

(Aus dem anatomischen Laboratorium [Prof. *Spatz*] der Psychiatrischen und Nervenlinik München [Geheimrat *Bumke*].)

Die vitale Tellurfärbung und Speicherung sowie ihre Bedeutung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper¹.

Von

A. Pentschew, Sofia.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. November 1934.)

Vorwort.

Die Erforschung der anatomischen Grundlagen der Wirkung von Arzneistoffen und Giften auf das Gehirn ist von größter theoretischer und praktischer Bedeutung. Die denkwürdigen Versuche von *Franz Nissl* (1884—1899) haben zuerst sehr weitgehende Hoffnungen erweckt; man glaubte für jedes Gift eine bestimmte Form der Nervenzellveränderung gefunden zu haben. *Nissl* selber hat dann gezeigt, daß dies nur in sehr beschränktem Maße zutrifft, nämlich nur, wenn eine ganz bestimmte Art der Vergiftung vorausgegangen ist („subakute maximale Vergiftung“). Jedenfalls war die Frucht dieser Arbeiten *Nissls* die erste wohlbegründete Einteilung der Typen der Nervenzellenveränderungen. Seit dieser Zeit hat man sich immer wieder von neuem bemüht, die anatomischen Grundlagen der Wirkung von Arzneistoffen und Giften auf das nervöse Gewebe zu erweitern. In letzter Zeit ist die Frage der Pathoklise (*C. und O. Vogt*) bzw. der örtlichen Empfindlichkeit (*Spielmeyer*) in den Vordergrund getreten. Einen zweifellosen Fortschritt bedeuten hier die Arbeiten *Fr. Hillers* über die Kohlenoxydgasvergiftung beim Menschen und die Untersuchungen *Spielmeyers* und seiner Schule über die Kreislaufstörungen im Gehirn unter dem Einfluß von Giften. Die Bedeutung örtlicher Gefäßschädigungen für das Zustandekommen von herdförmigen Veränderungen an ganz bestimmten Stellen des Gehirns bei der Wirkung des Kohlenoxydgases und anderer Gifte ist dabei klar herausgearbeitet worden. Die vergleichend experimentellen Untersuchungen *A. Meyers* mit Kohlenoxyd und Blausäure an verschiedenen Tierarten haben weitere Stützen für die Bedeutung von Kreislaufstörungen bei diesen Vergiftungen erbracht, wenn dabei auch gleichzeitig die ganze

¹ Diese Arbeit ist eine Fortsetzung der Mitteilungen von *Spatz* und mehreren Mitarbeitern, die unter dem Titel „Stoffspeicherung und Stofftransport im Nervensystem“ erschienen sind (Einleitung und I. Mitt. Z. Neur. 89, 130 u. 138; II. Mitt. Z. Neur. 100, 428; III. Mitt. Z. Neur. 102, 236—249). Dazu gehört ferner die letzte Arbeit von *Spatz*: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Arch. f. Psychiatr. 101, 267—358 (1933).

Verknüpftheit der Fragestellung zum Vorschein kam. Auch bei der von *Gamper* u. a. neubeschriebenen *Wernickeschen* Pseudo-Polioencephalitis bei der Alkoholvergiftung des Menschen spielt vielleicht der „vasale Faktor“ eine Rolle (*Bodechtel* und *Gagel*). Es stand aber nun doch von vornherein fest, daß durch die Erkennung von gefäßbedingten Gewebsschädigungen *nur ein Teil* der anatomischen Veränderungen bei den Vergiftungen des Gehirns erfaßt würde. *Bei den praktisch so wichtigen Vergiftungen mit Schwermetallen muß in erster Linie doch an eine unmittelbare Einwirkung des Fremdstoffes auf das nervöse Gewebe gedacht werden — aber die Stoffe lassen sich nicht nachweisen* (s. die Untersuchungen von *K. B. Lehmann*, *Wiesbaum-Neubürger* und mir). Auch bei diesen Vergiftungen kann übrigens neben einer diffusen Schädigung, welche die Regel ist, eine gewisse Auswahl innerhalb der nach Bau und Leistung so verschiedenartigen Zentren des Gehirns erkennbar werden. — Das in der vorliegenden Arbeit von *Pentschew* untersuchte Tellur gehört zu den Schwermetallen und seine unmittelbare Einwirkung auf die Zellen des Gehirns ist einwandfrei nachweisbar. Man könnte einwenden, daß die praktische Bedeutung gerade des Tellurs, wenn man von seiner Anwendung als Mittel gegen die Syphilis absieht, doch gering ist. *Aber das Tellur hat für anatomische Untersuchungen einen Vorteil vor allen anderen Arzneistoffen und Giften voraus: es ist am Ort seiner Wirkung nachweisbar — man kann es sehen! Diese Eigenschaft des Tellurs ist für den Forscher von der größten Wichtigkeit, denn hier besteht nun wirklich einmal die Möglichkeit, einen unmittelbaren Einblick in die Wechselwirkung zwischen Gift und Gewebsreaktion zu erhalten.* Auch die Frage der örtlichen Empfindlichkeit innerhalb des Gehirns kann dadurch genauer geprüft werden. Noch ein weiteres möchte ich betonen: Den Untersuchungen von *Pentschew* liegt ein verhältnismäßig kleines Tiermaterial zugrunde. Wir haben von vornherein beschlossen, keine Massenuntersuchung vorzunehmen. Dafür wurde jedes einzelne Tier desto genauer beobachtet, und in jedem einzelnen Fall wurde eine gründliche makroskopische und mikroskopische Untersuchung nicht nur des Gehirns und seiner einzelnen Teile, sondern sämtlicher Körperorgane durchgeführt. Der Nachweis des Tellurs und der Nachweis der begleitenden Gewebsveränderungen erforderte eine jeweils verschiedene Methodik; dadurch wurde die anatomische Untersuchung außerordentlich mühevoll. Der Eingriff selber bestand in einer einmaligen oder doch nur selten wiederholten oberflächlichen Einspritzung. Wenn mehr als eine Einspritzung zu gleicher Zeit vorgenommen werden mußte, wurden die Tiere betäubt; dasselbe geschah vor der Tötung. Um die Tiere, welche leicht Ernährungsstörungen bekommen, längere Zeit am Leben erhalten zu können, wie dies notwendig ist, war eine besonders verständnisvolle und *liebevollen* Pflege erforderlich.

H. Spatz.

Einleitung.

Jahnel hat die sehr bemerkenswerte Beobachtung gemacht, daß es bei paraneuraler Einverleibung (intramuskuläre Depots) von metallischem Tellur bei Kaninchen und Mäusen im chronischen Versuch gelingt, eine blaugraue Verfärbung des Zentralnervensystems hervorzurufen. Und zwar wies nur die graue Substanz die Verfärbung auf, die weiße nicht. Die Untersuchungen von *Müller* und *Page* brachten den Nachweis, daß die Verfärbung tatsächlich auf der Anwesenheit von Tellur beruht, welches sich regelmäßig und reichlich in der grauen Substanz chemisch nachweisen ließ, nicht aber in der weißen. Histologisch konnte im Zelleib der Ganglienzellen eine eindeutige granuläre Speicherung festgestellt werden. Sonstige pathologische Veränderungen waren an den Zellen nicht erkennbar.

Diese Tatsachen sind schon deswegen von größtem Interesse, weil es sonst nicht ohne weiteres gelingt, bei Metallvergiftungen den wirksamen Stoff (z. B. Blei, Mangan, Quecksilber) im Zentralorgan trotz ausgesprochener nervöser Störungen direkt histochemisch nachzuweisen, geschweige denn eine mikroskopisch sichtbare Speicherung in den Ganglienzellen zu erzeugen.

Jahnel, *Müller* und *Page* nehmen an, daß das dem Körper in Form eines Depots verabreichte metallische Tellur ganz allmählich zu Telluriger-säure, vielleicht auch zu Tellursäure oxydiert wird und daß diese löslichen Säuren dann in den Körper transportiert werden um schließlich in verschiedenen Organen bzw. Geweben wiederum zu Tellur reduziert zu werden.

Das Tellur gehört zu den merkwürdigen Metallen, deren anti-syphilitische Eigenschaften in jüngerer Zeit entdeckt wurden. *Levaditi* hat als erster dasselbe bei der experimentellen Kaninchensyphilis versucht und hier recht wirksam befunden. Theoretisch müßte es wegen seines leichten Eindringens in die graue Substanz ein hervorragendes Mittel zur Bekämpfung der progressiven Paralyse sein. Allein es haftet der Tellurbehandlung, neben anderem, ein großer Nachteil an; die mit Tellur behandelten Patienten zeigen nämlich, ebenso wie die Versuchstiere, einen widerwärtigen, lange anhaltenden Knoblauchgeruch der Atemluft. Dieser Geruch wird auf die Bildung von Methyltellurid (*Hofmeister*) zurückgeführt.

Die überraschende Tatsache, daß es bei den Versuchen von *Jahnel*, trotz der nachweisbaren Speicherung des Tellurs im Zentralnervensystem zu keinen entsprechenden neurologischen Symptomen kam, ließ mich daran denken, daß die Wahl der Versuchstiere (Kaninchen und Mäusen) eine Rolle gespielt haben könnte. Ich stellte daher Versuche mit paraneuraler Einverleibung auch an *Katzen* an. Es sollten diese Tiere genau auf neurologische Symptome geprüft werden und dann neben der Speicherung nach pathologischen Veränderungen der Zelle und des Gewebes gefahndet werden. Ich wollte ferner feststellen, ob

die graue Substanz ähnlich wie bei basischen Farbstoffen das Tellur ganz gleichmäßig aufnimmt, oder ob innerhalb derselben in bestimmten Zentren eine *elektive Anreicherung* stattfindet. Daß es physiologischerweise eine lokale Anreicherung von Stoffen in funktionell zusammengehörigen Zentren gibt, ist durch die Untersuchungen von *Spatz* über den Eisengehalt des Gehirns bewiesen worden. Ferner wissen wir, daß Gifte wie das Strychnin, oder das Atropin eine Affinität zu ganz bestimmten Abschnitten des Nervensystems besitzen, woraus sich auch ihre besondere Wirksamkeit erklärt.

Ich legte mir ferner die Frage vor, ob die Tellurspeicherung des Zentralorgans schon während des Lebens durch die Röntgenstrahlen oder durch den Augenspiegel nachweisbar sei. Eine weitere Aufgabe, die sich *Jahnel*, *Page* und *Müller* bei ihren Untersuchungen nicht gestellt hatten, schien mir eines gründlichen Studiums wert, nämlich etwaige Besonderheiten des Verhaltens der übrigen Körperorgane im Tellur-experiment. Wohl liegen darüber schon einige Arbeiten aus älterer Zeit vor, indes haben diese sich lediglich mit der gröberen Verteilung des Tellurs befaßt. Mir kam es darauf an, den genaueren Verteilungs- und Speicherungsmodus des Tellurs im gesamten Organismus festzustellen und das Ergebnis zu vergleichen mit den Tatsachen, die über Verteilung und Speicherung der vitalen Farbstoffe ¹ bekannt sind. Dabei wird das Problem des reticuloendothelialen Systems besonders zu erörtern sein.

Im Gegensatz zum unlöslichen Tellur, wie es *Jahnel* verwendet hat, verursacht die parenterale Injektion von *löslichen* Tellurverbindungen beim Kaninchen schwere Funktionsstörungen auch von seiten des Zentralnervensystems (*J. L. Beyer* u. a.). Ich setzte mir als Ziel diese Toxizität des löslichen Tellurs gegenüber dem Zentralnervensystem genau festzustellen. Zu diesem Zwecke benutzte ich die *endoneurale* (in die Liquorräume) Injektion von löslichen Tellurverbindungen. Zum Vergleich mit der Toxizität anderer löslicher Metallverbindungen diente dabei die Toxizitätstabelle, welche das Ergebnis einer gemeinschaftlichen Arbeit von *Kassowitz* ² und mir war.

I. Paraneurale Einverleibung von Tellur beim Kaninchen.

Ich will davon absehen, die Befunde über die einzelnen Tiere ³ wiederzugeben, da sie nur graduell voneinander abweichen. Es genügt, wenn

¹ *Spatz*: Arch. f. Psychiatr. **101**, 267—359 (1933). Siehe dort auch die prinzipielle Unterscheidung zwischen „paraneuraler“ und „endoneuraler“ Einverleibung.

² *Pentschew* und *Kassowitz*: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Metallsalze auf das Zentralnervensystem von Kaninchen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **164**, 667—684 (1932).

³ Herr Prof. *F. Jahnel* hat mir liebenswürdigerweise sowohl lebende Kaninchen, die mit Tellur vorbehandelt waren, als auch Gehirne in verschiedenen Stadien der Tellurvergiftung zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm meinen großen Dank ausspreche.

ich auf das Kaninchen genauer eingehe, das die größte Gesamtdosis Tellur (1650 mg) bekommen hat und auch am längsten gelebt hat, nämlich 1 Jahr.

Kaninchen (358) erhielt am 7. 4., 26. 4., 15. 6., 30. 7. und 16. 12. 32, je 250 mg Tellurium metallicum pulv. (Merck) in ölgiger Suspension, intramuskulär. Von weiteren Injektionen mußte zunächst Abstand genommen werden, weil die Freßlust des Tieres abnahm. Am 21. 12. zeigte es Parese der Vorderbeine und starke allgemeine Unruhe. Schon am nächsten Tage waren alle Erscheinungen wieder verschwunden. Längere Zeit danach aber zeigte das Tier das Bestreben, den Kopf gegen einen fixen Gegenstand zu stützen. Am 20. 1. und am 10. 3. 33, je 200 mg Tellur. Das Kaninchen riecht zwar sehr stark nach Knoblauch und zeigt starke graue Verfärbung der Skleren, der Bindehaut und der Mundschleimhaut, ist aber munter und hat guten Appetit. Neurologisch o. B.

Schon am 11. 7. 32 konnte Herr Prof. *Marchesani* (Univ. Augenklinik, München) eine Veränderung am Augenhintergrund feststellen. Sein Befund lautet: „Der ganze Augenhintergrund ist gleichmäßig übersät von feinen, kleinsten, weißen, silberglänzenden Herden von unregelmäßiger Form; dazwischen liegen kleinste punktförmige *schwärzliche* Herde. Außerdem finden sich leichte unregelmäßige Trübungen in der hinteren Corticalis der Linse. Sehnerv nicht sichtbar verändert.“ *Marchesani* deutet dieses Bild im Sinne einer Ablagerung von Tellur im Augenhintergrund.

1. 4. 33. Die Röntgenuntersuchung des Kopfes ergibt ein negatives Resultat. Am 3. 4. 33, beim Versuch einer Suboccipitalpunktion, Exitus (1 Jahr nach Beginn des Versuches). Das Tier zeigte bis zuletzt keinerlei Störungen des Allgemeinbefindens oder seitens des Zentralnervensystems.

*Sektion*¹ (gleich nach dem Tode). *Zentralnervensystem*: Die graue Substanz sehr stark grau verfärbt, die weiße ungefärbt. Abb. 1 demonstriert dies bei der Betrachtung von der Oberfläche; die Rinde ist grau, während diejenigen Teile

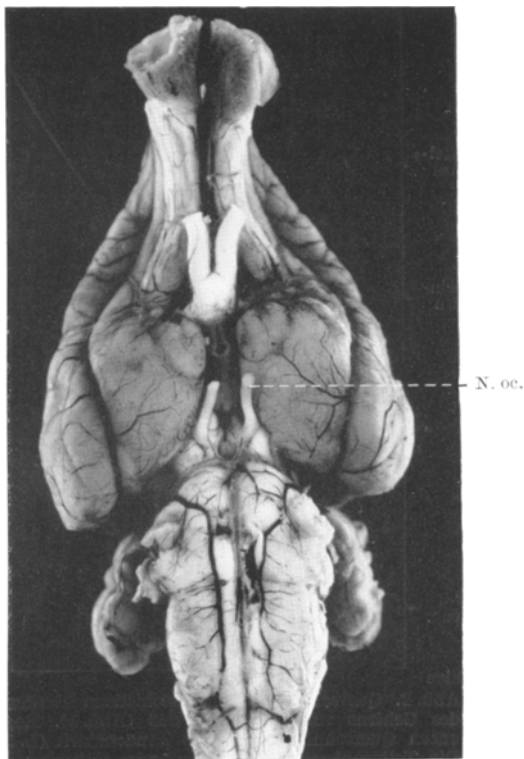


Abb. 1. Durch Tellurablagerung bedingte graue Verfärbung der grauen Substanz; die weiße Substanz, ebenso beide N. oculomotorii (N. oc.) ungefärbt. Paraneurale Einverleibung von metallischem Tellur. Kaninchen 358. Vergr. 1,7 fach.

¹ Die Organe wurden nach den Angaben von E. Müller zuerst in eine schwach alkalische physiologische Lösung etwa 30–40 Min. lang ausgewaschen und erst dann in Formol fixiert.

des Hirnstammes, an welchen weiße Substanz an die Oberfläche kommt, und die Oberfläche des Rückenmarks, weiß erscheinen. Abb. 2 zeigt Querschnitte durch verschiedene Abschnitte des Zentralorgans. Der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz ist sehr eindrucksvoll (die weiße Substanz tritt im Kaninchengehirn an Masse stark hinter der grauen zurück). Sehr deutlich ist ferner die graue Verfärbung der Spinalganglien. Der Plexus chorioideus ist zwar auch dunkel, tritt aber nicht besonders gefärbt hervor. Eine elektive Färbung bestimmter Zentren ist nicht feststellbar; nur erscheinen nervenzellreiche Gebiete dunkler als zellarme.

