

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. M. BÜRGER)
und der Psychiatrischen und Nervenklinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. SELBACH).

Zur Histopathologie der Thalliumvergiftung im Bereich des Nervensystems.

Von

W. BREDEMANN.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1954.)

Das Element Thallium, welches zur Gruppe der Erdalkalien gehört, wurde 1861 von CROOKES spektralanalytisch erstmalig nachgewiesen. In den folgenden Jahrzehnten beginnen auch schon die Versuche, es in den Bereich der medizinischen Heilmittel einzubeziehen. Die ersten Indikationsstellungen sind heute als völlig überholt anzusehen (bei Nachtschweißen von Tuberkulösen, bei Grippe, Syphilis und Ruhr). Weitere Verwendungsvorschläge als Mittel gegen Diabetes, BASEDOWsche Krankheit usw. haben sich ebenfalls nicht durchsetzen können (BUSCHKE 1922/31). Eine gewisse Stellung im Arzneischatz hat sich aber das Thallium im Ausland trotz medizinischer Vergiftungsfälle noch im Bereich der Dermatologie als Enthaarungsmittel besonders im Kindesalter erhalten. Vergiftungen bei Enthaarungsversuchen aus kosmetischen Gründen wurden in Amerika bei Verwendung der „Coremelu-Cream“ beobachtet. Interessant im Hinblick auf die heutigen Syncarcinokolytica ist der frühere Versuch von COPEMAN (zitiert nach BUSCHKE a. a. O.), Thalliumacetat bei Krebskranken zu verwenden (8—21 Tage je 0,065 g).

Für die menschliche Toxikologie erhielt das Thallium erst eine größere Bedeutung seit seiner Verwendung als Rattengift in Mitteln wie Zeliokörnern und Zeliopaste. Am häufigsten wird es in suicidalen Absicht oder aber auch zu Mordzwecken gebraucht. Eine Nahrungsmittelvergiftung wurde bisher erst einmal beschrieben (11 Personen befallen, davon 6 verstorben). Es war hierbei mit Rattengift versetztes Mehl zum Backen benutzt worden.

Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch meist symmetrische Sensibilitätsstörungen, besonders an den unteren Extremitäten (qualende Hyperaesthesien und Paraesthesien), motorische Lähmungen gleicher Lokalisation sowie Gelenkschmerzen geringen Grades. Im Bereich des Ektoderms kommt es meist zur Streifung der Nägel, vereinzelt zu Hautblutungen, immer aber etwa 1—2 Wochen nach Giftaufnahme zum Haarausfall, besonders im Kopfbereich mit Ausnahme des inneren Anteils der Augenbrauen, aber auch im Rumpfbereich. An vegetativ-endokrinen

Störungen finden sich Ausfall der Periode, Verlust von Libido und Potenz, leichte Ansprechbarkeit der Vasomotoren, Verminderung oder Vermehrung der Schweißbildung, Obstipation und Darmkoliken. Die letzteren werden in Beziehung gebracht zu den gleichen Erscheinungen bei der Bleivergiftung und somit zu Störungen im Porphyrinstoffwechsel.

Neben diesen obligaten Symptomen können noch mannigfaltige Störungen im Bereich des *Zentralnervensystems* (ZNS) vorhanden sein: Opticusschädigung (retrobulbäre Neuritis, Sehnervenatrophie, Zentralskotom, völlige Erblindung), klonische Krämpfe, choreatische Bewegungsstörungen, tetanoide Bilder, Blasen-Mastdarm-Störungen in Form von Inkontinenz oder Retention. Auf psychischem Gebiet finden sich im akuten Stadium zuweilen delirante Verwirrtheit, Gedankenflucht, Schlaflosigkeit, Euphorie, Apathie.

Von seiten des *Kreislaufs* steht die Tachykardie im Vordergrund, welche teils durch Myocardschädigung (nachweislich im EKG), teils durch Neuritis des Nervus vagus erklärt wird. Eine echte Nephritis wurde bisher nicht beobachtet, während sich Erscheinungen von seiten des Magens als Gastritis sehr häufig finden, da das Thallium zu einem guten Teil durch die Magenschleimhaut ausgeschieden wird.

Nach den Befunden von ZOLLINGER (1942) sind Sub- bis Anacidität, sowie Haarausfall durch direkte Zellschädigung zu erklären. Bei beiden Erscheinungen läßt sich histologisch Kernpyknose bei fehlender Mitose nachweisen. Vielleicht kommt ursächlich bei diesen Zellveränderungen noch eine Änderung des Zellstoffwechsels durch Veränderung der Capillarwände hinzu.

Nach BUSCHKE u. PEISER (1931) soll das ganze Krankheitsbild von endokrinen und sympathischen Störungen verursacht und gelenkt werden. Das Gesamt aller neuro-histologischen Befunde beim Menschen hat bisher für diese Hypothese jedoch noch keine rechte Stütze erbracht.

Ausgiebige *histologische Untersuchungen* des menschlichen Zentralnervensystems bei der Thalliumvergiftung, liegen bisher nur von SCHNEIDER (1930), SCHARRER (1933) sowie LÜTHY (1942) vor. Bei SCHNEIDER finden wir Markscheidenzerfall der peripheren Nerven, Schädigung der Vorderhornzellen sowie der Tangentialfasern im Cortex. SCHARRER berichtet über Veränderungen im Nucleus dentatus und den Oliven sowie über eine Degeneration im GOLLschen Strang. Bei LÜTHY findet sich neben einer peripheren Schädigung (Schwinden der Markscheiden, Degeneration der Achsenzylinder) eine beginnende retrograde Degeneration der motorischen Ganglienzellen sowie eine periphere Neuritis der Gehirnnerven, weiterhin eine Schädigung des GOLLschen Stranges und eine Läsion des Grenzstranges, die stärker ausgeprägt ist als eine Beteiligung des Vagus.

