

(Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik [Prof. Dr. M. Simoda] zu Fukuoka [Japan].)

## Gehirnbefunde bei experimenteller akuter Phosphorvergiftung.

Von  
Dr. Takeya-Sikô.

Mit 14 Textabbildungen (16 Einzelabbildungen).

(Eingegangen am 1. Mai 1938.)

### I. Methodik.

1. Versuchstier: Hund.
2. Phosphormittel: Ein Rattenmittel, dessen Gehalt an gelbem Phosphor etwa 8% beträgt.
3. Darreichungsmethode: Innerlich (Näheres s. Tabelle).
4. Fixierung: Das Gehirn mit absolutem Alkohol oder 10% Formalin, die inneren Organe mit *Orth'scher* Lösung oder 10% Formalin.
5. Celloidin- oder Gefrierschnitt. Das Zwischenhirn und die darunter liegenden Teile wurden meist in Serien geschnitten.
6. Färbung: *Nissl* (Thionin oder Kresylviolett), Hämatoxylin-Eosin, *Heidenhainsche* Azanfärbung, *Weigerts* Elasticafärbung (*Takeyasche* Modifikation<sup>1</sup>), Sudan III, *Bielschowskysche* Imprägnation, *Sugamoer Markscheidenfärbung*, *Alzheimer-Mallory'sche* Gliafärbung, *Weigerts* Gliafaserfärbung und Eisenreaktion.
7. Die Einzelheiten der Versuche sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

### II. Ergebnisse.

1. Fall I. Starke Hyperämie und Stauung der Hirnhaut und der Hirnsubstanz; kleine frische diapedetische Blutungen in der Umgebung der kleinen Venen und Capillaren im End- und Zwischenhirn (verhältnismäßig viel in der Hypothalamus-gegend).

In der Endhirnrinde gibt es zahlreiche frische kleine Zellausfallsherde (Abb. 1); in einem Herd verschwinden die Ganglien- sowie die Gliazellen, im anderen ist der Gliakern noch erhalten; bei einem ist die Ganglienzelle spurlos verschwunden, beim anderen sieht man deren Schattenfigur; meist sieht man im Herd kleine Gefäße.

In der subcorticalen Gegend trifft man auch spärliche Zellausfälle im Caudatum und im hypothalamischen Zentralhöhlengrau. Sonst nichts Besonderes.

Durch Sudan III wurde nur selten sehr spärliche Speicherung feinkörniger Fettsubstanzen in den *Betzschen* Zellen und in der Wand von Rindencapillaren nachgewiesen. Der Fettbefund dieses Falles ist etwas geringer als der eines Kontroll-falles.

In der Leber ist die Stauung hochgradig; die Leberzellen zeigen trübe Schwel-lung und Vakuolisierung; ab und zu speichern die *Kupfferschen* Sternzellen Fett, aber die Leberzellen nicht.

In der Niere trübe Schwellung des Hauptstückes; im Herzen viele Aufhellungs-herde; im Bauchmuskel wachsartige Degeneration (Abb. 2); in der Nebenniere spärliche kleinste Nekrose der *Zona glomerulosa*. Im Lymphfollikel der Milz, Gaumentonsille, mediastinalen Lymphdrüse und Lymphapparate der Därme leichte Reaktionserscheinung.

2. Fall II. Schon makroskopisch erkennt man eine ausgedehnte subarachnoidale Blutung in der Hirnstammgegend (Abb. 3); sie dehnt sich von der ventralen Fläche des Mittelhirns bis zum Halsmark aus (Abb. 4). Durch eine mühsame Serienuntersuchung konnte man keine Bruchstelle konstatieren.

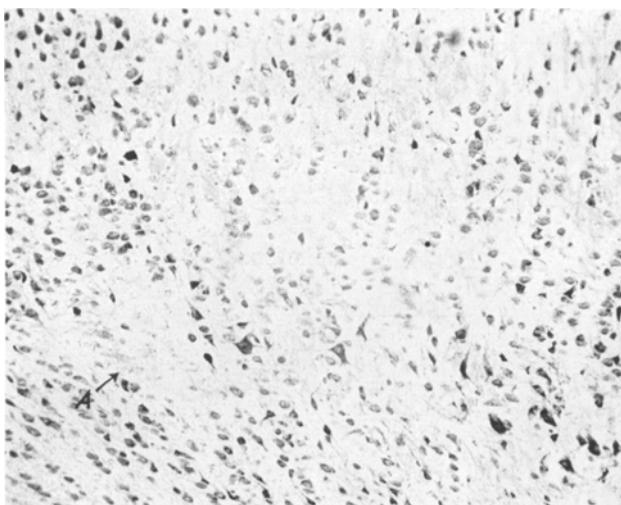


Abb. 1. Fall I. Kleine Zellausfälle im Gy. sigmoid. post. *Nissl*-Färbung.  $95 \times$  (n. A. 0,65).

Die *Betzschen* Zellen und sonstige große Pyramidenzellen der Endhirnrinde erscheinen am peripheren Teil ihres Zelleibes wie zerkratzt oder zerrissen, was mit

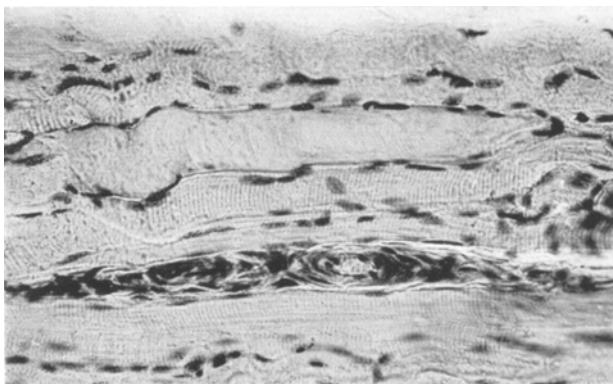


Abb. 2. Fall I. Wachsartige Degeneration des M. rect. abdom. H.-E.  $294 \times$  (n. A. 1,3)

der sog. „Fissuration“ nach *Meduna*<sup>2</sup> und *Hechst*<sup>3</sup> übereinstimmt (Abb. 5). Sonstige Hirnbefunde wie oben.

