

(Aus der Nervenklinik des medizinischen Institutes Charkow [Vorstand: Professor  
*A. M. Grünstein*].)

## Die Wirkung des Wismut auf das Nervensystem.

Von

**M. E. Sobol und Z. J. Svetnik.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. August 1929.)

Im Hinblick auf die weite Verbreitung der Wismutpräparate bei der Behandlung verschiedener Formen der Lues, namentlich der neuro- und paralytischen Erkrankungen, in den letzten 5—6 Jahren, hielten wir es für angebracht, eine experimentelle Untersuchung der Einwirkung einer chronischen Wismutvergiftung resp. lang dauernder Einverleibung desselben auf das Zentralnervensystem des tierischen Organismus zu unternehmen.

Obwohl die spezielle Literatur über Wismut außerordentlich angeschwollen ist, bleibt die Frage über die Wirkung des Wismut auf das Zentralnervensystem der Menschen noch klinisch wenig beleuchtet und es fehlen vollständig Arbeiten mit histologischen Untersuchungen des Nervensystems nach entsprechenden Obduktionen. Die überwiegende Mehrzahl der Arbeiten ist in der Hauptsache dem Studium der trypanosomociden Eigenschaften des Bi gewidmet, wobei, nach den Forschungen von *Levaditi*, *Fournier*, *Guenot*, *Tixier* u. a. als die für Trypanosomen tödliche Substanz vor allem das metallische Bi in Frage kommt, wobei 4—6 Mikrogramm desselben pro 1,0 Trockensubstanz genügen, um die Spirochäten zu zerstören. Was den Einfluß des Wismut auf den tierischen Organismus anbetrifft, so wird Bism. tart. von Kaninchen leicht in einer Dosis von 0,05 pro Kilogramm Körpergewicht vertragen; 0,1 dieser Substanz ruft bei ihnen Abmagerung hervor, 0,2 aber führt den Tod des Tieres binnen 2—4 Tagen herbei. Für einen Hund gilt bei Einführung ins Blut eine Dosis von 0,015 pro Kilogramm Körpergewicht als letal. Eine histologische Untersuchung des Zentralnervensystems an akuter Bi-Vergiftung eingegangener Tiere haben *Levaditi* u. a. nicht durchgeführt. Die oben erwähnten Autoren haben bemerkt, daß die Resorbierbarkeit der Bi-Verbindungen von der Löslichkeit derselben abhängig ist. Die unlöslichen Bi-Salze werden durch Proteolysine beeinflusst (Salze wie Bism. subnitr., Bism. subgallicum); hierbei entstehen Proteo-Bi-Verbindungen, die im

Körper kreisen. Das Wismut wird in Leber, Nieren, Milz, Gehirn und Speicheldrüsen abgelagert. Aus diesen Depots wird das Bi dann in kleinen Mengen allmählich in den Organismus ausgeschieden; somit kann seine Wirkung viele Monate lang dauern, nachdem die Einführung von Wismut abgestellt worden ist. Bei intravenöser Einführung ist Bi sehr toxisch, intramuskuläre und subcutane Injektionen werden von Tieren relativ leicht vertragen, sogar wenn hohe Dosen gewählt werden. Kliniker haben den interessanten Umstand wahrgenommen, daß Wismut, zum Unterschied von anderen schweren Metallen, sogar bei langdauerndem Gebrauch verhältnismäßig wenig Nebenwirkungen hat. Kranke können nach Bi-Therapie Fieber, Durchfälle, Abnahme des Appetits aufweisen, dies ist aber nicht stets der Fall; bisweilen erfolgt eine Retention des Wismut an den Stellen der Einspritzungen (am Gesäß) mit darauffolgender Eiterung. Alle die aufgezählten Komplikationen sind nicht anhaltend und gehen bei einer Unterbrechung der Kur rasch wieder zurück. In der jüngsten Zeit wurde in der Literatur über vereinzelte Komplikationen der Wismuttherapie berichtet, und zwar im Bereich des Nervensystems. So haben z. B. die Engländer *Critchey* und *Macdonald* einen Fall von Polyneuritis nach 8 Injektionen von metallischem Bi bei einer 38 jährigen Lueskranken beobachtet, deren Harn Eiweiß und Zylinder enthielt. Nach Abstellung der Bi-Therapie und auf Diuretica besserte sich der Zustand der Kranken deutlich im Laufe von 14 Tagen.

*Sainz de Aja* und *Salvarez* beschreiben einen Fall von Herpes zoster bei einem Tabetiker nach mehreren Wismutinjektionen. Der Herpes zoster schwand nach Beendigung der Wismuttherapie und hinterließ tiefe Narben.

Autoren, von denen die aufgezählten Fälle stammen, haben den Wirkungsmechanismus des Bi auf das Nervensystem nicht beleuchtet. Bloß *Critchey* und *Macdonald* haben den Hinweis gemacht, daß Präparate von Bi nicht anwendbar sind, wenn nephritische Erscheinungen aufgetreten sind.