Tierversuche lassen erkennen, daß es zu entzündlichen Veränderungen und selbst zu Blutungen im Bereich der Meningen und des Kleinhirns kommen kann.

Weiterhin fanden GREVING u. GAGEL (1928) im Tierexperiment Veränderungen im Sinne einer schweren degenerativen Polyneuritis (Markscheidenausfall, Markballenbildung, Zerfall der Achsenzylinder), dazu Veränderungen an Vorderhornzellen und im Facialiskern sowie im Corpus mammillare, im Nucleus supraopticus und im Corpus geniculatum mediale und an den PURKINJESchen Zellen.

SCHARRER (1933) erhielt bei experimenteller Vergiftung von 2 Affen in einem der Fälle keinen sicher krankhaften Befund. Bei dem anderen Tier fanden sich perivaskuläre Fettanhäufungen im Großhirn. Im Rückenmark, besonders im vorderen Bereich, waren schwere Schrumpfungen der Zellkerne, Zerfall der NISSEl-Substanz und Vakuolisierung der Zellen festzustellen, wie sie auch bei Katzen und Kaninchen infolge experimenteller Bleivergiftung gefunden wird.

Der Schilderung des neurohistopathologischen Befundes bei unseren Kranken möchten wir kurz die *klinischen Daten* vorausschicken.

Ein 25-jähriger Bauarbeiter wurde am 22. Okt. 1949 in die Medizinische Universitätsklinik Leipzig wegen eines Suicidversuches mit Rattengift eingeliefert. Über das Motiv zu dieser Handlung schwieg er sich aus. Anhaltspunkte für das Bestehen einer Psychose fanden sich nicht. Der Selbstmordversuch schien auf dem Boden einer abnormen Erlebnisreaktion entstanden zu sein.

Der Pat. hatte sich am Tage zuvor, also am 21. Okt. 1949 40 g Rattengift einge- und suchte am Tage darauf wegen zunehmender Bauchschmerzen sowie Kribbeln in Fußsohlen, Handtellern und Fingerspitzen den Arzt auf. Außerdem klagte er über heftige Kopfschmerzen und Schwindelgefühl.

Bei der Einweisung befand sich der Pat. in einem guten Ernährungs- und Kräftezustand. Exantheme bestanden nicht, die Zunge war gering weißlich belegt, das Gebiß sanierungsbedürftig. Am Herzen fand sich ein Systolicum über allen Ostien bei im übrigen normalem klinisch internen Befund. Die Beweglichkeit der Extremitäten war an sich vorhanden. Wegen Paraesthesien im Fußsohlenbereich wurde jedoch der passiven Fußbewegung ein gewisser Widerstand entgegengesetzt. Weiterhin fanden sich Paraesthesien geringeren Grades noch im Handbereich sowie Hyperaesthesien an Füßen und Händen. Die Nervenstämme waren noch nicht deutlich druckschmerzhaft, die Sehnenreflexe normal auslösbar. Tiefensensibilität und Koordination erwiesen sich zunächst als intakt. Die BDR waren lebhaft, Pyramidenzeichen fehlten. Im Kopfbereich war neben einer beidseitigen Herabsetzung des Geruchsvermögens nur ein feinschlägiger Endstellnystagmus festzustellen.

In den folgenden 10 Tagen stellte sich eine verlangsamte Schmerzleitung an beiden Unterschenkeln und Unterarmen ein, die Nervenstämme wurden gering druckempfindlich, und an den unteren Extremitäten entwickelte sich eine Hypobis-Areflexie. Die Paraesthesien ließen in den Händen nach, während sie in den Füßen noch heftiger wurden. Die Haut war anhydrotisch. Nach weiteren 5 Tagen trat eine deutliche Verschlechterung des Krankheitsbildes ein. Der Pat. erbrach nach jeder Mahlzeit, im Gesicht trat eine Follikulitis in schmetterlingsförmiger Ausbreitung auf. Die von Anfang an bestehende Erschwerung der Schlaffindung verstärkte sich.

Nach 2 Wochen wurde eine bulbäre Symptomatik deutlicher: der Nystagmus wurde intensiver, seine Frequenz mittelschlägig. Die Sprache wurde lallend und verwaschen. Weiterhin klagte der Pat. über ein Nachlassen des Schvermögens. Vom Augenarzt wurde der Befund einer retrobulbären Neuritis erhoben. Die Haare ließen sich auf leichten Zug büschelweise entfernen. Die Schmerzen nahmen in den nächsten Tagen noch weiter zu. Es entwickelte sich eine zunehmende Desorientiertheit, und nach 3 Wochen starb der Pat. unter den Zeichen eines zunehmenden Lungenödems.