Die Leberzellen zeigen trübe Schwellung, dazwischen Aufhellungsherde mit kleiner Nekrose; Fett nur in den *Kupfferschen* Zellen. Niere: Trübe Schwellung.

Herz: Viele Aufhellungsstellen, ab und zu beginnende wachsartige Degeneration.  
 Lunge: Starke intraalveolare Blutung. Nebenniere: Wenige kleinste Nekrosen in der Zona glomerulosa und fasciculata. Im Lymphfollikel der Milz, den Gaumentonstilen und im Lymphapparat der Därme viele sog. *Flemmingsche* tingible Körperchen und blasige Makrophagen.

Tabelle 1.

Fall	Ge- schlecht, Alter, Gewicht	Dose des P- Mittels in g	Pro kg etwa	Darreichungs- weise	Verlauf	Anmerkung
I (Nr. 77)	♀ 5 Mon. 7,7 kg	3,8	0,5	Nüchtern 0,5 in einer Oblate innerlich; nach 1 Std. 3,3 g in Milch gelöst durch Magen-sonde	Nach etwa 10 Std. gestorben	Zeit: Mitte Jan. Fixierung 5 Std. p.m. Temp. 3°
II (Nr. 765)	♀ 4 Mon. 7,65 kg	2,6	0,34	Nüchtern in 5 Oblaten verteilt mit Kuchen	Nach 16,5 Std. gestorben	Mitte Dez. Fixierung 1 Std. p.m. Temp. 4,0°
III (Nr. 63)	♀ 1½ Jahre 6,3 kg	2,1	0,32	Desgl.	Nach 19 Std. 20 Min. gestorben	Anfang Dez. Fixierung 45 Min. p.m. Temp. 12°
IV (Nr. 101)	♀ 1½ Jahre 12,09 kg			Nüchtern mit gehacktem Fleisch 6,0 g gegeben, wegen des Geruchs nur wenig gegessen. 3,0 mit Reis und Suppe, etwa ¼ davon gegessen	Nach 19—21 Std. gestorben	Ende Nov. Etwa 4 Std. p.m. fixiert. Temp. 5,7°
V (Nr. 21B)*	♂ reif 17,4 kg	1,7	0,1	Nüchtern mit Brot gegeben	Nach 29 Std. gestorben	Juni. 3 Std. p.m. seziert. Im Herzen viele Filaria
VI (Nr. 9)	♂ reif 10,8 kg	0,8	0,08	Desgl.	Nach 38 Std. gestorben	Juni. 4 Std. p.m. seziert
VII (Nr. 15)	♂ reif 21,0 kg	1,3	0,06	„	Nach 38 Std. gestorben	Juli. Andeutung von Fäulnis
VIII (Nr. 21)	♂ reif 20,0 kg	1,6	0,08	„	Nach 110 Std. (4 Tage 10 Std.) gestorben	Juni. 8 Std. p.m. fixiert

\* Die Fälle V—VIII wurden von Herrn Dr. Yamada-Tamotu (aus dem pathologischen Institut) freundlichst überlassen.

3. Fall III. Makroskopisch: Stauung verschiedener Organe, parenchymatöse Entartung des Herzens, Filaria in der rechten Herzkammer, Bandwurm im Dünndarm.

Durch das ganze Gehirn starke Hyperämie und Stauung, viele kleine dia-pedietische Blutungen in der Umgebung kleiner Venen oder Capillaren.

Viele kleine Zellausfallherde, deren Bild im einzelnen dem von Fall I gleicht. Der Fettbefund des Gehirns ist wie bei Fall IV (s. unten).

Leber: Im zentralen und mittleren Teile des Läppchens sind die Leberzellen typisch aufgehellt, und einige davon beginnen nekrotisch zu werden (Abb. 6, 7). Außerdem sieht man einen relativ großen Nekroseherd in der Nähe der *Glissonschen Scheide*, wo die Leberzellen karyorrhektisch und eosinophob, oder karyolytisch und stärker eosinophil sind, und die *Kupfferschen Sternzellen* sich verdicken und vermehren, und denen sich wenige neutrophile Leukocyten beimischen. Durch das Sudan weist man verhältnismäßig große Fetttropfen im peripheren Teil des *Acinus* nach, aber sie werden in der deutlich aufgehellten zentralen und mittleren Zone vermisst.

Niere: Trübe Schwellung des Hauptstückes; große Fetttropfen in der *Pars recta* des Hauptstückes. Herz: Hier und da sog. wachsartige Degeneration des Muskels, wo der Kern meist pyknotisch ist. Milz: Deutliches Auftreten des sog. *Epitheloidzentrums* im *Lymphfollikel* (Abb. 8); ab und zu kleine Blutung im Follikel. Dünndarm: Starker *Katarakt*. Dickdarm: Leichte Reaktion im *Lymphfollikel*. Nebenniere: Kleinste Nekrose in der *Zona glomerulosa* und *fasciculata*.

4. Fall IV. Hyperämie, Stauung und Capillarfüllung im Gehirn sind am stärksten. Sehr viele kleine Blutungen im ganzen Gehirn, am meisten in der Endhirnrinde (Abb. 9). Außer der Diapedesis sieht man auch Rhesisblutungen aus kleinen Venen (Abb. 10). Diese scheinen häufig an Biegungs- oder Verzweigungsstellen zu entstehen. Der Endothelkern der Bruchstelle erscheint einmal unverändert, einmal schlecht gefärbt und wie benagt.

Die großen und mittelgroßen Ganglienzellen der mittleren Zone der Endhirnrinde sind im allgemeinen sehr hell, was der sog. Aufhellung der Leberzellen bei der akuten Phosphorvergiftung sehr ähnelt (Abb. 11 und 12).

Abb. 3. Fall II. Subarachnoideale Blutung am Hirnstamm.  $\frac{1}{2}$  natürl. Gr.

Die in der Endhirnrinde vorhandenen vielen kleinen Zellausfälle gleichen denen von Fall I.

Bei der *Bielschowskyschen Imprägnation* sieht man im Gy. front., Gyy. sigmoid. und Lob. occipit. verhältnismäßig selten kleine Herde mit Achsenzylinderschwund.

