

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
[Direktor: Prof. Dr. Askanazy].)

Bleigangrän und Encephalopathie.

Von

Dr. E. Rutishauser.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. Januar 1936.)

Die Gangrän von Extremitäten bei Bleikranken hat schon verschiedene Untersucher beschäftigt (*Baader* u. A., vgl. auch den Einfluß anderer Metalle, so z. B. Arsen auf die Gefäßwand. *Veil* u. A.). Doch ist die Beweisführung des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Gangrän und Bleivergiftung äußerst schwierig. Ebenso ist die wichtige Bleiencephalopathie nur in wenigen Fällen beim Menschen anatomisch genügend untersucht worden.

Wenn wir von den zahlreichen Fällen abssehen, in denen Blei über den Weg einer Nephritis urämische Hirnherde setzte oder eine Sklerose der Hirngefäße verursachte, deren Auswirkungen die einer gewöhnlichen Arteriosklerose waren, so kennen wir nur die Fälle von *Freifeld* und *Staemmler*.

Es handelt sich in dem uns beschäftigenden Fall um einen bei seinem Tode 68jährigen Mann (A 472/35), der einen Leidensweg von Gliedamputationen hinter sich hat. Vor 9 Jahren (1926) traten Schwierigkeiten im Gehen ein; es handelte sich um eine typische Claudicatio intermittens. Die rechte Kleinzehe wies eine unbedeutende Infektion auf, die rasch den ganzen Fuß erfaßte. Amputation desselben. Während des Aufenthaltes in der Klinik wird ein leichter Diabetes festgestellt. Die Gangrän ergreift bald den Unterschenkel, so daß er oberhalb des Knies abgesetzt werden muß. Trotz fortwährender Insulin-Syntalinbehandlung wird die linke Großzehe 1929 (3 Jahre nach Beginn des Leidens) schwarz und es stellt sich eine trockene Gangrän ein, die sich bald an der Demarkationslinie infiziert. Der nun feuchte Brand ergreift den Unterschenkel. Es wird eine Amputation im unteren Drittel vorgenommen.

Die abgesetzten Gliedmaßen wurden im Genfer Pathologischen Institut untersucht und eine feuchte Gangrän festgestellt, deren typischen Befund wir nicht wiedergeben wollen. Die makroskopische und histologische Unversehrtheit der Gefäße ist äußerst auffällig; kaum kann man von einer Arteriosklerose leichtesten Grades sprechen. Zudem fehlt die bei Diabetikern immer vorhandene Degeneration der Nerven, die sog. diabetische Neuritis. Dies mußte stutzig machen. Hat man bei Vorhandensein eines leichten Diabetes, bei einer Glykämie von

0,88 mg-% bis (einmal) 1,94 mg-%, der zudem durch Behandlung leicht ausgeglichen werden kann, das Recht einen diabetischen Brand anzunehmen? Zudem besteht keine Gefäßsklerose, die wir in den vielen untersuchten Fällen von diabetischer Gangrän nie in deutlichem Maße vermißt haben. Wichtig ist die Abwesenheit der diabetischen Neuritis, die bei diabetischer Gangrän immer festgestellt werden kann und auf die wir in diesen Fällen immer fahnden.

Aus diesen Gründen fehlt die Grundlage zur Diagnose: Diabetischer Brand.

Der Kranke kommt dann 9 Jahre später wieder in Spitalpflege (Medizinische Universitätsklinik, Dir. Prof. *M. Roch*).

Amputationen mußten nicht mehr vorgenommen werden. Es bestehen nun deutliche Zeichen von Schrumpfniere mit Retinablutungen (0,6% Albumen Harnstoff des Serums 0,92 mg-%), ein leichter Diabetes mit einer Glykämie von 1,38 mg-% *Stärkste Arteriosklerose*. Der Puls kann in der Höhe der beiden Radiales überhaupt nicht getastet werden und der der Humerales nur mit Mühe. Der vermittels der Oszillometrie bestimmte Blutdruck beträgt 16—4,5, es besteht also eine ganz bedeutende Druckdifferenz. Der Rythmus ist regelmäßig. Es wird die Diagnose auf beginnende progressive Paralyse (trotz negativer Wa.R.) gestellt. Die Pupillen sind reaktionslos. Sehr lebhafte Reflexe der oberen Extremitäten. Es besteht Silbenstolpern und der Mann hat Mühe die richtigen Worte zu finden. Fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskelbündeln der Zunge. Starke Dysmetrie. Ausgesprochenste Euphorie mit Verkenntnung des Zustandes und Gedächtnisschwund. Es wird eine zentrale Lähmung des rechten Arms festgestellt. Zeichen von Herzinsuffizienz.

Wir führen die Autopsie (472/35) 6 Stunden nach dem Tode aus. Das Protokoll folgt in leicht gekürzter Fassung.

Mann mit teilweise amputierten unteren Gliedmaßen, 135 cm lang, 88 cm Thoraxumfang, 62 kg Gewicht. Mäßiger Ernährungszustand. Anämie, die sich in der blassen Hautfarbe ausdrückt, mit einem Stich ins Schmutzig-Graue. Keine Knöchelödeme, kein Druckbrand. Die Amputationsnarben sind in gutem Zustande. Pupillen gleich weit, das Rund regelmäßig, 2 mm im Durchmesser. Kleine Xanthome auf der Wangenhaut, insbesondere am äußeren rechten Lidwinkel. Zahne fehlen. Kein Bleisau. 2 cm lange, alte Narbe auf dem Nasenansatz, halbmond förmig. Wenig Haare in Achsel- und Schamgegend.

Schädelhöhle. Symmetrisches Schädeldach, leicht sichtbare Nähte. Glatte äußere und innere Tafeln, letztere mit vielen Impressiones. Pacchionische Grübchen sehr deutlich ausgebildet. Stirnbeindurchmesser 4 mm, am Hinterhaupt 8 mm. Die Diploe ist sehr schlecht sichtbar, an einigen Stellen sieht man Fleckchen blau-roter Knochenmarksubstanz. Wenig gespannte Dura, flüssiges Blut in den Leitern. Beim Abreißen der harten Gehirnhaut an der Basis findet man eine schleimig-gelbliche Masse in einer dünnen weiß-rosafarbenen Kapsel (die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Schleimhaut eines erweiterten Sinus erweist). Teilweise wird diese unregelmäßige Höhle, die 5 cm im Durchmesser besitzt, vom linken Frontallappen begrenzt. Sie geht median in den Sinus ethmoidalis über und stößt an das retroorbitale Bindegewebe der linken Augenhöhle. Es ist dort ein unregelmäßiger knöcherner Defekt, etwa fünffrankstück groß entstanden auf Kosten des Daches der Orbita, der Lamina cribrosa, beider Frontalhöhlen und der linken Seitenwand des Sinus ethmoidalis. (Im Ausstrich besteht die die ausfüllende Masse aus Schleim, wenig abgeschilferten Zellen. Sie ist steril.) Die Crista galli

ist erhalten, doch nach rechts verschoben. Übrige Knochenhöhlen o. B. Der Hirnanhang wiegt 0,58 g o. B., das Gehirn 1390 g. (Schon das Gewicht spricht gegen progressive Paralyse.) Die weichen Hämpe sind flüssigkeitsreich. Die Arterien der Basis mit Ausnahme der Carotiden feinwandig mit einigen unbedeutenden Atheromen. Die Carotiden hingegen zeigen starke Atheromatose mit Verkalkung. Die Lichtung der Gefäße ist jedoch weit, 3 mm im Durchmesser, 32 ccm klare Ventrikelflüssigkeit, leichte Erweiterung der Seitenventrikel. Glattes, glänzendes Ependym. Blaurote Plexus mit vielen Sandkörnern. Die Zirbeldrüse scheint fast vollständig verkalkt. Keine Atrophie der Stirnlappen. Das Stirnhirn muß mit 382 g als Normalgewicht bezeichnet werden. Cerebellum o. B. Die graue Substanz an der Basis des linken Frontallappens ist durch weiches gliöses Narbengewebe in der Gegend der erwähnten Höhle ersetzt. Es besteht eine deutliche Verminderung der Breite des linken Riechnerven gegenüber dem rechten. Wir finden noch eine sehr feine subependymäre Höhle, spaltförmig mit bernsteinfarbenem Inhalt auf der Höhe des linken Opticuskerns. Endlich bemerkt man im linken Occipitallappen eine längliche Höhle, die die Spitze des linken Hinterhorns mit der Oberfläche der zweiten Occipitalwindung in annähernd horizontaler Richtung verbindet. Diese Höhle enthält einen unregelmäßigen gut erbsengroßen Metallkörper von 2,464 g und der zu 98,5% aus metallischem Blei, zu 0,3% aus Kupfer, zu 0,6% aus Eisen besteht und Zinn und Zink in Spuren enthält. Nach der Entfernung dieses Metallsplitters sieht man die Höhlenwand in einem sehr leichten bläulichem Ton, jedoch nicht in schwarzer Farbe. Die Zentralganglien sind gut gezeichnet, Hirnstamm und Protuberanz o. B. Wenn man den Weg, den das Geschoß genommen hat, verfolgen will, hat man große Mühe den Schußkanal zu rekonstruieren. Er muß in einer Linie, die von der Nasenwurzel zur zweiten Occipitalwindung geht, ziehen, doch kann man ihn makroskopisch nicht verfolgen. Der feine Spalt liegt auf dem angenommenen Weg.

