

(Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. F. Pietrusky.)

Klinisch-anatomische und spektrographische Untersuchungen des Zentralnervensystems bei akuten Metallvergiftungen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für gerichtliche Medizin und Gewerbepathologie.

III. Teil: Epikrise.

Von

Reg.-Med.-Rat a. D. Dr. med. habil. A. Esser,
Dozent.

Mit 7 Textabbildungen.

I. Die Bedeutung der Metalle in der Toxikologie.

Nach dem *augenblicklichen Stand der Dinge* spielen Sr, U und Os kaum eine Rolle als Vergiftungsursache, auch bei Ni, Co und Pt ist die toxikologische Bedeutung nur gering. Sämtliche übrigen aufgezählten Metalle sind dagegen nicht bedeutungslos, zum Teil spielen sie in der Toxikologie sogar eine recht erhebliche Rolle.

Als Mittel zum *Mord* bzw. *Mordversuch* sind Ba, Al, Tl, Cu, Cr, Pb, Fe, vor allen Dingen aber Hg benutzt worden und werden wohl immer wieder zu diesem Zweck benutzt werden. *Selbstmorde* sind vereinzelt mit Mg, Ag, Sn vorgekommen, häufiger mit Ba, Tl, Cu, Mn (von letztem ist eine andersartige Vergiftungsursache bislang so gut wie unbekannt), Cr, Pb, außerordentlich häufig durch Zn und Hg.

Infolge *Verwechslung* oder *Fahrlässigkeit* sind vereinzelte Erkrankungen durch Bi, Sn, Au beschrieben worden, ferner durch Mg, Zn, Pb und Cr, etwas häufiger durch Ba und am häufigsten wieder durch Hg. Auch bei *Nahrungsmitteln* kennen wir vereinzelte Erkrankungen durch Sn, Pb, Cu, Zn, Al und Ba. Die breitere Anwendung des Cadmiums mag inskünftig gerade auf diesem Gebiet bedeutungsvoller werden. Durch Ba ist sogar eine epidemieartige Massenerkrankung infolge Mehlverfälschung bekannt geworden.

Zahlreiche Metalle (Mg, Al, Ag, Cu, Cr, Fe) haben mehr oder weniger als *Abortmittel* gedient. Sehr häufig ist die Anwendung des Pb zu diesem Zweck, während zu *antikonzeptionellen Zwecken* bisher so gut wie ausschließlich, und zwar nicht selten Hg benutzt worden ist.

Abgesehen von Cd, bei welchem *gewerbliche Erkrankung* zwar nicht häufig, aber doch bisher die Hauptkrankheitsursache ist, sind akute gewerbliche Intoxikationen nur beim Ba, Tl, Hg, Cu, Ag, Cr, Fe, Ni, Co, und zwar stets nur selten zustandegekommen.

Daß auch der *Kurpfuscher* das seinige zu den Metallvergiftungen beiträgt, ist selbstverständlich. In Frage kommt hauptsächlich Hg, daneben vereinzelt Ba, Al, Ag. Möglicherweise werden wir eine Vermehrung kurpfuscherischer Intoxikationen durch radioaktive Stoffe erleben.

In der *Schädlingsbekämpfung* werden heute vornehmlich Ba, Tl, Hg, Cu und Pb benutzt. Diese sämtlichen Metalle haben bereits durch diese Anwendung zu Vergiftungen Veranlassung gegeben.

Medizinale Vergiftungen sind vereinzelt vorgekommen durch Fe, Cr, Pb, Sn, Cu, etwas häufiger durch Ba, Th, Ag, Au, Mg, häufig durch Zn, sehr häufig Tl und Bi.

Überblickt man die in den Literaturzusammenstellungen der beschreibenden Teile niedergelegten Tatsachen, so erkennt man, daß beim Laien in erster Linie das Hg als Giftmittel dient, daneben vielleicht noch das Zn und das Pb. Diese drei Metalle bestreiten die Hauptmasse der im früheren Schrifttum (etwa bis zur Jahrhundertwende) niedergelegten Morde, Selbstmorde, Abtreibungen und Zufallsvergiftungen. Eine alleinige Ausnahme scheint das Mn zu machen, welches erst in den letzten 10 Jahren, und zwar als Selbstmordmittel der Frau besonders in Ungarn zunehmende Beliebtheit gewinnt. In den letzten 10—15 Jahren kommen aber einige weitere Metalle hinzu, und zwar vornehmlich das Ba und das Tl. Es ist überaus beachtlich, daß es diese beiden Elemente hauptsächlich sind, welche in immer breiterem Umfang dem Laien als Rattengift bzw. als Schädlingsbekämpfungsmittel für Pflanzenparasiten in die Hand gegeben werden. Das Tl scheint bislang in seiner Form als Zeliopaste bzw. Zeliokörner vornehmlich zu Selbstmordzwecken zu dienen, während Morde einstweilen (vielleicht!) noch zurücktreten; beim Ba liegt die Sache genau umgekehrt. Da auch im übrigen mit Schädlingsbekämpfungsmitteln bereits eine ganze Reihe mehr oder weniger schwerer Zwischenfälle beschrieben worden sind, so muß diese Erkenntnis sehr bedenklich stimmen. Ich habe bereits zusammen mit *Kühn* [Dtsch. Z. gerichtl. Med. 21, 305 (1933)] für die nicotinhaltigen Schädlingsbekämpfungsmittel den Nachweis erbracht, daß seit ihrer immer breiter werdenden Einführung die Zahl schwerer, oft tödlicher akuter Nicotinvergiftungen (darunter viele Selbstmorde) ständig im Wachsen ist. Dies scheint auch für die zur Schädlingsbekämpfung dienenden Metalle zu gelten¹. Wir müssen daher mit einer Zunahme auch dieser Vergiftungen unbedingt rechnen. Für den Gerichtsarzt ist dies um so wesentlicher, als schon aus den bisherigen Beobachtungen sich klar erweist, daß die gesetzliche Handhabung bezüglich der Abgabe solcher Gifte einstweilen keineswegs so geregelt ist, wie dies unbedingt notwendig scheint. Gerade hinsichtlich

¹ Siehe auch die neueste Arbeit von *Schrader* (Dtsch. Z. gerichtl. Med. 26, 1936).

der Zeliopaste liegen die Dinge besonders kompliziert. Die Zeliopaste ist geruch- und geschmacklos, so daß sie als Mordmittel sehr geeignet ist. Gegen eine derartige Anwendung wird auch die neuerdings übliche Herstellung in blaugrünem Farbton (früher rein grün) nichts helfen.

Ein weiteres Moment, welches sich aus den Literaturzusammenstellungen klar ergibt, ist *der außerordentlich hohe Prozentsatz, in welchem sich die medizinale Vergiftungsursache an den Erkrankungen und Todesfällen beteiligt*. Es ist selbstverständlich, daß medizinale Vergiftungen vorgekommen sind, seit die Welt besteht und daß sie auch weiterhin stets vorkommen werden. Trotzdem scheint es dringend an der Zeit zu sein, auf die besonders beim Tl, Bi, Au eingerissenen Gepflogenheiten hinzuweisen. Seit etwa 6—7 Jahren ist die Zahl der durch diese Metalle medizinal Vergifteten bzw. Getöteten in einem ständigen Anwachsen begriffen, so daß bei Bi und Au fast die *einige* Intoxikationsursache die medizinale ist. Dies mag zum Teil in der Differenz der betreffenden Mittel begründet liegen. Und es mag auch zum Teil dadurch unvermeidlich sein, daß die betreffenden Präparate trotz ihrer Differenz eben das Beste darstellen, was wir gegen bestimmte Erkrankungen besitzen oder doch wenigstens zu besitzen glauben. Soviel aber kann mit aller Bestimmtheit gesagt werden, daß ein großer Teil der durch die genannten 3 Metalle medizinal erkrankten Menschen unnötig erkrankt und gestorben sind. Es läßt sich nachweisen (und ist auch von anderer Seite bereits scharf betont worden), daß man z. B. bei der Anwendung des Tl als Enthaarungsmittel seitens der Ärzte in der willkürlichsten Weise dosiert hat, daß man sich nicht an die vorgeschriebenen Altersgrenzen gehalten hat und daß man in einer Reihe von Fällen die Anwendung des Mittels zu früh wiederholt hat. Beim Bi scheint die Sache so zu liegen, daß wir gelegentlich selbst bei exakter Dosierung und Anwendung plötzliche Todesfälle erleben können. Daß solche Fälle unvermeidbar sind, liegt auf der Hand. Dagegen scheint es mir sehr bedenklich zu sein, wenn man ein Bi-Präparat bei einem Kranken selbst dann anwendet, wenn man schon bei der ersten Applikation mehr oder weniger bedrohliche Zwischenfälle erlebt hat. Vor allen Dingen aber ist es meines Erachtens völlig unärztlich gedacht, wenn man von einem Präparat behauptet, man *müsste* damit „Nebenwirkungen“ erzeugen, wenn man damit helfen wolle. Dies ist hinsichtlich der Au-Präparate durch *Loevy* geschehen. Ich kann nicht einsehen, wie ich einem an sich schon kranken Menschen dadurch helfen soll, daß ich ihn überdies noch mit Au vergifte. Denn das, was in vielen Einzelarbeiten und auch zusammenfassenden Handbuchdarstellungen sich diskret unter dem Namen „Nebenwirkungen eines Metalls“ versteckt, ist doch wohl nichts anderes als eine mehr oder weniger erhebliche Vergiftung durch dieses Metall.

Anhangsweise einige Worte über die *Abortwirkung der Metalle in den eigenen Tierversuchen*. Unter meinen Tieren befanden sich 8 in verschiedenen Graden der Schwangerschaft. Nur eines dieser Tiere (Au 6) starb spontan, die übrigen Tiere gingen an den injizierten Dosen nicht zugrunde. Einen Abort habe ich nur 2 mal gesehen (Au 5, 3 Feten und Au 7, 2 Feten). Bei den sämtlichen anderen Tieren (Ba 5 und 6, Au 6 und 8, Ni 6, Co 7) wurde die Schwangerschaft erst bei der Obduktion deutlich. Stets waren diese in utero vorhandenen Feten intakt, nur bei Ba 5 war eine der 3 vorhandenen Früchte abgestorben. Es ist unmöglich, in dieses schwankende Ergebnis ein System etwa nach der verabfolgten Dosis zu bringen. Bei Co 7, Ni 6, Ba 5 und 6, war die subcutan verabfolgte Metallmenge ziemlich gering (13—29 mg/kg), bei Au 7 trat nach 71 mg/kg ein kompletter Abort von 2 Feten ein, ebenso bei Au 5 nach 352 mg/kg; beide Tiere blieben leben. Au 8 mit 793 mg/kg blieb gleichfalls leben, es trat aber auch kein Abort auf und bei Au 6, welches nach 180 mg/kg starb, wurden 2 unveränderte Feten im Uterus gefunden. (Ich werde in einer besonderen Arbeit auf diese Aborte noch näher eingehen.)

II. Zur Klinik der Metallvergiftungen.

Bevor auf die eigentlichen nervösen Erscheinungen eingegangen werden soll, müssen wenige Vorbemerkungen über andere wichtige klinische Momente gemacht werden.

Über die *Blutdruckverhältnisse* beim Menschen sind wir im großen und ganzen bis heute nur recht unzulänglich orientiert. Zumeist liegen nur ziemlich allgemein gehaltene Bemerkungen in Lehr- und Handbüchern vor, deren Richtigkeit sich nicht immer kontrollieren läßt. In anderen Fällen wird über die Blutdruckverhältnisse sehr unterschiedlich berichtet. So hören wir z. B. beim Ba, daß der Blutdruck in einem Falle normal war (*Gottwald*), während *Higier* bei seiner „Epidemie“ stets Blutdruckerhöhung fand. Bei der Tl-Vergiftung soll der Blutdruck in der Regel gesteigert sein, beim Hg anfangs gesunken, später nur wenig erhöht, beim Cu herabgesetzt. Beim Cr wird einmal von normalem Blutdruck gesprochen. Ähnlich variabel sind auch die spärlichen Angaben über die Blutdruckverhältnisse bei anderen Metallvergiftungen. Es hat ganz den Anschein, als ob Dosis, Krankheitsdauer und wohl auch individuelle Faktoren bei den Blutdruckverhältnissen eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Es dürfte kaum möglich sein, allgemein bindende Äußerungen zu tun. Das gleiche gilt für die Pulsbeschaffenheit, die Zahl der Herzschläge u. ä. Jedenfalls kann gesagt werden, daß es wohl kaum ein Metall gibt, welches nicht gelegentlich zu mehr oder weniger erheblichen Störungen des allgemeinen Kreislaufs und der Herzfunktionen Veranlassung geben dürfte. Allermeist

wird es sich dabei um eine Lähmung der Zirkulation, also um eine mehr oder weniger erhebliche Herabsetzung des Blutdrucks und eine dadurch bedingte Verschiebung der Blutmassen im Organismus und eine Stromverlangsamung des Blutes handeln. Dies geht auch schon daraus her vor, daß man bei einer großen Zahl von Metallen (z. B. Al, Ra, Th, Au, Bi, Mn, Fe, Pt) experimentell bei zum Teil sehr exakten, ausdrücklich zu diesem Zweck unternommenen Versuchen so gut wie stets eine meist recht erhebliche Blutdrucksenkung festgestellt hat. Auch die starke Verschiebung der Blutmengen hauptsächlich in die Bauchorgane ist für Fe, Mn, Ni und Co besonders von *Wohlwill* eindeutig hervorge hoben worden. Dieser Autor bemerkt ja schon, daß man den weitgehend veränderten Blutdruckverhältnissen einen nicht unerheblichen Einfluß auf das Auftreten nervöser Symptome einräumen müsse, eine Meinung, der ich beitreten möchte.