Mit der Frage nach dem Modus des Eindringens von Wismut in Blut und Cerebrospinalflüssigkeit und auch in die Gehirnsubstanz haben sich in letzter Zeit Prof. *Stern* mit seiner Schule, *von Kennel*, *Levaditi*, *Muttermilch* u. a. befaßt.

Die Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Autoren stimmen nicht ganz überein.

*Stern* hat auf Grund experimenteller Ergebnisse festgestellt, daß eine normale Hirnhaut keine Wismutsalze durchläßt und nur nach einer entsprechenden Vergiftung des Tieres mit Alkohol oder CO das intravenös oder intraperitoneal eingeführte Wismut (0,16—0,24 pro Kilogramm Körpergewicht) stets im Liquor nachgewiesen werden kann. Diesen Ergebnissen entspricht die experimentelle Untersuchung von *Kennel* nicht ganz.

Auch die Kliniker sind in der Bewertung der „Barriere“-Eigenschaften des Wismut noch nicht einig. So gebrauchten *Rignier* und *Lafora* bei der Behandlung von Tabes und einiger Formen der Neurolues nur endolumbale Injektion von Bi-Präparaten aus der Erwägung heraus, daß intramuskulär eingeführtes Wismut die Barriere nicht passiert und daher auch unwirksam bleibt. Gleichzeitig hat *Levaditi* nach intramuskulären Einspritzungen derselben Präparate (*Trepol*) Wismut im Liquor nachweisen können. Somit muß die Einwirkung von Bi auf die sog. Barriere noch nicht als genügend erforscht gelten. Eine histologische Untersuchung des Zentralnervensystems der Versuchstiere wurde weder von der Schule von *Stern*, noch von den anderen Autoren vorgenommen.

Wir nahmen das Studium der Einwirkung einer chronischen Vergiftung mit unlöslichen Bi-Salzen auf das Zentralnervensystems des Tieres vor, wobei wir uns als Versuchsubjekte mittelgroßer, gut genährter Kaninchen bedienten, deren Gewicht 2,5—2,7 kg betrug; von den Bi-Präparaten wählten wir Bismutum subgallicum, das etwa 45% reinen metallischen Wismut enthält. Die Injektionen wurden intramuskulär zu je 0,5—1,5 in einer 10%igen öligen Lösung gemacht, wobei das Bismutum subgallicum zu Beginn des Experimentes jeden zweiten Tag und später jeden Tag einverleibt wurde. Im ganzen wurden 3 Versuchstiere untersucht, von denen 2 spontan unter Erscheinungen einer allgemeinen Abzehrung und darniederliegender Herztätigkeit starben und ein schon in der Agone befindliches Tier durch Stich ins Herz getötet wurde. Das frisch entnommene Gehirn und Rückenmark wurden in Formalin fixiert mit Alkohol bearbeitet und in Celloidin eingebettet; die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, nach *Nißl*, *van Gieson* und *Stölzner* gefärbt.

Die klinischen Beobachtungen und die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen waren wie folgt:

*Kaninchen 1.* Gewicht 2,5 kg. Intramuskuläre Injektionen von einer 10%igen Bism.-Subgallicumlösung zu 0,5 jeden Tag der ersten drei Wochen und dann zwei Monate lang je 1,0 jeden zweiten Tag und einen Monat zu je 1,0 täglich. Insgesamt bekam das Kaninchen im Laufe von 4 Monaten 7,0 Bism.-Subgallic, also 2,8 pro Kilo des initialen Körpergewichtes.

In den ersten Tagen der Wismutinjektionen reagierte das Kaninchen mit Durchfall und geringem Fieber. Nach zwei Wochen kamen die Durchfälle zum Stillstande. Des weiteren machte sich Abschwächung der Eßlust und starke Abmagerung bemerkbar. Irgendwelche Abweichungen seitens des Nervensystems waren nicht nachweisbar. Am Ende des 4. Monats starb das Kaninchen unter Erscheinung einer allgemeinen Abmagerung und Lähmung der Herztätigkeit. Der histologische Befund des Zentralnervensystems ergab: die Zellelemente aus den auf verschiedenen Höhen des Rückenmarkes entnommenen Präparates hatten beinahe durchwegs ihre Struktur behalten, mit Ausnahme der Vorderhörner des Thorakalabschnittes, wo vereinzelt leicht alterierte Zellen vorkamen. Die weiße Substanz, die Glia und die Hirngefäße sind überall unverändert. Die Pia ist stellenweise verdickt, enthält zahlreiche Kerne. In den Gefäßhäuten Proliferation der Elemente der Gefäßwandung.

