenausfälle und Gliavermehrungen fehlten — fallen lassen, nachdem wir Kontrollfälle ähnlichen Alters untersucht hatten, die ohne entsprechende Anamnese gleiche, z. T. sogar ausgeprägtere Gefäßwandfibrosen zeigten als unser Fall. Es scheint sich hierbei offenbar noch um Normvarianten zu handeln, denen man kein zu großes Gewicht zumessen darf. Lediglich die von uns in der Glomuscyste des Plexus chorioideus gefundenen Veränderungen gingen ihrem Grade nach über die auch physiologischerweise im Plexusstroma zu findenden Kollagenosen und Hyalinosen weit hinaus. Berichte über Niederschläge oder Ausfällungen, wie wir sie hier beobachten konnten, vermißten wir in der Literatur. Den VOSSschen Fällen ähnelnde spinale Degenerationen fehlten bei uns. Ob die primäre Reizung einzelner BEETZscher Zellen der Zentralrinde und einiger Vorderhornzellen in unserem Fall als Vorstadien eines der Amyotrophischen Lateral-sklerose ähnelnden Prozesses aufgefaßt werden dürfen — diese Frage kann nur in Form einer hypothetischen Erwägung aufgeworfen werden. Es wird darauf noch weiter unten eingegangen werden.

3. Zur formalen und kausalen Pathogenese.

a) *Braunsteindepot im Glomus des Plexus chorioideus.* Es ist durch die spektralanalytische Untersuchung gesichert, daß sich im Plexusglomus Mengen von Mangan, Blei und Eisen speicherten, die weit über die Normalwertehinausgehen. Eine derartige Speicherung der Braunsteinelemente überrascht um so mehr, als unser Patient die letzte Berührung mit manganhaltigem Staub in der Braunsteinmühle 18 Jahre vor dem Tode hatte. Damit ist bewiesen, daß der Organismus in der Lage ist, Mangandepots anzulegen und — entgegen der Annahme von HEINE — über lange Zeit hinweg festzuhalten. Es ist nicht auszuschließen, daß durch ein derartiges Depot die Krankheitsursache über Jahre hinaus wirksam erhalten wird und die Progredienz im klinischen Verlauf darin ihre Erklärung finden kann.

Während das Mangan aus dem Blut bei intravenöser Injektion bereits innerhalb von 18 min verschwindet (Versuche von DRINKER und SHAW an Katzen), reichert es sich, zumindest während der Dauer der Staubexposition, in den Organen an. Das schnelle Entweichen des Mangans aus dem Blut bestätigen die Beobachtungen von REIMANN und MINOT, die bei Manganarbeitern einen normalen Mangangehalt im Blut fanden. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die Leber besonders bereitwillig Mangan speichert (LUND, SHAW und DRINKER, REIMANN und MINOT, BERTRAND und MEDIGRECEANU), was wohl damit zusammenhängt, daß das Mangan über den Gallenweg mit dem Stuhl ausgeschieden wird (CHERAMY und LEMOS, FLINN und Mitarb.), während die Nieren praktisch manganundurchlässig sind (HANDOVSKY, SCHULZ und STÄMMLER). Erhöhte Manganstuhlwerte konnten z. B. von MROSE und von BAADER bei manganexponierten Arbeitern nachgewiesen werden. Im Bereich des ZNS war eine derartige Speicherung bisher nicht bekannt.

Es erhebt sich nun die Frage, warum in unserem Falle das Mangan im Plexusgewebe zurückgehalten worden ist. Zweifellos können die bereits physiologischerweise im Plexus vorkommenden Kalkkonkremente und hyalin entartete Gewebsteile als Fänger für Metallsalze wirken (wie ja Pseudokalk auch eine positive Eisenreaktion gibt). In weit geringerem Umfang finden wir Pseudokalk aber auch im Hirngewebe selbst, ohne daß sich hier Mangan hätte nachweisen lassen. Das Adsorptionsphänomen genügt also nicht zur Erklärung der speziellen Lokalisation. Das Verhalten des Metalls erinnert aber an die Vitalfärbungsversuche von GOLDMANN u. SPATZ, bei denen es zu elektiver Färbung des Plexus chorioideus kam. Aus der menschlichen Pathologie sind ähnliche Lokalisationen z. B. von der Cystinspeicherkrankheit (N. WOLF) bekannt. Das gleiche Verhalten der Mangan-, Blei- und Eisenniederschläge läßt vermuten, daß Zusammenhänge mit der sekretorischen Funktion dieses Organes bestehen, wobei Eigentümlichkeiten der Blutliquorschanke eine Rolle für die Zurückhaltung spielen mögen.

