

(Aus der hirnhistologischen Abteilung der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Schaffer*].)

Untersuchungen über die experimentelle Bleivergiftung beim Meerschweinchen.

Von

Dr. Ladislaus v. Meduna.

(Mit 11 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 18. Februar 1929.)

Das ganze Gebiet der experimentellen sowie der menschlichen Bleivergiftung ist derart durchforscht und die Zahl der sich damit beschäftigenden Forscher ist so groß, daß eine sich mit diesem Thema befassende Arbeit zur Zeit bereits einer Rechtfertigung bedarf. Es genügt, auf die Arbeiten von *E. Harnack*, *Nißl*, *K. Schaffer*, *Straub*, *Bumke* und *Quensel* usw. hinzuweisen, in denen das ganze Material — oft von verschiedenen Gesichtspunkten — so gründlich durchforscht ist, daß die Entdeckung neuer Tatsachen kaum zu erwarten ist.

Die Arbeiten über die experimentelle und menschliche Bleivergiftung lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Die der ersten Gruppe angehörenden Forscher — darunter die bereits erwähnten — haben diffuse Veränderungen beschrieben, welche die Gesamtheit der ektodermalen Elemente des Nervensystems wahllos betreffen. Der Umstand, daß die Veränderungen in den ektodermalen Elementen des Nervensystems diffus, d. h. ohne Rücksicht auf die Segmente und Systeme vorliegen, berechtigt uns zur Annahme, daß diese ektodermalen Veränderungen zugleich ektodermotrop sind (*K. Schaffer*). Gegenüber dieser Gruppe der Verfasser nehmen 3 Autoren eine Sonderstelle ein.

Der erste ist *Bonfiglio*, der 1909 im *Nißl*schen Institut Hunde mit Blei vergiftete, wobei er im Gehirn bzw. im Großhirn dieser Tiere kleinere Felder fand, die durch die abnorme Wucherung der Arterienwände und folglich durch Blutgefäßbildung charakterisiert waren. Dieser Befund, der zur Zeit als Unikum gilt, scheint als Beweis dafür zu dienen, daß auch das Blei keine unbedingte Ektodermaffinität aufweist. Als ein ähnliches Unikum ist der Befund von *Aschoff* zu betrachten, der in einem Falle der zahlreichen (14) Bleikatzen *Straubs* in den hinteren Strangkernen und im Kern der 8., 9., 10. und 12. Gehirnnerven degenerative Veränderungen fand. Außerhalb der Medulla oblongata waren keine ähnlichen Veränderungen zu beobachten. Als eine aus der allerletzten Zeit

stammende Arbeit ist die Mitteilung von *K. B. Lehman, H. Spatz* und der Frau *K. Wisbaum-Neubürger* zu betrachten, die unter dem Titel „Die histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei der bleivergifteten Katze und deren Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen, insbesondere mit Krampfanfällen“ erschienen ist. In diesem Werk machen die Verfasser, nachdem sie festgestellt haben, daß in ihren Fällen bloß die Nerven- und Gliazellen angegriffen waren, folgende Randbemerkung: „Man hat hier also die nämliche ‚Keimblattwahl‘ wie sie *Schaffer* als eines der Charakteristica der Heredodegeneration aufgestellt hat — aber bei einer *exogenen* Erkrankung. Auch von ‚Segmentwahl‘ könnte man in Anbetracht der Prädilektion des Rückenmarks sprechen.“ Durch diese Bemerkung wird der Begriff der *Schafferschen* Trias etwas unklar. Die Keimblattwahl kann für sich allein nicht als eines „der Charakteristica der Heredodegeneration“, sondern bloß als ein Teil derselben betrachtet werden. Es kann sich hier nur um ein Mißverständnis seitens der Verfasser handeln. Nicht minder eigenartig ist die Erkennung der „Segmentwahl“ in den Fällen der Verfasser. Sie fanden nämlich bei ihren 9 Tieren Veränderungen im Rückenmark 9mal, in der Groß- und Kleinhirnrinde 7mal, in den Stammganglien 6mal und in der Oblongata 4 mal. Ein Befund, bei dem hauptsächlich nur im Rückenmark Veränderungen vorlagen, wobei es sich tatsächlich um eine „Segmentwahl“ handelte, war nur in einem Fall zu beobachten. Die Verfasser äußern sich jedoch darüber folgendermaßen: „Dieser Fall unterscheidet sich dadurch von den vorhergehenden, daß hier entzündliche Veränderungen eine Rolle spielen. Besonders in der Pia der Hirnbasis finden sich Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen und die benachbarte Glia zeigt deutliche Reaktionserscheinungen. Ein schöner kleiner, von den meningealen Veränderungen offenbar unabhängiger encephalitischer Herd fand sich im subcorticalen Mark. Hier waren die Plasmazellen auch in das Parenchym eingedrungen. Dabei hochgradige reaktive Veränderungen an der Glia.“ Es liegt also auch in diesem Falle der „Segmentwahl“ keine Segmentwahl, doch auch keine Ektodermwahl vor.

Diese diffusen Veränderungen beweisen also an und für sich nichts anderes als höchstens die chemische Verschiedenheit zwischen Ektoderm und Mesoderm. Da jedoch die Behauptung von *H. Spatz* und seinen Mitarbeitern eine gewisse Kongruenz mit *Aschoffs* Befund aufweist, scheint eine neuerliche Überprüfung der Frage nicht ohne Belang zu sein.

Diesbezüglich hielten wir es für angezeigt, gegenüber den Behauptungen von *Spatz* neue Tatsachen festzustellen. Bei der Überprüfung unserer Versuchsergebnisse werden wir weniger die feineren Veränderungen als eher Lokalisation und Ausbreitung derselben beachten. Wir stellten unsere Versuche nach dem *Straubschen* Verfahren an, indem wir unseren Tieren schwefelsaures Blei subcutan einspritzten, das nach *Straubs* Vor-

schrift aus essigsaurem Blei mittels Schwefelsäure gefällt wurde, wodurch ein Bleidepot erzeugt und somit die Bedingungen einer chronischen Bleivergiftung geschaffen wurden. Als Versuchstiere haben wir wegen ihrer besonders leichten Laboratoriumsbehandlung Meerschweinchen gewählt. Die klinische Symptomatologie der Bleivergiftung ist bei Meerschweinchen ziemlich armselig. An den Tieren sind etwa 3 Wochen lang keine Anzeichen der Vergiftung zu beobachten. Nach drei Wochen beginnen die Tiere abzumagern, sträuben sich oft gegen das Essen, zuweilen tritt Speichelfluß samt dem charakteristischen Bleirand am Zahnfleisch auf. Ihr Gang wird langsamer, sie bewegen sich augenscheinlich ungern und sitzen zusammengekauert in einem Winkel des Käfigs. Ihre Haare beginnen auszufallen und werden struppig. Beim Gehen ist an den Extremitäten oft ein lang anhaltendes Zittern wahrnehmbar. In vier Fällen war ein Krampfanfall von sonderbarem Verlauf zu beobachten: Das Tier stieß einen langen, lauten, kreischenden Schrei aus, sein Körper wurde tonisch gespannt, dann sprang es unter einer blitzartigen Zuckung in die Höhe. Dieser Sprung erreichte sogar in einem Falle eine Höhe von 30 cm, insofern das Tier an die Decke des 30 cm hohen Käfigs anschlug. Nach dem Sprung fiel das Tier seitwärts und kam nach 8 bis 10 klonischen Zuckungen zu sich. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Erscheinung mit den von *K. B. Lehmann* an Katzen beobachteten Bleikrampfanfällen identisch ist. Den Umstand, daß wir diesen Krampfanfall nur in vier Fällen und auf solitäre Weise beobachten konnten, während die „Bleiepilepsie“ bei Katzen eine regelmäßige Erscheinung zu sein scheint, führen wir auf die allgemein bekannte Krampfbereitschaft der Katze zurück, infolge deren sie auf die verschiedensten Noxen mit Kramp fzuständen zu reagieren vermag.

Im nachfolgenden wollen wir die mikroskopische Beschreibung des Nervensystems unserer Versuchstiere anführen. Es sei im voraus darauf hingewiesen, daß wir den spontanen Tod nur in zwei Fällen abgewartet hatten, während in den übrigen Fällen die Tiere nach einer mehr oder minder langen Vergiftung getötet wurden. Die Schnitte wurden nach den Methoden von *Nißl*, *Bielschowsky*, *van Gieson*, *Sudan* und *Spielmeyer* verarbeitet. Diese fünf Methoden waren hinreichend, da wir weniger die feinen histologischen Veränderungen zu untersuchen beabsichtigten, als vielmehr — wie bereits erwähnt — die Topistik derselben feststellen wollten. Dementsprechend haben wir die mitzuteilenden histologischen Veränderungen in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe werden wir — auf Grund der *van Giesonschen* und *Nißlschen* Bilder — nur den Umstand berücksichtigen, in welchem Teile des Nervensystems der Tiere die Veränderungen zu beobachten sind und ob diese Veränderungen einen reinen ektodermalen Charakter haben. Erst nachdem unsere Hauptfrage auf diese Art beantwortet sein wird, werden wir die Veränderungen selbst einer eingehenden Analyse unterwerfen.

I.

Fall 1. Dem 300 g schweren männlichen Meerschweinchen werden am 12. 10. 27 0,30 cg Blei — in Form von schwefelsaurem Blei — subcutan injiziert. Am 20. 11. 27 tritt der erste oben beschriebene Krampfanfall auf, worauf am nächsten Tag ein ähnlicher, doch minder intensiver Anfall folgt. Am 2. 12. 27 ist das Tier um 8 Uhr morgens am Leben, doch in kläglichem Zustande: Gewichtsabnahme, struppiges, schabiges Fell, Speichelfluß, Bleirand. An demselben Tag lag das Tier um 12 Uhr mittags tot in seinem Käfig. Der Tod war also höchstens vor $3\frac{3}{4}$ Stunden eingetreten, was jedenfalls als ein günstiger Umstand zu betrachten ist. Die sofort ausgeführte Autopsie ergab an Herz, Lunge, Niere und Leber keine besondere Veränderung. Das Nervensystem wurde in Formalin und Alkohol fixiert. Verarbeitung nach *Nißl*, *van Gieson*, *Sudan*, *Bielschowsky* und *Spielmeyer*. Die eingehende Untersuchung der *van Gieson*schen Bilder wies auf die Richtigkeit unserer Wahl hin, denn es ließen sich nirgends auch die geringsten Spuren einer mesodermalen Erkrankung nachweisen. Gehirn und Hirnhäute rein, keine Trübungen; keine Spuren einer Verdickung oder Infiltration. Auch die Wände der im Innern des Nervensystems verlaufenden Gefäße zeigen keine Affektion; Anzeichen von Wucherung oder Infiltration sind nirgends zu sehen. Unsere Untersuchungen betrafen das Rückenmark — in 4 Niveaus, nämlich 2 Dorsal-, 1 Lumbal- und 1 Sakralsegment —, ferner die Oblongata sowie das Klein- und Großhirn; in letzterem wurde orales, mediales und caudales Niveau gewählt. An all diesen Stellen konnten die mesodermalen Elemente des Nervensystems in strengstem Sinne als unversehrt betrachtet werden. Nun wollen wir die nervösen Veränderungen besprechen, wie sie sich im *Nißl*-Bild darstellen.

