

(Aus dem Laboratorium für Embryologie und Histologie [Dir.: Prof. Dr. J. Boeke]  
der Reichsuniversität Utrecht).

## Zum Verhalten des Gehirns nach Injektion von Goldsalzen.

Von

Dr. W. J. Roberts,

Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Dezember 1938.)

### 1. Einführung und Problemstellung.

Wenn auch seit den ersten Mitteilungen von *Feldt* und *Spieß* (1913) eine ausgedehnte Reihe von Arbeiten über Resorption, Verteilung, Wirkung und Ausscheidung von Goldpräparaten erschienen ist, so findet man doch über das Verhalten der Hirnschranken und des ZNS. diesen Präparaten gegenüber nur äußerst sparsame Angaben. Bis jetzt beschränkten sich diese auf eine Mitteilung von *Gelbenegger* (1933), der in Meningitisfällen nach endolumbaler Einverleibung eines Goldsalzes mittels chemischer Analyse Spuren des Metalles im ZNS. fand, und auf einige klinische Hinweise auf die Goldtherapie bei anderen Meningitisfällen und bei multipler Sklerose (*Broadway* 1933, *Steinfeld* 1930).

Die Frage aber, ob sich die Goldspuren im nervösen Parenchym befinden, in den Hüllen, im Gefäß-Bindegewebsapparat oder aber in den Plexus chorioidei, war nicht beantwortet worden und so schreiben denn auch *Bumke* und *Krapf* im neuen Handbuch der Neurologie (1936), daß bis jetzt nur bewiesen worden sei, daß das Metall die Blut-Liquorschranke passieren kann. Morphologisch lag also Terra incognita vor.

Da es uns nun in Zusammenarbeit mit Dr. *P. Julien* vom hiesigen anorganisch-chemischen Institut gelang, eine histo-chemische Technik auszuarbeiten, die im histologischen Schnitt Goldspuren in fast molekularer Verteilung aufzufinden gestattet, so eröffnete sich uns hier ein neues Arbeitsfeld.

Bekannt ist u. a., daß sich nach Einverleibung eines komplexen Salzes Goldsulfid abspaltet (*Timm* 1932), daß dieses Salz in der Blutbahn teilweise von den Serumeiweißstoffen gebunden wird (*Hansborg* 1925 und *Issekutz* und *Leinzinger* 1930), daß die — passagere oder definitive — Bindung eines großen Teiles des Salzes im R.E.S. stattfindet, daß eine lang anhaltende Ausscheidung durch die Nieren erfolgt und daß die Wirksamkeit der Goldverbindungen über das Reticuloendothel geht (*Schloßmann* 1934). Betreffs des Verhaltens des ZNS. blieben folgende Fragen zu beantworten:

1. Sind Goldsalze imstande die Schranken zu passieren?
2. Wenn ja, wo findet dann ihre Speicherung statt?

## 2. Technik.

Das von uns verwendete Prinzip der „physikalischen Entwicklung“ — histologisch auch „Schnittbekeimung“ zu nennen — bezweckt das Sichtbarmachen submikroskopischer Metallkörner durch Umlagerung einer Metallhülle, also kurz gesagt ein Wachstumsverfahren. Dazu folgendes Beispiel zur Erläuterung: Eine Bromsilbergelatineplatte wird mehrmals so lange, wie für die übliche „chemische Entwicklung“ (mit alkalischem Hydrochinon usw.) nötig ist, belichtet. Fixiert man sie dann in unterschwefligsaurem Natron, so ist in der glasklaren Schicht nicht die geringste Bildspur zu erkennen. Nach gründlichem Auswaschen des Fixiernatrons aber läßt sich doch ein kräftiges Bild entwickeln, wenn man sie in eine frisch bereitete Mischung von Silbernitrat und Hydrochinon (am besten mit etwas Gummi arabicum) bringt. Aus dieser Mischung entsteht metallisches Silber. Dieses lagert sich auf Silberkeimen an. Solche sind bei der Belichtung durch Zerlegung des Bromsilbers geschaffen worden. Die wenigen Moleküle, welche sich sonst jedem chemischen Nachweis entziehen würden, genügen dazu (*Liesegang und Rieder 1921*).

Ganz ähnlich verläuft nun die Bekeimung eines histologischen Schnittes: man nehme z. B. einen Leberschnitt eines Tieres, dem einige Milligramm Gold pro Kilogramm injiziert worden sind. Ohne vorhergehende Behandlung ist keine Spur eines Fremdkörpers sichtbar; wird aber dann dieser Schnitt im obengenannten Silber-Hydrochinongemisch gebadet, so findet man in den *Kupfferschen* Zellen äußerst scharf umschriebene schwarze Körner. Es läßt sich in fast exakter Weise zeigen, daß es sich hierbei um silberumhüllte Goldkörner handelt.

