

(Aus dem Neurologischen Institute der Universität Wien [Vorstand: Prof. *O. Marburg*] und aus der II. med. Klinik der Universität Wien [Vorstand: Prof. *N. Ortner*].)

## Beitrag zur Histologie der Saponinvergiftung.

### Veränderungen am Nervensystem nach intravenöser Zufuhr von *Gypsophila-Saponin*.

Von

**Philipp Rezek und Viktor Kollert.**

Mit 13 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 26. April 1928.*)

Bei Durchsicht des Schrifttums der durch Saponinvergiftung ge setzten Organschädigungen ist die Verschiedenheit der Befunde besonders auffällig. Im Vordergrunde stehen die Angaben über Veränderungen und Schädigungen des blutbildenden Gewebes. Es kommt dabei zu myeloiden Umwandlungen und Blutbildung in Organen, die sonst nur im Embryonalleben neben anderen Aufgaben diese Zwecke zu erfüllen haben. Daneben finden sich Angaben über Nekrosen und Blutungen in Leber, Herz, Nieren usw. Wir haben vor zwei Jahren versucht, eine Übersicht des einschlägigen Schrifttums zu geben, so daß es sich er übrigts, alle auf diesem Gebiete geleistete Arbeit hier neuerlich anzuführen. Schon damals stießen wir auf Angaben, die auf eine Schädigung des Nervensystems bei Saponinvergiftung hinwiesen, ohne daß diese Behauptungen durch histologische Untersuchungen erhärtet werden konnten. Wir wollen durch die folgende Abhandlung versuchen, die Befunde in dieser Richtung hin bis zu einem gewissen Grade zu ergänzen.

Sowohl die Endigungen als auch die Stämme motorischer und sensibler Nerven werden, wenn man sie in direkte Berührung mit Saponinlösung bringt, geschädigt und schließlich getötet. *Kofler, Pachorukow, Atlaß, Tufanow, Kruskal, Brandl, Neumayer* und *Fieger* geben hierfür verschiedene Beispiele an, indem sie den von verschiedenen Saponinlösungen umspülten Nerven elektrisch reizten. *Neumayer* untersuchte den in 1 proz. Sapotoxinlösung eingelegten motorischen Nerven histologisch und konnte nach 4—5 Stunden währender Einwirkung das Auftreten von Myelinkugeln feststellen. Die Markscheiden zeigten keine Veränderungen. *Fieger* gelang mittels Sapindussaponin der Nachweis,

daß auch die sensiblen Nerven gelähmt werden. Spritzt man hohe, tödlich wirkende Saponinmengen in die Blutbahn, so gehen dem Tode Krämpfe und Atemstillstand voraus. Verwendet man kleinere, aber immerhin noch tödlich wirkende Mengen, so kann man feststellen, daß sich zu anderen klinischen Erscheinungen nach mehreren Stunden schwankender Gang und zunehmende Schwäche der hinteren Gliedmaßen gesellen können (*Brandl*). Manchmal schließt sich vollständige Lähmung und Reaktionslosigkeit an. Unmittelbar vor dem Tode können Streckkrämpfe auftreten (*Kobert, Pachorukow, Kruskal, Brandl*). Bei einmaliger Anwendung einer kleinsten, tödlich wirkenden Menge sieht man die Tiere längere Zeit am Leben bleiben, immer schwächer werden und schließlich an Kollapserscheinungen zugrunde gehen. Bei der Obduktion finden sich makroskopisch keine Veränderungen. *Kobert* meint mit Rücksicht auf die lange Zeitdauer bis zum Tode und das Fehlen makroskopischer Veränderungen eine Schädigung und Lähmung des Zentralnervensystems annehmen zu dürfen, ohne diese Ansicht aber histologisch bewiesen zu haben.

Im Laufe unserer Untersuchungen, die bisher über 60 Kaninchen umfassen, hatten wir zwei Mal Gelegenheit, das Auftreten von Lähmungen feststellen zu können. In einem Falle wurde das Tier mit Saponinum purissimum Merck behandelt, während in dem zweiten Falle Gypsophilasaponin<sup>1</sup> verabfolgt wurde. Die niedergelegten Befunde beziehen sich auf das zweite Tier, da das andere Kaninchen längere Zeit tot im Käfig gelegen hatte, weshalb es für eine histologische Untersuchung des Z.N.S. infolge Auftrittens von Fäulniserscheinungen ausscheiden mußte.

*Versuchsanordnung:* Kaninchen 37, Gewicht vor der 1. Einspritzung 1870 g. Bekommt am 22. XI. 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht 1 proz. wässrige Gypsophilalösung intravenös. Vier Tage später, 26. XI., 1820 g Körpergewicht. Tier bekommt 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht derselben Lösung. In der Nacht vom 26. auf den 27. traten Paresen beider hinteren Gliedmaßen auf. Am 27. nachmittags tonisch-klonische Krämpfe. Am 28. XI. Lähmung der hinteren Gliedmaßen, Bauchdeckenreflexe erloschen, Parese der vorderen Gliedmaßen. Tier wird durch Herzstich getötet. In der Bauchhöhle außerordentlich reichlich freie, nach Harn riechende Flüssigkeit. Die Blase ist vergrößert, durch Harn prall gefüllt, mittels Spritze werden 150 ccm trüben Harnes abgesaugt. Der Harn zeigt alkalische Reaktion, enthält reichlich Eiweiß. Blutprobe (Benzidin) negativ. Lunge, Herz, Magen und Darm zeigen makroskopisch keine Veränderungen. Die Leber ist deutlich vergrößert, in ihrer Konsistenz erhöht, dunkler gefärbt als normal, feucht im Durchschnitte, zeigt einzelne Blutungen und läßt Coccidiose vermissen. Milz vergrößert, Konsistenz weich. Knochenmark gelb-rot-grau gefleckt ohne besondere Lokalisation der Verfärbungen im Dia- oder Epiphysenmark. Nebenniere ohne Befund. Das ganze Zentralnervensystem und

<sup>1</sup> Letzteres stammt gleichfalls von der Seifenwurzel, ist elektrolytisch nach *Kofler-Dafert* dargestellt und enthält im Gegensatze zum Merckschen Saponin keine Verunreinigungen.

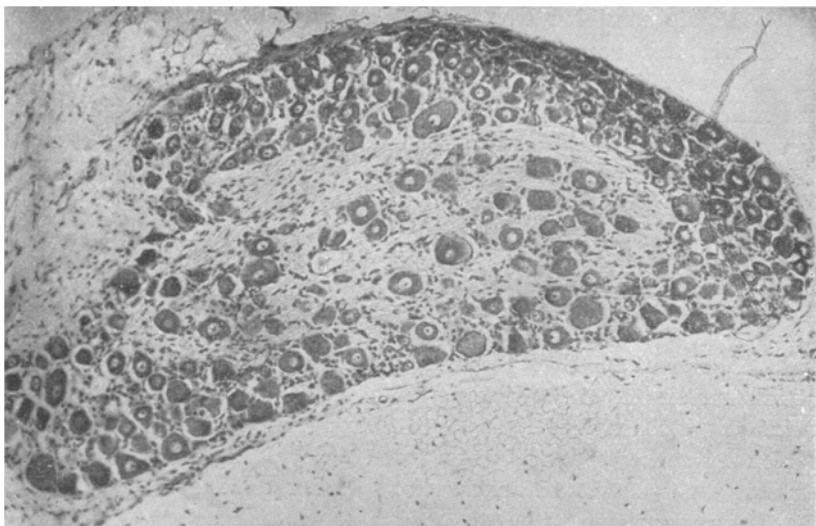


Abb. 1. Übersichtsbild eines geschädigten Spinalganglions.