Brust- und Bauchhöhle. 15 mm breites Fettpolster auf dem Thorax, 25 mm breites in Nabelhöhe. Schwach entwickelte Muskulatur. 350 ccm heller, zitronenfarbener peritonealer Erguß. Keine Verwachsungen, das Bauchfell ist spiegelnd und glatt. Sehr fettreaches Netz. Appendix o. B. Leber, Milz unter dem Rippenrande versteckt; Rippenknorpel verkalkt, Rippen widerstandsfähig. In den Pleurahöhlen Flüssigkeit mit ein paar Fibrinfetzen, links 350 ccm, rechts 750. Starke fibröse Verwachsungen an der linken Spitze, weniger ausgedehnte an der Basis. Rechts sind die Verwachsungen zart, aber breit. Viel Fettgewebe im Mittelfell. 60 ccm helle zitronengelbe Flüssigkeit im Herzbeutel. Herz 400 g, Epikard spiegelnd und glänzend mit einem Milchfleck am Abgang der Pulmonalarterie und an der Vorderseite des linken Ventrikels. Rechtes Herz nicht erweitert. Die Klappen zart mit Ausnahme einiger fein verkalter Fasern am Ansatz, deren Zahl am Mitralsansatz größer ist als auf der anderen Seite. Normale Durchlässigkeit, genügende Abdichtung der Pulmonal- und Aortenklappen nach Ausweis der Wasserprobe. Linker Ventrikel nicht erweitert, Herzmuskulatur fest (links 10 mm rechts 4). Geschlossenes Foramen Ovale. Kranzarterien zeigen stärkste Sklerose und Verkalkung und sind auch für feine Sonden schwer durchgängig. Die Hauptschlagader misst 70 mm im Umfang, die Innenhaut ist blaß, ohne Fältelung, wenige Lipoidflecke an der Wurzel, Außenhaut blaß. Leichter Grad von Aneurysma des Sinus valsalvae. Makroskopisch enthält die Muskulatur einige kaum sichtbare fibröse Flecken. Die Lungen zeigen überall knisterndes elastisches Parenchym, von grauerosa Farbe, das bei Druck ziemlich viel Flüssigkeit abgibt; die Arterien mäßige atheromatöse Verdickungen bis in die feinsten Verzweigungen. Venen o. B. Bronchialschleimhaut stark durchblutet mit einer deutlichen Hypertrophie der elastischen Längfasern. Halsorgane: Gut entwickelte lymphatische Knötchen am Zungengrund, große Mandeln, blasses Mund-, Pharynx- und Larynxschleimhaut. Schildknorpel großenteils verknöchert. Schilddrüse knotenfrei, 60 g schwer. Bauchorgane: Milz (200 g, 12/9/3,5 cm) mit dünner Kapsel, ziemlich festes Parenchym, rotviolett, mit wenig

Abstrichsaft. Die Nebennieren sind groß (20 g) mit verflüssigtem Mark, lipoideich. Nieren (330 g), die Kapseln lassen sich leicht abstreifen, die Oberfläche ist fein gekörnt. Rinde graubraun, 6—8 mm dick, also wenig verschmälert; die Zeichnung der Pyramiden deutlich. Einige feine Kalkinfarktstreifen. Blasse Beckenschleimhaut, Harnleiter gleichmäßig, eher schmal. Blase enthält 15 ccm, leicht trüben Urin, blasse Schleimhaut. Prostata nicht vergrößert, weich, im Enddarm ein nußgroßer weicher Schleimhautpolyp, dessen Oberfläche an einigen Stellen blutig verfärbt ist. Samenblasen o. B. Die blasse Magenschleimhaut weist im Grund einige Blutpunktchen auf, Inhalt o. B. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarms ist blaß, der Choledochus durchgängig. Bauchspeicheldrüse mit gelapptem Bau, nicht verhärtet, von braunrötlicher zarter Farbe. Die Leber wiegt 1230 g (23/18/6 cm) und zeigt eine glatte Oberfläche. Das Gewebe ist braunrot, eher von verminderter Konstanz, wenig Abstrichsaft, darin nur spärliche Fetttröpfchen. Leberzeichnung nicht sehr deutlich, Intima der Pfortader o. B. Die Gallenblase enthält grüne fadenziehende Galle mit zahlreichen kleinen, Maulbeerartigen Pigmentsteinen. Gallenblasenwand nicht verdickt. Darmschleimhaut o. B. mit Ausnahme einer leichten Hyperämie im Coecum. Die Aorta ist in ihren absteigenden Brust- und Bauchabschnitten stark sklerotisch verdickt und verkalkt. Doch sind es hauptsächlich im Brustabschnitt breite Strecken, die ein noch makroskopisch unverändertes Bild zeigen. An der Bifurkation zwei große Geschwüre, wovon das größere die Flächenausdehnung eines 2 Frankstückes erreicht. Die Iliaca communes sind stark verkalkte Röhren mit zahlreichen Intimarissen. Knochensystem: Starke Wirbel mit dichten plumpen Balken, der Femur zeigt eine 7 mm dicke Corticalis, in der mehr als sonst feine rote Pünktchen und Striche zu sehen sind. Wenig Spongiosabälkchen. Großenteils Fettmark auch im oberen Drittel. Das Gewicht zweier Wirbelstückchen: a) mit Mark 3,65 g. Nach Entfernung des Fettmarkes mit dem harten Wasserstrahl 1,8 g, so daß der Knochen 49% des Gesamtgewichtes ausmacht, b) ein anderes Stückchen 5,8 g. Nach Entfernung des Markes 2,91 g, was 50,1% ausmacht. Das sind hohe Ziffern, hauptsächlich, wenn man bedenkt, daß wir bei diesem Alter ohne von Osteoporose zu reden, sehr oft Ziffern um 35% finden.

Histologische Untersuchung.

Pankreas. Die Zahl der Inseln ist die übliche, das einzige was auffällt, ist die wechselnde Größe derselben, in weiterem Maße als man dies bei normalen Pankreas sehen kann.

Leber. Die Leberbalken atrophisch, wenig entwickelte periportale Räume. Einige blasige Glykogenkerne mit roten Einschlüssen in der Färbung mit dem Bestschen Carmin. Im Protoplasma ziemlich viel brauner Lipofuscinstaub.

Niere. Verhältnismäßig wenig Lipoidestaub im Stroma zwischen den geraden Kanälchen. Stärkste Arteriosklerose der mittleren und kleinen Arterien; in letzteren mit bedeutenden Fettablagerungen. Auch in der Glomeruluskapsel oft feiner Fettstaub. Kein Glomerulus ist unverändert, viele hyalinisiert. Regelmäßig zerstreute breite Halbmondformen, die mit Ausnahme der innersten den Glomerulusschlingen zugewandten Schicht schon hyalinisiert sind und den Kollagenfarbstoff in der van Gieson-Färbung annehmen. Die meisten Glomerulusschlingen weisen eine Wandverdickung auf in Form von hyalinen, kernarmen, oft kernlosen Bändern sowie ausgedehnte Wandnekrose. Kapselraum erweitert, selten wenig fädiges Exsudat enthaltend, noch seltener einige rote Blutkörperchen. Das perikapsuläre Stroma ist häufig von zahlreichen Lymphocyten infiltriert, die Kanälchen sind von verdickten hyalinisierten Membranen umgeben, von denen das Epithel oft in einen feinen Spalt abgehoben erscheint. Intimawucherungen der kleinen Gefäße wenig ausgesprochen. Kalkinfarkte der Papillen. Kein Amyloid.

Milz. Ziemlich viel Hämosiderin an der Peripherie der Milzfollikel, hyaline Wandverdickung starken Grades fast ohne Fettstaub. Deutliche Schwellung der Retikelzellen.

Herz. Alte und frische kleine arteriosklerotische Narben, ziemlich viel Pigment in den Fasern.

Lunge. Ödem, Zeichen von chronischer Bronchitis, spärliche Herzfehlerzellen.

Gefäße. Aorta mit feinstem, diffusen Fettkalkstaub an der Intima-Mediagrenze. Kleinste Atheronekroseherdchen kein Zeichen von Mesaortitis. Im übrigen Gefäßsystem, peripherwärts, stärkste Atherosklerose mit Geschwüren, keine entzündlichen Veränderungen. Wir können Schwankungen in der Stärke des Krankheitsprozesses in dem Sinne verzeichnen, daß er deutlich am rechten Arm stärker ausgebildet ist als am linken. An den Beinstümpfen finden wir keinen Unterschied. Die Beschreibungen stammen, wenn nichts anderes vermerkt ist, von der rechten Körperseite. Die Humeralis zeigt eine enorme Wandverdickung. Muscularis und Intima messen zusammen 651μ (auf Vergleichsschnitten messen sie im Durchschnitt 100μ). Andere Messungen im Bereich der Humeralis schwanken nur in sehr geringem Maße. Die Intimaverdickung wird durch ein sehr kernarmes Bindegewebe mit zahlreichen kollagenen Fibrillen gebildet. Letztere sind selten gut begrenzt, vielmehr handelt es sich um ein Geflecht von feinen unscharf begrenzten Fäserchen, die sich teilweise nach der Art der kollagenen Fibrillen färben. Dieses Geflecht wird überall deutlich durch die Lamina elastica interna von der Muscularis getrennt. Ihr Verlauf ist nicht immer der Gefäßinnenfläche parallel, so daß flache Intimapolster entstehen. Endothelbekleidung überall gut sichtbar. In den Gefäßpolstern finden wir unbestimmt begrenzte Stellen, die in der Färbung mit Hämatoxyl-Eosin einen leicht bläulichen Farbton annehmen und sich im Elastinpräparat durch ihren Reichtum an elastischen Fibrillen von der darunter liegenden Muscularis, die keine enthält, unterscheiden. In der Muscularis finden wir nekrotische Stellen, in denen sich alsbald feinster Kalkstaub ablagert. Im Anschluß an solche Stellen beobachtet man unregelmäßige Balken von 100 — 200μ Dicke, in denen sich in den Fasern, die vielfach noch gut erhalten sind, Kalksalze abgelagert haben. Die nekrotischen Massen enthalten wenig, teils doppelbrechenden Fettstaub. Im Anschluß an solche Stellen ist es zur Bildung von kleinen Inseln Hyalinknorpels gekommen. Vielfach sehen wir endlich Knochen sich bilden, der aber meist den Eindruck von Faserknochen macht. Stellenweise ist er von 2 — 7 mm breiten osteoiden Säumen umgeben. Die sehr atrophischen Muskelfasern liegen inmittel von verdickten Stromafibrillen. In der lockeren Adventitia fällt nichts besonderes auf. Keine entzündlichen Veränderungen. Die Radialis besitzt eine Wand von 320 bis 740μ . (Wir finden in Vergleichsfällen 200μ im Mittel, immer nur Intima und Media messend.) Auch hier sehen wir je nach der Stelle verschiedene dicke Intimapolster, reich an elastischen Fasern. Spärliche Muskelbündel in der Media, sehr oft sklerotisches kernarmes Bindegewebe mit fein gestreiften verkalkten Zonen, die sich oft um nekrotische Stellen anordnen. An verschiedenen Orten hat man den Eindruck als ob diese nekrotischen Orte nachträglich nochmals gequollen wären, denn die verkalkten peripheren Fasern sind oft gebrochen. Nur wenig Knochenspangen im Anschluß an die verkalkten Bindegewebspartien. Das angrenzende Gewebe ist kernreicher und lockerer. In der rechten Radialis ist es zu einer wandständigen, flachen Thrombose gekommen, die jedoch das Gefäßlumen nicht wesentlich verlegt. Oft bildet die elastische Membran eine scharfe Grenze der Knochenneubildung. Die Femorales zeigen schon von ihrer Abgangsstelle an stärkste Verkalkung in dicken Platten. Das Lumen der rechten Femoralis ist 6 cm von ihrer Abgangsstelle an obliteriert und die linke Tibialis vollständig verschlossen. Es besteht eine mit bloßem Auge sichtbare Rekanalisation.