Die Beweisführung ist eine zweifache: 1. nicht goldhaltige Schnitte bleiben im Silberbade frei von Körnern; 2. nach Lösung des Metalles aus einem goldhaltigen Schnitt (im KCN-Bad) und anschließender Bekeimung bleibt der Schnitt frei.

Zur Erfüllung der ersten Bedingung aber, d. h. die Vermeidung von Niederschlägen oder Schleierung, soll die Entwicklungsdauer innerhalb bestimmter Grenzen gehalten werden, soll durch Säurezusatz die Entwicklung im sauren Milieu ablaufen und soll schließlich als Lösungsmittel eine Gummi arabicum-Lösung gewählt werden, welche durch ihre schützenden Eigenschaften einem unerwünscht schnellen Absetzen des Silbers — Schleierung — vorbeugt.

Die Entwicklungsdauer unter künstlicher Beleuchtung ist je nach Gewebsart und Maß der Goldbeladung etwas verschieden. Selbstverständlich wird immer unter möglichst gleichen Umständen gearbeitet: wir verwendeten als Lichtquelle 5 Birnen von je 200 Watt, eng nebeneinander montiert in einer Höhe von ungefähr 20 cm über dem Arbeitstisch. Hierbei fanden wir eine Beleuchtungsdauer von 4–8 Min., durchschnittlich von ungefähr 7 Min. Die maximale Dauer liegt natürlich gerade vor Eintreten der diffusen Schleierung, was für jedes Objekt gesucht werden soll durch Entwicklung von etwa 6 Präparaten, die je etwas länger exponiert werden.

Weil eine möglichst fehlerfreie Technik absolut vitale Vorbedingung ist, sei das ganze Verfahren jetzt systematisch beschrieben.

1. *Fixation*. Vorzugsweise das *Bouinsche* Pikrinsäure-formol-eisessig-Gemisch. Auch Formol und Alkohol-Formol können verwendet werden, bringen aber die Komplikation von eventuellen Formolniederschlägen mit. Wenn nötig werden diese nach *Verocay* entfärbt; experimentell wurde gefunden, daß die entfärbten Niederschläge nicht „entwickelbar“ sind, also keine Fehlerquellen abgeben.

2. *Einbettung in Paraffin und Schneiden* in üblicher Weise. Als Zwischenmedien verwendeten wir Methylbenzoat-Celloidin oder Zedernholzöl. Schnittdicke 1–15  $\mu$ .

3. *Aufkleben und Objektgläser.* Die Objektgläser sind mit Kaliumbichromat-Schwefelsäure zu reinigen und sorgfältig nachzuspülen. Bis beendeter Entwicklung wird nur mit einer Pinzette manipuliert. Aufkleben mittels dünner Eiweißglycerinlösung; gründlich trocknen.

4. *Entwicklung.* Wir geben unsere Technik, so wie sie sich nach langem Ausprobieren in einfachster Handhabung gestaltete:

#### A. Chemikalien.

15%ige Lösung von Gummi arabicum, filtriert durch Schott 17 G 2-Filter, mit etwas Thymol versetzt, aufzubewahren im Eisschrank. Mit dieser Gummilösung wird eine 2%ige  $\text{AgNO}_3$ -Lösung hergestellt, die nur beschränkt haltbar ist. Nicht mehr als für Tagesarbeit notwendig anfertigen (z. B. 50 ccm). Dunkel aufbewahren. Hydrochinonlösung in Wasser, 2%, vorzugsweise das Hydrochinon puriss.-Präparat. Vor Gebrauch anzusäuern: 4 ccm 5%ige Citronensäure auf je 25 ccm Hydrochinonlösung.

#### B. Ausführung der Entwicklung.

Die deparaffinierten Schnitte werden — mittels Pinzette — aus Wasser genommen und auf weißem Grund unter die Glühbirnen niedergelegt. Jetzt mische man 1 Teil des Hydrochinonsäuregemisches und 2 Teile des Gummisilbergemisches (z. B. 5 + 10 ccm), schüttle während 30 Sekunden und gieße das Entwicklungsgemisch auf die Objektgläser. Dann Beleuchtung einschalten. Nach 1—2 Min. setzt die normale Verfärbung des Entwicklers ein, via gelb-braun, eventuell bis schwarz. Zu Versuchszwecken wird steigende Entwicklungsdauer gewählt, anderenfalls nach vorher bestimmter Dauer die Beleuchtung ausgeschaltet.

Dann, zwecks definitiver Unterbrechung der Entwicklung, 2—3 Min. langes Schwanken in einer 10%igen Hyposulfisnatriumlösung. Schließlich 5 Min. Wasserbad.

