

(Aus der Nervenlinik des Medizinischen Instituts Charkow [Direktor: Prof. A. M. Grünstein].)

Experimentelle Manganvergiftung.

Von

Prof. A. M. Grünstein und Dr. Nina Popowa.

(Eingegangen am 25. März 1929.)

Das Mangan gehört neben dem Blei und dem Quecksilber zu den Giften der Gruppe der schweren Metalle, die dem Nervensystem gegenüber eine deutliche toxische Wirkung entfalten. Während die Frage nach der Einwirkung von Blei und Quecksilber auf das Nervensystem bereits ziemlich eingehend, sowohl klinisch als anatomisch, studiert worden ist, befindet sich das Problem der Manganwirkung noch in den Anfangsstadien der Untersuchung.

In der Natur kommt das Mangan hauptsächlich als MnO_2 vor. Die manganhaltigen Erze werden in speziellen Mühlen zu einem feinen Pulver gemahlen, welches in der Technik ziemlich bedeutende Anwendung findet. In allen Betrieben, wo sie angewendet werden, können die Mangansalze in den Organismus der Personen geraten, welche sie handhaben und hieraus kann eine professionelle Intoxikation resultieren. Am häufigsten fallen diejenigen Arbeiter ihr zum Opfer, welche in den Manganmühlen tätig sind. Es wurden jedoch auch Fälle professioneller Vergiftung von Arbeitern der Mangangruben beschrieben und auch bei Angestellten von Manganfarbstoffbetrieben u. dgl.

Die Manganverbindungen gelangen hauptsächlich als eingeatmeter und verschluckter Staub in den Organismus. Daraus läßt sich der Umstand erklären, daß die Intoxikation meist in Betrieben vorkommt, wo es Manganstaub gibt, also vornehmlich in den Manganmühlen.

Was das klinische Bild der chronischen Manganvergiftung anbetrifft, so wurde es zuerst von *Cooper* (1837) bei Arbeitern beschrieben, die das Permanganat, in Pulver verwandeln. 1901 beschrieb *Jaksch* zwei weitere Fälle bei Arbeitern die Kali hypermanganicum anfertigten und im selben Jahre wurden von *Emden* noch drei Fälle geschildert.

Nach der Veröffentlichung dieser Arbeiten wurden Fälle von Manganvergiftung in der europäischen und amerikanischen Literatur immer häufiger geschildert; gegenwärtig lassen sich einige Dutzend davon aufzählen.

Das klinische Bild dieser Erkrankung ist gegenwärtig ziemlich genau erforscht und besteht in folgendem. Als erstes Symptom der Erkrankung tritt meist eine Störung des Ganges auf. Allmählich gesellen sich beinahe stets die folgenden Erscheinungen: Muskelrigidität, maskenartiges Gesicht, Zwangslachen und -weinen, Speichelfluß und Tremor hinzu. In einem Teil der Fälle gibt es jedoch noch andere Symptome, nämlich: psychische Störungen, eine Gangart vom Typus des sog. „Stepage“, Parästhesien, Schlafsucht, Störungen des Gesichts- und Gehörsinnes. Das Mangan läßt sich bisweilen im Harn und regelmäßig in den Fäces nachweisen. Was aber das anatomische Substrat dieser Erkrankung anbetrifft, so muß auf Grund des klinischen Bildes angenommen werden, daß der Prozeß sich vorwiegend im Globus pallidus lokalisiert. Obduktionen mit anschließender histologischen Untersuchung des Nervensystems sind aber bis dato nicht bekannt geworden.

Deshalb bieten die experimentellen Arbeiten ein besonderes Interesse, die dem Studium der Manganwirkung auf das Nervensystem gewidmet sind. Bis jetzt hat es nicht viele derartige Arbeiten gegeben. Die ersten Versuche, bei Tieren mittels Fütterung mit Mangansalzen eine Intoxikation zu erzielen, blieben erfolglos (*Kobert* und *Chop*). 1921 gelang es *Lewy* und *Tiefenbach* beim Kaninchen positive Ergebnisse zu erhalten. Bei der Untersuchung des Nervensystems dieser Tiere wurden beträchtliche Alterationen nachgewiesen. Die Nervenzellen waren in der Hirnrinde, dem Gehirnstamm, dem Rückenmark und dem Corpus striatum verändert, wobei die Alterationen namentlich in dem letzteren von maximaler Intensität waren. Seitens der Glia lagen Veränderungen von progressivem Charakter vor — Bildung von plasmatischer Glia usw. In den Gefäßen: Proliferation der Elemente der Gefäßwand, besonders des Endothels und Neubildung von Capillaren; in einigen Fällen perivaskuläre Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen. *Schwarz* und *Pagels* gaben Katzen täglich je 2,0 Mangan, wonach bei einigen Tieren Lähmungen der Hinterbeine auftraten. Eine histologische Untersuchung des Nervensystems wurde nicht durchgeführt. *Mella* injizierte vier Affen anderthalb Jahre lang eine Lösung von Manganchlorid in die Bauchhöhle. Anfangs traten bei den Affen choreatische Zuckungen auf und dann entwickelte sich nach Angaben des Autors ein „typischer Parkinsonismus“. Die histologische Untersuchung des Nervensystems ergab folgenden Befund: die Zellen des Corpus striatum waren geschrumpft und piknotisch, manchmal vakuolisiert, die Zellkerne exzentrisch gelegen oder fehlten, stellenweise trat Neuronophagie, hie und da gliöse Herde auf. Außerdem wurde bei zwei Versuchstieren eine akute Leberentzündung mit nekrotischen Herden, Blutergüssen und beginnender Fibrose nachgewiesen. Der Gehalt des Gehirns an Mangan übertraf um das Zehnfache die Norm, derjenige der Leber um das Fünfzehnfache und noch mehr.

Damit sind die Literaturangaben über die pathologische Anatomie und

die Klinik der Manganvergiftung erschöpft. Jetzt wollen wir zu unseren eigenen Beobachtungen übergehen.