An einem durch die Brücke und das Kleinhirn geführten Schnitte war nachstehendes Bild wahrzunehmen: die Körner- und Molekularschicht und die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns weisen keinerlei Abweichungen von der Norm auf: die weiße Substanz und die Glia sind ebenfalls nicht alteriert. Normale Struktur der Zellen der Brücke. In den erwähnten Stellen ist eine gewisse Hyperämie bemerkbar. In Hirngewebe und Pia stark ausgeprägte Proliferation der Elemente der Gefäßwandung.

Der Plexus des 4. Ventrikels ist beträchtlich verändert. Ein Teil der Epithelzellen ist ausgefallen. Einige Zellen sind sehr hell gefärbt. Das Protoplasma ist stellenweise vakuolisiert. Hier und da kommen gar nicht gefärbte Kerne vor (Abb. 1).

Am Schnitt durch die Hemisphären, in dem der Thalamus opticus getroffen ist, haben alle Zellelemente, sowohl der Rinde, als auch der subcorticalen Ganglien

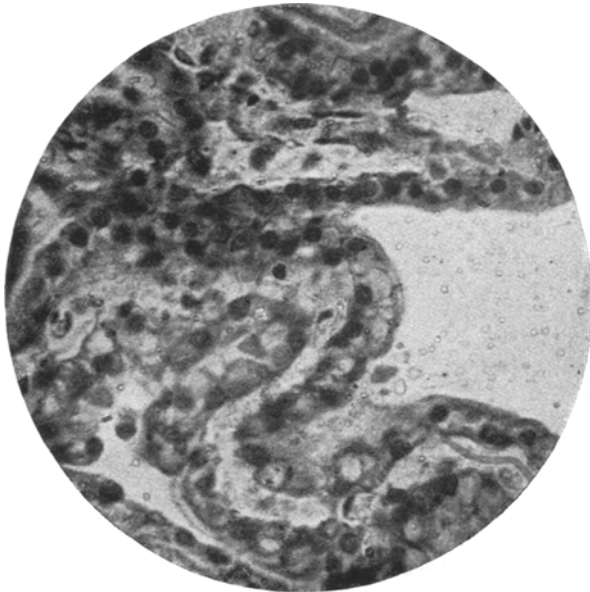


Abb. 1.

ihre normale Struktur behalten; die weiße Substanz und die Glia bieten keine Abweichungen von der Norm. An einigen Stellen dieses Präparates haben die Corticalgefäße stark verdickte Wandungen mit einer großen Anzahl gequollener, vermehrter Kerne, die bisweilen eine runde Form angenommen haben. Weniger stark alterierte Gefäße kamen in bedeutend geringerer Zahl auch im Thalamus opticus vor.

An einem Schnitt durch die Hemisphären und zwar durch den Nucleus caudatus et Putamen und auch an einem Schnitte in der Höhe des vordersten Abteiles der Nuclei caudati ist das nämliche Bild wie im vorhergegangenen Präparat zu sehen, wobei außer den veränderten Gefäßen der Gehirns substanz auch noch eine Verdickung der Pia mit Proliferation der Gefäßwandungen auftrat.

Somit wurde also bei einem 4 Monate lang mit Bismutum subgallicum vergifteten Kaninchen, das klinisch keine Abweichungen seitens des Nervensystems geboten hatte, bei der histologischen Untersuchung das folgende Bild vorgefunden: abgesehen von den etwas veränderten

einzelnen Zellen der Vorderhörner in dem Thorakalabschnitt des Rückenmarkes boten die Zellelemente verschiedener Abteile des Zentralnervensystems, die weiße Substanz und die Glia keinerlei besondere Abweichungen von der Norm. Das Epithel der Geflechte war beträchtlich verändert; es machte sich eine Eindickung der Pia mit Kernproliferation bemerkbar; in den Gefäßen und den weichen Häuten des Hirns war eine Wucherung der Wandungen nachweisbar. Das Gewebe des Gehirns ist an vielen Orten hyperämisiert.

*Kaninchen* 2. Gewicht 2,7 kg. Im Laufe der ersten 2 Wochen je 1,0 einer öligen Bism. subgallicum-Lösung jeden zweiten Tag intramuskulär, dann je 1,0 davon

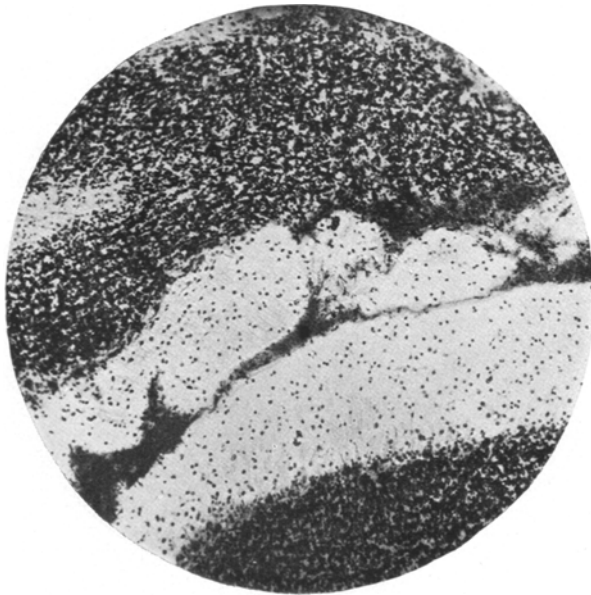


Abb. 2.