5. *Färbung.* Als Regel verwendeten wir Karmalaun (*P. Mayer*), das einen ausgezeichneten Kontrast zu den schwarzen Körnchen gibt. Für Spezialfälle gebrauchten wir noch Hämatoxilin-Eosin, Methylenblau, Gentianviolett, Azan, Methylgrünpyronin, Eosin-Azur, Sudan III und Gallocyanin, die alle, nach vorheriger Entwicklung, ausgezeichnete Resultate lieferten.

Die Haltbarkeit der *bekeimten* Schnitte ist selbstverständlich unbegrenzt.

6. *Kontrollmaßnahmen.* Allgemeine Kontrolle durch regelmäßig zu wiederholende Entwicklung normalen Materials: dies soll unbedingt frei bleiben.

Spezielle Kontrolle durch Baden der goldhaltigen, aufgeklebten Schnitte in einer 0,1%igen KCN.-Lösung, welche ein vorzügliches Goldlösungsmittel darstellt; Dauer dieses Bades ungefähr 20 Min. Dann 15 Min. Reinigung in strömendes Wasser, mit nachfolgender Entwicklung.

Da alles Gold jetzt in Lösung gegangen ist, m. a. W. die Bekeimungszentren verschwunden sind, wird man auch diesmal also ein völlig blankes Präparat erhalten müssen.

Dann und wann wird man finden, daß kollagene und Gitterfasern, auch wohl Capillarendothelien, mitgeschwärzt werden. Wenn nötig, unterdrückt man das durch vorheriges Bad in  $2\frac{1}{2}\%$   $\text{KMnO}_4$  (10 Min.) mit nachfolgender Lösung des  $\text{MnO}_2$ -Niederschlags in 1%ige  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung. Dann spülen und entwickeln. Diese Bewirkung kann u. U. die feinsten Goldspuren in Lösung gehen lassen und man wird sie also nur wann unbedingt notwendig verwenden.

Wo diese Methode das Sichtbarmachen submikroskopischer Teilchen — durch Anlagerung silberner Hüllen — gestattet, war von vornherein eine sehr niedrige Erfassungsgrenze zu erwarten. Das ist auch tatsächlich der Fall; eine Beladung von  $1\frac{1}{2}$  mg Gold pro Kilogramm Tier genügt zum Nachweis des Metalls in den Nierenzellen. Spektralanalytisch braucht man dazu 200 mg. Wenn auch bis jetzt eine genaue Berechnung der bekeimbaren Goldkorngröße nicht durchzuführen war, so läßt sich doch vermuten, daß einige tausende Molekeln als Entwicklungszentrum

genügen. Von andersartigen Hilfsmitteln bietet bis jetzt nur das Ultramikroskop ungefähr gleiche Aussichten (*Voigt, Lit. s. Timm 1932*).

### 3. Befunde.

Als Tiermaterial wurde eine Anzahl Kaninchen, Mäuse und weiße Ratten verwendet, während als Goldpräparat das dänische Sanocrysin gewählt wurde.

Das Sanocrysin ist ein komplexes Salz, ein Di-natrium-aurothiosulfat, das sehr leicht wasserlöslich ist und bei vorsichtigem Vorgehen ausgezeichnet von den Versuchstieren vertragen wird, so daß man, „jeden 2. oder 3. Tag spritzend, in 2—3 Monaten zu Mengen von 600 mg Gold pro Kilogramm und mehr kommen kann. Der Kürze wegen werden nur von einem Tier die Befunde etwas ausführlicher mitgeteilt, während das Totalresultat als Basis der allgemeinen Betrachtung genommen wird.

Das jetzt zu beschreibende Tier ist Kaninchen Nr. 14, das mit einer Beladung von 550 mg Gold pro Kilogramm zu den schwerst beladenen Tieren gehört. Das Resultat ist, daß man in fast allen Ganglien- und Gliazellen das Gold finden kann, dabei aber große Unterschiede feststellt in Art und Maß der Verteilung des Metalls innerhalb Zellen und Zellregionen. Gehirnuntersuchung in 9 Schnittlagen.

#### *Erste Schnittlage: Bulbus olfactorius.*

In der Lamina glomerulosa und granulosa externa findet man in praktisch allen Zellen einige kleinste Goldkörnchen, unmittelbar dem Kern aufgelagert. Anders aber ist das Bild der „cellules à panache“ (*Cajal 1911*), die sich an der Peripherie der Glomeruli finden: nicht nur ist ihre Beladung so intensiv, daß das Protoplasma fast ganz von Metall eingenommen wird, sondern die einzelnen Körner sind hier viel gröber und finden sich auch noch eine Strecke weit in den Ausläufern. Genau dasselbe Bild liefern die „cellules à panache moyennes“ (*Cajal*) in der Lamina gelatinosa. Charakteristisch ist dann wieder die Beladung der Mitralzellen in der Lamina cellularis; eine große Menge Körner, je ungefähr  $1\mu$  groß, findet sich im Protoplasma; die Körnelung setzt sich in den Hauptdendrit in regelmäßigen, langgestreckten Reihen fort. Zelle für Zelle wiederholt sich dieser Beladungsmodus, die Einheitlichkeit des Zelltypus betonend.