Ein weiterer, für die Funktionen des ZNS. nicht unerheblicher Einfluß muß einer etwa *veränderten Blutzusammensetzung* zweifellos eingeräumt werden. Auch hier ist für die menschlichen Vergiftungen noch keineswegs genügend Vorarbeit geleistet, um zu einem schlüssigen Ergebnis zu kommen. Immerhin kennen wir bei einer Reihe von Elementen (Tl, Hg, Cu, Ag, Bi, Cr) Blutschädigungen. In der Regel handelt es sich entweder um einfache, dem Grade nach außerordentlich wechselnde Anämien, gelegentlich aber auch um einen ausgesprochenen Blutzerfall, beim Cr wird uns außerdem von Methämoglobinbildung berichtet. Auf der anderen Seite stehen typische Knochenmarksreizungen, die sich in Leukocytosen, Auftreten von Jugendformen im strömenden Blute, Myelocytosen und dergleichen äußern können. Dabei hat diese Zellneubildung an den Blutbildungsstätten nicht selten den Charakter des Überstürzten und geht auch manchmal mit einem Zell untergang der betreffenden Elemente Hand in Hand. Ganz ähnlich sind die experimentellen Ergebnisse. Bei den *eigenen Versuchen* fiel grob morphologisch und in den üblichen Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und *van Gieson* im allgemeinen eine wesentliche Blutschädigung nicht auf. Eine einzige Ausnahme machten beim Cr Tier 1 und 2, bei denen eine ganz erhebliche Methämoglobinbildung schon bei der Obduktion auffiel und auch histologisch in den Hirn-Rückenmarks gefäßen bestätigt werden konnte; Tier 8 zeigte nur histologisch eine geringe Methämoglobinbildung. Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß bei den eigenen Tieren Untersuchungen am strömenden Blute nicht vorgenommen worden sind.

Ein weiteres für die im Krankheitsbild der Metallvergiftungen auftretenden nervösen Erscheinungen sehr wesentliches Moment dürfte die Frage der *allgemeinen Stoffwechselstörungen* als Ausdruck der Parenchym schädigung (besonders der Leber und der Nieren) durch die Gifte

sein. Auch hierbei scheinen wir im großen und ganzen noch in den Anfangsstadien der Untersuchungen zu stehen. Speziell fehlen wohl (und dies aus naheliegenden Gründen) Forschungen über die Stoffwechselstörungen bei rapid verlaufenden Metallvergiftungen, d. h. solchen, die in 24 Stunden tödlich enden. Es ist kaum zu erwarten, daß diese fühlbare Lücke unseres Wissens sobald ausgefüllt sein wird. Aber auch für die etwas späteren Stadien fehlen uns für Mensch und Tier Angaben allermeist, mit alleiniger Ausnahme des Hg, bei welchem jetzt wenigstens einige in dieser Hinsicht gut durchuntersuchten Beobachtungen vorliegen (s. im beschreibenden Teil I). Gerade beim Sublimat läßt sich ja auch mit ganz besonderer Eindeutigkeit beweisen, welch außerordentliche Bedeutung diese allgemeinen Stoffwechselverschiebungen auf das ZNS. haben („Urämische“ Symptome). Experimentell wissen wir einiges wenige vom U: Es kommt zu einer mächtigen Polyurie mit erheblicher Ausschwemmung von Stickstoff und Kochsalz. Diese Erscheinungen bleiben bis zum Tode erhalten, so daß z. B. *Dünner* und *Siegfried* in ihnen sogar die eigentliche Todesursache bei kleineren Urangaben sehen wollen. Auch über Glykosurie wird beim U berichtet. Die *eigenen Versuche* konnten sich mangels jeder Apparatur und mangels der nötigen Fachkenntnis nicht mit der Erforschung der Stoffwechselveränderungen bei den verschiedenen Metallen und den verschiedenen Dosen beschäftigen, was an und für sich sehr bedauerlich ist. Es wäre sehr zu wünschen, wenn in dieser Richtung Experimente unternommen würden. Beim U kann ich für Tier 1 (190 mg/kg) die Polyurie nur bestätigen; sie hielt 48 Stunden, d. h. bis das Tier getötet wurde, in allerdings abnehmendem Maße an. Bei U 2 (697 mg/kg) bestand nur eine mäßige Polyurie in den ersten Stunden, um dann aufzuhören.

Es sei nochmals betont, daß die bisherigen Faktoren (Blutdruckverhältnisse, Änderung der Blutzusammensetzung, allgemeine Stoffwechselstörungen) auch beim akutesten Verlauf einer Metallvergiftung keinesfalls für die speziellen Geschehnisse am ZNS. belanglos sein können. Nach all unseren bisherigen Erfahrungen sind Hirn- und Rückenmark nicht nur von einer geregelten Sauerstoffzufuhr außerordentlich in ihren Funktionen abhängig, sondern auch gegen Verschiebungen der übrigen Stoffwechselkomponenten zum Teil sehr empfindlich.

Welche klinischen Erscheinungen werden nun beobachtet, die auf eine direkte Schädigung der zentralnervösen Organe hinweisen? Zur Beurteilung dieser Frage können nur möglichst akute menschliche und experimentelle Erkrankungen berücksichtigt werden. Tut man dieses, so sind als hervorstechendste Symptome zunächst Krämpfe und Lähmungen zu nennen.

Für den Menschen werden *Kräämpfe* angegeben für die Metalle: Ba, Mg, Tl, Zn, Hg, Cu, Ag, Au, Sn, Pb, Bi, Cr, Fe. Nicht immer ist

es bei den dargestellten Fällen möglich, sich über die Art und das zeitliche Auftreten dieser Krämpfe innerhalb des Vergiftungsbildes eine klare Vorstellung zu machen, da die klinischen Schilderungen der Metallintoxikationen nur zu oft sehr viel zu wünschen übrig lassen (die Zahl der wirklich gut beschriebenen Einzelbeobachtungen ist außerordentlich spärlich). Wir hören aber doch sehr oft, daß Krämpfe schon innerhalb der ersten Stunden nach Zuführung des Giftes aufgetreten sind, in Einzelfällen besteht sogar das Vergiftungsbild nur aus einem kürzere oder längere Zeit dauernden Krampfanfall bzw. ein solcher leitet den Gesamtzustand ein. Ihrem Charakter nach sind die Krämpfe ganz überwiegend tonisch-klonischer (epileptischer, epileptiformer) Art, daneben wird Tetanus gesehen, auch Streckkrämpfe oder einfache Beugekrämpfe. Ganz gleichartig sind die experimentellen Ergebnisse. Zwar wird manchmal angegeben, daß bei einem Metall irgendwelcher Art das eine Versuchstier (z. B. Hund) Krämpfe zeigte, das andere (z. B. Kaninchen) nicht, doch wechseln diese Angaben so stark, daß sich irgendwelche Schlüsse hieraus nicht ziehen lassen. Es kann vielmehr gesagt werden, daß die allermeisten Metalle (Ba, Mg, Al, Ra, Th, Tl, Zn, Cd, Hg, Cu, Ag, Au, Sn, Bi, Cr, Mn, Ni, Co, Pt) so gut wie bei jedem Versuchstier Krämpfe erzeugen können, die nach Art und zeitlichem Auftreten genau dieselben Formen zeigen, wie beim Menschen.

Bei den *eigenen Versuchen* zeichneten sich gleichfalls die meisten der untersuchten Metalle (Sr, Ba, Zn, Cd, Hg, Cu, Ag, Au, Sn, Pb, Cr, U, Mn, Ni, Co) durch das Auftreten von Krämpfen aus. Ganz überwiegend handelte es sich um tonisch-klonische Konvulsionen, nur vereinzelt um tetanische Zuckungen bzw. um ausgesprochene Streckkrämpfe. Der Grad dieser Erscheinungen war ein außerordentlich wechselnder, von spärlichen Zuckungen von kaum sekundenlanger Dauer bis zu schweren, groben, minutenlang anhaltenden Krämpfen. Keineswegs war die Dosis eines Giftes *allein* ausschlaggebend, wenn sie auch nach allem, was ich beobachtete, nicht unwesentlich ist. (Der bei allen Tierversuchen so verhängnisvolle individuelle Faktor scheint gerade hierbei sehr zu stören.) Vielmehr schien es mir, daß dem Metall selbst eine recht erwähnenswerte Rolle hinsichtlich des Auftretens und der Stärke und Dauer der Krämpfe zukommt, insofern bei den Metallen Cd, Cu, Cr, Ni und Co die stärksten Konvulsionen und dazu noch bei den meisten Tieren beobachtet wurden. Im einzelnen diese Verhältnisse zu schildern erübrigt sich, da sie sich aus den in den beschreibenden Teilen niedergelegten Versuchsprotokollen zur Genüge ersehen lassen. Es sei betont, daß besonders bei den letztgenannten Metallen die Krämpfe häufig unmittelbar oder doch wenigstens wenige Minuten nach der Applikation des Giftes auftraten, häufig nach einer bestimmten Zeitdauer, die sehr schwankend sein konnte, verschwanden, um dann nach

einiger Zeit wieder aufzutreten, in fast rhythmischen Zeitabständen wiederzukehren und unter allmählicher Abschwächung bis zum Tode anzuhalten. Einen Tod im eigentlichen Krampfanfall habe ich bei keinem einzigen meiner Tiere gesehen mit der sehr bemerkenswerten Ausnahme von Ag 8. Dieses Tier hatte 1052 mg/kg Ag in Gestalt von konzentriertester Höllensteinslösung per os erhalten. Während nun Ag bei keinem anderen der 8 Versuchstiere Krämpfe erzeugte, trat bei Tier 8 fast unmittelbar nach der Applikation des Giftes ein schwerster tonisch-klonischer Krampf auf, der in fast unverminderter Stärke $2\frac{1}{2}$ Minuten anhielt, um dann nach weiteren 30 Sekunden unter rapider Lähmung tödlich zu enden. Hier kann man also wohl von einem Tod im Krampfanfall sprechen. Bei der Obduktion dieses Tieres ergab sich, daß ein allerdings nur geringer Teil der Höllensteinslösung in die Lungen gelangt war und dort 3 kleine Verätzungsstellen hervorgerufen hatte. Es bestand jedoch kein Glottisödem, auch war die Atemfläche der Lungen nicht wesentlich vermindert. Auf den sehr bemerkenswerten Befund wird weiter unten noch zurückzukommen sein.

Als zweites sehr hervorstechendes nervöses Symptom werden *Lähmungen* genannt. Beim Menschen sind sie für Ba, Mg, Tl, Zn, Cd, Hg, Cu, Sn, Pb, Bi, Fe bekannt. Auch hier gilt leider, daß wir uns nach den Berichten oft genug mit dem einfachen Ausdruck „Lähmungen“ begnügen müssen, ohne über den Grad, Umfang, Art des Auftretens und zeitliche Einordnung in das Vergiftungsbild näher unterrichtet zu werden. Aber in manchen Fällen läßt sich doch feststellen, daß diese Lähmungen vorwiegend schlaffer Natur sind, zumeist die Beine betreffen, in ganz seltenen Beobachtungen wird auch angegeben, daß es sich um eine von den Beinen allmählich nach oben aufsteigende und mit einer Atemlähmung tödlich endende Erkrankung handelt. Das einzige Metall, bei welchem wir in dieser Hinsicht näher unterrichtet sind, ist das Ba: Hier ist es bei den allermeisten Beobachtungen so, daß die Lähmung von den Beinen bis zu dem Atemzentrum aufsteigt, und man hat diesen Typus der nervösen Erkrankung als geradezu für das Ba charakteristisch bezeichnet. Dieser Angabe muß ich unbedingt widersprechen. Es mag durchaus so sein, daß sich gerade beim Ba die aufsteigende Lähmung besonders eindeutig und besonders häufig herausbildet, aber es ist keineswegs so, daß dieser Lähmungstypus nun ausgerechnet für das Ba charakteristisch wäre. Vielmehr findet er sich in gleicher Form bei sämtlichen Metallen, wie dies aus den experimentellen Forschungen klar hervorgeht. Für das Tier werden nämlich Lähmungen genannt für Metalle Sr, Ba, Mg, Al, Th, Tl, Zn, Cd, Hg, Cu, Ag, Au, Sn, Pb, Bi, U, Mn, Fe, Ni, Co, Pt. Stets handelt es sich um schlaffe Lähmungen, und überaus häufig kehrt die Angabe wieder, daß diese Lähmungen die Hinterbeine betrafen, und sehr häufig wird

auch der allmählich von hinten nach vorn bis zur Atemlähmung fortschreitende Typus im Schrifttum wiedergegeben.

Auf Grund meiner *eigenen Versuche* kann ich diese Literaturangabe nur bestätigen. Ich habe bei keinem einzigen der von mir untersuchten Metalle Lähmungen vermißt. Ganz überwiegend handelt es sich dabei zuerst um eine schlaffe, an den Hinterbeinen beginnende Parese. Die Tiere zeigten in diesem Stadium schwerfällige Bewegungen, bei denen der Vorderkörper in etwas steifer Haltung gut getragen wurde und die Vorderbeine sowie der Kopf künstlichen Bewegungen einen ganz normalen Widerstand entgegensezten. Die Hinterbeine waren jedoch zu diesem Zeitpunkt bereits soweit geschwächt, daß ein geringer Fingerdruck genügte, um den Hinterkörper zum Umsinken zu bringen; bei Fluchtbewegungen auf Reize hin wurden die Hinterbeine zwar bewegt, aber doch deutlich nachgeschleppt. Diesen Grad habe ich in den Versuchsprotokollen als geringe bis deutliche Hinterbeinparese bezeichnet. Unter Umständen kam es zu keiner weiteren Entwicklung, sondern die Tiere erholten sich allmählich, um nach einiger Zeit scheinbar völlig normal zu sein; auf Reiz erfolgten jetzt durchaus geregelte Fluchtbewegungen, die durchaus koordiniert waren; und der bei künstlichen Bewegungen von den Hinterbeinen geleistete Widerstand war scheinbar normal. Es war klar ersichtlich, daß die verabfolgte Dosis vielfach Ursache für den Stillstand des Prozesses und die Erholung war oder doch wenigstens zu sein schien. (Immer unter Hinweis auf den individuellen Faktor gesagt.) Aber nicht nur die Dosis allein war ausschlaggebend, sondern es ließ sich bei den Metallen Pb, Sn und Mn (abgesehen von Mn 2) trotz höchster Dosis ein Fortschreiten des Prozesses nicht beobachten. Bemerkenswerterweise ergab die Obduktion dieser Tiere (Sn 2, Pb 2—4, Mn 1 und 3), daß die Hauptmasse des injizierten Metallsalzes an der Injektionsstelle teils riesige Zerfallshöhlen gefressen hatte (Mn) oder in Form dicker weißer Niederschläge im Gewebe ausgefallen war (Sn, Pb).