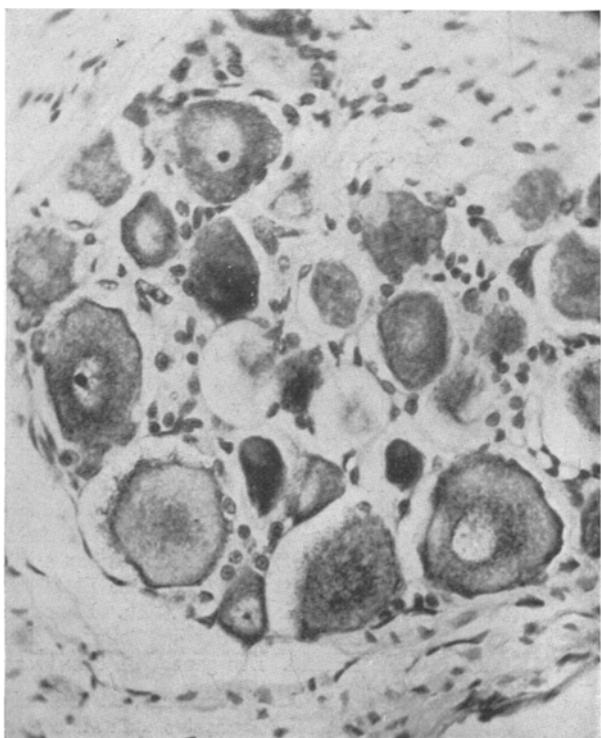


Abb. 2. Verschiedenartige Ganglienzellschädigungen im Spinalganglion.

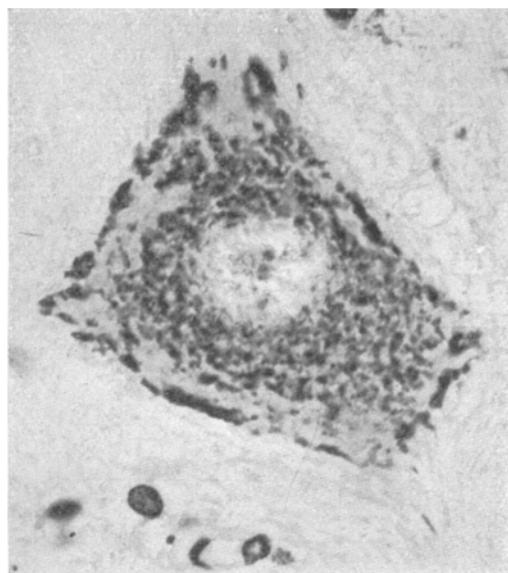


Abb. 3. Schwere Kernschädigung. Tigrolyse mit Verklumpung der Nisslschollen an der Peripherie.

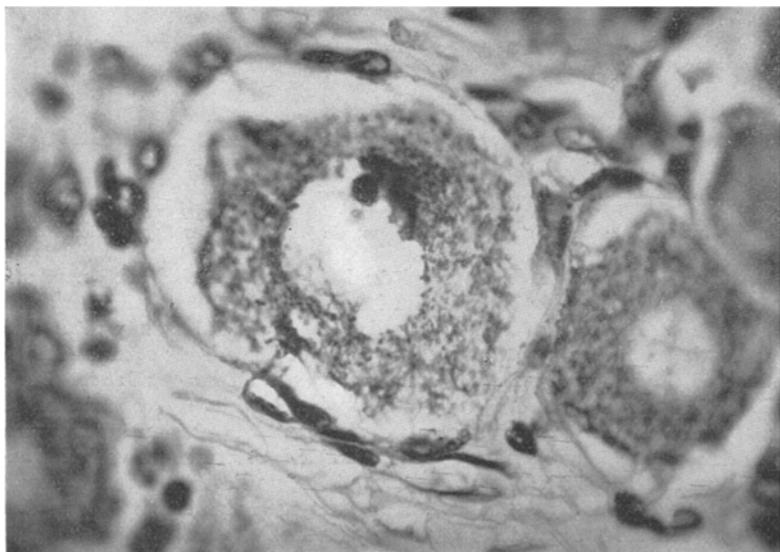


Abb. 4. Schwerste Plasmaschädigung. Maximale Kernblähung, der Nucleolus an den Rand gedrückt.

der Nervus ischiadicus werden sorgfältigst entnommen, teils in Alkohol, teils in Formol gehärtet. Die mikroskopischen Befunde der verschiedenen Organe sollen hier nur soweit auszugsweise wiedergegeben werden wie sie für die Ergebnisse am Zentralnervensystem von Wichtigkeit zu sein scheinen. In der Leber ausgedehnte und kleine Blutungen, umschriebene Nekrosen, zahlreiche Megakaryocyten und kleine Blutbildungsherde. Die Milz zeigt massenhaft Megakaryocyten, sowohl in den Sinus als auch in der Pulpa Ansammlung unreifer Blutbestandteile. Blasenwand unverändert. Im Knochenmark Blutungen und Verminderung von Megakaryocyten. — Das Gehirn und Rückenmark wurden nach Nissl, mit Hämatoxylin-Eosin und nach *Bielschowsky* gefärbt. Der periphere Nerv wurde nach der Methode von *Agduhn*, nach *Weigert* und nach *Marchi* behandelt. Die folgende histologische Beschreibung beruht auf der Untersuchung von Reihenschnitten.

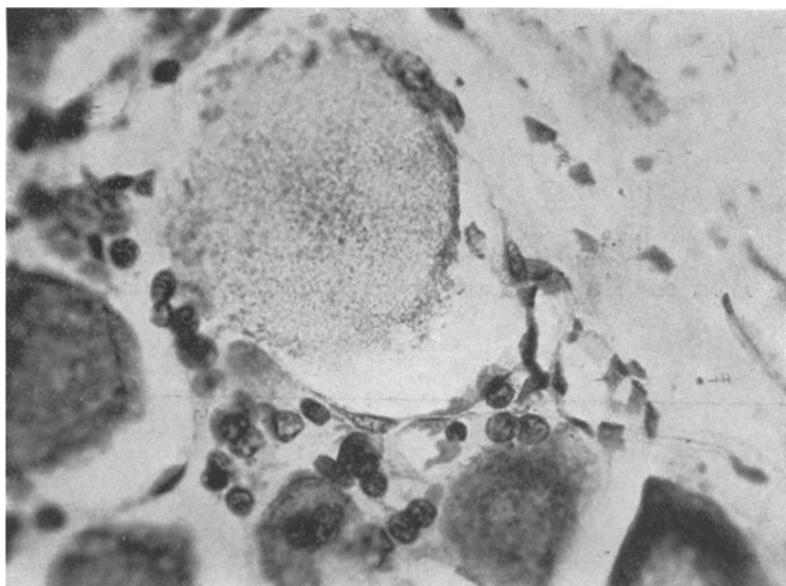


Abb. 5. Vollkommene Tigrolyse. Beginnende Wucherung der Kapselzellen.