Bei sorgfältigstem Durchsuchen des ganzen Gehirns fand man nur einige kleine Markausfälle im Gy. suprasplenialis und einen im Gy. sigmoid. ant. (Abb. 13).

Fettbefund: Man sieht selten spärliche Fettkörnchen in den *Betzschen Zellen* und in den Ganglienzellen des motorischen *Trigeminus*- und des *Ponskerns*. Die Nervenzellen des *Hypoglossus*- und *Facialiskerns* enthalten verhältnismäßig häufig eine kleine Fettmenge. An verschiedenen Stellen lagern sich relativ große Fetttröpfchen in der *Adventitia* der kleinen Arterien und Venen oder *Capillaren* ab. Die Fettmenge am Gefäß ist etwas größer als beim Vergleichsfall.

Leber: Starke Blutfüllung; die Grenze der Leberzellen ist undeutlich, aber diese sind nicht so geschwollen; durch Sudan III weist man feine Fetttropfen in den Leberzellen nach (einmal im Zentrum, einmal an der Peripherie des *Acinus*);



die *Kupfferschen* Zellen speichern eine große Fettmenge. Niere: Trübe Schwellung des Hauptstückes und Verfettung seines geraden Teiles. Herz: Wachsartige

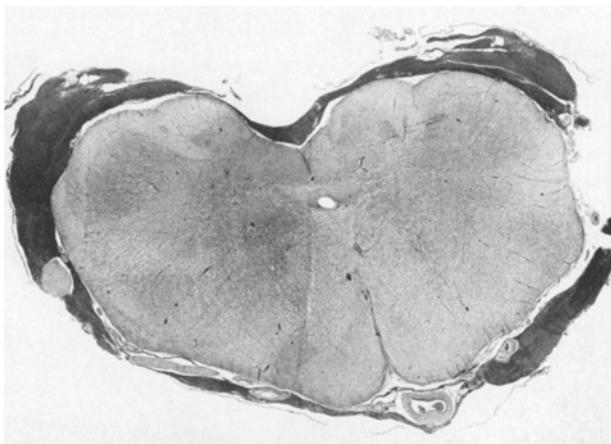


Abb. 4. Fall II. Medulla oblong. I. 25. Subarachnoidale Blutung. Azan, 6,6 ×.

Degeneration des Muskels; kein Fett. Milz: Reaktion im Follikel. Darm: Deutliche Reaktion im Lymphapparate des Ileum und des Dickdarms.

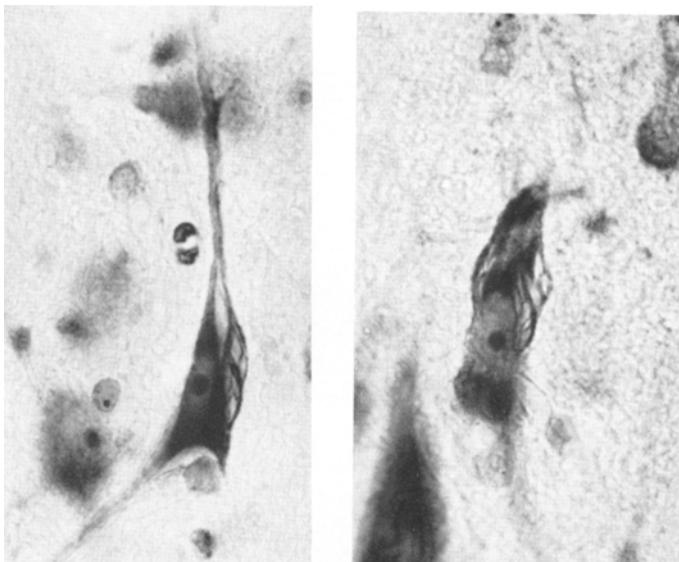


Abb. 5. Fall II. Sog. „Fissuration“ der großen Pyramidenzellen des Gy. sigmoid. post. Nissl. 802 × (n. A. 1,3).

5. Fall V. Starke Stauung und viele kleine Blutungen im ganzen Gehirn; diese Blutungen sind am meisten im Kleinhirn und Medulla oblongata zu sehen; sie sind meist diapedetisch, aber zuweilen auch rhektisch.

Viele Zellausfälle in der Endhirnrinde; Näheres bei Fall I.

Die großen und mittelgroßen Ganglienzellen der Zwischenzone der Endhirnrinde sind oft grobvakuolär und im extremen Fall ist der Zelleib sehr hell wie beim Fall IV.

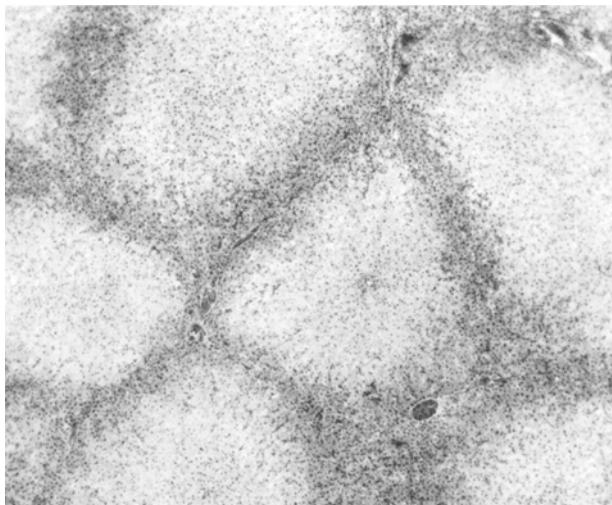


Abb. 6. Fall III. Deutliche Aufhellung der Leberzellen in der zentralen und mittleren Zone des Läppchens, H.-E.  $50 \times$  (n. A. 0,3). Durch Sudan weist man vielmehr Fett in der Acinusperipherie nach.