*Zweite Schnittlage, Pallium distal des Bulbus olfactorius.* Auch hier wieder Beladung aller Ganglienzellen, im allgemeinen mäßigen Grades. Vielleicht am geringsten ist das Metall gespeichert in den Zellen des zentralen Höhlengraues, zwischen Ventrikel und Stratum medullare lobi piriformis.

Die Ependymzellen haben das Gold gierig aufgenommen und zeigen durch das ganze ZNS. dasselbe Aussehen. Im apikalen Teil jeder Zelle finden sich ungefähr 10—20 Goldkörner, vorzugsweise direkt dem Kern

aufgelagert und nur ganz ausnahmsweise in der Zellbasis. Kernfärbung und -struktur sind völlig normal.

*Dritte Schnittlage*, Telencephalon in der Höhe des Genu corporis callosi, Nucleus caudatus und Putamen.

Die Goldspeicherung in den Zellen der verschiedenen Laminae des Cortex ist mäßig und zeigt individuell nur geringe Unterschiede. Auch von den Stammganglien ist wenig zu sagen; einige Zellen des Putamen zeigen etwas stärkere Beladung.

*Vierte Schnittlage*, Ventriculus lateralis mit Plexus chorioideus, Chiasma.

Ein besonderes Verhalten treffen wir hier in den Zellen des Ganglion basale opticum; die Beladung ist hier so viel stärker als in der Umgebung, und der Beladungstypus ist so uniform, daß dieser Kern im Goldbild sofort als ein einheitliches Feld imponiert. Die Färbbarkeit von Kern und Protoplasma ist schlecht.

Interessant ist hier das Bild des Plexus chorioideus, dessen mächtige Beladung zu den intensivsten des ganzen Körpers gehört. Das Endothel der Plexusgefäße enthält nur eine geringe Menge, das Stroma aber ungeheure Massen. Diese letzteren liegen zum kleinsten Teil — scheinbar? — frei zwischen den kollagenen Fasern, der größte Teil aber innerhalb von Histiocyten, von denen manche so viel Metall aufgenommen haben, daß — nach Entwicklung — das Cytoplasma wie ein schwarzes Massiv aussieht. Die Kernfärbung ist unverändert.

Im Plexusepithel sind alle Zellen ausnahmslos stark goldhaltig; die Hauptmasse des Goldes liegt nahe am Ventrikellumen. In dem Liquor findet sich schließlich noch eine Anzahl freier Zellen, die infolge ihrer massigen Beladung genau wie Histiocyten aussehen.

*Fünfte Schnittlage*, proximales Ende des Thalamus und Cornu ammonis.

Das Band der Pyramidenzellen des Cornu zeigt ein sehr regelmäßiges Goldbild; die Körner sind fein, liegen eng zusammen und lassen sich eine Strecke weit —  $20 \text{ à } 30 \mu$  — in die Dendriten verfolgen. Bei genauem Zusehen findet man jetzt im Goldbild eine Dreiteilung in diesen Zellen: von der Medianlinie bis zur Stelle, wo das Band basalwärts umbiegt, die soeben beschriebene Anordnung; von dort bis zu der Stelle wo man wiederum dicht an die Medianlinie kommt, einen größeren Korntypus, und dann bis zum Ende wieder kleinere Körner.

*Sechste Schnittlage*, Mesencephalon im Corpus quadrigeminus anterieus, Nucleus N. III und Nucleus ruber.

Der Vierhügelkörper zeigt nichts Auffallendes, um so mehr aber der Oculomotoriuskern, dessen Zellen eine so hervorragende Affinität zum Golde zeigen, wie sie sonst nur bei den Histiocyten vorkommt. So wie im 4. Schnitt das Ganglion basale opticum durch stärkere Beladung sich sofort aus dem Bilde heraushebt, so auch hier das Oculomotoriusfeld.

Die Goldkörner sind grob,  $2-3\mu$ , und liegen im perinucleären Plasma zusammen, die Zellperipherie größtenteils freilassend.

In scharfem Gegensatz hierzu stehen im selben Schnitt die Nucleus ruber-Zellen, die nur eine beschränkte Anzahl sehr kleiner Körnchen enthalten, die weit auseinander im großen Zellkörper liegen. Abb. 1 gibt zwei typische Vertreter dieser Zellen, welche die Beladungsunterschiede wohl zur Anschauung bringen.

*Siebente Schnittlage, Cerebellum und Nucleus Deiters.*

Im Kleinhirn finden sich drei Zellarten, die sich im Goldbilde ausgesprochen verschieden verhalten, und zwar Purkinje-, Körner- und Golgizellen.