b) *Parenchymschäden.* Bei der Beurteilung der Ganglienzellveränderungen muß neben der Art der Zellveränderungen auch die Schadensverteilung berücksichtigt werden. Die Topik der Veränderungen entscheidet

häufig die Diagnose. Bei unserem Falle decken sich die im Pallidum und speziell in dessen innerem Glied lokalisierten Ganglienzellschädigungen bzw. -untergänge mit dem Bild, das dem Neuropathologen — vor allem durch die Arbeiten von A. MEYER, RICHTER sowie von SCHOLZ und seiner Schule — als Ausdruck chronischen Sauerstoffmangels des Gewebes (Hypoxie) bekannt geworden ist. Die elektive Vulnerabilität des Pallidums für chronische Hypoxie, klassisch dargestellt am Fall eines *M. coeruleus* von SCHOLZ, ist so weitgehend gesichert, daß man gezwungen ist, bei Pallidumausfällen, wie unser Fall sie zeigt, an einen chronischen Sauerstoffmangel als Ursache der Schädigungen zu denken. Dies entspricht auch der Ansicht STADLERS, der selbst bereits an Hand seines Falles von Manganvergiftung den Sauerstoffmangel als ortsbestimmenden Faktor genannt hatte. Es dient nur als weitere Stütze unserer Ansicht, daß EHRLICH bei Mäusen mit chronischer Manganvergiftung Häufung von Totgeburten und Herabsetzung der Wurfgröße fand. Auch die Kaninchen der Versuche von GRÜNSTEIN u. POPOWA hatten während der Vergiftungszeit Totgeburten. Man wird in Anlehnung an die Arbeiten der BÜCHNERSCHEN Schule diese Geburtszwischenfälle mit der Hypoxie in Verbindung bringen können.

Wo ist aber nun die pathogenetische Brücke zwischen der Braunsteinvergiftung und dem anatomischen Bild einer chronischen Sauerstoffmangelschädigung? PENTSCHEW fand wie CHARLES gelegentlich Leberveränderungen bei Manganvergifteten und erklärte daher die cerebralen Ausfälle im Sinne einer „hepatogenen Wirkstoffmangelhypoxydose“. Der sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch normale Leberbefund schließt diese Möglichkeit bei unserem Falle aus. Bereits STADLER erwähnt aber die Möglichkeit, daß das Mangan zu Schädigungen der Atmungsfermente führen könne, indem es sich an die Stelle des Eisens setze. Beispiele für das anatomische Substrat derartiger Atemfermentstörungen kennen wir aus der experimentellen Neuropathologie: A. MEYER erzeugte symmetrische Pallidumerweichungen durch Blausäurevergiftungen, RICHTER, indem er Affen mehrere Monate lang in einer Schwefelkohlenstoff-Atmosphäre hielt. Bei beiden Versuchsanordnungen war der O_2 -Gehalt des Blutes nicht erniedrigt, dagegen die fermentative Übertragung des O_2 und dessen Ausnützung durch das Gewebe gestört. Es lag also keine Hypoxämie, sondern eine histotoxische Hypoxydose vor. Bei der Übereinstimmung des anatomischen Befundes mit dem unseres Falles liegt es nahe, sich der Bedeutung der Schwermetalle für die Fermentsysteme der Gewebsatmung zu erinnern und auch die Folgen der Braunsteinvergiftung auf eine ähnliche fermenthemmende Wirkung des Mangans zu beziehen.

Wir wissen durch SPATZ, daß das Gewebseisen in erster Linie im Pallidum, durch LEEMANN u. PICHLER, daß das Lactoflavin, der Baustein des gelben Atmungsfermentes, im Striatum und Pallidum angereichert