Vier Kaninchen wurden chronisch mit Mangan vergiftet. Fein gepulvertes Permanganat (MnO_2) wurde auf das Futter der Tiere gestreut, wobei die Dose in 24 Stunden 2—3 g betrug. In einem Teil der Fälle wurde die Fütterung solange fortgesetzt bis die Tiere eingingen, in einem anderen Teil tötete man die Kaninchen nach einer gewissen Zeitspanne durch Herzstich. Das Gehirn und das Rückenmark wurden in Formalin, Alkohol und mit Gliabeize nach *Weigert* fixiert und dann in Celloidin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylineosin, nach *van Gieson*, *Nißl*, *Alzheimer-Mann*, *Marchi-Busch* und *Pal* gefärbt.

Kaninchen Nr. 4 erhielt vom 9. 10. 25 bis zum 19. 11. 25, d. h. im Laufe von 40 Tagen, je 3,0 Permanganat pro die. Nach einigen Tagen traten Durchfälle auf, irgendwelche Symptome einer Läsion des Nervensystems waren nicht nachweisbar. Am 19. 11. starb das Kaninchen spontan. Bei der Untersuchung des Nervensystems stellte sich folgendes heraus: Auf der Höhe des Hals-, Brust- und Lumbalteiles des Rückenmarks war der größte Teil der Zellen des Vorderhorns normal. In einem gewissen Teil der Zellen gab es Alterationen, die jedoch nicht scharf ausgeprägt waren: Chromatinerfall ohne Zelldeformation. Im hinteren Horn war ein bedeutender Teil der Zellen stark alteriert. Die Zellen hatten ihre normale Konfiguration eingebüßt, das Chromatin hatte sich in Staub verwandelt oder fehlte gänzlich, der Kern lag entweder an der Peripherie oder war überhaupt nicht nachweisbar. Die Gliazellen waren rings um die veränderten Nervenzellen vermehrt. Bei der Färbung nach *Marchi-Busch* sah man in der weißen Substanz vereinzelte degenerierte Fasern über ihre ganze Oberfläche zerstreut. Die Gefäße des Gehirns und die Pia boten keine Abweichungen von der Norm. In den nach *Alzheimer-Mann* gefärbten Präparaten waren kleine Extravasate in die Pia zu erkennen. Auf dem Niveau der Oblongata und der Brücke ist ein Teil der Zellen, hauptsächlich der motorischen, verändert. Die Intensität dieser Alteration ist keine bedeutende. Stellenweise sieht man in der Substantia reticularis pontis et bulbi Knötchen von polygonaler oder sternartiger Form. Diese Knötchen bestehen aus rundlichen oder länglichen Zellen mit blassem Protoplasma und einem bald runden bald stäbchenförmigen Kern. Die Grenzen der Zellen sind stellenweise undeutlich oder fehlen ganz. Die genannten Knötchen stehen in keiner unmittelbaren Verbindung mit den Gefäßen. Die weiße Substanz des Kleinhirns weist ebenso wie die körnige Schicht keinerlei Abweichungen von der Norm auf. Die Perkinjezellen sind teils normal, teils verändert, einige davon sogar in beträchtlichem Grade, so daß sie zu Zellschatten geworden sind. Stellenweise sind die Purkinjezellen ganz ausgefallen und wurden von Anhäufungen gliöser Zellen ersetzt. Im lateralen Teil des Kleinhirns hatte ein Bluterguß in die weiße Substanz ansehnliche Ausmaße erreicht. Die roten Blutkörperchen waren ihrer Form verlustig gegangen und hatten sich in eine amorphe Masse verwandelt. Auf der Höhe des vorderen Vierhügelgebietes wies ein großer Teil der Nervenzellen keine Abweichungen von der Norm auf. In einigen Zellen lagen unbedeutende Veränderungen vor. An einigen Stellen fanden sich gliöse Knötchen und in einem derselben war ein Capillar enthalten. Die weiche Hirnhaut war stellenweise verdickt, kernreich. In der weißen Substanz waren Degenerationen (nach *Busch*) verstreut. Auf dem Niveau des mittleren Teiles der Thalami optici waren die Zellen größtenteils normal, es kamen gliöse Knötchen sowohl im Weiß als im Grau vor. Der Plexus chorioideus ist alteriert. Seine Kerne lassen sich schlecht färben, das Zellprotoplasma ist gequollen, schlecht färbbar. Auf diesem Niveau bieten die Zellen der Rinde keinerlei Abweichungen von der Norm. Einige derselben sind unbedeutend verändert. Im mittleren Teile des Nucl. caudatus sind alle kleinen Zellen desselben stark alteriert. Sie sind von runder Form, besitzen ein helles durchsichtiges, glasartiges, chromatinloses Protoplasma und einen kleinen,

sehr dunkel gefärbten Kern, der entweder zentral oder peripher gelegen ist. Eine Vermehrung der Gliakerne rings um diese veränderten Zellen ist nicht nachweisbar (Abb. 1). Die großen Zellen der Nucl. caudati sind ebenfalls verändert, ihre Alteration trägt jedoch einen anderen Charakter. Die Zellen sind geschrumpft, haben an Größe eingebüßt, ihr Protoplasma ist gleichmäßig dunkel gefärbt, die Umrisse sind unregelmäßig, einzelne Chromatinkörner treten nicht hervor. In den größeren Gefäßen der Nucl. caudati sind die Wandungen stellenweise verändert. In der Adventitia haben die Kerne an Zahl zugenommen. An einigen Stellen hat die Media und die Adventitia das Aussehen einer homogenen strukturlosen Masse, in den die Kernzahl herabgesetzt ist. Im Putamen liegen Veränderungen des nämlichen Typus wie im Nucleus caudatus vor. Die Zellen des Globus pallidus sind auch, aber in