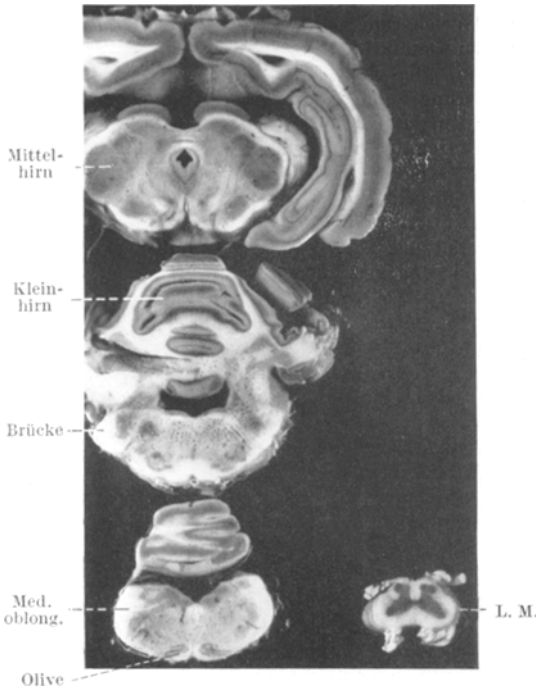


Abb. 2. Querschnitte durch verschiedene Abschnitte des Gehirns von Kaninchen 358 (Abb. 1). Rechts unten Querschnitt durch das Lendenmark (L. M.). Die Tellurablagerung in der grauen Substanz ruft einen besonders starken Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz hervor. Zu einer elektiven Anreicherung in bestimmten Zentren ist es nicht gekommen. Es werden lediglich nervenzellreiche Gebiete stärker gefärbt als zellarme. Vergr. 1,8fach.

Kernechtrot gefärbten Präparaten sieht man sehr schön die Tellurspeicherung in den Ganglienzellen (Abb. 3). (Eine andere Abbildung davon findet sich in der erwähnten Arbeit von H. Spatz.) Besonders deutlich ist die Speicherung in den großen motorischen Nervenzellen der Medulla oblongata und des Rückenmarks.

Körperorgane. Schon beim ersten Schnitt fällt die stahlgraue Verfärbung der quergestreiften Muskulatur auf. Von den inneren Organen erscheinen am stärksten gefärbt die submaxillären *Speicheldrüsen*, die einen mehr dunkelblauen Ton haben und sich dadurch sehr scharf gegenüber der Umgebung abheben. Sehr stark verfärbt sind auch die *Nieren*, deren Farbe mehr ins Rauchgraue geht. Dann kommen der Stärke der Färbung nach geordnet: Lymphdrüsen, Hoden, Magen-Darmtractus, Leber, Herz, Körpermuskulatur, Parotis, Pankreas, vorderer Hypophysenlappen. Ungefärbt erscheinen: Nebennieren, Milz, Tränenrüsen, Lunge und Schilddrüse.

Mikroskopische Untersuchung.
Zentralnervensystem: Es wurden mit Hilfe des Leitzschen Gefriermikrotoms nach *Schulz-Brauns* 10—15 dicke Schnitte vom *unfixierten* Material¹ hergestellt und diese in Glycerin-gelatine eingeschlossen. Sowohl an ungefärbten als auch an mit

¹ Später wurde dieses Verfahren verlassen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß eine 1—2 Tage lange Formolfixierung der vorher in schwach alkalischer Kochsalzlösung ausgewaschenen Organe die Tellurgranula nicht merklich beeinträchtigt. Man kann die Gefrierschnitte auch unbedenklich mit Hämalaun-Eosin färben oder die Fettreaktion anwenden. Bei der Celloidin- oder Paraffineinbettung verschwindet jede sichtbare Tellurspeicherung.

Der Kern bleibt immer frei von Tellurkörnchen, wie das schon von *Jahnel* hervor-gehoben wurde. In den kleineren Nervenzellen sind die Tellurkörnchen viel feiner als in den großen. Eine geringe Anzahl von feinen Körnchen in der grauen Substanz scheint extracellular zu liegen. Es ist schon *Jahnel* aufgefallen, daß die Glia an der Speicherung nicht teilnimmt. Ich fand zwar hie und da feine Tellurkörnchen in der Glia, aber der Unterschied gegenüber den Nervenzellen ist doch höchst frappant. Auch die Hortegazellen verhalten sich fast ganz refraktär. In den Nervenfasern ist niemals eine Speicherung nachweisbar. In der Wand und in den Endothelien der intracerebralen Gefäße der grauen Substanz findet man eine mäßige Anzahl von Tellurkörnchen. Dies ist ebenso in der weißen Substanz der Fall, die sonst keine Tellurspeicherung zeigt. Im Zupfpräparat vom Plexus sind reichlich schwarze Körnchen anzutreffen, die zum Teil in den Plexus-epithelien, zum Teil im Bindegewebe liegen.

Im *Nisslpräparat* erweisen sich die Ganglien- und Gliazellen in den verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems unverändert. Es ist auch keine Zunahme des Abnutzungspigmentes in denselben festzustellen. Das Fettbild zeigt normale Verhältnisse. Keine Anzeichen von Entzündung. Nur die Ganglienzellen der stark speichernden *Retina* zeigen dieselbe eigentümliche vacuoläre Veränderung, die ich in den großen Zellen des roten Kernes bei der Katze 173 (S. 769) zuerst sah.

Die mikroskopische Untersuchung der makroskopisch gefärbten *Körperorgane* ergibt granuläre Tellurspeicherung im Protoplasma der Zellen; der Kern bleibt davon stets frei¹. Am größten sind die Körnchen in der Niere und im Herzen (Abb. 4); in anderen Organen sind sie feiner, manchmal auch bei Immersion nur als feinste Stäubchen sichtbar. *Niere*: Bei schwacher Vergrößerung tritt ein ziemlich großer Teil der Hauptstücke der Harnkanälchen durch massenhafte Ansammlung von *großen* schwarzen Körnchen und Klumpen scharf hervor. Ausnahmsweise sieht man auch in den Epithelien der dünnen Schleifenteile große Tellurklumpen. Als Regel findet man in den Epithelien der übrigen Kanälchen in der Rinde und Mark nur *feine* Körnchen bzw. Stäubchen. Ebenso verhält sich das Mesoderm. Am spärlichsten sind die Körnchen wohl in den Glomeruli. *Morphologische Veränderungen* an den Harnkanälchen, oder an den Glomeruli, im Sinne der Verfettung, der Atrophie oder der Nekrose sind nicht feststellbar. *Herz*: Ziemlich viele, meist größere Tellurkörnchen in den Muskelfasern (s. Abb. 4). Besonders stark sind sie angehäuft an beiden Kernpolen, dort wo beim Menschen das Abnutzungspigment anzutreffen ist. Keine Fettablagerung in den Muskelfasern, kein Abnutzungspigment oder sonstige Veränderungen. *Leber*: Im Protoplasma der Leberzellen reichlich schwarze Tellurkörnchen, meistens in kleinen Fetttröpfchen eingeschlossen (bei Kombination mit Sudanfärbung). Die Gallengänge, und was besonders bemerkenswert erscheint, die *Kupferschen Sternzellen* enthalten gar keine Tellurkörnchen. Vereinzelte Tellurkörnchen sieht man im interlobulären Bindegewebe und in den glatten Muskelfasern der Gefäße. *Milz*: Die Reticuloendothelien der roten Milzpulpa enthalten nur spärliche kleine Tellurkörnchen. Größere Tellurkörnchen sieht man in den Reticulumzellen der Milzfollikel. Keine morphologischen Veränderungen. *Lymphdrüsen*: Starke Tellurspeicherung in den Reticuloendothelien des Marks, geringgradige in den Reticulumzellen der Follikel. Sonst o. B. *Lunge*: Ein beträchtlicher Teil dieses Organs erscheint bei schwacher Vergrößerung von pneumonieartigen Herden durchsetzt. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man in den Herden ein Gewirr von erweiterten Capillaren; dazwischen liegen reichlich ovale oder unregelmäßig gestaltete Kerne ohne deutliches Protoplasma. Die Lungenalveolen, die sich unendlich abheben, sind in den Herden mit epithelartigen, großen, mosaikartig angeordneten Zellen ausgefüllt — wohl gewucherte

¹ Merkwürdigerweise hatte *J. L. Beyer* (1894) bei Anwendung *löslicher* Tellurverbindungen schwärzliche Granula fast ausschließlich in den Kernen gefunden (?).

Alveolarzellen. Nur diese Zellen enthalten kleine Tellurkörnchen. Entzündliche Prozesse werden in der Lunge vermißt. *Hoden*: Starke Speicherung von groben Tellurkörnchen in den Zwischenzellen; das Protoplasma der Samenepithelien enthält nur geringe Anzahl feiner Tellurkörnchen. *Nebenniere*: Die Rinde enthält sehr wenig Granula. Etwas zahlreicher sind sie nur in der Zona reticularis, sowie in den im Mark versprengten Rindenzellen anzutreffen. Interessanterweise liegen die Tellurkörnchen der Rindenzellen innerhalb kleiner Fetttröpfchen, so wie das in den Leberzellen beobachtet wurde. Die Markzellen enthalten diffus verteilt

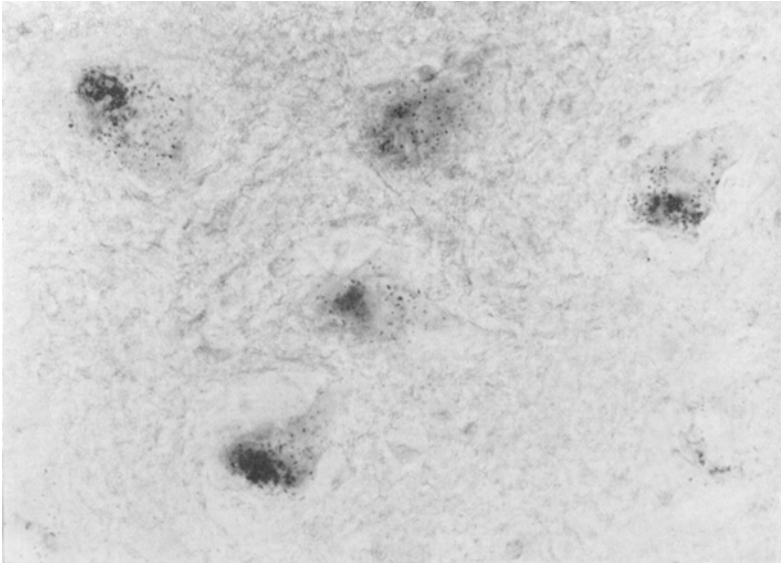


Abb. 3. Tellurspeichernde Nervenzellen aus der Medulla oblongata bei paraneuraler Einverleibung. Kaninchen. Vergr. 400fach; ungefärbt.

viel größere Anzahl von Tellurkörnchen als die Rindenzellen. Während die Markzellen keine morphologischen Veränderungen aufweisen, findet man gelegentlich in der Rinde atrophische Parenchymzellen mit ausgesprochen pyknotischem Kern. Auf die Verminderung des Lipoidgehaltes der Rinde sei besonders hingewiesen. *Submaxilläre Speicheldrüsen*: Entsprechend dem makroskopischen Befund findet sich eine enorme Anzahl von schwarzen Körnchen und Klumpen in den Drüsenepithelien, aber auch im Interstitium. *Tränendrüsen*: Die Parenchymzellen haben nicht gespeichert. Das Bindegewebe und die Gefäßwände enthalten mäßige Anzahl von Tellurgranula. *Quergestreifte Muskulatur*: Die Speicherung ist weniger reichlich und die Körnchen sind feiner als in der Herzmuskulatur. Das *Pankreas* ließ sich mit dem Gefriermikrotom nicht schneiden, weswegen über die Speicherung in diesem Organ nichts ausgesagt werden kann¹.

Zusammenfassend wurde beim Kaninchen im chronischen Versuch folgendes festgestellt: Starke Verfärbung der grauen Substanz des

¹ Die mikroskopische Untersuchung der Bauchspeicheldrüse bei der tellur-gespeicherten Maus zeigte eine *elektive* granuläre Speicherung in den Parenchymzellen der *Langerhansschen* Inseln.

Zentralnervensystems, sowie der Spinalganglien. Eine elektive Färbung bestimmter Zentren war nicht feststellbar. Fast parallel mit der Verfärbung geht eine granuläre Tellurspeicherung in den Ganglienzellen einher. Besonders deutlich ist die Speicherung in den großen Zellen vom motorischen Typ. Hier sieht man besonders deutlich, daß sich der Kern niemals an der Speicherung beteiligt. Eine Speicherung in den

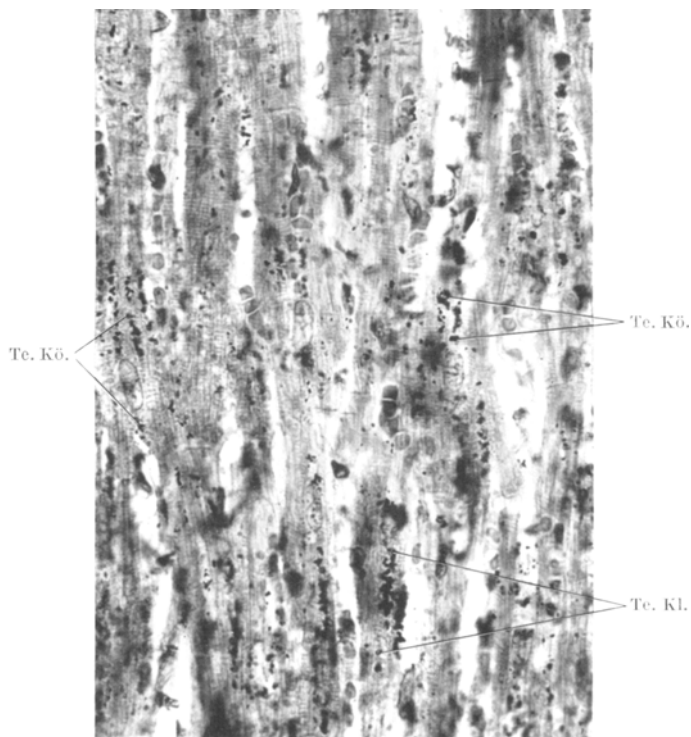


Abb. 4. Tellurspeicherung in den Herzmuskelfasern. Die Tellurkörnchen sind oft besonders an beiden Kernpolen stark angehäuft (Te.Kō.). Grobe Tellurklumpen (Te.Kl.). Vergr. 410fach. Kaninchen 358. Häm. Eos.

Gliazellen kommt nur ausnahmsweise vor. Trotz der Tellurablagerung in den Nervenzellen sind diese morphologisch so gut wie ganz unverändert. Eine Ausnahme davon macht nur die *Retina*, wo die Ganglienzellen vacuoläre Veränderungen zeigen. Bezüglich der Stärke der makroskopischen Verfärbung der übrigen Körperorgane besteht folgende Reihenfolge: submaxilläre Speicheldrüsen, Nieren, Lymphdrüsen, Hoden, Magen-Darmschleimhaut, Leber, Herz, Körpermuskulatur, Parotis, Pankreas, vorderer Hypophysenlappen. Ungefärbt erscheinen: Nebennieren, Milz, Tränendrüsen, Lunge und Schilddrüse. Die mikroskopisch feststellbare granuläre Speicherung deckt sich meist mit der makroskopischen

Verfärbung. Als etwas besonderes muß hervorgehoben werden, daß die Parenchymzellen der Leber reichlich Tellur speichern, ebenso die Reticuloendothelzellen der Lymphdrüsen und der Milz, während die *Kupferschen* Sternzellen vollkommen unbeteiligt bleiben. Morphologische Veränderungen wurden nur in der Lunge gefunden, und zwar Proliferation der Alveolarzellen, die, obwohl dieses Organ makroskopisch keine Verfärbung zeigte, Tellur körnig speicherten.

II. Bestimmung der Toxizität des Tellurs gegenüber dem Zentralnervensystem des Kaninchens durch endoneurale Einverleibung löslicher Verbindungen.

Zur endoneuralen Einverleibung verwendete ich die suboccipitale Injektion nach *F. Plaut*; dies ist eine Methode, die uns gestattet lösliche

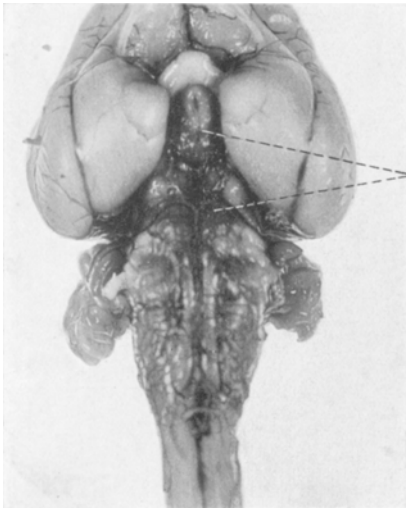


Abb. 5. Verteilung des Tellurs bei der Injektion in die Liquorräume (endoneural). Grundsätzlicher Unterschied gegenüber der Verteilung bei der paraneuralen Einverleibung (Abb. 1). Das Metall ist in den Cisternen des Gehirns und in den subarchnoidalen Räumen des Rückenmarks angehäuft, während größere Teile der Oberfläche des Großhirns frei bleiben. Kaninchen 373. Vergr. 1,5fach.

Verbindungen mit der Hirnsubstanz in direkten Kontakt zu bringen und die unmittelbare Wirkung dieser Verbindungen auf das Zentralnervensystem zu beobachten. Ich verwendete zu diesem Zweck nicht wie bei der parenteralen Einverleibung das unlösliche metallische Tellur, sondern die in Wasser gut lösliche Tellursäure. Das Volumen der injizierten Flüssigkeit betrug stets 0,5 cm. Im nachfolgenden ist nur der jeweilige Gehalt auf metallisches Tellur umgerechnet angegeben, nicht die Konzentration der Tellursäurelösung. 20 Min. vor der Injektion wurden 3 cm einer 2% Morphiumlösung subcutan gegeben.