A. Spinalganglien. Die Nervenzellen der Spinalganglien zeigen das Bild höchstgradiger Erkrankung. Die Erkrankung kann als total betrachtet werden, insofern sich unter den in bedeutendem Maße erkrankten Zellen nur vereinzelt solche finden, die von der Krankheit verhältnismäßig verschont geblieben sind. Die Krankheit ist auch in der Beziehung total, daß sämtliche im *Nißl*-Bild erscheinenden Organe der einzelnen kranken Zellen erkrankt sind. Zwischen der Erkrankung der Kerne und des Nucleolus der Ganglienzellen einerseits und der Erkrankung des Plasmas andererseits besteht ein gewisser Parallelismus; erstere weist zwei Formen auf: der Zellkern ist entweder pyknotisch oder geschwollen. Der pyknotische Kern ist dunkel, emailartig tingiert; es sind darin einige kaum wahrnehmbare, noch dunklere Chromatinschollen vorhanden, unter denen der Nucleus nicht mehr erkennbar ist. Der Zellkern hebt sich vom Plasma scharf ab, seine Grenzen sind scharf konturiert; die Konturen sind oft unregelmäßig, bei stärkerer Pyknose geradezu morulaförmig. Die andere Kernveränderung besteht in einer homogenen Schwellung des Kerns. In solchen Fällen wird der Kern gleichförmig hell und sitzt wie eine undurchscheinende, gleichförmig tingierte Glasscheibe in dem ähnlich tingierten Zellplasma, von dem er oft bloß durch eine geringfügige Farbentönung abweicht. In diesen Zellkernen ist auch der Nucleolus krank; er zeigt das Bild der später zu besprechenden Nucleolussprossung. Auch das Plasma der Ganglienzellen hat sich nach zwei Richtungen verändert. Die Chromaffinsubstanz ist entweder in wolkenartig verteilte, etwas gröbere Körner zerfallen oder mit feinem, gleichförmigem Staub gefüllt, wodurch sie einen glasartigen Eindruck macht. Die im wolkenartig zerfallenen Plasma tigroider Substanz auftretenden Vakuolen sowie die im glasartigen Plasma befindlichen eigenartigen Fissurationen weisen darauf hin, daß beide Veränderungen eine schwere Erkrankung der Zelle darstellen. Das Auftreten der Vakuolen zieht die wohlbekannte Erscheinung der Fenestration nach sich, insofern diese Vakuolen um die Peripherie der Zelle herum sitzen (s. Abb. 1). Oft fließen mehrere Vakuolen zusammen, in welchem Falle die Zelle eine ganz bizarre, zuweilen förmlich siegelringförmige Gestalt annimmt.

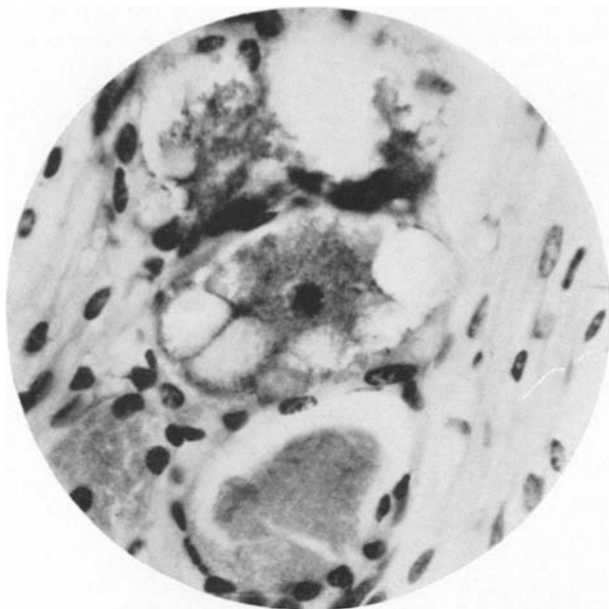


Abb. 1. Fenestration einer Spinalganglienzelle. Nißbild. Immersionsvergrößerung. Fall 1.

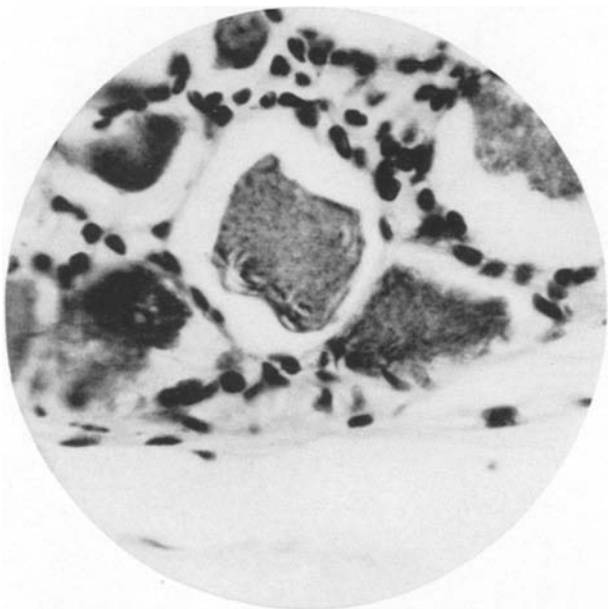


Abb. 2. „Fissuration“ einer Spinalganglienzelle. Es sind die scharf konturierten Spalten an der Peripherie der Zelle sowie die homogen-glasige Tinktion des Plasmas zu beachten.
Nißbild. Immersionsvergrößerung. Näheres im Text. Fall 1.

Ein andermal fließen die Vakuolen miteinander nicht nach innen zusammen, sondern ihre Wände platzen nach auswärts, in welchem Fall die Zellen eigenartige, gezackte Ränder haben. Erfolgt dies bei stärker fenestrierten Zellen, so nehmen diese oft die Form eines Sternes an. Einer solchen Desintegration der Zelle parallel ist zuweilen die Vermehrung der intrakapsulären Satelliten zu beobachten. Die Anzeichen dieser Vermehrung sind nicht nur aus der objektiv größeren Zellzahl, sondern auch aus der Polymorphie der subkapsulären Satelliten ersichtlich. Unter den üblichen, etwas ovalen Formen finden sich mitunter auch fibroblastartig gedehnte, spindel-, keulen- bzw. hantelförmige Elemente. Falls die Desintegration der Ganglien bis zur vollkommenen Resorption fortgeschritten ist, so sind an ihrer Stelle zuweilen die endotheliale Kapsel ausfüllende *Nageottesche* „Restknötchen“ zu finden.

Die andere Zellveränderungsform der Spinalganglien ist die Fissuration (s. Abb. 2) Diese besteht anfangs in der Regel aus schmalen, scharf konturierten Spalten, die an der Peripherie der Zelle, und zwar stets multipel auftreten, dabei — wie dies unter Immersionsvergrößerung deutlich zu erkennen ist — sich nach allen drei Dimensionen des Raumes ausbreiten und sich oft knotenpunktartig kreuzen. Diese Veränderung soll später behandelt werden. An dieser Stelle wollen wir nur soviel bemerken, daß wir diese Veränderung gleichzeitig mit der homogenen Schwellung des Plasmas und des Zellkernes auftreten sahen, und daß in diesen Zellen auch die Erscheinung der Nucleolussprossung zu beobachten war.

Zusammenfassung. Hochgradige Erkrankung der Spinalganglien. Die Erkrankung zeigt zwei Formen: Fenestration und Fissuration. Die Kerne der fenestrierten Zellen sind gewöhnlich pyknotisch, während in den großen homogenen Kernen der fissurierten Zellen Nucleolussprossung vorliegt. Satellitenvermehrung.

B. Rückenmark. Aus dem Rückenmark verfertigten wir, wie schon erwähnt, Präparate in verschiedenen Niveaus, damit in keinem Rückenmarkssegment auftretende Prädilektion des Krankheitsverlaufes unserer Aufmerksamkeit entgehen könne. Bereits in unserem ersten Fall ist es auffällig, daß von einer solchen Prädilektion in systematischem Sinne nicht gesprochen werden kann. Es kommen natürlich auch Schnitte vor, in denen sich mitunter weniger schwer erkrankte Zellen finden als in anderen, eventuell benachbarten Schnitten; dies liegt jedoch in der Natur der Sache, denn es wird ja unter einer großen Anzahl von Zellen der gleichen Struktur und Bestimmung im Falle einer gemeinsamen Beschädigung immer einige Zellen geben, die dem schädlichen Einfluß am längsten widerstehen. Infolgedessen sind zwischen Schnitten, die voneinander 40–50 μ entfernt sind, bezüglich des Krankheitsgrades gewisse Nuancedifferenzen zu beobachten. Dies sind jedoch nur Nuancedifferenzen, insofern die sichtbaren pathologischen Veränderungen diffus sind, keine systematischen Merkmale aufweisen und sich auf *sämtliche* Nervenzellen der grauen Substanz des Rückenmarks erstrecken. Von den Veränderungen meist letalen Charakters bleiben häufig nur einige Zellen verschont, doch gibt es darunter auch Präparate, in denen ausnahmslos alle Nervenzellen erkrankt sind. Abb. 3 stellt die Aufnahme einer solchen diffus erkrankten Stelle dar. Aus der Abbildung ist es deutlich ersichtlich, daß die Veränderungen zum überwiegenden Teile auch hier durch die bei der Erkrankung der Spinalganglienzellen beschriebene Vakuolenerkrankung vertreten sind. Der Entstehung dieser Vakuolen gehen im Zellplasma dieselben Vorgänge voraus, die bei den Spinalganglien beschrieben wurden. Diese sind: der wolken- oder staubartige Zerfall des plasmatischen Tigroids, sowie die homogene Schwellung oder — im Gegenteil — die Atrophie des Zellkerns. Neben diesen Veränderungen sind die gleichmäßig dunkel, emailartig tingierten Zellen augenfällig, die durch dieses

Äußere von den atrophischen Veränderungen zeugen, über die wir später, auf Grund der Bielschowskybilder näheren Aufschluß erhalten werden. Neben diesen beiden Zellveränderungen ist hier auch die Fissuration, diese bereits bei den pathologischen Veränderungen der Spinalganglienzellen angeführte Veränderung in größerer Anzahl und bedeutenderer Entwicklung zu sehen. Diese Fissuren sind aus den Abb. 4 und 5 deutlich ersichtlich. Mit der Bedeutung und der eventuellen Erklärung dieser Fissuren werden wir uns später befassen. Hier weisen wir nur darauf hin, daß sie im Rückenmark in der Regel in geschwollenen Zellen auftreten, welcher Umstand unseres Erachtens in die Genese ihrer Entstehung einigen Einblick gewährt. Zugleich mit der Schwellung ist der feinkörnige Zerfall des Tigroids ersichtlich, wodurch die Zelle eine geschwollen-homogene, glasartige

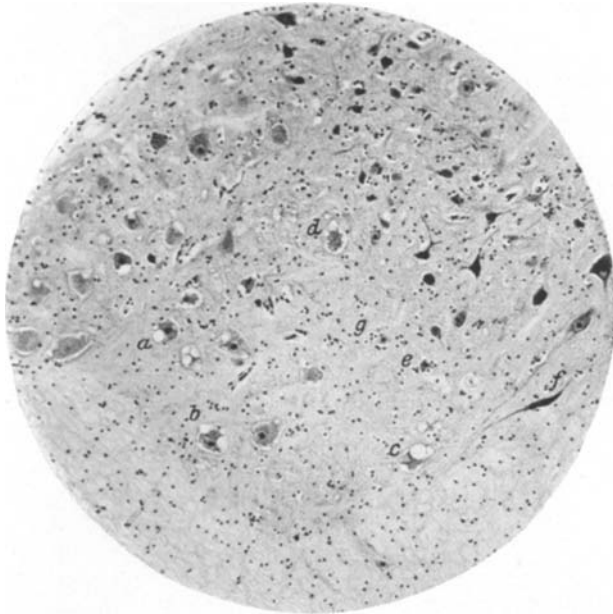


Abb. 3. Übersichtsbild des Rückenmarks. In überwiegender Zahl Vakuolisierung (a, b, c, d), außerdem Neuronophagien (e), pyknotische Zellen (f, g). Fall 1.

Transparenz erhält. Dies war mindestens in den meisten Zellen zu beobachten. Wir konnten indes derartige Fissuren auch in solchen Zellen antreffen, deren Plasma ganz anders geartete Veränderungen aufwies. Das Zellplasma macht nämlich zuweilen — statt den Farbstoff in der vom Tigroidzerfall herrührenden wolken- bzw. staubartigen Form aufzunehmen — den Eindruck, als ob es zu feinem Schaum geschlagen, aus zahlreichen kleinen Bläschen zusammengesetzt wäre, deren Inneres hellblau, ihre Wände etwas dunkler tingiert sind. Die ganze Veränderung erinnert einigermaßen an die *Nißl'schen* Ringe, doch sind dabei statt der Ringe die kleinen dreidimensionalen Bläschen zu beobachten. Diese kleinen Bläschen greifen auch auf die geschwollenen Dendriten über. In manchen Zellen zeigen diese kleinen Bläschen — insbesondere an der Peripherie der Zelle — eine stärkere Schwellung als die übrigen; während der Schwellung nimmt ihr Inhalt immer weniger Farbstoff auf, wodurch sich die Zellen in echte Vakuolen verwandeln. Wir konnten somit in diesen Zellen eine derartige Genese der Vakuolen

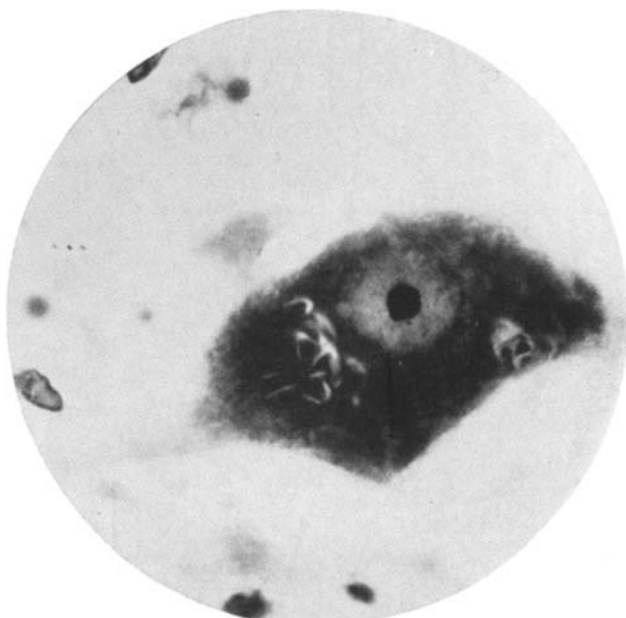


Abb. 4. „Fissuration“ einer motorischen Zelle. Nißbild. Immersionsvergrößerung.
Näheres im Text. Fall 1.