In den meisten Fällen blieb es nicht bei diesen geringen Anfangsstadien der Lähmung, sondern dieselbe nahm allmählich zu, ergriff von hinten nach vorn immer weitere Bezirke, so daß schließlich nur noch der Kopf mühsam von dem Tiere gehoben werden konnte, bis auch dies nicht mehr möglich war und kurz darauf eine meist rapid verlaufende Atemlähmung dem Leben ein Ziel setzte. Auch hierbei ging der Prozeß so weiter, daß zu einem Zeitpunkt, wo die Vorderbeine eben paretisch waren, an den Hinterbeinen bereits eine komplette schlaffe Lähmung bestand. Bei den hochgradigen Zuständen war die Lähmung des ganzen Körpers am Schluß kurz vor Beginn der Atemlähmung vollständig.

Der Zeitpunkt, an welchem innerhalb des Krankheitsbildes die Lähmung einsetzte, konnte recht verschieden sein: In schweren Fällen

nach wenigen Minuten bis zu einer halben Stunde, in mittelschweren oder leichteren Fällen nach 4—8—14 Stunden. Der Zeitpunkt, an welchem die Lähmung auftrat, war keineswegs ein Gradmesser für den Höhepunkt, welchen die Lähmung erreichte. Das gleiche gilt für das Tempo, mit welchem sich die Lähmung entwickelte. Es konnte sehr wohl so sein, daß nach der Injektion eines Metallgiftes in geringerer Dosis das betreffende Tier sich zunächst stundenlang fast normal benahm, daß dann aber eine allmählich von hinten nach vorn fortschreitende und für ihren Verlauf abermals Stunden brauchende komplettete Lähmung auftrat.

Sehr auffällig war bei einigen Tieren (besonders U 2, Ni 6, Co 4—7), daß sich einige Zeit nach der Giftapplikation eine schwere, alle 4 Extremitäten betreffende Lähmung entwickelt hatte, daß dann, als ich schon glaubte, der Tod werde bald eintreten, eine ganz überraschende Erholung einsetzte, bis zu einer fast normalen Beweglichkeit des ganzen Körpers. Co 7 zeigte dann keine weiteren Erscheinungen mehr, bei den übrigen Tieren trat dagegen nach einer stundenlangen Pause eine erneute Lähmung auf, die jetzt tödlich endete. Ni 6 erreichte allerdings bei dieser zweiten Lähmung nur einen mittleren, alle 4 Gliedmaßen umfassenden Lähmungsgrad, um sich dann längere Stunden in diesem Stadium zu halten. Zur Schonung des Tieres habe ich es dann getötet, ohne abzuwarten, ob dieser Zustand mit Erholung oder Tod enden werde.

Als Besonderheit der nervösen Erscheinungen meiner Tiere möchte ich noch den für Hg 1, 3 und 5 notierten *Tremor* an dieser Stelle anschließen. Es handelte sich dabei um ein fast den ganzen Körper betreffendes feinschlägiges Zittern, welches dem besonders für die *chronische* gewerbliche Hg-Vergiftung des Menschen beschriebenen Tremor stark ähnelte. Die Erscheinung pflegte bei den 3 Tieren in der Regel nur kurze Zeit anzuhalten, trat aber in bestimmten Zeitabständen rhythmisch auf. Da ich bei keinem anderen der untersuchten Metalle einen ähnlichen Tremor beobachten konnte, bin ich geneigt, ihn in den genannten Fällen als spezifische Hg-Wirkung aufzufassen.

Außer den Krämpfen und Lähmungen, gewissermaßen den Haupterscheinungen im Bilde der akuten Metallvergiftung, kommen noch weitere nervöse Bilder in Betracht. Zunächst *Sensibilitätsstörungen*. Beim Menschen erfahren wir nicht allzuviel. Für das Ba wird angegeben, daß die Sensibilität nicht gestört sei, in einzelnen Fällen war jedoch „eine starke Schwächung der Sensibilität“ (*Eschricht*) zu bemerken. Außerdem werden Herabsetzungen der Sensibilität für Hg, Cu, Pb, Bi angeführt. Für die übrigen Metalle fehlen Nachrichten zumeist, abgesehen vom Tl. Bei diesem Metall nämlich spielen polyneuritische Schmerzen (besonders der Beine, auch hier manchmal mit

Neigung zum Aufsteigen verknüpft), mehr oder weniger erhebliche Hyperästhesien, Akroparästhesien, auch Herabsetzung der Sensibilitätsqualitäten und dergleichen eine ganz erhebliche, fast für das Krankheitsbild charakteristische Rolle. Es sind nur ganz vereinzelte Fälle von Tl-Vergiftungen beschrieben, bei denen diese Symptome fehlten. Bemerkenswert ist noch, daß die Schmerzhaftigkeit sich besonders gerne an Gelenke klammert, und daß auch bei diesen Sensibilitätsstörungen der Tl-Vergiftung ein Auf- und Abflackern der Schmerzen, unter Umständen mit einer Neigung zu rhythmischer Wiederkehr vorhanden ist.

Experimentell wird lediglich beim Al, Fe, Pt von Sensibilitätsstörungen bei den Tieren gesprochen, und auch da nur recht allgemein. Bei den *eigenen Versuchen* war eine Sensibilitätsstörung in den ersten Stadien der Vergiftung nicht festzustellen. Selbst bei mittlerer Lähmung wurden auf Kneifen die gelähmten Extremitäten noch schwerfällig angezogen. Für die höheren Grade der Lähmung lassen sich keine Angaben machen.

Störungen seitens der Hirnnerven, insbesondere Veränderungen in der Weite der Pupillen, Augenmuskellähmung und dergleichen werden beim Menschen für eine Reihe von Metallen beschrieben. Die Befunde schwanken so sehr und sind im übrigen auch so unterschiedlich, daß sich keinerlei systematisierende Einzelheiten darüber geben lassen. Experimentell wissen wir über Sinnesstörungen mit Ausnahme einer vorübergehenden Erblindung einer mit Höllenstein vergifteten Katze nichts. In den *eigenen Versuchen* waren mit groben Untersuchungsmethoden keinerlei Sinnesstörungen festzustellen.

Psychische Veränderungen sind bei einer größeren Zahl von Metallvergiftungen der verschiedensten Art nicht selten, doch handelt es sich in der Regel nur um mehr oder weniger starke Bewußtseinsstörungen, komatöse Zustände, psychomotorische Unruhen und dergleichen, Erscheinungen, die keineswegs einer direkten Giftwirkung auf das ZNS. zu entspringen brauchen, sondern (wie z. B. ganz ausgesprochen bei den urämischen Symptomen der Hg-Vergiftung) dem allgemeinen schweren Daniederliegen des Organismus ihre Entstehung verdanken. Eine Ausnahme scheint auch hier wieder das Tl zu machen. Wie hören bei recht zahlreichen dieser Vergiftungen, daß im akuten Stadium sehr eigentümliche Stimmungsschwankungen, plötzliche erhebliche Reizbarkeit mit förmlichen Wutausbrüchen, Urteilsschwäche, Euphorie, ideenflüchtiger Gedankenablauf und eine hartnäckige, über längere Zeit hin sich erstreckende Schlaflosigkeit gesehen werden. Manchmal kann nach Überstehen des akuten Stadiums eine vollständige geistige Verblödung als Endstadium resultieren. Eine solche innerhalb eines Jahres langsam sich entwickelnde Totaldemenz ist auch einmal bei einer Ver-

giftung durch Hg-Methyl beschrieben worden. Experimentell wissen wir auch auf diesem Gebiet nicht viel. Es wird (besonders im älteren Schrifttum) zwar gelegentlich erwähnt, daß metallvergiftete Tiere einer „psychischen Depression“ verfielen, auch psychomotorische Unruhe wird notiert, im übrigen aber liegen unsere Kenntnisse aus verständlichen Gründen hier noch sehr brach. Bei den *eigenen Versuchen* wurde nur selten eine noch dazu leichte Unruhe gesehen. Eine Ausnahme machte lediglich Tl 1, bei welchem eine außerordentliche Schreckhaftigkeit fast während der ganzen Dauer des Krankheitsbildes auffiel. (Vor der Giftgabe war das Tier keineswegs schreckhafter als die übrigen Versuchstiere.)

Anhangsweise sei für die eigenen Versuche noch bemerkt, daß außer den genannten nervösen Erscheinungen als Hauptvergiftungssymptom eine mehr oder weniger erhebliche Gastroenteritis auffiel. Auch diese konnte ihrem Grade nach recht verschieden sein, schwankte auch hinsichtlich ihres Auftretens nach der Giftzufuhr stark; meist dauerte es 1—2 Stunden, ehe sie deutlich wurde. Oft waren zu dieser Zeit die genannten zentralnervösen Erscheinungen bereits mehr oder weniger stark vorhanden.

Überblicken wir die im vorstehenden geschilderten Erscheinungen, so läßt sich zusammenfassend sagen, daß bei so gut wie sämtlichen Metallen Krämpfe und Lähmungen die wichtigsten Symptome seitens des ZNS. darstellen. Die Konvulsionen sind überwiegend tonisch-klonischer Art. Die Lähmungen sind so gut wie stets schlaff, betreffen ganz überwiegend die Beine und zeigen bei sämtlichen Metallen eine Neigung zu mehr oder weniger schnellem Aufsteigen nach oben, bis schließlich Tod durch Atemlähmung eintritt. Wenn auch bei einzelnen Metallen (Ba) dieser Lähmungstypus außerordentlich häufig beobachtet wird, so fehlt er doch auch den anderen Metallen beim Menschen keineswegs, beim Tier ist er sogar absolut vorherrschend. Es ist also durchaus unmöglich, aus dieser Tatsache heraus Rückschlüsse auf das vorliegende Metall zu ziehen. Es ist mithin auch nicht angängig, wenn man den genannten Lähmungstypus als „charakteristisch für das Ba“ bezeichnet. Das einzige Metall, bei welchem die nervösen Erscheinungen sich von dem bei den übrigen Metallen vorhandenen Bild deutlich unterscheiden, ist das Tl, dessen sensible, sensorische und psychische Bilder sonst nicht vorzukommen scheinen. Es muß jedoch betont werden, daß auch bei diesem Gift einzelne Fälle beschrieben worden sind, bei denen das gesamte Krankheitsbild atypisch verlief. Dies ist um so bemerkenswerter, als, wie oben schon gesagt, z. B. die Zeliopaste völlig geruch- und geschmacklos ist und daher ähnlich wie das Arsen ein geradezu ideales Mordgift darstellt. Ich bin mit Goroncy und Berg vollständig davon überzeugt, daß der bisher vereinzelt gebliebene Mord durch Tl (*Haberda-Kaps*) nur scheinbar vereinzelt ist.

Es fehlt im Schrifttum selbstverständlich nicht an Deutungen der bei den akuten Metallvergiftungen beobachteten nervösen Erscheinungen. Nicht selten werden sämtliche nervösen Symptome als eine direkte Wirkung des Giftes auf das ZNS. aufgefaßt, so z. B. beim Ba (*Bennecke*) Al (*Siem*), Hg (*Goldblatt, Brauer, v. Mehring*), Bi (*Steinfeld*). Aber diese Ansicht wird nicht immer geteilt. So bezieht z. B. *Mory* beim Bi die Krämpfe auf die peripheren motorischen Apparate der Nerven, für das Hg meinen *Trusler, Fisher* und *Richardson*, daß sie auf der Verminderung der Blutchloride beruhen. Die Lähmungen werden manchmal als eine direkte toxische Wirkung auf die Muskulatur mit Verlust der Kontraktionsfähigkeit bezogen (für das Ba von *Schedel*, für das Pb-Triäthyl von *Harnack*), beim Hg meint *Hepp*, daß sie auf den organischen Komponenten der von ihm injizierten Präparate beruhen. Die Versuche von *Hepp* stellen Injektionen von Verbindungen des Hg mit Aminosäuren dar und fallen auch im übrigen aus den üblichen Metallversuchen der verschiedensten Art deutlich heraus, insofern seine Tiere eigentümliche psychische Alterationen zeigten.

Angesichts dieser Differenzen erhebt sich die Frage: Gibt uns die anatomische Untersuchung des Hirn- und Rückenmarks einen Aufschluß darüber, ob die nervösen Symptome einer direkten Schädigung des Nervensystems entspringen, oder ob sie auf andersartige Störungen im Körper bezogen werden müssen.