Die zur Injektion benutzte Tellursäure ist im Gegensatz

zum metallischen Tellur farblos; bei der Sektion fand sich aber stets ein Stoff wieder, der die schwärzliche Farbe des metallischen Tellurs besaß. Es ist wohl anzunehmen, daß die Tellursäure im Organismus sehr rasch zu Tellur reduziert wird. Dabei sei daran erinnert, daß *Jahnel, Page* und *Müller* eine schwärzliche Verfärbung auch dann erhielten, wenn sie Hirnstücke bei 37° in Tellursäure einlegten. Diese Färbung, die sich nur auf die graue Substanz beschränkte, war nach 1 Stunde

angedeutet und nach weiteren 2—3 Stunden ausgesprochen. Bei der endoneuralen Applikation von Tellursäure am lebenden Tier konnte ich bereits 45 Min. nach der Injektion eine schwärzliche Verfärbung der Randzonen des Zentralorgans, und zwar ohne Bevorzugung der grauen Substanz, beobachten.

Kaninchen 373. 2 mg Tellur endoneural. 20 Min. nach der Injektion wird das Tier unruhig. Zuckungen der Extremitäten und der Gesichtsmuskulatur. Keine Krämpfe. Exitus 45 Min. nach der Injektion, unter allmählich einsetzender Atemlähmung. Sektion: Trotz der Kürze der Zeit ist die farblose Tellursäure bereits in einen schwärzlichen Stoff (metallisches Tellur) umgewandelt worden (Abbildung 5).

Die Verteilung des Tellurs ist bei der Injektion in den Liquor eine grundsätzlich andere als bei der paraneuralen Einverleibung (vgl. Abb. 1). Das Tellur ist jetzt in den Zisternen des Gehirns (Abb. 5) und in den subarachnoidalen Räumen des Rückenmarks angehäuft, während größere Teile der Oberfläche des Großhirns frei bleiben. Mit anderen Worten, wir haben hier den Verteilungstyp, der ganz allgemein für die Injektion in die Liquorräume charakteristisch ist und besonders schön bei den Trypanblauexperimenten hervortritt. Auf dem Querschnitt (Abbildung 6) sieht man, daß der

Stoff von den betroffenen Abschnitten der Oberfläche aus eine schmale Zone tief in die Hirnsubstanz eingedrungen ist. Auch entlang caudaler Abschnitte der inneren Oberfläche ist eine Farbstoffzone erkennbar. *Von einer Prädeilektion der grauen Substanz ist hier nicht die Rede* (vgl. mit Abb. 2). Zu einer granulären Speicherung ist nicht gekommen.

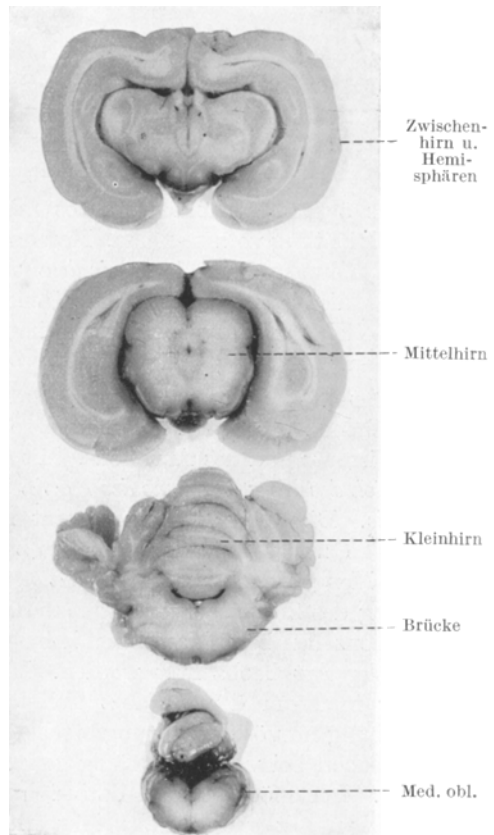


Abb. 6. Querschnitte durch verschiedene Abschnitte des Gehirns von Kaninchen 373 (Abb. 5). Das Tellur ist von der Oberfläche aus eine schmale Zone tief in die Hirnsubstanz eingedrungen (vgl. Umfang des Mittelhirns). Von einer Prädeilektion der grauen Substanz ist hier nicht die Rede.

Vergr. 1,5fach.

Kaninchen 374. 1 mg Tellur endoneural (16 Uhr). 16 Uhr 30 Min. Atmung beschleunigt; das Tier dreht sich langsam um seine Längsachse.

17 Uhr. Atmung oberflächlich, setzt teilweise aus.

17 Uhr 15 Min. Exitus an Atemlähmung. Sektion: Befund ähnlich wie beim vorigen Tier.

Kaninchen 375. $\frac{1}{2}$ mg Tellur endoneural (16 Uhr 40 Min.). 18 Uhr 40 Min. Das bis dahin völlig unauffällige Tier bekommt plötzlich starke allgemeine klonische Krämpfe von nur einigen Minuten Dauer.

19 Uhr 15 Min. Die Krämpfe haben sich nicht wiederholt. Atmung beschleunigt.

Frühmorgens tot aufgefunden. Sektion: Die nämliche Verteilung des Tellurs wie bei Kaninchen 373 und 374. Allerdings sind die gefärbten Randzonen breiter.

Aus äußeren Gründen war es mir unmöglich weitere Versuche in dieser Richtung vorzunehmen. Man darf aber mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die *Dosis letalis acuta minima*, d. h. die kleinste Menge, die imstande ist, ein Kaninchen bei *endoneuraler* Injektion von löslichen Tellurverbindungen innerhalb 12—24 Stunden zu töten, zwischen $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ mg Tellur liegt.

Zieht man nun zum Vergleich die von *Pentschew* und *Kassowitz* angegebene Toxizitätstabelle heran, so stellt sich das Tellur in die Reihe des Wismuts und des Antimons. Mit anderen Worten: *das Tellur gehört bezüglich des Nervensystems des Kaninchens zu der Gruppe der sehr giftigen Metalle*. Diese Feststellung scheint zunächst im Widerspruch zu der Tatsache zu stehen, daß bei *paraneuraler* Injektion verhältnismäßig große Mengen des metallischen *unlöslichen* Tellurs trotz intensiver Verfärbung des Zentralnervensystems und starker Tellurspeicherung in den Ganglienzellen beim Kaninchen keine nennenswerte klinische Symptome zentraler Art beobachtet werden. Man muß aber bedenken, daß das Tellur in Form der *löslichen* Tellursäure auch bei *paraneuraler* Einverleibung nervöse Vergiftungserscheinungen hervorzurufen vermag, und zwar schon bei verhältnismäßig geringen Dosen (*Hansen, J. E. Beyer*¹, *Pohl*). Ich möchte noch darauf hinweisen, daß bei meinen akuten Versuchen mit endoneuraler Einverleibung des löslichen Tellurs keine granuläre Speicherung in der gefärbten Randzone zustande gekommen war; bei der chronischen Vergiftung mit paraneuraler Einverleibung des metallischen Tellurs, wo dieser Stoff über die gesamte graue Substanz verteilt ist, findet man dagegen ausgesprochene granuläre Speicherung. Daraus darf man vielleicht den Schluß ziehen, daß die granuläre Speicherung des Tellurs bei der paraneuralen Injektion ein Entgiftungsvorgang darstellt und in diesem Sinne als eine Schutzfunktion zu werten ist. Dasselbe nimmt man bekanntlich auch für die granuläre Speicherung der sauren semikolloidalen Farbstoffe an.

¹ Die anatomischen Befunde *Beyers* mußten mit neuen Methoden nachgeprüft werden. Vgl. Fußnote S. 755.

III. Versuche an Katzen mit paraneuraler Einverleibung von metallischem Tellur.

A. Perakute Versuche.

Katze 160 (3880 g) und *Katze 161* (2880 g) bekamen die erste 500 mg und die zweite 375 mg Tellurium metallicum in Suspension subcutan; 24 Stunden später liegen beide Tiere im Koma. Fehlen der Cornealreflexe. Der Kopf ist fest an die Brust angezogen. *Katze 160* zeigt ausgesprochenen Unterkieferklonus. Die Tiere wurden in der Agone getötet.

Sektion. Zentralnervensystem ungefärbt. Beim Aufmachen der Brusthöhle und Bauchhöhle kommt sehr starker Knoblauchgeruch entgegen. Kleine Blutpunkte an der Lungenoberfläche sowie am Perikard. An der Oberfläche der ungefärbten und ziemlich weichen *Leber* zahlreiche gelbliche Punkte. *Milz* ebenfalls ungefärbt. Die Milzoberfläche zeigt wechselnd dunklere und hellere Flecken von roter Farbe. *Nieren* deutlich gefärbt. Auf dem Durchschnitt ist die graublaue Farbe am stärksten an der Grenze zwischen der Rinde und dem Mark ausgesprochen. *Harnblase* prall gefüllt mit blutroter Flüssigkeit, in der einzelne kleine Blutgerinnsel schwimmen. Dickdarminhalt flüssig, zum Teil blutig. *Dickdarmschleimhaut* stark geschwollen und gerötet.

Mikroskopische Untersuchung. Entsprechend der Kürze der Zeit findet man am *Zentralorgan* weder Speicherung noch Strukturveränderungen. *Nieren:* Die Nierenkanälchen enthalten gelösten Blutfarbstoff, seltener rote Blutkörperchen. Auch abgestoßene Epithelien, die kleine Tellurkörnchen enthalten, sind darin anzutreffen. Die Epithelien vieler Tubuli zeigen deutliche Tellurspeicherung. Die Glomeruli sind frei von Tellur. *Leber* und *Milz* weisen keine Speicherung auf. Trotzdem findet man in der Milz für die kurze Zeitspanne von 24 Stunden erstaunlich starke Veränderungen: Die Milzpulpa ist von netzförmig angeordneten nekrotischen Strängen durchzogen, die Reticulumzellen der roten Pulpa progressiv verändert und zweifellos vermehrt, die roten Blutkörperchen in den Sinus ausgelaugt und als Schatten sichtbar. In den *Lymphfollikeln* der Milz, besonders im Zentrum, ausgesprochene nekrobiotische Vorgänge an den Lymphocyten (Karyorrhesis und Karyolysis).

Fassen wir das Ergebnis der perakuten Versuche an Katzen zusammen, so zeigt sich, daß schon 24 Stunden nach subcutaner Injektion einer großen Dosis metallischen Tellurs der Tod im Koma erfolgt. Das spricht für die sehr rasche Resorbierbarkeit des metallischen Tellurs. Während das Zentralnervensystem und die übrigen Organe sich als ungefärbt erweisen, kann man an der Niere nicht nur Anfärbung, sondern bereits Speicherung feststellen. In der Milz, die ungefärbt geblieben ist, ist es bereits zu ausgesprochenen nekrobiotischen Veränderungen gekommen — ohne Speicherung von Tellur. Im Gehirn keine nachweisbare Schädigung. Die Todesursache ist vielleicht in der nachgewiesenen Hämolyse zu suchen.

B. Subakuter Versuch.

Katze 159 (3,220 kg) bekam 250 mg Tellur paraneural (in der Rückenmuskulatur). Erst nach 25 Tagen fällt sie dadurch auf, daß sie nicht stehen kann. Seitenslage. Am nächsten Tag wird ein kurzer, aber starker allgemeiner klonischer Krampfanfall beobachtet; dauernd Opisthotonus. Katze getötet.

Sektion. Die Großhirnrinde schwach, aber deutlich rauchgrau verfärbt, ebenso der Plexus. Submaxilläre Speicheldrüsen, Lymphdrüsen, Nieren und Magenschleimhaut

ziemlich stark blaugrau. Leber und Pankreas nur schwach gefärbt. Milz, Nebennieren, Schilddrüse und Lunge ungefärbt. Die Harnblase prall gefüllt mit grünlichem, sehr stark nach Knoblauch riechendem Harn. Makroskopisch keine morphologischen Veränderungen an den Organen. Keine bronchopneumonischen Herde.

Mikroskopische Untersuchung. Nirgends granuläre Tellurspeicherung im Zentralnervensystem, wobei allerdings bemerkt werden muß, daß eine genaue Untersuchung der roten Kerne diesbezüglich leider unterlassen wurde. Die Beobachtung bei der Katze 173 (S. 769) hat mich veranlaßt, nachträglich diese Zentren nach

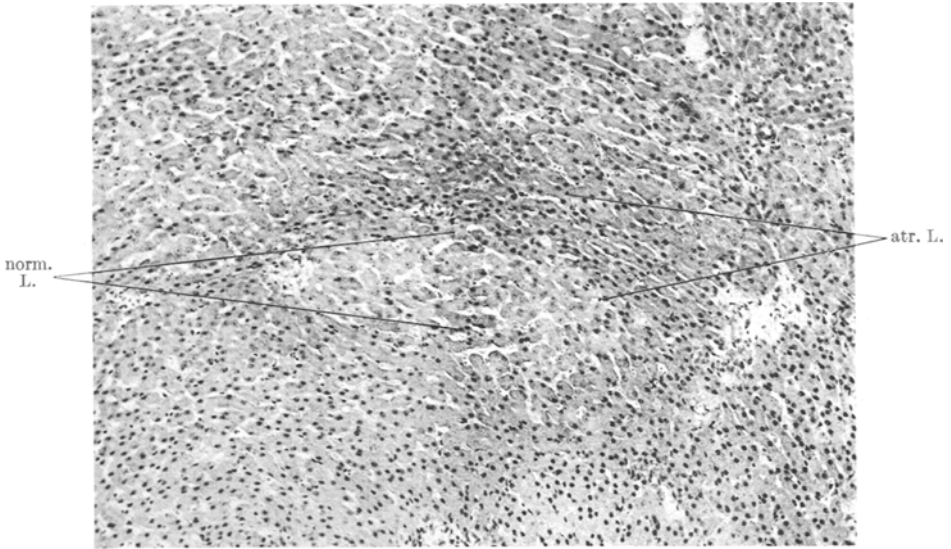


Abb. 7. Subakuter Katzenversuch. (Intramuskuläre Einverleibung metallischen Tellurs.) Zellverbände von atrophischen Leberzellen, die sich außer durch ihre Kleinheit durch die dunkle Färbung ihrer Kerne (beginnende Kerndegeneration) auszeichnen (atr.L.). Dazwischen Inseln von normalen Leberzellen (norm.L.) Katze 159. Vergr. 130fach. Häm. Eos.

morphologischen Veränderungen nachzusehen. Dabei zeigten tatsächlich die großen Nervenzellen der roten Kerne eine beginnende, aber deutliche Vakuolisierung, wie sie später genauer bei der Katze 173 beschrieben wird (S. 769). Soweit aus der Untersuchung von Teilen des Gehirns ein Schluß erlaubt ist, zeigte das übrige Nervensystem weder eine ähnliche noch irgendwelche andersartige Veränderung.

Feingranuläre Tellurspeicherung in den Leberzellen. Die Kupferschen Sternzellen frei von Tellur; sie enthalten dagegen reichlich Hämosiderin. Vereinzelt nekrotische Herde, besonders in den der Leberoberfläche nahegelegenen Partien, mit schwacher reaktiver Wucherung des Mesenchyms um die Herde herum. Unscharf umschriebene Partien des Parenchyms fallen durch die Kleinheit der Zellen und der intensiven Färbung ihrer Kerne auf (Abb. 7). Neben den atrophischen Veränderungen an den Leberzellen findet man vereinzelt auch Zellen in verschiedenen Stadien des nekrobiotischen Zerfalls. Milz: Geringe Tellurspeicherung in den Reticulumzellen der roten Pulpa; diese Zellen sind progressiv verändert und stark vermehrt, wodurch das Strombett der Sinus außerordentlich eingengt erscheint. Auch die Reticulumzellen der Follikel sind gewuchert, das lymphatische Gewebe zum Teil ersetzend, wodurch viele Follikel von der Peripherie aus

wie angenagt erscheinen. Die Reticulumzellen der Follikel beherbergen in ihrem großen Leib vereinzelt größere Tellurkörnchen; oft daneben noch Kerntrümmer von zerfallenen Lymphocyten. Die Milz weist ziemlich starken Hämosideringehalt auf. *Nebenniere*: In der *Rinde* keine Tellurspeicherung. Starke Verminderung des Lipidgehaltes. Vereinzelt Kalkherde. Zellkonglomerate bestehend aus *atrophischen* Parenchymzellen. Daneben Zellen, deren Kerne stark degenerative Veränderungen aufweisen. Die *Markzellen* der Nebenniere zeigen trotz Tellurspeicherung keine morphologischen Veränderungen. *Niere*: Mäßige granuläre Tellurspeicherung, vorwiegend in den Epithelien der Tubuli contorti. Im Lumen der Kanälchen trifft man auffallend häufig hyaline Tropfen, wohl als Ausdruck einer Epithelschädigung.