Abb. 5. „Fissuration“ einer geschwollenen Rückenmarkszelle. Feinkörniger Zerfall des Tigroids. Nißbild. Immersionsvergrößerung.

beobachten, woraus es deutlich hervorgeht, daß die Vakuolen nicht aus den Fissuren entstanden waren, obwohl sich die Fissuren selbst, wie wir es später sehen werden, manchmal gleichfalls in Vakuolen verwandeln können. Während all dieser Vorgänge bleibt natürlich auch das Gliasystem nicht untätig. Es sind unzweifelhafte Anzeichen der Gliavermehrung, der Gliahypertrophie, einer erhöhten Abbautätigkeit sowie des Gliaschwundes ersichtlich; doch muß es festgestellt werden, daß diese Veränderungen des Gliasystems der Zerstörung des Nervengewebes überall parallellaufen, weswegen sie nur als Zeichen der diesbezüglichen Reaktion zu betrachten sind. So entspricht die mäßige Gliavermehrung in der grauen Substanz der Zahl der in Zerfall begriffenen Nervenzellen und derjenigen der in



Abb. 6. Medulla oblongata. Übersichtsbild. Exzessive Erkrankung sämtlicher Zellen (a, b, c, d, e).

jedem Niveau auffindbaren 2—3 Neuronophagien. In der weißen Substanz war eine mäßige Schwellung der Makroglia zu beobachten: die Astrocyten zeigten im Nißlbild in ungewohnter Schärfe und Anzahl als saftreich imponierende Ausläufer, die sich oft auffallend weit verfolgen ließen. Es sind auch hyperchromatische Gliakerne in ziemlich großer Anzahl zu finden, die als Vorläufer der gleichfalls ziemlich häufig beobachteten Karyorhexis aufgefaßt werden können.

All diese Veränderungen finden sich in diffuser Verteilung der ganzen Länge der Medulla spinalis entlang bis hinauf zur Oblongata, deren Veränderungen mit den bisher beschriebenen derart übereinstimmen, daß wir vor der Zusammenfassung der Rückenmarksveränderungen auch jene beschreiben und die Veränderungen der beiden Segmente gleichzeitig zusammenfassen wollen.

C. Medulla oblongata. Sämtliche Kerne der Oblongata sind ausnahmslos krank. Die Erkrankung hat einen exzessiven Charakter und steht der bereits beschriebenen Erkrankung des Rückenmarks in keiner Weise nach. Diese Übereinstimmung

betrifft nicht nur die Qualität, sondern auch die Ausdehnung der Veränderungen. Auch hier sind die bereits beschriebenen vakuolären Veränderungen und Fissurationen vorhanden, von denen kein einziger bulbärer Kern verschont bleibt. Diese Veränderungen sind natürlich in den größeren Nervenzellen — so insbesondere in den Riesenzellen der *Formatio reticularis* — sehr demonstrierbar (s. Abb. 6), doch sind sie auch in den kleinsten Nervenzellen ebenso zu finden. Es ist jedoch ein gewisser Unterschied zwischen den hier befindlichen Vakuolen und denjenigen der Nervenzellen des Rückenmarks zu beobachten, der sich darin äußert, daß die Wände der in den Nervenzellen des Rückenmarks vorkommenden Vakuolen —

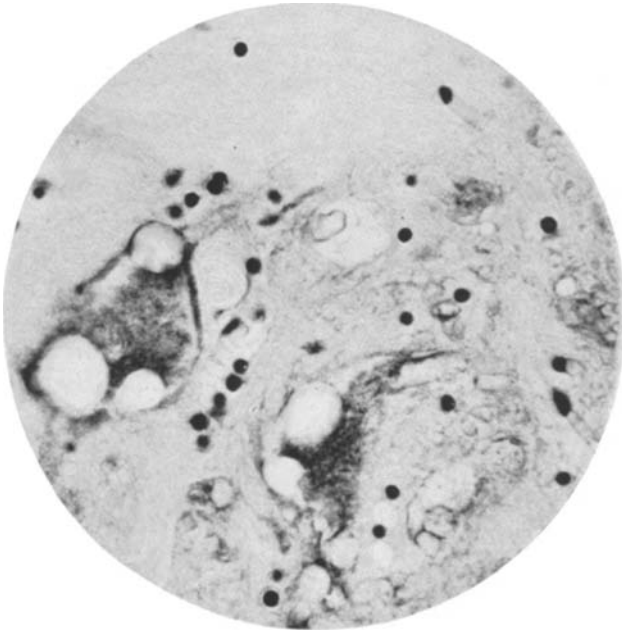


Abb. 7. Zwei Nervenzellen der Medulla oblongata. Vakuolisierung, die derjenigen der retrograden Nervenzellveränderung gleicht. Nitroblau. Immersionsvergrößerung.

wie erwähnt — gleichsam einen porösen Übergang zu den dichteren Körnern der noch vorhandenen Chromaffinsubstanz bilden, während die Wände der hier vorliegenden Vakuolen schärfer konturiert, membranartiger sind, wodurch das Bild eher demjenigen der retrograden Nervenzellveränderung gleicht (s. Abb. 7). Wenn sich in einer größeren Nervenzelle viele derartige Vakuolen befinden, kann diese eine geradezu monströse Form annehmen. In den größeren Nervenzellen der Oblongata lassen sich die Fissurationen und ihre Umwandlung in Vakuolen besonders gut beobachten. In etwas größerer Anzahl waren atrophische Nervenzellen ersichtlich. Die gliösen Veränderungen sind mit den beim Rückenmark beschriebenen Veränderungen identisch: mäßige Progression, Neuronophagien.

Zusammenfassung. Auf Rückenmark und Oblongata ausgedehnte diffuse, jedes systematischen Charakters beraubte Nervenzellveränderungen mit adäquaten Gliaveränderungen.

D. Kleinhirn. Die Veränderungen des Kleinhirns sind zwar nicht so vehement wie die bisher beschriebenen, doch stehen sie den letzteren bezüglich ihrer Intensität und Ausdehnung aufs ganze Kleinhirn in keiner Weise nach. So wird die Aufmerksamkeit in erster Reihe auf die Veränderungen des Purkinjesystems gelenkt; obwohl sich auch Zellen finden, die entweder vollständig unversehrt sind oder sich vom äquivalenten Bild nur in ganz geringem Maße unterscheiden, ist der größte Teil der Purkinjezellen doch schwer erkrankt. Die pathologischen Veränderungen betreffen sowohl das Plasma als auch den Kern der Zellen. Im Plasma der Purkinjezellen ist es vor allem auffallend, daß selbst Zellen mit verhältnismäßig unversehrten Konturen statt des gewohnten Tigroidbildes eine diffuse,

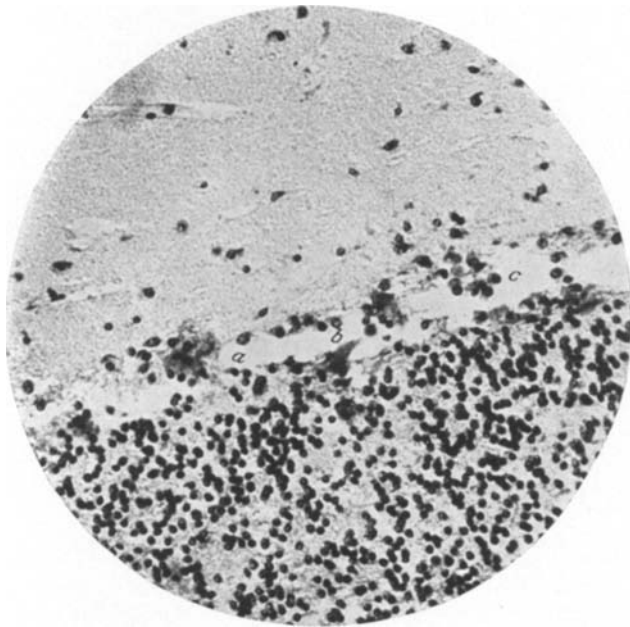


Abb. 8. Kleinhirn. Übersichtsbild. An Stelle einzelner Purkinjezellen (a, b, c) sind „Gliasärges“ ersichtlich. Nisslbild.

homogene Tinktion zeigen; falls der Prozeß fortgeschrittener ist, so wird es bereits durch das Auftreten der kleinen Vakuolen angedeutet, daß die *Nißlsche* schwere Zellerkrankung begonnen hat. Bei einzelnen Purkinjezellen scheint die Struktur des Plasmas infolge der unzähligen Vakuolen ganz schaumig zu sein. In diesem Stadium der Krankheit beginnt sodann allmählich die Desintegration der Zelle, die entweder offenbar durch einfache Entfärbung, durch die Entstehung von Zellschatten erfolgt, worauf die vielfachen, durch keine Gliabrücke ausgefüllten Lücken der Purkinjereihe hinweisen, oder die Trümmer der zerstörten Zellen werden durch die aktive Tätigkeit der Gliazellen fortgeschafft. Von letztgenanntem Vorgang zeugen die Bilder (s. Abb. 8), auf denen an Stelle einzelner Purkinjezellen Gliaknoten, „Gliasärges“ ersichtlich sind. Neben den einfachen Vakuolen finden sich auch hier die Spalten, die Fissurationen der Purkinjezellen, die auf dieselbe Weise und in demselben Sinne zu beobachten sind wie in den unteren Segmenten des Nervensystems. Ein gewisser Unterschied gegenüber den multiplen, stark ausgedehnten Spalten der Nervenzellen der unteren Segmente besteht darin,

daß die Fissurationen der Purkinjezellen geringfügiger sind, sich mehr in den peripheren Teilen der Zellen befinden und den Kern zuweilen zwiebelblattartig umfassen. Es sind in nicht geringer Zahl atrophierte Purkinjezellen, sowie an einzelnen Stellen die von *Spatz* beschriebene und von mir bei der experimentellen B-Avitaminose der Kaninchen beobachtete „Alkoholveränderung“ ersichtlich, bei der die offenbar pathologisch veränderte Chromaffinmasse durch den eindringenden Alkohol auf der einen Seite der Zelle — der Eindringungsseite des Alkohols — aufgelöst und auf der anderen Seite sedimentiert wird. Infolge dieses Vorgangs wird die Zelle auf eigenartige Weise einseitig: die eine, dem eindringenden Alkohol zugewendete Seite ist kahl, nur das Spongionplasma ist sichtbar, während die andere Seite durch die emailartig tingierte Masse als ein strukturloser, dunkler Fleck erscheint. Zu diesen Veränderungen gesellen sich noch stürmische Veränderungen der Kerne, insbesondere der Nucleolen der Purkinjezellen, die sich hauptsächlich in Nucleolorhexis äußern. Der Zerfall des Nucleolus ist oft so hochgradig, daß der ursprüngliche Nucleolus im Zellkern nicht mehr auffindbar ist; seine Stelle wird im Kern durch eine aus groben Schollen bestehende Substanz ausgefüllt, die sich von der normalen Chromatinsubstanz des Kerns ohne Schwierigkeiten differenzieren läßt. Ähnliche Veränderungen der Nucleolen finden sich auch bei den in der körnigen Schicht zerstreuten größeren Nervenzellen, unter welchen Veränderungen die bisher beschriebenen Plasmaveränderungen der Reihe nach aufzufinden sind. Im ganzen Kleinhirn scheint noch die Körnerschicht am unversehrtesten zu sein, insofern in den kleinen Zellen derselben die vorerwähnten stürmischen Veränderungen nicht zu beobachten sind; bloß die hier und da auftretende stärkere Tinktion sowie die unter Immersionsvergrößerung wahrnehmbare Hyperchromasie weisen auf eine Läsion dieser Schicht hin.