vorkommt. Es ist verlockend, derartige Befunde mit der erhöhten Vulnerabilität gegenüber Sauerstoffmangel gerade dieser Gebiete in Verbindung zu bringen und damit die Topistik zu erklären. Allein schon SPATZ wies darauf hin, daß hierbei keine völlige Übereinstimmung herrsche (z. B. in der Hypoxieresistenz der eisenreichen Substantia nigra). Auch wir sind der Meinung, daß es einer späteren Klärung zuliebe wichtiger ist, auf die noch bestehenden Wissenslücken und auf die Inkongruenzen hinzuweisen, als diese durch hypothetische Konstruktionen zu überbauen. Dazu gehört, daß das Eisen eine weit stärkere Affinität zum Porphyrinring hat als das Mangan, daß sein Ersatz durch Mangan also nicht ohne weiters erklärbar ist. Unklar ist auch, wieso das Mangan in Aufbau und Funktion der Atmungsfermente eingreifen kann, ohne im Hirngewebe selbst in erhöhter Menge vorzukommen. Möglicherweise muß dabei mit dem Zeitfaktor gerechnet werden, der eine auch nur angedeutete Erhöhung der Gewebs-Mn-Werte bei der chronisch verlaufenden Vergiftung doch zur morphologischen Manifestation gelangen läßt. Dabei ist aber zu bedenken, daß das klinische Syndrom bereits nach dreimonatiger Arbeit in Brausteingruben auftreten kann (BAADER). Auffallend ist ferner, daß in fast allen Krankengeschichten vermerkt ist, daß die Symptome plötzlich, „über Nacht“ eingesetzt hätten. Diese Tatsachen stehen auch dem Versuch entgegen, die auffallend geringe Gliafaserreaktion auf die Chronizität des Krankheitsverlaufes zurückzuführen. Eine Klärung dieser pathogenetischen Fragen wird man nicht vom Morphologen allein erwarten können, er bedarf dazu der Hilfe des Biochemikers.

Erwähnt werden muß nur noch der auch in allen früheren Berichten zum Ausdruck gekommene *Pigmentreichtum*, der besonders im Pallidum in Form positive Eisenreaktion gebender Körnchen auffällt.

Nach den sorgfältigen Untersuchungen von METZ kommen im Pallidum normalerweise nicht mehr als 4 kleine Körnchen in einer Obligodendrogliazelle vor, während in unserem Falle nicht nur die unter physiologischen Verhältnissen am ehesten eisenspeichernden Oligodendro-, sondern auch die HORTEGA-Gliazellen und Astrocyten speichern, und dies in einem Umfang, daß einzelne Zellen von verhältnismäßig dicken Granula nach Art der Mastzellen geradezu vollgepfropft sind. Daß ein pathologischer Pigmentreichtum vorliegt, beweist auch das zur SPATZschen Klasse II gehörende Striatum, in dem normal nur eine „diffuse Durchtränkung“ vorkommen dürfte, während in unserem Falle auch dort deutlich granulär gespeichert wird, wenn auch in geringerem Umfang als im Pallidum. Vereinzelt kommt die granuläre Eisenpigmentspeicherung auch im Thalamus, in der Rinde und im übrigen Grau vor, was nach METZ als pathologisch zu bewerten ist. Eine derartige Steigerung des Eisenpigmentgehaltes spricht für einen chronischen diffusen Parenchymschwund (METZ). SPATZ erklärt sie als Ausdruck einer Unfähigkeit, das Eisen bei erlahmender Zellkraft verarbeiten zu können, wobei es bei gleichbleibendem Angebot zu einer Verhaltung des Gewebeisens käme. OEBIKE kommt zu ähnlichen Schlüssen.

Wir werden also den gesteigerten Pigmentanfall als Ausdruck der chronischen degenerativen Parenchymschädigung in einem schon physio-

logischerweise eisenreichen Bezirk deuten können, werden allerdings auch daran denken müssen, daß ein gesteigertes Eisenangebot von seiten des Blutes vorliegt, wurde doch in den Plexusniederschlägen spektral-analytisch ein erheblicher Eisengehalt gefunden. Aus dem Bericht über die Allgemeinsektion sei in diesem Zusammenhang noch die Braunfärbung der Haut und die Hämosiderose von Leber und Milz vermerkt.

c) *Beziehungen zur Bleivergiftung.* Neben dem extrapyramidalen Syndrom, das die Mehrzahl der Braunsteinvergifteten bietet und dem anatomisch die Pallidumveränderungen entsprechen dürften, sind auch wenige Fälle beschrieben, bei denen sich — teils isoliert, teils neben den extrapyramidalen Syndromen — eine spinale Symptomatik entwickelte, die zu Diagnosen wie „Progressive Bulbärparalyse“, „Amyotrophische Lateralsklerose“ (Voss) oder „Encephalitis mit Polyneuritis“ (McCORMICK) Veranlassung gab. Anatomisch fanden sich hier — wie auch im Experiment bei einem Makaken (VAN BOGAERT u. ALLEMAGNE)-Strangdegenerationen des Rückenmarks und Degenerationen der Vorderhornzellen.