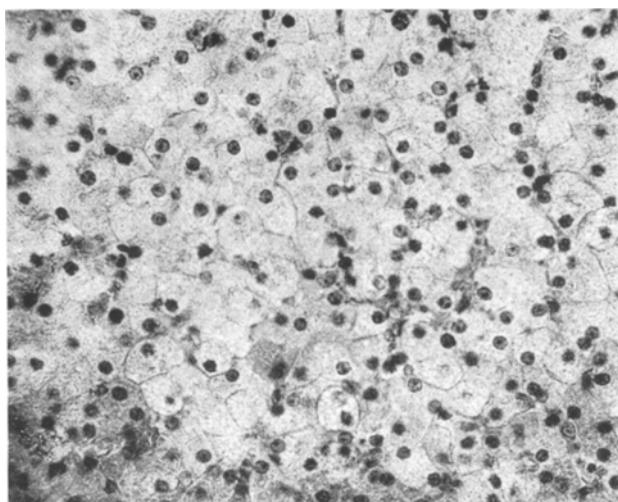


Abb. 7. Starke Vergrößerung von Abb. 6. Aufhellung und stellenweiser Kernschwund der Leberzellen.  $313 \times$  (n. A. 1,3).

Im *Bielschowsky*-Präparat trifft man in der Endhirnrinde, im Putamen, der inneren Kapsel, dem äußeren Kern des Sehhügels und im Kleinhirn einige Male

kleine Herde mit Achsenzylinderschwund; diese Stellen fallen als hellgelbe Scheibe im bläulich-grauen gesunden Gewebe deutlich auf und zeigen in der Mitte eine gelblich-bräunliche amorphe (jedoch etwas körnige) Masse, die zerrissene Achsenzylinderstücke enthält (Abb. 14); im Herde sieht man einige nekrobiotische\* Ganglienzellen (Abb. 14). Markausfall war nicht zu finden. Der Fettbefund ist wie bei Fall IV.

6. Die Hirnbefunde der Fälle VI—VIII weichen vom Fall V nicht erheblich ab, aber Stauung und Blutung sind leichter und der Achsenzylinderschwund fehlt.

In der Leber von Fall VIII sieht man sehr viele Nekroseherde, die sich entweder begrenzen oder miteinander konfluieren.

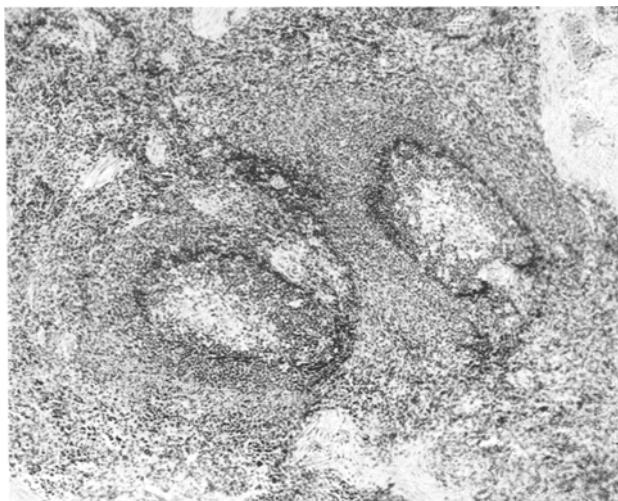


Abb. 8. Fall III. Deutliches Hervortreten des sog. Epitheloidzentrums im Milzfollikel H.-E. 76× (n. A. 0,3).

### III. Epikrise.

1. Blutung wird bei allen Fällen gesehen, bei Fall II, IV und V besonders auffallend; danach kommt Fall III. Bei den 3 letztgenannten beherrschen kleine intracerebrale Blutungen das Bild (Abb. 9). Es handelt sich hier meist um eine Diapedese, doch kommt auch rhektische Blutung nicht so selten vor (Abb. 10). Bei Fall II fällt eine subarachnoidale Blutung aus (Abb. 3 und 4). Bei einer sorgfältigen Serienuntersuchung konnte kein Gefäßbruch aufgefunden werden. Die Diapedese kann bisweilen sehr ausgedehnt sein.

Bei meinen Menschenfällen<sup>5</sup> bevorzugte die Blutung die vegetativen Zentren des Hypothalamus und des Rautengrubenbodens. Beim Experiment wurde keine ähnliche Ausbreitung gefunden.

Außerhalb des Gehirns sieht man subpleurale Petechien bei Fall I und starke intraalveolare Blutungen der Lunge bei Fall II.

\* Im gewöhnlich in der allgemeinen Pathologie gebrauchten Sinne, nicht im Sinne Jakobs<sup>4</sup> (S. 220 f.).

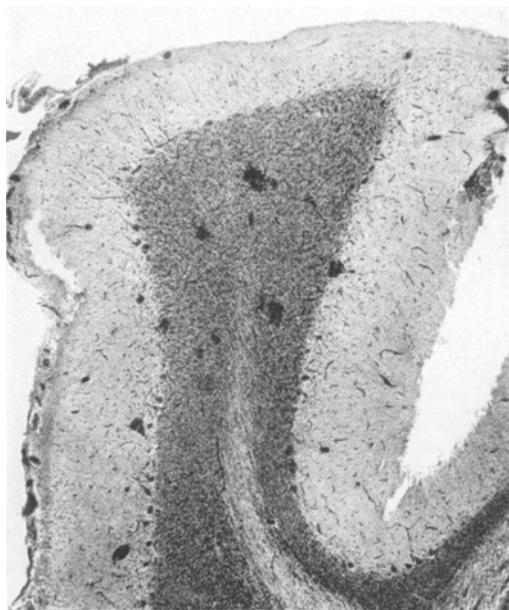


Abb. 9. Fall IV. Viele kleine Blutungsherde im Kleinhirn, Azan,  $37 \times$  (n. A. 0,3).



Abb. 10. Fall IV. Rhektische Blutung im zentralen Höhlengrau des Hypothalamus. Azan,  $285 \times$  (n. A. 1,3). Die roten Blutkörperchen wurden durch den Filter entfärbt photographiert, um die durch Azan tiefblau gefärbte Gefäßwand deutlich erscheinen zu lassen.

Alle diese Befunde bedeuten bei der akuten Phosphorvergiftung eine schwere hämorrhagische Diathese.