Die Wand der Femoralis misst im Durchschnitt 2100μ . Wir finden im Mittel 600μ in Vergleichsfällen. Diese Verdickung ist größtenteils durch Mediaverknöche-

rungen bedingt. Zwischen den Spongiosaspangen sieht man Fettmark mit locker eingestreuten Blutmarkszellen. Je mehr man sich der oblitterierten Endstelle nähert, um so dichter wird das hämatopoietische Mark. An ihr sieht man mitten im Thrombus bedeutende Rekanalisation und man zählt im alten Arterienlumen, das $5140\ \mu$ Durchmesser aufweist, 6 neue Gefäßlichtungen von 560 — $1600\ \mu$ Durchmesser. Die kleinen zahlreichen Gefäßsprossen sind dabei nicht gemessen. Im Organisationsgewebe hat sich viel Hämosiderin gebildet; solches findet sich auch im Stroma des heterotopen Knochenmarks. Es bietet einiges Interesse, die Blutbildung an dieser Stelle mit derjenigen der Rippen zu vergleichen. Leider haben wir es mit Material zu tun, das Leichenveränderungen durchgemacht hat. Die Zahl der Megacariocyten ist niedrig; sie sind von kleiner Gestalt. Keine basophil granulierten Erythrocyten. Es besteht in beiden Markabschnitten ein Überwiegen der Erythropoiese über die Leukopoiese. Im heterotopen und im Mark an normaler Stelle findet sich viel feines Hämosiderin in den Stromazellen. Zu viele Normoblasten in feinkörniger Pyknose. Der Geflechtknochen, der die Haupteinlagerung in der Media bildet, zeigt oft 10 bis $20\ \mu$ breite osteoide Bänder. Das Endost ist stellenweise in 3—5schichtigen Lagen, oft mit eingestreuten Osteoclasten versehen. Die Kittlinien sind unregelmäßig, doch bemerkt man keine Mosaikstrukturen.

Skelet. Femurknochen. Das Periost ist hauptsächlich im Bereich der Epiphysen deutlich verbreitert. Einige Osteoclasten in *Haworthschen Lacunen*. Die *Corticalis* zeigt zahlreiche fest durchblutete *Haverssche Räume*. Kein Osteoid. Die Maschen der Spongiosa sind eng, die Knochenbälkchen breit mit sehr deutlichen, unregelmäßig gezogenen Kittlinien versehen. Keine Mosaikstruktur. Stellenweise mehr als gewöhnlich osteoclastischer Abbau. Das Endosthäutchen oft auf 3—5 Lagen spindelförmiger Zellen verdickt. Man hat also den Eindruck, daß ein mehr als normaler Umbau stattfindet, der hauptsächlich an den Wirbeln zu einer gewissen Verdichtung des Knochens geführt hat. Man kann eine latente *Ostitis fibrosa (Askanazy)*, stellenweise mit Neigung zu Verdichtung (*Osteosklerose*), diagnostizieren.

Blut (Leichenblut). Keine basophilen Granulationen, was gerade bei schweren Formen von Bleivergiftung hin und wieder festgestellt wird.

Schilddrüse. Ohne Knoten, blasses Kolloid, o. B.

Hypophyse. Chromophil, wenig Hauptzellen. Fast keine Auswanderung der basophilen in den Hinterlappen. In einigen kleinen Bezirken hydropische Degeneration der Basophilen.

Epiphyse: O. B. große, zahlreiche Kalkkugeln.

Gehirn. Frontallappen. *Spatzsche Reaktion* negativ. Es besteht wohl eine gewisse Erweiterung der perivasculären Lymphräume, die jedoch das, was man bei mäßiger Altersatrophie sieht, nicht überschreitet (Hirngewicht 1390 g!). Keine Andeutung lymphocytärer Zellmantel. Es besteht eine Verdickung der Gefäße, die auf der Höhe der Capillaren in grober Hyalinisierung besteht, während in größeren Gefäßen feinste Fettkörnchen der Intima locker eingelagert sind. Stellenweise Bildung kleiner atheronekrotischer Herdchen. Trotz besonderer Aufmerksamkeit, die wir den Capillaren der Rinde widmen, sehen wir doch nirgends Endothelwucherungen, ein häufiges Vorkommen bei der experimentellen Bleivergiftung. Um die Gefäße herum fällt eine Auflockerung und ödematóse Durchtränkung der Gliafasern auf, was besonders deutlich in nach Tibor Papp gefärbten Schnitten zum Ausdruck kommt. Es handelt sich in der Hauptsache um erweiterte Gliakammern. In Schnitten, die durch den Boden des dritten Ventrikels gelegt sind, verzeichnen wir eine hydropische, vielleicht postmortale Quellung der Ependymzellen und wir betonen den Reichtum an großen amyloiden Körperchen, die oft $20\ \mu$ und mehr im Durchmesser aufweisen. Selten sieht man von Glia umgebene geschichtete Sandkörper, die bis $120\ \mu$ groß sind. Die ganzen Gebilde sehen wie schön

geformte Sandkörner der Plexus aus. Um das Geschoß herum finden wir eine 20—100 μ breite gliöse Narbe. Die Gliafaserchen sind mit feinsten glänzenden Körperchen imprägniert. Diese können als Blei angesprochen, da sie in Ammoniumsulfid schwarz werden und beim Eintauchen in Ferricyankalium und Salzsäure diese Farbe beibehalten. Auch die Methode nach *Turnbull* bleibt in diesem Sinne negativ. Die Durchtränkung verdickt vielfach die Gliafaserchen auf 1,5 μ Durchmesser. Das Metallpigment hat wenig Eigenfarbe und sein Anblick kann am besten mit feinst zersplittertem Glas mit einem ins bräunliche gehenden Farbton verglichen werden. Mit Rubeansäure behandelte Schnitte (Untersuchung auf Kupfer nach einer von *Rutishauser* und *Queloz* ausgearbeiteten Methode) bleiben ungefärbt. Wenn man Chromsalze verwendet, scheint die Reaktion auf den ersten Blick positiv zu sein, da das Pigment einen ganz deutlich gelben Farbton annimmt. Da jedoch bei dieser Reaktion, wenn sie positiv ist, kein Farbumschlag eintritt, so sind die Täuschungsmöglichkeiten sehr groß; wir nehmen eine einfache Chromadsorption an. Das Blei durchsetzt hauptsächlich die Kerne der Mikroglia und die Endothelkerne der Gefäße. Selten zeigen mit Blei imprägnierte Zellen protoplasmatische Fortsätze. Stellen, an denen sich ein Gliagestrüpp mit Blei imprägniert hat, sind besonders schön an Tangentialschnitten zu beobachten; doch ist die Zone der Bleiimprägnierung nicht über 100 μ breit. Nirgends entzündliche Erscheinungen oder stärkere Durchblutung. Das Ammonshorn und Substantia nigra o. B. Die Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns sind weit auseinander gelagert; in den Oliven einige Gliarassen, sonst o. B. Im linken Opticuskern straffes gliöses Narbengewebe mit vielen hämosiderinhaltigen Zellen. Sehr oft ist der Leib der Gliazellen spindelförmig ausgezogen. Die Ganglienzellen in der Nähe dieser Narbe zeigen eine einfache Schrumpfung, die im Nisslpräparat schön zum Ausdruck kommt. Manchmal auch abgerundete Ganglienzellen. An den übrigen Gehirnstellen sind die Ganglienzellen normal. Die hauptsächlichste Veränderung im Gehirn besteht im Auftreten von Gliarassen, hauptsächlich in der weißen Substanz. Sie sind jedoch, wenn auch weniger häufig, auch in der grauen Substanz anzutreffen. Es handelt sich um zellreiche, etwa 200 bis 250 μ messende Gebilde in denen die Mikroglia sehr enge steht. Oft ist eine gewisse Angliederung zu Präcapillaren unverkennbar. Doch werden die Gefäße nicht gleichmäßig von diesen Zellanhäufungen umgeben, sondern sie sitzen exzentrisch. Nervus radialis sin: o. B.

Zusammengefaßt zeigt die Leichenöffnung eine Arteriosklerose stärksten Grades, welche die großen und kleinen Arterien befällt. Die Aorta ist in ihrem aufsteigenden Ast, mit Ausnahme der Insertion am Annulus, fibrosus verschont. Die Kranzgefäße stellen sich als verkalkte Röhren mit sehr kleinem Lumen dar. Es ist zu kleinen Herznarben gekommen, mit mäßiger Hypertrophie (Herz von 400 g). Es besteht ein beidseitiges Pleuratranssudat. Ein Hydroperikard von 60 ccm. Ascites von 350 ccm. Mäßige Stauung in der sonst atrophischen Leber und in der Milz. Mäßige Nierenstauung, feine Körnelung der Nierenoberfläche. Die Rinde ist kaum verschmälert. Wenig Kalkinfarkte in den Pyramiden. Trotz dieses makroskopisch fast unbedeutendem Bedandes deckt die mikroskopische Untersuchung schwerste Erkrankung der Nieren im Sinne der malignen Sklerose (*Fahr*) auf, Veränderungen wie wir sie bei der Bleiniere sehen können. Die geringe Übereinstimmung zwischen den makroskopischen und mikroskopischen Bild darf uns erfahrungsgemäß nicht in Erstaunen setzen, diese Beobachtung wurde von Vielen bei maligner Nierenschwundpfung erhoben und auch wir können sie an Hand von

4 auch chemisch analysierten Fällen bestätigen. Nach der Ursache der Zuckerharnruhr forschend müssen wir das Gewicht des Pankreas (80 g) als genügend bezeichnen. Immerhin zeigt das Mikroskop eine gewisse Unregelmäßigkeit in der Größe der Inseln. Es finden sich Glykogenkerne in der Leber und deutliche doch nicht starke Glykogenspeicherung in den Epithelien der Übergangsstücke. Die Hypophyse ist chromophil und die basophilen Zellen zeigen vielerorts hydropische Degenerationsbilder wie man sie bei Diabetes finden kann.