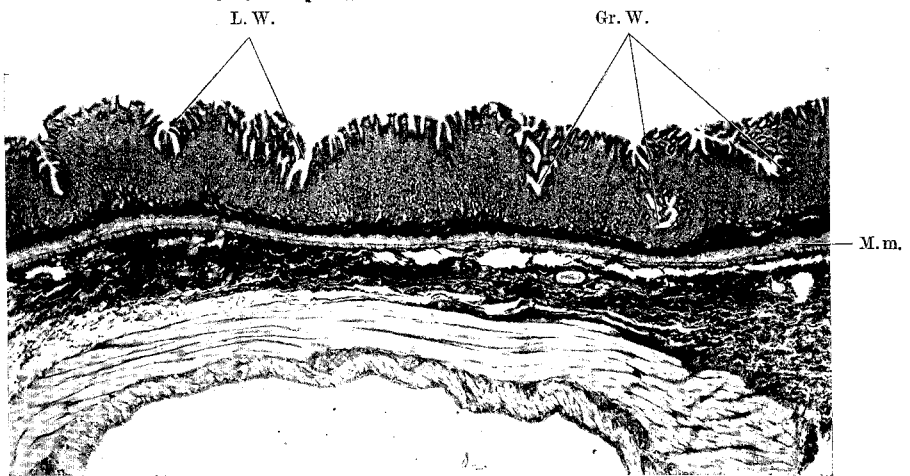


Abb. 8. Hypertrophisch-atrophische „Gastritis“ (Mitte der großen Kurvatur). Wucherung der Leisten (L.W.). Wucherung des Grübchenepithels (Gr.W.), zum Teil bis in die Nähe der Muscularis mucosae (M.m.). Katze 159. Vergr. 19fach. Häm.-Eos.

Im Gegensatz zur Leber und der Nebennierenrinde sind nekrobiotische Vorgänge an den Nierenepithelien nicht anzutreffen; dagegen sind in der Niere die rein *atrophischen* Zellveränderungen sehr ausgesprochen. Parallel dem Grad der Speicherung sind davon am meisten die Hauptstücke der Kanälchen betroffen, die dann wie die dünnen Teile der Schleife aussehen. Der zugehörige Glomerulus erweist sich meistens auch als stark verkleinert. *Herz*: o. B. *Lunge*: Eigenartige Herde, entstanden durch mächtige Verdickung der Alveolarwände infolge Wucherung der Bindegewebs- und glatten Muskelfasern, ohne entzündliche Infiltration. Spärliche Tellurspeicherung in abgestoßenen Alveolarzellen. Keine bronchopneumonischen Herde. *Lymphdrüsen*: Ziemlich starke Speicherung in den Reticuloendothelien des Marks, geringgradig in den Reticulumzellen der Follikel. Die Follikel der Lymphdrüsen zeigen ähnliche Veränderungen wie die Milzfollikel. *Magenschleimhaut*: Regressive Veränderung an den Hauptdrüsen. Besonders bevorzugt davon erscheinen die Belegzellen, deren Kern oft stark pyknotisch erscheint. *Elektive feingranuläre Tellurspeicherung in den Belegzellen*. Leisten- und besonders ausgesprochene Grübchenepithelwucherungen. Die gewucherten Deckepithelien reichen oft fast bis an die Muscularis mucosae, ohne dieselbe zu durchbrechen (Abb. 8). Wucherung des Bindegewebes zwischen den Magendrüsen. Keine Zellinfiltration.

Zusammenfassend findet man beim subakuten Versuch (26 Tage Dauer) leichte graue Verfärbung der Großhirnrinde, ohne nachweisbare

Speicherung. Der großzellige Anteil der roten Kerne zeigt vacuoläre Veränderungen der Nervenzellen. In den übrigen Körperorganen trifft man Tellurspeicherung in den Epithelien der Nierenkanälchen, in den Reticuloendothelien der Lymphdrüsen und der Milz, in den Belegzellen des Magens, in den Markzellen der Nebenniere und in den Leberzellen. Die *Kupferschen* Sternzellen der Leber sind frei von Tellur.

In den Parenchymzellen der Niere, der Magenschleimhaut, der Leber und der Nebenniere sieht man *atrophische* Veränderungen. In der Leber, der Nebennierenrinde und der Magenschleimhaut ist daneben auch nekrobiotischer Zellerfall festzustellen. Im Magen ist es durch eine Überschußregeneration des Deckepithels und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes zu dem charakteristischen Bild der atrophisch-hypertrophischen „Gastritis“ gekommen. Die Reticuloendothelien der Milz sind progressiv verändert und stark gewuchert. Teilweiser Ersatz der Lymphfollikel durch gewucherte Reticulumzellen. In der Lunge eigentümliche Herde mit enormer Verdickung der Alveolarwände.

Kurz bevor die Katze getötet wurde, zeigte sie ausgesprochene neurologische Erscheinungen, die offenbar auf das Eindringen des Tellurs ins Zentralnervensystem zurückzuführen sind.

C. Chronische Versuche.

Diese Versuche erfordern eine sehr sorgfältige und mühevollen Pflege der Tiere. Um im Verlauf der chronischen Vergiftung die Katzen über kritische Phasen hinwegzubringen, müssen sie längere Zeit hindurch künstlich mit rohem gehacktem Fleisch gefüttert werden, oder sonst durch die Sonde ernährt werden. Wiederholt mußten Glucoseeinspritzungen vorgenommen werden.

Katze 174 (2,800 kg). 20. 1. 75 mg Tellur in die Rückenmuskulatur. Schon am nächsten Tag ist deutlicher Knoblauchgeruch festzustellen.

28. 2. Es wird mittels des Augenspiegels *Tellur* im *Augenhintergrund* nachgewiesen. Der Bericht (Prof. *Marchesani*) lautet: „An der Grenze zwischen Tapetum und dem anderen Fundus sind zahlreiche kleine Herdchen von silberglänzender und von deutlich schwarzer Farbe wie beim Kaninchen 358 zu sehen.“

1. 3. Allgemeinbefinden ungestört. Ziemlich starke Verfärbung der Mundschleimhaut und der Skleren. Starker Knoblauchgeruch.

10. 3. 75 mg Tellur.

7. 4. Sehr abgemagert (2 kg.) Vollständige Anorexie. Die Färbung der Schleimhäute hat stark zugenommen.

8. 4. In 24 Stunden werden nur 25 ccm eines olivenfarbenen, stark nach Knoblauch riechenden Harnes gesammelt. Parese des rechten Hinterbeines.

9. 4. Blutiger Durchfall.

10. 4. Der Durchfall dauert an. Das Tier kann sich nur mit Mühe bewegen. Parese beider Hinterbeine. Getötet.

Sektion. Zentralnervensystem: Die Großhirnrinde schwach und unregelmäßig grau verfärbt. Dunkler verfärbt erscheinen die Corpora striata. Das Rückenmark nicht deutlich verfärbt. Die Spinalganglien heben sich durch ihre graublaue Farbe hervor. Auf die roten Kerne wurde leider nicht besonders geachtet.

Körperorgane: Die Schleimhaut des weichen Gaumens stärker gefärbt als die des harten. Auch der hintere Teil der Zungenschleimhaut weist eine stärkere Verfärbung auf als der vordere. Am intensivsten gefärbt sind die *Lymphdrüsen* sowie die submaxillären *Speicheldrüsen*. *Leber* deutlich gefärbt, mit einer grünlichen Nuance. Ein sehr eigentümliches Bild bietet die *Niere*: Auf der diffus schwach rauchgrau gefärbten Nierenoberfläche sieht man verschieden große, dunkelgraue, teilweise fast schwarze, unregelmäßig geformte Flecken bzw. Punkte, die deutlich unter die Oberfläche eingesunken sind. So entsteht ein scheckiges Bild, das an die Schale der Kiebitzeier erinnert (siehe Abb. 9). Auf den Durchschnitt reichen die

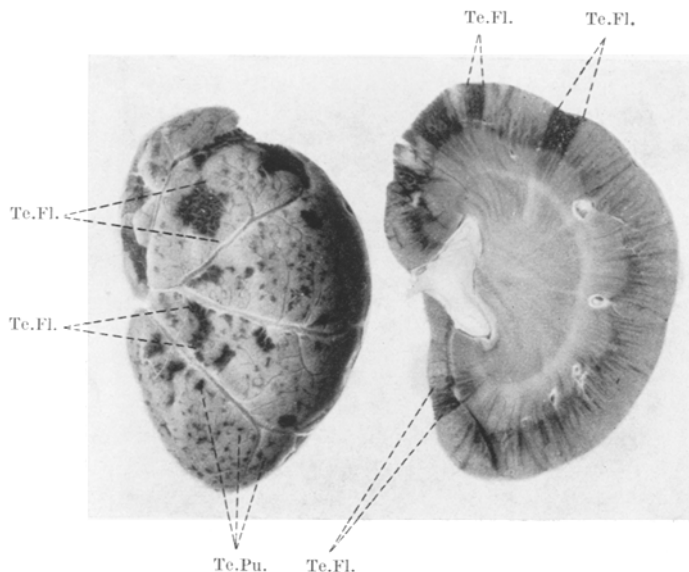


Abb. 9. „Kiebitzeiniere“. Auf der diffus schwach rauchgrau gefärbten Nierenoberfläche (links) sieht man verschieden große, fast schwarze, unregelmäßig geformte Flecken (Te.Fl.) und Punkte (Te.Pu.). Auf dem Durchschnitt (rechts) sieht man die den Flecken entsprechenden Herde bis in das Mark hineinreichen. Sie sind keilförmig und deutlich unter die Oberfläche eingesunken (Te.Fl.). Katze 174. Vergr. 1,5fach.

den Flecken entsprechenden Herde bis in das Mark hinein. Sie sind keilförmig, mit der breiten Basis der Oberfläche zugekehrt und deutlich unter die Oberfläche eingesunken. Sie machen den Eindruck von Infarkten. Die *Magenschleimhaut* deutlich verfärbt, im Gegensatz zur ungefärbten Schleimhaut des Darms. Blutbreiige Massen im Dickdarm, dessen Schleimhaut makroskopisch keine Veränderung aufweist. *Pankreas* schwach rauchgrau gefärbt. *Milz* und *Nebennieren* ungefärbt. Die Nebennierenoberfläche ist höckerig; auf dem Durchschnitt ungleichmäßige Verschmälnerung der Rinde mit vereinzelter Kalkherden.

Mikroskopische Untersuchung. Stichproben aus verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems ergeben keine granuläre Tellerspeicherung (die roten Kerne wurden auf Speicherung nicht untersucht.) Das *Nissl*-Bild von Frontalschnitten durch das Großhirn zeigt normale Verhältnisse, was die Nervenzellen anbelangt. Die Gliazellen dagegen zeigen fast durchwegs regressive Veränderungen. Sie fallen durch Pyknose des Kerns und starken Pigmentgehalt (Lipofuscin) des Zelleibes auf. Nachträglich wurde der rote Kern auf Zellveränderungen untersucht; es

fand sich in den großen Nervenzellen dieses Kernes beginnende Vacuolisation. Ähnliche Strukturveränderungen, nur noch stärker ausgesprochen, sieht man in den Ganglienzellen der Retina (Abb. 18).

Granuläre Speicherung mittelgroßer Tellurkörnchen in den *Leberzellen*. Im Fettbild sieht man, daß die Tellurkörnchen meist in kleinen Fetttröpfchen eingelagert sind, genau wie beim Kaninchen 358 (S. 755). Die weitere Untersuchung

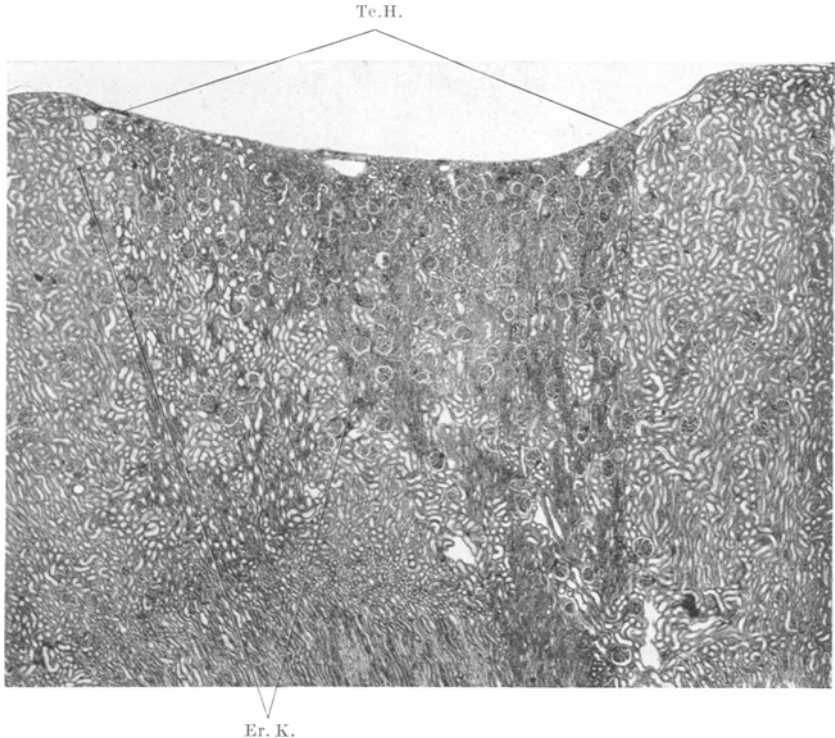


Abb. 10. Schnitt durch einen größeren Tellurherd (Te.H.). Die infarktähnliche Form des Herdes mit Einsinken unter die Nierenoberfläche entsteht *allein* dadurch, daß die Nierenepithelien *atrophisch* und die Nierenkanälchen enger geworden sind. Dadurch sind die Glomeruli zusammengedrückt. Ein kleiner Bezirk außerhalb des Herdes fällt durch die Erweiterung der Kanälchen auf (Er.K.). Katze 174. Vergr. 19fach. Häm.-Eos.

zeigt, daß diese Fetttröpfchen Lipofuscinpigment entsprechen. Weder die Gallengangsepithelien, noch die *Kupferschen* Sternzellen enthalten Tellur. *Milz*: Grobschollige Tellurspeicherung in progressiv veränderten Reticulumzellen der Follikel. Die Reticuloendothelien der roten Pulpa enthalten spärliche feine Tellurkörnchen. *Niere*: Überraschenderweise findet sich an Stelle der beschriebenen infarktähnlichen, dunkelgrauen Herde neben einer hochgradigen Tellurspeicherung eine umschriebene *Atrophie* der Nierenepithelien. Außer durch ihre Kleinheit zeichnen sich die Nierenepithelzellen durch ihren starken Lipofuscingehalt aus, während die Parenchymzellen außerhalb der Herde vollkommen lipofuscinfrei sind. Die infarktähnliche Form der Herde mit Einsinken unter die Nierenoberfläche entsteht allein dadurch, daß die Nierenepithelien in diesem Bezirk (Gefäßabhängigkeit?) einen kleineren Raum beanspruchen, ohne daß das Parenchym oder Teile desselben zugrunde

gegangen wären (Abb. 10 u. 11). Auch ein narbiger Zug durch gewuchertes Bindegewebe kommt nicht in Frage. Die Glomeruli, die zum Teil auch verkleinert erscheinen, sind zusammengerückt, wodurch der Eindruck einer Vermehrung derselben vorgetäuscht wird. In der unmittelbaren Nachbarschaft mancher Herde

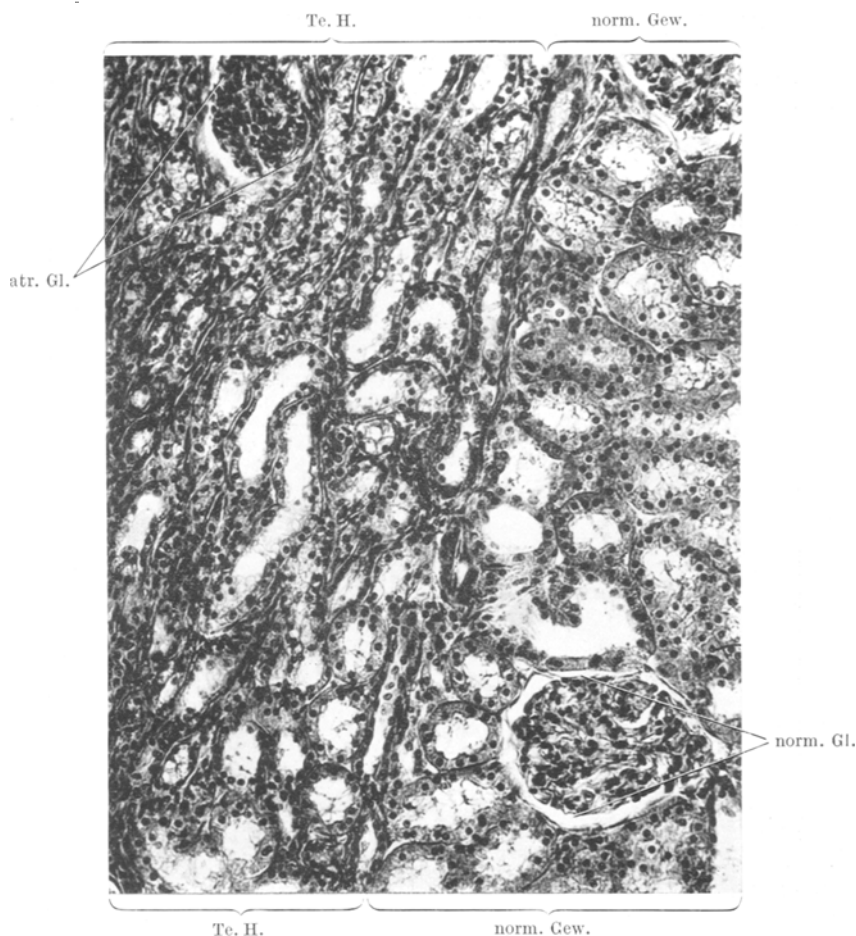


Abb. 11. Die Grenze zwischen dem normalen Nierengewebe (norm. Gew.) und dem Tellurherd (Te. H.) sehr scharf. (Die Tellurgranula haben sich bei der Celloidineinbettung aufgelöst.) Die Nierenepithelien in dem Herd sind kleiner, die Nierenkanälchen sind zum Teil verengt, zum Teil zusammengefallen. Links oben ein atrophischer Glomerulus (atr. Gl.), rechts unten zum Vergleich ein normaler Glomerulus (norm. Gl.). Katze 174. Vergr. 190fach. Häm.-Eos.

sieht man gelegentlich eine schmale Zone, die durch die starke Erweiterung der Nierenkanälchen auffällt (Abb. 10). Diese Erweiterung fasse ich als eine *kompensatorische* auf, wie man das häufig in der Nachbarschaft, z. B. von arteriosklerotischen Herden findet. Erwähnt sei noch, daß die Nierenepithelien außerhalb der atrophischen Herde nur spärliche und sehr feine Tellurgranula enthalten, was mit dem makroskopischen Befund gut übereinstimmt. *Nebennieren*: In der Rinde keine

Tellurspeicherung. Multiple, ziemlich große Kalkherde. Herdförmig angeordnete Konglomerate von *atrophischen* Parenchymzellen, vorzugsweise in der Zona fasciculata und reticularis. Der Gehalt dieser Zellen an Lipofuscin übertrifft bei weitem den physiologischen Pigmentgehalt der Parenchymzellen der Zona reticularis. Zwischen den atrophischen Zellen auch solche, deren Kerne ausgesprochene Pyknosis, Karyorrhexis oder Karyolysis zeigen. Zunahme des interstitiellen Bindegewebes mit Abschnürung kleiner Parenchyminseln. Trotz mäßiger Tellurspeicherung der Markzellen erweisen sich dieselben sonst als intakt. *Magen*: Tellurspeicherung außer im Interstitium und den glatten Muskelfasern nur in den *Belegzellen*.