III. Pathologisch-anatomische Befunde.

1. Makroskopische Befunde.

Für Mg, U, Mn, Co, Pt und Os fehlen sowohl für Mensch wie Tier sämtliche Befunde. Auch sonst sind unsere Kenntnisse auffällig beschränkt. Man gewinnt bei der Durchsicht des Schrifttums den Eindruck, als ob bei den einschlägigen Vergiftungsfällen das ZNS. grundsätzlich vernachlässigt worden ist. Lediglich über die makroskopischen Veränderungen des Hirns liegen wenige, meist recht spärliche und ungenaue Angaben vor für die Metalle Ba, Tl, Zn, Hg, Cu, Ag, Bi, Cr, Fe. Genannt werden Hyperämie, Anämie, Hirnödem, kleine Hirnblutungen, also insgesamt Befunde, die recht uncharakteristisch und unspezifisch sind. Hinsichtlich des Grades und des Umfanges können die genannten Veränderungen außerordentlich wechseln, bald sind nur die Meningen hyperämisch, das Hirn ist gleichzeitig ödematos oder anämisch, bald sind die Meningen relativ blutleer, die Hirngefäße dagegen strotzend gefüllt, bald liegt eine Purpura in mehr oder weniger umfangreichen Hirnabschnitten vor, bald beschränken sich die Blutungen auf die weißen Hämäte. Es ist nicht möglich, auf dem Boden der spärlichen Angaben diese verschiedenen Veränderungen mit der genommenen Giftdosis, der Dauer der Erkrankung oder ähnlichen Umständen zu ver-

gleichen. Beim Tier sind die Veränderungen denen des Menschen völlig gleich, aber es ist außerordentlich zu bedauern, daß so viele vortreffliche experimentelle Arbeiten vorhanden sind, die sich zwar in breitem Umfang mit den klinischen Erscheinungen und sonstigen toxikologischen Fragen beschäftigen, die jedoch auf die anatomischen Befunde keine oder doch kaum nennenswerte Rücksicht nehmen. Günstigerfalls sind Leber und Nieren untersucht worden, das ZNS., dessen Herausnahme besonders beim kleineren Versuchstier allerdings mühevoll und zeitraubend ist, ist in der Regel überhaupt nicht nachgesehen worden, von wenigen Ausnahmen abgesehen.

Bei den *eigenen Versuchen* beschränkten sich die makroskopisch am Hirn und Rückenmark zu erhebenden Befunde gleichfalls auf Kreislaufveränderungen. Ich habe bei den allermeisten Tieren eine mehr oder weniger erhebliche Hyperämie der Meningen und des Hirns sowie des Rückenmarks sehen können. Anämie oder Blutungen waren mit bloßem Auge nicht zu bemerken. Ich möchte hier schon betonen, daß die mit dem bloßen Auge feststellbare Hyperämie mit dem histologischen Befund keineswegs immer übereinstimmte: Sehr oft schien bei der Obduktion eine nur geringe oder doch wenigstens nur mäßige Blutfülle des ZNS. zu bestehen, während das Mikroskop eine hochgradige, zum Teil sogar extreme Hyperämie aufdeckte. Woran diese Diskrepanz der Befunde liegt, vermag ich nicht zu sagen.

2. Mikroskopische Befunde.

Was für die makroskopischen Befunde gilt, gilt in noch viel höherem Grade für die histologischen Kenntnisse. Auch hier ist unser Wissen zur Zeit noch außerordentlich dürftig, da man weder bei Mensch noch Tier auf eine wirklich gründliche histologische Untersuchung des Hirns, vor allem aber des Rückenmarks Wert gelegt hat. Wenn schon in einzelnen Fällen eine solche Untersuchung stattgefunden hat, so sind die Wiedergaben der Untersuchungsergebnisse im Schrifttum in der Regel entweder so dürftig oder so verschwommen, daß sich nur wenig damit anfangen läßt. Erst in neuerer Zeit erscheinen wenigstens für das Tl und das Hg etwas bessere und ausführlichere Berichte.

Beim Studium der Veränderungen am ZNS. sind diejenigen des Gefäßapparates von denen des eigentlichen spezifischen Parenchyms zu trennen und sollen deshalb gesondert voneinander besprochen werden.

a) Veränderungen am Kreislaufapparat.

Für den Menschen werden in ganz spärlichen Fällen für das Tl (*Merckel, Goroncy und Berg*), für das Hg (*Dietrich*), Pb (*Norris und Gettler* beim Bleitetraäthyl) und beim Ni (*Mott*), endlich in 2 Collargolfällen (*Herzog und Roscher*) einige Befunde am Gefäßsystem des Hirns

angegeben. Es handelt sich zumeist um eine mehr oder weniger erhebliche Hyperämie, die mit streifen-, röhren- oder purpuraähnlichen Blutungen einhergehen kann. Außerdem wird über Schwellungen der Ebdothelien, Verfettung von Gefäßwandzellen, „Gefäßdegenerationen“ berichtet. Auch weiße bzw. rote Thromben können vorkommen, sowie ausgesprochene Endothelnekrosen. Bemerkenswert war bei den Kollargolfällen eine Ablagerung von Silberpigment in den Gefäßwandzellen und in der Umgebung derselben. Die Blutungen in diesen Fällen konnten förmliche Kollargolklümpchen enthalten. Beim Tier schreibt

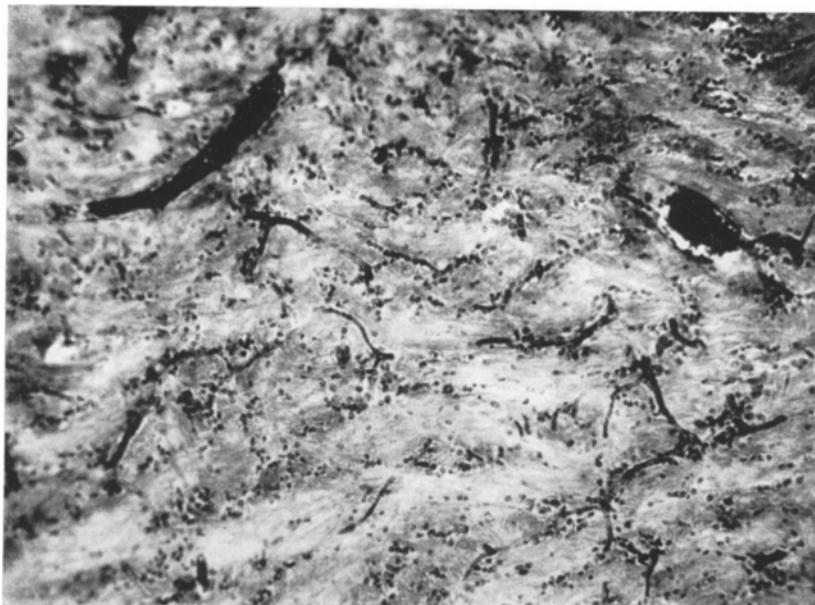


Abb. 1. Hg 8, 227 mg/kg per os. Tod nach 2 Stunden. Großhirn, *van Gieson*, mittlere Vergrößerung. Hyperämie mit Stasen. Deutliche Bevorzugung der größeren Venen.

Schneider, daß bei seinen protahierten Tl-Versuchen am Mesenchym alle entzündlichen Erscheinungen fehlten und nur gelegentlich mäßige Wucherung der Gefäßwandzellen gesehen wurde. *Cortella* sah dagegen Plaaverdickung, Intimawucherung und perivasculäre mononukleäre Infiltrationen, *Leigheb* Blutungen und „Kongestionen“.

Bezüglich des Rückenmarks habe ich nur einen einzigen Befund beim Menschen finden können (Hg-Vergiftung *Ketli*); angeblich soll das Rückenmark völlig normal gewesen sein. Beim Tier werden für das Hg starke Gefäßerweiterung, Hyperämie, perivasculäre Blutungen und Endothelschwellung beschrieben (*Popow*), ähnliches fand *Tschisch* beim Ag, *Popow* beim Pb, desgleichen *Ferraro* und *Hernandez*.

In den *eigenen Versuchen* beschränkten sich die am *Kreislaufapparat* vorgefundenen Veränderungen gleichfalls auf Hyperämie, Blutungen, Endothelschwellungen und Verfettungen von Endothelien.

Eine mehr oder weniger deutliche Blutfülle lag bei den allermeisten Tieren vor, abgesehen von den ganz gering dosierten Tieren bzw. bei den Metallen (Pb, Sn), bei denen trotz hoher Dosierung ein tödlicher Effekt nicht erzielt werden konnte, da das injizierte Material am Ort liegen blieb und scheinbar nur ganz langsam resorbiert wurde. Die Hyperämie konnte vom geringsten bis zum höchsten Grad alle Stufen umfassen. In erster Linie waren die gröberen und mittleren Venen an dem Prozeß beteiligt, während die gröberen und mittleren Arterien entweder nur gering oder gar nicht hyperämisch waren. Erst bei den höheren Graden beteiligten sich dann auch in zunehmendem Maße die Präcapillaren und Capillaren. *Stasen* wurden außerordentlich häufig gesehen, und zwar besonders an den gröberen Venen, aber auch an den Präcapillaren. Der Zahl nach gingen diese Stasen keineswegs immer mit dem Umfang der Hyperämie Hand in Hand: es konnte sehr wohl so sein, daß eine relativ geringe Blutfülle mit reichlichen Stasen verknüpft war, wie auch umgekehrt. Außerdem ist mir aufgefallen, daß in einer Reihe von Fällen Hyperämie und Stasen in den verschiedenen Abschnitten des ZNS. sehr unterschiedlich ausgebildet waren. Auf diese Weise konnten die mannigfachsten Zustandsbilder zustandekommen: Bald war eine hochgradige Hirnhyperämie mit einer nur geringen Hyperämie des Rückenmarks verbunden, bald umgekehrt. Bald waren Großhirn und Kleinhirn erheblich hyperämisch, wobei vorzugsweise die gröberen Venen beteiligt waren, während im gleichen Falle die Medulla eine kaum nennenswerte Blutfülle aufwies und das Lendenmark eine allgemeine, aber nur mittelgradige Hyperämie ohne Bevorzugung der gröberen Venen erkennen ließ. Wodurch diese Unterschiede im einzelnen bedingt waren, kann ich nicht einmal vermuten. Es war ausgeschlossen, sie irgendwie zu systematisieren.

Blutungen habe ich bei keinem einzigen der untersuchten Metalle vermißt, doch waren Grad, Umfang und Sitz recht verschieden. Zwar fanden sich die Hämorrhagien vorzugsweise im Rückenmark und in der Medulla, doch war auch das Kleinhirn in auffälliger Zahl mitbeteiligt und auch im Großhirn wurden sie keineswegs vermißt. Auch hier scheint mir nach meinen Befunden eine erhebliche und nicht näher klärbare Regellosigkeit in dem Auftreten der Blutungen zu bestehen: Es konnte sehr wohl so sein, daß sämtliche untersuchten Abschnitte mehr oder weniger zahlreiche Blutaustritte zeigten, doch war unter Umständen im Großhirn eine gewisse Anzahl zu sehen, in den tieferliegenden Abschnitten jedoch nicht. Immerhin schien mir im allgemeinen das Großhirn am wenigsten an den Blutungen beteiligt zu sein, Medulla und Rückenmark am meisten.

Über den Sitz der Blutaustritte innerhalb der einzelnen Abschnitte des ZNS. lassen sich bindende Äußerungen gleichfalls nicht machen. Im Großhirn waren sie stets regellos verteilt, ich konnte nicht den Eindruck gewinnen, daß sie etwa die ventrikelnahen Gebiete oder das Grau oder das Weiß irgendwie bevorzugten. Auch zwischen Rinde und basalen Ganglien bzw. Ammonshorngegend war ein Unterschied



Abb. 2. Mn 1, 222 mg/kg subcutan. Tod nach 48 Stunden. Rückenmark, *van Gieson*; mittlere Vergrößerung. Kugelförmige Blutung an der Grenze von Grau und Weiß.

nicht erkennbar. Das gleiche gilt für die übrigen Abteilungen des ZNS., obwohl mir schien, daß in der Medulla vorzugsweise der Boden des 4. Ventrikels, im Rückenmark und Kleinhirn auffallend häufig die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz befallen war.

In den weitaus häufigsten Fällen waren die Blutungen klein, vielfach fanden sich sogar nur ganz wenige (im Querschnittsbild 20—30) Erythrocyten außerhalb der Gefäßwände. Diese Blutungen konnten an Zahl sehr spärlich, aber andererseits auch sehr zahlreich sein und

trugen insgesamt die Anzeichen der gewöhnlichen Diapedeblutung. Sie lagen auch zumeist dicht bei Stasen. Sehr oft beschränkten sie sich auf den Gefäßlymphraum, sowie sie aber etwas größer wurden, traten sie deutlich über diesen hinaus in das Gewebe über, welches sie dabei mehr oder weniger auseinanderdrängten. Außer diesem gewöhnlichen Blutungstypus habe ich — und zwar auffälligerweise am ausgesprochensten beim Ag, während sich bei den übrigen Metallen diesbezüglich keinerlei Angaben machen lassen — ziemlich große, massive kugelförmige, aus einer dicht gedrängten Erythrocytenmasse bestehende Blutaustritte gesehen. Sie beschränkten sich auf Medulla und Rücken-

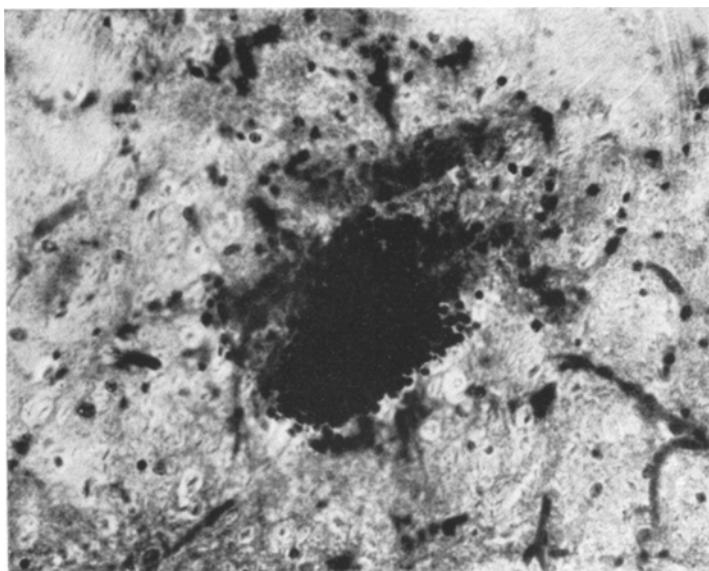


Abb. 3. Hg 6, 32 mg/kg subcutan. Getötet nach 18 Stunden. Rückenmark, *van Gieson*, starke Vergrößerung. Massive kugelförmige Blutung an der Grenze von Grau und Weiß.

mark, während sie im Groß- und Kleinhirn völlig vermißt wurden. An Zahl waren derartige Blutungen zumeist gering, und es fehlten in den betreffenden Fällen kleine und kleinste Diapedeseblutungen entweder ganz oder traten doch an Zahl wesentlich zurück. Eine Abhängigkeit dieser größeren Hämorrhagien von Stasen war durchaus nicht immer ersichtlich.