*Unteres Rückenmarksende.* An Hand der Reihenschnitte sind keine namhaften Veränderungen der Vorderhornzellen im Bereich der Lumbosakralanschwellung nachzuweisen. Die einzelnen Ganglienzellen des Toluuidinblaupräparates lassen jedes Anzeichen einer akuten Entzündung mangels Schwellung oder wesentlicher Veränderung der Tigroidstruktur vermissen. Man hat eher den Eindruck einer gewissen Schrumpfung, da das gesamte Protoplasma leicht blau gefärbt und die Schollen sehr eng aneinander gedrängt erscheinen. Die kleineren Nervenzellen lassen vielfach eine Schwellung der Kerne deutlich hervortreten, doch fehlen auch hier sichere Zeichen einer akuten Vergiftung. Anders liegen die Verhältnisse an den Spinalganglien dieser Abschnitte. Hier sieht man eine schwere Erkrankung fast sämtlicher Zellen, wobei man alle Grade von Zellschädigung, von leichtem Ergriffensein bis zur vollständigen Auflösung der Zelle feststellen kann. Die primäre Kernschwellung, von welcher der größte Teil der Zellen in hohem Grade befallen ist, bewirkt, daß der geschwollene Kern nur von einem ganz schmalen

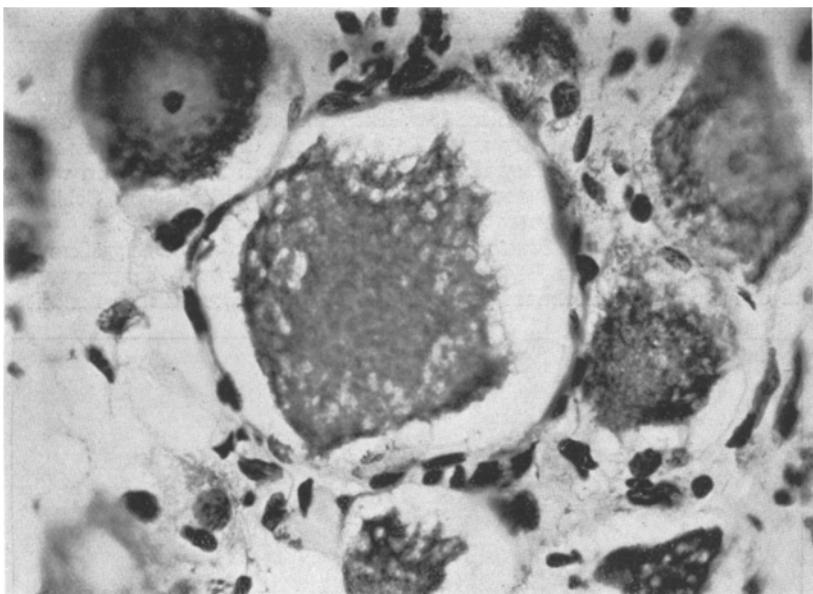


Abb. 6. Wabige Auflösung einer Spinalganglienzelle.

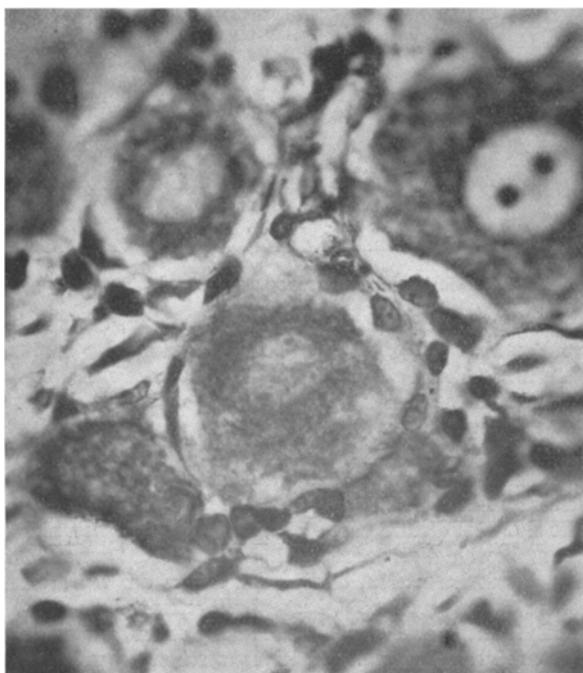


Abb. 7. Beginnende Auflösung des Zellinhaltes, ausgehend von der Peripherie.

Plasmaband umgeben ist, dessen Tigroid staubförmig aufgelöst erscheint. Daneben sieht man zahlreiche Formen von Kernschwellung und damit einhergehender verklumpender Umformung der Schollen. Gleichzeitig kann man oft eine beginnende Auflösung des Kernes feststellen. Das Endstadium dieser Zellerkrankung stellt sich im Form von Zellschatten bzw. bizarren Plasmatzen dar. In der unmittelbaren Umgebung solcher zugrunde gegangener Ganglienzellen findet sich dann eine Wucherung der Kapselzellen. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die soeben erwähnte produktive Reaktion der pericellulären Gebilde in keinem Verhältnis zur Schwere der ganglionären Erkrankung steht.

*Unteres und mittleres Brustmark.* Hier zeigt sich zunächst eine größere perispinale Blutung, die das Rückenmark fast in seinem ganzen Umfang umgibt und den Subarachnoidealraum größtenteils erfüllt. Im wesentlichen handelt es

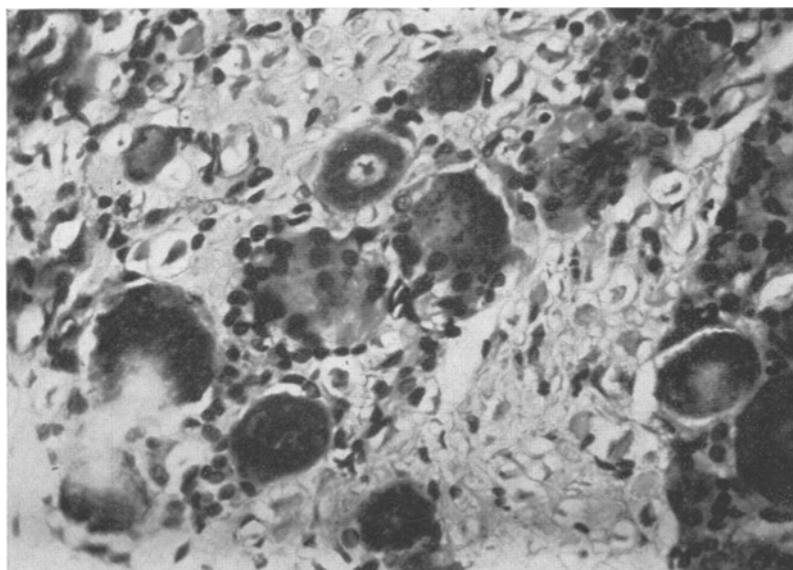


Abb. 8. Hochgradige Neuronophagie im Spinalganglion.

sich um eine epipiale, zum Teil auch epidurale Blutung, die zu einer Reaktion der Hirnhäute Veranlassung gegeben hat. Im Bereich der Blutung zeigt sich auch eine Erkrankung der Ganglienzellen des Rückenmarkes, die aber keinesfalls höhergradig ist als an jenen Stellen, wo wir eine Blutung vermissen. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, wollen wir die Beschreibung dieser erkrankten Ganglienzellen dort bringen, wo sie das histologische Bild beherrschen.

