

(Aus dem Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin der Universität Berlin.
Direktor: Prof. Dr. Müller-Hess.)

Histologische Veränderungen des Zentralnervensystems bei experimentellen Ammoniakvergiftungen.

Von

Dr. I. Gy. v. Fazekas,

Univ.-Assistent, Mitglied des Collegium Hungaricum zu Berlin.

Auf Grund von Untersuchungen an menschlichen Leichen habe ich in einer früheren Mitteilung¹ als erster den Nachweis geführt, daß bei akuten Ammoniakvergiftungen durch den Magendarmkanal außer der lokalen Ätzwirkung und den bekannten Veränderungen der parenchymalen Organe (Leber-, Nierenverfettung) auch im Gehirn ziemlich schwere Veränderungen eintreten. Dadurch wurde bewiesen, daß jenen klinischen Erscheinungen (wie z. B. Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Lähmung usw.), die die Aufmerksamkeit der Forscher (*Plousson, Zangger, Oertel* u. a.) bei Vergiftungen mit Ammoniak oder mit dessen Verbindungen schon früher auf die Beschädigung des Zentralnervensystems gelenkt haben, histologisch erfaßbare Veränderungen zugrunde liegen. Für die Bewertung der Gehirnveränderungen erscheint es aber wünschenswert, diese Ergebnisse auch in Tierversuchen nachzuprüfen, um auf diese Weise zu entscheiden, welche Veränderungen als primäre oder als sekundäre Folgen der Ammoniakeinwirkung aufzufassen und welche Schädigungen auf andere Ursachen zurückzuführen sind.

Zur Untersuchung wurden mit 10proz. Ammoniaklösung vergiftete Kaninchen und Katzen verwendet (Magensonde), da diese Tiere nach einigen Autoren (*Lehmann, Horváth, Harnach*) eine besondere Empfindlichkeit gegenüber diesen Giftstoffen zeigen. Zugleich wurden die inneren Organe von ebenso vielen gesunden Kontrolltieren einer genauen histologischen Untersuchung unterworfen. Um der Kürze und der Übersichtlichkeit willen werden die näheren Daten bezüglich der Vergiftung und der Lebensdauer nach der Vergiftung in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Nr.	Tiere	Körpergewicht g	10% (NH ₄)OH		Auf 1 kg Körpergewicht		Lebensdauer nach der Vergiftung
			ccm	g	ccm	g	
1	Kaninchen	3500	10	1,0	2,86	0,286	27 Stunden
2	„	3500	10	1,0	2,86	0,286	50 „
3	„	2000	10	1,0	5,00	0,500	6 Tage
4	„	3400	15	1,5	4,41	0,441	24 „
I	Katzen	3450	20	2,0	5,80	0,580	40 Stunden
II	„	2900	10	1,0	3,57	0,357	8 Tage

¹ Dtsch. Z. gerichtl. Med. 23, H. 4 (1934).

Alle Tiere sind zu verschiedener Zeit nach der Vergiftung spontan eingegangen. Aus dem Vergleich der einzelnen Fälle geht hervor, daß die Giftquantität für das Körpergewicht-Kilogramm und der Zeitpunkt des Todes nicht immer in geradem Verhältnis zueinander stehen. Mit anderen Worten, die Kaninchen 1 und 2 starben z. B. nach einer kleineren Giftmenge früher als Nr. 3 und 4 nach einer verhältnismäßig größeren Dose. Worauf ist dies zurückzuführen? Jedenfalls spielt hier auch die individuelle Empfindlichkeit eine große Rolle. Die Ursache dieses Zeitunterschiedes ist jedoch in erster Linie darin zu suchen, inwieweit und in welchem Maße durch die Vergiftung lebenswichtige bzw. empfindliche Organe beschädigt wurden. Um diese Beschädigungen nachzuweisen, wurden die nachfolgenden, hauptsächlich gehirnhistologischen Untersuchungen ausgeführt. Ehe wir die Ergebnisse unserer Nachforschungen erörtern, erachten wir es für notwendig, vor der Beschreibung der hirnhistologischen Befunde die klinischen Symptome sowie die Sektionsergebnisse und die histologischen Befunde der übrigen Organe kurz zusammenzufassen.