Die Gefäßwände selbst waren niemals nachweisbar verändert, abgesehen von den Intimaendothelen. Letztere zeigten so gut wie stets (wieder mit Ausnahme der geringsten Dosen) eine mehr oder weniger erhebliche Schwellung. Keineswegs betraf diese Schwellung stets die sämtlichen, in einem Gefäß sichtbaren Innenhautzellen, sondern befiel

oft genug regellos bald die eine, bald die andere Gruppe derselben. Dem Grade nach war die Schwellung ebenfalls recht unterschiedlich: von eben sichtbaren Vorsprüngen der Zellen in das Gefäßlumen bis zur mächtigen aufgequollenen, mit wässrig-blassem Kern versehenen Zelle fanden sich alle Zwischenstufen. Eigentliche Endothelnekrosen habe ich nicht gesehen, wohl gelegentlich pyknotisch geschrumpfte Zellen. Die Veränderung wurde zwar in keinem Abschnitt des ZNS. vermißt, fand sich jedoch am ausgesprochensten stets im Großhirn. Ihr Grad und Umfang schien mir abhängig zu sein einmal von der Höhe der injizierten Dosis, noch mehr aber von der zwischen Injektion und Tod verstrichenen Zeit.

Verfettungen an Gefäßwandzellen waren auffällig selten. Ich habe sie bei den allermeisten Tieren restlos vermißt, nur diejenigen, welche mindestens 14 Stunden überlebten, zeigten geringe feinste Fetttröpfchen in den Intimaendothelen, die sich mit einer zunehmenden Lebensdauer über 14 Stunden an Zahl und Umfang vermehrten, während sich an den Präcapillaren, den mittleren und größeren Venen gleichzeitig eine geringe, aber deutliche Verfettung auch von Adventitiazellen entwickelte. Einen wirklich nennenswerten Grad erreichte diese Gefäßwandverfettung niemals.

Außerordentlich beachtlich ist die Tatsache, daß ich — abgesehen von den Blutaustritten — niemals und in keinem Hirn-Rückenmarksabschnitt auch nur an einem einzigen Gefäß irgendwelche Zellextravasate gesehen habe. Entzündliche Erscheinungen fehlten somit bei jedem Metall und bei jeder Lebensdauer der Tiere.

Anhangsweise sollen an dieser Stelle die *Meningealveränderungen* kurz erwähnt werden. Sie beschränken sich auf mehr oder weniger erhebliche Hyperämie mit oder ohne Stasen und typische, meist mittelgroße Diapedeseblutungen. Verfettung von Endothelen sowie die Schwellung derselben lag vor und entsprach ganz dem diesbezüglichen Hirnbefund. Entzündliche Veränderungen wurden auch an den Meningen restlos vermißt.

b) Veränderungen am spezifischen Parenchym.

Für den Menschen liegen nur sehr spärliche Befunde vor. *Gorancy* und *Berg* konnten in einem Fall von Tl-Vergiftung an den Ganglienzellen nichts Krankhaftes feststellen, *Herzog* und *Roscher* sprechen bei Kollargolvergiftung von silberpigmenthaltigen Ganglienzellen, *Mott* und *Tuncliffe* beim Ni-Carbonyl von „Degenerationen“ der Ganglienzellen. Etwas mehr wissen wir aus einigen genauer untersuchten Beobachtungen von Hg-Vergiftung (*Weimann, de Crinis, Alesse und Pieri*). Es wurden Verflüssigungserscheinungen, Tigroidschwund, Auftreten von Trabanzellen, Belagerung mit Gliazellen, Neuronophagie, Vermeh-

rung von Gliazellen und Gliafasern, Verfettung von Ganglien- und Gliazellen, knötchenförmige Gliawucherungen um schwer veränderte Gefäße notiert. Diese Fälle betrafen Vergiftungen jenseits des 4. Tages. Das Rückenmark scheint nur ein einziges Mal untersucht worden zu sein, wenigstens habe ich keine weiteren Bemerkungen finden können. Es handelt sich um den Fall *Ketki*, wo am 9. Tag einer durch Nephritis nicht komplizierten Hg-Vergiftung eine tödlich endende, von den Beinen aufsteigende Lähmung eintrat. Das Rückenmark soll in diesem Fall angeblich histologisch normal gewesen sein, ein Befund, den ich stark bezweifeln möchte.

Etwas genauer sind wir über Veränderungen des Hirn-Rückenmarks beim Tier unterrichtet, aber auch hier nur aus relativ wenigen, allerdings gründlichen Arbeiten, die sich zumeist auf die Metalle Tl und Hg, daneben Sr, Zn, Ag beschränken. Die Befunde hier im einzelnen zu wiederholen ist aus Raumgründen nicht möglich. Es sei auf die einzelnen Kapitel der beschreibenden Teile verwiesen. Beachtlich ist jedoch, daß es sich auch beim Tier in der Regel um Verflüssigungsprozesse an den Ganglienzellen handelt, die in den späteren Stadien mit glößen progressiven Reaktionen verknüpft sind, und daß des öfteren betont wird (am eindeutigsten und klarsten von *Brauer* beim Hg und von *Chinaglia* beim Sr), daß sich die Veränderungen isoliert oder doch wenigstens hauptsächlich an den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes abspielten. Diese Zellen können bis auf geringe Reste vollständig zerstört sein. Der Befund war in den Sr-Versuchen *Chinaglias* so imponierend, daß der Autor sogar von einer elektiven Wirkung dieses Metalls auf die besagten Zellarten spricht und die Veränderungen als Strontium-Poliomyelitis bezeichnet. Sehr wesentlich erscheint mir auch die Feststellung dieses Autors, daß bei seinen Hühnern die funktionelle Wiederherstellung der gelähmten Beine bedeutend rascher erfolgte als die anatomische Restitution.

Bei den *eigenen Versuchen* wiederholten sich wie die klinischen, so auch die anatomisch-histologischen Befunde bei sämtlichen Metallen in einer so gleichbleibenden, fast ermüdenden Weise, daß eine gemeinsame Besprechung sich rechtfertigt.

An den Ganglienzellen fand sich als hauptsächlichste Veränderung die sog. „schwere Zellerkrankung“ *Nissls*. Stets waren die getroffenen Zellen etwas geschwollen, unscharf in ihrer Begrenzung, blaß, bei den Thioninfärbungen wolkig homogen oder fein gekörnt, der Kern sehr oft exzentrisch, teils etwas kompakter als normal und relativ dunkel, teils aber sichtlich vergrößert, blaß und mit unregelmäßig verteiltem Chromatin. Die Tigroidsubstanz war in diesem Stadium zum Teil noch relativ gut erkennbar, aber stets blaß, in einzelnen Abschnitten der Zellen auch schon in kaum noch gefärbte unscharfe Fleckchen auf-

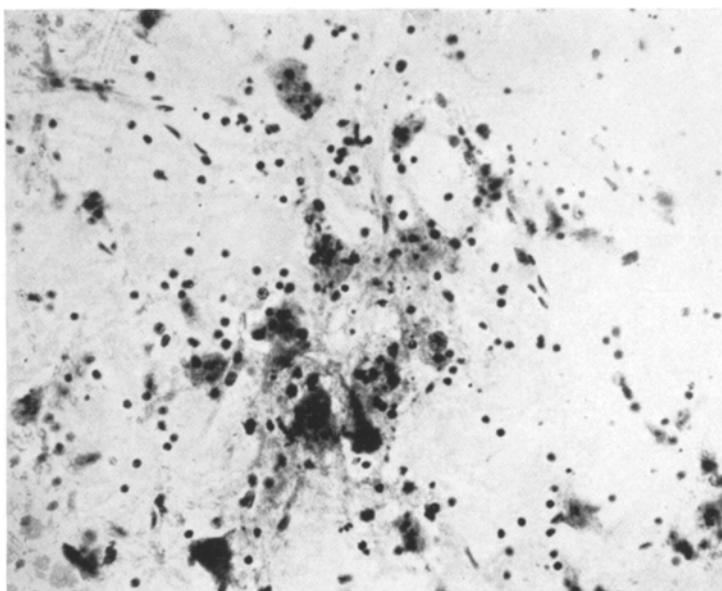


Abb. 4. Cr 4, 25 mg/kg subcutan. Tod nach 14 Stunden. Medulla, Zellfärbung; mittlere Vergrößerung. Ganglionzellgruppe in voller Auflösung. Trabenzellvermehrung.

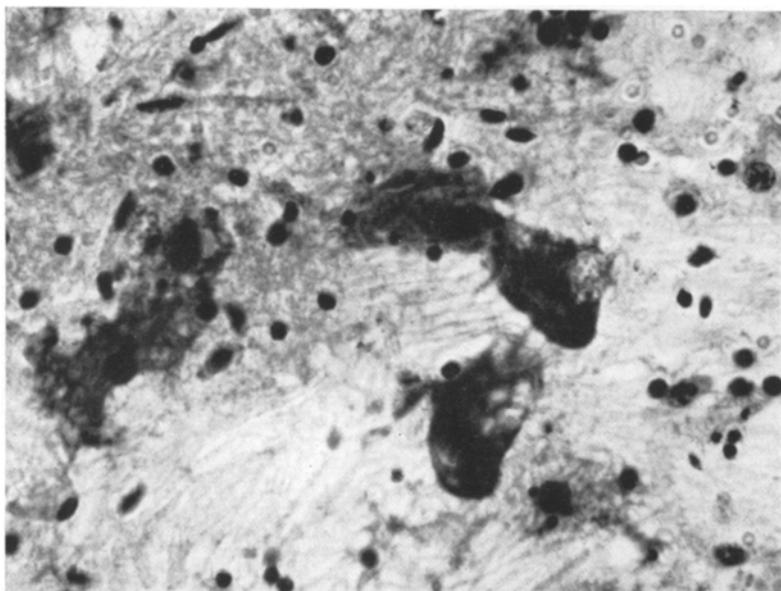


Abb. 5. Cr 4, 25 mg/kg subcutan. Tod nach 14 Stunden. Medulla, Zellfärbung, starke Vergrößerung. Vakuolige Ganglionzellen, zum Teil schon in voller Auflösung. Auffallend geringe Gliareaktion.

gelöst. Als nächst höherer Grad kennzeichnete sich eine weitere deutliche Verbreiterung des Zelleibes, welcher in seinen äußereren Konturen bereits unregelmäßige, wie eingefressene Bezirke aufwies. Die Fortsätze waren jetzt größtenteils bereits außerordentlich blaß, verbreitert, stellenweise bereits verschwunden, der Kern unter Umständen schon nicht mehr erkennbar oder nur noch als blasser Schatten zu ahnen. Das Tigroid fehlte bereits restlos. Im Innern des Zelleibes hatten sich kleinere vakuolige Hohlräume in verschiedener Zahl gebildet. Zunahme, Vergrößerung und Zusammenfließen dieser Vakuolen, völliger Kernverlust, weiteres Auseinanderfließen der Zellkonturen kennzeichnet

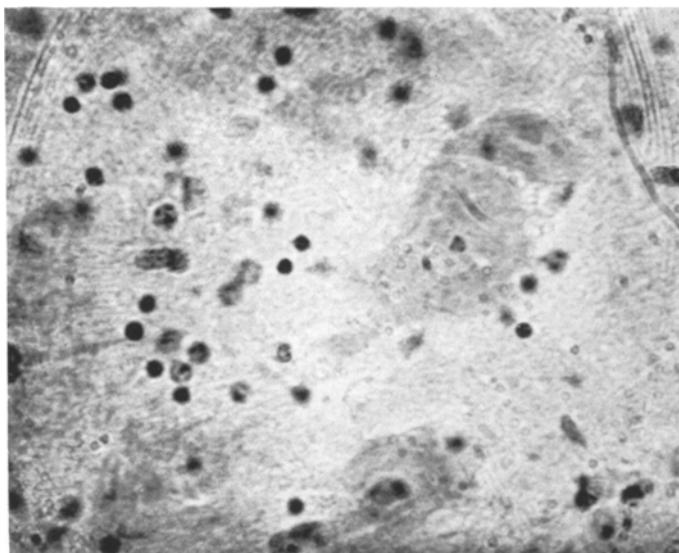


Abb. 6. Au 2, 285 mg/kg subcutan. Tod nach 15 Stunden. Medulla, Zellfärbung, Ölimmersion. Weitgehend verflüssigte Ganglionzellen (Zellschatten) mit fast fehlender Gliabeteiligung.

die nächst höhere Stufe der Erkrankung, bis schließlich nur noch ein breiter, unregelmäßig gestalteter, ganz unscharf in die Umgebung übergehender körnig amorpher Zellschatten als einziger Rest der Ganglionzelle erhalten blieb. Als Schlußstadium resultierte eine restlose Auflösung der Ganglionzelle, so daß sie auch im Zellbild überhaupt nicht mehr zu sehen war.

Neben diesem häufigsten Typus der Ganglionzellerkrankung habe ich noch in größerem Umfange Zellen beobachtet, die außer einem mehr oder weniger vollständigen Tigroidmangel keine sonstigen *wesentlichen* Veränderungen erkennen ließen. Ganz selten sah ich kompakte dunkel gefärbte geschrumpfte Ganglionzellen, von denen ich bei dem

Vereinzeltbleiben der Befunde nicht sicher bin, ob sie nicht schon vor der Vergiftung da waren.