*Oberes Brustmark.* An keiner Stelle des Rückenmarkes, dies gilt auch für die bisher beschriebenen Abschnitte, finden sich Zeichen einer mesenchymalen Reaktion. Auch läßt sich eine diffuse oder herdförmige Gliareaktion nicht nachweisen. Was die Ganglienzellen anlangt, so zeigt sich, daß eine nicht unbeträchtliche Anzahl der motorischen Vorderhornzellen, sowie auch Zellen der Clarkschen Säule eine mehr oder minder ausgesprochene Schrumpfung erkennen lassen. Zeichen einer Quellung der Zelle finden sich hier verhältnismäßig selten, wenngleich auch solche Fälle deutlichst nachweisbar sind. Der plasmatischen Schwellung geht vielfach eine solche des Kernes voraus, wobei man die Chromatinanteile in typischer Weise

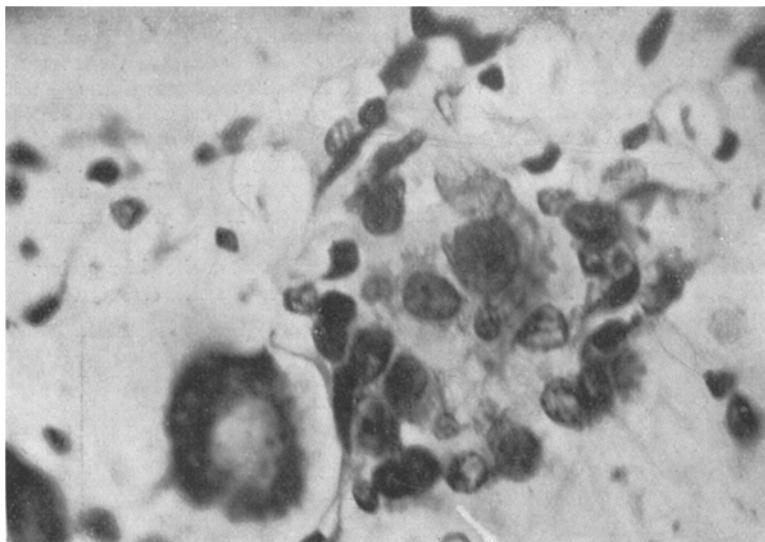


Abb. 9. Endausgang der Neuronophagie.

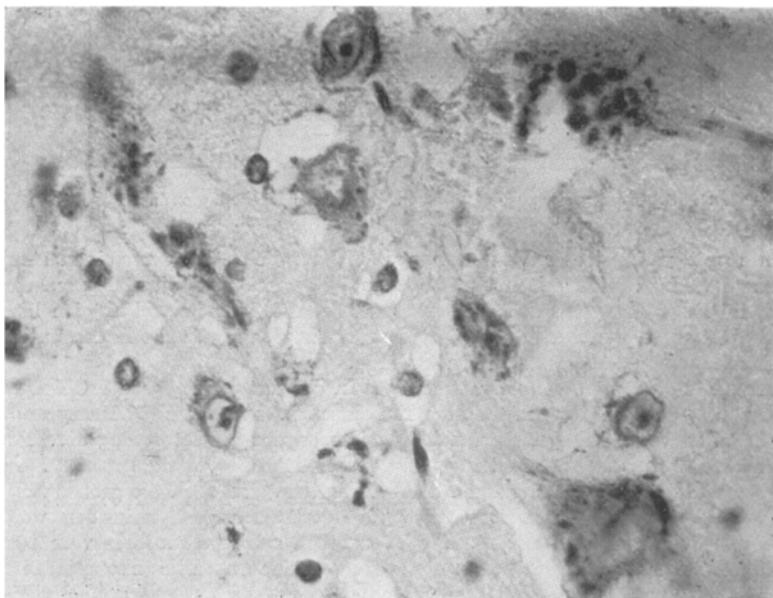


Abb. 10. Geschädigte Ganglienzellen in der Medulla oblongata.

koaguliert und sich vom hellweißen Untergrunde des Kernsaftes wolkenförmig abheben sieht. Daneben bemerkt man aber auch schon Verklumpungen des perinucleären Tigroids, womit die Zeichen einer schweren Zellerkrankung gegeben sind.

Auch in dieser Höhe des Rückenmarkes stehen die schweren Veränderungen an den Spinalganglienzenellen im Vordergrunde. Fast alle Zellen erweisen sich mehr- oder minder schwer erkrankt. Die Kernschwellung erreicht die höchsten Grade und kann dadurch zu bizarren Zellformen führen. Dabei besteht entweder eine Homogenisation oder eine feine nebelige Verwaschenheit der Plasmastruktur. Die sich fernerhin findenden Zellschattenformen, sowie degenerierten Zellresten zeigen eine peripherie Kapselzellwucherung, in welcher eine lebhafte Phagocytose abgestorbener Zelltrümmer festzustellen ist.

*Halsmark.* Die Veränderungen an den Ganglienzellen sind hier gering. Ein großer Teil der Zellen ist normal, vereinzelt jedoch findet sich eine Quellung des

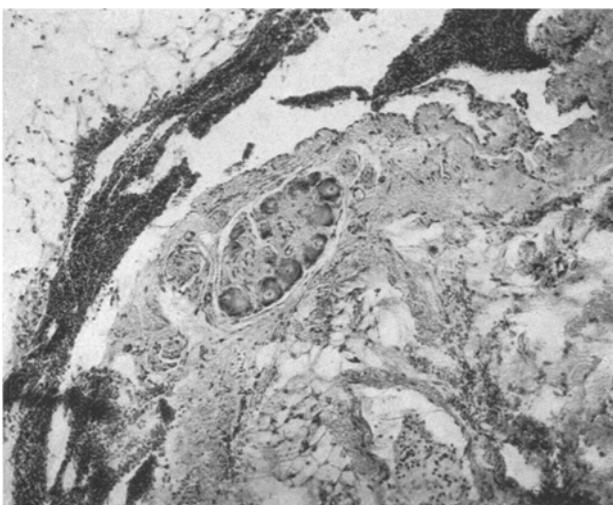


Abb. 11. Schädigung eines sympathischen Ganglions in der Blasenwand. Perineurale und periganglionäre Blutung dasselbst.

Kernes mit perinuclearer Verklumpung. Gelegentlich sieht man einen staubkörnigen Zerfall; ganz selten sind Schrumpfungsscheinungen wahrzunehmen. Auch in dieser Höhe des Rückenmarkes erweisen sich die Spinalganglien hochgradig verändert, wenn auch nicht in jenem Umfange, wie wir dies in den unteren Rückenmarksabschnitten feststellen konnten.