Es darf hier darauf hingewiesen werden, daß sich in unserem Falle spektralanalytisch neben Mangan in großer Menge auch Blei fand. Unser Fall stammt aus demselben Braunsteinwerk wie der zweite Fall von Voss. Man kann also annehmen, daß die Zusammensetzung des giftigen Industriestaubes dieselbe war. Ohnehin ist dem Braunstein stets ein wechselnder Prozentsatz Blei und anderer Metalle beigemischt (FLINN u. Mitarb.). Nun ist bekannt, daß bei chronischer Bleivergiftung Rückenmarkschädigungen vorkommen, die das Bild einer Amyotrophischen Lateralsklerose bieten können (zuletzt HERRMANN, dort weitere Literatur). McCORMICK beschrieb klinisch bei einem Braunsteinarbeiter eine „Encephalitis mit Polyneuritis“, die zunächst als Bleivergiftung aufgefaßt worden war (Blei chemisch nachgewiesen), bei der das Krankheitsbild aber schließlich in das einer chronischen Manganvergiftung überging, wobei Mangan auch chemisch in erhöhter Menge in den Exkreten gefunden wurde. LEWY u. TIEFENBACH hatten die Gefäßveränderungen bei ihren Kaninchen ebenfalls denen der Bleivergiftung gleichgestellt. Wir halten es daher für erwägenswert, ob die spinale Symptomatik auf eine begleitende chronische Bleivergiftung beziehbar ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich bei der im Sektionsbericht unseres Falles genannten blaßgrauen Verfärbung des Zahnfleisches um einen Bleisaum handelte, wenn auch sonstige Zeichen einer Bleivergiftung fehlten. Ob der extreme Lipoidreichtum der Vorderhornzellen eine Vorstufe zu den von Voss gefundenen Degenerationen darstellt, ob die geringe Rarefizierung dieser Zellen sowie die degenerativen Veränderungen an den auch bei der Amyotrophischen Lateralsklerose betroffenen BERTZschen Zellen der Zentralrinde mit einer Bleischädigung in Verbindung zu bringen sind, kann nicht ohne Zwang entschieden werden. Daß jedenfalls nicht alle Schäden dem Blei zuzuschreiben

sind, dafür sprechen — abgesehen von dem im allgemeinen abweichenden klinischen Verlauf — die Befunde von HEINE, der bei Meerschweinchen mit Staub verschiedener Manganoxydationsstufen nachweisen konnte, daß der Vergiftungsgrad dem Manganmetallgehalt korreliert ist. Das Mangan entfaltet also auch selbst eine spezifische Giftwirkung.

Warum es nun in einem Falle zu einem extrapyramidalen Syndrom mit Pallidumausfall, im anderen zu einem Syndrom im Sinne der Amyotrophischen Lateralsklerose kommt, ist nicht geklärt. Daß eine *Disposition* bei den Erkrankungen von Bedeutung sein muß, beweist allerdings schon die Tatsache, daß nur 3% der Braunsteinarbeiter an zentralnervösen Erscheinungen erkrankten (GALLEGO). Auch BAADER wies mehrfach auf die Notwendigkeit hin, eine Erkrankungsdisposition anerkennen zu müssen.

Die Erkenntnis, daß neben dem Mangan auch noch andere Metalle an dem Vergiftungsbild beteiligt sind, mag schließlich den Vorschlag rechtfertigen, anstatt, wie bisher meist, von einer Manganvergiftung — der tatsächlichen Giftquelle entsprechend — von einer Braunsteinvergiftung zu sprechen.

III. Epikrise.

Unser Fall stützt mit seinem *hypokinetisch-hypertonen Bild* die Auffassung von C. u. O. VOGT, O. FOERSTER, LOTMAR und BRUN, das Parkinsonismusbild mit Rigor, Akinese, kataleptoidem Verhalten, vorzeitigem Versiegen begonnener aktiver Bewegungen und Propulsionstendenz auf Pallidumherde zu beziehen. Bereits bevor anatomische Untersuchungen über Manganvergiftungen vorlagen, hatte A. JAKOB, ausgehend von der Ähnlichkeit dieses klinischen Syndroms mit dem bei CO-Vergifteten einen isolierten Pallidumausfall als Grundlage des Krankheitsbildes angenommen. Seine Annahme wurde durch die anatomischen Untersuchungen eindrucksvoll bestätigt. Vernachlässigt man die Teilschädigung der großen Striatumzellen, auf die lediglich vielleicht die athetoide Handhaltung bezogen werden könnte, so hat man an unserem Fall ein für lokalisatorische Fragen besonders gut geeignetes Objekt; kann doch für den eindrucksvollen neurologischen Komplex nur der beschriebene, seinem Umfang nach relativ unscheinbare Ausfall des inneren Pallidumgliedes verantwortlich gemacht werden.