2. Der Fettbefund der Ganglien- und Gliazellen sowie der Gefäßwand ist immer geringfügig. Im Vergleich mit einem Kontrollfalle ergibt

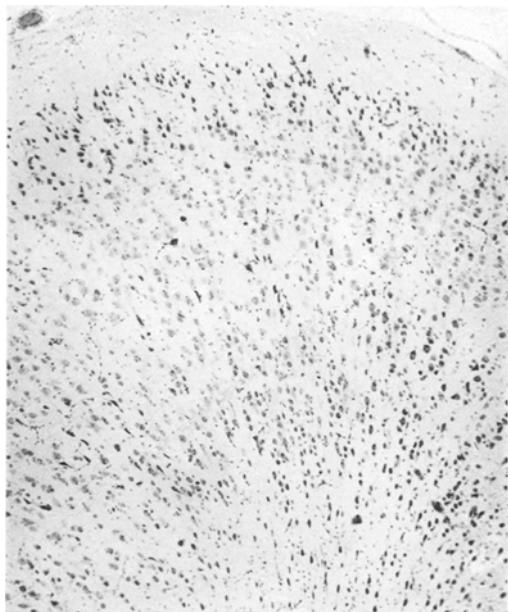


Abb. 11. Fall IV. Aufhellung der Nervenzellen im Gy. front. Die mittlere Rindenzone erscheint bandartig deutlich hell. Nissl.  $50 \times$  (n. A. 0,3).

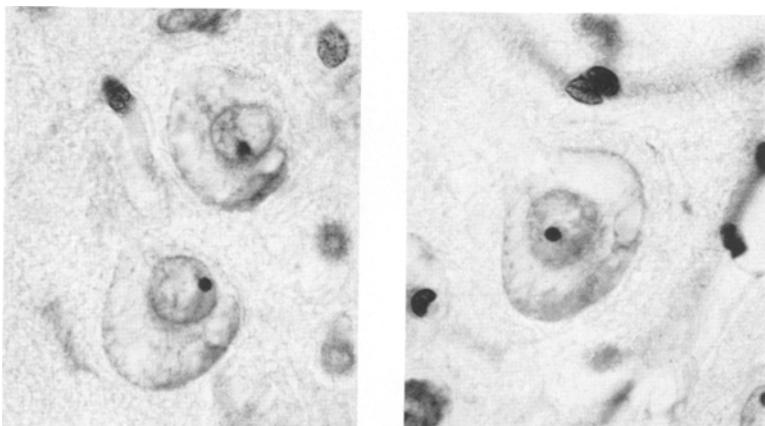


Abb. 12. Starke Vergrößerung von Abb. 11,  $802 \times$  (n. A. 1,3). Das Bild ähnelt der sog. „ödematösen“ Veränderung Jakobs. Darüber siehe III, 4 (S. 123f.).

sich keine deutliche Fettvermehrung. Bei den Menschenfällen kam Verfasser<sup>5</sup> zu dem Schluß, daß die akute Phosphorvergiftung keine

fettige Degeneration des Gehirns bedingte. Dieser Schluß ist durch das Experiment bestätigt worden.

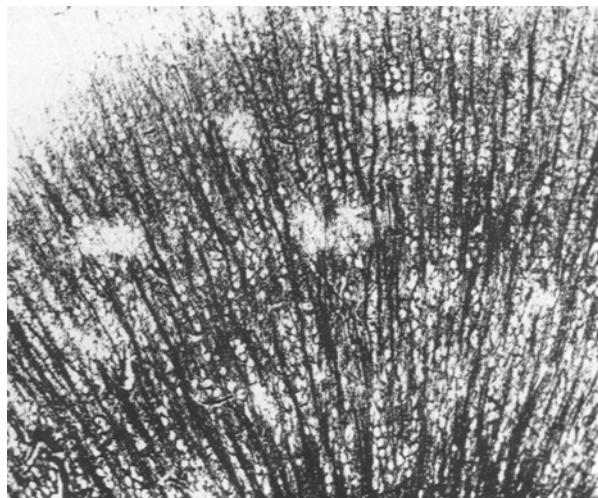


Abb. 13. Fall IV. Kleine Markausfälle im Occipitallappen, *Sugamoer Markscheidenfärbung*,  $48 \times$  (n. A. 0,3).

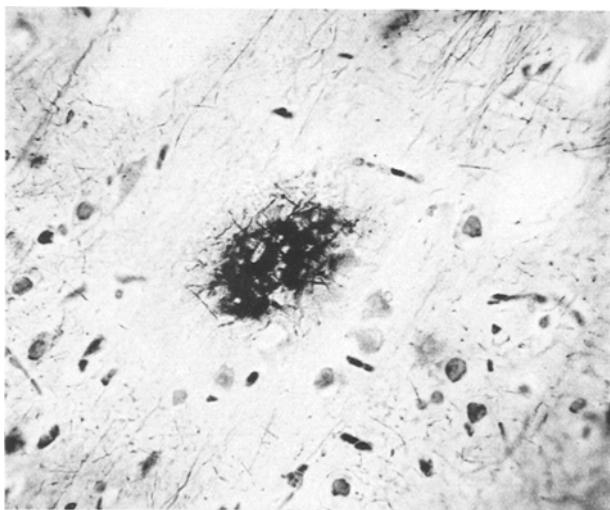


Abb. 14. Fall V. Achsenzylinderschwund im Gy. front. *Bielschowsky*,  $304 \times$  (n. A. 1,3).

*E. Petri*<sup>6</sup> schreibt: Im zentralen Nervensystem der Phosphorvergiftung „sind gesicherte Befunde . . . . , feinkörnige Fettablagerung in der weißen Substanz längs der Nervenscheiden, in den Ganglien-, Glia- und Gefäßwandzellen der Rinde

(Abb. 45), besonders ausgeprägt im Ammonshorn (*Weimann* u. a.), eine Verfettung, die so stark werden kann, daß das ganze mikroskopische Schnittbild wie mit feinsten Fettröpfchen bestäubt erscheint (S. 150)“. Ferner sieht man auf S. 151 des gleichen Handbuchs eine farbige Zeichnung des Fettbefundes (Abb. 45), mit der Bemerkung: „Gehirn bei akuter Phosphorvergiftung. Hochgradige Verfettung der Gefäßendothelien, Ganglien- und Gliazellen (Sammlung Dr. *Weimann*,....)“.