Wenn wir die Ergebnisse der Autopsie bis dahin betrachten, so müssen wir gestehen, daß wir vor einem schwer zu deutenden Bild stehen. Wir

können nicht begreifen, warum vor 9 Jahren die erste Amputation bei damals histologisch intaktem Gefäßapparat vorgenommen werden mußte, an die sich dann drei weitere Amputationen anschlossen. Nie hat es sich um Embolien gehandelt. Nun stellen wir eine Arteriosklerose stärksten Grades fest.

Gehen wir zum Gehirnbefunde über, der schon in Anbetracht der klinischen Diagnose „progressive Paralyse“ das anatomische Bild zu vervollständigen verspricht.

Es besteht makroskopisch und mikroskopisch gar kein Verdacht auf luische progressive Paralyse. Hingegen wird ein alter Einschuß festgestellt; der 2,5 g wiegende Splitter, der an der Nasenwurzel eingedrungen war, wird in der zweiten linken Occipitalwindung gefunden. Der Splitter ragt stellenweise in das Hinterhorn des linken Seitenventrikels hinein (Abb. 1).

Würde eine Bleivergiftung das Krankheitsbild erklären? Bevor wir uns in Theorien stürzen wollen, ist hier noch eine qualitative Analyse des Splitters am Platz. Sie ergibt sehr leicht Anwesenheit von Blei. Die chemischen Analysen wurden von Fräulein Dr. Annie Maulbetsch und Dr. Pierre Favarger, Chemiker am Institut, ausgeführt. Wir danken ihnen von Herzen für die wertvolle Mitarbeit.

Wir wollen jetzt die Frage prüfen, wieso ein Bleisplitter 48 Jahre nach dem unglücklichen Manipulieren mit einem Gewehr, wie die nachträgliche Erhebung bei Verwandten ergab, erst jetzt Vergiftungserscheinungen bewirken konnte. Immer wieder ist, hauptsächlich von Lewin (vgl. auch

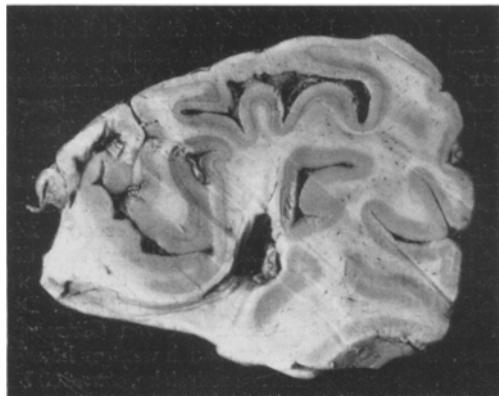


Abb. 1. Der Bleisplitter ragt in den linken Seitenventrikel hinein.

die Zusammenfassung von *Flury*) auf die Möglichkeit der Bleivergiftung durch einen verbliebenen Geschoßsplitter hingewiesen worden und dies Jahre und Jahrzehnte nach Aufnahme von diesem. Aber neben solchen verhältnismäßig seltenen Fällen finden wir zahlreiche anderen, bei denen auch bei sorgfältiger Untersuchung keine Zeichen von Bleivergiftung festgestellt werden können. Es ist dies ein außerordentlich schwieriges Problem zu dem wir weiterhin einen kleinen Baustein liefern wollen. In der Tat haben auch wir Fälle mit Steckschüssen untersucht, in denen es nicht zur nennenswerten Bleiausschwemmung und nicht bis zum Saturismus gekommen ist. Wir werden die Ergebnisse eines solchen latenten Falles (A 473/34) mit dem uns hier beschäftigenden vergleichen.

Es handelt sich in dem Vergleichsfall um einen 66jährigen Mann, der ein 0,35 g schweres Bleikorn im linken Stirnbein oberhalb der Mitte des Augenbogens mit sich herumtrug, ohne daß die Bleiwerte der Femurrinde auch nur das erreichten, was wir als Mittelwerte zu sehen gewohnt sind. Die Todesursache war zwar verwirrenderweise eine sehr schwere Nierenschrumpfung auf arteriosklerotischer Basis. Es bestand daneben schwerste allgemeine Arteriosklerose. Das Nierengewebe enthielt 0,1 mg-% Blei (Mittelwert 0,02–0,04 mg-%). Die Leber 0,115 mg-% (normaler Mittelwert 0,02–0,04 mg-%). Soll man in solchen Fällen von einer Hemmung der Bleielimination reden?

Die chemische Analyse stellt in unserem Fall 472/35 sehr hohe Bleiwerte fest. Wir geben sie in Tabellenform wieder, wobei die Werte Milligramm-Prozent in 100 g Frischgewicht, für Knochen auf 100 g Asche bezeichnet werden. Die Normalwerte sind mit Ausnahme der Knochenwerte der Arbeit von *Weyrauch* und *Müller* entnommen.

Bleiwerte von	Normalwert in mg %	473/34 Bleikugel im linken Frontalknochen. Klinisch ohne Erscheinungen	472/35 Bleisplitter im Gehirn, mit klinischen Erscheinungen
Leber	0,02–0,04	0,115	1,08
Niere	0,02–0,04	0,1	0,63
Pankreas			0,18
Femur	1,0	0,17	2,7
Kiefer			3,2
Rippe			2,5
Wirbel			2,6
Schäeldach			9,5
Gehirn	0,02–0,03 I		
Rechtes Frontalhirn . . .			0,21
Linkes Occipitalhirn . . .			0,61
Aorta an nicht verkalkter Stelle			0,44
Aorta an verkalkter Stelle			0,97

Wir sehen, daß der Organismus im Falle, der uns beschäftigt, sehr große Mengen von Blei in den verschiedensten Organen enthält, und sind berechtigt, eine Bleivergiftung anzunehmen. In diesem Lichte erscheinen die Befunde, die seinerzeit an den amputierten Gliedern erhoben wurden,

verständlich. Die Bleikrisen werden durch Krampfzustände der glatten Muskulatur erklärt und diese gut begründete Annahme ist durch die verschiedensten klinischen und experimentellen Beobachtungen gestützt. Besonders eindrücklich kann man die Spasmen an der Retina z. B. während der Bleikoliken, wie dies als erster *Elschnigg* tat, beobachten. Auch wir müssen in der Interpretation der Gangrän in unserem Falle solche Krampfzustände annehmen, die vor 9 Jahren noch keine Veränderungen morphologischer Art an der Arterienwand erzeugt hatten, im Zeitraum von 9 Jahren jedoch schwerste Arteriosklerose hervorgerufen haben.

Für die Coronarsklerose kennen wir die ätiologische Bedeutung des Bleis (*Bickel et Mozer u. A.*).

Abb. 2 zeigt die Verknöcherung der Femoralis bei Bleigangrän. Hämatopoietisches Mark in den Maschen des Geflechtknochens.

Es ist nicht das erste mal, daß bei Bleikranken eine leichte Hyperglykämie festgestellt wird. Sie tritt z. B. charakteristischerweise während der Koliken auf und pflegt sehr flüchtig zu sein. In späteren Stadien zeigt der Bleikranke im allgemeinen keine Hyperglykämie

mehr. Wir werden in späteren Ausführungen am Ende dieser Arbeit auf den Zusammenhang zwischen Diabetes und Bleikrankheit zurückkommen. Auf den ersten Blick scheint es sich um einen Altersdiabetes leichter Art zu handeln, der klinisch die Bleivergiftung einleitet und nun während der folgenden 9 Jahre immer wieder festgestellt wird. Seine ätiologische Rolle als Teilstoff beim Zustandekommen der Arteriosklerose kann nicht bestritten werden, doch hat nicht er die Vornahme der Amputationen erzwungen. Zu dieser Zeit bestand keine Arteriosklerose der Extremitätenarterien und die Neuritis die man in Fällen von Diabetes zu sehen gewohnt ist, fehlt ganz. Zu dieser Zeit müssen als Ursache der Gangrän Bleispasmen angenommen werden.

Wir sehen im Auftreten des Diabetes den Grund der *forcierten Bleimobilisierung* die nach einer 39jährigen klinischen Latenz einsetzte. Wir können uns die Mobilisierung durch die sauren Stoffwechselprodukte, die die Zuckerharnruhr kennzeichnen, gut vorstellen. Bestehen doch genügend

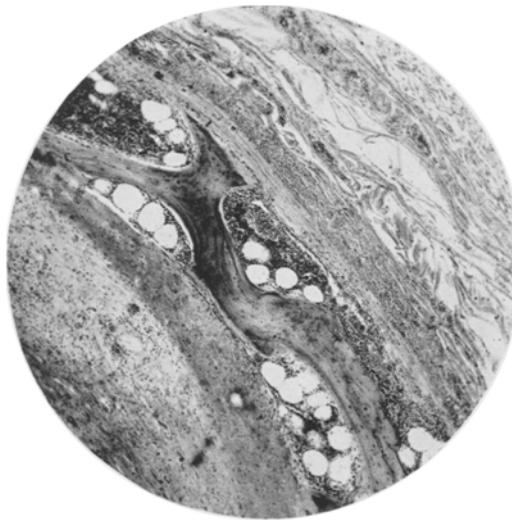


Abb. 2. Verknöcherung der Femoralis.
Heterotopes Mark.

klinische und experimentelle Beobachtungen, die diese Ausschwemmung festlegen. Die Säurebehandlung der Bleivergiftung, die die *kontrollierte* Ausschwemmung des Bleis aus dem Organismus, speziell aus den Speicherstätten zum Ziel hat, ist seit den Arbeiten von *Aub* zur klassischen Therapie des Saturnismus geworden. Wir selbst haben in Tierexperimenten die Ausschwemmung auch zahlenmäßig zu belegen versucht. Diese Aktivierung der Bleiausscheidung durch den Diabetes erklärt die Anwesenheit des Metalls in allen Organen. Die Differenzen, die es im Gehalt zwischen den verschiedenen Körperteilen hat, sind oft untersucht worden und man kennt die Organe, die Blei speichern. Als solches ist seit *Gusserow* das Skelet bekannt. Innerhalb desselben gibt es immer gesetzmäßige Differenzen in dem Sinne, daß gewisse Knochen und Knochenteile besonders viel Blei speichern. Darauf haben viele Untersucher hingewiesen. Es sind dies wachsende Knochen oder solche die starken physiologischen Belastungen ausgesetzt sind. So sind in unserem Falle die Kiefer ganz besonders bleihaltig (das gleiche gilt auch für die Speicherung anderer Metalle), doch bestimmen auch noch andere Faktoren die Stärke der Bleiein- und -ausschwemmung. Als solche sind weiter die Dicke der Cambiumschicht des Periosts zu nennen und dies erklärt, warum Rippen und Schädeldach mit ihrer besonders dicken subperiostalen Schicht bei akuter Bleivergiftung soviel Blei aufnehmen. In unserem Fall mit der kontinuierlichen Bleidurchströmung des Organismus enthält das Schädeldach 9,5 mg-% Blei.