Zusammenfassung. Im Kleinhirn hauptsächlich die Erkrankung der Purkinjezellen. Neuronophagien.

E. Großhirn. Aus dem Großhirn haben wir — wie bereits erwähnt — gewöhnlich in mehreren, doch zumindest in drei Niveaus Präparate verfertigt, um von der Ausbreitung des Krankheitsvorganges ein möglichst getreues Bild zu erhalten. Auf diese Weise konnten wir feststellen, daß sich das Krankheitsgeschehen auf sämtliche Teile des Großhirns ausgedehnt hatte, indem keine einzige Gruppe und kein System der Nervenzellen davon verschont blieb. Die Veränderungen der ursprünglich größeren Nervenzellen sind natürlich infolge ihres größeren Umfangs auffällender, doch stehen auch die in den kleinsten Zellen befindlichen Veränderungen hinsichtlich der Intensität und des deletären Zustandes hinter denen der größeren Zellen nicht zurück. Bei der Untersuchung der subcorticalen Knoten und der Hirnrinde sind überall die bisher beschriebenen Veränderungen augenfällig, deren Intensität die Veränderungen des Kleinhirns übertrifft und derjenigen der Oblongata nahekommt. Dies gilt besonders von den großen Nervenzellen des Thalamus und den großen Pyramidenzellen der Rinde, in denen die Veränderungen — wie erwähnt — infolge der Größe der Zellen besonders auffallend sind. Diese Veränderungen, die bezüglich ihrer Qualität mit den bisher beschriebenen identisch sind, bestehen aus Vakuolisierung, der *Nißl'schen* „schweren Zellerkrankung“ und aus Fissurationen. Auf unserer Abb. 9 wird es sehr gut veranschaulicht, was aus einer Nervenzelle wird, wenn die Vakuolisierung fortschreitet. Diese spongiöse, aufgeblähte Masse stellt eine Nervenzelle des Thalamus nucleus ventralis, richtiger seinen Kadaver dar. Auf der Abbildung ist auch die Ausbreitung der Vakuolisierung auf die Zellfortsätze zu unterscheiden. Neben den Vakuolisierungen sind auch fissurierte Zellen in großer Anzahl zu finden, und zwar nicht nur unter den großen Zellen, denn oft werden die bereits geschilderten eigenartigen Bilder durch ganz kleine Zellen dargestellt. Infolge der kleineren Dimensionen der Zellen sind diese Fissuren noch schmaler und gestreckter als ähnliche Formationen der

motorischen Zellen des Rückenmarks. Im Verhalten des Thalamus ist den unteren Segmenten gegenüber bezüglich des Gliaystems eine entschiedene Abweichung zu beobachten. Diese nicht auffallende, doch entschieden erkennbare Abweichung besteht darin, daß die Abbautätigkeit des gliösen Systems im ganzen Nervensystem vielleicht an dieser Stelle am intensivsten ist, weswegen hier die meisten Neuronophagien und hypertrophischen Gliazellen anzutreffen sind. Von diesem Gesichtspunkte aus verhalten sich auch die einzelnen Thalamuskern selbst verschiedenartig, wodurch sie mit *Nißls* Untersuchungsergebnissen gewissermaßen kongruieren.

Den bisher beschriebenen Zellen gegenüber nehmen die Nervenzellen des Ammonshorns gewissermaßen eine Sonderstellung ein, insofern sie verhältnismäßig

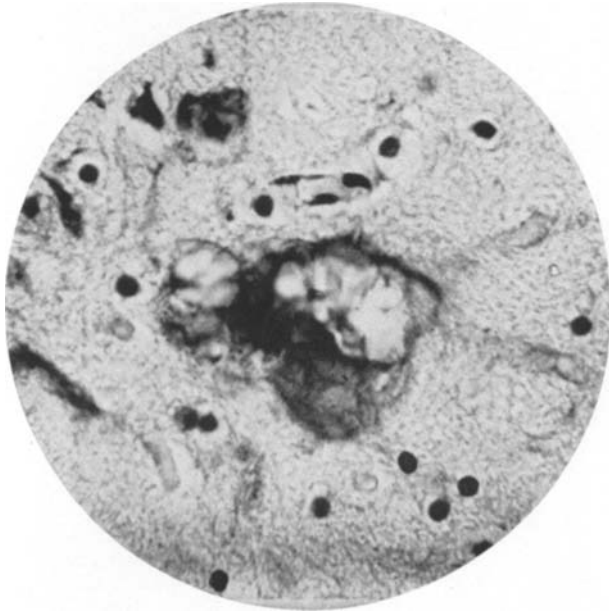


Abb. 9. Spongiöser, aufgeblähter Kadaver einer Nervenzelle im Nucleus ventralis thalami. Nißlbild. Immersionsvergrößerung.

die wenigsten Fissuren aufweisen, wogegen sie sowohl hier als auch auf dem ganzen Rindengebiet angeschwollen sind. Ihre Schwellung geht oft mit einem körnigen, sodann staubartigen Zerfall des Tigroids, sowie mit Vakuolenbildung einher. In den einzelnen Zellen — insbesondere in der polymorphen Zellschicht des Ammonshorns — sind häufig solch riesige, solitäre kugelförmige Höhlen zu finden, die ich bei der experimentellen B-Avitaminose beschrieben und cavernöse Veränderungen benannt habe. Die Zellen der polymorphen Schicht des Ammonshorns scheinen besonders dazu disponiert zu sein, im Falle einer schädlichen Einwirkung den kavernösen Veränderungen analog zu erkranken, obwohl es nicht geleugnet werden kann, daß die Schwellung einzelner, nicht weniger Zellen, besonders die der tieferen Schichten, zur Bildung ganz identischer Zellkavernen führt. Außer dieser kavernösen Anschwellung der Zellen sind auch die bisher wiederholt beschriebenen Fissurationen in ziemlich großer Anzahl zu finden (s. Abb 10).

In der Rinde wird die Abbautätigkeit des gliösen Systems gegenüber den im Thalamus beobachteten Erscheinungen wieder in den Hintergrund gedrängt.

Bei Betrachtung der Intensität der Großhirnveränderungen fällt die vollständig diffuse Beschaffenheit des Vorganges auf, woran sich noch naturgemäß die vollkommene Symmetrie der Veränderungen anschließt, insofern weder eine „Prä-dilektionsstelle“ (sei dies auch nur irgendeine Rindenschicht), noch eine auch nur halbseitig elektive Läsion eines Systems anzutreffen ist.

Zusammenfassung. Thalamus, Ammonshorn und Rinde zeigen hochgradige, diffuse, sich über beide Seiten des Nervensystems ausbreitende Nervenzellveränderungen. Im Thalamus lebhaftere Gliatätigkeit.



Abb. 10. „Fissurierte“ Pyramidenzelle aus der Großhirnrinde. Nißbild. Immersionsvergrößerung.

Fall 2. Dem 280 g schweren, weiblichen Meerschweinchen werden am 12. 10. 27 0,30 cg Blei — in Form von schwefelsaurem Blei — verabreicht. Am 15. 11. 27 Krampfanfall. Am 23. 11. 27 ist der „Bleirand“ zum ersten Male zu beobachten. Ständige Gewichtsabnahme. Ende November Speichelfluß, Appetitlosigkeit, beginnender Haarausfall, struppiges Fell. Am 3. 12. 27 lassen wir das in kläglichem Zustand befindliche Tier durch Eröffnung der Carotis verbluten. Danach sofortige Dekapitation. Verarbeitung des Nervensystems nach zweitägiger Formalinfixierung: Das für die Nißsche Färbung bestimmte Material wird in Alkohol versetzt, der übrige Teil weiter in Formalin fixiert. Nach dem Verlauf der entsprechenden Fixierungszeit werden Präparate nach *van Gieson*, *Niß*, *Sudan*, *Spielmeier* und *Bielschowsky* verfertigt.

Die *van Gieson*schen Präparate zeigten auch in diesem Falle die vollkommene Unversehrtheit der mesodermalen Elemente: Gefäße und Hirnhäute intakt, nirgends eine Spur von Entzündung oder Infiltration. Blutungen waren selbst bei sorgfältigster Untersuchung nicht zu finden.

Nißlbilder. A. Spinale Ganglienzellen. Hochgradige Erkrankung der Spinalganglien in Verbindung mit einer stärkeren Vermehrung der intrakapsulären Satelliten. Die Erkrankung der Ganglien besteht größtenteils aus zahlreichen, nicht scharf abgegrenzten Vakuolen, die an *Nißls* schwere Zellerkrankung erinnern. Diese Vakuolen fließen ineinander und die Chromaffinsubstanz der Zellen nimmt ständig ab, bis schließlich ein spongiöses Gerüst übrig bleibt. Diese spongiöse Substanz, in der der Zellkern noch undeutlich erkennbar ist, zerfließt oft selbst vollständig, indem sie unter den sich stets vermehrenden Satelliten immer mehr verschwindet. Sehr viele Kapseln sind bloß mit Satelliten angefüllt; die Ganglienzellen lassen sich in der ganzen Tiefe des Präparates ($15\text{ }\mu$) nicht auffinden. Zwischen oder unter den vermehrten Satelliten einnern noch mitunter einzelne wolkenartig tingierte Gewebstrümmern an die ursprüngliche Nervenzelle. Die im Fall 1 beobachteten Fissurationen sind auch hier vorhanden, doch in geringerer Zahl als dort. Diese Fissuren sind auch hier in der Regel in dunkler tingierten Zellen mit homogenem Kern anzutreffen. Von den Zellkernveränderungen ist die Erscheinung der Nucleolorhexis zu beobachten.

B. Rückenmark. Von der ganzen Länge des Rückenmarks wurden von vier Stellen Nißlpräparate verfertigt: vom lumbalen Teil, sowie in zwei Niveaus vom dorsalen und cervicalen Teil. Die im Rückenmark vorgefundenen Veränderungen zeigen in allen vier Niveaus so ziemlich die gleiche Intensität und Ausdehnung. Im wesentlichen sind sie mit den im ersten Fall beschriebenen Veränderungen vollkommen identisch, doch vielleicht noch ausgesprochener. Auch hier finden sich Fissurationen, die sehr scharf und ausgesprochen sind. In solchen fissurierten Nervenzellen kommen öfters Vakuolen vor, die gewöhnlich in den von den Fissuren verschonten Teilen der Zelle gelagert sind und eine größere Neigung zum Zusammenfließen zeigen als die Fissuren. Die Fissuren kreuzen sich nämlich an ihren Schnittpunkten in der Regel scharf, ohne ineinander zu fließen, während die gemeinsamen Scheidewände der einzelnen Vakuolen nach mehr oder minder langem Bestand eine Neigung zum Verschwinden zeigen, wodurch in der Zelle größere Höhlen entstehen. Infolgedessen gelangt der vakuolisierte Teil der Zelle rascher ins Stadium der vollständigen Desintegration als der von Fissuren durchsetzte, doch kompakter erscheinende Teil. Die vakuolisierten Zellen fallen auch sehr rasch der Neuronophagie anheim; als Vorboten derselben sind die zahlreichen Umklammerungsbilder zu betrachten, welches Stadium — wie ich dies in meiner Arbeit über die Pathologie der Mikroglia dargelegt habe — der durch apolare Elemente verursachten Mikrogliophagie entspricht. Dieses Bild geht auch sehr schnell in Neuronophagie über, von der sehr schöne Formen zu beobachten waren. Außer diesen Veränderungen kamen noch die im Vergleich zum ersten Fall etwas häufiger auftretenden atrophischen Veränderungen der Nervenzellen vor. Besonders die kleineren Nervenzellen neigen zu einer derartigen Veränderung. Neben der erwähnten Abbautätigkeit des Glia Systems ist in der weißen Substanz auch die Hypertrophie der plasmatischen und faserigen Glia auffällig.