täglich 2 Monate lang und dann etwa 2 Wochen lang je 1,5 pro die. Somit hatte das Kaninchen im Laufe von 3 Monaten 8,8 Bism. subgallicum oder 3,26 pro kg seines Initialgewichtes erhalten. In den ersten Wochen traten Durchfälle ein, es stellte sich geringer Speichelfluß ein, nach 15 Einspritzungen fing das Tier an stark abzumagern und wurde sehr schwach. 2½ Monate nach Beginn des Experiments wurde der Gang des Kaninchens schwankend und es zeigte Neigung, nach links umzufallen. Die allgemeine Abzehrung erreichte bedeutende Grade. Gegen Ende des 3. Monats war das Tier so schwach, daß es nur mit Mühe Nahrung zu sich nahm und sich regte; in der Agone wurde das Kaninchen durch Herzstich getötet. Die histologische Untersuchung ergab den folgenden Befund: auf verschiedenen Höhen des Rückenmarkes boten Zellelemente, weiße Substanz und Glia keinerlei Abweichungen von der Norm. Die Pia war stellenweise verdickt, mit Proliferation der Zellelemente, hie und da waren Zellen der Gefäßwandungen gewuchert.

An einem durch die Brücke und das Kleinhirn geführten Schnitt wurde folgendes bemerkt: die Molekular- und die Körnerschicht des Kleinhirns, die *Purkinje*-Zellen

und auch die Glia und die weiße Substanz bieten keinerlei besondere Abweichungen von der Norm. Nur in den Kleinhirnkernen kommen vereinzelt veränderte Zellen vor. Im Kleinhirn ist eine Reihe von Blutungen nachweisbar, die Struktur des Blutes ist wenig alteriert (Abb. 2). In den an der Grenze der Blutungen gelegenen Gefäßen ist die Adventitia bedeutend gewuchert, hie und da kommen bindegewebige Stränge vor, welche von den die Blutergüsse durchziehenden Gefäßen abstammen.

Die Pia mater des Kleinhirns weist alterierte Gefäße. Die Zellen der Wandungen erscheinen gequollen und vermehrt. Sogar kleine Gefäße haben hier eine dicke Wandung.

Die Nervenzellen der Brücke haben, mit Ausnahme einzelner, auch nur wenig alterierter Zellen, eine normale Struktur beibehalten (Abb. 3). Die weiße Substanz

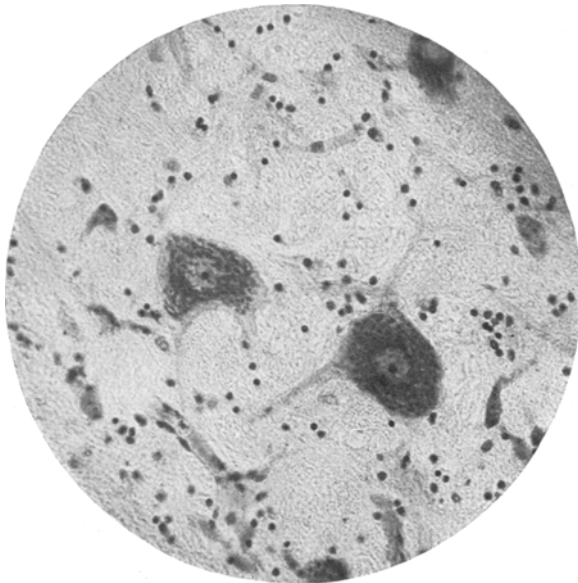


Abb. 3.

zeigt keinerlei Veränderungen. Die Gefäße sind auf dieser Höhe von Blut angefüllt. Stellenweise sieht man Gefäße mit gewucherten Wandungen. Ab und zu kommen frische Blutergüsse vor.

Der Plexus des 4. Ventrikels ist stark alteriert. Seine Epithelzellen sind gequollen. Stellenweise sind sie gänzlich ausgefallen und der Plexus hat das Aussehen eines Siebes. Einige Zellen sind gequollen, enthalten Vakuolen, andere haben sich in Blasen verwandelt, da sie größtenteils von Vakuolen eingenommen sind, ab und zu sind die Grenzen der Zellen nicht erkennbar, an einigen Stellen sind die Zellen kernlos, es kommen auch blasse, Zellschatten ähnliche Elemente vor; die Gefäße des Geflechts sind blutgefüllt. Stellenweise sieht man Gefäße mit proliferierten Wandungen. An einem die Hirnhemisphäre auf der Höhe des frontalen Teiles des Thalamus opticus passierenden Schnitte ist der Bau aller Zellelemente der Rinde, der Nuclei caudati unverändert. Bloß vereinzelt Zellen der rechten Nuclei caudati sind blaß. Auch seitens der weißen Substanz und der Glia kommen keine Alterationen vor. Stellenweise, eher in den mittleren und

kleinen Gefäßen, macht sich Hyperämie bemerkbar. In einem Teile der Gefäße sieht man die wandständigen Elemente proliferiert; besonders stark vermehrt sind die Zellen der Gefäßwandung in den Gefäßen der Pia mater. Dem Charakter ihrer Alterationen nach erinnert der Plexus der Seitenventrikel an den 4. Ventrikel.