Mit dem Alter vermehrt sich die sudanfarbbare Substanz im Menschenhirn, und bekanntlich besonders früh und ausgeprägt im Endblatt des Ammonshorns. Man muß immer den Fettbefund mit den Kontrollfällen streng vergleichen, bevor man ihn pathologisch deutet. Aus *Petris* Beschreibung ist nicht zu erkennen, ob es sich um einen Menschenfall oder einen Tiersuch handelt; wenn es sich um einen Menschen gehandelt hat, so fragt es sich wie alt dieser war, in welchem Abschnitt des Ammonshorns \* der Fettbefund so ausgeprägt ist, und ob der Fettbefund deutlich stärker ist als der eines gleichaltrigen Kontrollfalles. Nach den Darstellungen in dem Handbuch allein kann man nicht wagen, ohne weiteres zu glauben, daß der Fettbefund in der Abb. 45 in ursächlicher Beziehung zur Vergiftung steht.

*Spielmeyer*<sup>8</sup> (S. 86) schrieb: Verfettung der Ganglienzellen „kann sich ziemlich rasch entwickeln, z. B. bei akuter Allgemeininfektion und Vergiftungen; wir sahen sie in hohem Grade bei einer akuten Morphinvergiftung 12 Stunden nach der Einnahme des Giftes“. *Wertham*<sup>9</sup> zitierte dies als Nebenbeweis dafür, daß die akute Phosphorvergiftung Verfettung im Gehirn verursachen kann. Der von *Spielmeyer* genannte Befund war aus dem ersten Fall *Weimanns*<sup>10</sup>. Später (1926), aber früher als *Wertham* (1932), korrigierte *Weimann*<sup>10</sup> (S. 737—738) im vollen Einverständnis mit *Spielmeyer* ihre frühere Auffassung und faßte zusammen: Eine akute „parenchymatöse Verfettung“ des Gehirns..... wurde nicht beobachtet<sup>10</sup> (S. 749).

3. In der Endhirnrinde von Fall II trifft man auf ein eigenartiges Bild, die sog. „Fissuration“ der Ganglienzellen (Abb. 5). Sie ist nicht ohne weiteres als Kunstprodukt durch die Alkoholfixierung u. a. anzusehen, denn sie wird auch in mit Formalin fixierten Blöcken, aber nicht beim Kontrollfall gefunden. *Hechst*<sup>3</sup> bezieht sie auf das Sichtbarwerden des *Holmgrenischen* Trophospongium. Ich sah das Bild zum ersten Male und nur bei einem Fall. Was es bedeutet, und inwieweit es mit der Vergiftung zusammenhängt, soll hier offen bleiben.

4. Bei Fall IV und V sind die großen und mittelgroßen Ganglienzellen \*\* der Endhirnrinde aufgehellt (Abb. 11 und 12), eine Veränderung, die mit der Aufhellung der Leberzellen bei akuter Phosphorvergiftung identisch sein mag (Abb. 6 und 7).

\* Die Altersverfettung ist am auffälligsten im Endblatt, aber geringfügig im Sommerschen Sektor<sup>7</sup>. Selbst anscheinend starke Verfettung im Endblatt ist nur mit großer Vorsicht für pathologisch zu halten, dagegen kann man ziemlich starke Verfettung im Sommerschen Sektor mit großer Wahrscheinlichkeit von der Altersveränderung ausschließen.

\*\* Es sei daran erinnert, daß *Nissl* bereits 1897 in seiner großen Arbeit über die Veränderung der Nervenzellen unter dem Einfluß verschiedener Gifte Bilder von Nervenzellen bei experimenteller Phosphorvergiftung außerordentlich eingehend beschrieben hat (S. 49—52 und Fig. 2 der zitierten Arbeit). Die Fig. 2 zeigt verschiedenartige Veränderungen der Vorderhornzellen, die schließlich zum vollkommenen Zerfall unter Bildung verklumpter, färbbarer Substanzen und einer schweren Umwandlung des Kernes führen.

Diese Ganglienzellenveränderung ähnelt oder gleicht fast der sog. ödematösen Veränderung *Jakobs*<sup>4</sup>. Nach *Jakob* kann seine ödematöse Veränderung auch gesehen werden 1. im Kindesalter als Folge der Alkoholfixierung, 2. in leichter Form als agonale oder kadaveröse Veränderung in den obersten Rindenschichten (*Nissls* „Wasserveränderung“). Meine 2 Fälle sind reife Tiere, also nicht dem Kindesalter des Menschen entsprechende; man sieht das gleiche Bild auch im Formalinschnitt; es sind nicht die kleinen Zellen der obersten Rindenschichten betroffen, sondern die großen und mittelgroßen der mittleren Zone; die Versuche wurden in der kalten Jahreszeit angestellt; man sieht an der entsprechenden Stelle des Kontrollfalles nichts Ähnliches. Die Veränderung muß mehr als ein Kunstprodukt oder eine Leichenveränderung bedeuten.

Betrachtet man die aufgehelle Stelle der Leber genauer, so unterscheiden sich die Leberzellen, obwohl sie oberflächlich betrachtet durchweg hell erscheinen, in fein- oder grobvakuoläre, und beim extremen Fall sehen sie ganz hell aus (Abb. 6, 7). So liegt die Vermutung nahe, daß die Veränderung mit der vakuolären Degeneration beginnt, um schließlich die Aufhellung zu erreichen. Bei den Nervenzellen scheint dies auch der Fall zu sein (Abb. 11, 12; Ergebnisse 4 u. 5 S. 127).