C. Medulla oblongata. Bei der Untersuchung der Oblongata bietet sich ein eigentümliches, ganz anders geartetes Bild dar, wie es nach dem vorhergehenden zu erwarten wäre. Es liegen zwar auch hier Fissuren und mehr oder minder ausgedehnte Vakuolen vor, doch stellen diese nicht die Hauptmasse der Veränderungen dar. Die großen Nervenzellen der bulbären Kerne befinden sich alle ausnahmslos im Zustande der Schwellung. Mit der Schwellung zugleich ist der körnige, sodann der staubartige Zerfall der Tigroidsubstanz zu beobachten. Der durch den Zerfall des Tigroids entstandene feine Staub verschwindet allmählich aus den Zellen; es bleiben nur an den Knotenpunkten des Spongioplasmanetzes einzelne kleine, schärfere, eckige Körner haften. Diese feine staubartige Chromaffinsubstanz verschwindet jedoch aus den Zellen nicht gleichmäßig, sondern in Flecken, in Form mehr oder minder großer Plaques, wodurch die ohnedies angeschwollene

Zelle als vakuolisiert erscheint. In anderen Zellen verschwindet der aus dem Tigroidzerfall entstandene Staub vor allem um den Zellkern herum, wodurch dort ein hell tingierter Hof erscheint. Wenn der Prozeß fortschreitet, so wird der den Kern umgebende Hof allmählich immer heller und größer und der im bereits zerstörten Zellinnern sitzende Kern wird bloß durch den Randteil des Plasmas strahlenförmig umgeben. Der Zellkern kann sich bei identischem Verhalten des Plasmas auf zweifache Art verändern: entweder schwillt der Kern an, in welchem Falle er naturgemäß immer heller und blasser wird, oder er schrumpft zusammen, wobei sich die Tinktion immer mehr verdunkelt, bis schließlich der ganze pyknotische Kern als ein unregelmäßiger, emailartig tingierter Fleck erscheint, in dem der Nucleolus nicht mehr zu erkennen ist. Das Endstadium dieser Nervenzellerkrankung hat zwei Formen. Die eine — verhältnismäßig seltenere — Form besteht darin, daß der Zellkern stets heller wird und entweder in seiner Gänze als ein blasser, hingeworfener Schatten erscheint oder es färben sich bloß einzelne Gewebstrümmern, die später gleichfalls verschwinden. Die beschriebene Nervenzellerkrankung endet oft damit, daß die Zellen einer Neuronophagie anheimfallen. Das Gesamtbild der Oblongata weicht von den früher geschilderten Erscheinungen gerade durch das häufige Auftreten der Neuronophagien in gesteigertem Maße ab. Die Tätigkeit des Gliasystems ist ungemein prägnant und entspricht den tiefgreifenden Veränderungen der Nervenzellen in vollem Maße. Es sind oft direkte Kernteilungen — zum Zeichen einer Hyperplasie des Gliasystems — zu beobachten. Es sind — besonders in der Nähe der Neuronophagien — sehr schöne, unter anderen schlegel- und keulenförmige, sich teilende Gliakerne ersichtlich, doch fehlen auch regressive Gliaveränderungen nicht, wodurch sich die geschilderte Nervenzellveränderung schärfer charakterisieren läßt, insofern das Bild der *Nißlschen* „schweren Zellerkrankung“ restlos zur Geltung kommt. Die beschriebenen Veränderungen erstrecken sich aufs ganze Gebiet der Oblongata.

D. Kleinhirn. Die Veränderungen des Kleinhirns, die im Verhältnis zu den früher beschriebenen Erscheinungen von ungemein schwerer Natur sind, erstrecken sich sowohl aufs Purkinjesystem, als auch auf die Körnerschicht. Die Veränderungen der Purkinjezellen sind zum Teil mit denen der Oblongata identisch, während sie andernteils dem von *Spatz* als „Alkoholveränderung“ beschriebenen Typus entsprechen. Statt jeder umständlichen Beschreibung sei nur soviel bemerkt, daß mehrere Schnitte durchsucht werden mußten bis eine halbwegs unverehrte Purkinjezelle zum Vorschein kam. Die Erkrankung der Purkinjezellen wird von einer lebhaften Gliareaktion begleitet, als deren Anzeichen Neuronophagien ziemlich oft zu beobachten sind. Gegenüber dem erstgenannten Fall ist der Unterschied zu verzeichnen, daß das Purkinjesystem in seiner Größe erhalten ist; Ausfälle sind kaum ersichtlich, nur die Reihe der Purkinjezellen besteht von: Gyrus zu Gyrus aus lauter kranken Zellen. Die körnige Zellschicht ist dunkel tingiert, zeigt nicht die übliche feinkörnige Struktur, sondern nimmt den Farbstoff in größeren Schollen auf. Zum Zeichen der atrophischen Läsion dieser Schicht sind zahlreiche zusammengeschrumpfte, fast maulbeerartige Körnerzellen sichtbar.

E. Großhirn. Die Veränderungen des Großhirns lassen sich summarisch beschreiben. Sie zeigen hinsichtlich ihrer Qualität im Verhältnis zu den bisher geschilderten Erscheinungen nichts Neues; bloß das numerische Verhältnis der einzelnen Veränderungen verleiht ihnen ein individuelles Gepräge. Es kommen nämlich Vakuolisierungen selten, Fissurationen noch seltener vor, wogegen die Veränderungen zum überwiegenden Teile aus den schon erwähnten „kavernösen“ Veränderungen und der *Spatzschen* „Alkoholveränderung“ bestehen. Sehr viele kavernöse Schwellungen lassen sich in der polymorphen Schicht des Ammonsorns beobachten, doch fehlen sie auch an anderen Stellen nicht. Neben den Nervenzellveränderungen sind die verhältnismäßig bedeutenden regressiven Veränderungen der Gliazellen — Pyknose, Rhexis — augenfällig.

Zusammenfassung. Das ganze Nervensystem betreffende ektodermale Veränderungen bei vollkommener Unversehrtheit der mesodermalen Elemente. Eine Prädilektion oder Asymmetrie der Veränderungen war in den Segmenten nicht zu beobachten.

Fall 3. Dem 270 g schweren, männlichen Meerschweinchen werden am 5. 12. 27 0,30 cg Blei — in Form von schwefelsaurem Blei — intramuskulär injiziert. Etwa 3 Wochen lang zeigen sich keinerlei Vergiftungserscheinungen. Am 29. 12. 27 erster Krampfanfall, der etwa 1½ Minuten lang dauert; danach erholt sich das Tier wieder und frißt mit gutem Appetit. Am Abend desselben Tages lassen wir das Tier durch Eröffnung der Carotiden verbluten; sein Nervensystem wird teils in Formalin, teils in Alkohol fixiert. Der Zweck dieses Versuchs bestand eigentlich darin, das Nervensystem des Tieres zur Zeit der ersten klinischen Vergiftungserscheinungen zu untersuchen. Es stand zu hoffen, daß die etwaige Prädilektionsstelle der Veränderungen zuerst erkranken wird, wodurch der erste Angriffspunkt des Bleies eventuell nachgewiesen und somit ein histologisches Bild konstruiert werden kann, das neben der bisher beobachteten Ektodermwahl auch irgendeine Segmentwahl aufweist. Nun wollen wir sehen, wie sich die Dinge in Wirklichkeit gestaltet haben. Die *van Giesonschen* Bilder zeugen von einer vollständigen Unversehrtheit der mesodermalen Elemente.

Nißbilder. A. Spinale Ganglienzellen. Die Spinalganglienzellen zeigen ein fast normales Bild, nur stellenweise finden sich einzelne Ganglienzellen, deren Tigroid sich im Zustand des körnigen Zerfalls befindet. Es sind einige Exemplare sichtbar, bei denen das staubartige Tigroid an umschriebenen Stellen sich zu lichten beginnt, welche Lichtungen als Prodrome der Vakuolenbildung aufgefaßt werden können. Zellkerne unversehrt, Nucleolen scharf konturiert. Die Ganglienzellen sind jedoch zum größten Teil vollkommen gesund. Hier und da sind etwas mehr Satelliten sichtbar als gewöhnlich.

B. Rückenmark. Wir schenken den Veränderungen des Rückenmarks eine besondere Aufmerksamkeit, da es in diesem Falle auf Grund der Auffassung von *Spatz* zu erwarten war, daß die Veränderungen im Rückenmark — im Gegensatz zu den übrigen Segmenten des Nervensystems — entschiedener bzw. ausgesprochener sein werden als an anderen Stellen. Demgegenüber zeigten die Rückenmarksveränderungen ein ziemlich eintöniges und armseliges Bild. Die große Mehrzahl der Nervenzellen ist unversehrt, bloß die etwas ausgesprochene Schwellung des Körpers und hauptsächlich der Fortsätze der großen motorischen Zellen zeugt davon, daß das chemische Gleichgewicht der Zellen bereits ein wenig gestört ist. Dementsprechend ist das Bild der Gliaumklammerung in größerer Anzahl als gewöhnlich zu finden, zum Zeichen, daß die Mikroglia der Nervenzellen ihre osmotische Tätigkeit bereits begonnen hat¹. Die Mikroglia phagie geht stellenweise bereits in Neuronophagie über; es sind in jedem Präparat (10 µ dicke Schnitte) 1—2 schön ausgebildete Knötchen — Gliaärge — zu sehen, in denen die Trümmer der nekrobiotischen Nervenzelle noch erkennbar sind. Die Neuronophagie beginnt in vielen Fällen bei den Dendriten, zum Zeichen, daß das nutritive Zentrum der Zelle erkrankt ist; während das Plasma noch den Eindruck einer reversiblen morphologischen Veränderung macht, sind die Dendriten schon im Absterben begriffen. Die Gliaveränderungen sind hauptsächlich progressiv: sie bestehen in einer Vermehrung der Gliazellen.

C. Oblongata. Dieselben Verhältnisse wie im Rückenmark. Nervenzellen zum überwiegenden Teile gesund, zeigen ein normales Bild; bei schwacher Vergrößerung weisen bloß die häufiger als gewöhnlich auftretenden Gliaumklammerungen auf

¹ *Meduna, L. v.:* Beiträge zur Pathologie der Mikroglia. Arch. f. Psychiatr. 82, H. 2 (1927).

einen krankhaften Vorgang in der Oblongata hin. Bei stärkerer Vergrößerung ergibt sich, daß die Gliaumklammerung sehr häufig um kranke Nervenzellen herum zu beobachten ist. Ihre Erkrankung äußert sich teils in Schwellung, teils in einem zuerst umschriebenen, sodann totalen Schwinden bzw. Verschwinden des Tigroids. Das Tigroid beginnt gewöhnlich in Form eines kleinen Fleckes zu verschwinden; an seiner Stelle bleibt ein leerer Fleck, der sich von der gewöhnlichen Vakuole darin unterscheidet, daß der betreffende Fleck keine eigentliche Wand besitzt und an seinen Grenzen die gesündere Substanz sich nicht verdichtet, sondern es ist im Gegenteil ein schöner Übergang von der vollständig gelichteten Plasmasubstanz über die weniger gelichtete bis zum kompakteren Plasma zu beobachten. Dieser kleine Fleck vergrößert sich sodann und erstreckt sich bis zur äußersten Hülle der Zelle; es bleibt nur ein leerer Beutel übrig, in dessen sich verschmälerndem Winkel der mit etwas Plasmasubstanz umgebene Kern sitzt. Die Grenze des Beutels befindet sich in der äußersten Plasmaschicht. Die Hülle selbst wird nach und nach immer blasser, bis die Zelle schließlich auf diese Weise ganz verschwindet. Ein solcher Vorgang läßt sich nicht selten beobachten. Fast in jeder Zellgruppe der Oblongata finden sich zwischen den sonst vollständig normalen Nervenzellen 1—2 derartige Zellen.

D. Kleinhirn. Bei schwacher Vergrößerung ist die ungleichmäßige Tinktion der Purkinjezellreihe augenfällig. Diese Ungleichmäßigkeit scheint dadurch entstanden zu sein, daß einzelne Purkinjezellen, die ihren atrophischen Charakter durch ihre ungewohnt schmale Gestalt bereits bei dieser Vergrößerung bekunden, den Farbstoff in tiefer emailblauer Farbe aufgenommen haben. Werden jedoch die blasser tingierten, bei schwächerer Vergrößerung normal erscheinenden Purkinjezellen unter Trocken- und Immersionsvergrößerung untersucht, so wird es auffällig, daß sich darunter viele geschwollene Zellen befinden. Es handelt sich dabei um diejenige Schwellung, welche ich als „kavernöse Schwellung“ öfters beschrieben habe. Mitunter finden sich auch ausgefallene Purkinjezellen, deren Stelle durch eine Gruppe der vermehrten Gliazellen eingenommen wird. Von der noch erhaltenen Lebensfähigkeit des Gliaystems zeugt der Umstand, daß die Vermehrung der Gliazellen in solchen Fällen das Maß des Ausfalles übersteigt, wobei die Gruppe der vermehrten Zellen aus der *Bergmannschen* Schicht knospenartig hervorragt.