Die Purkinjezellen haben sehr viel Gold aufgenommen, die Körner finden sich im Zellkörper und in den Dendriten, bis zur ungefähr halben Höhe des Stratum moleculare, wo die Speicherung abrupt endet. Ganz anders das Verhalten des Stratum granulosum, wo man nur bei stärkerer Vergrößerung in jeder Zelle 5—10 Körnchen direkt auf der Kernmembran

findet. Die dazwischen gelegenen Golgizellen dagegen zeigen wieder fast genau den Beladungstypus der Purkinjezellen.

Weiter imponiert uns in diesem Schnitt der Nucleus Deiters, dessen Zellen nur etwas weniger gespeichert haben als die Oculomotoriuszellen und infolgedessen scharf mit der Umgebung kontrastieren.

*Achte Schnittlage, Nucleus dorsalis N. X und Nucleus N. XII.*

Während im dorsalen Vagus Kern von schwerer Beladung geredet werden muß, ist die Speicherung im Hypoglossuskern außerordentlich hochgradig, so daß dann und wann massive Auflagerungen auf den Kern gebildet werden, ohne daß jedoch die Kernfärbung beeinträchtigt wird. Auch diese Ganglienzellen enthalten mehr Gold als je in Gliazellen gefunden wird.

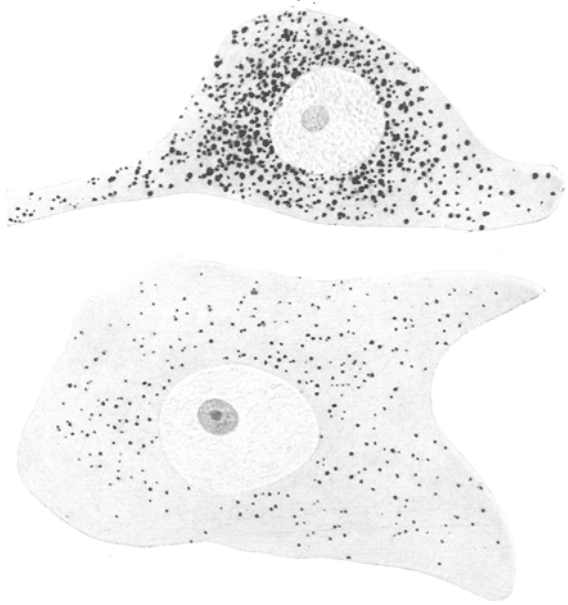


Abb. 1. Oben eine Zelle vom Oculomotoriuskern, unten vom Nucleus ruber. Man beachte die großen Beladungsunterschiede, die diese Zellen (aus einem Schnitte) darbieten.

*Neunte Schnittlage, Rückenmark.* Bei Beladung aller Ganglienzellen zeigt nur das Vorderhorn Besonderheiten. Findet man einerseits motorische Zellen mit intensivster Speicherung, so trifft man andererseits solche, die nur bei forcierter Entwicklung einige Körnchen zeigen, und zwischen diesen beiden Extremen ließe sich eine ganze Skala aufstellen. Das Hinterhorn hat nur eine winzige Menge aufgenommen.

Im obenstehenden war nur die Rede von Ganglienzellen und wir wollen uns jetzt den *Gliazellen* zuwenden. Da die Untersuchungen von *Spatz* und seinen Mitarbeitern gelehrt hatten, wie die drei Gliaarten spezifische Fett- und Eisenspeicherungsbilder zeigen, haben wir selbstverständlich in unserem Fall mit besonderem Interesse nach einem ähnlichen Verhalten gesucht. *Vorausgeschickt sei dabei, daß alle Gliazellen ausnahmslos (Kaninchen Nr. 14) das Metall aufgenommen haben.*

*Astrocyten.* Ihre Beladung ist stark und von grobem Typus. Vielfach findet sich das Metall, auf einer Seite des Kernes angehäuft, in einer pyramidenförmigen Masse im Cytoplasma. Wenn in günstigen Fällen die Ausläufer in den Carminpräparaten mitgefärbt waren, ließ sich oft einer ganzen Reihe von Körnchen bis zur Anhaftung des Fortsatzes an der Capillarwand verfolgen (s. Abb. 2, oben), wohl sicher Ausdruck eines Stofftransportes. Hierzu vergleiche man *Havets* Arbeit (1936/37) zur Glykogenverarbeitung im Gehirn; seine Abb. 7 zeigt eine Astrocyte mit Gefäßfortsätzen und Capillare darin die Glykogenverteilung dem Goldbild täuschend ähnlich ist.

*Oligodendrogliazellen.* Diese Art zeigt die geringste Affinität zum Gold und hat auch einen nur wenig spezifischen Beladungstypus. Oft findet man nur 5—10 Körnchen in einer Zelle, die dann vorzugsweise etwas peripher im Plasma liegen.