Bei dem zweiten Kaninchen, das einer chronischen Vergiftung mit Bismutum subgallicum unterworfen wurde (3 Monate lang) und bei Lebzeiten Erscheinungen der Ataxie mit Neigung nach links zu fallen geboten hatte, wurde der folgende histologische Befund im Zentralnervensystem erhoben: die Zellelemente verschiedener Abschnitte des Gehirns und Rückenmarkes, die weiße Substanz und die Glia bieten keine Abweichungen mit Ausnahme einzelner, in verschiedenen Orten etwas veränderter Nervenzellen und an anderen Orten einiger glüöser Knötchen. Der Plexus des 4. Ventrikels und der Seitenventrikel sind stark verändert. Die Pia ist verdickt, enthält eine große Menge Kerne. Die Gehirngefäße befinden sich im Zustande der Organisation; die Gefäße sind hyperämisiert. In den Gefäßwandungen ist Proliferation der Zellelemente nachweisbar.

*Kaninchen 3.* Gewicht 2,6 kg, erhielt 10 Tage lang intramuskuläre Einspritzungen einer 10%igen öligen Lösung von Bism. subgallicum zu je 0,5 täglich, 1½ Monate lang je 1,0 davon und 12 Tage lang je 1,5 am Tage. Insgesamt erhielt das Tier im Laufe von 2 Monaten 6,8 Bism. subgallicum, was etwa 2,6 pro 1 kg ausmacht, wenn man von dem initialen Gewichte des Kaninchens ausgeht. Von den ersten Tagen an reagierte das Kaninchen mit allgemeiner Schwäche und Appetitlosigkeit auf die Einführung von Bi. Nach 3 Wochen fing es an stark an Gewicht zu verlieren und ging 2½ Monate nach Beginn des Versuches unter Erscheinungen einer allgemeinen Abzehrung ein. Intra vitam waren keinerlei Abweichungen seitens des Nervensystems nachweisbar. Bei der histologischen Untersuchung des ZNS wurde der folgende Befund erhoben: auf verschiedenen Höhen des Rückenmarkes bieten Nervenzellen, die weiße Substanz und die Glia keinerlei Abweichungen von der Norm. Stellenweise kommen in den Geweben des Gehirns Alterationen der Gefäßwandung proliferativer Art vor. Die weiche Hirnhaut ist etwas eingedickt, weist Kernvermehrung auf. An einem Schnitt durch den Pons Varolii und das Cerebellum ist nachstehendes Bild zu erkennen: die Körner- und Molekularschicht und die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns haben ihre normale Struktur behalten. Es kommen vereinzelt pyknotische Kleinhirnzellen vor. Keine Veränderungen in der weißen Substanz und der Glia. Stellenweise kleine Blutergüsse in die Gewebe des Kleinhirns. Das Blut ist unbedeutend alteriert. An der Grenze der Blutergüsse sieht man Gefäße mit verdickten Wandungen, Proliferation der wandständigen Elemente der Gefäßwandung, wobei Stränge gebildet worden sind, die von den Gefäßen abziehen. An einer Stelle kommen neben veränderten Gefäßen Anhäufungen von Gliakernen vor. Auf dem ganzen Verlauf des Kleinhirns ist eine Hyperämie bemerkbar, stellenweise Proliferation der Zellelemente der Gefäßwandung, besonders stark an den Gefäßen der Pia ausgeprägt.

Die Nervenzellen der Brücke, die weiße Substanz, die Glia, weisen keine Veränderungen auf. An einer Stelle sind geringfügige Anhäufungen von Gliazellen sichtbar in Form unregelmäßig geformter Knötchen. Auf dem ganzen Niveau ist Hyperämie nachweisbar. Stellenweise kommen Gefäße mit Proliferation der wandständigen Zellelemente vor (Abb. 4). Die Mehrzahl der Zellen im Geflechte des 4. Ventrikels bieten bedeutende Veränderungen. In einigen Zellen ist das Protoplasma vakuolisiert, in anderen ist das Protoplasma blaß und die Zellen sehen wie Glas aus. Hie und da lassen sich die Kerne absolut nicht oder doch nur

bleich färben, die Nucleoli aber sind intensiv schwarz gefärbt. Stellenweise kommen Zellen mit angenagten Rändern vor.