E. Großhirn. Das Großhirn scheint bei oberflächlicher Betrachtung gesund und unversehrt zu sein; bei eingehender Untersuchung sind jedoch auch hier Anzeichen dafür zu finden, daß der beginnende Prozeß auch dieses Segment des Nervensystems nicht verschont hat. So gibt es in der Rinde und im Ammonshorn einzelne Gebiete, wo die Färbung der Nervenzellen blasser ist als an den übrigen Stellen. Geradeso weisen die großen Nervenzellen der Thalamuskernbe bezüglich der Intensität der Tinktion eine supernormale Variabilität auf. Bei Untersuchung dieser Erscheinung unter Immersionsvergrößerung ergibt sich, daß diese sich blasser färbenden Zellen bereits krankhafte Züge aufweisen. Vor allem weist die bedeutende Verminderung des Tigroids auf krankhafte Verhältnisse hin. Diese Verminderung des Tigroids allein würde zwar noch nicht unbedingt für eine Vergiftung sprechen, da ja die Sektion des Tieres — wie erwähnt — nur einige Stunden nach einem überstandenen Krampfanfall erfolgt war, welcher Umstand an und für sich die Tigroidarmut einzelner Zellen hinlänglich erklären würde. Die tigroidarmen Zellen weisen indes gleichzeitig Zeichen der Schwellung und des *umschriebenen* Tigroidschwundes auf. Die Tigroidsubstanz geht nämlich in vielen Zellen bloß an der Basis der Zelle zugrunde, wobei der Zellkern gleichzeitig in den Apex der Zelle verschoben wird, was als ein untrügliches Zeichen der Schwellung gelten kann. Diese an der Zellbasis beginnenden, mit Tigroidschwund einhergehenden Schwellungen können wir unbedingt als Vorläufer der „kavernösen Schwellung“ betrachten, insofern es uns gelang, derartige Veränderungen, d. h. „kavernöse Schwellungen“ auch in diesem Falle mit Sicherheit festzustellen. Diese

kommen besonders in den tieferen Rindenschichten — in der V. und VI. Schicht — sowie in der polymorphen Zellschicht des Ammonshorns vor. Diese Veränderungen waren in ganz geringer Zahl auch im Thalamus zu finden, doch steht dessen Erkrankung im ganzen hinter den Veränderungen der Rinde zurück. Die Kerne der solcherart geschwollenen Zellen sind auch selbst geschwollen und disloziert, insofern sie in den Apex der Zelle verschoben worden sind, den sie sehr oft ausbuchten. Auch der Nucleolus wird von der Schwellung nicht verschont; darauf scheint mindestens der Umstand hinzuweisen — der sich besonders in den größeren Nervenzellen gut beobachten läßt —, daß der Nucleolus seine scharfen Konturen einbüßt und trotz seiner dunklen Tinktion und seines auffallend hellen, chromatinarmen Kernes als ein verschwommener Fleck imponiert. Es sind noch die ziemlich häufig vorkommenden Bilder der direkten Gliakernteilung zu erwähnen, die gleichfalls als Anzeichen der beginnenden Krankheit zu betrachten sind.

Zusammenfassung. Im Gebiete des ganzen Nervensystems krankhafte Zellformen samt einer diffus auftretenden Hyperplasie des Gliaystems.

Fall 4. Dem 200 g schweren, männlichen Meerschweinchen wurden am 5. 1. 28 0,20 cg Blei — in Form von schwefelsaurem Blei — intramuskulär verabreicht. Der Tod trat unter den bereits bekannten Symptomen — Gewichtsabnahme, Haarausfall, Bleirand, doch ohne Krämpfe — am 15. 2. 28 ein. Die sofortige Autopsie ergab kein erwähnenswertes Resultat. Histologische Untersuchung: I. Bei der Untersuchung der *van Giesonschen* Präparate zeigte es sich auch in diesem Falle, daß die mesodermalen Elemente des Nervensystems vollständig unversehrt waren, und es ließen sich weder in den Hirnhäuten noch in den Gefäßen irgendwelche Anzeichen der Erkrankung beobachten. II. Die Untersuchung der Nißbilder ergab die schon beschriebenen Veränderungen, die auf eine den früheren Fällen ganz analoge Art anzutreffen waren. So konnte man im Rückenmark fissurierte und vakuolierte Nervenzellen, in der Oblongata „schwere Zellerkrankungen“, im Kleinhirn eine Affektion der Purkinjeschicht und im Großhirn die bereits beschriebenen Veränderungen vorfinden. Das ganze Bild weist jedoch in diesem Falle geradeso gewisse individuelle Charakteristica auf wie in den übrigen Fällen. So verleiht das überwiegende Vorkommen der „schweren Zellerkrankung“ diesem Falle im Verhältnis zu den übrigen Fällen ein individuelles Gepräge. Bezüglich der Schwere der Veränderungen läßt sich dieser Fall zwischen die Fälle 2 und 3 einreihen. Hinsichtlich der Topik der Veränderungen konnten wir feststellen, daß die Erkrankung auch in diesem Falle vollständig diffuser Natur war und daß keinerlei, irgendein Segment betreffende Prädilektion vorlag.

Fall 5. Dem 240 g schweren, männlichen Meerschweinchen werden am 5. 1. 28 0,20 cg Blei — in Form von schwefelsaurem Blei — intramuskulär injiziert. Gewichtsabnahme unter den bereits bekannten Symptomen. Das Fell wird zuerst struppig, sodann schäbig. Am 5. 2. 28 war an den Zähnen zum erstenmal der Bleirand zu beobachten, bei welcher Gelegenheit — während der Untersuchung der Zähne — der schon beschriebene Krampfanfall auftrat. Der Anfall dauerte 2 Minuten und verlief auf die bereits geschilderte Art. Weitere Anfälle wurden nicht beobachtet. Am 16. 2. 28 ließen wir das Tier durch Eröffnung der Carotiden verbluten und fixierten sein Nervensystem noch lebenswarm.

Die histologische Untersuchung ergibt im Vergleich zu den übrigen Fällen keinen neuen Befund. Die hochgradigen Veränderungen betreffen überall nur die ektodermalen Elemente, während die mesodermalen Elemente vollständig unversehrt sind. Bezüglich der ektodermalen Elemente ist dieselbe diffuse Erkrankung zu verzeichnen wie in den früheren Fällen; so u. a. die hochgradige Nervenerstörung im Rückenmark, die an einzelnen Stellen in Verödung übergeht, so daß auch numerisch weniger Nervenzellen vorliegen als in unseren unversehrten Kontrollpräparaten. Der Zerfall der Nervenzellen wird durch eine sehr

lebhaftes Gliatätigkeit angedeutet; dementsprechend ist auch eine hochgradige Hyperplasie und Hypertrophie der Glia zu beobachten. Die hypertrophierte Glia zeigt in diesem Falle eine besondere Neigung zum degenerativen Zerfall. In der Oblongata sind ähnliche Verhältnisse; ein gewisser Unterschied besteht hier im Verhältnis zu den Rückenmarksveränderungen darin, daß die Tätigkeit des Gliasystems scheinbar minder heftig ist. Im Kleinhirn ist eine sehr hochgradige Erkrankung des Purkinjesystems zu verzeichnen: Mehrere ganze Präparate müssen durchsucht werden bis man eine halbwegs unversehrte Purkinjezelle finden kann. Die Purkinjezellen sind insbesondere der „schweren Zellerkrankung“, dem einfachen Tigroidzerfall und der Vakuolenbildung anheimgefallen. Stellenweise sind Neuronophagien zu beobachten. Im Großhirn finden sich außer den bereits in den früheren Fällen beschriebenen Veränderungen auch ödematöse Nervenzellveränderungen der Rinde. Diese Veränderung kommt als agonale Veränderung sowie bei Herzkrankheiten usw. ziemlich häufig vor, wenn im Gehirn eine stärkere ödematöse Schwellung vorliegt. Die Veränderung wurde in einem Falle von Morbus Addisonii von Jakob und ihr Übergang in eine kavernöse Schwellung von mir selbst beschrieben. Sie besteht im wesentlichen darin, daß sich der Zelleib scheinbar im Zustande der Auflösung befindet, wobei zwischen dem oft zusammengechrumpften Kern und dem Plasma ein heller Hof erscheint. Im Plasma selbst kann von einer unversehrten Nißlstruktur kaum die Rede sein; statt dessen ist eine zerrüttete und sich körnig färbende Chromaffinsubstanz ersichtlich. Oft löst sich der Kern selbst auf und seine Stelle ist nur durch den Nucleolus zu erkennen. Das Bild wird noch durch eine lebhaftes Gliatätigkeit — Hyperplasie, Neuronophagie — ergänzt.

Fall 6. Dem 220 g schweren, weiblichen Meerschweinchen wurden am 5. 1. 28 0,20 cg Blei — in Form von schwefelsaurem Blei — subcutan injiziert. Das weitere Schicksal des Tieres stimmte mit dem der früheren Fälle völlig überein, doch mit dem Unterschiede, daß kein Krampfanfall auftrat. Gewichtsabnahme, eine ungewohnte Scheu, Haarschwund, Speichelfluß, sowie der typische Bleirand an den Zähnen waren jedoch zu beobachten. Das Tier wurde am 18. 2. 28 durch Eröffnung der Carotiden getötet und sein Nervensystem teils in Alkohol, teils in Formalin fixiert. Die makroskopische Untersuchung ergab keinen beachtenswerten Befund. Bei der histologischen Untersuchung erwiesen sich die mesodermalen Elemente des Nervensystems auch in diesem Fall als vollständig unversehrt (*van Giesonsche* Präparate). Bei der Untersuchung der Nißlbilder bieten sich die von den früheren Fällen her bekannten Erscheinungen dar. So ist im Rückenmark eine hochgradige Degeneration anzutreffen, die infolge der Fissuration, Vakuolisierung, der schweren Zellerkrankung und des Zerfalls der Nervenzellen entstanden ist. Diese Vorgänge werden von einer entsprechenden Gliareaktion begleitet; nur die auffallend häufige regressive Gliaveränderung weist darauf hin, daß das gliöse System selbst erkrankt ist. In den Nervenzellkernen ist eine lebhaftes Nucleolorhexis zu beobachten; infolgedessen finden sich Nervenzellkerne in ziemlich großer Anzahl, in denen die Stelle des Nucleolus bloß durch 2—3 gröbere Chromatinschollen angedeutet wird. In der Oblongata ist ein auffallend lebhafter gliöser Abbau zu finden; der größte Teil der Nervenzellen fällt irgendeinem Prozeß (Vakuolisierung, schwere Zellerkrankung) anheim, der sodann Neuronophagie zur Folge hat. In diesem Fall sind die Fissurationen sehr selten (1—2 pro Segment); um so häufiger kommt die schwere Zellerkrankung vor, die hier in Begleitung progressiver und regressiver Gliaveränderungen in klassischer Reinheit erscheint. Es sind viele Gliasärge auffällig. Im Kleinhirn ist das Purkinjesystem im ganzen erhalten, doch gibt es auffallend viele pathologische Zellen. Ihr Tigroid ist meistens in feinen Staub zerfallen, wobei Vakuolen auftreten; stellenweise kommt schon der degenerative Zerfall in Gang, der die Gliareaktion — im Sinne des Abbaues — nur in geringem Maße zur Folge hat. Im

Gegensatz dazu ist eine bedeutende regressiv Veränderung des Gliasystems zu beobachten. Es sind auffallend viele regressiv veränderte Gliazellen sichtbar; außer der Pyknose sind auch die gespaltenen, ja zerbröckelten Gliakerne auffällig. Die körnige Zellschicht des Kleinhirns weist — selbst in den hyperdifferenzierten Schnitten — eine auffallende Hyperchromasie auf. Als Hauptursache der Hyperchromasie dieses Systems ist dessen atrophische Veränderung zu betrachten, die durch die zahlreichen pyknotischen Zellkerne zum Ausdruck kommt. Bei der Hirnrinde zeigen hauptsächlich die tieferen Schichten (V. und VI. Schicht) schwere Veränderungen. Die Nervenzellen dieser Schicht scheinen im ganzen geschwollen zu sein. Ihre Schwellung entspricht zum großen Teil dem Bild der von *Jakob* beschriebenen ödematösen Schwellung, doch kommen darunter auch kavernöse Nervenzellen in ziemlich großer Anzahl vor. Neuronophagien sind — besonders in der V. Schicht — gleichfalls nicht selten. Auch hier ist der in den geschwollenen Zellen wahrnehmbare Prozeß der Nucleolorhexie augenfällig. Auffallend ist die Schwellung der Pyramiden- und Polymorphzellen des Ammonshorns. Die Schwellung dieser Zellen hat geradeso wie die der größeren Nervenzellen des Thalamus einen ödematösen Charakter.