Interfasciculär oder als Satellit bieten sie denselben Aspekt.

*Mikrogliazellen.* Hier wiederum findet sich ein sehr typisches Bild (vgl. Abb. 2, unten). Oftmals anfangend mit einer kleinen Anhäufung an einem Kernpol setzt sich die Beladung in die Ausläufer fort, gewöhnlich in einer einzigen Reihe von Körnchen, die sich in günstigen Fällen 20—30  $\mu$  weit folgen lassen, dann und wann deutlich die rechtwinklige Abbiegung der sekundären Verästelung zeigend.

Betreffs der *Gefäße* sei noch mitgeteilt, daß man überall im Endothelium eine mäßige Beladung findet und stellenweise schwer speichernde perivaskuläre Histiozyten.

Zum Schluß dieses Abschnittes erwähnen wir noch, daß vom oben genannten Tier auch die *Retina* verarbeitet wurde. Die Membrana limitans externa zeigt eine bedeutende Masse des Metalls, die Amakrine dagegen sind nur zum kleineren Teil beladen und dann in wechselndem Maße.

Sehr einheitlich ist nun wieder das Bild der Opticus-Ganglienzellen, die alle das Gold in sehr feiner Verteilung und dichtgedrängt gespeichert

haben, ohne Ausbreitung in der Faserschicht. Die Stützzellen und -fasern sind praktisch ohne Gold.

#### 4. Zusammenfassung und Besprechung der Befunde.

Wie schon gesagt, werden wir in dieser Zusammenfassung auch die hier nichtbeschriebenen Befunde vom gesamten Tiermaterial verwerten.

Als erste neue Tatsache sei erwähnt, daß wir — genügende Zufuhr des Metalls vorausgesetzt — die *Durchgängigkeit der Hirnschranken für Gold(salze) feststellen konnten; das Metall findet sich in Ganglien- und*

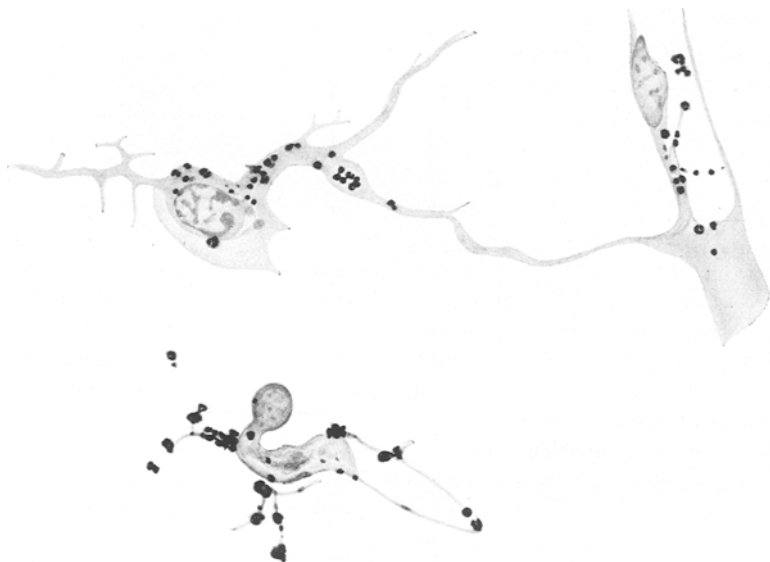


Abb. 2. Oben Astrocyt mit Capillarfortsatz, unten Mikrogliazelle. Außer Unterschieden des Beladungstypus sieht man, wie das Gold sich zwischen Astrocyt und Capillare „bewegt“.

*Gliazellen.* Im allgemeinen halten Zufuhr und Speicherung gleichen Schritt: je nach der injizierten Menge sind nur die Zellen in bestimmten Arealen beladen, oder aber alle, ohne Ausnahmen.

*Zu den Zellgruppen, die das Gold an erster Stelle und sehr intensiv speichern, gehören die Kerne des N. oculomotorius und hypoglossus, der dorsale Vagus Kern, die Purkinjezellen, ein Teil der motorischen Vorderhornzellen, das Ganglion basale opticum und die Infundibularregion.*

Außer Unterschieden dieser Größenordnung lassen sich aber auch noch feinere Differenzen herausarbeiten: die Lamina pyramidalis des Cortex ist stärker beladen als die übrigen Schichten, die großen Vorderhornzellen des Rückenmarkes zeigen im selben Schnitt sehr verschiedene Beladungsstufen und schließlich konnten wir einmal feststellen, daß der mediale Teil des Hypoglossuskernes viel mehr gespeichert hatte als der laterale Teil (hierzu Abb. 3).