Auf der Höhe der maximalen Entwicklung des Nucleus lenticularis haben die Rindenzellen, die Zellen der Pallidi, der Neostriati und die anderen Gebilden des Gehirns ihre Normalstruktur behalten und nur selten kommen einmal vereinzelte ziemlich blasse Zellen vor ohne besondere strukturelle Änderungen. Keine Abweichungen in der weißen Substanz und in der Glia. Die Pia mater ist stellenweise verdickt und enthält viele Kerne. Auf der Höhe des Vorderabschnittes der Nuclei caudati haben alle Zellelemente der Rinde, der Nuclei caudati, der Putamini u. a. Gebilde ihre normale Struktur behalten. Seitens der Glia und der weißen Substanz ist nichts Pathologisches nachweisbar. Die Gefäße des Hirngewebes sind mit Blut gefüllt, in einigen davon ist eine Zellvermehrung der Gefäßwandung bemerkbar.

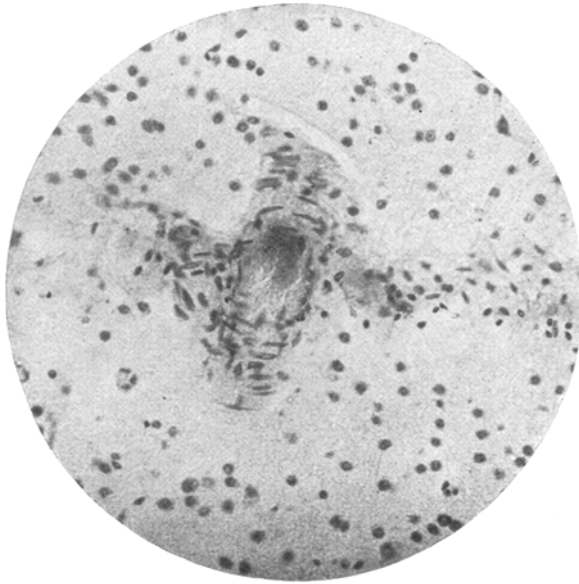


Abb. 4.

Die Proliferation der Gefäßwandung ist in den Pialgefäßen schärfer ausgedrückt. Die Geflechte der Seitenventrikel bieten beinahe die nämlichen Veränderungen wie der Plexus des 4. Ventrikels.

Bei dem Kaninchen, das  $2\frac{1}{2}$  Monate lang mit Bismutum subgallicum vergiftet worden war und bei Lebzeiten keine Abweichungen seitens des Nervensystems geboten hatte, zeigte die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems das folgende: keine besonderen Abweichungen von der Norm in den Nervenzellen verschiedener Abschnitte des Gehirns und Rückenmarkes, der weißen Substanz und der Glia, ausgenommen ziemlich beträchtliche Gliawucherungen in Form von Knötchen. Die Plexus des 4. und der Seitenventrikel sind stark alteriert. Proliferative Alterationen der Zellelemente der Gefäßwandung im Gehirn und der Pia. An einigen Orten Hyperämie. Geringe Blutergüsse im Kleinhirn.



Indem wir nun die Ergebnisse der klinischen Beobachtungen an Tieren zusammenfassen, die einer Bi-Vergiftung unterworfen waren und auch der Resultate pathologisch-histologischer Untersuchungen des Zentralnervensystems derselben nach der Obduktion, müssen wir vor allem die hohe Toleranz des Kaninchenorganismus und speziell ihres Nervensystems gegenüber langdauernden Gaben hoher Dosen metallischer Bi- bei intramuskulärer Einverleibung desselben hervorheben. Während eine letale Dosis bei intravenöser Zufuhr 0,015 kg Körpergewicht des Tieres gleichkommt, konnten wir monatelang intramuskulär 1,0—1,5, d. h. etwa 0,02 metallisches Bi pro Dosis und Kilogramm Körpergewicht einführen. Hierbei ist auch hervorzuheben, daß bei keinem der Kaninchen Retention und Inkapsulation des Bi an den Injektionsstellen nachzuweisen war, wie sie bisweilen bei Kranken vorkommen, die mit unlöslichen Bi-Salzen behandelt werden. Deshalb sind wir zu der Annahme berechtigt, das ganze eingespritzte Material sei seinerzeit und gleichmäßig zur Resorption gekommen. Außer den Nebenwirkungen einer allgemeinen Art, die bei allen drei Kaninchen auftraten, und zwar in den ersten Wochen des Experimentes, und des leichten Fiebers, des Speichelflusses, der Durchfälle und der darauffolgenden Abmagerung und starker Erschöpfung des Tieres, müssen wir beim Kaninchen 2 auch eine Komplikation seitens des Nervensystems vermerken. Schon gegen Ende des 3. Monats wurde der Gang des Tieres schwankend und es zeigte Neigung, auf die linke Seite zu fallen. Diesen klinischen Erscheinungen entsprachen auch die pathologisch-anatomischen, nach der Obduktion gemachten Befunde. Selbstverständlich konnten die bei Kaninchen 2 im Kleinhirn entdeckten, ziemlich beträchtlichen Blutergüsse bei Lebzeiten gewisse Störungen der Cerebellarfunktionen bewirkt haben.