Was Grad, Umfang und Sitz dieser Ganglienzellveränderungen in den einzelnen Abschnitten des ZNS. angeht, so läßt sich sagen: Im Rückenmark habe ich die betreffende schwere Zellerkrankung bei keinem einzigen Tier vollständig vermißt. Es waren stets im Querschnittsbild zumindest einzelne Zellen zu sehen, welche die genannte Erkrankung aufwiesen. Welche Stufe der Erkrankung vorhanden war und eine wie große Anzahl der in einem Querschnittsbild vorhandenen Zellen verändert war, hing ganz und gar von der Stärke der intravital beobachteten Lähmung ab und ging mit dieser parallel. In den Fällen nämlich, wo eine mehr oder weniger flüchtige und nicht sehr hochgradige Parese vorhanden gewesen war, erreichte die Zahl der in einem Rückenmarksquerschnitt sichtlich erkrankten Vorderhornzellen im höchsten Falle schätzungsweise ein Drittel der sichtbaren Zellen, oft genug aber noch weniger. Jedenfalls war bei diesen Tieren der größte Anteil der Vorderhornzellen entweder völlig gesund oder höchstens ohne Tigroid. Mit zunehmender Schwere der Lähmung stieg auch zunehmend die Zahl der erkrankten Zellen an, so daß schließlich bei solchen Tieren, die eine erhebliche und weit nach oben vorgeschrittene Lähmung gezeigt hatten, um sich dann noch zu erholen, jetzt das umgekehrte Verhältnis der erkrankten zu den gesunden Zellen eintrat: es war in einem Querschnittsbild höchstens noch der 3. Teil der vorhandenen Vorderhornzellen intakt oder relativ intakt. Diese Tatsache verdient besonders hervorgehoben zu werden, weil die betreffenden Tiere nach ihrer Erholung von der schweren Lähmung in aktiven Bewegungen und Widerstand der Extremitäten gegen passive Bewegungen sich vom Normaltier so gut wie gar nicht unterschieden. Ich kann also die Beobachtung *Chinaglias*, daß die funktionelle Wiederherstellung bedeutend besser erfolgt als die anatomische, nur bestätigen. Etwa das gleiche Bild wie das zuletzt beschriebene zeigten diejenigen Tiere, welche schnell nach der Giftzufuhr einer rasch verlaufenden Lähmung erlagen, wo also zwischen Injektion und Tod eine Zeitspanne von höchstens 6—7 Stunden lag, ferner diejenigen, die sich von einer primären Lähmung zunächst erholten, um dann einer zweiten, nach längerer Latenz abermals auftretenden Lähmung zu erliegen. In all diesen bisher genannten Fällen war der Grad der Verflüssigungsprozesse in der Regel ein mittlerer bis vorgeschrittener, d. h. die Verflüssigung hatte an einem Teil der Ganglienzellen erst das Anfangsstadium erreicht, an einem größeren Teil war bereits eine sehr deutliche Auflösung der Zellen zu sehen und ein geringer Teil lag nur noch in Form von Zellschatten vor. — Verlief die Lähmung ganz allmählich, aber stetig zunehmend, und zog sich somit über längere

Stunden hinaus, so war in der Regel von den Vorderhornzellen im Querschnittsbild so gut wie nichts mehr zu sehen, insofern die meisten von ihnen völlig verflüssigt waren und nur noch in der Peripherie der grauen Substanz einzelne Zellschatten oder in vorgeschrittener Auflösung befindliche Zellen erkennbar waren.

Bei meinen sämtlichen Tieren beschränkte sich dieser Auflösungsprozeß im Rückenmark scharf auf die motorischen Vorderhornzellen, während ich an den spärlichen Ganglienzellen der Seiten- und Hinterhörner außer Tigroidmangel kaum nennenswerte Erkrankungen feststellen konnte. Sehr bemerkenswert scheint mir auch der Verlauf zu sein, den die Erkrankung der Zellen nimmt: Immer ist der Beginn im Zentrum nahe dem Zentralkanal gelegen, und von dort aus greift die Verflüssigung der Zellen nach der Peripherie weiter.

Stets ist das Rückenmark der Anteil des ZNS., der bei meinen Versuchen die ausgedehntesten und schwersten Ganglienzellprozesse zeigte. Nächstdem die Medulla. Auch in diesem Abschnitt wurde — von ganz verschwindenden Ausnahmen abgesehen — eine Ganglienzellerkrankung im Sinne der Verflüssigung niemals vollständig vermißt. Es waren zumindest innerhalb der einzelnen Kerne immer vereinzelte Zellen erkrankt. Auch hier ist Grad und Umfang des Prozesses in eine direkte Parallele zu den Lähmungsvorgängen zu setzen. Starben die Tiere an ihrer Lähmung, so waren die Ganglienzellen der Medulla stets in erheblichem Umfang erkrankt, und dieser Prozeß hatte bei vielen von ihnen schon ein sehr weit vorgeschrittenes Stadium erreicht bzw. sein Ende gefunden. War die Lähmung geringer oder hatten sich die Tiere von einer vorgeschrittenen Parese wieder erholt, so war genau im Rückenmark die Erkrankung der Zellen entsprechend geringer. Im allgemeinen aber kann gesagt werden, daß ein so hoher Grad wie am Rückenmark in der Medulla niemals erreicht wurde. Wenn auch nicht selten die Zellerkrankung diffus und vorgeschritten war, so war doch in keinem einzigen Falle ein Bild zu sehen wie am Rückenmark, daß nämlich selbst in der Zellfärbung die Ganglienzellen überhaupt nicht mehr nachweisbar waren; in der Medulla waren zumindest noch die meisten Zellen als Schatten zu sehen.

Sehr gering sind die Ganglienzellveränderungen am Kleinhirn. Erkrankungen der Körnerzellen habe ich niemals sehen können, die Purkinje-Zellen waren höchstens blaß, etwas unscharf konturiert, manchmal leicht „angefressen“.

Auffällig gering sind auch in den allermeisten meiner Beobachtungen die Zerstörungen an den Ganglienzellen des Gehirns, und zwar gilt dies gleichmäßig für die Hirnrinde und die großen Kerne. Ein mehr oder weniger allgemeiner Tigroidmangel war zwar häufig, auch mäßige Verflüssigungsprozesse konnten notiert werden. Letztere beschränkten

sich jedoch stets auf nur wenige bis höchstens mäßig viele, diffus unter den übrigen Zellen verstreute Ganglienzellen, der Grad war in der Regel höchstens ein mittlerer, selten ein vorgeschrittener.

Auffallend lange bleibt die Glia von den Vorgängen völlig unberührt. Während nämlich Störungen an den Ganglienzellen bereits nach einer Stunde recht umfangreich und hochgradig geworden sein können, weisen die Gliazellen morphologisch faßbare Veränderungen erst frühestens nach 10 Stunden auf. Wenn auch schon vorher vereinzelt progressive Gliazellen gesehen werden können, so wird dieser Zustand doch erst jenseits der 10. bis 12. Stunde wirklich deutlich und nimmt mit jeder weiteren Stunde an Deutlichkeit und Umfang zu. Ich habe den Eindruck, daß die ersten Veränderungen an der gefäßnahen Glia sich abspielen und daß dann erst um bereits erheblich verflüssigte Ganglienzellen herum ähnliche Prozesse auftreten. Als Beginn der Erkrankung zeigt sich eine deutliche Schwellung nicht nur des Zelleibs, der im Zellbild jetzt mehr oder weniger deutlich sichtbar wird, sondern auch des Zellkerns, welcher sich bläht, wäßrig helle Farbe annimmt und eine deutliche, fein verteilte Chromatinstruktur aufweist. Ziemlich rasch zeigen sich dann in der Nähe der Gefäße und der schwer veränderten Ganglienzellen deutliche amöboide Umwandlungen von Gliazellen sowie eine mehr oder weniger erhebliche Vermehrung derselben. Es kommt im weiteren Verlauf zu einer Belagerung der zugrunde gehenden Ganglienzellen mit Trabantzellen (gelegentlich echte Neuronophagie), während gleichzeitig die progressive Umwandlung der gliösen Zellelemente immer weiter um sich greift und schließlich diffus im ganzen histologischen Bild vorhanden ist. Dieser letztgenannte Zustand ist jedoch vor der 18. bis 20. Stunde kaum erreicht. Bis zur 48. Stunde, d. h. dem Termin der zumeist in den Versuchen nicht überschritten wurde, ist eine weitere wesentliche Änderung nicht erkennbar, doch bilden sich mittlerweile vielfach deutliche Gliarasen aus, und gelegentlich kommt es sogar zu eigenartigen, aus 30—40 Zellen bestehenden knötchenförmigen Gliaherden; solche Knötchen kamen überraschenderweise auch bei den sonst nur gering veränderten Bleitieren zur Beobachtung. Eine Verfettung von Gliazellen habe ich bis zur 48. Stunde nicht gesehen.

Markscheidenveränderungen deutlicher Art kamen bei keinem einzigen der Tiere vor.

Zusammenfassend läßt sich über die anatomischen Untersuchungen sagen: Es handelt sich bei sämtlichen Metallen um einen rein degenerativen Prozeß, der sich vornehmlich an den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks, nächstdem an den Ganglienzellen der Medulla, in meist nur geringem Grade auch an den Ganglienzellen des Gehirns, und zwar (beim Meerschweinchen!) ohne besondere Bevorzugung einer bestimmten Großhirnregion, am wenigsten an den Ganglienzellen des

Kleinhirns abspielt. Es ist ein absolut bindender Parallelismus zwischen Umfang und Grad der Ganglienzellerkrankung und den intravital beobachteten nervösen Erscheinungen (speziell Lähmungen) festzustellen. Dem Ganglienzellprozeß folgen resorptive Vorgänge an der Glia, wobei sich mit Wahrscheinlichkeit behaupten läßt, daß diese Resorptionsvorgänge zuerst an der gefäßnahen Glia, dann in der Nähe der am schwersten erkrankten Ganglienzellen und ganz allmählich erst diffus entwickelt. Die Gliaveränderungen treten im allgemeinen erst sehr spät auf. Diese Erkrankungen des spezifischen nervösen Parenchys sind begleitet von erheblichen Veränderungen am Kreislaufapparat in Gestalt von geringer bis extremer Hyperämie mit zum Teil sehr reichlicher Stasenbildung, Blutungen, Endothelschwellungen und ganz geringen Endothelzellverfettungen.

Der genannte Parallelismus zwischen klinischen Erscheinungen und Ganglienzellerkrankung erlaubt wohl die Behauptung, daß die im Leben beobachteten nervösen Symptome in direkte ursächliche Beziehung zu den zentralnervösen Organen zu setzen sind, d. h. mit anderen Worten, daß die Krämpfe und Lähmungen den Störungen des ZNS. entspringen und nicht etwa von einer Giftwirkung auf die quergestreifte Muskulatur, auf periphere Nerven bzw. deren motorische Endapparate und auch nicht auf Stoffwechselstörungen, Blutdruckverhältnisse und dergleichen zurückgeführt werden können. Dieser Satz gilt für alle von mir untersuchten Metalle. Es ist selbstverständlich, daß er seine Gültigkeit in erster Linie für die rasch, d. h. in etwa 48 Stunden tödlich verlaufende Metallvergiftung hat. Es ist ebenso selbstverständlich, daß den übrigen im Körper durch das Gift gesetzten Störungen ein Einfluß auf das ZNS. um so mehr einzuräumen sein wird, je mehr sich eine akute Metallvergiftung in die Länge zieht und je mehr Aussicht somit besteht, daß Stoffwechselstörungen, allgemeine Kreislaufänderung usw. einen erheblichen Grad erreichen können. Dies ist der eine Grund, weshalb wir bei menschlichen Vergiftungsfällen nur selten zu einer exakten Entscheidung kommen können, inwieweit das ZNS. durch ein Metallgift direkt angegriffen wird. Der andere Grund liegt — wenigstens bei einer Reihe von Metallen — darin, daß durch eine mehr oder weniger erhebliche Ätzwirkung des ja meist per os zugeführten Giftes und eine mehr oder weniger langsame Resorption desselben die Fernwirkung mehr oder weniger verschleiert wird von der ganz im Vordergrund des Bildes stehenden Lokalwirkung. Daß aber die sämtlichen von mir untersuchten Metalle (und, wie aus dem stets gleichbleibenden Befund wohl erschlossen werden darf, auch die wenigen nichtuntersuchten) eine höchst intensive direkte Einwirkung auf das ZNS. entfalten können, scheint mir durch die Versuche bewiesen. Ich möchte auch die Behauptung wagen, daß die vorgefundenen Veränderungen nur als

Metallwirkung zu deuten sind, daß also die übrigen Komponenten des Salzes keine ausschlaggebende Wirkung haben. Dies geht nicht nur aus den vor 50—60 Jahren ausdrücklich zu diesem Zweck unternommenen Versuchen mit Metalldoppelsalzen hervor, sondern auch daraus, daß bei meinen eigenen Versuchen Metallchloride, -sulfate und -nitrate verwendet worden sind, also die verschiedensten chemischen Nebenfaktoren.

Die vorgefundene ermüdende Gleichförmigkeit der klinisch-anatomischen Befunde bei sämtlichen untersuchten Metallen verbietet es, daß man, wie *Chinaglia* dies für Strontium getan hat, von einer *elektiven* Wirkung eines *bestimmten* Metalls auf die motorischen Vorderhornzellen spricht. Diese „elektive“ Wirkung scheint mir vielmehr ein Kennzeichen sämtlicher Metalle zu sein. Ich möchte mich aber durchaus hüten, auf einer breiteren Basis in den Fehler *Chinaglias* zu verfallen und so, wie er von „Strontium“-Poliomyelitis spricht, nun meinerseits von einer „Metall“-Poliomyelitis schlechthin sprechen. Es müßte da erst noch geprüft werden, ob nicht auch andere Gifte in größerer Zahl (am nächsten liegt da der Gedanke an die Metalloide) eine ähnliche „Elektivwirkung“ auf die Vorderhornzellen entfalten.