Dann wieder lassen sich große Unterschiede im Beladungstypus feststellen; als Beispiel wählen wir das Stratum granulosum des Kleinhirns. Die Granulosumzellen selbst enthalten das Gold in Form einer kleinen

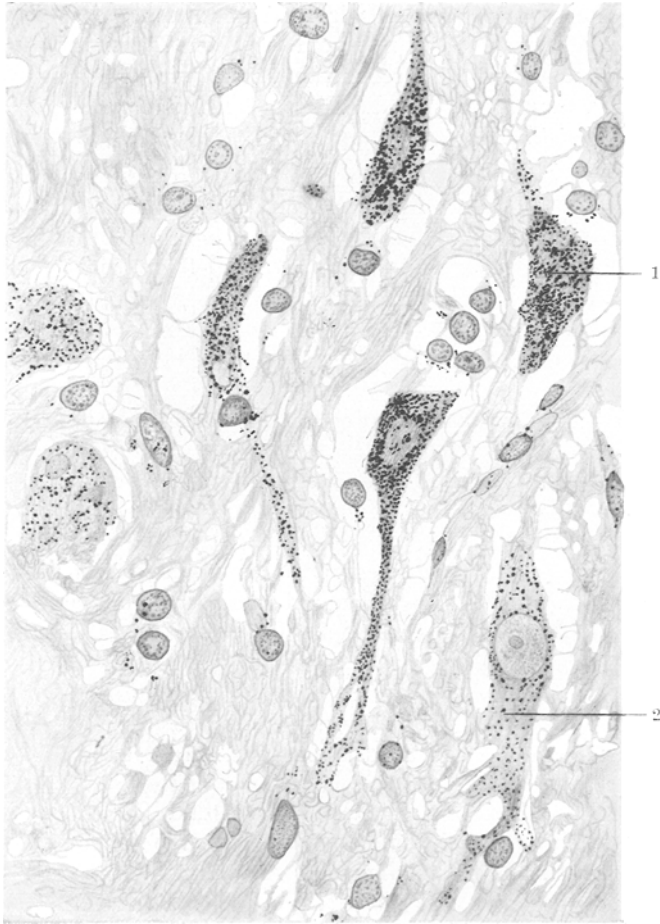


Abb. 3. Zellen vom Hypoglossuskern. Typus 1 zeigt die schwere Speicherung in den Zellen des medialen Teiles, Typus 2 die viel geringere Beladung im lateralen Teil.

Anzahl Körnchen ungefähr gleicher Größe vorzugsweise direkt auf der Kernmembran; die zwischen den Granulosazellen gelagerten Golgizellen aber zeigen Körner sehr verschiedenen Kalibers zerstreut im Cytoplasma.

Besonders bei Färbung mit Galloeyanin-chromalaun ließ sich einwandfrei feststellen, daß *in den Ganglienzellen die Goldkörner zwischen den Nisslkörperchen liegen.*

Liegt nun das Gold, daß sich in den Ganglienzellen findet, dort auch definitiv verankert? Längerdauernde Experimente haben gezeigt, daß das nicht der Fall ist; wir haben uns also vorzustellen, daß ein Goldstrom sich mit größerer oder geringerer Geschwindigkeit durch den Körper fortbewegt. Wohl damit in Einklang steht die klinische Feststellung, daß noch Jahre nach Ablauf einer Goldkur Spuren des Metalles im Harn zu finden sind.

Betreffs der Gliazellen resumieren wir, daß auch hier, abhängig von der zugeführten Menge, eine teilweise oder allgemeine Beladung erzielt werden kann. Interessanter aber sind die Unterschiede bezüglich der einzelnen Gliarten. Die Astrocyten legen das Gold gerne an eine Seite des Zellkörpers nieder und lassen das Gold durch ihre Ausläufer bis zur Gefäßwand herantreten. Die Oligodendrogliazellen speichern am wenigsten und lassen oft eine perinucleäre Zone frei. Die Mikroglia schließlich speichert sehr typisch: grobe Körner an einem oder an beiden Kernpolen, dann entlang den primären und eventuell auch den sekundären Ausläufern.

Immer gleich war das Verhalten der Plexus chorioidei und der Hirngefäße. *Epithel und Stroma des Plexus sind immer mächtig beladen.* Das Gefäßendothel enthält immer eine geringe Anzahl Körnchen und stellenweise findet man schwerbeladene perivaskuläre Histiocyten.

Die Frage, wo das Gold seinen Zutritt zum nervösen Parenchym findet, haben wir noch nicht definitiv beantworten können. Unsere diesbezüglichen Gedankengänge fußen auf den Arbeiten von *Spatz* (1934) und *Walter* (1934), welche zu dem Schluß kommen, daß die ins Gehirn gelangenden Stoffe genau so wie bei den übrigen Organen direkt aus den Gefäßen eintreten, wobei sie wahrscheinlich drei Schranken passieren: 1. die Blut-Gehirn-, 2. die Blut-Liquor und 3. (nach *Walter*) die Liquor-Gehirn-Schranke.