Gehen wir zu den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen des Zentralnervensystems unserer Versuchstiere über, so fällt uns vor allem der Umstand auf, daß während die Plexus, die Gefäße der Hirnhäute und der eigentlichen Hirnsubstanz stark ausgeprägte pathologisch-anatomische Veränderungen bieten, die Alterationen der Nervenzellen, der weißen Substanz und der Glia äußerst geringe oder überhaupt keine aufweisen. Bei allen 3 Kaninchen wurden proliferative Erscheinungen an den Gefäßwandungen des Gehirns und der Pia nachgewiesen, wobei die Gefäße von Blut strotzten; bei den Kaninchen 2 und 3 lag Bluterguß ins Kleinhirn vor. Besonders stark war der Bluterguß beim 2. Kaninchen. Kaninchen 1 und 2 boten eine Verdichtung der weichen Hirnhaut mit Kernvermehrung. Bei allen Kaninchen waren degenerative Alterationen der Plexus des 4. Ventrikels und der Seitenventrikel ausgebildet. Dabei hatten die Ganglienzellen sogar an den Stellen der maximalen Gefäßalterationen ihre normale Struktur behalten, wenn man von einzelnen, etwas veränderten Zellen des Vorderhorns des, Brustabschnittes, des Rückenmarkes beim 1. Kaninchen, den Kernen des Kleinhirns, der

Brücke und des Nucleus caudatus beim 2. Kaninchen und einzelnen pyknotischen Zellen in den Kernen des Kleinhirnes des 3. Tieres absieht. Die weiße Substanz bietet nirgends Veränderungen. Was die Glia anbelangt, so lassen sich bloß geringfügige Modifikationen derselben als einzelne kleine Knötchen im Grau des Pons bei Kaninchen 2 und 3 nachweisen. Diese Knötchen sind wahrscheinlich von reaktiv-vasculärem Ursprung, da die Zellen rings um die Knötchen ganz normal waren. Allerdings konnten wir — mit Ausnahme einer Stelle — keinerlei Gefäße in der Nähe der Knötchen nachweisen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß der Schnitt hart am Gefäß passiert war, ohne es zu berühren, wobei er aber durch ein Knötchen hindurchging. Auch die strangförmige Gestalt der Knötchen spricht zugunsten ihres vasculären Ursprungs. Somit stehen im Zentrum aller im Zentralnervensystem unserer Versuchstiere nachgewiesenen pathologisch-anatomischen Veränderungen die Entartungserscheinungen der Plexus, die Hyperämie, die Blutergüsse, die Alterationen der Gefäßwandungen und die Läsionen der Hirnhäute. Daraus ist der Schluß gestattet, daß Wismut weiche in seiner Wirkung auf das Nervensystem stark von den anderen schweren Metallen ab, obgleich es zu ihrer Gruppe gehört (spez. Gewicht 9,823 und Atomgewicht 208 besitzt). Während eine ganze Reihe anderer schwerer Metalle nicht allein für das Nervensystem bei jedem Modus der Einverleibung sehr toxisch sind, sondern auch, wie es bei einigen Metallen der Fall ist, elektiv zerstörende Eigenschaften der einen oder anderen Abteile der Gehirns substanz gegenüber aufweisen, bleibt das Wismut bei intramuskulärer Einführung fast gänzlich ohne zerstörende Wirkung auf das Gehirn, wobei in den Gehirnhäuten und im Gefäßsystem des Hirns starke Alterationen zustande kommen.

Eine derartige Diskrepanz einerseits zwischen dem Einfluß des metallischen Bi auf das vasculäre Gehirnsystem, andererseits auf das Parenchym desselben, weist darauf hin, daß bei Intoxikationen durch schwere Metalle die anatomischen Störungen der hämatoencephalitischen Barriere nicht immer zur Zerstörung des Gehirngewebes zu führen brauchen. Es läßt sich annehmen, daß die beiden pathologischen Vorgänge — der parenchymatöse und der vasculäre — bei verschiedenen Vergiftungen entweder parallel oder isoliert sich abspielen können. Bei der Intoxikation mit den einen Metallen können wir folglich starke parenchymatöse Veränderungen erzielen ohne etwaige beträchtliche Gefäßentartungen zu setzen; bei der Vergiftung mit anderen Metallen können die Gefäßwandungen ihre Unversehrtheit einbüßen, ohne daß entsprechende parenchymatöse Veränderungen eingetreten waren. Endlich werden bei gewissen Intoxikationen sowohl Gefäße, als auch Gehirnparenchym in den pathologischen Prozeß mit einbezogen. Durch den Umstand, daß die Bi-Intoxikation die hämatoencephalitische Barriere zerstört, ohne entsprechende parenchymatöse Veränderungen zu bewirken,