Man muß mit der Bezeichnung „ödematöse Veränderung“ vorsichtig sein. *Jakob* wählt diesen Namen, weil die Veränderung in ödematösen Gehirnen gesehen wird<sup>4</sup> (S. 220), aber *Jakob* schließt nicht aus, daß das Bild seiner sog. „ödematösen Veränderung“ auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden kann. Das Ödem kann eine ausreichende Bedingung für die sog. „ödematöse Veränderung“ *Jakobs* sein, doch hat man keinen Beweis dafür, daß das Ödem die notwendige Bedingung für das mikroskopische Bild der sog. „ödematösen Veränderung“ ist. Es ist richtig, die Entstehung der im ödematösen Gehirn gesehenen sog. „ödematösen Veränderung“ durch das Ödem zu erklären, aber man darf nicht umgekehrt aus dem mikroskopischen Bild der sog. „ödematösen Veränderung“ allein, auf Ödem schließen.

Das Gehirn meiner Fälle IV und V ist makro- sowie mikroskopisch gar nicht ödematös. Nach der heutigen Auffassung kommt bei der akuten Phosphorvergiftung die Aufhellung der Leberzellen durch direkte Giftwirkung zustande. Verfasser will auch die erwähnte Aufhellung der Nervenzellen als eine durch das Gift unmittelbar hervorgerufene Degeneration auffassen.

5. Es gibt viele kleine Nekroseherde in der Endhirnrinde; zumeist fällt nur die Zelle aus (Abb. 1); bei Fall IV und V sieht man außerdem Faserschwund (Abb. 13 und 14).

Die allgemeine Pathologie lehrt uns folgende Nekrosenursachen: 1. Mechanische Wirkung, 2. Kälte und Hitze, 3. chemische Wirkung (einschließlich des Bakterientoxins), 4. Elektrizität und Strahlen, 5. Zirku-

lationsstörung, 6. Nervenstörung. Hier kommt die dritte und fünfte Möglichkeit in Frage.

Nachdem *Spielmeyer*<sup>11</sup> die Nekrose des Ammonshorns und Kleinhirns beim Status epilepticus auf einen örtlichen Gefäßspasmus zurückgeführt hatte, sind die meisten Neuropathologen geneigt, die Nekrose im Gehirn immer durch eine Zirkulationsstörung, insbesondere durch einen Gefäßspasmus, zu erklären. Man neigt zu dieser Deutung, selbst wenn es sich um eine Vergiftung handelt, deren Kreislaufwirkung noch unbekannt oder nur unbedeutend ist.

Zwei der Zellausfälle im Gy. front. von Fall IV sind um eine kleine Blutung herum festgestellt; im Zentrum des Faserschwundes von Fall V sieht man eine amorphe Substanz, die wahrscheinlich Blutmasse ist (Abb. 14). Man kann nicht verneinen, daß es einige durch Blutung verursachte oder wenigstens durch sie beförderte Nekroseherde gibt. Aber solche sind gering im Vergleich zu der gesamten Zahl der Nekrosen.

Der Phosphor soll ein Protoplasma- oder Stoffwechselgift sein. Wir haben keinen klaren Einblick in seine Kreislaufwirkung (*Heffter*<sup>12</sup>). Wenigstens haben wir keinen sicheren pharmakologischen Beweis dafür, daß der Phosphor, wie Adrenalin, Cocain oder Ergotoxin, auf die Gefäße stark kontrahierend wirkt. Hier muß zunächst eine primäre Giftwirkung in Frage kommen.

Das Umschriebensein des einzelnen Herdes kann nicht gegen dessen toxische Entstehung sprechen, z. B. ist die Nekrose der Leber bei der Phosphorvergiftung, die heutzutage zweifellos als direkte Folge einer Giftwirkung angesehen wird, nicht von Anfang an diffus (Fall II, Fall III, Abb. 7, Fall VIII). Man muß beachten, daß die Nekrose über die ganze Rinde zerstreut ist, wenngleich der einzelne Herd selbst umschrieben ist.

Daß die Nekrose hauptsächlich auf die Endhirnrinde beschränkt ist, und in den subcorticalen Gegenden selten festgestellt wird, kann auch wenig gegen die toxische Entstehung beweisen, denn bei dem Versuch tritt z. B. die reticuloendotheliale Reaktion in der Milz, die selbstverständlich als eine Reaktion gegen das resorbierte Gift zu deuten ist, nur in den Lymphfollikeln beschränkt auf (Abb. 8) und ist in der Pulpa nicht nachgewiesen, obwohl die Reticulumzellen des Follikels und der Pulpa und das Sinusendothel gleichfalls zum reticuloendothelialen System gehören. Die gleiche Erscheinung ist bei der Diphtherie<sup>13</sup> schon allbekannt.

Daß die Nekrose meist in der Umgebung eines kleinen Gefäßes sitzt, spricht nicht ohne weiteres für Zirkulationsstörung, wenn man bedenkt, daß das resorbierte Gift durch den Kreislauf verbreitet wird.

Nun könnte man einwenden: Eine so verdünnte Konzentration, in welcher vermutlich das in das Gehirn gelangte Gift steht, kann unmöglich Nekrose der Nervenzellen bewirken.

Wenn die Giftigkeit des Phosphors in einer chemischen Reaktion des Giftes mit der Zelle oder dem Gewebe bestände, so wäre der Einwand berechtigt. Wenn sie katalysatorischer Natur ist, dürfte man nicht behaupten, daß eine verdünnte Konzentration nicht biologisch wirken kann. Die Blausäure unterdrückt in der kleinen Konzentration von 1/10 000—1/100 000 Mol. die Oxydasewirkung vollständig<sup>14</sup>. Das Wesen der Giftigkeit des Phosphors ist noch wenig bekannt\*. Es fehlen feste Gründe für den genannten Einwand.

Andererseits besteht die Tatsache, daß der Phosphor in fettigen Substanzen leicht löslich ist (*Gadamer*<sup>21</sup>, S. 52), so daß die Vergiftung sich weit heftiger entfaltet, wenn fettreiche Speisen, wie Milch, im Magen vorhanden sind (*Tunoo*<sup>22</sup>). Das Hirngewebe ist lipoidreich. Es liegt wohl im Bereich der Möglichkeit, daß bei der Phosphorvergiftung der Phosphor im Gehirn in größerer Konzentration enthalten sein kann.