Dagegen kann ich *Chinaglias* Beobachtung von einem Mißverhältnis zwischen funktioneller und anatomischer Wiederherstellung (und zwar zugunsten der ersteren) nur unterstreichen. Auch mir ist dies bei zahlreichen Tieren aufgefallen. Warum unter Umständen nur noch relativ wenige erhaltene Vorderhornzellen (schätzungsweise $1/3$ der in einem Querschnitt vorhandenen Zellzahl) genügen, um bei einem Tiere eine vollständige Wiederkehr der Beweglichkeit zur scheinbaren Norm zu gewährleisten, vermag ich nicht zu sagen. Ebenso unerklärlich ist mir die Tatsache, daß bei einem Meerschweinchen nach der Giftapplikation ziemlich rasch eine ziemlich weitgehende und schwere Lähmung zustande kommt, dann einer tadellosen Erholung Platz macht, um nach stundenlanger Latenz in eine abermalige, jetzt tödliche Lähmung überzugehen. Diesen auffällig „wellenförmigen“ Verlauf der Erscheinungen habe ich bei meinen Tieren nicht so ganz selten gesehen.

Wie läßt sich nun erklären, daß das Großhirn bei diesen ganz akuten Abläufen einer Metallvergiftung in seinem spezifischen Parenchym nur so wenig geschädigt ist und daß andererseits Rückenmark und Medulla schwerste Veränderungen, und zwar so gut wie ausschließlich der motorischen Zellarten zeigen? Wie kommt ferner der sonderbare Ablauf der Lähmungen von hinten nach vorn zustande?

Wenn von irgendeinem Applikationsort aus ein Gift in den Kreislauf übergeht, so dürfte theoretisch anzunehmen sein, daß die mit dem Blutstrom zu einer bestimmten Zeit in einem bestimmten Organ ankommende Giftmenge so gut wie gleichzeitig alle Teile dieses Organs

überschwemmt. Also auch beim ZNS. Trotzdem habe ich, sobald mir die Gleichförmigkeit des Lähmungstypus bei meinen Tieren auffiel, den anfangs gewählten Injektionsort (hintere Schenkelfalten) fortwährend gewechselt, um eine etwaige Fehlerquelle auszuschließen. Aber auch, wenn ich im Nacken des Tieres injizierte oder wenn das Metallgift per os gereicht wurde, blieb der Lähmungstypus stets der gleiche. Da ich nun auf Grund meiner klinisch-anatomischen Befunde wohl mit Sicherheit einen Parallelismus zwischen Lähmung und Ganglienzellveränderung behaupten darf, so ergibt sich hieraus, daß trotz gleichzeitiger Überschwemmung des ZNS. mit dem betreffenden Gift zuerst die Vorderhornzellen des Lendenmarks geschädigt werden und dann erst langsam nach oben aufsteigend die Ganglienzellen in den übrigen Abschnitten. Leider war es bei dem geringen zur Verfügung stehenden Material (jedes Rückenmark mußte zu einer Reihe von Untersuchungen benutzt werden) nicht möglich, die einzelnen Abschnitte des Rückenmarks histologisch zu untersuchen und so dieser Frage vielleicht näherzukommen. (Histologisch wurde *stets* das Lendenmark untersucht.) Wie ich diese sonderbare Tatsache deuten soll, kann ich ebensowenig sagen, wie ich die Frage beantworten kann, warum offenbar an erster Stelle die Vorderhornzellen nahe dem Zentralkanal und erst in zweiter Linie an der Peripherie des Vorderhorns zerstört werden. Das einzige, woran man evtl. denken könnte, wäre, daß bei all diesen Verhältnissen die Anordnung der Gefäße in den einzelnen Abteilungen des ZNS. von Bedeutung wäre. Dies würde bedeuten, daß das betreffende Gift eben doch nicht vollkommen gleichzeitig und gleichmäßig in diesen Organen an allen Stellen ankommt. Der Versuch, diesen Gedanken auf dem Boden der in der Literatur niedergelegten anatomischen Gefäßstudien des ZNS. näherzukommen, schlug fehl.

Diese Erörterungen leiten zu der Frage über: Kommt den vorgenommenen erheblichen Kreislaufstörungen innerhalb des ZNS. ein ausschlaggebender Einfluß auf die morphologischen Veränderungen der Ganglien-Gliazellen zu oder nicht? Ich glaube, diese Frage verneinen zu können. Daß die Kreislaufstörungen keineswegs belanglos sind und daß sie das ihrige zu der *Allgemeinschädigung* beitragen, ist wohl sicher. Ich kann mir sogar vorstellen — ohne dies allerdings behaupten zu wollen —, daß die *primären* Krämpfe nach der Metallinjektion wenigstens zum Teil auf einer plötzlichen Kreislaufbehinderung und nicht auf einer Giftwirkung beruhen. Daß jedoch die Hyperämien, Stasen und kleinen Blutungen die Hauptursache für die Ganglienzellschädigungen sein sollen, glaube ich ablehnen zu können. In diesem Falle wäre es nämlich, selbst wenn man an eine Verschiedenheit der Gefäßanordnung und Blutversorgung in den einzelnen Abschnitten des ZNS. denken sollte, unerklärlich, warum im Großhirn selbst bei extremer Hyperämie

nur so wenig gefunden werden kann, während gleichzeitig das Rückenmark aufs schwerste betroffen ist. Außerdem habe ich aber gesehen, daß eine recht erhebliche Hyperämie mit sehr viel Stasen und reichlichen kleinen Blutungen im Rückenmark mit nur geringen bis mäßigen Zellveränderungen einherging, wie auch umgekehrt eine ganz geringe Hyperämie mit massiven Zellzerstörungen verknüpft sein konnte. So glaube ich also, daß die Kreislaufstörungen im ZNS. zwar für sich betrachtet, eine direkte Giftwirkung auf die Gefäßwände zum Ausdruck bringen, wie dies morphologisch ja auch aus den Endothelschwellungen hervorgeht, daß sie aber ihrerseits keinen *nennenswerten* Einfluß auf die am spezifischen Parenchym ablaufenden Vorgänge haben. Somit müssen diese Parenchymstörungen Ausdruck einer direkten Giftwirkung sein. Es fragt sich nur, ob wir dies durch Nachweismethoden erhärten können und ob uns der Ausfall dieser Nachweismethoden evtl. einen Einblick darin gestattet, ob die Metalle sich direkt an die Zelle anklammern und dadurch deren Untergang bewirken, oder ob die Wirkung im ZNS. mehr durch einen *Metallstrom* bedingt ist.

IV. Spektrographischer Nachweis.

Sowohl für die Untersuchung mit dem kondensierten Funken, wie auch für diejenige mit der Hochfrequenzmethode sind Hirn- und Rückenmarksanteile verwendet worden, die (im großen und ganzen wenigstens) an Gewicht bei den einzelnen Tieren einigermaßen gleich sind, jedenfalls eine vergleichsweise Untersuchung der positiven spektrographischen Ergebnisse miteinander gestatten dürften.

Die besten Erfolge hatten wir ganz einwandfrei (*bei unserer Apparatur und der von uns gewählten sonstigen Aufnahmetechnik*, über welche aus Raumangst nicht näher berichtet werden kann) mit dem kondensierten Funken, besonders wenn man bedenkt, daß die untere hohle Kohlelektrode nur wenige Tropfen Flüssigkeit aufnimmt und damit ein nur ganz geringes Material tatsächlich verfunkt wird. Wenn *W. und W. Gerlach* beim kondensierten Funken die sehr starke Bandenbildung, welche eine Beurteilung der Platten unter Umständen sehr erschwert, als einen wesentlichen Nachteil der Methode hinstellen, so muß dies unbedingt bejaht werden. Auch die Tatsache, daß die verwendeten Kohlen manchmal nicht *völlig* frei von irgendwelchen Fremdbestandteilen sind, und sich dadurch Fehler einschleichen können, ist richtig. Im ganzen schien jedoch dieser Fehler nicht so bedenklich, daß er ausschlaggebend stören würde. Es muß auch betont werden, daß bei der Hochfrequenzmethode und dem Abreißbogen dieselbe Fehlerquelle vorhanden ist, insofern die verwendeten Kupfer-, Aluminium- oder Goldelektroden gleichfalls nicht unter allen Umständen völlig rein zu erhalten sind. Immerhin aber ist diese oft genug nur *gelegent-*

liche Unreinheit des verwendeten Elektrodenmaterials ein höchst bedenkliches Moment, besonders wenn es sich um den Nachweis von *Spuren* eines Elementes handelt. Wir haben infolgedessen bei den in den deskriptiven Teilen niedergelegten spektrographischen Tabellen immer nur diejenigen Befunde als positiv wiedergegeben, welche bei *mehrfa^{ch}er* Durchsicht der Platten (wobei ich mich, wie auch bei der Aufnahmetechnik, der wesentlichen Unterst^{üt}zung durch Herrn Dr. phil. nat. *Kihn* erfreute) wirklich einwandfrei erschienen. Des öfteren sind feinste Linien nicht wiedergegeben, obwohl sie evtl. als positiv h^{ät}tten gedeutet werden k^önnten. Die Verwendung von zumeist 2 Methoden nebeneinander gestattete *überdies* eine Kontrolle der gegenseitigen Befunde. Da s^ämtliche Untersuchungen mit dem kondensierten Funken zuerst erledigt wurden und erst sp^äter die Hochfrequenzuntersuchungen unternommen wurden, war diese Kontrollm^öglichkeit besonders bedeutsam.

Bleibe ich zun^{äch}st bei den Versuchen an L^{ös}ungen, so hatten wir mit dem Abrei^ßbogen durchweg einen sehr unbefriedigenden, wenn nicht gar negativen Erfolg. *W. und W. Gerlach* behaupten zwar, daß der Abrei^ßbogen besonders f^{ür} Metallanalysen die fast beste Anregungsmethode sei, doch scheint uns dies haupts^{äch}lich f^{ür} die Verwendung *fester* Metalle zu gelten. Jedenfalls hatten wir mit Metalll^{ös}ungen (auch reinen) zumeist so geringe Erfolge, daß bei unserer Apparatur und Aufnahmetechnik sich der Abrei^ßbogen als unbrauchbar erwies. Einen positiven Ausfall ergab er nur bei den Kupfer- und Silbertieren. Es soll mit diesen Angaben selbstredend kein Urteil *über* den Abrei^ßbogen *im allgemeinen* gegeben werden, sondern nur zum Ausdruck gebracht werden, was wir bei einer bestimmten gegebenen Apparatur mit bestimmter Aufnahmetechnik erzielt haben. Dies gilt *überhaupt* f^{ür} unsere s^ämtlichen spektrographischen Untersuchungen und Befunde.

Zur Untersuchung mit dem Hochfrequenzfunkens wurde bedeutend mehr Material verwendet als zur Untersuchung mit dem kondensierten Funken. Demgegen^{über} erweisen die spektrographischen Tabellen der deskriptiven Teile, daß die Untersuchungsergebnisse gegen^{über} den Ergebnissen des kondensierten Funkens bedeutend schlechter sind. Immerhin hat sich der Hochfrequenzfunkens als durchaus brauchbar erwiesen, in einzelnen Fällen war er dem kondensierten Funken sogar etwas *überlegen*. Dies liegt daran, daß die mit der Hochfrequenzmethode gewonnenen Spektren bedeutend weniger Banden aufweisen, infolgedessen erheblich klarere, sozusagen elegantere Bilder geben und in der Regel bei Verwendung des Hochfrequenzfunkens bedeutend mehr Linien ungestört sind als beim kondensierten Funken.

Es d^{ür}fte sich nach dem Gesagten empfehlen, daß man in einem Falle, bei welchem man, ohne eine Ahnung zu haben, welches Metall

in dem Material etwa vorhanden sein könnte, zur spektrographischen Untersuchung den kondensierten Funken und die Hochfrequenzmethode nebeneinander zur Anwendung bringt.

Diese Erörterungen über die von uns angewendeten Nachweismethoden beziehen sich zunächst nur auf den *Nachweis von Metallspuren*.

Was wir nämlich mit den beiden Methoden im Hirn und Rückenmark der verschiedenen Tiere gefunden haben, waren stets nur Spuren des betreffenden Metalls. Wir schließen das aus der Dicke der gefundenen Linien. Wenn auch *W. und W. Gerlach* mit vollem Recht betonen, daß es unzulässig ist, aus der absoluten Intensität einer Linie eines Elementes auf dessen vorhandene Menge Rückschlüsse zu ziehen, so bewerten sie bei einzelnen Elementen (z. B. Hg) diese absolute Intensität trotzdem. Außerdem beruht die quantitative Nachweismethode dieser beiden Autoren mittels der homologen Linienpaare (eine Methode, die wir beim ZNS. unserer Tiere nicht in Anwendung gebracht haben) im Grunde genommen darauf, daß man aus der absoluten Intensität einer Qualitativaufnahme sich grob über die etwa vorhandene Menge eines Elementes unterrichtet und dementsprechend bestimmte Quantitäten eines Hilfselementes, dessen Linien zum Teil in der Nähe der fraglichen Linien liegen, zusetzt, um aus dem Ergebnis dieser Quantitativaufnahme durch Vergleich der beiden homologen Linienintensitäten Rückschlüsse auf die Menge des fraglichen Elementes zu ziehen.

Über die Einzelheiten unserer Befunde geben die spektrographischen Tabellen der beschreibenden Teile genügend Auskunft. Um jedoch zu einem Vergleich der positiven Befunde bei den einzelnen Metallen zu kommen und vor allem die am Ausgang der anatomischen Epikrise aufgeworfenen Fragen nach Möglichkeit zu beantworten, soll in Tab. 61 eine Zusammenstellung unserer Gesamtbefunde wiedergegeben werden. In dieser Tabelle sind lediglich die subcutanen Versuche aufgeführt, K = kond. Funke, H = Hochfrequenzfunke.

Die Tabelle führt lediglich positive und negative Befunde bei den Einzeltieren an, ohne Rücksicht darauf, mit welcher Methode oder in welchem Abschnitt des ZNS. Das auffällige an dem Ergebnis ist, daß gelegentlich bei einem Metall, wo eine geringere Dosis noch nach längeren Stunden nachweisbar war, eine höhere Dosis bei einem anderen Tier nach relativ kurzer Zeit nicht gefunden werden konnte. Woran dies liegt, vermögen wir nicht zu sagen.