*Medulla oblongata. Hypoglossusgegend.* In der unteren Etage der Oblongata zeigt sich eine diffuse Erkrankung der Nervenzellen. Besonders die Kerngruppen des dorsalen Vaguskernes weisen Zeichen einer schweren Erkrankung auf. Hingegen erscheinen die übrigen Zellgebiete verhältnismäßig wenig betroffen. Abgesehen von diffusen Schädigungen der Olivenzellen, sind z. B. die großen Zellen der reticulierten Substanz weit weniger verändert als diejenigen in den weiter oben gelegenen Teilen (s. unten). Die Vaguszellen zeigen trotz ihrer verhältnismäßigen Kleinheit mannigfache Formen einer degenerativen Erkrankung im Sinne einer Schwellung. In den tiefsten Schichten des Kernes findet sich eine Verklumpung der Kerne mit Schrumpfung derselben. Das Ambiguusgebiet hingegen erweist sich im wesentlichen als normal.

*Medulla oblongata. Höhe der Acusticuskerne.* Hier zeigt sich ein Nebeneinander von gesunden und kranken Zellen. Es scheint kein Gebiet dieser Gegend besonders betroffen zu sein. Auch innerhalb der einzelnen Zelltypen findet sich keine Bevorzugung einer Zellform, es sind vielmehr sowohl große wie kleine Zellen erkrankt. Hingegen fällt es auf, daß die Kerne zuerst erkranken, während die plasmatischen Veränderungen nachfolgen. Beim Kern finden sich alle Übergänge von Quellung bis zu ihrer Auflösung. Das Plasma zeigt eine Verklumpung der Schollen, eine Pulverisierung oder gar völligen Schwund des Tigroids. Studiert man die Plasmaveränderungen genauer, so zeigt sich im Beginne der Plasmaerkrankung eine charakteristische Anordnung des Tigroids in eine perinucleare und eine Randzone. Die Veränderungen in den in der Reihe mitgeschnittenen Gangl. jug. vag. ähneln in ihrer Art den bei den Spinalganglien des Rückenmarkes beschriebenen, sind jedoch geringgradiger als jene.

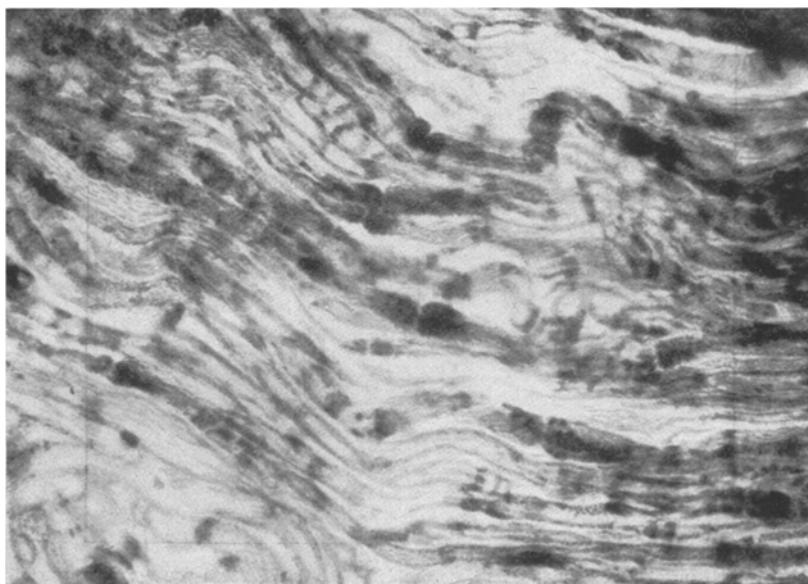


Abb. 12. Marchi-Degeneration im Bereich des Nerv. ischiad.

*Medulla oblongata. Gebiet des Vestibulariskernes.* In der Höhe der Vestibulariskerne finden sich ähnliche Verhältnisse wie bisher. Die Ganglienzellen zeigen auch hier die gleichen krankhaften Reaktionsformen, wobei besonders die großen motorischen Zellen der Substantia reticularis befallen erscheinen. Hier überwiegt das Bild der Plasmeschwellung und staubförmigen Auflösung des Tigroids, während einzelne Zellen, wie z. B. die des Nucleus Deiter in der Mehrzahl Verklumpungen der Nisslschollen aufweisen.

*Vierhügelgegend.* Auch hier zeigt sich eine ungleichmäßige, keineswegs allgemeine Erkrankung der Ganglienzellen. Diese besteht teils in Schwellungs-, teils in Schrumpfungserscheinungen. Hochgradige Zellerkrankungen finden sich hier nicht oder nur ganz vereinzelt. Bei schwerer erkrankten Zellen erscheint hauptsächlich der Kern betroffen. Ansonsten sieht man vorwiegend Abänderungen der normalen Tigroidverhältnisse, wobei eine Desorganisation der

Struktur oder eine Verklumpung unter Bildung von Tintenspritzerformen nachweisbar ist. Dies gilt für die Elemente des Vierhügels selbst und in noch ausgesprochenerem Grade für die Zellen des Oculomotoriuskernes.

*Stammganglien.* In den weiter oralen Abschnitten treten die bisher beschriebenen pathologischen Reaktionen immer mehr zurück, so daß man in den Stammganglien keine wesentlichen Veränderungen antrifft. In den weißen Massen des Großhirnes findet sich eine Vermehrung der Gliazellen, sowie die Bildung einzelner ganz großer Gliazellen, die sich vielfach zu kleinen Sternfiguren verdichten. Solche Anhäufungen der Glia finden sich teils perivaskulär, teils in der Umgebung von Ganglienzellen, die in der weißen Substanz verstreut liegen. Ebenso kann man unterhalb des Ependyms eine stellenweise recht beträchtliche Wucherung des Ependyms wie der subependymären Glia feststellen. Auf diese Weise entsteht ein ziemlich breites Zellband an einzelnen Stellen des Ventrikels. Was



Abb. 13. Achsenzylindererkrankung im Nerv. ischiad. nach der Methode von *Agduhr* dargestellt.

nun die parenchymatösen Veränderungen im Bereich der Stammganglien selbst anlangt, so findet man z. B. im Globus pallidus vereinzelte, stärker erkrankte Ganglienzellen, deren Affektionscharakter den früher besprochenen Formen ähnelt. Es zeigen sich hier besonders hohe Grade von Schwellung und Neuronophagie. Ähnliches kann man auch im Corpus striatum sehen, wenngleich die Veränderungen hier viel weniger ausgesprochen sind, als im pallidären Gebiet. Starke Schwunderscheinungen finden sich auch im Ganglion basale, während wieder benachbarte Zellgruppen verhältnismäßig normale Verhältnisse zeigen.

*Großhirnrinde.* Im allgemeinen bietet die Rinde verhältnismäßig wenig krankhafte Veränderungen. An einer einzigen Stelle, und zwar an der Grenze zwischen Rinde und Mark, findet sich ein lokalisierter Wucherungsherd. Dieser wird durch ekto- und mesodermale Teile gebildet, zwischen denen sich größtenteils erkrankte Ganglienzellen befinden. Auch die diese Ganglienzellen umgebenden Zellen erscheinen fortschreitend gewuchert. Die Entstehungsweise dieses Herdes läßt sich histologisch nicht feststellen. Da aus dem Blute stammende Zellen nicht nachzuweisen

sind, so kann zumindest ein entzündlicher Charakter dieses Herdes ausgeschlossen werden.