Anhangsweise sei noch bemerkt, daß es wohl möglich ist, daß auch die embryologische und histologische Herkunft des Knochens eine gewisse Rolle spielt. Es ist die Ansicht *Rehns* a priori nicht von der Hand zu weisen, daß sehnig vorgebildeter Knochen gegenüber Schäden, die ihn treffen, anfälliger sei als knorpelig vorgebildeter. So wäre vielleicht auch neben der schon erwähnten vorzüglichen Belastung der Kiefer auch hierin ein weiteres Moment zu suchen, warum die bindegewebig vorggebildeten Kieferknochen bei allgemeinen Osteopathien hauptsächlich befallen sind.

Im Gehirn sind die Zahlen der Analyse recht verschieden. So enthält der Occipitallappen in dem das Geschoß lag 0,61 mg-% Blei, der rechte Frontallappen nur 0,21 mg-%. Dabei ist zu betonen, daß um das Geschoß herum ein 3 cm breiter Hirnmantel nicht chemisch analysiert wurde sondern zu histologischen Zwecken entnommen wurde. Solche Zahlen scheinen doch die Wichtigkeit der Diffusion zu betonen.

Die Diffusion von Metallen in Geweben ist noch sehr wenig, weder chemisch noch histologisch studiert worden und ganz sicher kann man sich bei diesen Untersuchungen sehr leicht täuschen. Hauptsächlich formalinfixiertes Material bietet zu feinen und groben Täuschungen leicht Anlaß. Wir nehmen auch trotz der raschen Verarbeitung in unserem Falle an, daß es sich bei der Imprägnation von Gliafasern und den Kernen der Ganglienzellen um Kunstprodukte handelt. Makroskopisch hat man schon oft um Bleikugeln herum einen grauen Hof gesehen. So wies *Lewin* nach, daß eine in die Tibia eingedrungene Bleikugel, die noch nach

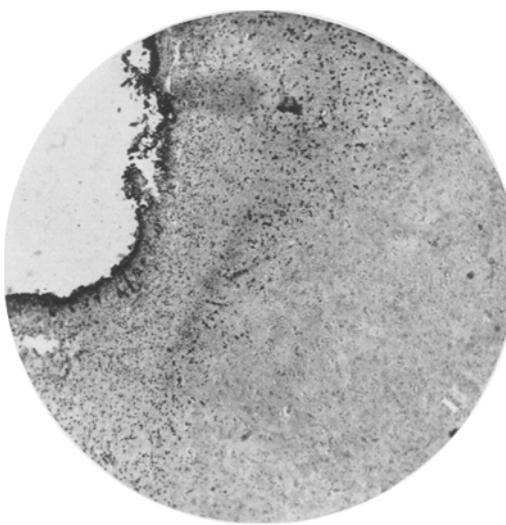
18 Jahren Vergiftungssymptome veranlaßte, sich nicht mehr im Knochen befand, dieser aber grau von nachweisbarem Blei erschien. Wir stehen solchen Angaben, soweit es sich um vitale Verhältnisse handeln soll, äußerst skeptisch gegenüber. Die Zeit, die zwischen dem Tode und der Vornahme der Autopsie verstreicht, ist sehr wichtig, und je länger sie ist, um so mehr häufen sich die Täuschungsmöglichkeiten. Die Graufärbung scheint uns auf freiwerdende Fäulnissulfide zurückgeführt werden zu müssen. Denn wir haben sie in ganz frisch konservierten Geweben nicht gesehen. Wenn man Bleistaub unter die Haut von Hunden und Kaninchen

bringt, so bleibt das Gewebe, wenn es nicht eitrig einschmilzt farblos. Wenn man unfixierte Gewebsstückchen mit Bleistaub zusammenbringt, so verändert sich der Farbton nicht. Gehirnstücke, die uns hier besonders interessieren, behalten ihre Farbe unverändert nach einem 70stündigen Aufenthalt in 6%_{oo} Bleichlorid, auch wenn man die Farbe mit einfachen photometrischen Methoden vergleicht. Unterdessen hat das Gewebe intensiv Blei an sich gerissen. Auch in dem uns beschäftigenden Fall findet

Abb. 3. Der Gehirnmantel um das Bleigeschoß nach Sulfidbehandlung, schwache Vergrößerung.

sich um das Geschoß keine Schwarzfärbung. Histologisch beobachtet man eine Durchtränkung des Gewebes um den Bleisplitter herum mit einer farblosen, lichtbrechenden Bleiverbindung, die diesen Gebieten das Aussehen von feinstem Glaspulver gibt. Die Gliafaserchen sind stellenweise so genau und scharf imprägniert, daß man ein Geflecht vor sich hat, wie es schöner die beste *Holzer*-Färbung nicht zum Ausdruck bringen könnte (Abb. 3 u. 4).

Die Kerne der Gliazellen sind mit den gleichen Bleisalzen durchtränkt und zwar scheint sich ein feines Gerüst gebildet zu haben. In mit Sulfid behandelten Schnitten kann dieses Gerüst nicht dargestellt werden. Die Kerne zeigen nun ein gleichmäßiges Aussehen. Zweifellos verwischen unsere klinisch-analytischen Methoden öfters morphologische Feinheiten. Außer in den Gliazellen finden wir Bleikörnchen noch in den Endothelzellen der Capillaren. Alle diese histologischen Bilder erhält man auch *in vitro*, wenn man fixiertes und unfixiertes Material in Bleisalzlösung legt,



doch sehen die Bilder, die man am fixierten Gewebsstückchen erhält, viel plumper aus. Material, das lange mit Metallstückchen belastet in Formalin aufgehoben wurde, zeigt diese Bilder, doch ist ein 24stündiger Aufenthalt noch nicht gefährlich.

Diese Kunstprodukte zeigen uns doch immerhin wie schnell Metallstückchen in den Körper eingebracht gegen das Gewebe abgedichtet werden. Es scheint sich an der Peripherie ein außerordentlich schwerlösliches Salz zu bilden, das auch bei Säurepassage nicht ausgewaschen wird. Wir kennen solche Abdichtungen des Metalls besonders aus der Pathologie der Argyrose. Silber pflegt in vitro und in vivo schwer lösliche Salze zu bilden. Es bildet z. B. in vitro als Höllenstein mit Knochen zusammengebracht Phosphat, die so schwer löslich sind, daß man den Knochen tagelang in 6% Salpetersäure entkalken kann, ohne daß nennenswerte Silberverluste auftreten werden. Die Bindung so schwer löslicher Silbersalze scheint uns auch folgendes Problem einer Lösung näher zu bringen. In einer früheren Arbeit¹ haben wir unsere Verwunderung ausgedrückt, warum im Tierexperiment kein Silber in die Knochen geht, während in vitro diese Reaktion, die nach Kossá benannt wird, allgemein bekannt ist. Es bilden sich im Tierexperiment — genau das gleiche haben wir in einem schönen Fall menschlicher Argyrose gesehen — ein feines Silberhäutchen im Endost. Dieses Silber, Schwefelsilber nach Timm u. A. ist so beständig, daß ein Celloidinschnitt 24 Stunden in 1% Salzsäure gleich wie ein unbehandelter Schnitt aussieht. Die Abdichtung durch dieses schwer lösliche Silber ist so stark, daß keine feststellbare Verbindung mit der Knochensubstanz eintreten kann.

Ähnliches wie diese Inkrustation mit Silbersulfid im Bereich des Endost sieht man in der Nähe von verkalkten arteriosklerotischen Platten, in denen man kein Silber findet, wohl aber an ihrer Peripherie Silbersulfid als feinen schwarzen Staub. Solche Bilder konnten unsere Vorstellung

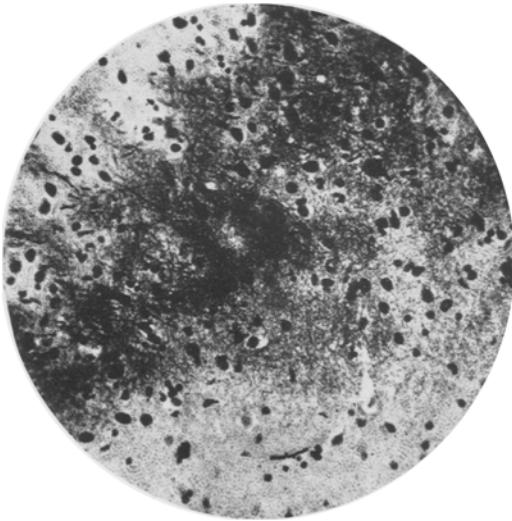


Abb. 4. Durchtränkung der Gliafasern mit Bleisalzen.
Sulfidreaktion.

¹ Schweiz. med. Wschr. 1935 II, 209.

über das was man Gewebsflüssigkeitschranken nennt, genauer werden lassen (Gehirnliquor-, Gehirnblutschranke). Diese auf den ersten Blick sehr einfachen Verhältnisse sind schon recht kompliziert. Blei z. B. passiert das Endosthäutchen und die ihm zugehörenden Gewebsausläufer in beiden Richtungen, Silber nicht. Dazwischen liegt eine ganze Skala von Metallen, wovon Kupfer ähnliches Verhalten wie Silber zeigt, während Zinn noch leichter als Blei diese Barriere durchbricht. (Vergleiche das Verhalten der Plexus chorioidei bei Argyrose und bei Silberimprägnation

nach der Arbeit von Askanazy.)

Ein ganz schwerwiegender Grund scheint gegen diese Auslegung der Befunde zu sprechen. In unserm Fall von Argyrose enthielt die Blase 23 g Kalkuratsteine und diese enthielten keine Spur Silber. Trotzdem kann man hier nicht von einer Barriere aus lebenden Zellen sprechen, so daß also das Silber im Urin, sofern es solches darin hat, leicht Verbindungen mit dem Kalk eingehen konnte. Aber gerade diese Befunde zeigen, was man schon längst annehmen muß, wieder von neuem, daß das Silber nicht mit dem Kalk sondern mit Phosphor in Verbindung tritt. Verschiedene Forscher kommen in der Beurteilung der Niere bei der Silberausscheidung zu ganz verschiedenen Resultaten. Das eine Mal wird bei Silbervergiftungen kein Silber im Harn gefunden, das andere Mal ist die Analyse positiv (Heubner 2107 u. F.). Es wird dies vom Zustande der Glomerulusschlingen insbesondere der Membrana propria abhängen, die in vielen Fällen ganz schwarz von Schwefelsilber sein kann. In solchen Fällen muß man wohl, wenn der Urin kein Silber enthält, an „abgetötete Filter“ denken.