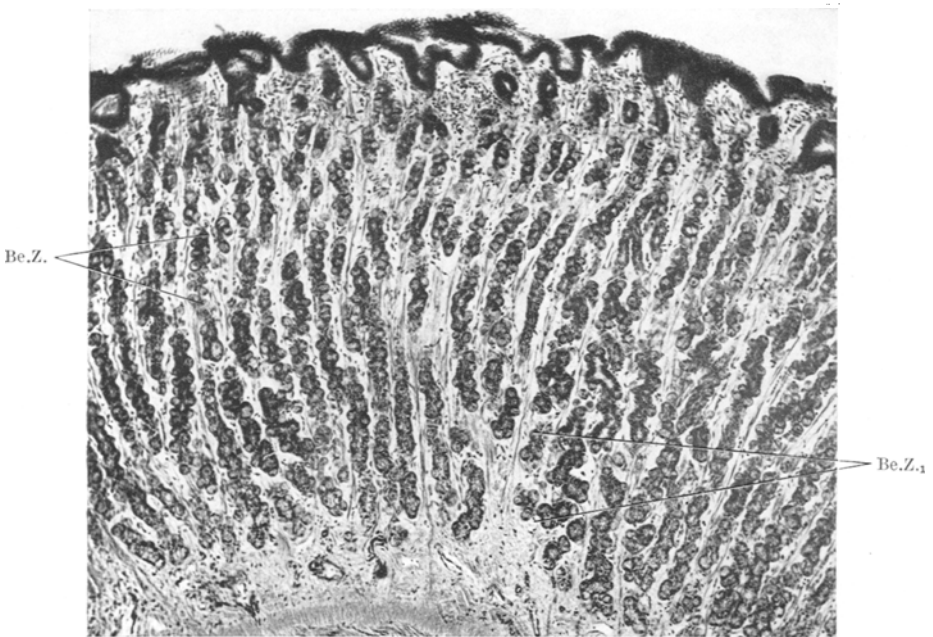


Abb. 12. Atrophie der Magendrüsen. (Mitte der großen Kurvatur.) Die Palisadenanordnung der Hauptdrüsen gestört. Die Drüsenreihen stark gelichtet. Dazwischen Wucherung von zartem Bindegewebe und glatten Muskelfasern. Schon bei dieser Vergrößerung heben sich die Belegzellen dadurch hervor, daß sie größer und stärker gerundet erscheinen (Be.Z.). Diese Zellen erweisen sich resistenter als die Hauptzellen, die auffallend klein sind und nicht selten ganz fehlen. Man sieht dann nur noch die übriggebliebenen Belegzellen (Be.Z.₁). Katze 174. Vergr. 75fach. Häm.-Eos.

Man sieht sehr schön in diesen Zellen neben den schwarzen Tellurgranula braune Lipofuscin körnchen. Die Magendrüsen sind zum Teil atrophisch, zum Teil zugrunde gegangen. Am widerstandsfähigsten scheinen die Belegzellen zu sein. Die palisadenförmige Anordnung der Hauptdrüsen ist gestört. Die Lücken dazwischen durch zarte Bindegewebs- und glatte Muskelfasern ausgefüllt (Abb. 12). Teilweise starke Wucherung des Leisten- und Grübchenepithels. Auch sieht man mehrfach oberflächliche kleine Erosionen. Infiltratzellen sind nur ganz vereinzelt zu sehen. *Lymphdrüsen*: Starke Tellurspeicherung vorzugsweise in den Reticuloendothelien des Markes. Der größte Teil vieler Follikel durch epitheloid veränderte Reticulumzellen ersetzt. Andere Follikel zeigen das Bild der hyalinen Degeneration in klassisch schöner Ausprägung. Auch *Russelsche* Körperchen sind

darin nicht selten anzutreffen. *Zunge*: Im Bindegewebe des Stratum papillare der Zungenschleimhaut starke Tellurspeicherung.

Katze 173 (2,500 kg). 20. 1. 50 mg Tellur in der Rückenmuskulatur.

1. 3. Deutliche Verfärbung der Gaumenschleimhaut und der Skleren. Knoblauchgeruch.

10. 3. 75 mg Tellur.

25. 4. Die Verfärbung der Schleimhäute und der Skleren hat zugenommen. Allgemeinbefinden gut. Gewicht 2,360 kg.

28. 4. 50 mg Tellur.

15. 5. Katze sieht elend aus; muß dauernd künstlich gefüttert werden.

6. 6. Appetit gebessert. Katze fängt an spontan zu fressen.

10. 6. Die Augenspiegeluntersuchung (Prof. *Marchesani*) hat keine Tellurablagerung am Augenhintergrund ergeben.

27. 6. Wiederum Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

9. 7. Die Augenspiegeluntersuchung ergibt mäßige Tellurablagerung am Augenhintergrund.

10. 7. Vollständige Anorexie. Durch die künstliche Fütterung wird trotzdem das Gewicht (2,400 kg) aufrechterhalten. Durchfall.

12. 7. Der Durchfall dauert an.

13. 7. Eitriger Nasenkatarrh. Ausgesprochene allgemeine Schwäche.

14. 7. Der Schwächezustand nimmt zu. Kann sich nicht aufrichten. Durch Äther getötet.

Durchspülen des gesamten Körpers von der Aorta aus mit schwach alkalischer Kochsalzlösung, erst dann Fixation der Organe in Formol (um die Verfärbung der Organe möglichst unverändert zu erhalten).

Sektion. Zentralnervensystem: Leichte und unregelmäßig verteilte Anfärbung der grauen Hirnrinde. Vereinzelt auch in der Marksubstanz Andeutung einer fleckigen Anfärbung. Besonders in die Augen springend ist die starke *graue Verfärbung der roten Kerne*. Schon bei Lupenvergrößerung sieht man im Bereich dieser Kerne zahlreiche schwarze Pünktchen (Abb. 15).

Körperorgane. Bezüglich der Verfärbung der Organe ist der Befund ähnlich wie beim vorhergehenden Fall. Ein Unterschied besteht nur insofern, als hier auch die Nebennierenrinde leichte graue Verfärbung aufweist. Auch ist die graue Verfärbung nicht auf die Magenschleimhaut beschränkt, sondern sie betrifft, obwohl schwächer ausgesprochen, auch die Schleimhaut des Darmes. Die Nieren zeigen genau wie bei der Katze 174 das Bild der „Kiebitzeinier“, allerdings in schwächerem Grade.

Mikroskopische Untersuchung. Zentralnervensystem: Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man im ungefärbten Gefrierschnitt ziemlich grobkörnige granuläre Tellurspeicherung in den großen Nervenzellen der roten Kerne. Während die Nervenzellen mit Tellurkörnern vollgepfropft sind, findet man in der Glia keine Spur einer Speicherung. Bei starker Vergrößerung erkennt man auch in den Nervenzellen der Augenmuskelkerne feinste schwärzliche Stäubchen. Sonst nirgends Tellurspeicherung. Auch die großen Nervenzellen des Rückenmarks sind davon frei geblieben. Von besonderem Interesse sind regressive Veränderungen an den großen Ganglienzellen der roten Kerne. Bereits am ungefärbten Präparat erkennt man die grobe Verunstaltung der Zellstruktur durch eine Anzahl ziemlich großer, unregelmäßig gestalteter Vakuolen. Daneben hebt sich deutlich ein großer gelber Pigmentfleck ab, in dem die Tellurkörner besonders zahlreich anzutreffen sind. Erst das *Nissl*-Bild aber zeigt die Zellveränderungen in ihrer Großartigkeit (Abb. 16). Der ganze Zelleib ist von unregelmäßig gestalteten Hohlräumen eingenommen, die bald ganz farblos, leer, bald einen leicht bläulichen homogenen Inhalt aufweisen

Dadurch entsteht eine eigenartige grobwabige Struktur des Zelleibes, die sich sehr häufig auf die Dendriten fortsetzt (Abb. 17). Von der *Nissl*-Substanz sind nur kümmerliche Reste zwischen den Hohlräumen zu finden. Der Kern erscheint wie zusammengepreßt durch die Wabenräume. Nur das Kernkörperchen ist fast immer gut zu differenzieren. Im Prinzip dieselben Veränderungen, obwohl weniger stark ausgesprochen, sieht man an den Nervenzellen der Augenmuskelkerne, sowie, in noch leichter Ausprägung, an fast sämtlichen Ganglienzellen des Mittelhirnes. In der *Medulla oblongata* sind die beschriebenen vacuolären Nervenzellveränderungen nur in Andeutung anzutreffen; sie sind aber nicht diffus ausgebreitet wie im Mittelhirn. Die großen Nervenzellen des *Deiterschen* Kernes z. B., der bei der Katze besonders

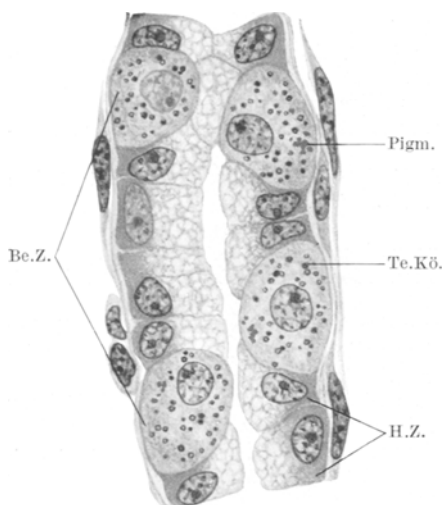


Abb. 13. Elektive Tellurspeicherung in den Belegzellen (Be.Z.) der Magendrüsen. (Hauptzellenregion einer Hauptdrüse.) H.Z. Hauptzellen. Neben den schwarzen Tellurkörnern (Te.Kö.) findet sich braunes Abnutzungspigment. (Pigm.) Katze 173. Vergr. 800fach. Häm.-Eos.

stark entwickelt ist, erweisen sich vollkommen intakt. Fast ebenso stark wie die Nervenzellen der Augenmuskelkerne sind die großen motorischen Zellen des Rückenmarks verändert. Im *Bielschowsky*-Bild ist die vacuoläre Zellveränderung weniger eindrucksvoll als im *Nissl*-Bild; man sieht lediglich Lücken sowohl im Zelleib als auch in den Dendriten. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man an Stelle der Neurofibrillen entweder ein Gitterwerk, das besonders stark imprägniert wird, oder eine ebenfalls stark argentophile amorphe Masse. Das Fettpräparat zeigt sehr schön die bereits im *Nissl*-Bild sichtbare Erhöhung des Lipofuscingehaltes in den vacuolär veränderten Nervenzellen. Leicht zu trennen davon ist eine diffuse feintröpfige fettige Degeneration vieler Nervenzellen, meist mit Einschuß der Dendriten. Trotz des Fehlens einer Tellurspeicherung zeigen auch die meisten *Gliazellen* im Mittelhirn, aber zum Teil auch in der grauen Substanz des Rückenmarks, eine vacuoläre Veränderung, nur sind die

Hohlräume, entsprechend dem kleineren Volumen dieser Zellen, viel kleiner; sehr ausgeprägt sind ferner an den *Gliazellen* regressive Kernveränderungen (Pyknosis, Kernwandhyperchromatosis usw.). Als sehr auffallend muß endlich der enorme Fett- bzw. Pigmentgehalt der *Gliazellen* bezeichnet werden, besonders in der Nachbarschaft der vacuolär veränderten Nervenzellen. Es muß besonders erwähnt werden, daß man diese so eindrucksvolle vacuoläre Nervenzellveränderung nicht ohne weiteres in die Gruppe der schweren Nervenzellveränderungen unterbringen kann. Man hat nämlich nicht den Eindruck, daß die großen Nervenzellen des Nucleus ruber oder des Rückenmarks an Zahl vermindert wären. Auch neuronophagische Bilder konnte ich nicht feststellen. Der mesenchymale Anteil des Zentralorgans zeigt leichte granuläre Tellurspeicherung, so z. B. in den glatten Muskelfasern der Gefäße, oder im Bindegewebe, ohne daß eine Prädisposition der grauen Substanz oder besonderer Zentren nachweisbar wäre. Sonstige Veränderungen am Mesenchym werden vermißt. Keine entzündliche Reaktionen. Die Plexuszellen speichern ebenfalls. Ihr Zelleib beherbergt zahlreiche Vakuolen. Entsprechend der während des Lebens festgestellten Tellurspeicherung am Augenhintergrund, zeigt die mikro-

skopische Untersuchung ausgesprochene vacuoläre Veränderungen an den Ganglienzellen der Retina, wie beim Fall 174 (Abb. 18).

Körperorgane. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung deckt sich in bezug auf die Tellurspeicherung und zum größten Teil auch auf die morphologischen Veränderungen mit dem bei der Katze 174. Besonders erwähnenswert ist, daß der Lipofuscingehalt der Leberzellen noch größer ist als im vorhergehenden

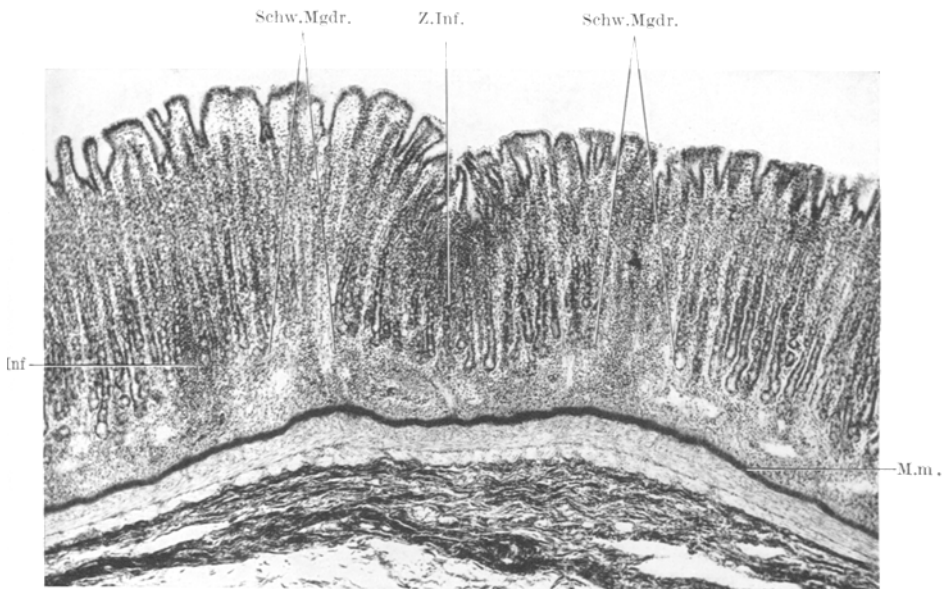


Abb. 14. Atrophische „Gastritis“. (Mitte der großen Kurvatur). Neben dem ausgedehnten Schwund der Magendrüsen (Schw.Mgdr.) fällt hier besonders die diffus ausgebreitete Rundzelleninfiltration auf, die herdweise besonders dicht erscheint (Z.Inf.) Der entzündliche Prozeß hört haarscharf an der Grenze der Muscularis mucosae (M.m.) auf. Katze 173. Vergr. 44fach. Häm.-Eos.