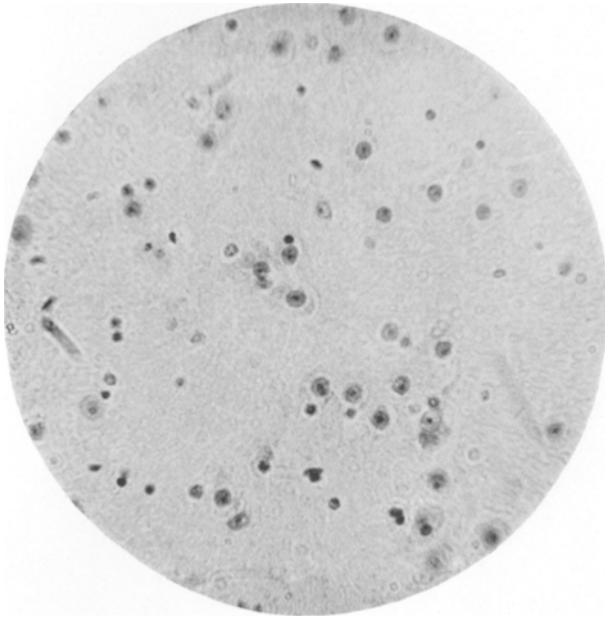


Abb. 1. Nucleus caudatus. *Nißl*. Mikrophotographie.

geringerem Grade verändert. Die Alterationen gehören zum selben Typus wie diejenigen der großen Zellen der Neostriati. Die Zellen der Rinde weisen auf diesem Niveau keine Abweichungen von der Norm auf. Gliaknötchen in der weißen Substanz (Abb. 2 und 3). Die weiche Hirnhaut ist stellenweise verdickt, enthält eine große Anzahl von Kernen, auch Zellen mit einem größeren Kern und reichlichem Protoplasma. An den nach *Alzheimer-Mann* gefärbten Präparaten sind auf dem gleichen Niveau keine Blutergüsse in verschiedenen Bezirken zu sehen.

Das Kaninchen, das anderthalb Monate lang vergiftet wurde und bei der klinischen Untersuchung keinerlei Abweichungen von der Norm seitens seines Nervensystems geboten hatte, ergab also bei der histologischen Prüfung folgenden Befund. Die Veränderungen in den Nervenzellen im Nucleus caudatus und dem Putamen sind besonders beträchtlich, namentlich in den kleinen Zellen dieser Gebilde, weniger ausgeprägt sind sie im Globus pallidus, im Rückenmark, im Pons, der Oblongata und den Purkinjezellen des Kleinhirnes. Zellproliferation der Glia mit Neurophagie und Bildung großer Knötchen. Blutergüsse in das Nervengewebe und die

Pia. Proliferative Veränderungen der Elemente der Gefäßwandungen. Chronische Entzündung der Pia. Zellalteration des Plexus chorioideus.

Kaninchen Nr. 1 erhielt vom 22. 6. 25 bis 12. 8. 25 je 2,5 g Permanganat täglich. Vom 12. 8. bis zum 8. 10. 25 kein Mangan mehr und vom 8. 10. bis zum 19. 12. 25 3,0 g pro die. Ende Oktober traten Durchfälle, Polyurie, allgemeine Schwäche und Gangstörungen auf: das Tier schleppte die Hinterbeine. Die Gehstörungen hielten einige Tage an um dann zu schwinden. Die übrigen Erscheinungen hielten mit einigen Unterbrechungen an. Am 19. 12. starb das Kaninchen unter Erscheinungen einer allgemeinen Schwäche. Im Laufe der Vergiftung hatte es zweimal geboren. Zum erstenmal kamen am 28. 6. 25 drei Junge zur Welt. Zwei davon gingen in den ersten Tagen ein, das dritte fühlte sich 3 Wochen lang ganz wohl, dann traten

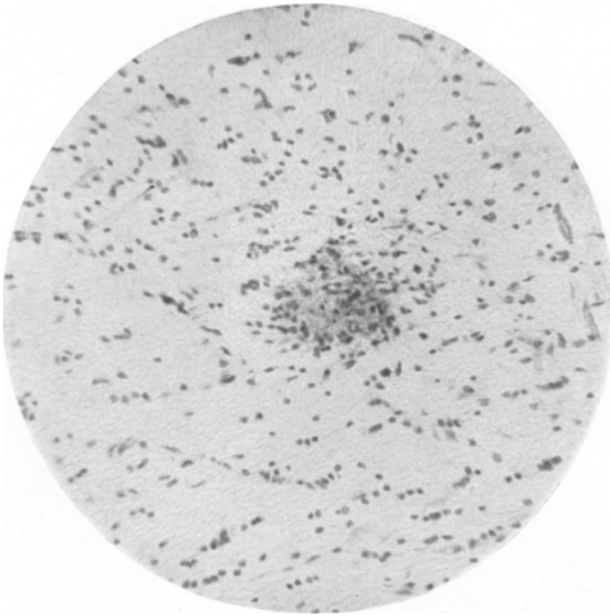


Abb. 2. Gliaknötchen. *Nißl*. Mikrophotographie.

Durchfälle, allgemeine Schwäche und Gehstörungen auf: das Tier schleppte die Hinterbeine nach. Am 2. 7. 25 starb das Tier. Die zweite Geburt fand am 8. 11. 25 statt, nachts kamen 4 Junge zur Welt und wurden am Morgen alle tot aufgefunden.

Die histologische Untersuchung ergab folgenden Befund: das Rückenmark und der Gehirnstamm samt dem Kleinhirn konnten aus äußeren Gründen nicht bearbeitet werden. Auf dem Niveau des vorderen Vierhügelgebietes sind alle Zellgruppen normal. Die Glia ist nicht verändert. In den Gefäßen kommt stellenweise Kernhyperplasie vor. Die Pia ist deutlich verdickt, Kern- und Lymphocytenreich. Außerdem enthält die Pia zahlreiche kleine Extravasate. Die Hirnrinde bietet daselbst keinerlei Abweichungen von der Norm. Auf der Höhe des mittleren Teiles der Thalami optici haben die Zellen sowohl als diejenigen der Gl. pallidi und der Hirnrinde ihre normale Struktur behalten. In den Gefäßen und der Pia sind die nämlichen Veränderungen wie im oben beschriebenen Präparat. Auf dem Niveau des mittleren Teiles der Nuclei caudati sind die kleinen Zellen in stärkster Weise verändert. Die