Meine Fälle sind eine exogene Vergiftung. Absolut sicher wurde Gift eingenommen. Es ist hier nicht so wie bei sog. endogenen Vergiftungen, wo man das nicht nachweisbare Gift nur vermutet. Der Phosphor ist ein Protoplasma- oder Stoffwechselgift. Man sieht in der Leber trübe Schwellung, Zellaufhellung, Verfettung und kleine Nekroseherde, in der Niere trübe Schwellung und Verfettung, im Herz- und Skelettmuskel wachsartige Degeneration, in der Nebennierenrinde kleinste Nekroseherde, in den Milzfollikeln und anderen Lymphapparaten Reaktionserscheinungen, die heutzutage alle als durch primäre Giftwirkung hervorgerufen angenommen werden. Ich kann kaum einen Grund dafür finden, warum allein die kleinen Nekroseherde im Gehirn auf einem Umwege über eine Zirkulationsstörung erklärt werden sollen. Ich bin folgender Meinung: Bei Fall I, II und III mag die Nekrose relativ schnell entstanden sein, was sich durch die vielen zerstreuten Zellausfälle zu erkennen gibt; bei Fall IV und V wird die Nekrose sich über Zwischenstufen mehr nekrobiotisch entwickelt haben, was sich im Gemischtsein des Zellausfalles mit der Zellaufhellung äußert.

Jedoch will ich nicht alle übrigen Nebenrollen absolut ausschließen. Wie schon geschildert, gibt es einige Nekroseherde, die als durch Blutung verursacht oder wenigstens als durch sie gefördert angenommen werden müssen. Es ist auch denkbar, daß die kleinen Nekroseherde des Herzmuskels in irgendeinem Grade eine allgemeine Zirkulationsstörung hervorrufen und so die Nervenzellen ungünstig beeinflussen könnten; als ein Protoplasmagift wirkte der Phosphor auf das Endothel der Hirncapillaren und erzeugte so lokale Zirkulationsstörung.

\* Der Phosphor soll hemmend auf die Oxydation wirken (*Hayasi*<sup>15</sup>, *Witthaus*<sup>16</sup>, *Starkenstein*<sup>17</sup>, *Poulsson*<sup>18</sup>, *Sekita*<sup>19</sup>, *Ohno*<sup>20</sup>). Aber einige Autoren wie *Heffter*<sup>12</sup> sprechen dagegen. Die meisten stimmen darin überein, daß der Phosphor ein Protoplasma- oder Stoffwechselgift sei, aber über das Nähere gehen die Meinungen immer noch auseinander.

#### IV. Zusammenfassung.

1. Blutung wird bei allen Fällen gesehen, was eine schwere hämorhagische Diathese bei der akuten Phosphorvergiftung erweist (Abb. 3, 4, 9, 10).

2. Durch die akute Phosphorvergiftung entsteht keine Verfettung im Gehirn.

3. Die großen Pyramidenzellen der Endhirnrinde von Fall II zeigen die sog. „Fissuration“ (Abb. 5). Ihre Deutung bleibt augenblicklich noch vorbehalten.

4. In der Endhirnrinde von Fall IV und V sieht man eine Aufhellung der großen und mittelgroßen Ganglienzellen (Abb. 11, 12). Sie scheint das extreme Stadium der vakuolären Degeneration darzustellen. Wie die Aufhellung der Leberzellen (Abb. 6, 7), will Verfasser auch die der Nervenzellen als eine unmittelbare durch das Gift bewirkte Degeneration auffassen.

5. Es gibt viele kleine Nekroseherde, besonders in der Endhirnrinde: zumeist fallen nur die Zellen aus (Abb. 1); bei Fall IV und V tritt noch Mark- und Achsenzyinderschwund hinzu (Abb. 13, 14). Für ihre Entstehung will Verfasser zunächst eine primäre Giftwirkung verantwortlich machen. Jedoch lehnt er bei den Nekroseherden einen Einfluß infolge Zirkulationsstörung nicht ab.

---

#### Literatur.

- <sup>1</sup> Takeya-Sikō: Fukuoka Acta Med. **28** (1935). — <sup>2</sup> Meduna, L. v.: Arch. f. Psychiatr. **87**, 571 (1929). — <sup>3</sup> Hechst, B.: Arch. f. Psychiatr. **99**, 709 (1933). — <sup>4</sup> Jakob, A.: Anatomie und Histologie des Großhirns, Bd. 1. Leipzig u. Wien 1927. — <sup>5</sup> Takeya-Sikō: Fukuoka Acta Med. **28** (1935). — <sup>6</sup> Petri, E.: Vergiftung. Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 10. Berlin 1930. — <sup>7</sup> Masayama, M.: Neurologia japonica **38** (1935). — <sup>8</sup> Spielmeyer, W.: Histopathologie des Nervensystems, Bd. 1. Berlin 1922. — <sup>9</sup> Wertham, F.: Arch. of Neur. **28** (1932). — <sup>10</sup> Weimann, W.: Z. Neur. **105** (1926). — <sup>11</sup> Spielmeyer, W.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **94** (1926). — Z. Neur. **109** (1927). — <sup>12</sup> Heffter, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, Teil 1. Berlin 1927. — <sup>13</sup> Lubarsch, O.: Pathologische Anatomie der Milz. Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1/2. Berlin 1927. — <sup>14</sup> Yamaguti, S., H. Tamiya, Y. Ogura: Kagaku **6** (1936). — <sup>15</sup> Hayasi, H.: Yakurigaku (Pharmakologie), 24. Aufl. Tokyo 1933. — <sup>16</sup> Witthaus, R. A.: Manual of Toxicology, II. Edit. New York 1911. — <sup>17</sup> Starkenstein, E.: Toxikologie. Berlin u. Wien 1929. — <sup>18</sup> Pousson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie. Leipzig u. Oslo 1925. — <sup>19</sup> Sekita, N.: Mitt. med. Fak. Tokyo **28** (1922). — <sup>20</sup> Ohno, Y.: Jich. Ik. **7** (1930). — <sup>21</sup> Gadamer, J.: Lehrbuch der chemischen Toxikologie. Göttingen 1924. — <sup>22</sup> Tunoo, S.: Dikken-Iho **13** (1927). — <sup>23</sup> Nissl, F.: Z. Psychiatr. **54**, 1—107 (1897).
-