Bei Übersicht unserer Untersuchungsergebnisse ergibt sich, daß das ziemlich banale Gesamtbild aus mehreren interessanten Einzelheiten besteht. Es lohnt sich, vor der Zusammenfassung der Endresultate sich ein wenig mit diesen Einzelheiten zu befassen. Sie sind um so interessanter, als sie auf eine von uns gar nicht gestellte Frage Antwort geben, namentlich darauf, ob in unseren Fällen innerhalb des komplizierten Organismus der Zelle irgendeine Elektivität vorliegt. Das Vorhandensein einer solchen Elektivität ist denkbar, da es doch mehrere zellpathologische Prozesse gibt, die — wie z. B. die akute Zellschwellung — insbesondere das Plasma der Zelle befallen, ohne daß im Zellkern eine bedeutendere Veränderung zu beobachten wäre. Über eine ähnliche Erscheinung berichtet *Marinesco*, der bei der künstlichen Hundemeningitis die Veränderungen am Zellkern früher auftreten sah als die Erkrankung des Nervenzellplasmas. Wir untersuchten von diesem Gesichtspunkte aus 3 Hauptorganzellen der Nervenzelle, namentlich den Zellkern, das Zellplasma und die Tigroidsubstanz. Mit der Histopathologie des Nervenzellkerns befaßte man sich in der letzteren Zeit recht wenig, was in der morphologischen Erschöpfung dieses Themas seine Begründung findet. Auf diesem Gebiete sind von der Vervollkommenung der mikrochemischen Methoden weitere Erfolge zu erwarten. Da wir auf diesem Gebiete keine Forschungen anstellen wollten, begnügten wir uns mit der Feststellung der in den Nißbildern wahrnehmbaren Abweichungen. Solche finden sich auch in reichlicher Anzahl. In mehreren Fällen beobachteten wir den rapiden Verlauf der Nucleolorhexis, als deren Folgeerscheinung der ursprüngliche Nucleolus zwischen den unregelmäßigen Schollen des Zellkerns gar nicht zu erkennen war. Dieser Vorgang ist so bekannt, daß es wohl überflüssig ist, sich damit eingehender zu befassen. Der Prozeß besteht im wesentlichen aus einer Pyknose, die eine Spaltung nach sich zieht, worauf der Nucleolus in Stücke zerfällt. Vor dem vollständigen Zerfall weist der Nucleolus natürlich ganz unregelmäßige Formen auf. Ein

viel interessanterer Vorgang ist die Nucleolussprossung, die zwar als Endergebnis gleichfalls zum vollständigen Zerfall des Nucleolus führt, doch zeigt sie während ihres Verlaufes eine auffallende Regelmäßigkeit. Die einer „Sprossung“ anheimfallenden Nucleolen bieten im ersten Stadium des Krankheitsgeschehens ein vollständig normales Bild dar, wie dies durch die Zelle *a* unserer Abb. 11 dargestellt wird. Aus der Abbildung ist es deutlich ersichtlich, daß der scharf konturierte Nucleolus etwas

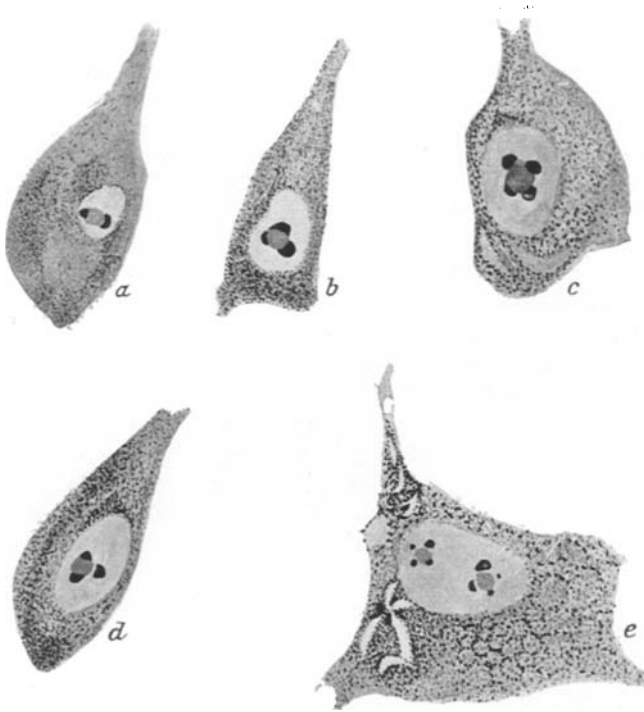


Abb. 11. Verschiedene Formen der Nucleolorhexis. Abb. *a* bipolare, *b* tripolare, *c* multipolare „Sprossung“ des Nucleolus. Bei Abb. *e* zwei Nucleolen im Stadium der multipolaren Rhexis. Bei den Abb. *c* und *e* trat die „Sprossung“ des Nucleolus in fissurierten Zellen auf.

heller tingiert ist als gewöhnlich; auf beiden Seiten sitzen — einander diametral entgegengesetzt — zwei kleine, dunkel tingierte, strukturlöse, kapsel- bzw. kappenförmige Schollen. Zwischen der einen Scholle und dem Nucleolus wird es durch einen schmalen, helleren Streifen angedeutet, daß sich die Scholle vom Nucleolus bereits abgelöst hat oder im Begriffe steht sich abzulösen. Dies scheint bis jetzt ein solches Bild zu sein, das auch im Nervensystem normaler Tiere beschrieben worden ist, insbesondere von *Marinesco*, der sich mit der Pathologie des Zellkerns eingehender befaßt hat. Das Eigenartige dieses Bildes bestand darin, daß nur sehr

selten Nucleolen mit einem einzigen Knöspchen zu finden waren und selbst in solchen Fällen ergab es sich gewöhnlich, daß dem Nucleolus eigentlich zwei Knöspchen aufsaßen, doch saß das eine auf der jenseitigen, der Frontlinse des Mikroskops entgegengesetzten Seite, so daß der Nucleolus nur ein Knöspchen zu haben schien. Manchmal lösen sich solche Knöspchen vom Nucleolus ab — wie dies auch aus unserer Abb. 11 a ersichtlich ist —, wobei sie jedoch ihre symmetrische Lage beibehalten. Ein andermal verblaßt wiederum der Nucleolus allmählich und verschwindet schließlich, so daß seine Stelle nur durch die zwei stereometrisch gelagerten kapselförmigen Schollen angedeutet wird. In anderen Fällen sitzen am Nucleolus nicht 2, sondern 3 oder 4 kapselförmige Schollen; die stereometrische Lagerung der kleinen Schollen ist besonders bei solch mehrfacher Knospung auffällig. Sehr eigentümliche Formen treten auf, wenn der Nucleolus selbst entzweibricht und nun beide Hälften auf diese stereometrische Art zu knospen beginnen (s. Abb. 11). Wir kommen dem Wesen des Prozesses näher, wenn wir die Färbungsverhältnisse des Nucleolus und der kleinen kappenförmigen Schollen aufmerksam verfolgen. Der normale Nucleolus nimmt nach der Färbung mit Thionin und Toluidin eine gesättigte tiefblaue Farbe an, was auf den stark sauren Charakter des Nucleolus hinweist. Bei solchen Knospungen färbt sich der Nucleolus selbst hellblau, oft auch violettblau, während die Knöspchen stets eine tiefblaue Farbe annehmen. Dieser Unterschied in der Farbenabstufung läßt meines Erachtens darauf schließen, daß der stark sauer reagierende Nucleolus infolge der Vergiftung in einen weniger sauren, zentralen und einen stark sauren peripheren Teil zerfällt, welche stark sauren Schollen sich sodann von Nucleolus abstoßen. Durch diese Erklärung wird natürlich die Frage nicht gelöst, weshalb diese Schollen stereometrisch gelagert sind. Möglicherweise läßt sich dies auf irgendeine räumliche Gleichgewichtsfunktion der Kernchen zurückführen. Dieser Vorgang hat in den meisten Fällen den Zerfall des Kernchens zur Folge, was um so mehr als ein Zeichen der schweren Erkrankung der Zelle zu betrachten ist, als wir eine solche Erscheinung bei Zellen mit gesundem Plasma niemals beobachtet haben; das Tigroidbild der Zelle wies meistens dem äquivalenten Bild gegenüber eine so große Abweichung auf, daß die Zelle schon aus diesem Grunde für pathologisch gehalten werden mußte (s. die Figuren *a*, *b* und *d* der Abb. 11). Auffallend oft traten diese Nucleolussprossungen in fissurierten Zellen auf (s. die Figuren *c* und *e* der Abb. 11). Die Fissuration selbst ist eine so interessante Erscheinung, daß es sich lohnt, sich damit eingehender zu befassen. In der Bezeichnung „Fissuration“ kommt eine Eigenschaft dieses Vorganges zum Ausdruck, namentlich der Umstand, daß im Zellplasma Spalten erscheinen, doch wird dieser Prozeß weder durch seine Benennung, noch durch die vollkommenste Reproduktion auch nur annähernd genau wiedergegeben. Auf Grund der Abbildungen 2, 4, 5 und 10 können wir uns die Zelle, in der sich dieser

Vorgang abspielt, im großen und ganzen vorstellen. Vor allem liegt die primäre Spalte selbst nie in einer Fläche, sondern sie gleicht einem im Raum mehrfach verbogenen Weidenblatt. Wenn mehrere Spalten auftreten, so kreuzen sich diese in einem oder mehreren Knotenpunkten, wodurch ein labyrinthisches Höhlensystem mit regelmäßigen Wänden entsteht. In selteneren Fällen konnten wir beobachten, daß sich das Höhlensystem an der Peripherie der Zelle frei nach außen öffnet, welche Öffnung stets beim verschmälerten, nadelförmigen Eingang einer solchen langgestreckten Höhle beginnt. Es erhebt sich nun die Frage, um was für Formationen es sich hier handelt. Sind dies Höhlen oder etwa irgendwelche Krystalle? Auf die Frage können wir eine entschiedene Antwort geben, insofern diese Formationen sowohl in unseren Alkohol- und Formalinschnitten, als auch in den in Formalin fixierten Gefrierschnitten als sich nicht färbende, schneeweiße Höhlen erschienen, weswegen wir die Möglichkeit, daß es sich hier um irgendwelche krystallinischen Zeileinschlüsse handelt, verwerfen müssen. Es liegt hier ein tatsächliches Höhlensystem vor: Diese Fissuren wurden schon in *Georg Kösters* 1899 erschienenen Arbeit „Beitrag zur Lehre von der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung“¹ beschrieben: „Nun waren aber außer den runden oder ovalen Vakuolen noch mehr-weniger gerade Spalten im Protoplasma der Zellen vorhanden, und zwar bei allen Tieren. Auffallenderweise finden sich die Spalten auch bei den Tieren, denen Vakuolen sonst fehlen oder nur im Gehirn nachzuweisen sind. Da ich diese Zellklüftungen, die durch die Abbildungen charakteristisch wiedergegeben werden, bei keiner durch andere Agenzien bedingten Zelldegeneration in gleicher Weise erwähnt finde, so möchte ich sie der spezifischen Einwirkung des CS₂ zuschreiben. Eine Erklärung für das Auftreten der Spalten, die oft so scharfrandig aussehen, als ob sie in die Zelle hineingehackt wären, vermag ich nicht zu geben. In den völlig gleichartig fixierten und gefärbten Kontrollpräparaten habe ich sie nie gesehen.“ Die Ansicht, wonach diese Spalten für die CS₂-Vergiftung spezifisch sind, müssen wir natürlich verwerfen. Außer meinen Beobachtungen spricht auch der Umstand gegen diese Auffassung, daß gerade solche Spalten von *H. Richter* bei der experimentellen Beriberi der Tauben beschrieben worden sind. Diese Spalten stehen offenbar in keinem spezifischen Zusammenhang mit den chemischen Eigenheiten des Giftes, sondern sie sind wohl nur Anzeichen der Vergiftung selbst. Ich konnte zwischen diesen Fissuren und den echten Vakuolen keinen Zusammenhang feststellen. Hierbei sind folgende Tatsachen bemerkenswert: Fissuren und Vakuolen können zwar in derselben Zelle vorkommen, doch treten sie in solchen Fällen voneinander entfernt, jede an einer anderen Stelle der Zelle auf, indem jede den Weg ihrer eigenen Entwicklung verfolgt. Die Weiterentwicklung der Fissuren erfolgt auf die Art, daß sich zuerst die feinen Fissuren