Alterationen sind vom selben Typus wie beim Kaninchen Nr. 4. Die großen Zellen der Nucleus caudati sind in sehr geringer Anzahl erhalten. In jedem Präparat lassen sich höchstens 3—4 Zellen finden. Dieselben sind auch deutlich verändert. Der Kern liegt an der Peripherie, die Körner sind größtenteils verschwunden, die der Körner entbehrenden Protoplasmabezirke sind von glasartiger Beschaffenheit, was auch für das Protoplasma der kleinen Zellen der Nucleus caudati gilt. Gesteigerte Anzahl der Gliakerne und stark ausgeprägte Neuronophagie mit Eindringen der Gliakerne in den Zelleib. Die Veränderungen des Putamen sind von gleichen Typus wie diejenigen des Nucleus caudatus. Alle Zellen der Globi pallidi sind ebenfalls stark verändert, jedoch nicht in dem Maße wie die Zellen der Neostriati. Die Grenzen des Kernes sind unscharf, die Ränder der Zellen sind wie angenagt, das

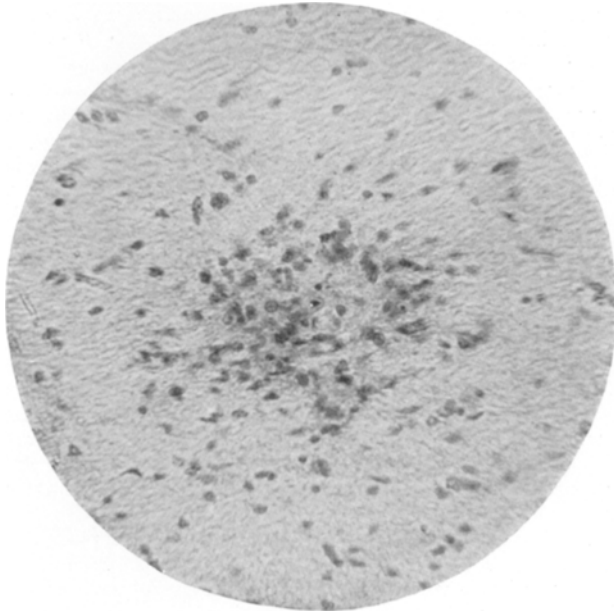


Abb. 3. Gliaknötchen. Starke Vergrößerung. *Nißl*. Mikrophotographie.

Chromatin größtenteils zerfallen. In der Rinde kommen vereinzelt veränderte Zellen vor. Die Alterationen an den Gefäßen gehören zum gleichen Typus wie die oben beschriebenen. Der Plexus chorioideus weist keinerlei Abweichungen von der Norm auf. Die Alterationen der Pia sind vom oben geschilderten Typus.

Bei dem Kaninchen, das 6 Monate lang — mit dazwischen eingeschalteter 2 Monate langer Unterbrechung — vergiftet wurde, und das bei Lebzeiten vorübergehende paralytische Erscheinungen an den hinteren Extremitäten aufgewiesen hatte, wurde bei der Untersuchung des Nervensystems folgender Befund erhoben: Veränderungen der Nervenzellen der Nuclei caudati et putaminis in sehr starkem Grade, etwas geringere in den Globi pallidi und schwach ausgeprägte Alterationen in einigen anderen Abteilen des Nervensystems (Rinde, Thalamus). Seitens der Gefäße: Hyperplasie der Elemente der Gefäßwandungen. Chronische Entzündung der weichen Hirnhaut und Extravasate in dieselbe.

Kaninchen Nr. 2 erhielt vom 13. 7. 25 bis zum 13. 1. 26 täglich 3,0 g Permanganat (dabei wurde die Verabreichung des Giftes aus äußeren Anlässen während der zwei

Monate — August bis Oktober — eingestellt). Das Tier litt in den beiden letzten Wochen seines Lebens an Durchfällen. In den letzten Tagen war es sehr schwach, aber es traten keine Lähmungen einzelner Muskelgruppen auf. Am 18. 1. 26 wurde es durch Herzstich getötet.