Der Fall bestätigt LOTMARS Ansicht vom Fehlen vegetativer Störungen wie Hyperhidrosis, Speichelfluß und Salbengesicht bei Pallidumherden. Die geringe Bedeutung des Tremors (nur im Beginn der Erkrankung als Bein-, später angedeutet als Zungenzittern) entspricht den CO-Vergiftungsfällen von GRINKER, RICHTER und WOHLWILL. Dafür schließlich, daß der motorischen Hypokinese nicht notwendig ein Nachlassen der psychischen Aktivität parallel gehen muß, was BERZE und STECK

annahmen, spricht die Tatsache, daß unser Patient noch in nahezu völlig versteiftem Zustand mit der Maschine zu schreiben versuchte, und vielleicht auch, daß er sich nach 22 Jahre dauernder Krankheit nochmals verheiratete. Es sind dies Äußerungen von Initiative und psychischer Beweglichkeit, die wir z. B. bei einem postencephalitischen Parkinsonisten, bei dem Nigraausfälle und Schädigungen der vegetativen Kerngebiete des Zwischenhirns zu erwarten sind, im allgemeinen vermissen (siehe dazu auch BERINGER).

Wie das neurologische Syndrom durch die Pallidumschädigung, so fand die *röntgenologisch nachgewiesene Plexusverschattung* ihre Erklärung durch den anatomischen und chemischen Plexusbefund. Daß es sich hierbei bei dem damals 35jährigen Patienten um einen ungewöhnlichen Befund handeln mußte, der nicht im Sinne der altersbedingten Plexuskalkungen zu erklären war, konnte der eine von uns auf Grund früherer röntgenologischer Untersuchungen annehmen (PARNITZKE). Auffallend war, daß der Glomusschatten sich nicht wie üblich maulbeerförmig abhob, sondern zart-glasig-homogen wirkte. Es wäre in Zukunft bei Manganfällen bzw. bei lang zurückreichender entsprechender Berufsvorgeschichte auf dieses Faktum zu achten, um entscheiden zu können, ob ein Regelverhalten vorliegt, dem eine diagnostische Bedeutung zukommt. Wir haben jedenfalls bei unseren Untersuchungen röntgenmorphologisch ähnliche „metallische“ Plexusverschattungen bzw. Plexusaussparungen im Encephalogramm insbesondere bei den hier differentialdiagnostisch in Frage kommenden Krankheitsbildern, dem postencephalitischen Parkinsonismus, der Multiplen Sklerose und der WILSONschen Krankheit nicht gesehen.

Die *Progredienz* der neurologischen Symptome findet eine Parallele im postencephalitischen Parkinsonismus, bei dem ein Fortschreiten des Krankheitsprozesses ebenfalls in der Regel beobachtet werden kann. FENYES und HALLERVORDEN sahen bei ihm als pathologisch-anatomisches Substrat für den Zellschwund in der Substantia nigra ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen, also Parenchymveränderungen, die mit dem entzündlichen Vorgang primär offenbar nichts zu tun hatten und bisher im wesentlichen bei involutiven Prozessen beobachtet worden waren. Diese Fibrillenveränderungen sind von v. BRAUNMÜHL als Quellungsvorgänge im Sinne einer Synaeresis gedeutet worden. Die klinische Progredienz findet damit ihre Erklärung in den synaeretischen Quellungs- und Fällungsvorgängen, für die die Encephalitis nur die Rolle des Auslösers spielt, während sie dann nach eigenen Gesetzen ablaufen und gewissermaßen zu einem lokalen „vorzeitigen Altern“ führen können. Dafür, daß wir es bei unserer Braunsteinvergiftung mit ähnlichen Mechanismen zu tun hätten, läßt sich pathologisch-anatomisch kein Anhaltspunkt finden; die klinische Progredienz ist daher nicht wie beim postencephalitischen Parkinsonismus

mit Veränderungen in der kolloidalen Konstitution des Cytoplasmas zu erklären. Viel eher ist daran zu denken, daß eine Manganretention im Organismus dafür verantwortlich zu machen ist, wofür die im Plexus chemisch nachgewiesene Depotbildung als Hinweis dienen kann. (Ob ähnliche Depots auch in anderen Organen vorlagen, ließ sich aus äußeren Gründen nicht mehr entscheiden). Es spricht vieles dafür, daß solche Depotbildungen durch eine chronische Manganausschwemmung den Prozeß unterhalten, wobei der Zeitfaktor der wohl nur geringen Manganspiegelerhöhung bei der pathologisch-anatomischen Manifestation entgegenzukommen vermag.