¹ Arch. f. Psychiatr. 32.

vermehrten, worauf sich die bereits vorhandenen Fissuren vergrößern. Sobald das Wachstum der Fissuren einen gewissen Grad erreicht hat, erscheinen an den Schnittpunkten der schon von Anfang an vorhandenen Kommunikationen größere Höhlen, die sich vergrößern und schließlich in vakuolenartige Höhlen verwandeln, welche jedoch von den Vakuolen auch in diesem Stadium insofern abweichen, als sie weder eine kugelförmige, noch eine ovale Tropfenform, sondern eine unregelmäßige Gestalt haben und an ihren Enden gewöhnlich zugespitzt sind. Eine sehr eigenartige Form nehmen ferner auch diejenigen Zellen — insbesondere die größeren Nervenzellen — an, deren ganzes Plasma von solchen Fissuren durchsetzt ist. In extremen Fällen erscheint die Zelle wie ein unregelmäßiger, aus starren Fibrillen bestehender Knäuel, in dem ein oft auffallend gesunder Kern sitzt. Vor der Betrachtung der Morphogenese dieser Fissuren wollen wir uns kurz mit den Vakuolen befassen, um im Verhältnis zu ihnen die Stelle der Fissuren zu bestimmen. Vakuolen können in der Nervenzelle im allgemeinen auf zweierlei Arten entstehen. Die eine Art besteht darin, daß das Plasma der Nervenzelle an einer umschriebenen Stelle abzusterben beginnt, wobei es seine Färbungsfähigkeit einbüßt. Auf diese Weise entstehen die Vakuolen, welche bei den „schweren Zellerkrankungen“ und den kavernösen Nervenzellveränderungen auftreten. Für diese Vakuolen ist es charakteristisch, daß sie keine regelmäßige Gestalt haben, dabei keinerlei ausgesprochene Wand — auch nicht in Form einer Scheinmembran — besitzen, sondern an ihren Grenzen einen ständigen Übergang zum porösen, dichteren, sodann gesunden Plasma aufweisen. Die Vakuolenbildung der anderen Art — die z. B. bei der primären Reizung auftritt — ergibt schon von Anfang an Vakuolen mit unregelmäßiger Tropfform; an den Grenzen ist das unversehrtere Plasma membranartig verdichtet, wobei sich aller Wahrscheinlichkeit nach in kolloidalem Sinne auch eine Membran bildet. Es ist anzunehmen, daß der Inhalt dieser Vakuolen — den wir zwar in den meisten Fällen durch Färbung nicht darstellen konnten — substantiellen, aller Wahrscheinlichkeit nach krystallinischen Charakters ist. Die stets in regelmäßiger Kugel- bzw. Tropfgestalt erscheinenden Vakuolen, deren Form durch verhältnismäßig einfache physikalische Gesetze geregelt wird, können ja auf Grund der Oberflächenspannung der sich miteinander nicht vermengenden Flüssigkeiten nur kugelförmig sein. Die vorerwähnten Fissuren können auf diese Art nicht entstanden sein. Für die Entstehung derselben gibt es nur zwei annehmbare Erklärungen. Der einen, schon erwähnten Deutung nach würde es sich hier um irgendwelche Krystalle handeln, die im Nißbild als Spalten erscheinen. Die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme wird indes durch die schon erwähnte Tatsache bedeutend herabgesetzt, wonach nämlich der Inhalt dieser Fissuren bei jedem Färbungsversuch — selbst in nicht eingebetteten Präparaten — ungefärbt geblieben war. In Anbetracht dessen, daß die

durch Fremdkörper herbeigeführte Entstehungsweise dieser Fissuren zu verwerfen ist, da ferner ihr vakuolenartiges Zustandekommen schon auf Grund ihrer Gestalt als unmöglich erscheint — denn in diesem Falle müßten sie ja infolge der Oberflächenspannung sofort eine Kugelform annehmen —, bleibt also als die einzig annehmbare Erklärung nur die Annahme übrig, daß diese Fissuren präformierte Höhlen darstellen, die unter pathologischen Verhältnissen erschienen sind. In normalen Zellen sind bloß zwei ähnliche Systeme bekannt, namentlich der *Golgische* Apparat und die Kanäle des *Holmgrenschen* Trophospongiums. Die Identität unserer Kanäle mit denen des *Golgischen* Apparates müssen wir schon wegen ihrer ungemein verschiedenen Erscheinungsweise verwerfen. Die Imprägnation beim *Golgischen* Apparat und die Färbung bei unseren Fissuren stellen allzu heterogene Methoden dar, um einen Vergleich anstellen zu können, obwohl in unseren Fällen auch die Imprägnationsverhältnisse einen ganz eigenartigen Verlauf genommen haben, worauf wir noch zurückkommen werden. Dagegen besteht einerseits eine hochgradige Ähnlichkeit zwischen diesen Fissuren und den Kanälen des *Holmgrenschen* Trophospongiums; andererseits sind auch die Färbungsverhältnisse identisch. Wir verweisen hier auf *Holmgrens* Werk „Morphologie der Zelle“ (Abb. 22 der Tafeln XXI und XXII), in dem es *Holmgren* gelang, die Spalten an einem pathologischen Material durch Toluidin darzustellen. Die große Ähnlichkeit zwischen den morphologischen und Färbungsverhältnissen gibt wohl einen befriedigenden Aufschluß darüber, weswegen wir unsere Fissuren mit den *Holmgrenschen* Kanälen für identisch halten. Zu derselben Ansicht gelangte *H. Richter* bei der Beschreibung der nach experimenteller Beriberi auftretenden Spalten. Somit sind die *Holmgrenschen* Kanäle unter krankhaften Umständen von *Köster* bei CS_2 -Vergiftung, von *H. Richter* bei Beriberi und von mir bei Bleivergiftung beobachtet worden, was als ein starkes Argument gegen diejenigen gelten kann, die eine Präexistenz der *Holmgrenschen* Kanäle unter gesunden Verhältnissen in Abrede stellen.

Außer den besprochenen Zellveränderungen bieten uns auch die Imprägnationsbilder der Fibrillen ganz eigenartige Verhältnisse dar. Vor allem war die Labilität der sonst ungemein verlässlichen *Bielschowsky*-schen Imprägnation auffallend. Wir konnten auch mit Hilfe der *Schultzeschen*, *Cajalschen* und Pyridinmethoden keine verlässlichen Bilder erhalten. Wir waren schon geneigt, an der Verlässlichkeit unserer eigenen Reagenzien und Methode zu zweifeln, als wir schließlich durch zahlreiche und vielfältige Kontrollversuche zur Überzeugung gelangten, daß die in sehr vielen Fällen beobachtete Erfolglosigkeit der Imprägnation nicht auf Zufall beruht, sondern eine Besonderheit des Nervensystems der bleivergifteten Tiere darstellt. Während sich nämlich die Fortsätze der Nervenzellen bei den 2 Wochen lang in 10%igem Silber imprägnierten 20 μ dicken Schnitten ohne Schwierigkeiten auf 4 oder 5

verschiedene Arten imprägnieren ließen, kam das endocelluläre Netz nur sehr selten, hauptsächlich nur bei den unversehrteren Zellen und auch bei diesen nur als ein auffallend schütteres, sozusagen verkümmertes Netz zum Vorschein. Dieselbe Erscheinung ist von *J. M. de Villaverde* bei Bleivergiftung beobachtet und beschrieben worden. Da unsere Befunde mit den seinigen diesbezüglich übereinstimmen, werden wir uns damit nicht weiter befassen. Zusammenfassend wollen wir nur bemerken, daß nebst der starken Verminderung der argentophilen Fibrillen auch die vorhandenen sich schlecht imprägnieren ließen, sich häufig verdickten, oder einen Knäuel bildeten, zuweilen sogar statt Fibrillen das Bild eines aus kleinen Schollen bestehenden Striches zeigten.

All diese Veränderungen — die des Zellkerns, des Plasmas und der Fibrillen — sind vollständig diffus und waren in allen unseren Fällen im ganzen Gebiet des Nervensystems zu finden. Nur das argentophile Gewebe des Nervensystems bildet eine gewisse Ausnahme, insofern das Verschwinden der endocellulären Fibrillen in den Spinalganglien am auffallendsten ist. An dieser Stelle war selbst bei Zellen von verhältnismäßig unversehrten Konturen nur äußerst selten ein feineres, aus spärlichen Fibrillen bestehendes Netz ersichtlich.

Die Methoden der Fett- und Markscheidenfärbung weisen nichts Erwähnenswertes auf.

Wenn wir nun unsere Aufmerksamkeit von den Einzelveränderungen aufs Gesamtbild lenken, so gelangen wir zu folgenden Feststellungen:

1. In unseren Fällen ließ sich zwischen den an den Tieren beobachteten Krampfzuständen und den Veränderungen einer bestimmten Stelle des Nervensystems kein Zusammenhang nachweisen. Dies läßt sich einfach darauf zurückführen, daß

2. das Nervensystem der Tiere von der Hirnrinde bis zum Rückenmark in seiner Gänze erkrankt war.

3. Die Erkrankung des Nervensystems der Tiere wurde nur in den ektodermalen Elementen des Nervensystems beobachtet, während die mesodermalen Elemente desselben vollständig unversehrt waren.

Aus den beiden letzten Tatsachen lassen sich weitere wichtige Schlüsse ziehen. Vor allem ergibt sich, daß sich das Blei bei unseren Versuchen als ein ausschließliches Ektodermgift erwies, wodurch infolge der Vergiftung das Bild einer reinen ektodermalen Vergiftung entstand.

In zweiter Reihe ist es auffällig, daß die Erkrankung in unseren Fällen selbst in dem Sinne keine Prädilektion zeigt, daß die Veränderungen in irgendeinem Segment schwerer wären als an einer anderen Stelle des Nervensystems. In dieser Beziehung ist unser Fall 3 besonders lehrreich, in dem das Nervensystem des Tieres nach der Beobachtung der ersten Vergiftungserscheinungen sogleich zur Untersuchung gelangte, wodurch wir Gelegenheit hatten, den ersten Angriffspunkt des Giftes zu beobachten. Auch in diesem Falle traten die Erscheinungen auf dem ganzen

Gebiete des Nervensystems gleichzeitig, also vollständig wahllos auf. Demnach können wir feststellen, daß es sich dabei um eine rein ektodermale Erkrankung handelt, die weder eine Segment- noch eine Systemwahl aufweist. Aus diesem Umstand ergibt sich im Sinne der *Schaffer*-schen Prinzipien, daß auf Grund des ektodermalen, zugleich asystematischen und asegmentären histologischen Bildes der Bleivergiftung der ektodermotrope Charakter des Prozesses entschieden zu erkennen ist.

Literaturverzeichnis.

Bonfiglio: Circa le alter. d. corteccia cerebr. consequ. ad intoxic. sperim. da carbonato di piombo. *NiBl-Alzheimer Hist. u. histopath. Arb. üb. d. Großhirnrinde.* **3**, 359 (1909). — *Bumke*: Die exogenen Vergiftungen des Zentralnervensystems. Handbuch von *Lewandowsky*: Spez. Neur. 2. Teil. — *Lehmann, K. B.*: Experimentelle Beiträge zum Studium der chronischen Bleivergiftung. *Arch. f. Hyg.* **94**. — *NiBl*: Über experimentell erzeugte Veränderungen an den Vorderhornzellen des Rückenmarks bei Kaninchen. *Z. Neur.* **48**. — *NiBl*: Rindenbefunde bei Vergiftungen. *Arch. f. Psychiatr.* **31** (1898). — *Quensel, F.*: Zur Kenntnis der psychischen Erkrankungen nach Bleivergiftung. *Arch. f. Psychiatr.* **35** (1902). — *Schaffer, K.*: Über die Veränderungen der Nervenzellen bei experimenteller chronischer Blei-, Arsen- und Antimonvergiftung. *Magy. orv. Arch.* **2**. — *Schaffer, K.*: Über das morphologische Wesen und Histopathologie der Heredität systematischer Nervenkrankheiten. **1926**. — *Straub*: Über chronische Vergiftungen, speziell die chronische Bleivergiftung. — *Villaverde, J. M. de*: Lesions du cerv. d. l'intoxic. par le plomb. — *Villaverde, J. M. de*: Phenomen. de degeneresc. et de regeneresc. dans les nerv. intoxiqués par le plomb. *Cayal Travaux* **25** (1927).