Fall. In der Milz sieht man Tellurspeicherung, besonders ausgesprochen im Zentrum der Follikel, und zwar in progressiv veränderten Reticulumzellen. Das lymphatische Gewebe der Milz zeigt nur Andeutung von nekrobiotischen Vorgängen. Die Veränderungen an der Niere sind etwas weniger hochgradig als bei der Katze 174. Die dort beschriebenen infarktähnlichen atrophischen Herde sind kleiner. Man sieht dafür hier auch *außerhalb* der Herde einzelne Glomeruli, die durch ihre Kleinheit auffallen. Die Kapsel epithelien dieser atrophischen Glomeruli haben dunkle Kerne und enthalten ziemlich reichlich Lipofuscin. **Lymphdrüsen:** Starke Tellurspeicherung grobkörniger Art, vorwiegend in den Reticulumzellen des Markes. Im Fettbild fallen sie durch ihren ungewöhnlich großen Fettgehalt auf. Die Strukturveränderungen in den Follikeln müssen hier, im Vergleich zum Fall 174 als geringgradig bezeichnet werden. **Lunge:** Viele Alveolen ausgefüllt mit mosaikartig angeordneten Alveolarzellen, die Tellurspeicherung aufweisen. Die übrigen Lungenveränderungen entsprechen im großen und ganzen denen, welche bei den chronischen Kaninchenversuchen näher beschrieben worden sind (s. S. 755). Daneben Bronchopneumonische Herde, zum Teil hämorrhagischen, zum Teil nekrotisierenden Charakters. **Magen:** Elektive granuläre Tellurspeicherung in den *Belegzellen*. Sehr schön sieht man darin neben den schwärzlichen Tellurgranula die braunen Lipofuscin-

körnchen (Abb. 13). Diese Zellen sind ferner auffällig durch die ungewöhnlich starke Oxyphilie ihres Leibes, durch ihre abnorme Größe¹ und endlich dadurch, daß sie auch im Hauptstück der Drüenschläuche sich unmittelbar an der Begrenzung des Lumens mit einer breiten Fläche beteiligen. Viele der aufgebläht erscheinenden Belegzellen beherbergen in ihrem Protoplasma zahlreiche, zum Teil große Vakuolen. Eine Ähnlichkeit mit der vacuolären Veränderung der Nervenzellen ist unverkennbar. Eine nur kleinere Anzahl von Belegzellen wiederum zeigt eine ausgesprochene Verkleinerung des Zelleibes, mit starker Färbbarkeit des Protoplasmas ohne Kernveränderungen. In diesen atrophischen Zellen findet man *nie* Tellurgranula. Ausgesprochene Schleimhautveränderungen im Sinne einer

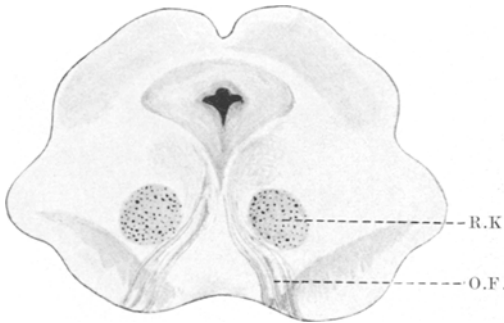


Abb. 15. Schnitt durch den caudalen Teil des Mittelhirns. Elektive Tellurspeicherung in beiden roten Kernen (R.K.) O.F. Oculomotoriusfasern. Zeichnung bei Lupenvergr. (Vergr. etwa 3fach). Katze 173.

hypertrophisch-atrophischen „Gastritis“, ähnlich wie bei den Katzen 159 und 174. Der Schwund der Drüsenzellen ist in diesem Falle jedoch weiter fortgeschritten. Auch beobachtet man hier im Gegensatz zu den anderen Fällen eine starke Durchsetzung der Schleimhaut mit Rundzellen (Abb. 14). Auffallend zahlreich ferner sind hier Zellen mit oxyphilen Granula vertreten. Die pathologischen Veränderungen beschränken sich auf die Mucosa. *Nebennieren*: Trotz der makroskopisch deutlichen Verfärbung der Rinde mikrosko-

pisch keine Tellurspeicherung in den Parenchymzellen. Verschmälerung und zum Teil Verunstaltung der sehr lipoidarmen Rinde; Bindegewebswucherung mit Abschnürung einzelner inselförmiger Parenchymteile. Herdweise Atrophie der Epithelzellen, vorwiegend in der Zona fasciculata und reticularis. Zwischen den atrophischen lipofuscinhaltigen Zellen begegnet man solchen, welche sich in verschiedenen Stadien des nekrobiotischen Zerfalls befinden. Zahlreiche Kalkherde. Es ist auffallend, daß im Nebennierenmark trotz Tellurspeicherung (in den chromaffinen Zellen) keine Strukturveränderungen anzutreffen sind. In der Nebenniere besteht also keine Parallele zwischen Tellurspeicherung und Schädigung des Gewebes. *Herz*: Keine Speicherung, auch sonst o. B. *Schilddrüse*: o. B. *Pankreas*: Auf Grund der Verfärbung dieses Organs ist eine Tellurspeicherung wahrscheinlich; doch läßt sich darüber nichts Sicheres sagen, da sich dieses Organ bei der Katze uneingebettet schwer schneiden läßt. Morphologische Veränderungen wurden jedenfalls darin vermißt. *Eierstöcke*: Keine Speicherung, auch sonst o. B.

Zusammenfassend ist über die chronischen Versuche bei Katzen folgendes zu sagen: Bei diesen Tieren findet auch eine graue Anfärbung der grauen Substanz des Zentralnervensystems statt; dieselbe ist aber weniger ausgeprägt als beim Kaninchen (im chronischen Versuch). Die Tellurmengen, die man der Katze einverleiben kann, sind viel geringer

¹ Im Gegensatz also zu den Parenchymzellen der Niere, der Leber und der Nebennierenrinde reagieren die Belegzellen auf die Tellurspeicherung zum Teil nicht mit einer *Verkleinerung*, sondern eher mit einer *Vergrößerung* ihres Zelleibes. Ich muß mich an dieser Stelle nur mit dem Hinweis auf diese merkwürdige Tatsache begnügen.

als diejenigen, welche das Kaninchen verträgt (auf Körpergewicht berechnet). Eine granuläre Speicherung in den Ganglienzellen wurde nur bei der Katze 173 erzielt, die am längsten (6 Monate) gelebt hatte. Auffallend war, daß die Speicherung fast ausschließlich in den großen Ganglienzellen der roten Kerne lokalisiert war. Diese Zellen zeigten außerdem eigentümliche regressive Veränderungen: große Vakuolen im

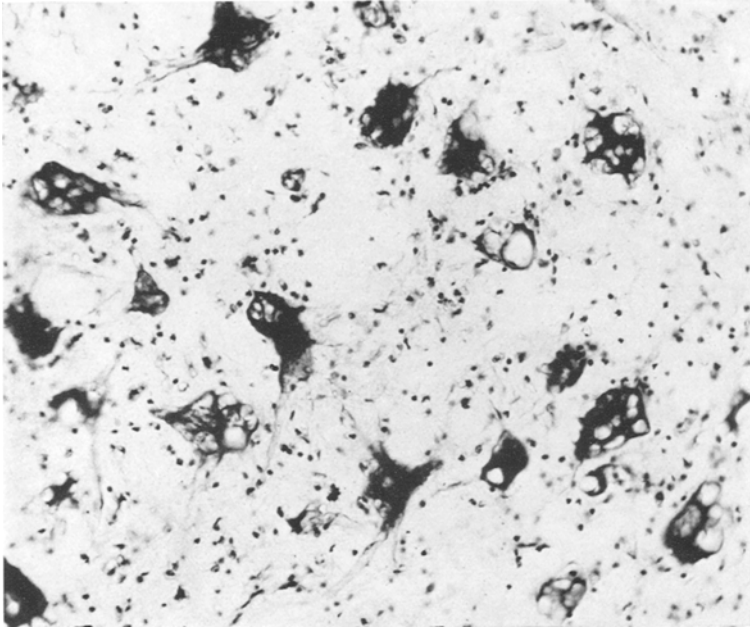


Abb. 16. Vacuoläre Veränderung der großen Nervenzellen des Nucleus ruber. Katze 173. Vergr. 185fach. Nissl-Färbung.

Zelleib mit Verunstaltung der Zellform und starker Vermehrung des Lipofuscingehaltes. Dieselben Veränderungen in leichterer Ausprägung wurden außerdem in den meisten Nervenzellen des Mittelhirnes außerhalb des roten Kernes, sowie in der grauen Substanz des Rückenmarks festgestellt. Auch bei den Katzen 159 und 174, bei denen eine Speicherung in den roten Kernen nicht festgestellt werden konnte, zeigten die großen Ganglienzellen dieser Zentren beginnende vacuoläre Veränderungen. Sowohl bei der Katze 173 als auch bei der Katze 174 wurde während des Lebens durch den Augenspiegel Tellurablagerung am Augenhintergrund festgestellt. Entsprechend zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung die Ganglienzellen der Retina ausgesprochene vacuoläre Veränderungen.

Bezüglich der Tellurspeicherung in den übrigen Organen konnte eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Kaninchenversuche festgestellt werden, mit Ausnahme des Herzens, der Skelettmuskulatur und der

Nebennierenrinde, die nur beim Kaninchen speichern. Genau so wie im chronischen Kaninchenversuch beobachtet man auch bei der Katze die merkwürdige Erscheinung, daß ein Teil des reticuloendothelialen Systems, nämlich die *Kupferschen Sternzellen*, keinerlei Anteil an der Speicherung nimmt, während die reticuloendothelialen Zellen der Lymphdrüsen sehr stark speichern. Ebenso wie beim subakuten Katzenversuch wurden in der Niere, der Magenschleimhaut, der Leber und der Nebennierenrinde

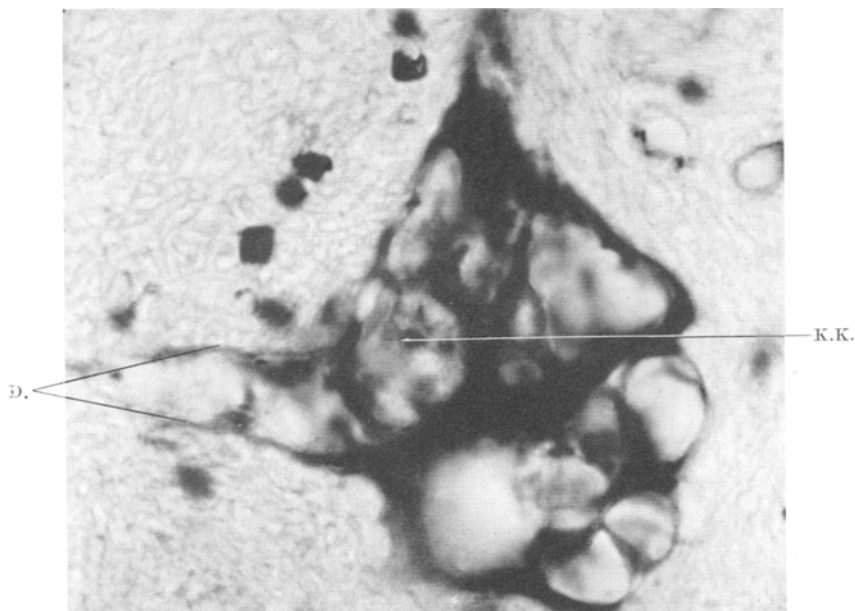


Abb. 17. Vacuoläre Veränderung einer großen Nervenzelle im Nucleus ruber bei 1000facher Vergrößerung. Die Veränderung setzt sich auch auf den Dendriten (D.) fort. Kernkörperchen (K.K.). Katze 173. Nissl-Färbung.

Strukturveränderungen gefunden. Im Gegensatz aber zum subakuten Katzenversuch treten im chronischen Versuch die *nekrobiotischen* Vorgänge am Parenchym dieser Organe ganz zurück, zugunsten der rein *atrophischen* Veränderungen¹. Diese Veränderungen können in der Niere *herdförmig* auftreten und führen dann zu dem makroskopisch eigentümlichen Bilde der „Kiebitzeiniere“.

¹ Eine Ausnahme davon macht nur die Nebennierenrinde; doch scheint dieses Organ bei der Katze besonders empfindlich zu sein. Nach meiner Erfahrung treten in der Nebennierenrinde dieses Tieres nekrobiotische Veränderungen mit Neigung zur Bildung von Kalkherden bei verschiedenen Schädigungen (Blei, Thallium, Quecksilber) auf, auch wenn das Gift in Dosen angewendet wird, die in den übrigen Organen keine Strukturveränderungen hervorrufen.

IV. Beurteilung der Befunde.

Ich fand, daß das Tellur nicht nur bezüglich seines Verhaltens dem Zentralnervensystem gegenüber, sondern auch bezüglich Verteilung und Speicherung im übrigen Organismus eine *Sonderstellung* einnimmt.

Das Tellur unterscheidet sich dadurch, daß es nach paraneuraler Einverleibung in metallischer Form leicht im Zentralnervensystem

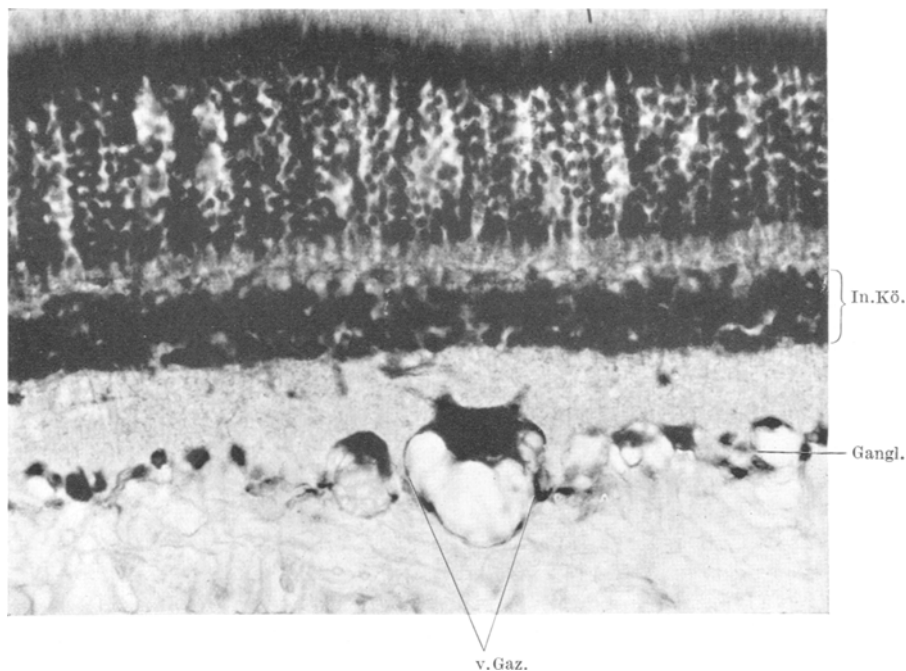


Abb. 18. Vacuoläre Veränderung einer Ganglienzelle (v. Gaz.) der Retina. Ganglienzellenschicht (Gangl.) Innere Körnerschicht (In.Kö.). Katze 174. Vergr. 410fach. Nissl-Färbung

nachweisbar ist und sogar in den Nervenzellen gespeichert wird, scharf von den Schwermetallen¹. Das Blei z. B. ist im Zentralorgan höchstens in Spuren nachweisbar, eine Speicherung in den Nervenzellen kommt sicherlich nicht vor. Die Wirkung auf die Funktion des Gehirns wird nach *Straub* durch einen kontinuierlichen „Bleistrom“, der durch das Zentralnervensystem hindurchzieht und es dabei durch Kumulation der Insulte schädigt, hervorgerufen². Aber auch ein dem Tellur sehr nahe verwandter Stoff, wie das Selen, kann nach *Jahnel, Page* und *Müller* nach paraneuraler Einverleibung im Gehirn nicht nachgewiesen werden.

¹ Das Tellur (Atomgewicht 127,5), das Metallcharakter hat, kann mit seinem spez. Gewicht von 6,2 in gewisser Hinsicht zu den Schwermetallen gerechnet werden.

² Näheres darüber s. bei *Pentschew* u. *Kassowitz*: Studien über die Bleivergiftung. *Krkh.forsch.* 8, 407 (1930).

Der Nachweis des Tellurs wird dadurch erleichtert, daß es infolge seiner Farbe ohne weiteres festgestellt werden kann. Hierdurch entsteht eine Vergleichbarkeit mit dem Verhalten der sog. *vitalen Farbstoffe* im Organismus.

Die meisten Erfahrungen der vitalen Färbung beziehen sich auf die semikolloidalen *saueren Farbstoffe* (Trypanblau, Lithioncarmin u. a.). Vergleicht man die Verteilung der Speicherung des Tellurs mit den Erfahrungen bei diesen Farbstoffen, so ist man überrascht über die *Gegensätze*. Die saueren Farbstoffe werden zunächst in ganz bestimmten mesodermalen Elementen verschiedener Organe gespeichert, in denen wir heute eine funktionelle Einheit zu sehen glauben: Die Lehre vom reticuloendothelialen System (*Aschoff-Kiyono*) ist auf dem Boden dieser Elektivität der Speicherung von semikolloidalen saueren Farbstoffen entstanden. Bei der Tellurspeicherung ist das ganz anders: wichtige Teile des reticuloendothelialen Systems, wie besonders die *Kupferschen Sternzellen* der Leber, beteiligen sich überhaupt nicht an der Speicherung. Dagegen finden wir beim Tellur von *Anfang an* eine ausgedehnte Speicherung in gewissen Parenchymzellen, so z. B. in den *Leberzellen*, in welchen die saueren Farbstoffe erst sekundär nachweisbar werden. Die semikolloidalen saueren Farbstoffe lassen Herzmuskel und quergestreifte Skelettmuskeln ungefärbt (*Kiyono*), dagegen färbt das Tellur beim Kaninchen die *quergestreifte Muskulatur* (Herzmuskel besonders stark) und wird sogar darin granulär gespeichert. Bei den semikolloidalen saueren Farbstoffen findet die Speicherung in den Nebennieren nur in der Rinde statt; das Tellur wird umgekehrt beim Kaninchen vorzugsweise und bei der Katze ausschließlich in den *chromaffinen Zellen* des Markes gespeichert. *v. Möllendorff* sagt von den saueren semikolloidalen Farbstoffen: „Gegenüber der starken Beteiligung der mesodermalen Zellen ist die Speicherung im ento- und ektodermalen Epithel und den Drüsenzellen gering.“ Dagegen fand ich beim Tellur eine ausgesprochene Speicherung der *Belegzellen* der Magendrüsen und eine ganz besonders starke Speicherung in den *Speicheldrüsen*. Daß die Speicheldrüsen die saueren semikolloidalen Farbstoffe nicht speichern, hat *Goldmann* bereits 1909 festgestellt. Besonders sinnfällig sind ferner die Gegensätze bezüglich des Nervensystems: bei den saueren semikolloidalen Farbstoffen bleibt bekanntlich das gesamte Zentralnervensystems, auch bei hochgetriebener Speicherung, vollkommen ungefärbt, mit Ausnahme ganz bestimmter Teile, nämlich des Plexusepithels, des Tuber cinereum und einiger anderer ganz kleiner Stellen. Dagegen findet sich im Tellur-experiment bei Kaninchen und Katzen eine diffuse Verfärbung der gesamten *grauen Substanz* (offenbar im Sinne der diffusen Durchtränkung), die beim Kaninchen von einer ebenso gleichmäßig ausgebreiteten, auf die *Nervenzellen* beschränkten granulären Speicherung gefolgt wird. Eine besondere Prädilektion des Plexusepithels, des Tuber cinereum usw. findet dabei nicht statt. Wie die Hauptmasse des Zentralorgans, so

verhält sich auch der ektodermale Anteil des Auges im Experiment mit den saueren semikolloidalen Farbstoffen negativ (*Goldmann*); im Gegensatz dazu konnte ich im Tellurexperiment eine ausgesprochene Speicherung in den Ganglienzellen der *Retina* feststellen, die sich bereits zu Lebzeiten der Tiere durch eine Verfärbung des Augenhintergrundes verriet. Endlich fällt es auf, daß der Liquor auch im chronischen Tellurversuch im Gegensatz zum Gehirn völlig ungefärbt bleibt, während bei paraneuraler Einverleibung von saueren Farbstoffen die Blut-Liquorschranke leichter überschritten wird als die Blut-Hirnschranke (Näheres s. bei *Spatz*, S. 327).