Stellt man aus dieser Tabelle unter Fortlassen der negativen Ergebnisse die positiven Befunde in einer graphischen Darstellung zusammen, so ergibt sich folgendes: Weitauß am besten, d. h. sowohl bei den meisten Tieren, als auch im Hinblick auf die Größe der dargestellten Dosen, ließen sich nachweisen die Metalle Ba, Cu, Ag, Au,

Tabelle 61. Spektrographische Befunde.

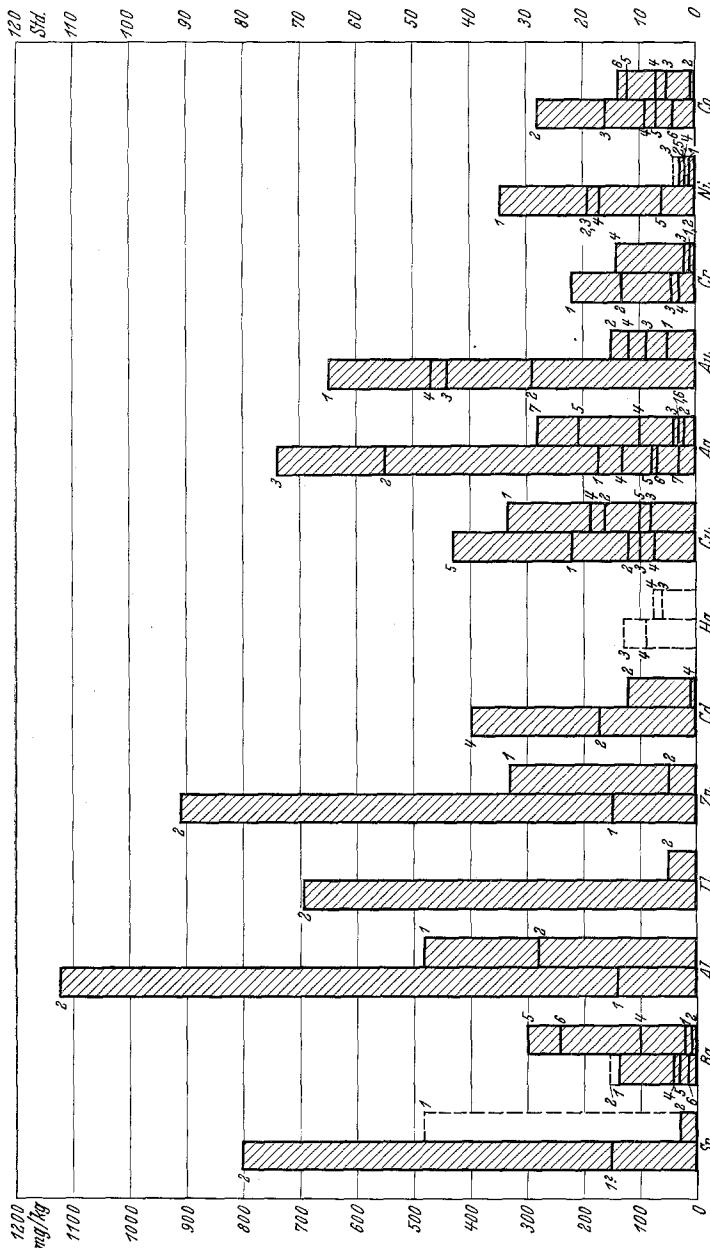


Abb. 7. Graphische Darstellung der positiven spektrographischen Befunde bei den eigenen Versuchen.

Cr, Ni, Co. Einigermaßen günstig nachweisbar war noch Zn, vielleicht auch Sr und Al, während Cd und Tl bereits recht ungünstige Ergebnisse zeitigten und Hg in seinem Nachweis bereits vollkommen fraglich war. Gänzlich negativ fiel der Nachweis aus bei Sn, Pb, U und Mn.

Fragen wir uns, wie sich gegenüber diesem Ausfall der Befunde am Tiermaterial die Nachweisbarkeit der einzelnen untersuchten Metalle in Form reiner Lösungen in Vorversuchen mit dem kondensierten Funken darstellte, so gibt hierüber Tab. 62 Auskunft.

Tabelle 62. Spektrographische Ergebnisse bei reinen Metalllösungen.

Konzentration	Sr	Ba	Al	Tl	Zn	Cd	Hg	Cu	Ag	Au	Sn	Pb	Cr	U	Mn	Ni	Co
0,00001 %	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
0,0001 % .	-	θ	θ	θ	-	+	+	+	+	θ	-	-	+	-	-	+	?
0,001 % .	+	+	+	θ	θ	+	+	+	+	+	+	?	θ	+	θ	θ	+
0,01 % . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+
0,1 % . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Als reine Metalllösungen waren die gleichen Metallsalze genommen worden, welche den Tieren injiziert worden waren. Das Ergebnis der Tab. 62 zeigt, daß zwischen der Nachweisbarkeit im Tiermaterial und der Nachweisbarkeit der reinen Lösungen in den verschiedenen Verdünnungen eine ganz unverkennbare Übereinstimmung besteht. Stets waren mehr oder weniger zahlreiche Tiere positiv, wenn die reine Lösung mindestens in einer Konzentration von 0,001 % nachweisbar war und die Zahl der positiven Tiere stieg, in je höherer Verdünnung auch die reine Lösung einen positiven Befund zeitigte. Demgemäß wären also besonders die Metalle Tl, Sn, Pb, U und Mn schwer anregbar und daher in einem organischen Material in Spuren sehr schwer festzustellen. Besonders leicht anregbar scheinen Cu, Ag, Ba, vielleicht auch noch Sr, ferner Ni, Co und Cr zu sein. Eine Ausnahme hinsichtlich des Vergleichs der reinen Lösung mit dem Tiermaterial machen auf fallenderweise Cd und Hg. Woran der Unterschied zwischen dem in reiner Lösung ziemlich empfindlichen Cd mit den relativ geringen Tierbefunden liegt, vermögen wir nicht zu sagen. Hg gilt allgemein als spektrographisch schwer nachweisbares Element, wenn auch *W.* und *W. Gerlach* selbst geringste therapeutisch gegebene Dosen noch nachgewiesen haben wollen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in unserem Falle die absichtlich auf keine Besonderheiten (Flüchtigkeit!) Rücksicht nehmende Zerstörungsart wenigstens bis zu einem gewissen Grade an dem Unterschied zwischen dem Nachweis in reiner Lösung und dem Nachweis des Tiermaterials die Schuld trägt; es muß allerdings betont werden, daß auch der Hochfrequenzfunke (also die Untersuchung eines nicht zerstörten Gewebes) beim Hg sehr schlechte Resultate ergab.

Auf jeden Fall berechtigt uns der Ausfall unserer spektrographischen Untersuchungen am Hirn-Rückenmark der Meerschweinchen zu der Folgerung, daß das betreffende Metall im ZNS. vorhanden ist. Stets jedoch (selbst bei den Metallen mit günstigster Nachweisbarkeit)

handelt es sich lediglich um Spuren. Bei dem zum Teil sehr starken Blutgehalt des untersuchten Gewebes (auch in diesem Blut muß natürlich das Gift vorhanden sein) deutet dieser Spurenbefund bei der allbekannten sehr hohen Empfindlichkeit spektrographischer Methoden darauf hin, daß bei einer akuten Metallvergiftung die auf das Gewebe des Hirn-Rückenmarks ausgeübte Giftwirkung nicht so sehr einer direkten Anklammerung des Giftes an die Zellen als vielmehr einer schädigenden Einwirkung beim Vorbeifließen mithin als Metallstrom zu entspringen scheint. Denn daß eine wesentliche Ausscheidung des Giftes aus dem ZNS. bereits erfolgt ist, ist im Hinblick auf die zum Teil recht geringen Zeitpunkte der Versuchsdauer nicht sehr wahrscheinlich. Mit dieser aus den eigenen Versuchen erwachsenen Ansicht stimmen die bisherigen (recht spärlichen) Ergebnisse des Schrifttums überein. In menschlichen Vergiftungsfällen ist das ZNS. nur in Einzelfällen untersucht worden, und zwar in der Regel chemisch: ein positiver Befund war bei Ba, Zn, Hg, Pb, Bi, Cr zu erheben, bei Ba und Tl auch einmal ein negativer Befund. Spektrographisch liegt ein einziger (positiver) Bericht über Tl vor. Experimentell erfahren wir über positive chemische Befunde bei Ra, Hg, Sn, Bi, Mn, negative bei Ag, Pb, Fe. Spektrographische Berichte über das Tier liegen bisher überhaupt nicht vor. Stets waren die positiven Befunde mehr oder weniger geringfügig. Selbst wenn man bedenkt, daß manche der chemischen Berichte aus einer Zeit stammen, die mit relativ unzulänglichen Methoden arbeiten mußte, so steht dem doch auf der anderen Seite als einziges besser durchuntersuchtes Metall das Bi gegenüber, bei welchem ebenfalls, und zwar mit sehr empfindlichen Methoden immer nur Spuren des Elementes im ZNS. zu finden waren.

Zusammenfassung.

Das Ergebnis der vorliegenden literarischen und experimentellen Untersuchung zahlreicher Metalle in bezug auf die durch sie gesetzten akuten Vergiftungsbilder läßt sich in nachstehenden Sätzen wiedergeben:

1. Die allgemeine Bedeutung der Metalle ist eine große und wird in der nahen Zukunft noch größer werden, und zwar besonders auf gewerblichem und auf medizinischem Gebiete. Es kann heute schon gesagt werden, daß ein Teil von Metallen (z. B. Cd, U) in Zukunft eine erhöhte gewerbliche Bedeutung besitzen wird, während für Tl, Au und Bi bereits jetzt eine erhebliche Zunahme medizinaler Vergiftungen gesichert ist.

2. Die „Beliebtheit“ der einzelnen Metallgifte beim Laien ist eine sehr unterschiedliche. In erster Linie ist auch heute noch das Hg zu nennen, andere (z. B. Mn) scheinen als Selbstmordmittel in manchen Gegenden in einem stetigen Ansteigen zu sein. Das beliebteste Aborti-

vum ist auch heute noch Pb, wenngleich andere Metalle gleichfalls zu diesem Zweck nicht so ganz selten angewandt werden. Besonders verhängnisvoll ist die in einem stetigen Zuwachs befindliche Verwendung mancher Metalle (besonders Tl und Ba) in der Schädlingsbekämpfung; es läßt sich nachweisen, daß diese Giftmittel vom Laien in steigendem Umfang zu Selbstmord, Mord und grober Fahrlässigkeit benutzt werden.

3. Eine *direkte* Beteiligung des ZNS. an den akuten Metallvergiftungen läßt sich aus dem Schrifttum sowohl für den Menschen, wie auch experimentell für das Tier erweisen, wenn auch vorzugsweise nur klinisch, da umfassendere anatomische Untersuchungen des Hirn- und Rückenmarkes bislang noch fehlen. Nach der Literatur und nach eigenen zahlreichen Experimenten sind die wichtigsten zentralnervösen Symptome Krämpfe und Lähmungen. Die Krämpfe sind meist tonisch-klonischer Art. Die Lähmungen sind stets schlaff und zeigen bei allen Metallen gleichbleibend die Neigung, von den Beinen nach vorn hin aufzusteigen, bis zum Schluß eine Atemlähmung das Leben beendet.

4. Eingehende eigene anatomische Untersuchungen des gesamten ZNS. der Versuchstiere ergaben in Verbindung mit den spärlichen Literaturbefunden den Beweis, daß bei den akuten Metallvergiftungen in erster Linie die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes, nächstdem die Zellen der Medulla, in erheblich geringerem Grade auch des Gehirns befallen werden. Es handelt sich um einen rein degenerativen Vorgang im Sinne der „schweren Zellerkrankung“ *Nissls*. Gleichzeitig laufen am Gefäßapparat erhebliche Störungen im Sinne einer Hyperämie mit Stasen, Blutungen und Endothelschwellungen ab. Resorptive Vorgänge seitens der Glia sind stets zu konstatieren, treten jedoch meist nicht vor der 12. Stunde nennenswert auf.

5. Zwischen Grad und Umfang der Lähmungen und Grad und Umfang der Ganglienzellzerstörungen läßt sich, wie auf Grund der eigenen Versuche zweifellos behauptet werden darf, ein bindender Parallelismus erkennen. Hieraus wird bewiesen, daß die anatomischen Veränderungen nicht etwa von den Kreislaufstörungen abhängen, sondern direkte Wirkung der Gifte auf das ZNS. darstellten.

6. Bei den umfangreichen, nach mehreren Anregungsmethoden durchgeführten eigenen spektrographischen Untersuchungen ergab sich, daß im ZNS. der Tiere stets nur Spuren des betreffenden Metalles vorhanden waren. Dies läßt mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß die Ganglienzellzerstörungen vornehmlich durch eine Giftwirkung im Sinne des Metallstroms zustande kommen.

7. Die geschilderten klinisch-anatomischen Abläufe sind bei sämtlichen untersuchten Metallen die gleichen. Es ist somit nicht möglich, aus dem klinischen Bilde Rückschlüsse auf das im Körper befindliche

Metall zu ziehen. Es scheint allerdings, daß in menschlichen Fällen der aufsteigende Lähmungstypus sich besonders häufig beim Ba findet. Er darf aber nicht, wie dies geschehen ist, als für das Ba „charakteristisch“ bezeichnet werden. Besonderheiten scheint lediglich die nervöse Symptomatologie des Tl zu zeigen; bei diesem Element finden sich außer den genannten Erscheinungen recht eigenartige sensible, sensorische und psychische Störungen, welche den übrigen Metallen zu fehlen scheinen.

8. Bei der Untersuchung menschlicher Metallvergiftungsfälle ist inskünftig die *eingehende* anatomische (sowie chemisch-spektrographische) Untersuchung des gesamten ZNS. unbedingt erstrebenswert, um eine größere Zahl wissenschaftlicher Fragen weiterzuklären.