Die BSR betrug bei der Einlieferung 4/7 mm, stieg in Wochenabständen auf 17/32 mm und 21/40 mm, um wieder auf 8/21 mm zu fallen. Das weiße Blutbild zeigte bei einer Gesamtzahl von 5500 Leukocyten zunächst eine Linksverschiebung mit Monocytose, um schließlich in eine Rechtsverschiebung mit Lymphopenie überzugehen. Im Urin war konstant eine mäßige Erythrocytenvermehrung nachzuweisen. Die Behandlung wurde mit Magenspülungen, Natrium-Thiosulfat, Bluttransfusionen, Kreislaufmitteln, Alkaloiden sowie Sedativa durchgeführt.

Der makroskopische Sektionsbefund der Körperorgane lautet (Pathologisches Institut der Universität Leipzig, Direktor Prof. Dr. BREDT):

Klinisch. Thalliumvergiftung: Alopecie der Kopfbehaarung. Dermatitis follicularis faciei. Lockerung der Milzpulpa. Trübung des Herzmuskels und der Leber. Herdförmige Verfettung der Leber. Akute Blähung aller Lungenteile. Dilatation der Herzhöhlen. Cyanose der inneren Organe. Feinstreifige Narben der Tonsillen.

Einzelne verkalkte Lymphknoten im Mesenterium. Geringe Atherosklerose und Lipoidose der Aorta und Herzkranzarterien.

*Makroskopischer Hirnbefund*¹. 1330 g schweres Gehirn, symmetrisch gebaut, gut in Formalin fixiert. Pia durchweg zart. Im übrigen unauffälliger Befund.

*Mikroskopischer Befund*². Bei VAN GIESON-Färbung tritt im *Peri- und Endoneurium* des N. ischiadicus eine Weitstellung und starke Blutfüllung der mittleren und kleinen Gefäße in Erscheinung, und die Zellen des Fettgewebes sind vielfach erheblich verkleinert. Zum Teil ist es zur Vermehrung bzw. zur Neubildung von kollagenen Faserzügen gekommen.

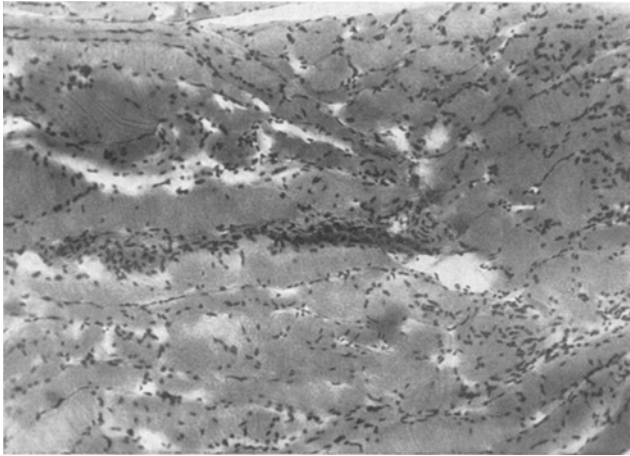


Abb. 1. M. biceps femoris. Auftreibung der Muskelfasern als Zeichen beginnender ischämischer Nekrose, Vermehrung der Muskelkerne, Gefäßinfiltration. Vergr. 144×, VAN GIESON.

Die Adventitia der kleineren *Gefäße* ist vielfach vermehrt, die Media aufgelockert und das Endothel verquollen. Die gleichen Gefäßveränderungen setzen sich bis in die einzelnen feineren Fascikel des Nerven fort und in Abhängigkeit von ihnen finden sich Entmarkungserscheinungen.

In einem Stück des *M. biceps femoris* zeigen die Arteriolen ebenfalls eine deutliche Endothelauflockerung, während die größeren venösen Gefäße weitgestellt sind. In der Nachbarschaft sind die Muskelfasern zum Teil gequollen oder schollig zerfallen (Abb. 1). Daneben besteht eine mäßig starke Rundzelleninfiltration und eine Vermehrung der Muskelkerne.

Die motorischen und sensiblen *Wurzeln* scheinen im Bereich der Cauda equina auf Grund des NISSL-Bildes unterschiedlich betroffen, d. h. die sensiblen Wurzeln sind stärker infiltriert als die Vorderwurzeln. Deutlich ist diese Differenz auch auf Schnitten durch das Sakral- und Lumbalmark ausgeprägt, weniger auf Schnitten durch das Cervicalmark.

Die Wurzeln im Bereiche der *Cauda equina* und der *N. ischiadicus* (Abb. 2) zeigen bei Markscheidenfärbung eine Entmarkung bis zu scholligem Zerfall der Markscheiden. Fettabbau in Körnchenzellen ist nur ganz gering ausgeprägt.

¹ Herrn Prof. BREDT, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Leipzig, bin ich für die Überlassung des Nervensystems zur histologischen Untersuchung zu besonderem Dank verpflichtet.

² Das Nervensystem wurde in Alkohol-Celloidin eingebettet.

In einem *Spinalganglion* des Lumbalmarkes zeigen die Ganglienzellen zum Teil Randständigkeit und Verkleinerung des Kernes, Auflösung der Nissl-Schollen sowie Fenestration des Zelleibes bei gleichzeitiger Wucherung der Pericyten (Abb. 3). Neben den Pericyten sind auch die übrigen gliösen Elemente im Spinalganglion vermehrt, während Rundzelleninfiltrate nur sehr geringfügig vorhanden sind.