Bei der Analyse des Geschoßsplitters wurde neben Blei nur noch Kupfer in nennenswerter Menge (0,3 %) gefunden und es

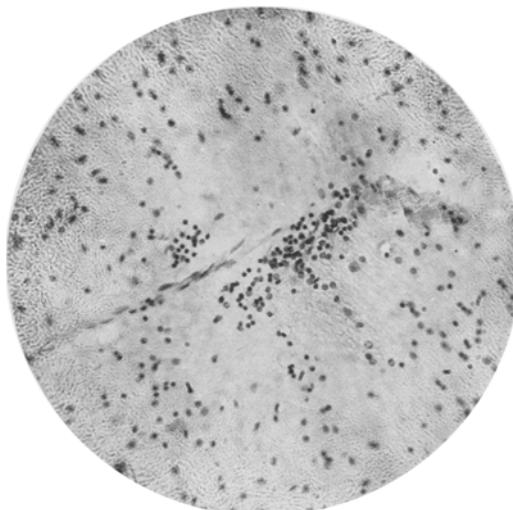


Abb. 5. Kleiner Gliarasen im Anschluß an ein Gefäß.

längst annehmen muß, wieder von neuem, daß das Silber nicht mit dem Kalk sondern mit Phosphor in Verbindung tritt. Verschiedene Forscher kommen in der Beurteilung der Niere bei der Silberausscheidung zu ganz verschiedenen Resultaten. Das eine Mal wird bei Silbervergiftungen kein Silber im Harn gefunden, das andere Mal ist die Analyse positiv (Heubner 2107 u. F.). Es wird dies vom Zustande der Glomerulusschlingen insbesondere der Membrana propria abhängen, die in vielen Fällen ganz schwarz von Schwefelsilber sein kann. In solchen Fällen muß man wohl, wenn der Urin kein Silber enthält,

Cu in	Fall 472/35 in γ auf 1 g Frischsubstanz	Normalgehalt nach Gérlich in γ auf 1 g Frischsubstanz
Aorta	1,32	
Gehirn	1,53	1—6
Leber	5,18	7,5
Niere	1,34	2,98
Wirbel	10,2	1—6

muß nun die wichtige Frage entschieden werden, ob Kupfer, ein biologisch sehr aktives Metall, mitschuldig am klinischen Bild der Vergiftung sei. Die Kupferanalyse ist in vorstehender Tabelle zusammengestellt (S. 132).

Unser Fall von Bleivergiftung enthält also unterdurchschnittliche Kupferwerte. Nur der des Wirbels ist erhöht aber nicht bedeutend, was nicht verwunderlich ist, wenn man an den bedeutenden Umbau und die Sklerose denkt, der in den Knochen stattfand.

Kupferpigment wurde nicht, auch histologisch im Gewebsmantel um das Geschoß, ebensowenig wie Eisen festgestellt. Das Blei heilt im Gegensatz zu reinen Kupfersplittern fast reaktionslos im Gehirn ein, als ganz leichte noch fortlaufende Reaktion kann vielleicht die fleckweise ödematose Durchtränkung der Glia angesprochen werden.

Die Geisteskrankheit, „beginnende progressive Paralyse“ hat morphologisch nichts mit diesem Leiden zu tun. Überall in der weißen, weniger in der grauen Substanz finden wir gliöse Herde, in denen Gehirnparenchym zugrunde gegangen ist. Die Knötchen lagern sich oft an Gefäße an, umscheiden sie jedoch nie vollständig. Abb. 5 und 6 geben einen Eindruck von der Ausdehnung dieser Gliarasen.

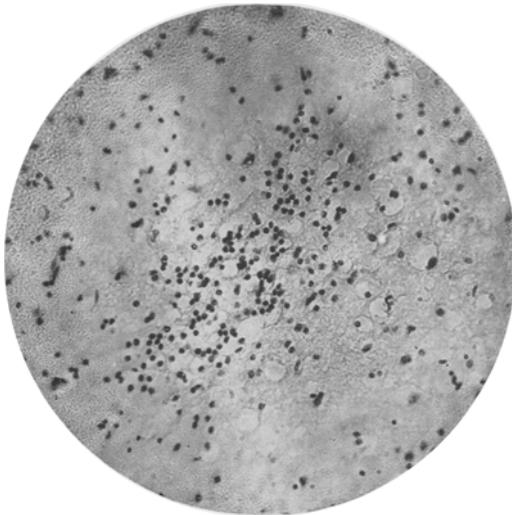


Abb. 6. Gliarasen inmitten der weißen Substanz des Frontallappens.

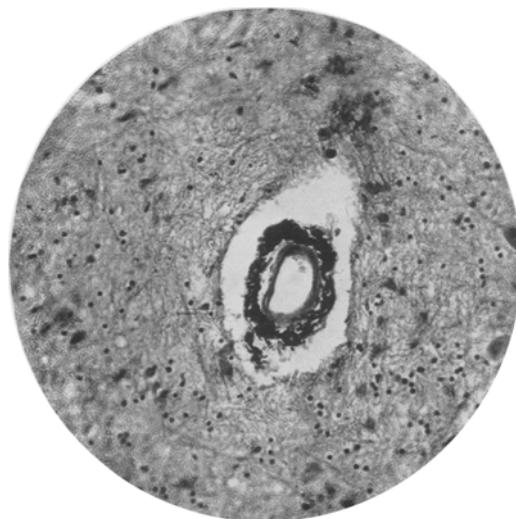


Abb. 7. Verkalkung der Adventitia eines kleinen Gefäßes.

In diesen wichtigen Befunden stimmen unsere Ergebnisse mit den Fällen von *Freifeld* (1928) und *Staemmler* (1929) überein. Es sind dies die einzigen, die unseres Wissens anatomisch genauer untersucht worden sind. Auch in unserem Fall sind die *Purkinjeschen* Zellen im Cerebellum weit auseinander gelagert. Wir finden ferner eigenartige Verkalkungen in der Adventitia kleiner Gefäße (Abb. 7).

Man unterrichtet sich vielleicht am besten an Hand dieser Übersicht über die 3 Fälle.

Fall Freifeld. Mann von 21 Jahren während $1\frac{1}{2}$ Jahren bleigefährdet. 13tägige Krankheitsdauer. Bleiepilepsie. Akute Hirnschwellung, Dura mater stark hyperämisch, weich, trocken, gespannt. Einige Tropfen Ventrikelflüssigkeit. Histologisch Gliarasen in weißer und grauer Substanz, oft in der Nähe von Gefäßen. Zahlreiche metachromatische Körnchen und Klümpchen in den Ganglienzellen. Untergang von *Purkinjeschen* Zellen im Kleinhirn. Wenig Blutungen, Schwellung des Endothels mit gekörneltem Protoplasma, Bildung von hyalinen Thromben. 3 mg-% Blei im Gehirn.

Fall Staemmler. Mann von 33 Jahren, seit 2 Jahren bleigefährdet. Vom Psychiater als Psychopath mit hysterischer Komponente angesprochen. 4 Tage vor dem Tode epileptische Krämpfe. Bleiepilepsie. Akute Hirnschwellung. Dura gespannt, fast völliges Fehlen des Liquors. Histologisch Gliarasen in weißer und grauer Substanz, meist in Gefäßnähe oder um sie gruppiert. Keine charakteristischen Ganglienzellveränderungen, Ganglienzellschwund in den Oliven. Armut an Purkinjezellen im Cerebellum, keine Blutungen. Substantia nigra, Ammonshorn normal. Kein Blei im Gehirn.

Fall 472/35. Mann von 68 Jahren. 48 Jahre lang bleigefährdet. Vom Neurologen als beginnende Paralyse angesprochen. Gehirn 1390 g. Schlaffe Dura, 32 ccm Ventrikelflüssigkeit. Keine akute Hirnschwellung. Histologisch Gliarasen in weißer und grauer Substanz, meist Gefäßnah oder um sie gruppiert. Keine charakteristischen Ganglienzellveränderungen. Olive o. B. Armut an Purkinjezellen im Kleinhirn. Seltene frische Blutpunkte. 0,61 mg-% Blei im Occipitallappen, 0,21 im rechten Frontallappen, 0,3 am Boden des rechten Ventrikels.

Wenn man diese 3 Fälle von Bleiencephalopathie vergleicht, so findet man eine beachtenswerte Übereinstimmung: In allen 3 Fällen bedeutende Gliarasen und Verminderung der *Purkinjeschen* Zellen sowie Atrophie derselben. Wenn weitere Fälle ebensolche Bilder zeigen, so kann man mit der Zeit ein histopathologisches charakteristisches Bild der Bleiencephalitis beim Menschen herausarbeiten. Doch müssen fernere Untersuchungen noch weit mehr Punkte berücksichtigen, als es *Freifeld*, *Staemmler* und wir getan haben. In keinem der erwähnten Fälle sind die psychiatrischen und neurologischen Untersuchungen genügend. Hauptsächlich ist die Familienanamnese nicht berücksichtigt, so daß eine genuine Epilepsie, die durch Blei zum Ausbruch gekommen ist, nicht mit aller Sicherheit auszuschließen ist. Es ist dies zwar nicht anzunehmen, denn *Staemmler* und auch wir haben Substantia nigra und Ammonshorn untersucht und sie normal befunden. Doch dürfen wir uns nicht verhehlen, daß die Ammonsklerose bei Epilepsie nicht konstant ist. Demgegenüber stehen jedoch die Gliarasen, die vieldeutig sind und

die Verarmung an Purkinjezellen. So können diese 3 Fälle nur einen Anfang zu der morphologischen Erforschung der Bleiencephalopathie bedeuten. Man soll auch dem Chemiker nicht allzuviel Material zur Analyse geben und es ist schade, daß ihm der Boden des 3. Ventrikels geopfert wurde, dessen Untersuchung auch in den Fällen von *Freifeld* und *Staemmler* zu kurz kam. Jedenfalls kommt in den Arbeiten eine allfällige Stufenuntersuchung nicht zum Ausdruck.