Bei den Kaninchen ebenso wie bei den Katzen waren, unmittelbar nach der Verabreichung des Giftstoffes mittels Magensonde, gesteigertes Atmen, Unruhe, starker Speichelfluß, hochgradig gesteigerte Herzfunktion und Schwäche des Tieres zu beobachten, welche Symptome in 4—5 Stunden aufhörten. Bei den Katzen trat 4—5 Minuten nach der Verabreichung des Ammoniaks Erbrechen auf, so daß bei diesen nur der zurückgebliebene Rest des Giftes eine Allgemeinwirkung ausüben konnte. Bei den Kaninchen 3 und 4 wurde am nächsten Tag eine Hämaturie beobachtet, die 3 Tage anhielt. Bei den Kaninchen 1 und 2 wurde bei der Obduktion in der Harnblase blutiger Urin gefunden. Bei den Katzen wurde keine Hämaturie beobachtet. Bei den Kaninchen 1, 2 und 3 sind, wenige Minuten vor dem Tode — inmitten scheinbaren Wohlbefindens — plötzlich tonisch-klonische Krämpfe zuerst in den hinteren, dann in den vorderen Gliedmaßen, endlich auch in den Rumpfmuskeln eingetreten. Inzwischen hatte sich eine schlaffe Lähmung der hinteren Gliedmaßen entwickelt. Beim Kaninchen 4 und bei den Katzen konnten wir ähnliche Erscheinungen nicht beobachten, weil ihr Tod in unserer Abwesenheit eingetreten ist. Die Obduktion haben wir bei den Kaninchen 1, 2, 3 unmittelbar, bei Nr. 4 und bei den Katzen 2—3 Stunden nach dem Tode ausgeführt.

Der *Obduktionsbefund* bei den Kaninchen 1 und 2 stimmte in allen Einzelheiten überein und zeigte folgendes: Flüssiges Blut. Punktförmige subpleurale Blutungen. Starke und umfangreiche Verätzung des oberen Dün- und Dickdarmes. Akute Entzündung an der Magengegend der Leberkapsel, daselbst oberflächliche Nekrose der Lebersubstanz. Der Obduktionsbefund des Kaninchens 3 unterschied sich nur insoweit von dem der anderen Tiere, daß die Magenveränderung ein fortgeschritteneres Bild zeigte: neben oberflächlichen linsengroßen Substanzverlusten der Schleimhaut wurde nämlich ungefähr in der Mitte der großen Krümmung ein 2 × 3 cm großes, elliptisches Geschwür mit unregelmäßigen Rändern beobachtet, dessen Grund fast ausschließlich vom Peritoneum gebildet war. Beim Kaninchen 4 wurde an der Oberfläche der Magenschleimhaut eine Narbe ohne Geschwürbildung beobachtet. An der mit dem Magen sich berührenden Oberfläche der Leber war ein organisierter Fibrinbelag

zu finden. In den Brusthöhlen waren je 10 ccm durchsichtige Flüssigkeit, auf den Pleuren punktförmige Blutungen und in allen übrigen Organen große Blutarmut zu finden.

Bei der Katze 1 subpleurale Blutungen im Lungengewebe. Umfangreiche Ätzung der Mund- und Rachenhöhle, der Speiseröhre, des Magens und am oberen Teil des Dünndarmes. Imbibition der Schleimhaut des Magens. Organe blutreich. Fibrinbelag an der Magenfläche der Leber, 2—3 mm große oberflächliche Nekrose im Lebergewebe. Verfettung in der Rindensubstanz der Nieren. — Bei der Katze 2 fand sich außerdem Peritonitis universalis fibrinosa-purulenta. Zwei je 1 cm große perforierte Geschwüre an der großen Kurvatur. Blutreichtum an der weichen Hirnhaut. Linsengroße Blutung in der weichen Hülle des Rückenmarkes in der Höhe des 1. Rückenwirbels.

Aus dem Zentralnervensystem und den übrigen Organen haben wir nach Fixierung in 4proz. Formollösung Gefrier- und Paraffinschnitte angefertigt und mit Sudan III bzw. Hämatoxylin-Eosin und Thionin gefärbt.

Mikroskopischer Befund. Zentralnervensystem: Beim Kaninchen 1 (27 Stunden). Um mehrere Capillaren der Großhirnrinde sind verfettete Wanderzellen von länglicher Gestalt und ab und zu einige extracelluläre Fetttropfchen zu sehen. Zwischen den Endothelzellen der Gefäße sind nur vereinzelte verfettete Elemente zu finden. Verfettete Zellen ähnlichen Charakters und freie Fetttropfen sind um einige Capillaren der weichen Hirnhaut, bei einigen auch im Lumen derselben zu beobachten. Um einige Capillaren der Rindensubstanz herum sind Blutungen zu sehen. Die Endothelzellen der Capillaren und Venen des Thalamus, Corpus striatum und des Ammonshorns sind an mehreren Stellen verfettet; im Lumen von einigen Capillaren sind kleine Fetttropfchen und perivaskuläre verfettete Wanderzellen zu sehen. In den erwähnten Gehirnzentren sowie in der unteren Olive, im Vagus- und Glossopharyngeuskern, im Nucl. Deiters, dentatus und emboliformis sind mehrere Nervenzellen mit Tigrolyse und Karyolyse sowie mit Homogenisation zu beobachten. Ganglienzellenverfettung haben wir nirgends gesehen. Es ist aber auffallend, daß das Lumen der Gefäße des Plexus chorioideus, dessen kubische Zellen sehr stark verfettet sind, an mehreren Stellen von großen Fettkugeln embolusartig verschlossen wird. (Hierzu möchten wir bemerken, daß eine mehr oder minder ausgeprägte Verfettung des Plexusepithels auch bei den unvergifteten Kontrolltieren zu beobachten war, aber Fett im Lumen der Gefäße des Plexus chorioideus bei den Kontrolltieren niemals nachzuweisen war.)