Zum Schluß sei noch kurz auf die fieberhafte Erkrankung eingegangen, die klinisch als *Arzneimittel-Encephalitis* gedeutet worden war. Für die Berechtigung, eine derartige allergische Reaktion erwogen zu haben, spricht wohl, daß Pf. in seinen letzten 10 Lebensjahren allein 11440 Tabletten Barbitursäurepräparate (davon 5050 Tabletten Luminal, 680 Tabletten Prominal und 5710 Tabletten Lubrokal) verbraucht hat. Dieses Quantum entspricht einer wirksamen Substanzmenge an Barbitursäurederivaten von fast 1 kg und $3\frac{1}{2}$ kg KBr. Pathologisch-anatomisch fanden sich keine entsprechenden Veränderungen. Ursache der Pallidumschädigung (M. NEUMANN hatte bei akuten Barbitursäurevergiftungen u. a. auch Pallidumausfälle gesehen) können die Arzneimittel jedenfalls kaum gewesen sein, bestand doch das klinische Syndrom bereits lange vor Beginn der Medikation.

Zusammenfassung.

Nach 24-jähriger Krankheitsdauer starb ein 43-jähriger ehemaliger Braunsteinmüller in einem ungewöhnlich schwer ausgeprägten, bis zum Lebensende progressiven hypokinetisch-hypertonen Symptomenbild. Röntgenologisch hatte sich ein strukturell eigenartig glasig-metallischer Plexusschatten dargestellt. Es hatte ein auf Bleivergiftung verdächtiger Zahnfleischsaum bestanden.

Die neuropathologische Untersuchung ergab

a) erhebliche Ausfälle im Ganglienzellbestand des inneren Pallidumgliedes mit konsekutiver zelliger Gliose, sowie degenerative Zellveränderungen an den verbliebenen Zellen des Pallidums und der großen Striatumzellen,

b) massive Niederschläge im Plexus chorioideus (Glomuscyste), die bei spektralanalytischer Untersuchung starken Mangan-, Blei- und Eisengehalt zeigten.

Die Topistik der Parenchymschäden entspricht dem Muster der chronischen Sauerstoffmangelschäden. Es wird auf Grund morphologischer Übereinstimmungen die Hypothese vertreten, daß ähnlich wie bei der

Cyanvergiftung durch chronische Braunsteinvergiftung eine Hemmung der cellulären Oxydationsprozesse eintritt, welche in den gegen O_2 -Mangel als besonders empfindlich bekannten Hirnteilen, in erster Linie im Pallidum, zu Strukturschäden führt. Dabei scheint das Mangan in näher noch nicht bekannter Weise hemmend auf das Atmungsferment-system einzuwirken. Ferner wird die Möglichkeit einer Mitwirkung des gleichzeitig vorhandenen Bleies am Zustandekommen der Verschiedenheit der Krankheitszustände bei Manganvergiftung erörtert; hierdurch könnte das in manchen Fällen von Manganvergiftung beschriebene Syndrom der Amyotrophischen Lateralsklerose eine Erklärung finden, indem bei entsprechend disponierten Menschen das Blei eher als das Mangan zu Organschädigungen führt.

Literatur.