Die Untersuchung des Nervensystems ergab folgendes: Auf dem Niveau des oberen Halsteiles des Rückenmarkes ist ein großer Teil der Zellen des Vorderhornes normal, im hinteren Horn ist dagegen der größte Teil der Zellen verändert. Die Alterationen bestehen in einer Deformierung der Zellen, die eine rundliche Form angenommen haben, und in Chromatinerfall. In einigen Zellen ist das um den Kern gelagerte Chromatin am stärksten zerfallen. Im Grau ist die Anzahl der Gliakerne, besonders im hinteren Horn, stark gesteigert. In der grauen und in der weißen Substanz findet man stellenweise rings um die Gefäße schwach ausgeprägte lymphocytäre Infiltrate. Die Pia ist an einigen Stellen verdickt, enthält in größerer Anzahl Kerne, sowohl als vereinzelte Lymphocyten. Auf der Höhe des Brustteiles des Rückenmarkes ist das gleiche Bild, die Zellalteration ist jedoch nicht so scharf ausgeprägt, die perivaskulären Infiltrate ebenfalls. An den nach *Marchi-Busch* gefärbten Präparaten des Rückenmarks gibt es keine Entartungserscheinungen. Im Kleinhirn ist ein Teil der Purkinjezellen vollständig zugrunde gegangen, ein anderer hat sich in Zellschatten verwandelt, während die Alterationen wieder anderer keine so tiefgreifende ist: es liegt nur ein teilweiser Chromatinerfall vor und die normale Konfiguration der Zelle ist verloren gegangen. Rings um die zugrundegehenden Purkinjezellen haben die Gliakerne stark an der Zahl zugenommen. Keine Abweichungen von der Norm in der Molekularen und der körnigen Schicht. Im Nucleus dentatus cerebelli bietet ein Teil der Zellen die nämlichen Veränderungen wie wir sie an der Purkinjezellen gefunden haben. Ein weiterer Teil dieser Zellen ist geschrumpft, nimmt bei der *Nißl*-Färbung einen einförmigen dunkelblauen Ton an. Der Plexus chorioideus des 4. Ventrikels ist in den nach *Nißl* gefärbten Präparaten stark alteriert. Die Epithelkerne lassen sich überhaupt nicht färben, das Protoplasma färbt sich nur schwach. Bei der Färbung mit Hämatoxylineosin färben sich die Kerne auch sehr schlecht. Auf der Höhe des vorderen Vierhügelgebietes sind die meisten Zellen normal, und ein Teil davon nur wenig verändert. Auf demselben Niveau weisen die Zellen der Rinde keine Abweichungen von der Norm auf. Geringe perivaskuläre Infiltrate, die sich hauptsächlich in der Rinde lokalisieren. Stellenweise Verdickung der Pia, gesteigerte Kernzahl und lymphocytäre Infiltrate. Auf dem Niveau des mittleren Teiles der Thalami optici kommen stellenweise alterierte Zellen vereinzelt vor. Die Zellen der Rinde sind auf der gleichen Höhe normal. Die Gefäße der Rinde und der Thalami optici sind an einigen Orten von ziemlich beträchtlichen Infiltraten umgeben. Im Plexus chorioideus des Hirnventrikels weist ein Teil der Epithelzellen Veränderungen von demselben Typus wie im Plexus des 4. Ventrikels auf, die Erscheinungen sind aber in dem ersteren schwächer ausgeprägt. Die kleinen Zellen der Nuclei caudati sind in seinem mittleren Teil stark alteriert, ebenso wie auch die Zellen des Putamen. Die Alterationen der großen Zellen der Nuclei caudati et putaminis sind bedeutend schwächer, diejenigen der Zellen der Globi pallidi ebenfalls. Keine Abweichungen von der Norm bieten auf diesem Niveau die Zellen der Rinde. Lymphocytäre Infiltrate in den Gefäßen der Nucleus caudati et lenticularis fehlen. Dorsal vom Globus pallidus befindet sich in der Rinde ein sehr großes Infiltrat (Abb. 4). Auf dem Niveau des vorderen Teiles des Kopfes der Nuclei caudati liegen in den Zellen des letzteren Veränderungen vor, die ihrem Charakter nach den geschilderten gleichen. Dasselbst findet man auch zwei Gefäße mit deutlichen, aber nicht ausgiebigen Infiltraten. Die Zellen der Rinde sind nicht alteriert. Bedeutende Anzahl großer perivaskulärer Infiltrate in der Rinde.

Bei dem Kaninchen, das 4 Monate lang vergiftet wurde und bei der klinischen Untersuchung außer der Schwäche der gesamten Muskulatur keinerlei Abweichungen

von der Norm seitens des Nervensystems geboten hatte, wurde also der folgende Befund bei der histiologischen Prüfung erhoben: scharf ausgeprägte Veränderungen der Nervenzellen in Nucleus caudatus et Putamen, namentlich in den kleinen Zellen dieser Gebilde, in geringerem Grade aber auch in den großen Zellen derselben und des Globus pallidus, das nämliche in schwächerem Grade im Rückenmark, dem Thalamus opticus und den Purkinjezellen des Kleinhirns. Proliferation der Zellglia ohne Knötchenbildung. Scharf ausgeprägte perivaskuläre Infiltrate, besonders in der Rinde. Chronische Entzündung der Pia. Zellen des Plexus chorioideus alteriert.

Kaninchen Nr. 8 erhielt vom 10. 5. 26 bis zum 25. 6. 26 täglich je 3,0 Permanganat. Bei Lebzeiten außer Durchfällen keine krankhaften Erscheinungen. Am 25. 6. wurde

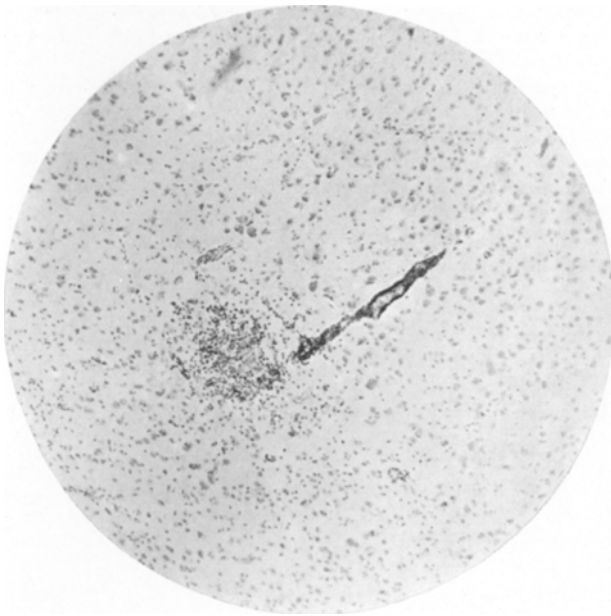


Abb. 4. Infiltriertes Gefäß. *Niβl.* Mikrophotographie.

die Vergiftung wegen starker Durchfälle eingestellt, am 2. 7. wurde das Tier durch Herzstich getötet.

Bei der Untersuchung des Nervensystems wurde folgendes gefunden: Auf der Höhe der cervicalen Anschwellung des Rückenmarkes lassen sich bloß leichte Alterationen einiger Zellen des vorderen und hinteren Hornes nachweisen. Die übrigen Elemente bieten keinerlei Abweichungen von der Norm. Nämliches Bild auf der Höhe des Brustteils des Rückenmarks. Außerdem befindet sich im Hinterhorn ein ziemlich großes Knötchen, der aus zweierlei Zellen besteht: die größeren davon haben einen rundlichen hellen Kern, die kleineren einen dunkleren stäbchenförmigen Kern. Im Zentrum des Knötchens befindet sich ein kleines Gefäß. Auf dem Niveau der Oblongata und des Pons bieten die Nervenzellen keine Abweichungen von der Norm; auch diejenigen der Glia, die Gefäße und der Plexus chorioideus des 4. Ventrikels lassen keine Alterationen erkennen. Im Kleinhirn ist ein Teil der Purkinjezellen normal, ein anderer in verschiedenem Grade verändert: von einer