Feststeht, daß sich nach Sanocrysinbehandlung Gold im Liquor findet; weiter ist aus unseren Präparaten zu ersehen, daß alle Ependymzellen das Metall beherbergen. Wie für das Trypanblau bereits bewiesen, glauben wir hier für das Gold annehmen zu dürfen, daß die Liquor-Gehirnbarriere diesen Stoff durchläßt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß wir bei einem unserer Tiere eine auffallend starke Speicherung im Hypothalamus fanden bei gleich starker Beladung des gegenüberliegenden ventrikulären Ependyms. Wir stellen uns also vor, daß anfänglich das Gold gleichmäßig durch das Ependym hindurchdiffundiert. Sobald aber eine bestimmte, benachbarte Zellgruppe elektiv zu speichern anfängt, ist das Gleichgewicht gestört, es tritt lokal eine stärkere Strömung auf, die, wie in unserem Fall, in der erhöhten Beladung des Ependyms ihren Ausdruck findet.

Bezüglich der Blut-Hirnschranke betonen wir die Beladung der Gefäßfortsätze der Astrocyten und des Gefäßendotheliums. Hier muß ein

Stofftransport bestehen, also eine durchgängige Schranke, wenn auch die Transportrichtung nicht zu bestimmen ist. Obendrein meint *Spatz*, daß das Auftreten eines Stoffes im Endothel der Hirngefäße beweist, daß die Blut-Gehirn-Schranke schon überschritten ist. In unserem Fall bewiese also die konstante Anwesenheit von Gold im genannten Endothel auch wieder die Durchgängigkeit.

Betreffs der Gliazellen vergleichen wir hier die Art und Weise ihrer Goldspeicherung mit der für Eisen und Fett, wie diese von *Metz* (1926) — Eisenbild bei juveniler Paralyse und *Huntington*scher Chorea — und *Struwe* (1926) festgestellt worden ist. Besonders die Beschreibung der Eisenspeicherung in den drei Gliaarten stimmt so im Detail mit dem Verhalten des Goldes überein — auch das Fett wird ähnlich deponiert —, daß jetzt wohl sichergestellt ist, daß sich in diesen Beladungstypen fundamentale Zelleigenschaften äußern.

Zum Schluß sei nochmals *Spatz* (1934) — Vitale Färbung und Stoffaustausch zwischen ZNS. und übrigen Körper — zitiert. Er stellt fest, daß innerhalb der grauen Masse eine gleichmäßige Verteilung permeabler Farbstoffe stattfindet. Selbstverständlich wird hier von Farbstoffen geredet, weil diese optisch faßbar sind; wie wir gesehen haben, wird durch physikalische Entwicklung diese Eigenschaft aber auch dem Gold verliehen, nur läßt es sich in viel kleineren Mengen nachweisen. *Spatz* fährt dann weiter fort und fragt:

„Sollte es da nicht auch permeable Farbstoffe geben, bei denen eine lokale Anreicherung<sup>1</sup> in bestimmten Zentren stattfindet? Wenn es gelingen würde solche farbige Gifte zu finden, so wäre damit ein neuer Weg für die Erforschung der Lokalisation eröffnet.“

Wir glauben, daß das Gold diese Bedingung vorzüglich erfüllt und hoffen also es noch für weitere Zwecke verwenden zu können.

### Literaturverzeichnis.

- Broadway, T. B.*: Brit. med. J. 972 (1933). — *Cajal, Ramon y*: Histologie du Système nerveux. — *Feldt, A.*: Dtsch. med. Wschr. 1913 I, 12. — *Gelbenegger*: Wien. klin. Wschr. 1933 I, 238. — *Hansborg, H.*: Acta tbc. scand. (Københ.) 1, 255 (1925). — *Havet, J.*: Trav. labor. biol. Madrid 31, 161 (1936/37). — *Issekutz, B. v. u. M. Leinzinger*: Arch. f. exper. Path. 152 (1930). — *Liesegang, R. E. u. W. Rieder*: Z. Mikrosk. 38, 334 (1921). — *Metz, A.*: Z. Neur. 100, 428 (1926). — *Pentschew, A.*: Arch. f. Psychiatr. 102, 749—787 (1934). — *Schloßmann, H.*: *Heffter-Heubners* Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III, Abschn. 3, S. 2118. 1934. — *Spatz, H.*: Arch. f. Psychiatr. 101, 267 (1934). — *Steinfeld, J.*: Ther. Gegenw. 71, 345 (1930). — *Struwe, F.*: Z. Neur. 100, 450 (1926). — *Timm, F.*: Diss. Leipzig. 1932. — *Waller, F. K.*: Arch. f. Psychiatr. 101, 195 (1934).

<sup>1</sup> Für das Tellur hat *Pentschew* eine lokale Anreicherung im Nucleus ruber nachgewiesen.