Viel umstritten sind die Bleibefunde im Gehirn und der eine Forscher findet Blei, der andere keines, so daß in dieser Beziehung ein unausgesetzter Streit herrschen wird. Es ist natürlich wichtig, wenn man in Fällen von Bleiencephalopathie Blei im Gehirn findet, doch müssen wir uns gleichwohl immer mehr auf die Präzisierung des morphologischen Bildes werfen.

Was den Bleibefund in dafür ungewöhnlichen Organen anbetrifft, so schreiben *Behrens* und *Baumann*:

„Die auch in der neusten Literatur (*Weyrauch, Rutishauser*) immer wieder zitierten älteren Befunde von Bleispeicherung im Gehirn, (*Heubel, Kissholt, Schütz* und *Bernhard*), im Skeletmuskel (*Gusserow*) und der Haut (*Meillère*) können wohl endgültig als überlebt betrachtet werden, soweit sie als Charakteristium für spezifische Bleispeicherung und damit auch für die chronische Bleivergiftung angesehen wurden; denn die genannten Untersucher haben den Versuchstieren ungeheuer große Bleimengen zugeführt, oder intravenös und subcutan injiziert. Die mit hohen Bleidosen erhaltenen Resultate sind also nicht gültig für die Bleiverteilung bei Anwendung solcher Dosen, wie sie bei chronischen Bleivergiftungen in Frage kommen.“

Wir dürfen nicht vergessen, daß *Behrens* bei seinen Bleistudien Vertreter einer Methode ist, die ein radioaktives Isotop anwendet, von dem man annehmen darf, daß es sich im Organismus wesentlich gleich wie inaktives Blei verhält. Schon *Zangger* hatte diese Methode empfohlen und *Lomholt* hat das Radium D zu solchen Versuchen angewandt. Die Bleiisotope und ihre Anwendung hat in den Händen oben genannter Forscher und ihrer Mitarbeiter wertvolle Resultate gezeitigt. Sie ist jedoch wie jede Methode einseitig, was im gewissen Sinne ein Vorteil ist, da durch diese Einseitigkeit eine Menge Unbekannter ausgeschaltet wird, die in andern Versuchsreihen mit andern Methoden erfaßt werden können. Es ist ebenso einseitig, chronische Vergiftungen auf Grund von Methoden verstehen zu wollen, deren nützliche Versuchsfrist höchstens 80 Stunden ist (zu starke Abnahme der aktiven Strahlung des Bleis) wie wenn man die Pharmakologie nur an Hand von Tierexperimenten verstehen wollte, in denen in langer Frist Riesenmengen verabreicht wurden. Man gewinnt auf diese Weise nur Bilder extrem gegebener Verhältnisse und bestenfalls ein einfaches Ideengerüst.

Die Analysen eines gegebenen Falles können uns nicht ein Bild von den stetigen Verschiebungen und vom Abtransport des Bleis im Körper geben. Vorübergehende Hyperämie erzeugt große, später unerklärliche Analysendifferenzen.

Gewiß spielt der Saturnismus auch heute noch eine große Rolle. Aber es ist nicht nur die praktische Seite des Problems, die die Fülle der Bleiarbeiten angeregt hat. Wir besitzen in diesem Metall eine verhältnismäßig leicht faßbare Substanz, die in den Körper eingeführt, verschiedenartigste pharmakodynamische Wirkungen hat. Unter günstigen Bedingungen entstehen morphologisch typische Bilder. Die Schwierigkeiten, auf die man bei der Bearbeitung des Problems der Bleiwirkung fortwährend stößt, lassen uns geduldig werden bei den Untersuchungen der Wirkung viel komplizierterer organischer Körper.

Uns interessiert in diesem Zusammenhang hauptsächlich der Blei gehalt von Hirn und Pankreas. Ganz sicher ist Blei in diesen Organen selten anzutreffen. Und in diesen Fällen haben wir nie von Blei-Speicherung geredet. Es kann jedoch nicht in Abrede gestellt werden, daß Blei in diesen Organen gefunden werden kann, auch wenn es sich nicht um Riesendosen bei der Zuführung handelt.

Das Pankreas unseres Falles enthält 0,18 mg-% Blei, eine Menge, die bei der leichten diabetischen Azidose ohne das Bleidepot im Gehirn rasch ausgeschwemmt worden wäre. Man kann in der Tat den Blei gehalt des Pankreas bei einem Kater innerhalb 3 Tagen mittels Parathormon von 2,1 mg-% auf 0 hinabdrücken. Ganz sicher spielt bei der Ausschwemmung (unter anderem) die Durchblutungsstärke eine bedeutsame Rolle. Dies zeigt recht deutlich das gleiche Experiment, denn in der gleichen Zeit konnte der Blei gehalt der Milz von 20,1 mg-% auf 0,47 mg-% gesenkt werden. So sagt ein negativer Befund in stark durchbluteten Organen verhältnismäßig wenig. Er kann dahin ausgelegt werden, daß nennenswerte Bleidepots nicht mehr vorhanden sind. Desto bedeutsamer, wenn einmal in solchen Organen Blei gefunden wird.

Aub und *Minot* stellten bei einem geistig unterentwickelten 2jährigen Mädchen 10 mg-% Blei im Pankreas fest. Bezeichnenderweise bestand eine bedeutende Glucosurie und im Harn fanden sich ferner Aceton und Spuren von Diazet-Essigsäure. Daß solche Bleimengen das Pankreas schädigen, ist leicht verständlich. Es fehlen aber alle Unterlagen um zu bestimmen, inwiefern sich ein solches Pankreas nach erfolgter Bleiausschwemmung wieder erholen kann. Doch erscheinen nach solchen Befunden und Überlegungen die Fälle von, in der Regel, leichten Diabetes bei Bleivergiftung in einem neuen Licht.

Die soeben erwähnten Untersucher haben in einem Gedankengang, der uns hier nicht berührt (sie wollten die Werte des normalen Blei gehalts der Knochen bestimmen), die Knochen von 21 amputierten unteren Extremitäten analysiert. Wir stellen ihre Resultate folgendermaßen zusammen: In 21 Fällen fanden sich nur 5mal Blei. Dieses Resultat ist insofern verblüffend, als verschiedene Autoren und auch wir (Erfahrungen von Analysen in über 70 Fällen, die anamnestisch nie etwas mit Blei zu

tun hatten) immer Blei im Knochen gefunden haben. Nach *Weyrauch* und *Müller* liegt die Grenze der Normalwerte beim Menschen, die nie bleikrank waren und nie im Bleibetrieb gearbeitet haben, für Wirbel bei 8,3 mg-%, was uns zu hoch erscheint. Wenn wir auch nie Nullwerte fanden (unser niedrigster ist 0,5 mg-% beim Femur eines 23jährigen Arbeiters) so scheinen uns 7 mg-% für Wirbel an der oberen Grenze des Normalen zu liegen. Bei der Beurteilung eines gegebenen Falles kommt natürlich auch der Bleigehalt der übrigen Knochen und der parenchymatösen Organe in Betracht. Trotz einer gewissen Vorsicht, die aus diesen Gründen beim Gebrauch des Materials von *Minot* und *Aub* am Platze ist, erscheint uns die erwähnte Tabelle sehr wertvoll. Die 21 Amputationen wurden wegen folgenden Indikationen vollzogen: 10 wegen Trauma, Sarkom, davon 2 leichte Bleibefunde (0,26 und 0,089 mg-%). Eine wegen progressiver Thrombangitis. 5 wegen arteriosklerotischer Gangrän. 5 wegen diabetischer Gangrän, davon 3mal Bleibefunde (1,68, 0,9, 2,08 mg-%). Natürlich ist die Zahl der Fälle sehr klein, sie veranlaßt uns jedoch Bleianalysen von Knochen bei Diabetikern mit solchen die nicht diabetisch sind zu vergleichen.

Das Gehirn enthält bei chronischer Bleivergiftung in der Regel kein Blei oder nur in Spuren, dann scheinbar meist mehr im Kleinhirn als im Großhirn. Die Bleiencephalopathie bei negativem Bleibefund kann vielleicht besser verstanden werden, wenn man an die große Mobilität des Bleis in gut durchbluteten Organen denkt. Die Durchblutungsstärke ist natürlich nicht der einzige Faktor der Bleiausschwemmung. Die Hirnveränderung kann vom Blei selbst oder von durch dieses Metall hervorgerufenen Stoffwechselprodukten verursacht sein. Später finden wir kein Blei mehr aber der Schaden ist angerichtet. Wir müssen, solange wir die Rolle der Konstitution für die Bleifixierung nicht kennen, die Familien- und persönliche Anamnese gut studieren. In der Tat könnte es wohl möglich sein, daß gewisse Gehirne mehr Blei aufnehmen als andere. Wir kennen ähnliche Verhältnisse aus der Therapie der Herzschäden. Gewisse Herzmittel wirken, fixieren sich nur am kranken Herzen. Die Speicherung von Blei an vorher geschädigten Organen ist noch nicht experimentell untersucht worden. Immerhin haben wir einige Hinweise, daß die erworbene oder angeborene Konstitution bei der Ausbildung der Bleiencephalopathie eine große Rolle spielt und in gewissen Fällen den Bleigehalt des Gehirns besser verstehen läßt. So handelt es sich bei dem schon zitierten Fall von *Minot* und *Aub* um ein geistig unterentwickeltes Kind, das während der Bleivergiftung eine Encephalopathie aufweist (keine histologische Kontrolle). In Cerebellum und Medulla wurden 0,62 mg-%, im Cerebrum 0,39 mg-% Blei gefunden. In einem anderen Falle von chronischer Bleivergiftung bei Nervensyphilis fanden obengenannte Autoren im Kleinhirn 0,17 und im Großhirn 0,02 mg-% Blei.

Nun noch einige Worte über den Bleipigmentbefund bei Gehirn um das Geschoß herum. Wir haben bei 6 Meerschweinchen $\frac{1}{2}$ g schwere chemisch reine Bleibolzen in den rechten Occipitallappen versenkt und auch nach 90 Tagen kein Bleipigment morphologisch im Hirnmantel feststellen können. Um die Verhältnisse bei unserem Fall einigermaßen nachzuahmen, haben wir ein anderes Meerschweinchen während 60 Tagen täglich mit 6 g Glucose gespritzt. Es bestand Hyperämie der Gehirnhäute, die Gefäße zeigten eine starke Aktivierung der Intimakerne, stellenweise mit Proliferation, wie man dies beim experimentellen Saturnismus

sehen kann. Nirgends histologisch nachweisbarer Bleipigment, jedoch ziemlich viel Hämosiderin.