leichten Chromatolyse bis zu völligem Zerfall mit deutlicher Neuronophagie. Auf dem Niveau des vorderen Vierhügelgebietes zeigen einzelne Zellen geringfügige Veränderungen. Auf dem Niveau des mittleren Teiles der Thalami optici kommen stellenweise vereinzelte alterierte Zellen vor. Keinerlei Abweichungen von der Norm seitens der Glia. Die Gefäßwandungen sind in allen Schichten sehr reich an Kernen, die sich intensiv färben, dies ist sowohl im Thalamus opticus als auch in der Rinde (in der gleichen Höhe) nachweisbar. An einigen Punkten sind in der Rinde bedeutende Zellgruppen verändert. Auf dem Niveau des vorderen Teiles der Thalami optici findet man das soeben erwähnte Bild. Die kleinen Zellen weisen im Putamen scharf ausgeprägte Alterationen auf, die ihrem Typus nach den geschilderten gleichen. Die großen Zellen des Putamen sind in geringem Grade verändert. Noch unbedeutender sind die Alterationen der Zellen der Globi pallidi. Auf dem Niveau des vorderen Teiles der Nuclei caudati bietet ein Teil der Zellen geringgradige Abweichungen von der Norm, während andere Zellen stärker verändert sind. Die Rinde entspricht der Norm.

Dieses Kaninchen, das anderthalb Monate lange vergiftet wurde und intra vitam keine Symptome einer Läsion des Nervensystems erkennen ließ, ergab folglich den nachstehenden Befund: Alterationen der Nervenzellen sind im Rückenmark, dem Thalamus, dem Kleinhirn, der Gehirnrinde und dem Globus pallidus schwächer, im Nucleus caudatus und dem Putamen dagegen stärker ausgeprägt, besonders aber in den kleinen Zellen. Proliferation der Zellglia mit Neuronophagie und Knötchenbildung im Rückenmark. Proliferation des Gefäßendothels.

Außer dem Nervensystem wurden auch die inneren Organe dieses Tieres bearbeitet. Die Präparate wurden dem Prof. S. L. Ehrlich (Charkow) vorgelegt, der sich folgendermaßen darüber aussprach:

Leber: Hyperämie, Venenerweiterung, Ödem der Glissonkapsel und Erweiterung der Lymphgefäße. Degeneration der Leberzellen, nekrobiotische Herde. Lymphoidoneutrophile Infiltration im intralobulären Zwischengewebe, im Inneren der Läppchen und in den nekrobiotischen Herden. Hypertrophie und Hyperplasie der *Kupffer*-schen Zellen.

Milz: Hyperämie und blutige Infiltration der Pulpa, Erweiterung der Venen und Sinus, Hyperplasie der *Malpighischen* Körperchen. Hypertrophie und Hyperplasie des Reticuloendothels in der Pulpa und an der Peripherie der *Malpighischen* Körperchen, viel Hämosyderin darin, polynukleäre Riesenzellen.

Herz: Degeneration der Muskelfasern (Quergestreiftheit schwach, Längsstreifung besser ausgeprägt), Hyperämie, lymphoide Infiltrationsherde.

Nieren: Venenerweiterung, degenerative Veränderungen des Epithels, kleinzellige Herde in den tiefliegenden Partien der Rindenschicht im Gebiete der Vasa arcuata.

Nebennieren: Nestförmige degenerative Alterationen, besonders in der Netzsicht, Degeneration des chromaffinen Gewebes der Pulpa, kleine nekrobiotische Herde in der Netzsicht mit leukocyitärer Infiltration.

Das Mangan ruft, folglich, nicht allein im Nervensystem, sondern auch in vielen anderen Organen schwere Veränderungen hervor.

Nun wollen wir die Ergebnisse unserer Versuche zusammenfassen, 4 Tiere wurden der Vergiftung unterworfen, deren Dauer anderthalb bis 4 Monate betrug. Nur bei einem Tier wurden bei Lebzeiten nervöse Störungen in Form vorübergehender Lähmungen beobachtet; bei den drei übrigen traten keinerlei derartige Symptome auf, obwohl die histologische Untersuchung bei den beiden ersteren das Vorhandensein schwerer Läsionen des Nervensystems, namentlich des Corpus striatum erkennen ließ. Diese Tatsache hat ihren Grund sicherlich in der stark entwickelten

Fähigkeit des Nervensystems den Ausfall einiger Apparate auf Kosten der gesteigerten Leistung anderer, analog funktionierenden, Apparate zu kompensieren.

Ein weiterer Umstand, der hier auffällt, besteht darin, daß das Kaninchen Nr. 1 während der Fütterung mit Mangan zweimal geboren hat. Dabei waren die Jungen des zweiten Wurfes sämtlich totgeboren, von denjenigen des ersten Wurfes gingen zwei in den nächsten Tagen ein, während sich bei dem dritten, etwa einen Monat überlebenden und von der Mutter gestillten, Symptome entwickelten, die auf eine Läsion des Nervensystems hinweisen. Diese Umstände gestatteten die Annahme, daß Mangan die Schwangerschaft beeinflusse und in die Milch übergehen könne. Dies ist gewiß bloß eine Vermutung, die zu einer Nachprüfung an analogen Experimenten auffordert.

Nun wollen wir zu den Ergebnissen der anatomischen Untersuchung übergehen. Im Nervensystem wurden die folgenden Alterationen vorgefunden: Degeneration der Nervenzellen des Rückenmarks, der Kerne der Oblongata und des Pons, der Zellen von Purkinje im Kleinhirn, im Vierhügelgebiet, den Thalami optici, den Nuclei caudati, putaminis, Globi pallidi und der Hirnrinde. Dabei waren die Alterationen durchweg im Corpus striatum bedeutend schärfer ausgeprägt, als in den anderen Zellgruppen des Gehirns und Rückenmarks. Von den Zellen der Corporis striati waren die kleinen Zellen der Nuclei caudati et putaminis in allen vier Fällen sehr stark geschädigt; die großen Zellen der Caudati et putaminis waren in zwei Fällen sehr schwer, in den beiden anderen minder stark betroffen; die Zellen der Globi pallidi waren in drei Fällen ziemlich stark und in einem Fall leicht geschädigt. Mit anderen Worten, es erwiesen sich als das gegen Manganwirkung am meisten empfindliche Element die kleinen Zellen der Nuclei caudati et putaminis; die großen Zellen derselben Gebilde waren weniger sensibel, die Zellen der Globi pallidi aber waren es am wenigsten. Die Arbeiten von *Lewy* und *Mella* haben auch eine besondere Empfindlichkeit der Elemente der Corporis striati gegenüber der Manganwirkung bewiesen.