ist vielleicht der glänzende Erfolg der Bi-Therapie bei paralytischen Erkrankungen mit dem beinahe vollständigen Ausbleiben von Komplikationen seitens des Nervensystems, sogar bei wiederholten Behandlungsserien zu erklären. Die Präparate des Wismut, die die Barriere in ihrer Integrität zerstören und in den Liquor eindringen, äußern dort auch wirklich ihre trepanosomociden Eigenschaften in Dosen, die für den tierischen Organismus ganz harmlos sind, aber zur Neutralisation von Spirochäten und ihren Toxinen genügen. Durch geringfügige Toxizität des metallischen Bi für das Nervensystem ist wahrscheinlich auch der Umstand zu erklären, daß Leute, die Wismut in Gruben gewinnen (fördern), keinerlei spezifische berufliche Krankheiten mit Komplikationen seitens des Nervensystems aufzuweisen haben.

Unsere Untersuchungen beantworten die Frage nicht, bei welchen minimalen Dosen Wismut — bei intramuskulärer oder subcutaner Einverleibung desselben — in den Plexus und den Hirnhäuten des Tieres schon Veränderungen nachweisbar sind. Dosen, die wir den Tieren einführten, übertrafen ums 20—30fache die dem Menschen mit therapeutischer Absicht einverleibten Mengen. Die aufgeworfene Frage hätte aber außer einer theoretischen, auch noch eine große praktische Bedeutung, da von ihrer Beantwortung eine Reihe von Fingerzeigen bezüglich der Methodik und Dosierung der Bi-Therapie zu gewinnen wäre. Aus technischen Gründen konnten wir den Liquor bei Lebzeiten des Tieres nicht untersuchen, und auch keine chemische Untersuchung der Gehirns substanz auf Anwesenheit des Bi (nach *Leger, Aubry* u. a.) anschließen. Wir veröffentlichen nun unsere Versuchsergebnisse über die Einwirkung von Wismut auf das Zentralnervensystem des Tieres als vorläufige Mitteilung und nehmen uns vor, dieses Thema in Zukunft eingehend zu bearbeiten. Bis dahin gestatten wir uns auf Grund der vorliegenden Daten die nachstehenden Schlüsse zu ziehen.

1. Unlösliche Wismutsalze werden bei intramuskulärer Einführung von dem Organismus des Kaninchens in einer Dose von 0,02 metallisches Bi pro dosi et die und Kilogramm Körpergewicht 2—3 Monate lang vertragen.

2. In bezug zu dem Nervensystem ist metallischer Wismut kein parenchymatöses Gift. Chronische Vergiftung mit unlöslichen Bi-Salzen rufen eine starke Veränderung des Plexus chorioideum der Hirngefäße und der Hirnhäute hervor, ohne Alterationen in der eigentlichen Gehirns substanz zu verursachen.

3. Bei Intoxikation durch schwere Metalle braucht eine Schädigung der hämatoencephalitischen Schranke (Barrière) nicht unbedingt parenchymatöse Alterationen nach sich zu ziehen. Entartungsprozesse der Gefäßwandungen können, offenbar, isoliert von den degenerativen Vorgängen der Gehirns substanz verlaufen.

4. Die Komplikationen seitens des Nervensystems, die in seltenen Fällen bei langdauernder Einführung von Bi-Salzen zustande kommen können, sind als sekundäre, vasculär entstandene anzusehen, nicht aber als primäre Veränderungen der Hirnfunktionen zu werten.

Zum Schluß sei Herrn Prof. *A. M. Grünstein* für das uns gebotene Thema und die Anleitung bei Durchführung der Arbeit und der Assistentin und Laborantin der Klinik, Dr. *N. A. Popowa* für ihre technischen Anweisungen bei der histologischen Bearbeitung des Materials gedankt.

---

### Literaturverzeichnis.

*Critchey, Macdonald*: Brit. J. vener. Dis. **2**, Nr 5 (1926). — *Kussnev et Lokchina*: J. exper. Biol. i. Med. (russ). **1928**, Nr 21. — *Lafora, Gonzalo*: Med. iber. **20** (1926). (Ref. Z. Neur. **45**, H. 1—2). — *Levaditi, C.*: Presse méd. **1922**, Nr 59. — *Levaditi, C.*: Lancet **1926**, Nr 5344. — *Pinard, M. et Rabut*: Bull. Soc. franc. Dermat. **1925**, Nr 8. — *Riquier*: Studi Sathardi **4**, H. 3 (1926). (Ref. Z. Neur. **45**, H. 3—4). — *Sainz de Ajar, Alvarez*: Actas dermo-sifiliogr. **1926**, Nr 1. (Ref. Z. Neur. **47**, H. 1—2). — *Stern, Kuthil, Lokschina*: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, Nr. 25. (Ref. Z. Neur. **50**, H. 10—11.) — *Voel*: Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr. 7.

---