*Peripherer Nerv.* Am Osmiumpräparat finden sich im Bereich des Nerv. ischiad. diffuse Veränderungen. Die meisten Nervenfasern lassen teils auf größere Strecken hin, teils an kleineren umschriebenen Stellen typische Schwärzungen erkennen. Es handelt sich dabei um kleinste körperliche Gebilde oder um dichte Klumpen lipoider Substanzen. Eine systematische Gruppierung dieser Fettdegenerationsprodukte läßt sich im allgemeinen nicht aufstellen. Der lipoide Zerfallsprozeß spielt sich hier noch im Systemaufbau der einzelnen Markfasern ab, während freie an Zellen gebundene lipoide Abbaustoffe nur äußerst selten gefunden werden. Für diesen Prozeß charakteristisch scheint eine gewisse Kontinuität zu sein, die aber aus dem Osmiumpräparat mit Sicherheit nicht erschlossen werden kann. Im Weigert-Präparat treten die Veränderungen der Myelinscheiden noch deutlicher hervor. Man erkennt hier die Entmarkung bzw. die Markscheidenerkrankung besonders klar und findet auch eine namhafte Nervenschädigung auf weite Strecken hinaus. Es kommt, abgesehen von einer Schwellung der einzelnen Fasern, auch zu einer hochgradigen Entmarkung, wobei es eben nicht nur zu einer Auflösung der Lipoide, sondern auch zu einer vollständigen Zerstörung der Markfasern kommt. In leichter geschädigten Stellen bleibt das Neurokeratingerüst erhalten, in schwereren geht auch dieses zugrunde. Entsprechend den Markscheidenbildern zeigt auch Silberimpregnation mittels der Agdurmethode schwere Veränderungen der Neurofibrillen. Letztere zeigen hauptsächlich eine Quellung, im Anschluß daran kommt es zur Fragmentation bzw. myelinene Zerstörung. Die auffallend geringe Argyrophilie der erkrankten Axone ist beweisend für die degenerativen Veränderungen der Nervenfasern.

*Nerven und Ganglien im Bereich der Harnblase.* An den Ganglienpaketen im Bereich des Harnleiters findet man Degenerationserscheinungen, die wohl sicher als solche zu werten sind und durchaus jenen entsprechen, die wir an den Ganglienzellen der Spinalganglien beschrieben haben. In ihrer Umgebung finden sich ausgedehnte, teils punkt-, teils flächenförmige Blutungen, wobei auch Nervenäste blutig eingescheidet werden.

*Zusammenfassung.* In den vorliegenden Präparaten findet sich eine fast allgemeine Erkrankung des Zentralnervensystems. Wenngleich die Veränderungen im Rückenmark bzw. in den Spinalganglien am stärksten ausgeprägt erscheinen, muß dennoch betont werden, daß die höheren Gebiete des nervösen Zentralorgans, wenn auch in geringerem Ausmaße, gleichfalls betroffen sind. Neben dem Zentralnervensystem ist auch der periphere Nerv ergriffen. Es ist für all diese Veränderungen kennzeichnend, daß es sich um rein degenerative Erkrankungsformen handelt, da Veränderungen seitens der Glia, bis auf einzelne lokale Herde, vermißt werden, und Reaktionen seitens des Mesenchyms nicht festgestellt werden können. Dementsprechend finden sich keinerlei Zeichen einer Entzündung. Im Vordergrund des krankhaften Geschehens steht die Erkrankung des peripheren Nerven und die der Spinalganglien. An diesen Teilen des Zentralnervensystems kann der Angriffspunkt der Vergiftung morphologisch erfaßt werden. Das Saponin (s. unten) greift am peripheren Nerven sowohl Markscheide wie Achsenzylinder an. Im Spinalganglion erkranken fast sämtliche Ganglienzellen, wobei die mannigfachsten Stadien zwischen frischer Erkrankung und Zellschattenbildung anzutreffen sind. Die Veränderungen der Spinalganglienzellen und diejenigen des Rückenmarkes weisen teils Übereinstimmung, teils Gegensätze auf. In ersteren finden sich mehr Schwellungsscheinungen, während in letzteren Schrumpfungsvorgänge überwiegen.

Bei jeder mikroskopischen Untersuchung des Z.N.S. ist die Deutung der Befunde mit Schwierigkeiten verbunden, da es erst der Ausschließung

einer Reihe äußerer Einflüsse bedarf, um die festgestellten Ergebnisse zu sichern. In erster Linie wären hier die Leichenveränderungen zu erwähnen. Gerade die Außerachtlassung dieser Momente hat bereits oft zu verhängnisvollen Irrtümern geführt. Wir glauben in unseren Versuchen diesem Umstand insoweit Rechnung getragen zu haben, als wir ein Tier, das längere Zeit tot im Käfig gelegen hatte, überhaupt nicht untersuchten, in dem beschriebenen Fall das Tier töteten und die Organe sofort konservierten. Auch die Tötungsart kann die Befunde wesentlich beeinflussen, wissen wir doch, daß gerade die verschiedenen Betäubungsmittel Ganglienzellen schwer schädigen können. Dieser Gefahr glaubten wir dadurch begegnet zu haben, daß wir das Tier mittels Herzstiches töteten.

Es fragt sich nun, ob es das Saponin als solches ist, welches im Z.N.S. die eben beschriebenen Veränderungen setzt. Dies zu beantworten, ist durchaus nicht leicht. Wissen wir doch, daß Ganglienzellschädigungen nicht nur unmittelbar, sondern auch mittelbar durch intermediäre pathologische Stoffwechselprodukte erfolgen können. Sind neben den Veränderungen am Z.N.S. auch solche an anderen Organen vorhanden, dann spielen diese mittelbaren Einflüsse eine gewisse Rolle; eine Tatsache, auf die *Marburg* immer wieder hinweist. Wenn wir daraufhin unseren Fall untersuchen, muß uns vor allem die Leberschädigung zu denken geben. In der Leber fanden wir neben Blutbildung, Nekrose und Blutung, also Zeichen schwerster toxischer Schädigung. Die Untersuchungen *Pollaks* erscheinen uns in dieser Frage von gewisser Wichtigkeit. Dieser erklärt, daß die bei der Wilsonschen Krankheit auftretenden zentralen Veränderungen dadurch bedingt seien, daß unter dem Einflusse der gestörten Entgiftungsfunktion der Leber giftige Stoffe in den großen Kreislauf und damit in das Z.N.S. gelangen, um daselbst Schädigungen zu setzen. Allerdings ist es nach *Pollak* in erster Linie die Glia, die sich am Ablaufe des krankhaften Geschehens beteiligt. Jüngst berichtete der gleiche Verfasser über 2 Fälle von Leberkrebs und Lebercirrhose, die ebenfalls mit Schädigungen des Z.N.S. verknüpft waren. Es wurden Degenerationen der Ganglienzellen der Großhirnrinde und vor allem solche der Stammganglien, besonders derjenigen des Striatum, beschrieben. Auch im Nucleus dentatus des Kleinhirns konnten schwerere Veränderungen der Ganglienzellen festgestellt werden. Die Zellschädigungen entsprechen in morphologischer Hinsicht den von uns mitgeteilten. Im Gegensatze zu *Pollak* konnten wir jedoch niemals das Auftreten Alzheimer'scher Gliazellen feststellen. Auch meint *Pollak*, daß eine gewisse Chronizität der Lebererkrankung Grundbedingung für das Entstehen der zentralen Veränderung ist, da diese Veränderungen z. B. bei akuter gelber Leberatrophie vermißt werden. Über Veränderungen der Spinalganglienzellen bei Lebererkrankungen konnten wir im Schrifttum keine