Vergleichen wir nun die Ergebnisse des Tellurexperiments mit den Tatsachen, welche über die vitale Färbung mit *basischen* Farbstoffen (Neutralrot, Methylenblau, Äthylblau, Nilblausulfat, Bismarckbraun u. a.) bekannt sind, so begegnen wir einer auffälligen Ähnlichkeit, worauf *Spatz* bereits hingewiesen hat. Dabei muß allerdings eines vorausgeschickt werden: Die Erfahrungen über die vitale Färbung mit basischen Farbstoffen beziehen sich ganz vorwiegend auf niedere Tiere (Protozoen, Amphibienlarven u. a.) und auch hierbei wird eine ziemliche Vielgestaltigkeit der Ergebnisse im Gegensatz zu den mehr gleichartigen Ergebnissen bei der Färbung mit saueren Farbstoffen hervorgehoben. Bei der paraneuralen Injektion *basischer* Farbstoffe bei Säugetieren erhält man nach den Versuchen von *H. Spatz* und *K. Blum* nur dann eine Färbung des Zentralorgans, wenn die Tiere bald nach der letzten Injektion infolge Entfaltung der Giftwirkung dieser Farbstoffe eingegangen sind. Das lebenskräftige Gewebe hat nach *Spatz* die Fähigkeit, den Farbstoff zu entgiften und zu entfärben, wodurch er sich also dem Nachweis entzieht. Deshalb kommt es meist auch zu keiner eigentlichen Speicherung dieser Farbstoffe im Organismus der Säugetiere. (Das Tellur verhält sich in dieser Hinsicht ganz anders.) Dagegen bestehen *Ähnlichkeiten*, wenn man die Art der Verteilung betrachtet. Allerdings sind die Angaben über die Verteilung basischer Vitalfarbstoffe im Organismus von Säugetieren in der Literatur recht spärlich und zerstreut; ich beziehe mich hier u. a. auf unveröffentlichte Protokolle von *K. Blum*. Als sicher darf bezeichnet werden, daß sowohl bei den Versuchen mit basischen Farbstoffen, als im Tellurexperiment das reticuloendotheliale System als solches nicht besonders hervortritt. Dagegen fällt sowohl im Experiment mit basischen Farbstoffen, als mit Tellur die Färbbarkeit der *quergestreiften Skelettmuskulatur* und besonders des *Herzens* (*Blum*) auf. Die von mir beobachtete Tellurspeicherung in den *Belegzellen* der Magendrüsen findet eine Parallele in der Speicherung verschiedener basischer Farbstoffe in diesen Zellen (*Hamperl*, *Gläßner*, *Wittgenstein*, sowie *Dawson-Ivy*). Die auffällige Tellurspeicherung in den *Speicheldrüsen* hat ihre Analogie in der von *Michaelis*, *Goldmann* u. a. hervorgerufenen Speicherung basischer Farbstoffe in diesem Organ. Ganz

besonders auffällig aber sind die Ähnlichkeiten in bezug auf das Nervensystem. *Paul Ehrlich* hat ja bekanntlich schon 1886 für das Methylenblau und auch für andere basische Farbstoffe nachgewiesen, daß sie nicht nur Anteile des peripheren, sondern auch des zentralen Nervensystems zu färben vermögen. In neuester Zeit haben *Friedemann* und *Elkeles* gezeigt, daß sowohl diffusible basische Farbstoffe als auch das kolloidale Alizarinblau (das zwar amphoter, sich aber wie ein basischer Farbstoff verhält) das Zentralorgan färben, und zwar ganz charakteristisch die graue Substanz, während die weiße ungefärbt bleibt.

Ganz besonders wichtig erscheint es mir, daß *Friedemann* und *Elkeles* trotz intensiver Färbung der grauen Substanz den Liquor — wiederum in Analogie mit den Erfahrungen des Tellurexperiments (*Jahnel*, *Page* und *Müller*) — farblos gefunden haben.

Besonders eindrucksvoll ist folgendes Experiment von *Friedemann* und *Elkeles*: Sie legten die Gehirnoberfläche von Kaninchen durch Trepanation frei und injizierten paraneural (intravenös) Alizarinblau. Das Gehirn färbte sich fast momentan blau, der Liquor dagegen blieb sowohl in den äußeren als auch in den inneren Liquorräumen farblos. Ähnlich wie Alizarinblau verhielten sich auch andere basische Farbstoffe, so z. B. Methylenblau, Neutralrot, Toluidinblau, Brillantkresylblau, Fuchsin und auch Prune pure (*Schmid*), sowie auch das kolloidale Viktoriablau (*Schükry*). Ein ganz entgegengesetztes Verhalten beobachtet man bei den saueren Farbstoffen. Die semikolloidalen saueren Farbstoffe, z. B. das Trypanblau (*Goldmann*, *Spatz*) vermögen die Blut-Gehirnschranke, abgesehen von einigen ganz bestimmten Stellen, nicht zu überschreiten, wohl aber die Blut-Liquorschranke (beim hohen Blutspiegels des Farbstoffes) und die diffusiblen saueren Farbstoffe (Uranin, Fluorescein, Patentblau V, Fuchsin u. a.) können sogar schon unter physiologischen Bedingungen, evtl. schon nach einmaliger Injektion, die Blut-Liquorschranke passieren (*Krebs* und *Wittgenstein*).

Krebs und *Wittgenstein* hatten schon früher in systematischen Untersuchungen festgestellt, daß basische Stoffe nicht in den Liquor übertreten; es war ihnen aber entgangen, daß diese Farbstoffe gleichzeitig das Gehirn zu färben vermögen. Hier zeigt sich wieder die von *Walter* und *Spatz* betonte Gegensätzlichkeit zwischen Blut-Liquor- und Blut-Gehirnschranke. Die Erfahrungen des Tellurexperimentes lehren erneut, daß sich Gehirn und Liquor gegenüber paraneural einverleibten Fremdstoffen — im Gegensatz zu den Dogmen von *Lina Stern* — sehr verschieden verhalten können.

Es gibt also auffällige Ähnlichkeiten zwischen der Ausbreitung des Tellurs und der Ausbreitung basischer Farbstoffe, während sich Tellur und saure semikolloidale Farbstoffe vielmehr gegensätzlich verhalten. Dies sei zunächst als Tatsache festgestellt; in der Deutung will ich zurückhaltend sein. Es kann darauf hingewiesen werden, daß die Chemiker das Tellur elektrochemisch zu den Zwitterelementen rechnen, d. h. es kann sich (ähnlich wie das Alizarinblau) in vitro bald als Anion, bald als Kation verhalten¹. Es ist freilich anzunehmen, daß im Organismus

¹ Siehe *K. A. Hoffmann*: Lehrbuch der anorganischen Experimentalchemie. Braunschweig.

aus dem metallischen Tellur durch Oxydation zunächst Tellursäure oder Tellurigesäure entsteht. (*E. Mueller, Page*). Aber Tellursäure und noch mehr Tellurigesäure sind so schwache Säuren, daß sie sich mit keinem Indicator titrieren lassen (ähnlich der Blausäure und der Schwefelwasserstoffsäure).

Eine andere Frage ist: Worauf beruht es, daß das Tellur die Besonderheit hat, im Zentralorgan zur Speicherung zu gelangen, während die Schwermetalle darin nicht granulär gespeichert werden? Ich glaube nicht, daß dieser Unterschied allenfalls mit der Annahme zu erklären ist, daß das Tellur in der löslichen Form die Blut-Gehirnschranke leichter permeieren könnte, als die löslichen Salze der Schwermetalle. Ich glaube vielmehr, daß man zur Erklärung an etwas anderes denken muß: Wir wissen, daß die Schwermetalle mit dem Eiweiß unlösliche Komplexverbindungen bilden, die sogar die Eigenschaft des Metallkations grundlegend verändern können¹. Dagegen ist über Verbindungen des Tellurs mit dem Eiweiß, soviel ich sehen kann, nichts bekannt². Sollte nicht vielleicht die Tatsache, daß das Tellur aus seinen Verbindungen in *metallischer* Form in die Zellen abgeschieden werden kann, einen Hinweis dafür geben, daß es *keine* große Neigung hat, sich mit Eiweißstoffen oder anderen Zellsubstanzen zu verbinden?

Es steht fest, daß bei der Zirkulation des Tellurs im Organismus *chemische* Vorgänge (Oxydations- und Reduktionsprozesse) eine Rolle spielen. Denn das zur Injektion benützte metallische Tellur kann nur in löslicher Form, d. h. also als farblose Tellur- bzw. Tellurigesäure resorbiert werden. Was wir aber in den verschiedenen Organen finden, ist wieder metallisches Tellur³. In dieser Hinsicht verhält sich das Tellur offenbar auch wieder ganz anders als die sauren semikolloidalen Farbstoffe, bei deren Speicherung *keine chemische*, sondern in erster Linie *physikalische-chemische* Vorgänge maßgebend sind (*v. Möllendorff, Kiyono, Schulemann*).

Bei den Experimenten *Jahnels* am *Kaninchen* fanden sich an den tellurspeichernden Nervenzellen keine Strukturveränderungen. Ich konnte die höchst merkwürdige Tatsache bestätigen, daß das Tellur in den Nervenzellen dieses niederen Säugetieres gespeichert wird, ohne daß anatomisch sonst Veränderungen nachweisbar wären und ohne daß die Tiere in ihren Funktionen irgendwelche Störungen gezeigt hätten. Eine Ausnahme bildeten nur die Ganglienzellen der Retina, insofern als hier vacuoläre Veränderungen gefunden wurden. Es ist

¹ Siehe *Heubner*: Allgemeines zur Pharmakologie der Schwermetalle. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgeg. von *Hefter*, Bd. 3, Teil 2.

² Vereinzelt steht eine Angabe von *Levaditi* über Tellureiweißverbindungen, die mir aber nicht als genügend begründet erscheint.

³ *E. Müller* hat gezeigt, daß die Reduktion zu metallischem Tellur unter der Wirkung von Fermenten geschieht.

dabei zu beachten, daß ich den Kaninchen im Laufe 1 Jahres sehr erhebliche Mengen von Tellur verabreichte (bis zu 1650 mg). Die Tiere waren an den intensiven Knoblauchgeruch, der Schwärzung der sichtbaren Schleimhäute und an der Tellurablagerung am Augenhintergrund erkennbar, sie ließen aber keine Zeichen einer Störung ihres Allgemeinbefindens merken. Auch eine regelmäßige Gewichtsabnahme war nicht vorhanden. Die Untersuchung der Körperorgane ergab zunächst, daß das Tellur keinesfalls in dem Sinne „neurotrop“ ist, daß es spezifisch im Zentralorgan gespeichert würde (über die Verteilung der Tellurspeicherung im übrigen Organismus haben wir schon gesprochen). Trotz Fehlen von Funktionsstörungen wurde nach morphologischen Veränderungen an den verschiedenen Körperorganen gesucht. Ich fand aber nichts mit Ausnahme von Proliferationserscheinungen an den Alveolarzellen der Lungen. *Man kann also wohl sagen, daß für den Kaninchenorganismus das Tellur bei der paraneuralen Verabreichung in Form von metallischem Tellur trotz nachweisbar guter Resorbierbarkeit kein Gift bedeutet.* Daß das Tellur andererseits an und für sich äußerst giftig wirken kann, beweisen die Versuche mit paraneuraler (Hansen, J. E. Beyer u. a.)¹ und endoneuraler Injektion löslicher Verbindungen. Bei der letzteren zeigte ich, daß das Tellur giftiger wirken kann als das Blei, welches doch als ausgesprochenes Nervengift gilt. Nach der Toxizitätstabelle von Pentschew und Kassowitz steht es in einer Reihe mit dem Wismut und dem Antimon. Man muß sich wohl vorstellen, daß bei den Versuchen mit endoneuraler und paraneuraler Einverleibung löslicher Verbindungen das Zentralorgan *plötzlich* mit verhältnismäßig großen Mengen Tellur in Berührung kommt. Bei der paraneuralen Injektion von metallischem Tellur dagegen entstehen zwar auch lösliche Verbindungen, aber diese kommen nur *langsam* an das nervöse Zentralorgan heran. Man darf wohl annehmen, daß die Nervenzellen *dann Zeit haben* sich durch die granuläre Speicherung, in der ich mit v. Möllendorff einen Abscheidungs- und Entgiftungsvorgang sehe, *gegen das Gift zu wehren*.

Ganz anders als der Kaninchenorganismus verhält sich der Organismus der Katze bei der paraneuralen Einverleibung von metallischem Tellur. Die Katzen erwiesen sich gegenüber dem Tellur als sehr hinfällig. Obwohl für das chronische Experiment 5mal geringere Mengen (auf das Körpergewicht berechnet) verwandt wurden, verweigerten die Katzen nach einigen Monaten die Nahrung, magerten ab und erlagen Infektionen seitens der Atmungswege. Einige zeigten auch Lähmungserscheinungen. Nur durch besonders gute Pflege, eventuell mit künstlicher Fütterung

¹ Nach Pohl werden Kaninchen durch Natriumtellurit in Gaben von nur 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht in wenigen Stunden getötet, während nach meiner Erfahrung 60—70 mg metallisches Tellur (pro Kilogramm Körpergewicht) ohne die geringsten Störungen vertragen wird.

und Glucoseeinspritzungen gelang es, einige Tiere länger am Leben zu erhalten. Bei der Sektion fand sich im wesentlichen die nämliche Verteilung des Tellurs wie beim Kaninchen. Im Gegensatz zu den Kaninchen, welche größere Dosen längere Zeit hindurch erhalten hatten, fanden sich hier aber Strukturveränderungen an verschiedenen Organen. Bei den Organveränderungen im *chronischen* Experiment spielen *degenerative* Vorgänge am Parenchym keine besondere Rolle, wie man das nach den Erfahrungen mit Schwermetallen hätte erwarten können. *Die meisten Veränderungen bei der chronischen Tellurvergiftung gehören vielmehr in das Kapitel der Atrophie.*

Als eine immer wieder zu beobachtende Einwirkung des Tellurs auf den Organismus der Katze erscheint die *Atrophie* der Epithelzellen verschiedener drüsiger Organe, nämlich der Niere, der Magenschleimhaut, der Leber und der Nebennierenrinde. In direktem Zusammenhang mit der Atrophie steht wahrscheinlich die ungewöhnlich starke Lipofuscinanhäufung in den atrophischen Zellen. Mit Ausnahme der Nebennierenrinde gehen die Parenchymveränderungen an den genannten Organen parallel der Tellurspeicherung¹. Die Auswirkung der atrophischen Vorgänge an den Parenchymzellen ist je nach dem Organ verschieden. In der Niere kommt es zu blauschwarz gefärbten, infarktähnlichen Herden, welche diesem Organ ein ganz eigenartiges Aussehen verleihen („Kiebitznieren“). In der *Magenschleimhaut* geht die Atrophie der Magendrüsen mit einer ungleichmäßigen Bindegewebswucherung und vor allem mit einer Überschußregeneration des Deckepithels einher, wodurch das Bild einer hypertrophisch-atrophischen „Gastritis“, wie wir sie beim Menschen kennen, entsteht. Ich glaube, daß diese Tellurgastritis den Prototyp der sog. Ausscheidungsgastritis darstellt. Mir scheint ferner, daß sie eine Bedeutung erlangen könnte für die Lösung der heute wieder sehr aktuellen Frage, ob die chronische hypertrophisch-atrophische Gastritis im wirklichen Sinne des Wortes einen Entzündungsprozeß darstellt (*Lubarsch, Konjetzny*) oder ob sie auch allein durch *atrophische* Vorgänge an den Drüsenzellen des Magens entstehen kann. Mit der letzteren Möglichkeit rechnet kein geringerer als *Aschoff*.

Obwohl der kausale Zusammenhang zwischen Tellurspeicherung und Zellatrophie schon morphologisch (besonders schön in der Niere) nachgewiesen werden kann, muß ich mich bei der Frage nach der Art dieses Zusammenhanges doch auf Vermutungen beschränken. Die starke Anhäufung von Lipofuscin würde nach der heutigen Auffassung über die Entstehung dieses Pigmentes für eine Störung des Eiweißstoffwechsels der Zelle sprechen (*Lubarsch*). Es ist möglich, daß das Tellur durch Schädigung oder Beschlagnahme gewisser Zellfermente zu dieser Störung

¹ Eine andere Gruppe von Organen wiederum (Speicheldrüsen, Pankreas, Nebennierenmark) wiesen keine Zellveränderungen auf, trotzdem man darin eine Tellurspeicherung, zum Teil sogar sehr starke (Speicheldrüsen) nachweisen kann.

führt. Sind doch die Zellfermente gerade durch das Tellur sehr in Anspruch genommen (*E. Mueller*). Wichtig erscheint mir jedenfalls die Tatsache, daß die *vitalen* Funktionen der Zelle bei der *chronischen* Tellurspeicherung verschont bleiben¹. Diese Eigentümlichkeit des Tellurs erinnert an die regressiven Prozesse, die man bei der *Altersinvolution* an verschiedenen drüsigen Organen beobachtet. In diesem Sinne kann man vielleicht sagen, daß das Tellur die merkwürdige Eigenschaft besitzt, gewisse Organe oder Teile derselben (z. B. der Niere) zum *vorzeitigen* „Altern“ zu bringen.

Im Gegensatz zu den Organen ektodermalen und entodermalen Ursprungs, sowie der Niere werden die Organe bzw. das Gewebe mesodermalen Ursprungs durch das Tellur nicht nennenswert verändert, auch wenn sie eine Speicherung zeigen. Eine Ausnahme davon macht das *lymphatische Gewebe*. Die Veränderungen, die man dort antrifft, sind ähnlich denen, die durch Diphtherietoxin oder Arsen hervorgerufen werden. Genau so wie *Wätjen* mit arseniger Säure beim Kaninchen, konnte ich mit metallischem Tellur bei der Katze schon 24 Stunden nach der Injektion starken Kernzerfall im lymphatischen Gewebe nachweisen. Während es aber *Wätjen* nicht gelungen war, mit Arsen beim Kaninchen chronische Veränderungen an den Lymphfollikeln zu erzeugen, gelang das mit Tellur bei der Katze ohne Schwierigkeiten. Man konnte sehr schön den Übergang der Keimzentren in die sog. „epitheloiden“ und „hyalinen“ Zentren (*Groll* und *Krampf*) beobachten. Diese Veränderungen des lymphatischen Gewebes treten erst bei Anwendung verhältnismäßig großer Dosen von Tellur auf.

Im *Zentralorgan* wurde ein anderer Befund erhoben: eine eigenartige, durch große Vakuolen im Zelleib ausgezeichnete Veränderung gewisser großer Nervenzellen. Den ersten Eindruck, den die so ungewöhnlich stark veränderten Ganglienzellen, vor allen Dingen im roten Kerne, erwecken, ist der einer schweren Nervenzellschädigung. Allein schon die Betrachtung der Zellkerne läßt sich mit einer solchen Annahme schwer in Einklang bringen. Dagegen spricht auch vor allem die Tatsache, daß die Zahl der vacuolär veränderten Ganglienzellen nicht wesentlich vermindert erscheint. Hervorheben möchte ich jedenfalls, daß diese Nervenzellveränderung gar nichts zu tun hat mit jener schweren Ganglienzellveränderung, wie sie gerade bei Katzen bei der chronischen Bleivergiftung gefunden worden ist (*Lehmann, Spatz, Wisbaum-Neubürger*) (s. eine Abbildung davon im *Spielmeyers* Lehrbuch, S. 70). Eine Deutung der vacuolären Veränderung beim chronischen Katzenversuch kann ich nicht geben. Es sei nur auf ähnliche Bilder in der Literatur hingewiesen. Auf S. 268 seines Lehrbuches bringt *Spielmeyer*

¹ Die Parenchymzellveränderungen werden auf der Stufe der Atrophie angetroffen, wenn man nicht übergroße Mengen Tellur auf einmal appliziert (s. akuten und subakuten Katzenversuch S. 761).

eine Abbildung von einer Vorderhornzelle, die außerordentlich an die Ganglienzellen des roten Kernes bei der Katze 173 erinnert. Das Präparat stammt vom Lumbalmark eines Menschen, dem $1\frac{1}{2}$ Jahre zuvor ein Bein amputiert worden ist. Ich hatte Gelegenheit, bei einem Fall von *Landry*scher Paralyse (Stojan Popow, 40 Jahre)¹, die 8 Tage vor dem Tode zu einer Diplegie des Facialis geführt hatte, das Bild der vacuolären Degeneration an den Nervenzellen des Facialis-kernes in besonders schöner Ausprägung zu sehen. Die kreisrunden Vakuolen befanden sich

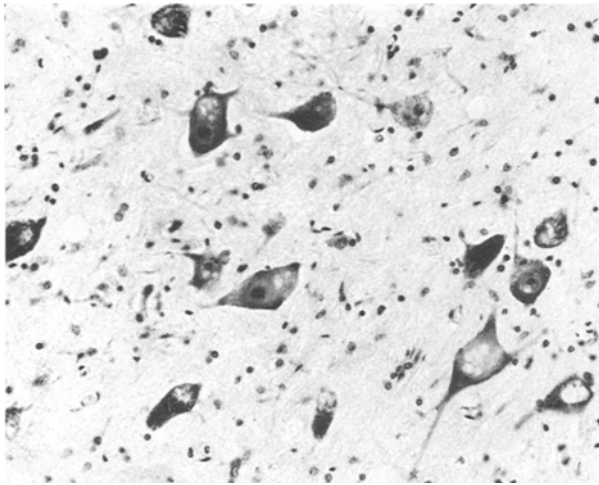


Abb. 19. Vacuoläre Nervenzellveränderung im Facialis-kern. *Landry*sche Paralyse. Vergr. 185fach. Nissl-Färbung.

dabei immer an der Stelle der Pigmentanhäufung. Im Rückenmark sah man nur mehr einen hochgradigen Ausfall der Vorderhornnervenzellen. Im Schrifttum findet sich die vacuoläre Degeneration bei der *Landry*schen Paralyse nur nebenbei erwähnt, doch ist (nach mündlicher Mitteilung von Prof. *Spatz*) im *Aschoff*schen Institut ein Fall von *Landry*scher Paralyse mit sehr ausgesprochener vacuolärer Degeneration der Nervenzellen beobachtet worden. Die Abb. 19 und 20 zeigen die Ähnlichkeit der Veränderung im Facialis-kern bei meinem Fall von *Landry*scher Paralyse mit der vacuolären Degeneration im roten Kern bei der Tellurkatze 173. Neuerdings beschreiben *Gamper* und *Kral* bei ihren Experimenten mit Liquorinjektionen (besonders von Schizophrenen) ähnliche vacuoläre Veränderungen an Nervenzellen, allerdings gleichzeitig mit schweren Veränderungen an der Glia, die bei meinen Tieren nicht so stark auftraten. Besonders wichtig ist in meinen Fällen, daß die

¹ Für die Überlassung des Materials bin ich Herrn Prof. *Janischewsky*, Direktor der Neurologischen Klinik in Sofia zu Dank verpflichtet.

vacuoläre Veränderung sich ganz eindeutig auf bestimmte Gebiete beschränkte und daß sie — besonders am Beispiel des Nucleus ruber klar erkennbar — mit einer *lokalen Speicherung* von Tellur einherging.

Spatz sagte, daß es eine Aufgabe der experimentellen Forschung sein müsse, solche farbige Substanzen zu finden, welche eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem mit einer nachweisbaren *Anreicherung in bestimmten Zentren* verbinden. Die Voraussetzungen dafür wären die Permeabilität, die Unzerstörbarkeit des Stoffes und endlich eine spezifische



Abb. 20. Vacuoläre Veränderung einer Nervenzelle im Facialiskern bei 1000facher Vergrößerung. *Landrysche Paralyse. Nissl-Färbung.*

Affinität. Beim Tellur scheinen diese Voraussetzungen bis zu einem gewissen Grade gegeben zu sein; unter Umständen wenigstens kann es zu einer *lokalen Speicherung* kommen, wie der im chronischen Experiment bei der Katze erhobene Befund am Nucleus ruber zeigt. Eine spezifische Wirkung auf die Funktion, welche man mit dieser lokalen Speicherung im roten Kern in Verbindung bringen könnte, habe ich freilich bis jetzt noch nicht festgestellt. Doch wurde zu Lebzeiten der Tiere auch nicht darauf geachtet. Nach den Untersuchungen von *Rademaker* über die Funktionsstörungen nach Ausschaltung des Nucleus ruber bei der Katze könnte man vielleicht Veränderungen in der Tonusverteilung der Muskulatur und Verlust der Stellreflexe erwarten.

Zusammenfassung.

1. Es werden die Befunde von *F. Jahnel* bestätigt, daß bei paraneuraler Einverleibung von *unlöslichem* metallischem Tellur beim *Kaninchen* makroskopisch eine blaugraue Verfärbung der grauen Substanz des Zentralnervensystems, mikroskopisch eine granuläre Speicherung in

den Ganglienzellen (nicht in den Gliazellen) auftritt. Dieses Verhalten des Tellurs ist grundsätzlich verschieden von dem Verhalten der Schwermetalle (Blei, Quecksilber, Mangan usw.), welche im Zentralorgan nicht granulär gespeichert werden.

2. Es gelang mir, eine Ablagerung auch in dem Augenhintergrund des *lebenden* Tieres mit dem Augenspiegel nachzuweisen. Durch die Röntgenstrahlen kann die Tellurspeicherung nicht nachgewiesen werden.

3. Ebenso wie *Jahnel* vermißte ich beim Kaninchen nennenswerte klinische Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems oder der übrigen Organe, auch wenn die Speicherung hochgetrieben wurde.

4. Daß das Tellur aber trotzdem zu den für das Zentralorgan sehr giftigen Metallen gehört, wird dadurch nachgewiesen, daß es in *löslicher* Form schwere nervöse Störungen hervorruft. Bei der endoneuralen Injektion löslicher Verbindungen erwies sich das Tellur giftiger als das Blei; es steht nach der Toxizitätstabelle von *Pentschew* und *Kassowitz* in einer Reihe mit dem Wismut und dem Antimon.

5. *Katzen* sind dem Tellur gegenüber viel empfindlicher als Kaninchen; sie magern ab und erliegen meist Infektionen seitens der Atmungsorgane, auch wenn man 5mal geringere Mengen (auf das kg Körpergewicht gerechnet) Tellur anwendet.

6. Bei Katzen, bei denen eine einmalige große Dosis metallischen Tellurs einverleibt wird, tritt bereits nach 24 Stunden der Tod ein. Hieraus darf man auf eine sehr schnelle Resorbierbarkeit des unlöslichen metallischen Tellurs, im Gegensatz zu den anderen Schwermetallen, schließen. Bei der Sektion wurde unter anderem Hämolyse nachgewiesen.

7. Im subakuten und chronischen Versuch findet sich auch bei der Katze eine graue Verfärbung der grauen Nervensubstanz (diffuse Durchtränkung). Eine granuläre Speicherung in Nervenzellen konnte dagegen nur bei einer Katze beobachtet werden, die besonders lange (6 Monate) am Leben erhalten werden konnte. Merkwürdigerweise war diese *Speicherung auf die großen Ganglienzellen beider roten Kerne des Mittelhirns beschränkt* (lokale Anreicherung?).

8. *Verteilung und Speicherung des Tellurs ist grundsätzlich verschieden von dem bekannten Speicheringstyp der semikolloidalen sauren Vitalfarbstoffe, der zur Aufstellung des reticuloendothelialen Systems (Aschoff-Kiyono) geführt hat.* Besonders auffällig ist es, daß die Kupfferschen Sternzellen der Leber bei Kaninchen und Katze jegliche Speicherung von Tellur vermissen lassen.

9. *Die Verteilung des Tellurs läßt sich eher mit der Verteilung basischer Vitalfarbstoffe vergleichen.* Gemeinsame Merkmale beider sind die Prädeilektion der grauen Nervensubstanz gegenüber der weißen und die Unmöglichkeit des Nachweises des verabreichten Stoffes im Liquor sowie ferner die Färbbarkeit der quergestreiften Muskulatur, der Speicheldrüsen und der Belegzellen des Magens.

10. Beim Kaninchen zeigen sowohl das Zentralnervensystem als auch die übrigen Organe (mit Ausnahme der Ganglienzellen der Retina) auch bei stärkster Speicherung keine Strukturveränderungen der Zellen.

11. Bei der Katze mit chronischer Tellurvergiftung boten die Ganglienzellen der roten Kerne das Bild einer vakuolären Veränderung mit Vermehrung des Abnutzungspigmentes dar. Ein ähnlicher Befund wurde an den Ganglienzellen der ebenfalls stark speichernden Retina festgestellt. An den Nervenzellen anderer Gegenden war die vacuoläre Veränderung nur angedeutet.

12. Besonders bemerkenswerte regressive Veränderungen fanden sich bei der Katze auch an bestimmten drüsigen Körperorganen, nämlich der Niere, der Magenschleimhaut, der Leber und der Nebennierenrinde. Diese Veränderungen, die fast immer der Stärke der Tellurspeicherung parallel gehen, bestehen in einer *Atrophie* der Parenchymzellen mit starker Lipofuscinanhäufung, vergleichbar der *Involutionsatrophie*. In der Niere verursachen die, entsprechend der Speicherung *herdförmig* auftretenden atrophischen Partien ein makroskopisch sehr eindrucksvolles Bild („Kiebitzeinieri“). In der Magenschleimhaut kommt es Hand in Hand mit den atrophischen Vorgängen zu einer Wucherung des Interstitiums und zu einer Überschußregeneration des Deckepithels, wodurch das Bild der atrophisch-hypertrophischen „Gastritis“ entsteht.

13. Das Tellur kann trotz der nachgewiesenen Speicherung in Nervenzentren keineswegs als neurotrop betrachtet werden.

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor *Spatz* meinen großen Dank aussprechen; er hat mir bei den vorliegenden Untersuchungen viel geholfen und mich auch beim Niederschreiben der Arbeit weitgehendst unterstützt.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 770, 5. Aufl. 1921.
Beyer, J. L.: Arch. f. Physiol. **1895**, 225—241. — *Dawson, A. B. and A. C. Ivy*: Amer. J. Physiol. **73**, 304—314 (1925). — *Ehrlich, Paul*: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie. Berlin 1885. — Dtsch. med. Wschr. **1886 I**. — *Friedmann, U. u. A. Elkeles*: Münch. med. Wehr. 1931 **II**. — Klin. Wschr. **1932**, 2026. — *Fournier, L., C. Levaditi et L. Guénot*: Ann. Inst. Pasteur **41** (1927), April. — *Gamper u. Kral*: Z. Neur. **146**, 567 (1933). — *Gläßner, K., H. Wittgenstein u. H. Hamperl*: Arch. Verdgskrkh. **304**, 303—324 (1925). — *Goldmann, E. E.*: Beitr. klin. Chir. **64**, 192—265 (1909); **78**, 1—108 (1912). — Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **1**, 1—60 (1913). — *Groll u. Krampf*: Zbl. Path. **31** (1920). — *Hansen, K.*: Liebig's Ann. **86**, 208—215 (1853). *Heubner*: Allgemeines zur Pharmakologie der Schwermetalle. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgeg. von *Hejter u. Heubner*, Bd. 3, Teil 2. — *Hoffmann, K. A.*: Lehrbuch der anorganischen Experimentalchemie. Braunschweig 1918. — *Hofmeister, F.*: Arch. f. exper. Path. **33**, 198—215 (1894). — *Jahnel, F., I. H. Page u. E. Müller*: Z. Neur. **142**, 214—222 (1932). — Naturwiss. **1933**, 416. — Forschgn u. Fortschr. **1933**, 368—369. — *Kiyono, K.*: Die vitale Karminspeicherung.

Jena: Gustav Fischer 1914. — *Konjetzny, G. E.*: Die Entzündungen des Magens. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 4, S. 1. 1926. — *Krebs, H. A.* u. *A. Wittgenstein*: Z. exper. Med. **49**, 553—586 (1926). — *Lehmann, K. B., H. Spatz* u. *K. Wisbaum-Neubürger*: Z. Neur. **103**, 323—260 (1926). — *Levaditi, C.*: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, No 9, 587 bis 590. — *Levaditi, C.* et *Y. Manin*: C. r. Soc. Biol. Paris **95**, No 27, 652. — *Lubarsch, O.*: 6. Tagg Ges. Verdgskrkh. Berlin 1926. — *Michaelis, L.*: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. *Paul Ehrlich-Festschrift*, S. 40—57. Jena: Gustav Fischer 1914. — *Moellendorff, v.*: Methoden zu Studien über vitale Färbung an Tierzellen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von *Abderhalden*, Abt. 5, Teil I. — Erg. Physiol. **8**, 141 (1920). — *Pentschew, A.* u. *H. Kassowitz*: Krkh.forsch. **8**, H. 6 (1930). — *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **164**, 680 (1932). — *Pohl*: Selen und Tellur. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgeg. von *Hefter* u. *Heubner*, Bd. 3, 1. Hälfte. — *Rademaker, G. G. J.*: Die Bedeutung der roten Kerne und des übrigen Mittelhirns für den Muskeltonus, Körperstellung und Labyrinthreflexe. Berlin: Julius Springer 1926. — *Schmid, H.*: Arch. f. Psychiatr. **95**, 303—320 (1931). — *Schükry, J.*: Allg. Z. Psychiatr. **99**, 177 (1932). — *Schulemann, W.*: Arch. mikrosk. Anat. **79** II, 223—246 (1912). — *Spatz, H.*: Z. Neur. **78**, 641 (1922). — Arch. f. Psychiatr. **101**, 267—358 (1933). — *Wätjen, J.*: Virchows Arch. **256**, 86 (1925). — *Walter, Fr. K.*: Die Blut-Liquor-Schranke. Leipzig: Georg Thieme 1929. — Arch. f. Psychiatr. **101**, 195—230 (1933). — *Yamogishi, Y.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 41—66 (1934).