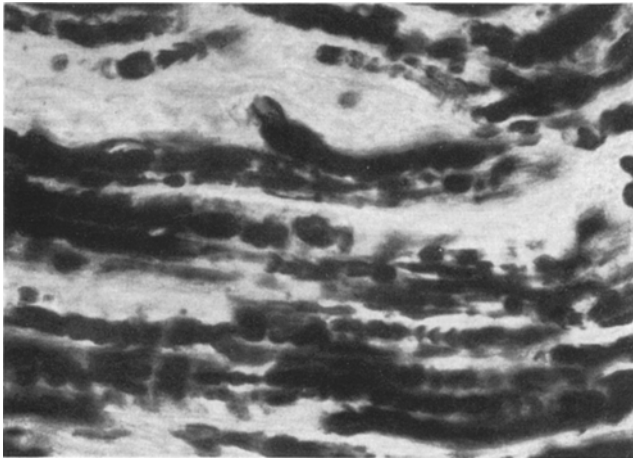


Abb. 2. N. ischiadicus. Scholliger Markscheidenzerfall. Vergr. 460 \times , SPIELMEYER.

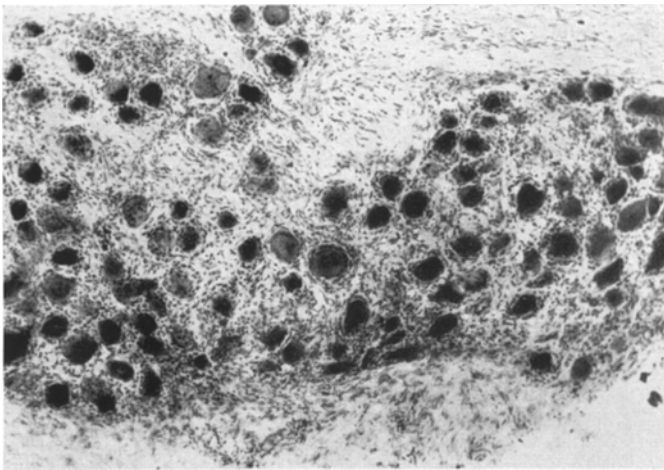


Abb. 3. Lumbales Spinalganglion. Pericyten- und Gliavermehrung. Vergr. 72 \times , NISSL.

Die *Meningen* sind im Bereich des gesamten Rückenmarks nur gelegentlich leicht infiltriert. In der Nachbarschaft fallen vereinzelt plasmocytäre Infiltrate auf.

Im Rückenmark findet sich eine Vergrößerung der Nissl-Schollen als auffälligste Erscheinung bei Nissl-Färbung, insbesondere in den Vorderhornzellen, die zum Teil nahezu homogen dunkelblau gefärbt sind. Ihre Neuriten und Dendriten

sind in der Zeichnung verstärkt, gelegentlich korkzieherartig geschlängelt. Die Pyknose der NISSL-Substanz erstreckt sich in etwas abnehmender Intensität vom Sakral- zum Cervicalmark, zum Teil bis hinauf in die Medulla oblongata. Weniger häufig finden sich geblähte Vorderhornzellen mit Auflösung der NISSL-Substanz im Sinne der axonalen Reaktion.

Neben derartig stärker tingierten weisen andere in gleicher Höhe befindliche Vorderhornzellen eine unauffällige NISSL-Färbung auf. Gleichsinnige Veränderungen finden sich an den vegetativen Zellen des N. intermedio-lateralis superior et inferior und an den großen und kleinen Zellen der Hinterhörner, welche letztere

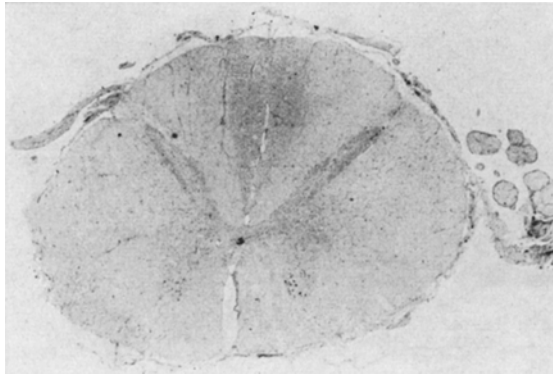


Abb. 4. Gliavermehrung im Funiculus gracilis. Vergr. 8 \times , NISSL.

allerdings häufiger das Bild der primären Reizung aufweisen. Auch die sonst feinkörnig-diffus verteilte NISSL-Substanz der CLARKESchen Zellen ist oft gröber gekörnt.

Die *Glia* zeigt im Gebiet des Funiculus gracilis eine deutliche Vermehrung (Abb. 4). Im Bereich der Vorderseitenstränge und der Funiculi cuneati sind gelegentlich Gliaknötchen zu sehen.

Ähnliche Zellveränderungen wie im Rückenmark finden sich im Kernbereich des N. accessorius, der Hinterstrangkern und der unteren Abschnitte des Nucl. terminalis n. trigemini.

In den Kerngebieten der übrigen motorischen Hirnnerven (untersucht wurden Abschnitte vom N. XII, VII, VI, V) sind nur ganz vereinzelt Zellen im Stadium der primären Reizung. Sie weisen sonst eine scharfe NISSL-Zeichnung auf. Im Gebiet des Nucl. dorsalis n. vagi sind sie etwas häufiger. Hier sind auch, ebenso wie in geringem Maße an anderen Stellen der Medulla oblongata und des Mittelhirns, verstreut Zellen mit dunkel verfärbtem unscharfen Protoplasma und verkleinertem, dunkel tingiertem membranlosen Kern zu sehen.

Die Zellen des vegetativen Brückengraus sind zum Teil in ihrer Zeichnung etwas grob.

Alle Hirnnerven bis hinauf zum N. trochlearis lassen, soweit sie dargestellt wurden, durch Markscheidenuntergang ihre Beteiligung am polyneuritischen Prozeß erkennen.

In den Zellbändern der unteren Olive finden sich nur sehr geringe Zellausfälle. In den lateralen hilusnahen Anteilen des Nucl. dentatus ist die *Glia* in der Grundsubstanz deutlich vermehrt. Die Ganglienzellen weisen ebenso wie die PURKINJE-Zellen wenig Veränderungen auf.

Im VAN GIESON-Präparat sind die *Gefäße* in der Medulla oblongata, besonders aber in der Brücke, vielfach von Ödemhöfen umgeben. In dem unteren Teil der Raphe und im lateralen Pyramidenareal der Brücke besteht eine leichte Lückenfeldbildung.

Besonders der laterale Abschnitt des *Corpus mamillare* enthält Zellen, deren Grenzen unscharf zerfließlich sind, deren Protoplasma tropfig gekörnt ist und deren Zellfortsätze verstärkt hervortreten (Abb. 5a). Die Zellbilder erinnern an die von

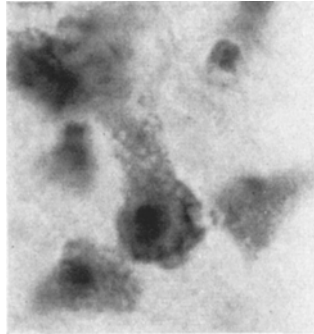


Abb. 5a. Zellen aus dem Corpus mamillare. Vergr. 1500 \times , Ölimmersion, NISSEL.

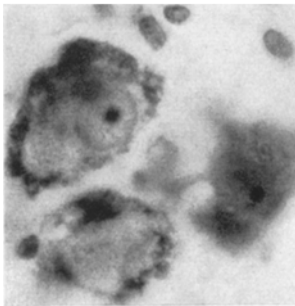


Abb. 5b. Rechts Zelle mit unscharf begrenztem Protoplasma, Kerngrenze nicht deutlich. Keine Granula. Vergr. 1600 \times , Ölimmersion, NISSEL.

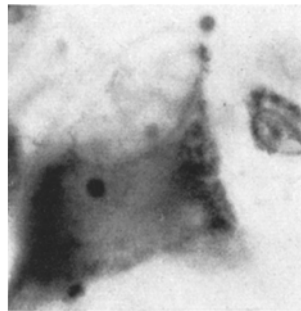


Abb. 5c. „Gebrochene“ Zelle mit unscharfem Kern. Vergr. 1600 \times , Ölimmersion, NISSEL.

Abb. 5b und c. Zellen aus dem Nucleus paraventricularis.

GREVING und GAGEL (1929) im Tierversuch beobachteten. Die Glia ist ebenso wie bei GREVING und GAGEL nur wenig beteiligt.

Im Bereich des *Nucl. paraventricularis* enthalten die meisten Ganglienzellen Granula, welche sich tiefdunkel anfärben, grob strukturiert erscheinen und randständig liegen. Während der überwiegende Teil der Zellen einen großen runden bis ovalen bläschenförmigen Kern mit scharfer Kernmembran und kleinem Nucleolus erkennen läßt, sind in manchen großen Zellen die Kerne erheblich kleiner, dunkler gefärbt, ohne Kernmembran und haben einen in Andeutung vergrößerten Nucleolus (Abb. 5b und c).

Im *Nucl. Meynert* sind einige wenige Zellexemplare ebenso verändert, während vom *Nucl. supraopticus* zu wenig ausgedehnte Schnitte vorhanden sind.

Die Zellen des *Nucl. paramedianus* zeigen eine Vergrößerung der Zeichnung, ihre Fortsätze treten deutlich hervor bei etwas unscharfer Begrenzung der Zelleiber. Ähnlich sind vielfach die Zellen des *periventriculären* Graues charakterisiert.

Im Bereich des *Thalamus* haben die Zellen zum Teil ein feintropfiges Protoplasma, ohne daß die Kernzeichnung auffällig ist oder reaktive Gliaveränderungen vorliegen. Im *Globus pallidus* und im *Neostriatum* weisen die Ganglienzellen diese tropfige Plasmazeichnung nicht auf.

In der *Rinde* finden sich ganz vereinzelt im Frontal- und Occipitalgebiet kleine Erbleichungsherde im Stadium beginnender gliös-mesenchymaler Reaktion. Die kleinen Rindengefäße zeigen vielfach eine Vermehrung der Adventitia. Auch die zugehörigen meningealen Gefäße nehmen zum Teil an der Veränderung teil. Außerhalb der Herdchen haben viele Gefäße einen Ödemhof, und in einigen subcorticalen Abschnitten ist eine leichte ödematöse Auflockerung vorhanden.

Im *N. opticus* ist nur eine geringfügige Gefäßinfiltration sowie Gliavermehrung festzustellen. Im Markscheidenbilde kommt eine mäßige pericapilläre ödematöse Auflockerung zur Darstellung. Gelegentlich finden sich geringfügige Markschatenherde.

Die wichtigsten histologischen Befunde sind also in der *Peripherie*: Markscheidenabbau in den Wurzeln und im *N. ischiadicus*. Starke Gefäßbeteiligung im Sinne einer Endothelaufquellung, Mediaauflockerung und Adventitiavermehrung im perineuralen Gewebe des *N. ischiadicus* mit Fettsklerosierung. Stellenweise Auftreibung und scholliger Zerfall von Muskelfasern mit mäßiger Rundzelleninfiltrierung und zum Teil stärkerer Vermehrung der Muskelkerne bei gleichen Gefäßprozessen. Im *Rückenmark* bestehen die bezeichnenden Veränderungen in Pyknose und gelegentlicher Auflösung der NISSL-Substanz in den Vorderhornzellen, den vegetativen Seitenhornzellen und den Hinterhornzellen sowie in einer aufsteigenden sekundären Degeneration der medialen Hinterstrangsanteile. Es schließen sich ähnliche, aber weniger intensive Zellveränderungen in den Kernen der *Medulla oblongata* an bei gleichzeitiger teilweiser Entmarkung der Hirnnervenwurzeln. Ganglienzellveränderungen im *Nucl. dentatus* und in der unteren *Olive* sind nur wenig ausgeprägt. Dabei ist in bestimmten Abschnitten des *Nucl. dentatus* die Glia vermehrt. Im *Corpus mamillare* sind regressive Zellveränderungen ohne stärkere Gliabeteiligung zu beobachten. Im *Nucl. paraventricularis* lassen verschiedene Zellelemente neben der bekannten funktionsbedingten Auflockerung der Protoplasmastruktur auch Kernveränderungen erkennen. Die Glia ist hier stellenweise geringfügig vermehrt. In anderen vegetativen Arealen (*Nucl. paramedianus*, *Nucl. Meynert*, *periventriculäres* Grau) weisen die Zellen zum Teil eine vergrößerte Struktur auf. Außerdem sind im Frontal- und Occipitalhirn kleine Erbleichungsherde mit Capillarsprossung in Abhängigkeit von Arteriolen vorhanden, deren Adventitia verdickt ist und deren Endothel leicht verquollen erscheint.

Das Bild in der Peripherie wird also durch eine Polyneuritis bestimmt, die stärkere Entzündungserscheinungen vermissen läßt, sondern bei ausgedehnten Gefäßveränderungen mit Erscheinungen der Prästase einen

mehr degenerativen Charakter trägt. Die Gefäßkomponente ist hierbei so stark entwickelt, daß es zur Fettgewebssklerose vorwiegend im Perineurium mit Neubildung von kollagenen Fasern sowie zur Quellung bis zum Zerfall von Muskelfasern und Vermehrung von Muskelkernen gekommen ist. Der letzte Befund wurde unseres Wissens bisher noch nicht berichtet, er steht aber in guter Übereinstimmung mit der Beobachtung von Hämorrhagien in der Muskulatur bei Polyneuritiden, worüber wir bereits berichteten (1953).

Der stärkere Markscheidenuntergang und die stärkere Infiltrierung in den hinteren gegenüber den vorderen Wurzeln, wie sie sich besonders auf Schnitten im Conus-Caudabereich zeigt, haben ihre Entsprechung in der stärkeren Nervenzellschädigung in den Spinalganglien gegenüber derjenigen in den Vorderhörnern. Wenn auch die motorischen Vorderhornzellen fast durchweg eine Pyknose der NISSL-Substanz zeigen, so ist ihre Struktur doch weitgehend erhalten, während in den Spinalganglien regressive Zellveränderungen, zum Teil unter dem Bild der Fenestration, etwas ausgeprägter sind. Die etwas stärkere Schädigung der sensiblen Elemente scheint in guter Übereinstimmung mit dem klinischen Bilde der Thallium-Polyneuritis zu stehen, in welchem ebenfalls sensible Ausfalls- und Reizerscheinungen vorherrschen. Für die rasch während der ersten Krankheitstage einsetzenden Paraesthesien haben allerdings SCHILD und SCHRADER (1952) als plausible Erklärung eine Ischämie der Versorgungsgebiete infolge Capillartoxikose angenommen. Der uns von erhobene morphologische Befund in der Muskulatur unterstreicht die Bedeutung des Gefäßfaktors und beweist, daß ein Teil der Schmerzen eine lokale Genese direkt in der Muskulatur hat. Zum anderen denken die beiden Autoren an eine frühere Schädigung der marklosen peripheren Nervenendstrecken der gemischten Nerven sowie der marklosen autonomen Fasern durch unmittelbares Herantreten der Noxe auf dem Blutwege, während an den dicken, markhaltigen Nervenfasern die Markscheide zwischen Achsenzylinder und Blutbahn geschaltet ist.

Die Zellveränderungen in Form von Blähung und Fenestration sind unseres Erachtens als sekundär retrograd anzusprechen. Weiterhin erscheint bemerkenswert, daß manche Zellen bei normaler Größe oder nur leichter Schrumpfung eine Pyknose der NISSL-Substanz aufweisen, während andere Zellen eine Auflösung der NISSL-Substanz bei gleichzeitiger Blähung des Zelleibes zeigen und schließlich wieder andere bei Blähung des Zelleibes noch zusätzlich eine Pyknose der NISSL-Substanz haben. Diese Pyknose möchten wir nicht als Kunstprodukt ansehen, da in gleicher Schnitthöhe verschieden veränderte oder aber unveränderte Zellen vorkommen. Vielleicht ist bei ihrer Veränderung neben einer retrograden Beeinflussung noch eine direkte toxische Zellschädigung wirksam gewesen, da auch in anderen Abschnitten des Nervensystems die Nerven-

zellen zum Teil eine vermehrte Anfärbbarkeit zeigen. Auch wenn man die Möglichkeit einer postmortalen Beeinflussung der Protoplasmastruktur in Rechnung setzt, so ist deren Auftreten bemerkenswert und vielleicht doch als direkte oder indirekte Intoxikationsfolge anzusehen, da die Sektion unter den üblichen zeitlichen und lagerungstechnischen Kautelen ausgeführt wurde, bei welchen sonst eine derartige Veränderung nicht zu beobachten ist.

Die beschriebenen Zellbefunde am Nucl. intermedio-lateralis cranialis et caudalis stehen in guter Übereinstimmung mit den Entmarkungserscheinungen am Grenzstrang, wie sie von LÜTHY (1942) beobachtet wurden. Wir fassen sie daher ebenfalls als retrograd auf. Die Befunde am Grenzstrang und am peripheren vegetativen System scheinen geeignet, zum guten Teil die vielfachen und schweren vegetativen Symptome im klinischen Bild der Thallium-Polyneuritis zu erklären.

Die Abbauvorgänge im Funiculus gracilis und in den Vorderseitenstrangarealen sehen wir als sekundär an. Die relativ geringfügigen Veränderungen an den Hirnnervenkernen weisen ebenfalls darauf hin, daß diese retrograder Natur sind und daß das primäre pathologische Geschehen in der Polyneuritis zu suchen ist.

Im Unterschied zum Befunde von SCHARRER (1933) waren die Beteiligung der unteren Oliven und des Nucl. dentatus bei unserem Patienten wenig ausgeprägt, abgesehen von der partiellen Gliavermehrung im Dentatus. Hierbei ist allerdings zu bedenken, daß der SCHARRERSche Patient erst 18 Monate nach der Vergiftung verstarb.

Auffallend erscheint der schlechte Zustand eines großen Teiles der Zellen im Corpus mammillare. Bei der geringen gliösen Beteiligung ist man am ehesten geneigt, postmortale Veränderungen anzunehmen. Der gleiche Befund von GREVING und GAGEL (1929) im Tierexperiment läßt aber trotzdem eine besondere Anfälligkeit dieses vegetativen Areals erwägen. Die Vergrößerung der Zellzeichnung im Nucl. paramedianus könnte die gleiche Genese haben.

Durch Untersuchungen besonders von GAUPP und SCHARRER (1935), GAUPP (1936), PETERS (1935), E. SCHARRER und B. SCHARRER (1954) ist ja die funktionale und gleichzeitig auch morphologische Sonderstellung besonders des Nucl. supra-opticus und des Nucl. paraventricularis erwiesen. Die mit großer Wahrscheinlichkeit in diesen Zellen vor sich gehende Sekretbildung bedingt eine deutliche Abänderung des üblichen Nervenzellbildes. Die Zellgrenzen sind hier normalerweise unregelmäßig, das Protoplasma ist tropfig oder trägt granuläre Einflüsse. Zum Teil verlieren sich die Zellen ohne scharfe Grenzen in die Umgebung, und man sieht Kerne, welche fast nur noch mit Protoplasmaesten behaftet sind, so daß als Folge der Sekretionstätigkeit der Untergang der Einzelzelle erwogen wurde, eine Vorstellung, welche nach E. und B. SCHARRER aber wieder an Wahrscheinlichkeit eingebüßt hat. Die Kernzeichnung fanden

wir jedoch bei derartigen protoplasmaarmen Zellen nicht verändert. E. und B. SCHARRE (1954) sprechen hinsichtlich der Kerne der neurosekretorischen Zellen von „allen Formen der Vielgestaltigkeit, von einfacher Lappung bis zu bizarren Gebilden von außerordentlicher Größe“. Die Kernpolymorphie sei möglichenfalls Ausdruck eines lebhaften Stoffaustausches zwischen Kern und Protoplasma. Sie berichten jedoch nicht von einer Verkleinerung der Zellkerne, welche in Beziehung zur „normalen“ Sekretionstätigkeit stünde. Es erscheint uns diese letzte Feststellung wichtig, da wir bei unserem Patienten verschiedentlich Zell-exemplare mit deutlich verkleinertem, dunkel gefärbtem Zellkern bei andgedeuteter Vergrößerung des Nucleolus beobachten konnten.

Abgesehen davon, daß man diese Befunde als Ausdruck einer funktionalen Veränderung ansprechen könnte — wofür wir aber, wie eben dargetan, in der Literatur keinen sicheren Hinweis fanden —, müßte man auch erwägen, ob sie nicht Anzeichen eines pathologischen Vorganges oder Zustandes, in unserem Falle einer Intoxikation sein könnten.

Der Klärung dieser Frage käme eine gewisse Bedeutung zu, da WAWERSIK (1949) versucht hat, das Erscheinungsbild der Thalliumvergiftung als Diencephalose aufzufassen, indem er die auffallend starken vegetativen Funktionsstörungen auf eine Schädigung zentraler vegetativer Regulationsbereiche bezogen hat. Auch MOESCHLIN, ZOLLINGER und LÜTHY (1942) stellten schon eine zentrale Schädigung in Erwägung neben einer allgemeinen Schädigung des Zellstoffwechsels (Aufhebung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung). Einschränkend muß aber auf die Befunde am Grenzstrang und peripheren vegetativen System hingewiesen werden. Zum anderen brauchen ja auch stärkere Funktionsänderungen nicht ohne weiteres morphologisch faßbar zu sein.