- ASHIZAWA, R.: Über einen Sektionsfall von chronischer Manganvergiftung. Jap. J. med. Sci. 1, 173 (1927). — BAADER, E. W.: Schädigung des Nervensystems bei Braunsteinarbeitern. Zbl. Neur. 102, 188 (1942) (Sitzgs. Ber.) — Manganvergiftungen in Elementenfabriken. Arch. Gewerbepath. Bd. 4, 101 (1932). — Eine Reisesstudie über schweren Manganismus bei ägyptischen Mangangrubenarbeitern. Arch. Gewerbepath. 9, 477 (1939). — BEINTKER, E.: Manganeinwirkung bei dem elektrischen Lichtbogenschweißen. Zbl. Gewerbehyg. 9, 207 (1932). — BERINGER, K.: Selbstschilderung eines Paralysis-agitans-Kranken. Nervenarzt 19, 70 (1948). — BERTRAND, C., u. F. MEDIGRECIANU: Ann. Inst. Pasteur, Par. 26, 1013 (1912); 27, 282 (1913). — BERZE, J.: Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität. Leipzig u. Wien: Deutike 1914. — BOCHNIK, H. J.: Hirnbefunde bei Morbus Caeruleus (über extrem chronischen Sauerstoffmangel beim Menschen). Dtsch. Z. Nervenheilk. 170, 349 (1953). — VAN BOGAERT, L., et M. J. DALLEMAGNE: Atrophie cérébelleuse corticale chez les singes manganique. J. belge Neur. Nr. 7 et 8, 1 (1943). — BÜTTNER, H. E., u. E. LENZ: Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunsteinbergwerk. Arch. Gewerbepath. 7, H. 5, 672 (1937). — VON BRAUNMÜHL, A.: Encephalitis epidemica und Synaeresislehre. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 181, 543 (1949). — CANAVAN, M., COBB, St. and C. K. DRINKER: Chronic manganese poisoning. Report of a case with autopsy. Arch. of Neur. 32, 501 (1934). — CASAMAJOR, L. An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system: Manganese? J. Amer. Med. Assoc. 60, 646 (1913). — CHARLES, J. R.: Manganese toxæmia; with special reference to the effects of liver feeding. Brain 50, 30 (1927). — Three Cases of Manganese Poisoning. J. of Neur. 3, 262 (1922). — CHERAMY, P., et A. LEMOS: Contribution à la Toxicologie des permanganates de sodium et de potassium. J. Pharmacie VIII, 30, 249 (1939). — CHOP, ANNA: Über chronische Manganvergiftungen. Inaugural-Diss. Borna-Leipzig, Buchdruckerei Robert Noske. 1913. — DAVIS, C. C., and W. B. HUEY: Chronic manganese poisoning: two cases. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. 3, 231 (1921). — DHEERS, V.: Die gewerbliche Vergiftung durch Verbindungen des Mangans. Med. Trav. 6, 63—94 und 147—195 (1934). — DRINKER, C. K., and L. A. SHAW: Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously to the cat. J. of Exper. Med. 33, 77 (1921). — EHRLMANN, O.: Über den Einfluß des Mangans auf Körpergewicht und Fortpflanzung. Zbl. Hyg. 122, 171 (1939). — FENYES, J.: ALZHEIMERSche Fibrillenveränderung im Hirnstamm einer 28jährigen Postencephalitikerin. Arch. f. Psychiatr. 96, 700 (1932). — FLINN, H. u. a.: Chronic Manganese Poisoning in an Ore-Crushing Mill.

Publ. Health Bull. Nr. 247. Washington 1940. — FLINTZIER, H.: Über gewerbliche Manganvergiftung. Arch. f. Psychiatr. **93**, 84 (1930). — GALLEG0, J. D.: Igiene e patologia del lavoro col manganese. Ist. Nac. de Prev. Madrid, 1935. — GAYLE, R. F.: Manganese poisoning and its effects on the central nervous system. J. Amer. Med. Assoc. **85**, 2008 (1923). — GOLDMANN, E.: Vitalfärbung am ZNS. Berlin: Verlag der Kgl. Akad. Wiss. 1913. — GRINKER, R. R.: Über einen Fall von Leuchtgasvergiftung mit doppelseitiger Pallidumerweichung usw. Z. Neur. **98**, 433 (1925). — GRÜNSTEIN, A. M. u. N. POPOWA: Experimentelle Manganvergiftung. Arch. f. Psychiatr. **87**, 742 (1929). — HALLERVORDEN, J.: Anatomische Untersuchungen zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus. Dtsch. Z. Nervenheilkd. **136**, 68 (1935). — HANDOVSKY, H., H. SCHULZ u. M. STÄMMLER: Über akute und chronische Schwermetallvergiftungen. I. Mitt. Manganvergiftung. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **110**, 265 (1925). — HEINE, W.: Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über Manganvergiftungen und „Manganpneumonien“. Z. Hyg. **125**, 3 (1944). — HERRMANN, C.: Chronische Bleivergiftung unter dem Bilde einer amyotrophischen Lateralsklerose. Wien. med. Wschr. **1951**, 657. — JACOB, A.: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin. Springer 1923. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neur. und Psychiatr. Heft 37. — JAKSCH, R.: Über Mangantoxikosen und Manganophobie. Münch. med. Wschr. **1907**, 969. — LEEMANN, H., u. E. PICHLER: Über den Lactoflavingehalt des ZNS und seine Bedeutung. Arch. f. Psychiatr. **114**, 265 (1941). — LEVY, F. H., u. L. TIEFENBACH: Die experimentelle Manganperoxydencephalitis. Z. Neur. **71**, 303 (1921). — LOTMAR, F.: Die Stammganglien und die extrapyramidalen Syndrome. Berlin: Springer 1926. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neur. und Psychiatr. Heft 48. — LUND, C. C., L. A. SHAW, and C. K. DRINKER: Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously to the dog, rabbit, chicken and turtle. J. of Exper. Med. **33**, 231 (1921). — MCCORMICK, S. A.: Encephalitis with polyneuritis; inhalation of chemical dust. Wisconsin Med. J. **36**, 351 (1937). — MELLA, H.: The experimental production of basal ganglion symptomatology in Macacus Rhesus. Arch. of Neur. **4**, 405 (1924). — METZ, A.: Untersuchungen über Stoffspeicherung und Stofftransport im Nervensystem. II. Mitteilung: Die drei Gliazellarten und der Eisenstoffwechsel. Z. Neur. **100**, 428 (1926). — MEYER, A.: Experimentelle Vergiftungsstudien. III. Gehirnveränderungen bei experimenteller Blausäurevergiftung. Z. Neur. **143**, 333 (1933). — MEYER, A. u. W. BLUME: Experimentelle Vergiftungsstudien. IV. Folgeerscheinungen der Nekrose am Zentralnervensystem. Histopathologischer Teil. Z. Neur. **149**, 678 (1934). — MROSE, H.: Zur Methodik der Manganbestimmung in Blut und Stuhl. Ärztl. Sachverstztg. **47**, 125 (1941). — MÜLLER, M., et M. TISSIE: Accidents professionnels dus au Manganisme. Arch. Mal. profess. **10**, 33 (1949). — OEBIKE, B.: Wesen und Herkunft endogener Pigmente und ihre besondere Bedeutung für die Pigmentstoffwechselstörung der Hämochromatose. Veröff. morphol. Pathol. Heft 56, Jena. Fischer. 1950. — PARNITZKE, K. H.: Die Bedeutung von Verkalkungen im Plexus chorioideus. Dtsch. Z. Nervenheilkd. **160**, 116 (1949). — PENTSCHEW, A.: Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **185**, 345 (1950). — PENTSCHEW, A., u. H. KASSOWITZ: Studien über die Bleivergiftung. Krkbforschg. **8**, 407 (1930). — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Metallsalze auf das ZNS von Kaninchen. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **164**, 667 (1932). — REIMAN, C. K., and A. S. MINOT: A method of manganese quantitation in biological material together with data on the manganese content of human blood and tissues. J. of Biol. Chem. **45**, 133 (1920). — Absorption and elimination of manganese ingested as oxides and silicates. J. of Biol. Chem. **45**, 133 (1920). — RICHTER, H.: Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie der

extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Arch. f. Psychiatr. **67**, 226 (1923). — RICHTER, R.: Degeneration of the basal ganglia in monkeys from chronic disulfide poisoning. J. of Neuropath. **4**, 324 (1945). — SCHOLZ, W.: Über den Einfluß chronischen Sauerstoffmangels auf das menschliche Gehirn (auf Grund des Hirnbefundes eines Achtzehnjährigen mit Morbus coeruleus bei angeborenem Herzfehler). Z. Neur. **171**, 426 (1941). — Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei O₂-Mangel. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 621 (1949). — Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligogemia. J. of Neuropath. **12**, 249 (1953). — SPATZ, H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. Z. Neur. **77**, 261 (1922). — Über Stoffwechseleigentümlichkeiten in den Stammganglien. Z. Neur. **78**, 641 (1922). — Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem ZNS und dem übrigen Körper. Arch. f. Psychiatr. **101**, 267 (1933). — STADLER, H.: Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung. Z. Neur. **154**, 62 (1936). — STECK, H.: Zur psychopathologischen und lokalisatorischen Bedeutung des Parallelismus der psychischen und motorischen Aktivität. Schweiz. Arch. Psychiatr. **11**, 208 (1922). — VOGT, O., u. C. VOGT: Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems. J. Psychol. u. Neur. **25**, (1920). — Voss, H.: Progressive Bulbärparalyse und amyotrophische Lateralsklerose nach chronischer Manganvergiftung. Arch. Gewerbepath. **9**, 464 (1938). — Rückenmark und peripheres Nervensystem bei chronischer Manganvergiftung (Beitrag zur pathol. Anatomie des Manganismus). Arch. Gewerbepath. **10**, 550 (1941). — WOHLWILL, F.: Über Gehirnveränderungen bei Leuchtgasvergiftung. Zbl. Neur. **25**, 346 (1921) Sitzungsbericht und **26**, 490 Diskussion. — WOLF, N.: Histologische Untersuchungsbefunde des Gehirns bei einem Fall von Cystinspeicherkrankheit. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **188**, 456 (1952).

Doz. Dr. med. et phil. K. H. PARNITZKE, Halle/S., Julius-Kühnstr. 7.
Dr. med. J. PEIFFER, München 23, Kraepelinstraße 2, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie.