

(Aus der Nervenabteilung [Prof. A. M. Grünstein] des ukrainischen Instituts für Pathologie und Arbeitshygiene, Charkow [Prof. E. M. Kagar].)

Das Nervensystem der Hunde bei experimenteller Bleivergiftung.

Von

E. K. Ewserowa.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. August 1929.)

Die experimentelle Bleivergiftung des Nervensystems mit darauffolgender anatomischer Untersuchung hat eine sehr reiche Literatur, deren Beginn bis zu den ersten Jahren des 19. Jahrhunderts hinaufreicht. Die meisten anatomischen Arbeiten aus jener Zeit haben gegenwärtig keine Bedeutung mehr, da die Untersuchungstechnik noch sehr schwach entwickelt war; nur seit Einführung der *Nißl*-Färbung am Ende des 19. Jahrhunderts wurde das Studium der Pathologie der Nervenzelle und der Glia ermöglicht.

Was die klinischen Beobachtungen der Einwirkung des Bleies auf die Tiere betrifft, so waren Beschreibungen von Krämpfen und Lähmungen bei verschiedenen Tierarten seit alters her bekannt und die Arbeiten der letzten Dezennien haben nur wenig Neues dazu beigetragen. Neu ist dagegen die Forschung der Pathologie des Stoffwechsels bei experimenteller Bleivergiftung; durch Arbeiten unseres Institutes wurde der Stickstoff-Harnsäuremetabolismus u. a. bei dieser Vergiftung erforscht.

Die experimentellen Untersuchungen stimmen mit den an menschlichem Material gemachten Beobachtungen überein, da von Klinikern ja schon längst die sog. Bleigicht geschildert wurde.

Der Stoffwechsel im Organismus und die Pathologie desselben werden zur Zeit auf die Funktion des vegetativen Nervensystems bezogen, namentlich auf die höheren Zentren desselben, die im Tuber cinereum, im Zwischenhirn und, teils, im verlängerten Mark gelegen sind.

Nun entsteht die Frage, ob die Pathologie des Metabolismus bei der Bleivergiftung nicht von Veränderungen in den Zellen des Zwischenhirns und des Tuber cinereum herrührt, denen die Rolle von Regulatoren des Stoffwechsels im Organismus zugesprochen wird. Die Entscheidung

dieser Frage ist sehr kompliziert, weil wir gegenwärtig noch nicht über genaue anatomische Daten verfügen, die uns zu der Behauptung berechtigt hätten, daß eine bestimmte Art von Stoffwechselstörungen, z. B. des Stickstoffmetabolismus, von Erkrankung bestimmter Zellgruppen herrührt. Das Problem wird noch durch den Umstand kompliziert, daß bei der Bleivergiftung auch die parenchymatösen Organe, z. B. die am Stoffwechsel teilnehmende Leber, in Mitleidenschaft gezogen wird.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die mikroskopische Untersuchung der vegetativen Zentren gegenwärtig nicht festzustellen gestattet, nach den jeweiligen dort angetroffenen pathologischen Erscheinungen zu bestimmen, welcher Art und Form die Stoffwechselstörungen waren, an denen das Tier litt, aber bloß die Vermutung zulassen, es seien hierbei Stoffwechselstörungen zu erwarten. Die Feststellung des Vorhandenseins pathologischer Erscheinungen der vegetativen Zentren beim Saturnismus hat doch eine große Bedeutung zur Klärung der Pathologie des Stoffwechselmechanismus bei der gegebenen Erkrankung.

Soviel uns bekannt, hat es bis jetzt keine Arbeiten gegeben, in denen das vegetative Nervensystem bei Saturnismus mikroskopisch untersucht gewesen wäre; eine Ausnahme hiervon bildet die Arbeit von *Mosse*, der die Pathologie des Plexus solaris nachgeforscht hat, um die Pathogenese der Bleikoliken zu klären. Die Untersucher befaßten sich mit der Klärung der Pathogenese von Krämpfen und Lähmungen bei Mensch und Tier, und ihre Aufmerksamkeit war deshalb nur auf das somatische Nervensystem, sowohl das zentrale, als auch das peripherische, gerichtet. Das somatische Nervensystem wurde nach zwei Richtungen hin untersucht: man studierte den Wirkungsmechanismus des Bleies auf das gesamte Nervensystem und die Pathogenese der elektiven Extensorlähmungen, welche für die Bleivergiftung pathognomonisch sind. Ungeachtet der zahlreichen Arbeiten gibt es bislang keine allgemein anerkannte Meinung bezüglich des Wirkungsmechanismus des Bleies und die Pathogenese der Bleilähmungen.

In Anbetracht des Gesagten hielten wir es für angebracht, nochmals die Wirkung des Bleies auf das Nervensystem durchzuprüfen unter besonderer Beachtung des vegetativen Nervensystems, wie es die neueren experimentellen Beobachtungen fordern.

Wir wollen der Schilderung unserer Arbeit eine kurze Literaturübersicht voranschicken.

Die erste gute Beschreibung des klinischen Bildes der Bleivergiftung bei Tieren gehört *Harnak* und stammt aus dem Jahre 1878. *Harnak* experimentierte an Fröschen, Tauben, Kaninchen, Katzen und Hunden, denen er subcutan und intravenös, in akuter und in chronischer Weise essigsäures Blei (Bleiacetat) einführte. Bei Fröschen und Kaninchen traten nur Ausfallserscheinungen, namentlich Lähmungen ein, bei Tauben, Katzen und Hunden auch Reizerscheinungen. Diese Reizungen ließen sich durch krampfartige Muskelkontraktionen und epileptische

Anfälle erkennen. Die krampfartige Muskelkontraktion erinnerte an choreatische Zuckungen beim Menschen. Bisweilen ließen sich bei den Tieren Anfälle psychischer Erregung bemerken. Wurde das Tier narkotisiert, so schwanden alle Erscheinungen der motorischen und psychischen Unruhe. Die mikroskopische Untersuchung der Gefäße und der Nieren der Versuchstiere ließ keine Alterationen darin bemerken. Das Ausbleiben von Veränderungen in Gefäßen und Niere gestatte *Harnak* zu schließen, das Blei wirke unmittelbar auf das Nervensystem der Tiere ein.

Vor *Harnak* hatten *Mitcherlich*, *Rosen*, *Stein* und *Heubel* Tremor und krampfartige Muskelkontraktionen geschildert. Diese Autoren beschrieben Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit bei ihren Versuchstieren. Von den Schilderungen *Harnaks* unterscheiden sich ihre Beschreibungen dadurch, daß sie auch bei Kaninchen Krampfanfälle beobachten konnten (*Mitcherlich*, *Gasserow*), während *Harnak* nur Lähmungen bei denselben auftreten sah.

Seit langem ist es bekannt, daß Katzen, die in Bleifabriken wohnen, Krampfanfälle haben¹: 1892 vergiftete *Stieglitz* Meerschweinchen und Kaninchen auf respiratorischem Wege, indem er sie gepulvertes Bleizucker einatmen ließ. Krampfanfälle waren bei 2 Meerschweinchen aus der Zahl von 13 dieser Tiere beobachtet, bei den 12 Kaninchen, bei denen Lähmungen häufig waren, blieben die Krämpfe jedoch aus. Bei der anatomischen Untersuchung wurden große Herde in der grauen Substanz des Rückenmarks, besonders im Vorderhorn nachgewiesen. Bei den übrigen Tieren wurden Zellalterationen in Vorderhorn und Vakuolenbildung nachgewiesen. In den Zellen der Rinde, der Medulla oblongata wurden keinerlei Veränderungen entdeckt. Aus der Zahl anderweitiger Alterationen bemerkte man: Myelinzerfall in den Wurzeln und den peripherischen Nerven. Dabei muß bemerkt werden, daß dieser Autor eine bei weitem nicht tadellose Technik hatte: er fixierte Stückchen Gehirngewebe in *Müllerscher* Flüssigkeit und färbte sie mit Borax-Carmin.

1892 beschrieb *Nißl*, unter Anwendung seiner Technik, den Chromatinzerfall zu Klümpchen in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes, den er bei der Bleivergiftung von Kaninchen sah. 1897 beschrieb er die Alteration der *Purkinje*-Zellen und der Riesenpyramiden der Hirnrinde der motorischen Zone bei subchronisch vergifteten Kaninchen. Das Protoplasma der Riesenpyramiden war kaum, stellenweise aber auch gar nicht färbbar, und der Teil der Zelle, der sich gewöhnlich nicht färben läßt — der Kern — nahm den Farbstoff gut an.

Nißl bezeichnete diese Form der Zellerkrankung als „schwere Nervenzellveränderung“. Gleichzeitig damit beschrieb derselbe Forscher Alterationen der *Purkinje*zellen, in welchen er Unklarheit und Färbbarkeit des Kernes nachweisen konnte.

In seiner, dem Saturnismus von Meerschweinchen und Kaninchen gewidmeten Dissertation fand *Rybakow*, unter Anwendung der *Nißl*-Methode die gleichen Zellveränderungen, wie sie *Nißl* selbst gesehen hatte. Am stärksten waren die Veränderungen, die in den Zellen des Vorderhornes des Rückenmarkes und der großen Pyramiden, in weniger intensiver Art auch in anderen Bezirken des Gehirnes nachgewiesen wurden. Bei Myelinfärbung fand der nämliche Autor Myelinzerfall im Zentralnervensystem und das Bild einer periaxialen Polyneuritis von *Gombault* in den peripherischen Nerven. Ihrer Lokalisation nach entsprechen die Lähmungen bei seinen Tieren den Zellläsionen des Rückenmarkes. Dabei hat *Rybakow* auch geringfügige Veränderungen der Zellen und Gefäßwandungen des Großhirns beobachtet. Sehr ähnlich sind die von *Schaffer* und *Lugaro* erzielten Ergebnisse. *Lugaro* experimentierte an Hunden. Er beschrieb bei denselben epileptische Anfälle, Gehstörungen, während die pathologisch-anatomischen Veränderungen die nämlichen wie bei *Rybakow* und *Nißl* waren.

¹ Weniger bekannt sind die nämlichen Erscheinungen bei Hunden, die *Wyß* beschrieben hat.

1911—1914 erschienen die Arbeiten von *Straub* und seinem Schüler *Erlenmeyer*; *Straub* führte 14 Katzen je einmal schwer lösliche Salze schwefelsauren Bleies ein. In der ersten, auf die Einspritzung folgenden Zeit trat eine allgemeine Abmagerung ein, die ersten Nervensymptome machten sich erst nach 5 Wochen bemerkbar. Zu derselben Zeit traten auch Krampfanfälle, Wutausbrüche, Schluckstörungen und Speichelfluß auf. Das pathologisch-anatomische Material von *Straub* wurde von *Aschoff* bearbeitet; letzterer fand schwere Veränderungen in den Kernen der Hinterstränge und in den Hirnnerven des einen Tieres, während bei den anderen Tieren keine derartige Elektivität vorhanden war und deutliche Veränderungen überhaupt fehlten.

Durch diese Arbeiten wurden zwei neue Tatsachen festgestellt: erstens wurde der Nachweis dessen erbracht, daß das Nervensystem von einem Depot aus geschädigt werden kann, da die ersten Symptome einer Lädierung des Nervensystems erst 5 Wochen nach der einmaligen Bleieinführung auftraten, zweitens wurde die persönliche Individualität des Tieres hervorgehoben, da die Veränderungen im verlängerten Mark ja nur bei einem Tiere beobachtet wurden.

Von den alten Arbeiten verdienen diejenigen von *Vulpian*, *Popow* und *Gombault* hervorgehoben zu werden. *Gombault* fand Vakuolenbildung in den Ganglienzellen. Er beschrieb als erster die periaxiale Polyneuritis bei Kaninchen, und hielt dieselbe für pathognomonisch für die Bleivergiftung, dieselbe wurde aber in der Folge, wie gesagt, auch bei anderen Erkrankungen nachgewiesen. *Gombault* meinte, die periaxiale Polyneuritis verursahe die Extremitätslähmung seiner Versuchstiere (Meerschweinchen). Die periaxiale Polyneuritis wurde bei Versuchstieren auch von *Prevost* und *Binet* vorgefunden.

1925 beschrieb *Spielmeyer* Veränderungen des Nervensystems nach Bleivergiftung bei Katzen. In zweien seiner Fälle fand Chromatinerfall, Vakuolenbildung, Kernveränderungen statt, welche schon von *Nißl* u. a. geschildert wurden. *Spielmeyer* wies als erster auf die Rolle der Glia bei Bleivergiftung hin. Beim Saturnismus erleidet die Glia schwere regressive Alterationen, kommt in den Zustand der sog. amöboiden Glia. *Spielmeyer* hielt dieses Bild für die Bleivergiftung charakteristisch, aber keineswegs ausschließlich für dieselbe spezifisch.

Von hohem Interesse ist die gemeinsame Arbeit von *Lehmann*, *Spatz* und *Wisbaum-Neubürger*, die 1925 erschien. *Lehmann* vergiftete seine Katzen, indem er ihnen per os Bleiweiß einführte. Im ganzen wurden 9 Tiere dem Experimente unterworfen, und bei denselben ließen sich epileptische Anfälle, Tremor, Anfälle psychischer Erregung, Gewichtsabnahme usw. nachweisen. Ein Teil dieser Tiere ging eines natürlichen Todes ein, ein anderer wurde während des Versuches getötet. Das pathologisch-anatomische Material wurde nach München übersandt, wo es von *Spatz* und *Wisbaum-Neubürger* studiert wurde. In München wurde zur Ergänzung ein Experiment an 3 Katzen angestellt, die eine lange Zeit nach Schwund aller durch Vergiftung bedingter Symptome getötet wurden, um die Folgen der überstandenen Vergiftung nachzuweisen.

Die Autoren interessierten sich für die Frage über den Wirkungsmechanismus des Bleies in bezug zum Nervensystem, für den Zusammenhang der klinischen Erscheinungen, besonders der Epilepsie mit dem mikroskopischen Bilde. Ihre Untersuchungen stellten fest, daß die Veränderungen ihrem Charakter nach von rein degenerativer Art waren. Die Alterationen wurden in den Ganglienzellen, der Glia festgestellt; die Gefäße wiesen meist keine Veränderungen auf, die bei zwei Katzen nachgewiesenen perivaskulären Infiltrate wurden auf die begleitende Encephalitis bezogen, die bei Versuchstieren so häufig auftritt. Der Autor wies den Chromatinerfall in den Ganglienzellen, die Färbbarkeit des Kerns nach; die Zellveränderungen schwankten ihrem Grade nach zwischen einem körnigen und wabigen Zerfall der Zelle bis zum Zustand der deutlich ausgeprägten Verflüssigung

der Zelle, die bei 5 Tieren unter 9 nachgewiesen wurde, und mit amöboider Gliareaktion einherging. Bei den 4 übrigen Versuchstieren waren die Veränderungen nicht so deutlich, sondern eben angedeutet. Der Schwere nach nehmen die Alterationen des Rückenmarks die erste Stelle ein, dann kommt die Hirnrinde und die Kleinhirnrinde. In den subcorticalen Ganglien waren die Veränderungen minder scharf ausgeprägt. Die Zellen der Medulla oblongata waren fast unverändert. Die peripherischen Nerven waren normal.

In den meisten Fällen entsprachen schwere Gehirnveränderungen dem schweren klinischen Bilde, dies war jedoch nicht immer der Fall, da der pathologische Prozeß in einem Falle von schwerer Epilepsie im Gehirn in wenig intensiver Weise ausgeprägt war, während in anderen Fällen wiederum ein intensiver Gehirnprozeß von geringfügigen klinischen Symptomen begleitet wurde. Eine direkte Abhängigkeit der klinischen Erscheinungen und der Intensität des pathologischen Prozesses von der Menge des einverleibten Bleies ließ sich nicht nachweisen. Die Autoren setzten die klinischen Symptome bei ihren Tieren, wie Tremor, Krämpfe, Wutausbrüche, auf Konto einer Schädigung des Zentralnervensystems und gingen besonders auf die Pathogenese der Bleiepilepsie ein. Durch die Arbeiten von *Rosenthal* ist der Nachweis erbracht, daß verschiedene krampferzeugende Gifte im Gehirn einen pathologisch-anatomischen Prozeß der gleichen Art verursachen, nämlich eine Zellerkrankung vom Typus der Verflüssigung der Zelle samt regressiver Gliaveränderung einer amöboiden oder präamöboiden Art zur Folge haben. Die Identität der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Gehirn beim Saturnismus und bei Vergiftungen mit anderen krampferregenden Giften brachten den Autor zu dem Schlusse, auch das Blei sei zu der Gruppe der Gifte zu rechnen, welche bestimmte physikalische Gehirnveränderungen hervorrufen, die in einem bestimmten morphologischen Bilde ihren Ausdruck finden.

An den Kontrolltieren, die eine Bleivergiftung überlebt hatten, ließen sich keine pathologischen Veränderungen nachweisen.

Von besonderem Interesse ist die Arbeit von *Bonfiglio* (1909), dessen Beobachtungen als einzige ihrer Art in der Literatur dastehen. *Bonfiglio* entdeckte nämlich bei drei mit Blei vergifteten Hunden Herde in den tiefliegenden Rindenschichten, Zellwucherung in der Gefäßwand, wodurch eine riesige Verdickung der Gefäßwandung zustande gekommen war, und Gefäßneubildung. Gleichzeitig damit beobachtete er auch Gliawucherung.

Aus der Literaturübersicht ist zu erkennen, daß der Saturnismus sich klinisch bei Tieren durch Lähmungen, Krämpfe, Tremor und Anfälle psychischer Erregung kennzeichnet. Verschiedene Tierarten verhalten sich dem Blei gegenüber ungleich. So kommen bei Kaninchen weit häufiger Lähmungen vor, bei Katzen und Hunden epileptische Anfälle, Wutausbrüche, Angstzustände. Pathologisch-anatomisch wird in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein elektiver degenerativer Prozeß in der grauen Substanz des Gehirns und Rückenmarkes geschildert. Die von *Gombault* u. a. Autoren beschriebenen Veränderungen der peripherischen Nerven und die zum gleichen Typus gehörenden Alterationen der zentralen Fasern der Rinde, die vom japanischen Autoren *Schimazono* beschrieben worden sind, dürfen nach den meisten Forschern als sekundäre Entartung infolge primären Unterganges der Nervenzelle in Gehirn und Rückenmark aufgefaßt werden; die Mehrzahl der Autoren glaubt folglich an eine zentrale Genese des Saturnismus.

1926 erschien aus der Universität Madrid eine Arbeit von *Villa-Verde*, durch welche dieser Streit auf Grund des pathologischen Zustandes der *Schwannschen* Scheide entschieden wird. Die *Schwannsche* Zelle weist nämlich, je nachdem der Axon primär oder sekundär lädiert ist, verschiedene pathologische Erscheinungen auf. Ist der Untergang des Axons eine Folge des Todes seiner trophischen Zelle im Vorderhorn des Rückenmarkes, so kommt eine reaktive Quellung, eine Hypertrophie der Zellen der *Schwannschen* Scheide zustande. Hat aber das schädigende Agens unmittelbar auf den Nerv eingewirkt, so degeneriert auch die *Schwannsche* Zelle, wenn der Axon eingeht, sie verliert an Ausmaßen; eine Quellung derselben bleibt aus, mit anderen Worten, es fehlen die für die sekundäre Degeneration typischen Veränderungen.

Villa-Verde fand nach drei Monate langer Vergiftung seiner Tiere eine Degeneration des Axons und den Untergang der *Schwannschen* Zellen, weshalb er die Existenz der primären Degeneration des peripherischen Axons beim Saturnismus als bewiesen erachtet.

Die Eigentümlichkeit dieses Prozesses ist die Erhaltung von Stückchen von Axonen an gewissen Stellen, denen *Cajal* den Namen „Sequester“ beigelegt hat; sie findet ihre Erklärung in dem Untergange der *Schwannschen* Zelle, deren Funktion es ist, den eingegangenen Axon zu absorbieren. In einigen Fällen, wo die Dosierung eine schwache war, bemerkte dieser Autor eine Aufquellung der *Schwannschen* Zellen, d. h. eine der Erscheinungen einer sekundären Degeneration. Auf Grund dieser Arbeit ist der Schluß gestattet, bei der Bleivergiftung können im peripherischen Nerven Erscheinungen der primären wie der sekundären Entartung beobachtet werden.

Was den Charakter der Veränderungen am Zentralnervensystem betrifft, so ist die Zellentartung seit den Zeiten von *Nißl* bekannt; die Rolle der Glia in diesem pathologischen Zustand wurde erst in der jüngsten Zeit von *Spielmeyer* nachgewiesen. Einige Autoren, wie z. B. *Spatz*, stellen Gefäßveränderungen überhaupt in Abrede, während andere — wie *Rybakow* — dieselben nur nebenbei erwähnen, und noch andere — wie z. B. *Bonfiglio* — meinen, letztere dominieren in der Pathologie. Dieser Mangel an Übereinstimmung rührt nicht von den verschiedenen Dosen Blei her, denn *Spatz* z. B. betont ausdrücklich, das pathologisch-anatomische Bild in seinen Fällen stünde in keiner Abhängigkeit von der Dosierung. Augenscheinlich ist hierbei die Art des Tieres ausschlaggebend: *Spatz* arbeitete an Katzen, *Bonfiglio* an Hunden, *Rybakow* an Meerschweinchen und Kaninchen.

Aus der Literaturübersicht darf geschlossen werden, daß die Intensität des pathologischen Vorganges und die gesamte Bleimenge nicht immer der Schwere der klinischen Erscheinungen entspricht, obwohl eine solche Abhängigkeit in den meisten Fällen doch beobachtet wird.

Auch die individuelle Elektivität des Tieres verdient hervorgehoben zu werden: so beobachtete *Straub* unter seinen 14 Katzen nur bei der einen bulbäre Erscheinungen.

Nun wollen wir zu der Schilderung unserer eigenen Beobachtungen übergehen.

Wir untersuchten das Nervensystem von fünf Hunden. 4 davon erhielten Bleiacetat (Bleiweiß) in der Nahrung oder in Pillen, während der fünfte Hund uns von Dr. *Bricker* überlassen wurde, der ihm ebenfalls Bleiweiß einführte, und zwar durch eine Gallenfistel. Die Dauer der Vergiftung war eine verschiedene, 28—224 Tage, die Menge des Bleiweißes betrug 0,01—0,04 g pro Kilogramm Körpergewicht, die Gesamtmenge davon schwankte von 1,8—20,0 g. Es wurden bei den Tieren Krämpfe mit und ohne Bewußtlosigkeit, manchmal auch Krämpfe mit Lähmungen beobachtet, es traten Wutanfälle auf, Gewichtsabnahme, Erbrechen folgten. Die Tiere gingen während der Krämpfe ein oder starben bald nach denselben, aber stets spontan.

Die Obduktion wurde an demselben oder am folgenden Tage vorgenommen. Das in Formalin und Alkohol fixierte Gehirn wurde mit Hämatoxylin-Eosin nach *Nißl*, *Spielmeyer*, *Stölzner* und *van Gieson* gefärbt.

Bearbeitet wurde das Rückenmark in verschiedener Höhe, die Medulla oblongata, die subcorticalen Ganglien, die Hirnrinde der Schläfen-, Zentral-, Stirn- und der Occipitallappen des Gehirns, auch wurde in jedem Falle eine Serie Schnitte durch den Tuber cinereus von dem Chiasma bis zum Vierhügelgebiet geführt. Die peripherischen Nerven, die Ganglien des Grenzstranges und der Plexus solaris wurden bei einem Hunde untersucht.

Die Entfernung der Ganglien des Grenzstranges fordert beim Hunde eine spezielle Technik, die wir am anatomischen Institut des Prof. *Worobjew* erlernt haben. (Wir benutzen die Gelegenheit, Herrn Prof. *W. P. Worobjew* und seinen Mitarbeitern unseren Dank auszusprechen.)

Beim Studium der Pathologie des Grenzstranges sind die durch Alter bewirkten Alterationen und solche mit in Betracht zu ziehen, die von früheren Erkrankungen, besonders von Infektionen herkommen, welche letztere (wie die Arbeiten von *Mogilnitsky* über die Sklerose des Ganglion nach Pneumonie und anderen Erkrankungen erwiesen haben) die peripherischen sympathischen Nervenzellen stark verändern. Da wir an Tieren operierten, von deren Alter und vorangegangenen Erkrankungen uns nichts bekannt war, und da die Tiere unter unseren Versuchsverhältnissen an Pneumonie erkrankten, so nahmen wir von der Untersuchung der sympathischen peripherischen Ganglien Abstand.

Die Untersuchungen des Tuber cinereus erfolgte, wie oben erwähnt, auf Serienschnitten.

Beim Hunde sind diese Zellgruppen minder scharf differenziert, der Nucleus paraventricularis und der Nucleus supraopticus sind aber bei ihnen genügend abgegrenzt.

Was die Funktion der Kerne des Tuber anbetrifft, so darf nun als festgestellt gelten, daß die Schädigung des medialen Teiles des Tuber, und sei sie noch so oberflächlich, Diabetes insipidus hervorruft, falls sie beiderseitig ist. Eine Läsion des Nucleus paraventricularis ruft Störungen des Zuckerstoffwechsels hervor. Eine Schädigung des Tuber ruft überhaupt Störungen der Wärmeregulierung, Dystrophia adiposo genitalis, Kachexie und eine Reihe weiterer Störungen hervor, wir wissen aber noch nicht, von der Läsion welcher Zellgruppen sie herrühren.

Wir hielten es für angebracht, dieses kurze Vorwort der Beschreibung unserer Versuchsreihen vorausszuschicken.

Protokoll Nr. 1. Hund männlich, 6 kg, 300 g Körpergewicht, wurde 37 Tage lang vergiftet, indem man ihm täglich 0,01 Bleiweiß pro Kilo Körpergewicht einführte, insgesamt also 1,8 g. Am 10. Tage trat Appetitverlust ein, Gewichtsabnahme; am 15—16. Tage war der Hund erregt, bellte ohne Ursache. Am 20. Tage trat der erste epileptische Anfall ein. Am anderen Tage wiederholte er sich; die Extremitäten und der Hals erstarrten in tonischem Krampf, im Halse setzte ein klonischer Krampf ein, der sich allmählich auf alle Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten erstreckte. Nach dem Anfall wurde der Hund schwach und träge. Die Anfälle traten nun täglich auf, gingen manchmal mit Bewußtlosigkeit einher, wobei das Tier auf den Rücken fiel; Dauer des Anfalls etwa $\frac{1}{2}$ —1 Minute. Die Anfälle wurden durch Zorn, jähe Berührungen, leicht ausgelöst, traten auch ohne äußere Ursache auf. Nach den Anfällen war bisweilen schwankender, zaudernder Gang beobachtet. Im Laufe der Beobachtung traten Durchfälle und Erbrechen auf.

Der Charakter des Tieres änderte sich sehr; war es früher ruhig, zutraulich und gutmütig gewesen, so wurde es jetzt erregt, reizbar und fiel den Diener an, der es pflegte.

Tags vor dem Tode betrug das Körpergewicht 4 kg. Am 38. Tage wurde der Hund tot aufgefunden.

Mikroskopische Untersuchung.

Die mikroskopische Untersuchung ließ uns Veränderungen verschiedener Intensität im Gehirn und Rückenmark erkennen.

Im Rückenmark waren die Nervenzellen teils normal, teils alteriert. Die veränderten Zellen hatten eine unregelmäßige Konfiguration, unebene, gemauserte Ränder; Fortsätze waren häufig zu sehen, hatten eine beträchtliche Länge, waren gewunden, mit unebenen Rändern, das Chromatin war in einigen Zellen vollständig zerfallen, der Zerfall begann an der Peripherie, weswegen die Zellen kleiner als in der Norm aussahen. In einigen solcher zerfallenden Zellen waren Vakuolen zu sehen. Hie und da traf man anstatt einer Zelle eine amorphe Masse. In den Zellen, die die schwerste Alteration aufwiesen, fehlte der Kern vollständig, in anderen Zellen waren die Umrisse des Kernes ungleichmäßig, unklar, manchmal war der Kern exzentrisch, der Nucleolus gut erhalten. Zellveränderungen traten in allen Höhen des Rückenmarkes

auf, waren in seinen Vorder-, Seiten- und Hinterhörnern erkennbar, die Intensität des Prozesses war aber an verschiedenen Höhen ungleich, so hatte z. B. in der Halsanschwellung hauptsächlich die Gruppe der am Zentralkanal gelegenen Zellen gelitten, im Brustabteil waren die visceralen Zellen der Seitenhörner, in der Lumbalanschwellung die Zellen des Hinterhornes am meisten verändert. Die Gliakerne waren in der grauen Substanz rings um die Ganglienzellen vermehrt, stellenweise bildeten die Gliakerne Anhäufungen in der grauen Substanz. Die Gefäße in der weißen Substanz waren unverändert. Die weiße Sub-

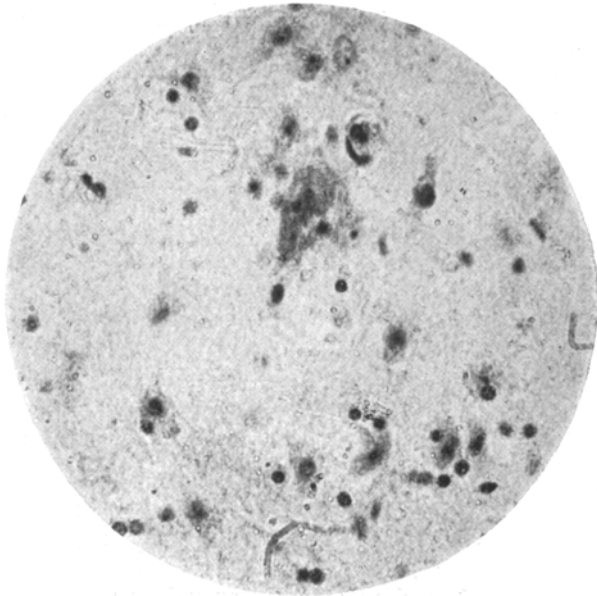


Abb. 1. *Nißl*. Mikrophotographie.

stanz des Rückenmarkes war unverändert. In der Medulla oblongata hatten die Zellalterationen denselben Charakter wie im Rückenmark. An einem, durch den Kern des 12. Nerven und den visceralen Kern des 10. Nerven geführten Schnitt waren die somatischen Zellen relativ gut erhalten, darin war eine geringfügige Chromolyse und exzentrische Lagerung des Kernes erkennbar. In den Kernen von *Goll* und von *Burdach* und im Kern des Nervus trigeminus waren die Alterationen von der gleichen Intensität. Am schwersten verändert war der viscerale X-Kern, er hatte dunkle Zellen mit angenagten Rändern, zerfallendem Chromatin und Vakuolen, teils hatten sich die Zellen in eine amorphe Masse verwandelt. Die Glia war unverändert. Hyperämie.

Auf der Höhe des oberen Teiles der Medulla oblongata, im Gebiet des 8. Nerven, war der Charakter der Alterationen der gleiche, der Prozeß

intensiver in den sensiblen Kernen und schwächer im *Deitersschen* Kern ausgeprägt (Abb. 1).

Im Kleinhirn sind die *Purkinje*-Zellen stellenweise vollkommen erhalten, meist aber stark verändert, von alterierter Form, die Zellen sehen rund aus, die Fortsätze fehlen oder sind sehr blaß. In den Zellen und in den Fortsätzen liegt das Chromatin in Körnern. Einige Zellen sind in Zellschatten verwandelt, rings um sie ist viel Glia vorhanden (Abb. 2). Bei der Färbung nach *van Gieson* sind in der Pia Blutergüsse zu erkennen. An der Serie von Schnitten von dem mittleren Teile des Chiasma bis

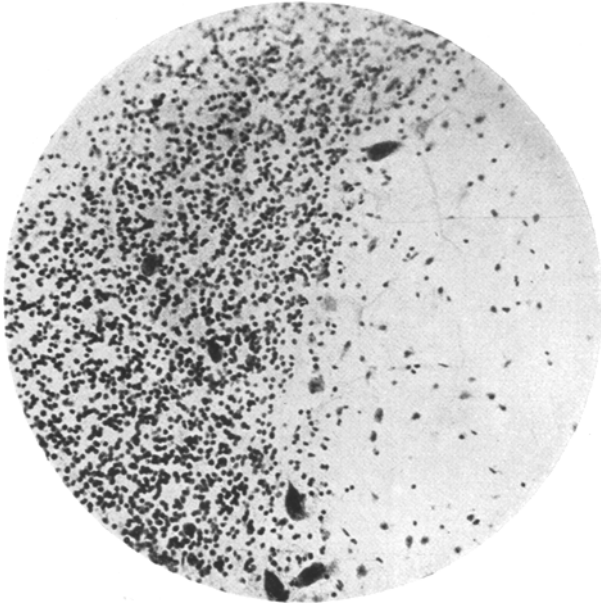


Abb. 2. *Nißl*. Mikrophotographie.

zum *Aquaed. Silvii* waren Veränderungen zu beobachten, in den *Nucleus suprachiasmaticus et paraventricularis*, im *Corpus mamillar.*, im *Thalamus* und *Corpus striatum*.

Die am stärksten veränderten Zellen waren im *Thalamus* enthalten. Die meisten Zellen des *Nucleus suprachiasmaticus* waren verändert, besonders stark waren die großen Zellen alteriert, im *Corpus mamill.* die kleinen. Der Charakter der Zellalteration im *Tuber* war von demjenigen anderer Hirnteile abweichend, hier prävalierte zentrale Chromolyse. Bisweilen wurden Vakuolen angetroffen. Der Kern war färbbar. Von einigen Zellen war nur noch der Kern übrig geblieben.

In der Rinde der Schläfenwindungen war ein Teil der Zellen erhalten, ein anderer alteriert. Die Alterationen erreichten eine

bedeutende Intensität, so daß Zellen vorkamen, von denen nur nackte Kerne, mit einer geringen Menge Protoplasma umgeben, vorlagen. In anderen Schichten der Rinde waren die Alterationen weniger intensiv. Die Glia blieb im Bereich der Norm. In den Gefäßen der grauen Substanz geringfügige Zellwucherungen der Intima. Die weiße Substanz war unverändert. Im Gebiet der zentralen Windungen waren die großen Pyramidenzellen besonders alteriert, hatten ungleiche Ränder, einen wabigen Bau des Protoplasmas. In einigen Zellen war der Kern kleiner geworden, war färbbar und hatte undeutliche Umrisse. Die Wucherung der Gliakerne war rings um die Zellen besonders stark ausgeprägt, die Wucherung war aber in der Umgebung der am stärksten alterierten Zellen nicht bemerkbar.

Bei der mikroskopischen Untersuchung war also bei diesem Tiere ein degenerativer Prozeß in den Zellen des Gehirns und des Rückenmarkes von verschiedener Intensität zu erkennen, der die vegetativen und somatischen Zentren ergriffen hatte.

Der Intensität des pathologischen Prozesses nach steht die Rinde an erster Stelle, dann kommt der Thalamus und die Kerne des Tuber und des Vagus, weniger stark betroffen ist das Kleinhirn und die motorischen Zentren des verlängerten und des Rückenmarkes.

Die Wucherung der Gliakerne ist in der Kleinhirnrinde und im Rückenmarke ungleichmäßig und entspricht der Schwere der Schädigungen der Nervenzelle nicht stets. In den Gefäßen der Rinde ist eine geringe Proliferation der Intimazellen vorhanden. In der Pia ist die Zahl der Kerne gesteigert, leukocytäre Infiltration. Wir haben also schwere Alterationen der somatischen und vegetativen Zentren des Nervensystems vor uns.

Protokoll Nr. 2. Ein kleiner, starker männlicher Hund von 6200 g Körpergewicht erhielt 60 Tage lang, mit seltenen Intervallen, 4 mg Bleiweiß pro Kilo Körpergewicht, d. h. 0,24 davon täglich. Die Gesamtmenge des Bleiweißes betrug 12,0. Die ersten Vergiftungssymptome ließen sich in Form von Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit am 9. bis 10. Tage bemerken. Etwa gegen den 20. Tag war das Gewicht bedeutend herabgesetzt: 4,100 kg, Apathie und Schwäche gesellten sich hinzu. Des weiteren traten Erbrechen und Durchfälle ein. Starke Krampfanfälle waren nicht zu beobachten, wohl aber selten einmal klonische Zuckungen einzelner Muskeln. Am 60. Tage starb das Tier unter Erscheinungen der Kachexie. Die mikroskopische Untersuchung zeigte denselben Typus der Zellveränderung im Gehirn und Rückenmark wie beim ersten Tier, wobei der Prozeß in den somatischen Kernen bedeutend schwächer ausgeprägt war, seine stärkste Intensität aber in den Kernen des Tuber, besonders aber im N. paraventricularis erreichte (wo die meisten Zellen stark alteriert waren); dort waren kaum einige Zellen erhalten geblieben. Die Gliawucherung war unbedeutend. In der weißen Substanz lagen keine Alterationen vor. Die Gefäßwandungen waren beträchtlich alteriert, es war eine enorme Vermehrung der Zellen der Intima und Adventitia im ganzen Verlauf des Gehirns und Rückenmarkes bemerkbar, die bedeutendsten Alterationen ließen sich aber in den Gefäßen des Thalamus und der Medulla oblongata erkennen. Eine Abhängigkeit zwischen den Zellalterationen und der Proliferation der Gefäßwandung ist nicht bemerkbar,

d. h. rings um veränderte Gefäße liegen häufig ganz wohlerhaltene Zellen und, im Gegenteil, die am stärksten veränderten Zellen kommen im Gebiete der erhaltenen Gefäße vor.

Die klinische Eigenart dieses Falles besteht in der schweren Erschöpfung, der Kachexie, welche den Tod des Tieres herbeiführte. Anatomisch ist eine prävalierende Lädierung der höheren vegetativen Zentren des Nucleus paraventricularis et suprachiasmaticus und relativ schwach ausgeprägte Alterationen des somatischen Nervensystems vorhanden. Wir wollen hier nicht in die Analyse dieser Beobachtungen eingehen, wollen hier aber nur diese Tatsache hervorheben.

Was aber die Charakteristik des pathologischen Prozesses anbelangt, so haben wir es hier mit einem degenerativen Prozeß der Zellen mit reaktiven Gliaveränderungen, andererseits aber mit einer unzweifelhaften Mesodermalreaktion der Elemente der Gefäßwandung zu tun.

Protokoll Nr. 3. Männlicher Hund, 8 Kilo Körpergewicht, erhielt je 1 mg Bleiweiß pro Kilo Körpergewicht, also 0,08 täglich, im Laufe von 124 Tagen; die Gesamtmenge des Bleiweißes betrug 9 g.

In der ersten Zeit vertrug das Tier die Vergiftung sehr gut, es nahm sogar 250 g zu. Gegen Ende der 3. Woche trat Erbrechen ein, am Ende des ersten Monats hatte es den ersten großen epileptischen Anfall. Seither änderte sich das Betragen des Hundes vollkommen, er wurde reizbar, leicht erregbar, dabei trat Tremor am ganzen Leibe ein, zuweilen auch Wutausbrüche. Jegliche psychische und physische Reize lösten epileptische Anfälle aus, welche von 2—3 Sekunden bis 3 Minuten anhielten; manchmal folgten die Anfälle einander auf dem Fuße. Die Krämpfe hatten einen tonisch-klonischen Charakter, oft fiel das Tier auf den Rücken um, verlor die Besinnung, biß sich häufig in die Zunge. Nach dem Anfall stand der Hund wieder auf, schwankte aber auf den Beinen, schien sich nicht zu orientieren, da er die ihm angebotene Kost nicht berührte, auch warf er sich auf jedermann, der sich ihm näherte. Die Anfälle erreichten eine besondere Intensität gegen Ende des 4. Monats der Beobachtung. Tod am 124. Tage.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Ganglienzellen des Gehirns und Rückenmarkes befinden sich in verschiedenen Stadien der Veränderung. Die Alterationen gehören zu dem gleichen Typus und Charakter wie bei den früher geschilderten Tieren: periphere Chromatolyse, Vakuolenbildung, dunkler Kern mit undeutlichen Umrissen. Ab und zu kommen im Gehirn normale Zellen vor. Die am stärksten alterierten Zellen befinden sich in den tiefen Schichten der Rinde der zentralen und der Stirnwindung, etwas weniger hatten die nämlichen Zellen der Temporal- und Occipitalwindung gelitten.

Im Nucleus caudatus befanden sich viele veränderte Zellen, besonders kleine Zellen, die Alterationen erreichten jedoch keinen so hohen Grad der Intensität, wie in der Rinde.

Im Ammonshorn waren die großen Zellen stellenweise verändert, die Zellkerne boten keinerlei besondere Abweichungen von der Norm.

In den Nuclei suprachiasmaticus und paraventricularis traf man alterierte Zellen. Die nämlichen veränderten Zellen waren auch im Thalamus, im Vierhügelgebiet und der Medulla oblongata zu sehen. Im Kleinhirn waren die meisten *Purkinje*-Zellen erhalten, bisweilen kamen veränderte Zellen vor. Die am stärksten alterierten Zellen lagen im Nucleus dentatus.

Im Rückenmark waren viele erhaltene Zellen. Am stärksten verändert waren die Zellen der vorderen und hinteren Hörner.

Glia: Wucherung der Gliakerne, hauptsächlich in der Rinde, rings um die veränderten Zellen, aber in geringerem Grade auch im ganzen Verlaufe des Rückenmarkes und Gehirnes.

In den Gefäßen geringfügige Proliferation der Kerne der Intima und Adventitia, die in der weißen Substanz stärker ausgeprägt ist. Keine anderweitigen Veränderungen in der weißen Substanz.

Dem Charakter und der Verbreitung nach hat der Prozeß dieses Tieres eine große Ähnlichkeit mit demjenigen beim ersten Hund, dem das Bild der klinischen Erscheinungen auch nahe steht. Hier wie dort schwerer Entartungsprozeß in den Zellen, mit Bevorzugung der Rinde, mit Vermehrung der Piakerne und relativ geringer Proliferation der Gefäßwandung. Gegenüber dem ersten Fall relativ geringe Läsion der vegetativen Kerne.

Protokoll Nr. 4. Hund, männlich, Gewicht: 7300 g, erhielt 0,04 Bleiweiß pro Kilo Körpergewicht, in 24 Stunden also 0,27 g reinen Bleiweißes. Die Vergiftung dauerte mit Unterbrechungen 224 Tage. Die Menge des eingeführten *Bleiweißes* betrug 20,44 g.

Am 1. 10 erhielt das Tier Blei, anfangs in Pillenform, aber etwa 3 Wochen später, als Erbrechen und augenscheinlich auch Leibschmerzen begannen, wollte es keine Pillen mehr schlucken. Das Blei wurde ihm dann mit der Speise, meist mit dem Fleisch und später in der Milch gereicht. Einen Monat später fand ein Krampfanfall und nach weiteren 3 Wochen ein zweiter statt; 2 Monate nach Beginn der Vergiftung Status epilepticus. Die Anfälle traten spontan und auch bei jeglichem äußeren Anlaß auf. Dauer des Anfalles $\frac{1}{4}$ —1 Minute. Die Frequenz gestaltete sich dermaßen, daß ein Anfall dem anderen binnen 2—3 Stunden folgte und sich nach weiteren 1—2 Stunden erneuerte. Offenbar begann der Anfall mit Bewußtlosigkeit, vor dem Anfang des Anfalles erhob sich das Tier, augenscheinlich bei getrübttem Bewußtsein. Nachdem es mit dem Kopfe einige Male hin und her gewackelt hatte, fiel es dann um. Die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten befanden sich in einem tonisch-klonischen Krampfe. Die Anfälle gingen mit Stuhlentleerung und Harnlassen einher. Gewicht 5100 g. Seitens des Magendarmtraktes Erbrechen und Durchfall.

1. 11. Es wurde die Vergiftung unterbrochen. Brom- und Milchdiät.

7. 12. Keine Anfälle. Brom wird abgeschafft. Erneute Einführung von Blei in der nämlichen Dosis: 0,04 pro Kilo Körpergewicht. Am 10. Tage Unterbrechung der Vergiftung, Brom, Milchdiät.

20. 12. Die Anfälle sind seltener geworden. Laut Angaben des Veterinärarztes Lungenentzündung.

30. 12. Die Lungenentzündung ist liquidiert, Gewicht 5 Kilo. Gesteigerte Nahrungszufuhr.

14. 1. Gewicht 6500 g, Fortsetzung der Vergiftung. Nach 5—6 Tagen verschlimmerte sich der Appetit, Gewicht 6000 g, am 10. Tage epileptischer Anfall; nach 2 Wochen sind die Anfälle sehr häufig geworden, der Charakter des Anfalls hat sich verändert, er beginnt nun mit klonischen Zuckungen in der linken Vorderpfote, manchmal schließt der Anfall damit, bisweilen geht er aber in einen allgemeinen Anfall mit Salivation über. Bisse in die Zunge. Der Gang wird nach einem Anfall von allgemeiner Art ein paretisch-ataxischer, mit Überwiegen der Ataxie. Nach 1—2 Stunden wurde der Gang wieder normal; die Vergiftung wurde ausgesetzt; Brom, Milchdiät.

1. 2. Die Anfälle sind seltener geworden.

5. 2. Keine Anfälle mehr.

15. 2. Wiederum wurde die Vergiftung fortgesetzt, wobei in 6 Tagen 160 mg Bleiweiß eingeführt wurden. Scabies, Unterbrechung der Vergiftung auf einen Monat. Gebesserte Ernährung.

Körpergewicht 7000 g, allgemeines Befinden gut. Ein epileptischer Anfall ereignete sich auf der Straße, nach einem ermüdenden Spaziergang.

20. 3. Gutes Allgemeinbefinden. Im Laufe von 5 Tagen wurde 1,4 Bleiweiß eingeführt. Nach 5 Tagen epileptische Anfälle. Die Anfälle gehören ihrem Typus nach zum *Jacksonschen* Anfall, der in der linken Vorderpfote einsetzt, manchmal in einen allgemeinen Anfall übergeht, wobei tonisch-klonische Krämpfe beobachtet werden. Der Gang hat sich merklich verschlimmert, ist paretisch-ataktisch geworden. Gewichtsabnahme bis auf 5600 g, Apathie, Appetitlosigkeit. Unterbrechung der Vergiftung, Brom, Diät.

Die Anfälle bleiben wie vorher. Gang verschlimmert.

25. 4. Keine Anfälle. Ataxie weniger stark ausgeprägt.

3. 5. Der Hund wurde tot in seinem Käfig gefunden.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Rückenmarkszellen sind meist verändert, es kommen aber auch normale vor. Der Typus der Alterationen ist der gleiche, wie bei den anderen Tieren. Chromatinerfall in Klümpchen. Periphere Chromolyse, Färbbarkeit des Kernes. Die Veränderungen haben keinen schweren Grad erreicht. Am stärksten veränderte Zellen kommen auf der Höhe des cervicalen und des thorakalen Abschnittes des Rückenmarkes vor, im Gebiet der Seiten- und der Hinterhörner. Die Zellen des Vorderhornes sind besser erhalten. In der grauen Substanz ist keine Vermehrung der Glia zu beobachten. In der weißen Substanz sind viele Gliakerne vorhanden, im Brustabschnitt des Rückenmarkes ist ein gliöses Syncytium gebildet (Abb. 3). Hyperämie und kleine Extravasate in der grauen Substanz des Vorderhornes der lumbalen und sakralen Anschwellung.

In der Medulla oblongata unterscheiden sich die meisten Zellen wenig von der Norm. Wucherung der Gliakerne, besonders in der weißen Substanz. In den Gefäßen Proliferation der Intimazellen. Im Kleinhirn ist die Körnerschicht unverändert. Viele alterierten *Purkinje*-Zellen, deren Veränderung demselben Typus angehört wie bei den anderen Tieren.

Serienschnitte vom Chiasma bis zum Vierhügelgebiet. In den Zellen des Striatum und Thalamus kommen veränderte Zellen vor. Die Intensität der Veränderungen ist gering, am stärksten alteriert sind die kleinen

Zellen des Nucleus caudatus. Der Nucleus paraventricularis enthält viele veränderte Zellen, die Intensität der Alterationen ist eine mittlere. Im Ammonshorn sind die großen Zellen in geringem Grade verändert, die kleinen sind unverändert. Quellung und Wucherung der Zellen der Gefäßintima.

Die beträchtlichsten Veränderungen sind in den Rindenzellen des Großhirns anzutreffen; daselbst sind alle Zellen schwer verändert, namentlich in den tiefliegenden Schichten. Die schwersten Alterationen

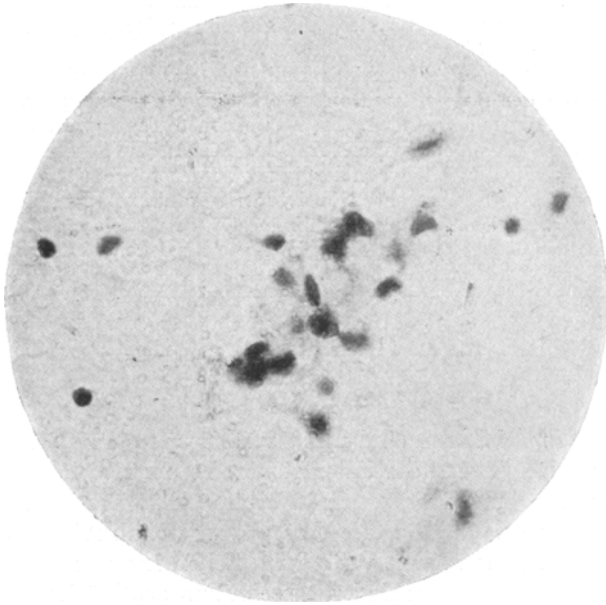


Abb. 3. *Näbl.* Mikrophotographie.

weist die Rinde der Stirn- und der Zentralwindungen auf, in dem Schläfenlappen und dem Occipitallappen hat der Prozeß keine derartige Intensität erlangt. Besonders weitgehend verändert sind die Riesenzellen der Zentralwindungen. Der Typus der Alterationen ist derselbe, unebene, zerrissene Ränder, Fortsätze auf eine bedeutende Strecke hin verfolgbar, Chromatinzerfall zu Klümpchen. Stellenweise Zellschatten. Der Zellkern ist dunkel, hat keine deutlichen Grenzen. Hypertrophie und Wucherung der Glia, hier und da deutlich ausgeprägte Neuronophagie (Abb. 4 u. 5).

Die Gefäße sind stark verändert. Zellquellung der Intima und Adventitia, stellenweise Verdickung der Adventitia, wodurch das Gefäß an Umfang stark zunimmt.

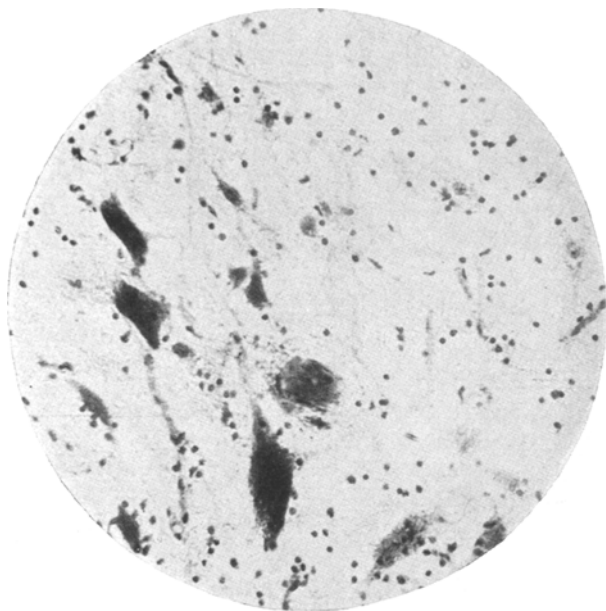


Abb. 4. *Niβl.* Mikrophotographie.

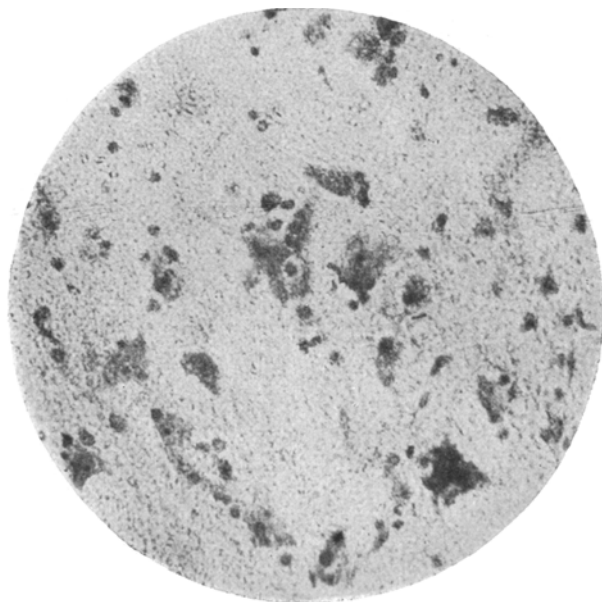


Abb. 5. *Niβl.* Mikrophotographie.

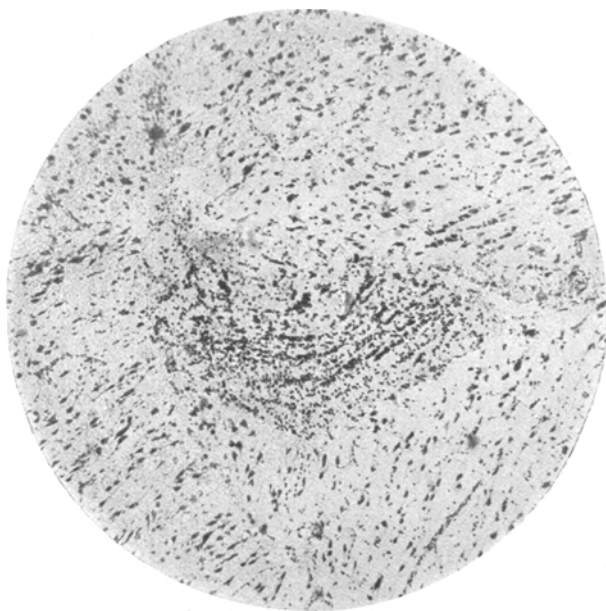


Abb. 6. *Niβl*. Mikrophotographie. Schwache Vergrößerung.

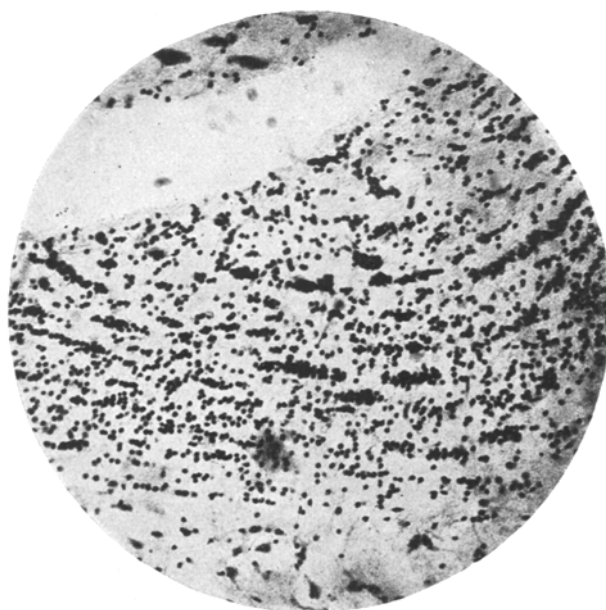


Abb. 7. *Niβl*. Mikrophotographie. Starke Vergrößerung.

In der weißen Substanz liegt Gliawucherung vom selben Typus wie im Grau vor.

In dem rechten Gyrus sigmoideus liegt ein makroskopisch sichtbarer Herd von ovaler Form, etwa 1,5 mm groß. Der größte Teil desselben befindet sich in den tiefen Rindenschichten, wo er sich bis zur Rindenoberfläche fortsetzt, wobei er stets immer schmaler wird; ein Teil greift auf die weiße Substanz über. Der Herd besteht aus einer enormen Menge Gliazellen, mit runden, dunklen, ziemlich großen Kernen, hier und da mit einer geringen Menge Protoplasma versehen. Stellenweise sind daselbst Capillare erkennbar.

Die Gliazellen sind im Herde kettenförmig angeordnet und zu Anhäufungen, in der Art von Knötchen, versammelt. An einigen Stellen sind unter diesen Knötchen die Reste von zerfallenden Ganglienzellen sichtbar. An der Grenze des Herdes treten vereinzelte Gliazellen auf, die demselben Typus angehören wie diejenigen, aus denen der Herd besteht. Diese Gliazellen gehen in das den Herd umgebende Gewebe über, wo schwer degenerierte Nervenzellen liegen, in deren Umgebung sich wiederum solche Knötchen gebildet haben (Abb. 6 u. 7).

Die peripheren Nerven — Nervus ischiadicus, peroneus — weisen keinerlei Veränderungen auf.

Im Plexus solaris und in dem Grenzstrang sind die meisten Zellen verändert, es kommen aber auch normale Zellen vor. In den alterierten Zellen ist das Chromatin in Klümpchen vorhanden. Periphere Chromolyse. Einige Zellen haben das Aussehen von Zellschatten. Die Gesamtzahl der Satelliten ist vermehrt, stellenweise sind Anhäufungen davon vorhanden. Letztere dringen ab und zu in den Zelleib ein. In einigen Ganglien gibt es wenig Zellen. Dieselben sind durch bindegewebige Narben ersetzt. Neben den bindegewebigen Septen ist eine beträchtliche Vermehrung von runden Bindegewebskernen bemerkbar. Keinerlei Alterationen an den Gefäßen.

Die mikroskopische Untersuchung dieses Falles brachte den Nachweis eines schweren degenerativen Prozesses in den Gehirn- und Rückenmarkszellen, mit vorzüglicher Lokalisation in der Rinde, namentlich im Bereich der zentralen Windungen. Neben intensiven Zellalterationen sind auch reaktive Veränderungen der Glia, Bildung glüöser Syncytien im Rückenmarke, Neuronophagie in der Rinde, Zunahme der Gliakerne im ganzen Verlaufe des Gehirns und des Rückenmarkes in der grauen und der weißen Substanz nachweisbar. In dem rechten Gyrus sigmoideus liegt ein oval geformter Herd, dessen Form und Lage in der weißen und der grauen Substanz für seinen vasculären Ursprung sprechen.

An den Gefäßen sind Veränderungen bemerkbar, welche in der Rinde am intensivsten ausgeprägt sind. Es hat eine Quellung der Zellen der Intima und Adventitia und eine Vermehrung derselben stattgefunden (Abb. 8). Der Prozeß erinnert der Form nach an die Veränderungen,

welche bei der Lues der kleinen Gefäßen der Rinde wahrnehmbar sind. Wir haben es also hier mit schweren Veränderungen der Nervenzellen, der Glia und der Gefäße zu tun.

Welche Abhängigkeit existiert aber zwischen den Gefäßalterationen und den an Nervenzellen vorhandenen Veränderungen?

In einem Falle ist ein derartiger Zusammenhang anzunehmen, nämlich im Herd des rechten Gyrus sygmoideus, da derselbe zweifellos vasogen ist. In Anbetracht des Ausbleibens eines Parallelismus zwischen den Alterationen der Nervenzellen und den Veränderungen der Gefäß-

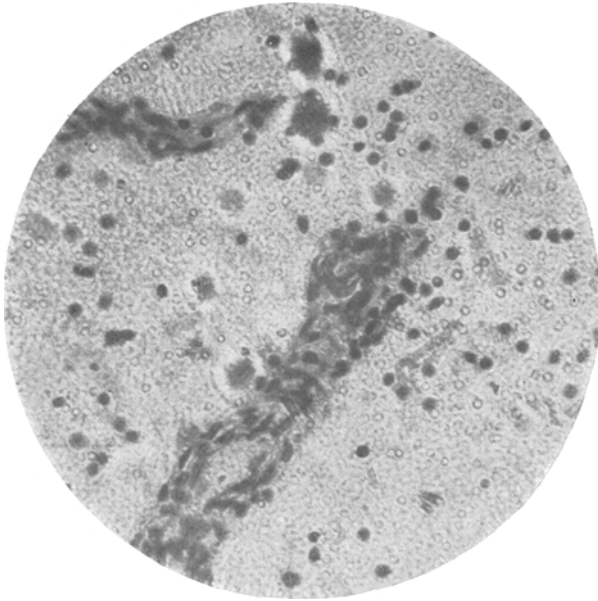


Abb. 8. *Nißl*. Mikrophotographie.

wandung in anderen Bezirken des Gehirnes muß hier ein selbständiger Entartungsprozeß der Zellen vorhanden gewesen sein.

Die Gefäßveränderungen, d. h. die Proliferation der Gefäßwandung, könnten als eine Reaktion der mesodermalen Elemente auf den pathologischen Prozeß der Nervenzellen angesehen werden. Wir dürfen eine solche Möglichkeit hierbei nicht abweisen, dabei muß aber auch der primäre mesodermale Prozeß ins Auge gefaßt werden, da wir ja öfters einen intensiven Prozeß in den Gefäßen dort finden, wo die Zellalterationen schwach ausgeprägt sind.

Bei der Untersuchung der sympathischen Ganglien wurden darin Ganglienzellen in geringer Anzahl nachgewiesen, diese Zellen waren degeneriert, es gab bindegewebige Narben, Vermehrung der Sattelliten,

Eindringen dieser letzteren in den Zelleib, Vermehrung von runden bindegewebigen Kernen.

Die Abnahme der Zahl der Zellen, die bindegewebige Narbe — dies alles sind Symptome einer Sklerose des sympathischen Ganglion; die Vermehrung der bindegewebigen Kerne und der Satelliten ist als eine reaktive Reizung zu betrachten.

Wie gesagt, wird die Sklerose der Zellen des sympathischen Ganglion durch Alter und Infektionen bewirkt und da unsere Hunde die Pneumonie überstanden hatten, bei welcher *Mogilnitzky* ja eine Sklerose des sympathischen Ganglion beschrieben hat, so fällt es äußerst schwer, in unserem Falle die Sklerose bestimmt einzuschätzen.

Die in unserer Beobachtung vorgefundene Sklerose des Plexus solaris konnte vielleicht das Resultat der Bleivergiftung darstellen wie es *Mosso* geschildert hat, wir ziehen es jedoch vor, uns hierüber nur vermutungsweise zu äußern, da uns ja nichts bekannt ist von etwaigen vorausgegangenen Erkrankungen des Magendarmtraktes bei diesem Tier, die ebenfalls die Sklerose im Geleite haben konnten.

Nun wollen wir zum klinischen Bilde dieses Falles zurückkehren. Das Tier litt an schwerer Epilepsie, die sich in Anfällen von zweierlei Art äußerte: es kamen allgemeine Anfälle von tonisch-klonischem Charakter vor, aber auch *Jacksons*che Anfälle, die zuerst in der linken Vorderpfote bemerkbar wurden. Nach den Anfällen war der Gang verändert und trug einen paretisch-ataxischen Charakter. Diese Änderung des Ganges trat anfangs nur binnen einer bis zwei Stunden nach dem Anfall auf, des weiteren wurde die Gehstörung jedoch stabiler.

Der unzweifelhafte Zusammenhang der Parese und Ataxie mit dem epileptischen Anfall gestattete schon klinisch die corticale Genesis dieser Symptome festzustellen; die mikroskopische Untersuchung, die intensive Veränderungen in den Zentralwindungen bei relativ geringen Alterationen im Rückenmark zeigte, bestätigte diese Vermutung. Der *Jacksons*che Charakter der Anfälle war durch den Herd der rechten zentralen Windung bewirkt. Die Veränderungen der vegetativen Zentren waren von mittelstarker Intensität.

Protokoll Nr. 5. Hund, männlich, Gewicht 4500 g. Es wurde 0,04 Bleiweiß pro Kilo Körpergewicht eingeführt = 0,16 pro die; in 32 Tagen betrug die Gesamtmenge 4,80 g.

Im Laufe der Beobachtung waren seitens des Nervensystems keinerlei Symptome aufgetreten. Es wurde nur Abmagerung und Schwäche notiert. Exitus am 32. Tage.

Mikroskopische Untersuchung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden Veränderungen von diverser Intensität in den Zellen des Rückenmarkes und des Gehirns entdeckt. Die am meisten veränderten Zellen befanden sich im Vorderhorn des Rückenmarkes. An zweiter Stelle steht, dem Grade der

Veränderungen gemäß, der Nucleus dentatus cerebelli. In der Rinde, den subcorticalen Ganglien und den Kernen des Tuber sind die Veränderungen mit geringer Intensität ausgeprägt. Geringe Vermehrung der Gliakerne, namentlich im Vorderhorn des Rückenmarkes. In den Gefäßen ist eine geringe Proliferation der Intima bemerkbar. Die weiße Substanz ist normal. Dem Grade der Läsion nach stehen die somatischen Zentren an erster Stelle, die Veränderungen des vegetativen Nervensystems sind schwach ausgeprägt.

Die pathologisch-anatomische Reaktion der mesodermalen Elemente ist schwach, es prävaliert Zelldegeneration und Proliferation der Gliakerne.

Nun wollen wir unsere Beobachtungen zusammenfassen. Wir unterwarfen der Bleivergiftung 5 Hunde, bei denen wir dreimal Krampfanfälle von einem allgemeinen Typus und einmal solche von corticaler Art bemerkten. Psychische Veränderungen wurden durchwegs in allen Fällen beobachtet, sie äußerten sich meist in Erregung, Wutausbrüchen, bisweilen hingegen durch Schwäche, Apathie, *manchmal durch Änderung des Charakters*. Symptome rein nervöser Art wurden bei zwei Hunden vermißt, Abmagerung und Erschöpfung waren stets gefunden, zweimal sogar eine echte Kachexie.

Die Lebensdauer und die Schwere der Symptome hingen von der Menge des eingeführten Bleies nicht ab; so betrug die Lebensdauer im ersteren Falle, da wir je 1 mm Pb pro Kilogramm Körpergewicht einführten, die Lebensdauer 38 Tage, im dritten Falle glich sie bei der nämlichen Dosis 124 Tage; im vierten und fünften Falle wurden je 4 mg pro Kilogramm eingeführt. Die Lebensdauer betrug hierbei 224 Tage (Nr. 4) und 32 Tage (Nr. 5). In unserem vierten Falle wurde die höchste Lebensdauer wahrscheinlich durch antiepileptische Kur mit Brom und Milchdiät bewirkt.

Die verschiedene Lebensdauer bei ein und derselben Dosis dürfte auf individuelle Verschiedenheit der biochemischen Verhältnisse im Organismus zurückzuführen sein. Die Veränderungen der Psyche und die epileptischen Anfälle hängen von degenerativen Prozessen im Gehirn, mit prävalierender Schädigung der Rinde ab.

Bei allen unseren Versuchstieren beobachteten wir in mehr oder minder starkem Grade Abmagerung, Erschöpfung und alle Tiere wiesen Veränderungen im Nucleus periventricularis et suprachiasmaticus Tuberi auf; auch die visceralen Kerne des Vagus waren verschieden stark betroffen. In einem unserer Fälle war die Kachexie das hervorstechendste Symptom — wir fanden daselbst eine elektive Läsion der Kerne des Tuber, während in einem anderen, klinisch dem ersteren ganz analogen Falle — die Alterationen im Tuber wenig ausgeprägt waren.

Die Erschöpfung und Kachexie können als Folge der Läsion der parenchymatösen Organe auftreten, können aber auch durch Störung

der vegetativen Zentren bedingt sein. In der menschlichen Pathologie darf die sog. Tuberkachexie als feststehende Tatsache gelten. Sie äußert sich durch Erschöpfung, Abmagerung, vorzeitiger Altersschwäche. Die Obduktion weist in derartigen Fällen einen *entzündlichen* Vorgang im Gebiet des Tuber auf, während jegliche anderweitige Alterationen fehlen. Ein sehr ähnliches Bild der Abmagerung und vorzeitigen Senilität liefern einige Formen der lethargischen Encephalitis (dieselben haben jedoch einen weit günstigeren Verlauf und nehmen nur selten einen tödlichen Ausgang). Diese Form von Störung entsteht auch durch Läsion des Tuber und wurde von den Franzosen als „Dystrophie maigre“ bezeichnet.

Die von Experimentatoren beschriebene Stoffwechselstörung, Erschöpfung und Kachexie bei bleivergifteten Tieren kann durch die in den Kernen des Tuber vorgefundenen Veränderungen bewirkt werden. Im Mechanismus des Stoffwechsels beim Saturnismus spielen jedoch auch andere Faktoren eine Rolle, wie es unser Fall Nr. 5 zeigt, da die Veränderungen im Tuber bei deutlich ausgeprägter Kachexie sehr unbedeutend waren.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ließ in allen unseren Fällen degenerative Veränderungen der Nervenzellen erkennen, welche der Zellverflüssigung sehr nahe standen und von reaktiven Gliaveränderungen im Gehirn und Rückenmark begleitet waren. Die Alterationen der Glia gaben sich durch allgemeine Vermehrung der Gliakerne im Weiß und im Grau zu erkennen, auch in der Neuronophagie, und in der Bildung glüöser Syncytien fanden sie ihren Ausdruck. Die amöboide Reaktion der Glia wurde nie beobachtet.

Neben den degenerativen Veränderungen des zentralen Nervensystems fanden wir auch eine Proliferation der Zellelemente der Gefäßwandung von verschiedener Intensität, manchmal schwach ausgeprägt. In zwei Fällen waren Herdläsionen der Gefäßwandung und in einem Falle Herdbildung in der Rinde bemerkbar.

Ein Parallelismus zwischen den Gefäßveränderungen und der Intensität der Veränderungen der Nervenzellen ließ sich nicht nachweisen. Ohne die Möglichkeit einer Zusammenwirkung dieser beiden Prozesse, d. h. der reaktiven Veränderungen der mesodermalen Elemente infolge Degeneration des Parenchyms und den Einfluß der Gefäßveränderungen auf den degenerativen Vorgang in Abrede stellen zu wollen, müssen wir doch anerkennen, daß das Fehlen eines Parallelismus hier dafür zeugt, daß sowohl die Störung des Parenchyms als auch der Gefäßwandung eine primäre ist.

Was die Elektivität der Läsion anbetrifft, so muß sie als eine relative anerkannt werden, denn der degenerative Prozeß war in drei Fällen am stärksten in der Großhirnrinde, einmal in den Vorderhörnern des Rückenmarkes und einmal im Tuber cinereum ausgeprägt.

Von den Gefäßläsionen waren die Rindengefäße am meisten betroffen.

Unsere Beobachtungen decken sich teilweise mit den Beobachtungen von *Spielmeyer* und *Spatz*, denn dieselben haben in den letzten Jahren einen diffusen degenerativen Prozeß im Gehirn und im Rückenmark nachgewiesen; andererseits divergieren aber unsere Befunde mit denjenigen dieser Autoren, da letztere keine Veränderungen der Gefäßwandung entdeckt haben.

Die von uns hervorgehobene Alteration der Gefäßwandung erinnert sehr an die Beobachtungen von *Bonfiglio*, der ebenfalls an Hunden gearbeitet hat, während *Spielmeyer* und *Spatz* Katzen beobachteten. Vielleicht liegt hierin die Ursache des Unterschiedes in den Befunden. Eine solche Erklärung erscheint desto eher plausibel, da die Tierart ja zweifellos in der Pathologie des Saturnismus eine Rolle spielt.

Unsere Beobachtungen unterscheiden sich von denjenigen von *Spielmeyer* und *Spatz* durch das Ausbleiben der amöboiden Gliareaktion. Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Forscher die amöboide Glia bei 5 Tieren unter 9 nachweisen konnten, so daß dies also ein unbeständiges Symptom ist. Die Fähigkeit des Bleies, krampfartige Anfälle hervorzurufen, hängt nach *Spatz* von dem Charakter des pathologischen Prozesses in der Rinde ab. Die Arbeiten von *Rosenthal* haben gezeigt, daß verschiedene krampferregende Gifte die gleichen Veränderungen setzen, die für die Nervenzelle mit dem Namen „Verflüssigung der Zelle“ bezeichnet werden und von der amöboiden Reaktion der Glia begleitet sind. In den Fällen *Rosenthals* war die amöboide Reaktion der Glia auch nicht beständig, er sprach dabei von einer präamöboiden Glia, worunter er nur die Hyperchromatose des Kernes ohne Hyperthrophie des Protoplasma versteht.

Auch in unseren Fällen waren in einigen Fällen Erscheinungen der Hyperchromatosis der Gliakerne erkennbar.

Dem Charakter der Gliaalterationen nach stehen unsere Beobachtungen den von *Bonfiglio* gemachten am nächsten, denn er konnte ebenfalls eine Vermehrung der Gliakerne nachweisen.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß bei Katzen sich Krampfanfälle unverhältnismäßig leichter als bei Hunden auslösen lassen, und zwar wahrscheinlich aus dem Grunde, weil der Verlauf des pathologischen Geschehens bei ihnen viel intensiver ist als bei Hunden.

Die Epilepsie geht beim Menschen mit einer elektiven Lädierung des Ammonshornes einher, was *Spielmeyer* durch die eigenartige Vascularisation dieses Gebietes erklärt; nach *Vogt* wäre diese Erscheinung als Pathoklyse aufzufassen, d. h. als Fähigkeit der Nervenelemente zur elektiven Schädigung. Wir konnten im Ammonshorn unserer Hunde keine elektive Läsion der Zelle nachweisen, wie sie *Spatz* bei seinen Katzen konstatierte.

Auf Grund des Gesagten gelangen wir zu den folgenden Schlüssen:

1. Die Lebensdauer und die Schwere der Symptome stehen in keiner direkten Abhängigkeit von der Menge des einverleibten Bleies.

2. Die Bleivergiftung äußert sich bei Hunden klinisch: a) durch Veränderungen der Psyche, b) durch Krampfanfälle von einem allgemeinen und einem corticalen Typus, c) durch Paresen und Ataxie, d) durch Abmagerung, Erschöpfung, bisweilen auch durch deutliche Kachexie.

3. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen entwickeln sich nach zweierlei Typen: a) diffuser degenerativer Prozeß in den visceralen und somatischen Zentren des Gehirns und Rückenmarkes mit vorwiegender Lokalisation bald in den tiefen Rindenschichten, bald im Tuber cinereum, b) Zellproliferation der Gefäßwandung mit Herdbildung in der Gefäßwandung, c) in einem Falle Herd im Nervengewebe.

4. Die psychischen Alterationen, die Krampfanfälle, die Paresen und die Ataxie hängen von einem degenerativen diffusen Prozeß im Gehirn, besonders in der Rinde, ab.

5. Die Lädierung der Kerne des Tuber könnte möglicherweise die Stoffwechselstörungen, die Erschöpfung und Kachexie verursacht haben, ist jedoch nicht der einzige ursächliche Faktor derselben bei unseren Tieren gewesen.

6. Die pathologisch-anatomischen Prozesse des Saturnismus bei Hunden unterschieden sich nach unseren Beobachtungen von denjenigen, welche andere Autoren an Katzen gemacht haben, und zwar durch Fehlen der amöboiden Reaktion und durch Vorhandensein von mesodermalen proliferativen Veränderungen.

Zum Schlusse sei Herrn Professor *A. M. Grünstein* für die Durchmusterung der Präparate und die Anleitung bei der Ausführung dieser Arbeit aufs beste gedankt.

Literaturverzeichnis.

Lehmann, Spatz und Wißbaum: Z. Neur. 13, 103. — *Lewandowsky*: Handbuch der Neurologie. — *Mogilnitsky*: Vegetatives Nervensystem (Russ.). — *Ribakow*: Dissertation 1894 (russ.). — *Roussy et Camus*: Revue neur. 1822. — *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems. — *Villa-Verde*: Trav. Labor. rech. biol. l'université de Madrid 1826.