Die leicht ödematöse Auflockerung des N. opticus mit geringfügiger Zellvermehrung steht etwa in Übereinstimmung mit der retrobulbären Neuritis bei unserem Kranken.

Hinsichtlich der kleinen Erbleichungsherde in der Hirnrinde und der vielfachen Gefäßveränderungen vorwiegend im Sinne der adventitiellen Fibrose möchten wir es als fraglich ansehen, ob diese allein auf die Thalliumvergiftung zurückzuführen sind. Wahrscheinlich bestand schon eine besondere Gefäßdisposition, wie die geringe Atherosklerose und Lipoidose der Aorta und Herzkranzarterien vermuten läßt. Im gleichen Sinne spricht das Vorkommen eines kleineren Atheromherdes in einem mittelgroßen Hirngefäß. Auch erscheint es fraglich, ob die Capillarsprossungen allein als reaktiv auf einen Gefäßprozeß angesehen werden können, welcher erst durch die Thalliumvergiftung in Gang kam. Wir möchten aber annehmen, daß sich die Thalliumintoxikation zumindest als sekundäre Schädigung bei eventuell schon bestehender Disposition auf die Gefäße aus gewirkt hat, wie ja auch die Gefäßbeteiligung der Peripherie erkennen läßt.

Zusammenfassung.

Es wurde der neuropathologische Befund eines 23 jährigen Mannes mitgeteilt, welcher nach reichlich drei Wochen an den Folgen einer Thalliumvergiftung verstarb. Neben den bereits beim Menschen bekannten Befunden einer Polyneuritis mit Befall der Wurzeln, der peripheren Nerven (untersucht N. ischiadicus), der Spinalganglienzellen, der Vorderhornzellen, der Hinterstränge, in geringem Grade der Oliven und des Nucl. dentatus fanden wir eine Beteiligung der Muskulatur mit Gefäßinfiltraten, Muskelfaserzerfall und Muskelkernvermehrung.

Im Rückenmark waren außer den Vorderhornzellen auch die Hinterhornzellen und die vegetativen Zellgruppen des Nucl. intermedio lateralis sup. et inf. betroffen. Die Veränderungen bestanden neben dem Bild der primären Reizung besonders in einer Pyknose der NISSL-Substanz. Im Corpus mammillare fanden sich Zellbilder wie sie GREVING und GAGEL im Tierversuch angegeben haben. Auch wurde bei verschiedenen Zell-exemplaren aus dem Nucleus paraventricularis erwogen, ob ihnen pathologische Vorgänge (Intoxikation) zugrunde lägen. Neben Gefäßveränderungen konnten in der Rinde vereinzelt gefäßabhängige Erbleichungs-herde nachgewiesen werden. Im N. opticus wurde entsprechend dem klinischen Bild einer retrobulbären Neuritis eine Auflockerung durch ein leichtes pericapilläres Ödem festgestellt.

Literatur.

BUSCHKE, A., u. B. PEISER: Die Wirkung des Thalliums auf das endokrine System. Klin. Wschr. 1922 I, 995. — Thalliumalopecia und Sinneshaare. Beitrag zur Frage des Wirkungsmechanismus des Thalliums. Klin. Wschr. 1926 I, 977. — Die biologischen Wirkungen und die praktische Bedeutung des Thalliums. Erg. Path. 1, 25 (1931). — BREDEMANN, W.: Zur Morphologie und Prozeßausdehnung der Polyneuritiden. Zbl. Neur. 125, 296 (1953). — GAUPP, R.: Die histologischen Befunde und bisherigen Erfahrungen über die Zwischenhirnsekretion des Menschen. Z. Neur. 154, 673—676 (1936b). — GAUPP, R., u. E. SCHARER: Die Zwischenhirnsekretion bei Mensch und Tier. Z. Neur. 153, 327—355 (1935). — GREVING, R., u. O. GAGEL: Über Thalliumvergiftung bei Mensch und Tier. Klin. Wschr. 1928 I, 476 (Ärztl. Bez. Verein Erlangen, Sitzung vom 2. 12. 1927). — Polyneuritis nach akuter Thalliumvergiftung. Klin. Wschr. 1928 II, 1323. — MOESCHLIN, S., H. ZOLLINGER u. E. LÜTHY: Beitrag zur Klinik und Pathologie der Thalliumvergiftung. Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 181 (1942). — PETERS, G.: Die Kolloidproduktion in den Zellen der vegetativen Kerne des Zwischenhirns des Menschen und ihre Beziehung zu physiologischen und pathologischen Vorgängen im menschlichen Organismus. Z. Neur. 154, 331—344 (1935b). — SCHARER, E.: Histopathologische Befunde im Zentralnervensystem bei Thalliumvergiftung. Z. Neur. 145, 454 (1933). — SCHARER, E., u. B. SCHARER: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 6. Band, 5. Teil, Neurosekretion, S. 953. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — SCHILD, W., u. A. SCHRADER: Bemerkungen zur Thalliumvergiftung unter besonderer Berücksichtigung der BAL-Therapie. Nervenarzt 23, 288 (1952). — SCHNEIDER, M.: Anatomische Befunde bei protrahierter Thalliumvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 14, 555 (1930). — WAWERSIK, F.: Thallium-Diencephalose. Nervenarzt 20, 101 (1949). Dr. WERNER BREDEMANN, Berlin-Charlottenburg 9, Nervenklinik der Freien Univ.