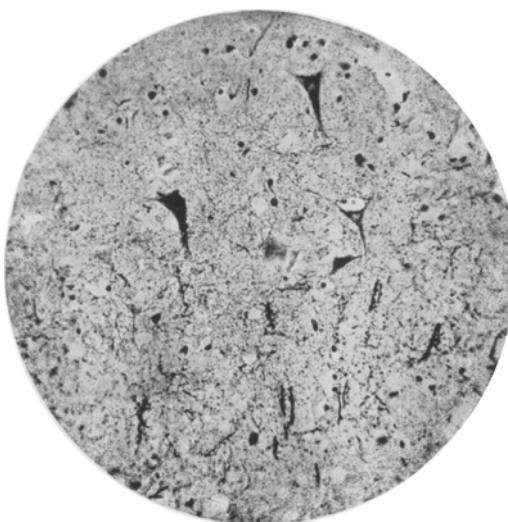
Daß trotzdem Blei vorhanden ist, kann man mit der spektosgraphischen Methode nachweisen. Wir finden im Gewebe vom Meerschweinchen 50 nach 12 Tagen 4 typische Streifen im Hirnmantel und bei Meerschweinchen 46 nach 60 Tagen 6 Bleistreifen. Der absolut negative Ausfall dieser Experimente in morphologischer Hinsicht spricht gegen das vitale Zustandekommen der Bleiimprägnation im lebenden Gewebe. Blei-

Abb. 8. Unfixiertes Hirngewebe 56 Stunden in 6%_{oo} Bleichlorid. Imprägnation der Ganglien- und Gliazellen.

imprägnation im frischen und fixierten, bei der Autopsie entnommenem Gewebe. In Formalin fixiertes und auch unfixiertes Hirngewebe reißt Blei aus einer Lösung an sich. Zwei gleich große Hirnstückchen (1mal $0,5 \times 0,5$ cm) werden in 100 ccm 6%_{oo} Bleichlorid gelegt. Das unfixierte Gewebsstückchen reißt nach 54 Stunden 555 mg-% Blei an sich. Das in Formalin fixierte Stückchen 453 mg-%.

Wenn man bedenkt, daß Formalinfixierung es schwerer macht, so sind die Differenzen wahrlich gering. Dabei sprechen wir nicht von einer spezifischen Affinität, es kann sich um reine Adsorptionserscheinungen handeln.

Wenn man eine Bleikugel in unfixierte Hirnsubstanzbettet und nun 14 Tage Formalin fixiert, so entsteht ein Bild das in den hauptsächlichen Zügen dem entspricht, was wir in unserem Fall dargestellt haben. Dies ist entscheidend für die Frage, ob wir es in unserem Fall mit Kunst-



produkten zu tun haben, d. h. größtenteils mit Zellimprägnation während der Fixierung.

Wenn man unfixierte Hirngewebsstücke 56 Stunden in 6% Bleichlorid legt, so sieht man nach der Fixierung und Durchziehen der Schnitte durch Ammoniumsulfide folgendes Bild: Die Ganglienzellen, Protoplasma und Kern, sowie die Fortsätze sind mit feinstem Bleisulfidkörnern imprägniert. Der Kern ist weniger dicht gefüllt und deshalb heller ausgespart. Die Endothelien und die Basalmembran der Capillaren zeigen auch eine gewisse Affinität. Die Gliafaserchen stellen sich in dunkelbraunem Ton dar und der Grund der Schnitte ist hellbraun (Abb. 8).

Demgegenüber zeigt fixiertes Gewebe, das gleich behandelt wurde ein anderes Bild. Es ist zur Ausfällung von groben Sulfidkörpern gekommen, hauptsächlich längs der Gefäße in den perivasculären Lymphräumen und an den Gliazellkernen.

Schon aufgezogene Parraffinschnitte, die dann in Bleilösung gelegt werden, zeigen diese Bilder nicht. Dies betont die Bedeutung der bloßen Ausfällung von Bleisalzen in den Gewebsmassen bei fixierten Geweben.

Zusammenfassung.

Es handelt sich um einen 68jährigen Mann, der sich im Laufe der letzten 9 Jahren 4mal einer Extremitätenamputation unterziehen mußte. Dabei genügt der leichte Diabetes nicht zur Erklärung des Zustandes, und die amputierten Gliedmaßen wiesen bei der damaligen Untersuchung keine nennenswerte Arteriosklerose, keine für Diabetes charakteristische Neuritis auf.

Der Mann stirbt nun an den Folgeerscheinungen einer Arteriosklerose die sich eingestellt hat mit besonderer Beteiligung der Nieren. Die Geisteskrankheit, die das charakteristische Bild einer progressiven Paralyse wiederspiegelt, wird von der Klinik trotz negativer Wa.R. als solche angesprochen. Bei der Autopsie wird ein 2,5 g schweres in der Hauptsache aus Blei bestehendes Geschoß in der 2. linken Occipitalwindung aufgefunden. Dadurch erscheint der Fall in ganz anderer Beleuchtung. Die Gangrän muß als Bleigangrän und die Geisteskrankheit als Bleiencephalopathie aufgefaßt werden. Der leichte (Alters?) Diabetes hat die Ausschwemmung des Bleis gefördert, eine Ansicht, die durch klinische und experimentelle Untersuchungen gestützt ist. Während vor 9 Jahren noch keine Arteriosklerose festgestellt wurde, hat sich nun eine solche hochgradiger Art mit Verknöcherung und heterotoper Markbildung entwickelt. In ihm und im Mark an gewöhnlicher Stelle können Schädigungen, die bei Bleivergiftung wiederkehren, wahrgenommen werden. Der Fall bietet insofern auch ein gewisses Interesse, als er die zeitliche Entwicklung einer menschlichen Arteriosklerose darstellt. Das Gehirn zeigt histologische Veränderungen, die sich weitgehend mit den beschriebenen von *Freifeld* und *Staemmler* decken. Sie bestehen haupt-

sächlich in der Ausbildung von Gliarasen vorwiegend in der weißen Substanz.

Immerhin ist der Weg bis zur endgültigen Umgrenzung des anatomischen Substrats der Encephalopathia saturnina noch ein weiter. Insbesondere fehlen in den untersuchten Fällen genügende Studien über die Zentralganglien. Ferner ist die klinisch-psychiatrische Beobachtung ungenügend und es ist vorläufig die Ansicht nicht unbegründet, daß hauptsächlich konstitutionell minderwertige Gehirne gegenüber den Bleischäden anfällig sind.

Das Gehirn zeigt in der Mantelzone um das Geschoß eigenartige Bleiimprägnationen, die nach Ausweis von Kontrollversuchen zum großen Teil als Kunstprodukte angesprochen werden müssen.

Der Zusammenhang zwischen Diabetes und Bleivergiftung ist kein Zufall. Gegen ihn spricht der Umstand, daß bei Amputationen wegen diabetischer Gangrän wiederholt erhöhter Bleigehalt in den Knochen gefunden wurde. Ferner kann in günstig liegenden Fällen solches im Pankreas nachgewiesen werden, so daß an eine Bleischädigung der Bauchspeicheldrüse gedacht werden muß.

Schrifttum.

- Askanazy, M.*: Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg 1914. — Schweiz. med. Jb. 1932. — *Baader*: Kongreß für Unfallheilkunde und Berufskrankheiten, Budapest 1928. (Schrifttum über Gangränfrage.). — *Behrens, Behrend u. A. Baumann*: Z. exper. Med. 92 (1933). — *Bickel, G. et J. Mozer*: Rev. méd. Suisse rom. 55, 25. Febr. 1935. — *Bunting, C. H.*: Fol. haemat. (Lpz.) 3, 244 (1906). — *Camus*: C. r. Soc. Biol. Paris 68 (1910). — *Camus et Nicloux*: C. r. Soc. Biol. Paris 72, 861 (1912). — *Carow, M.*: Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1910 II, 805. — *Cohn*: Virchows Arch. 106, 378 (1886). — *Einarson, Larus*: Lacknobladid (Separat.) 1934, S. 142. — *Elschnigg*: Wien. klin. Wschr. 1898 II. — *Flury, F.*: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, S. 4. 1934. — *Freifeld, H.*: Virchows Arch. 1928, 456—474. — *Gerlach, W.*: Virchows Arch. 294, 171—197 (1934); 295, 394—398 (1935). — *Henschen, C. u. W. Gerlach*: Z. Chir. 61, 828—837 (1934). — *Hofmann-Haberda*: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, 11. Aufl. 1927. — *Kleinmann u. Klinker*: Virchows Arch. 275, 422 (1930). — *Klotz*: Verh. path. Ges. Utrecht 1934. (Zusammenfassung der Histologie der Gefäßverknorpelung und Verknöcherung.) — *Lewin*: C.: Gifte und Vergiftungen, 4. Aufl. 1929. (Kugel in Tibia.). — *Lomholt*: Biochemic. J. 18, Nr 3 u. 4 (1924). — *J. of Pharmacol.* 40, 35 (1930). — *Minot and Aub*: Lead Studies V. e. c. oh. Industr. Hyg. 6, 144—158 (1924). — *Pawlow*: C. r. Soc. Biol. Paris 97, 361, 430 (1927). — *Raoult et Breton*: C. r. Acad. Sci. Paris 85, 40 (1877). — *Rehn, E.*: Beitr. path. Anat. 44, 274 (1908). — *Rohmer, P.*: Virchows Arch. 166, 13 (1907). — *Rost u. Weitzel*: Arb. Reichsgesd.h.amt 51, 494 (1919). — *Rutishauser, E.*: Arch. Gewerbepath. 3, 300—324 (1932). — *Rutishauser, Favarger et Queloz*: Schweiz. med. Wschr. 65, 209 (1935). — *Spielmeyer*: Histologie des Nervensystems, 1922, Abb. Blei, S. 157—159. — *Staemmler, M.*: Klin. Wschr. 8, 1210—1212 (1932). — *Timm*: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 20, 11 (1933). Separat. Habil.schr. 1932. — *Tscherkess*: Arch. f. exper. Path. 108 (1925). — *Veil*: Verhandlungen II; Konferenz der internationalen Gesellschaft für geographische Pathologie, S. 501. Utrecht 1934. — *Weyrauch, F. u. M. Müller*: Z. Hyg. 115, 2516—2520 (1933). — *Zanger, H.*: Virchows Arch. 254, 4 (1925).