Angaben finden. *Marburg* (1902) und *Watanabe* (1923), die sich ausführlich mit Veränderungen der Spinalganglien bei den verschiedenen Erkrankungen befaßten und bei ihren eingehenden Untersuchungen auch das einschlägige Schrifttum berücksichtigten, berichten nichts über Beziehungen von Leberkrankheiten zu Spinalganglien. Wir glauben mithin die durch das Saponin gesetzten Leberschädigungen nicht für das Auftreten der von uns beschriebenen Spinalganglienzellveränderungen verantwortlich machen zu können. Bezüglich der Reaktionen an den Zellen der Stammganglien und des Nucl. dentat. müssen wir Beziehungen zur Leberschädigung als möglichinstellen, glauben jedoch, schon mit Rücksicht auf das Fehlen jeglicher Gliaveränderung auch diese Möglichkeit als höchst unwahrscheinlich bezeichnen zu können. Dem von uns beschriebenen Herd von Gliareaktion möchten wir mit Rücksicht auf den Umstand, daß ein Kaninchen als Versuchstier verwendet wurde, keine Bedeutung beilegen.

Auch die Beziehungen der bei Saponinvergiftung auftretenden Hypercholesterinämie zur nervösen Zellschädigung bedürfen einer kurzen Besprechung. In unserer letzten gemeinsamen Abhandlung über die Histologie der Saponinvergiftung bei Anwendung des Primula- bzw. Elatiorsaponins führten wir gleichzeitig Cholesterinbestimmungen durch und konnten uns neuerlich von der gesetzmäßigen Steigerung des Cholesterinspiegels bei Saponinvergiftung überzeugen. In dem hier besprochenen Falle unterließen wir aus technischen Gründen diese Untersuchungen, glauben aber per analogiam auch hier eine Steigerung des Cholesteringehaltes im Serum anzunehmen zu dürfen. Es handelt sich nun darum, zu entscheiden, ob die oben beschriebenen Veränderungen am Nervensystem ihre Ursache im Saponin als solchem haben oder ob die Schädigungen durch die Hypercholesterinämie gesetzt wurden. In allerjüngster Zeit erschien von *Danisch* eine äußerst bemerkenswerte einschlägige Arbeit. Der genannte Forscher erzeugte durch länger dauernde Fütterung mit Cholesterin am Kaninchen eine Cholesterinsteatose, fand dabei Ganglienzellschädigungen und versuchte Beziehungen zur Cholesterinsteatose der Aorta herzustellen. Es wurden die Ganglienzellen der sympathischen Ganglien untersucht, deren Veränderungen ihren Höhepunkt noch nicht erreicht haben, wenn an der Aorta bereits deutliche Befunde der Cholesterinsklerose nachzuweisen sind. Nennenswerte Zellschädigungen in den Ganglien treten nicht vor Ende des ersten Versuchsmonats auf. Die Veränderungen sind degenerativer Natur, unterliegen individuellen Schwankungen, und es wird betont, daß Zeichen von Entzündung fehlen. Dies in kurzen Zügen der Inhalt des ersten Teiles der Arbeit, soweit er für unsere Untersuchungen in Betracht kommt. Eine Stellungnahme zu den sich auf die Atheromatose beziehenden Schlüssen überschreitet den Rahmen unserer Arbeit. So wichtig und schön die Untersuchungen *Danischs* auch sind, so müssen

besonders Ganglienzellbefunde, wie wir bereits früher erwähnten, besonders kritisch betrachtet werden. Dort, wo der Verfasser nur geringe Veränderungen der Ganglienzellen mitteilt, wäre, zumal diesbezügliche Angaben vermißt werden, zunächst ein physiologischer Zellschwund auszuschließen. So betont *Marburg*, daß für die Spinalganglien Zellveränderungen als krankhaft beschrieben werden, für die ein solches Verhalten nicht zutrifft. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die physiologischen Schwankungen des Zellaufbaues zuwenig berücksichtigt werden. *Babes* und *Kremnitzer* nehmen beim Menschen normalerweise ein Zugrundegehen von Spinalganglienzellen an. Denselben Standpunkt hat bezüglich des Menschen *White*. *Cavazzini* stellte beim Kaninchen fest, daß Spinalganglienzellen physiologischerweise zugrunde gehen und durch Nachwachsen kleiner Zellen ersetzt werden. Ebenso ist die von *Danisch* in seinen Befunden angegebenen Kernblähung vorsichtig zu beurteilen. *Pfitzner* beobachtete diese Erscheinung sehr häufig bei unterernährten Kaninchen, eine Tatsache, die wir auch bei unseren Befunden berücksichtigen müssen. Wenn wir die von *Danisch* als deutlich positiv angesprochenen Ganglienzellbefunde heranziehen wollen, müssen wir folgendes feststellen: Unter 9 Fällen seiner Cholesterinfütterung finden sich 6 mal Ganglienschädigungen. Von diesen 6 Fällen werden von *Danisch* selbst 3 herausgehoben, die an Mediastinitis, Pleuritis oder Pneumonie zugrunde gingen. Bei Durchsicht der Versuchsaufzeichnungen finden wir aber bei weiteren 2 Fällen schwere Durchfälle verzeichnet. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir in diesen beiden Fällen lediglich aus den klinischen Angaben (Durchfall, Schwäche und Abmagerung) auf eine schwerere Darmerkrankung schließen, da morphologische Angaben bezüglich des Darmes fehlen. Diese Umstände berücksichtigend, bleibt also nur ein Fall übrig, der außer der Ganglienschädigung keine Organveränderung aufweist. Wir wollen nun nicht etwa behaupten, daß die bei den 5 Fällen bestehenden Organveränderungen die Ursache der Ganglienzelldegenerationen sein müssen, aber wir können unserer Meinung nach eine solche auch nicht mit Sicherheit ausschließen. Der eine verbleibende Fall allerdings zeigt ähnliche Veränderungen in den sympathischen Ganglien, wie wir sie eben in den spinalen und sympathischen Ganglien nach Saponinzufuhr beschrieben haben. Die Versuche *Danischs* ermutigen zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung. Wir können also auf Grund der Befunde von *Danisch* einen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und Ganglienzellschädigung nicht restlos leugnen. *Danisch* untersuchte allerdings nicht die Spinalganglien, und wir fanden die Veränderungen bereits vor dem Ende des ersten Versuchsmonates. *Danisch* meint die zwei Darmerkrankungen seiner Versuchsreihe auf die Ganglienzellschädigung beziehen zu können. Wenn diese Behauptung richtig ist, gewinnen die Beziehungen der Veränderungen am Z.N.S.

durch Saponin zu den durch Cholesterinverfütterung gesetzten Schädigungen am Z.N.S. erhöhte Bedeutung. *Danisch* beschreibt weiter das Auftreten von Lebernekrosen. Über die Möglichkeit, dieselben für die Ganglienzellschäden verantwortlich zu machen, haben wir bereits oben unsere Meinung vertreten. Ob die Lebernekrosen unseres Falles ihre Ursache im Saponin oder in der Hypercholesterinämie haben (*Chalatow, Anitschkow, Kawamura, Saltykow, Jaffé, Danisch* usw.) soll einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