Von den anderen Zellgruppen, außer denjenigen der Corporis striati, waren die Purkinjezellen des Kleinhirns am empfindlichsten.

Die Zellglia zeigte eine stark ausgeprägte Proliferation mit Neuronophagie. In zwei Fällen wurden große gliöse Knötchen in der grauen und der weißen Substanz vorgefunden. Seitens der Gefäße fand man: Hyperplasie der Zellelemente der Intimae und adventitiae in allen Fällen und — in einem Falle — scharf ausgeprägte perivaskuläre lymphocytäre Infiltration. Seitens der Hirnhäute — chronische Leptomeningitis, die in einigen Fällen mit kleinen Blutergüssen auftrat. Seitens des Plexus chorioideus waren in zwei Fällen degenerative Alterationen der Epithelzellen vorhanden.

Welches ist denn der Entstehungsmechanismus aller dieser Veränderungen des Nervensystems? In Anbetracht des Vorhandenseins von Alterationen der Gefäßwand könnte die Frage entstehen, ob dieselben vielleicht primär, die Alterationen der parenchymatösen Elemente des Nervensystems aber nur sekundär und eine Folge der Gefäßveränderungen sind. Es gibt jedoch zwei Umstände, welche gegen eine derartige Vermutung sprechen. Dies ist, erstens das Fehlen eines Parallelismus zwischen der Intensität der Schädigungen der Nerven Elemente in verschiedenen Bezirken des Gehirns und dem Grade der Gefäßveränderungen daselbst. Während die Veränderungen der Nervenzellen, nämlich im Corpus striatum, höchst scharf ausgeprägt sind, in den Rindenzellen aber entweder ganz fehlen oder sehr schwach ausgeprägt sind, sieht man in den Gefäßen der Rinde keine geringere, sondern vielmehr stellenweise sogar eine intensivere Veränderung als im Corpus striatum. Der zweite Umstand, der gegen die Vermutung des vasculären Ursprungs der Alterationen der Nerven Elemente zeugt, ist der eigentliche Charakter der Zellveränderungen in den Corporis striati, da die oben geschilderten Gefäßveränderungen bei den verschiedenartigsten Intoxikationen, z. B. bei Vergiftungen mit CO, Blei u. a. vorkommen, während Zellalterationen in den Striati bei den genannten Intoxikationen den beschriebenen eigenartigen Typus nicht aufweisen. Deswegen nehmen wir an, daß die Veränderungen der Nerven Elemente in unseren Fällen als Folge einer unmittelbaren Einwirkung des Mangans auf die nervösen Elemente zustandekommen.

Betreffs der Gefäße müssen wir den Fall Nr. 2 eingehender erwähnen, da hier außer proliferativen Erscheinungen eine perivasculäre Infiltration vorlag, d. h. Phänomene einer akuten Encephalitis vorhanden waren. Da wir bloß einmal ein derartiges Bild gefunden haben, so entsteht die Frage, ob die akuten entzündlichen Veränderungen infolge der Manganvergiftung oder eines anderen Faktors aufgetreten sind. Als ein derartiger Faktor könnte die Encephalitis cuniculi in Betracht kommen, die oft gänzlich symptomlos verläuft. In Anbetracht der Identität des histologischen Bildes, das wir bei unserem Kaninchen fanden mit demjenigen der Encephalitis cuniculi, halten wir eine solche Vermutung als die wahrscheinlichste. Prof. A. Jakob, dem wir unsere Präparate demonstrierten, stimmte unserer Ansicht bei.

In bezug auf die Veränderungen der Nervenzellen entsteht die Frage nach der Ursache der scharf elektiven Wirkung des Mangans gegenüber den Elementen der Corporis striati. Bekanntlich gibt es, betreffs der elektiven Wirkung verschiedener Giftstoffe auf das Nervensystem überhaupt zwei verschiedene Gesichtspunkte. Die einen Autoren sehen die Ursache dieser elektiven Wirkung in den minder günstigen Bedingungen der Blutversorgung einiger Hirnbezirke im Vergleich zu anderen; es gibt aber andere Autoren, welche verschieden starke Empfindlichkeit

diverser Elemente des Nervensystems gegenüber verschiedenartigen Giften annehmen. Da wir über keine Angaben verfügen, die darauf hingewiesen hätten, daß die Nuclei caudati et putaminis schlechter mit Blut versorgt seien als andere Bezirke des Gehirns (derartige Hinweise liegen über das Globus pallidus vor), so meinen wir, die Ursache der elektiven Wirkung des Mangans auf die Nervelemente der Corporis striati liege in einer besonderen Empfindlichkeit derselben, namentlich der kleinen Zellen der Neostriati, gegenüber dem Mangan.

Die Veränderungen der Glia weisen einen progredienten Charakter auf: Proliferation der Zellelemente mit Neuronophagie und Knötchenbildung. Die Proliferation der Glia ist zweifellos eine Reaktion auf die degenerativen Veränderungen an den Nervelementen. Was aber die Knötchen anbelangt, so können diese Gebilde zweifachen Ursprungs sein. In einigen Fällen sammeln sich die gliösen Zellen massenhaft an der Stelle der zugrundegehenden Nervenzellen und -fasern an, wobei sich ein Knötchen bildet; in anderen Fällen bilden sich die Knötchen rings um die Capillaren als Reaktion auf das Eindringen von Mikroorganismen oder Toxinen in das Nervengewebe aus dem Gefäße. In einem Teil der von uns beobachteten Fälle befanden sich die Knötchen in der weißen Substanz und in ihrem Innern lag ein Capillar. In einem anderen Teil der Fälle waren in den im Grau gelegenen Knötchen Zell Schatten sichtbar. In unseren Fällen hatten die Knötchen also einen zweifachen Ursprung.