Über Veränderungen der sympathischen oder spinalen Ganglien durch Vergiftungen liegen im Schrifttum eine Reihe von Angaben vor. So fand der Altmeister dieses Gebietes *Nissl* bei Arsen, Phosphor- und Bleivergiftung neben Veränderungen der Gehirnganglienzellen auch solche der Spinalganglienzellen. *Lugaro* und *Chiozzi, Pfitzner* (s. o.) fanden Schädigungen dieser Zellen bei Inanition. *Suzuki* untersuchte Spinalganglienzellen nach intraperitonealer Einspritzung von Typhus- und Ruhrbacillen und fand in den Zellen Chromophilie, Übergänge bis zur völligen Tigrolyse und oft Vakuolenbildung. *Watanabe* untersuchte einen Fall von Salzsäure- und einen Fall von Anilinvergiftung, ohne Veränderungen feststellen zu können. In einem Falle einer Ammoniakvergiftung der Haut konnte *Watanabe* in den Ganglien geringe Veränderungen im Sinne kleiner frischer Blutungen, Zusammenfließen von Ganglien und Kapselwucherungen nachweisen. Bei einer chronischen Morphinvergiftung fand er neben geringgradiger Degeneration des Kernes und auch des Protoplasmas stellenweise starke Pigmentierung der Ganglienzellen, etwas Kapselwucherung und geringe Lymphocytenansammlungen. In jüngster Zeit studierte *Scala* das Verhalten der Ganglienzellen im Plexus solaris bei Sublimatvergiftung und fand bei der mikroskopischen Untersuchung eine entzündliche Hyperämie mit Austritt von Leukocyten und Erythrocyten ins Gewebe. In den nervösen Zellen selbst zeigten sich Degenerationserscheinungen wie Pyknose des Kernes, Pigmentschwund und Myelinzerfall der Nervenfasern. Die Veränderungen des peripheren Nerven bei verschiedenen Vergiftungen sind denen bei anderen Toxikosen so ähnlich, daß es uns unnötig erscheint, auch nur einen Teil der niedergelegten Befunde hier zu besprechen.

Zwei Fragen sind es noch, die wir uns vorzulegen haben. Warum treten bei der Saponinvergiftung Erscheinungen von seiten des Nervensystems verhältnismäßig selten auf? Sind die von uns beschriebenen Veränderungen typisch, d. h. besteht in der Lokalisation der niedergelegten Befunde eine gewisse Elektivität? Das Auftreten nervöser Schädigungen im Verlaufe einer Vergiftung hängt von verschiedenen Umständen ab. Die Art des Giftes, seine Dosierung, die Dauer der Einwirkung und konstitutionelle Einflüsse spielen hier eine führende Rolle. Ebensowenig wie wir den Grund angeben können, warum in einem Falle eine Arsen-,

Alkohol- oder Bleineuritis entsteht oder nicht, vermögen wir zu sagen, warum es so selten zum Auftreten von nervösen Störungen bei Saponinvergiftung kommt. Allerdings handelt es sich in unserem Falle um eine experimentell gesetzte Schädigung, bei welcher die Dosierung in unserer Hand liegt. Wir fanden in unseren beiden Fällen (der eine allerdings wurde morphologisch nicht verwertet) das Auftreten nervöser Erscheinungen im Verlaufe einer subakuten Vergiftung. Hier müssen wir wohl *Nissls* gedenken, der nachweisen konnte, daß sich im Verlaufe submaximaler akuter Vergiftung bei verschiedenen Schädlichkeiten verschiedene Krankheitstypen an den Ganglienzellen nachweisen lassen, daß diese aber verschwinden, wenn das Zeitmaß der Vergiftung verlangsamt wird. *Pollak* geht weiter und meint, daß mikroskopische Veränderungen an den Ganglienzellen um so eher gefunden werden, je subakter die Schädlichkeit einwirkt. Tatsächlich lagen in beiden unserer Fälle subakute Vergiftungsformen vor. Im Vordergrunde stehen bei uns die Veränderungen der Spinalganglien und die des peripheren Nerven. Da wir lediglich über einen einschlägigen Fall verfügen, der histologisch untersucht wurde, können wir weder von Elektivität, noch gar von einer Beständigkeit des Befundes sprechen. Immerhin glauben wir durch unsere Mitteilung Anregung zu weiteren Untersuchungen gegeben zu haben.

#### Literaturverzeichnis.

- Anitschkow*, Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 16. — *Atlaß*, zit. nach *Kofler*. — *Babes* und *Kremnitzer*, L'anatomie microscopique des ganglions spinaux et la pathologie du tabes. Arch. d. sciences med. **1896**. — *Brandl*, Arch. f. exper. Med. **59** (1908). — *Cavazzini*, Sur les ganglions spinaux. Arch. ital. d. biol. **1897**. — *Chalatow*, Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922. — *Danisch*, Beitr. path. Anat. **79**, H. 2. — *Fieger*, Biochem. Z. **86**. — *Jaffé, Rudolf*, Frankf. Z. Path. **24** (1921). — *Kawamura*, Neue Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Cholesterinstearose. Jena 1927. — *Kobert*, Die Saponine. Abderhaldens biochem. Handlexikon. — *Kofler*, Die Saponine. Springer, Wien 1928. — *Kollert* und *Rezek*, Virchows Arch. **262**, H. 3. — *Kruskal*, Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut Dorpat 1885. — *Lugaro* und *Chiozzi*, Sulle alterazioni degli elementi nervosi nell'inanizione. Riv. Pat. nerv. **1897**. — *Marburg*, Arb. neur. Inst. Wien 8 (1902). — *Marburg*, Allgemeine Pathologie des Zentralnervensystems. Aus dem Handbuch Marburg-Alexander: „Die Neurologie des Ohres“. Urban & Schwarzenberg, Wien. — *Neumayer*, Arch. f. exper. Med. **59** (1908). — *Nissl*, Über experimentell erzeugte Veränderungen in den Vorderhornzellen des Kaninchens. Z. Psychol. **1892**. — *Nissl*, Einführung zur Histologie und histopathol. Arbeiten über die Großhirnrinde. 1908. — *Pachorukow*, Arbeiten aus dem pharm. Institut Dorpat. 1888. — *Pfitzner*, Zur pathologischen Anatomie des Zellkernes. Virchows Arch. **103** (1886). — *Pollak, E.*, Arb. neur. Inst. Wien **30** (1927). — *Saltykow*, Beitr. path. Anat. **57** (1914). — *Scala*, zit. nach Zbl. Neur. **1928**. — *Suzuki, Naomitei*, Über die Veränderungen der Ganglienzellen im Zentralnervensystem des Kaninchens durch experimentelle Infektion. Trans. jap. path. Soc. **11** (1921). — *Tufanow*, Arbeiten aus dem pharm. Institut Dorpat. 1888. — *Watanabe*, Z. Nervenheilk. **78** (1923). — *White*, zit. nach Leyden-Goldscheider, „Erkrankungen des Rückenmarkes“; im Handbuch von Nothnagel.