Entzündliche Veränderungen der Pia sind sowohl ein Resultat der direkten Einwirkung des Mangans auf die weiche Hirnhaut, als auch, wahrscheinlich, teilweise eine Folge des degenerativen Prozesses im Nervensystem.

Nun wollen wir zu den Veränderungen im Plexus chorioideus übergehen. Sie sind aus folgenden Gründen interessant. Bekanntlich ist der Plexus chorioideus der wichtigste Bestandteil der sog. Blut-Liquor-Schranke. Dieselbe verhindert den Eintritt einiger körperfremden Substanzen in den Liquor, wodurch das Nervensystem von der Einwirkung dieser Stoffe geschützt wird. Deswegen wird die Fähigkeit verschiedener Giftstoffe auf das Nervensystem zu wirken teilweise von der Möglichkeit bedingt, in mehr oder minder bedeutendem Maße die Blut-Liquor-Schranke zu passieren oder dieselbe zu schädigen, weil die geschädigte Schranke ihre Funktionsfähigkeit einbüßt. In einem Teil unserer Fälle waren sowohl die Nervelemente, als auch die Elemente der Blut-Liquor-Schranke geschädigt. Deshalb könnte die Frage entstehen ob zwischen diesen beiden Erscheinungen ein kausaler Zusammenhang bestehe, d. h. ob das Mangan vielleicht primär Alterationen der Blut-Liquor-Schranke gesetzt habe und dann (nachdem diese Funktion gestört ist) in den Liquor dringe und die Nervelemente alteriere? Ist dies der Fall, oder haben sich die Veränderungen des Plexus und der

Nervenelemente parallel und unabhängig voneinander entwickelt —, diese Frage können wir endgültig nicht beantworten. Dazu müßte die Tätigkeit der Blut-Liquor-Schranke am lebenden Tier studiert und seine Durchlässigkeit für verschiedene ins Blut eingeführte Substanzen durch Analyse des Liquors bestimmt werden, denn der Liquor ist *intra vitam* ein Index des Zustandes der Blut-Liquor-Schranke. Dies zu tun war uns aber aus äußeren Gründen unmöglich.

Ein solches Bild bieten also die anatomischen Veränderungen des Nervensystems bei der chronischen Manganvergiftung der Kaninchen. Stellen wir es dem klinischen Bilde der chronischen Manganvergiftung des Menschen gegenüber, dessen anatomisches Substrat noch unbekannt bleibt, so läßt es sich sagen, daß das klinische Bild beim Menschen das Vorwiegen einer Läsion der *Globi pallidi* vermuten läßt; beim Kaninchen hingegen prävaliert die der *Nuclei caudati et putaminis*. Das eine wie das andere Gebilde sind jedoch Teile der *Corpora striata*, und ein gewisser Unterschied in der Einwirkung des Mangans auf das *Corpus striatum* des Kaninchens und des Menschen dürfte wohl kaum wundern, in Anbetracht des ungleichen Entwicklungsgrades dieser Gebilde bei dem einen und dem anderen.

Was aber den Charakter der histologischen Alterationen anbetrifft, so entspricht der rein degenerative Typus derselben beim Kaninchen einem chronisch-progressiven Verlaufe dieser Erkrankung beim Menschen. Infolgedessen muß angenommen werden, daß die chronische Manganvergiftung des Menschen ihren Grund in einem Prozeß der nämlichen Art wie beim Kaninchen hat, wobei die Lokalisation jedoch vorwiegend auf das *Globus pallidus* fällt.

Auf Grund des vorher Gesagten dürfen wir zu den nachstehenden *Schlußfolgerungen* kommen:

1. Die chronische Manganvergiftung ergibt beim Menschen ein klinisches Bild, in dem die Symptome des Parkinsonismus prävalieren.

2. Beim Kaninchen gelingt es durch Fütterung mit Mangan schwere Veränderungen des Zentralnervensystems hervorzurufen.

3. Die Alterationen bestehen in einem diffusen degenerativen Prozeß in den Nervenzellen. Dieser Prozeß erreicht seine maximale Intensität im *Corpus striatum*, namentlich in den kleinen Zellen der *Nuclei caudati et putaminis*.

4. Außer diesen Veränderungen lassen sich auch proliferative Alterationen seitens der Zellglia und der Elemente der Gefäßwandung, sowohl als Entartungserscheinungen der Zellen des *Plexus chorioideus* und ein entzündlicher Prozeß der *Pia* nachweisen.

5. Bedeutende Veränderungen entwickeln sich auch an den inneren Organen.

Zum Schluß sei Herrn Prof. A. Jakob (Hamburg) an dieser Stelle aufs beste für die Durchsicht unserer Präparate gedankt, welche der eine

von uns (*A. Grünstein*) bei seinem Besuch in Hamburg im Sommer 1927 ihm zu demonstrieren Gelegenheit hatte. Auch Herrn Prof. *S. L. Ehrlich* (Charkow), der die Präparate der inneren Organe unserer Tiere durchgesehen hat, sind wir sehr zu Danke verbunden.

Literaturverzeichnis.

Casamajor: J. amer. med. Assoc. **5**, 60. — *Chop*: Über chronische Manganvergiftung. Inaug.-Diss. 1913. — *Emden*: Dtsch. med. Wschr. **1901**. — *Gayle*: Zbl. Neur. **1927**. — *Jaksch*: Münch. med. Wschr. **1901**. — *Levy* und *Tiefenbach*: Z. Neur. **71** (1921). — *Mella*: Trans. amer. neur. Assoc. **1923**. — *Schwarz* und *Pagels*: Arch. f. Hyg. **92** (1923). — *Weil*: Handbuch der Hygiene **1923**.