Beim Kaninchen 2 (50 Stunden) sind, außer manchen geringeren pialen Blutungen, kleinere perivaskuläre Blutungen in verschiedenen Bezirken des Gehirns (Rinde, Brücke, Thalamus, Corp. striatum, Nucl. lenticularis, beiden Vagus-kernen) verstreut zu sehen. In der Rindensubstanz des Lobulus petrosus des Kleinhirns ist eine perivaskuläre Blutung zu sehen, wo wohlgeformte, aber immerhin achromatische Blutkörperchen mit zahlreichen großen Fetttropfchen vermischt sind. Das Lumen der inmitten dieser Blutung liegenden Präcapillare (Längsschnitt) wird von großen Fetttropfen ausgefüllt, wobei die Endothelzellen des Gefäßes selbst verfettet sind. An einer größeren Ausbuchtung des Gefäßes ist eine Rhexis entstanden, die Blutung ist hier am ausgedehntesten, und die Gehirnsubstanz ist in deren Umgebung ödematös durchtränkt. Eine aus mehreren, größeren und kleineren Fetttropfen bestehende Fettmenge füllt auch das Lumen einer Kleinhirnarterie in der Marksubstanz und eine größere Vene des Brückenarmes (Brachium pontis) aus. Es ist bemerkenswert, daß diese Gefäße bis in die Marksubstanz von einer Anzahl Fetttropfchen ringförmig umgeben werden; daneben sieht man noch eine Vermehrung der Gliazellen, deren einige auch Fetteinlagerungen enthalten. In der Kleinhirnrinde sind mehrere Capillaren mit verfetteter Wand zu beobachten,

denen sich mit Fett vollgepfropfte Körnchenzellen anschmiegen. Im hinteren Teil des Nucl. medialis thalami, unweit von der Commissura posterior, ist eine perivaskuläre Blutung mit Fetttropfen und gewisse Gliavermehrung zu finden. Um einige erweiterte Gefäße der Brücke herum ist geringe ödematöse Durchtränkung festzustellen. In den Lumina der Plexusgefäße sind ebenfalls aus großen Fetttropfen gebildete Embolie zu finden. In den Nervenzellen keine Verfettung. Die feinere Struktur der Nervenzellen ist im allgemeinen erhalten, es sind nur in der Großhirnrinde, im Ammonshorn und im Vagus Kern vereinzelt solche Nervenzellen zu finden, deren Kernmembran oder *Nissl*-Körnchen teilweise aufgelöst sind. An den Kernen mehrerer *Purkinje*-Zellen ist eine Faltenbildung zu beobachten.

Beim Kaninchen 3 (6 Tage) fanden wir im Großhirn und in den basalen Ganglien keine wesentlichen Veränderungen. In der Rindensubstanz des Lobus medialis des Kleinhirnes ist eine verhältnismäßig umfangreiche peripräcapillare Blutung zu sehen, deren rote Blutkörperchen abgeblaßt sind und undeutliche Konturen besitzen. Im Bereiche der Blutung sind zahlreiche kleinere und größere Fetttropfen und geringe Gliavermehrung zu finden. In manchen Gliazellen sind auch Fetttropfchen nachzuweisen; die Nervenfasern sind teils zu unregelmäßigen Fettkugeln zerfallen, teils demyelinisiert. Eine ähnlich geartete Blutung ist auch in der Rindensubstanz des Lobus petrosus des Kleinhirnes zu sehen. Im Lob. medialis des Kleinhirns, unmittelbar oberhalb der Schicht der *Purkinje*-Zellen, ist die Gehirnschicht auf einem schmalen streifenförmigen Gebiet zu kleineren und größeren Fetttropfen zerfallen (mikroskopische Erweichung). Im Bereich dieser Veränderungen sind die *Purkinje*-Zellen hochgradig vakuolisiert oder zerbröckelt, in einigen sind auch manche Fetttropfchen zu sehen. Viele *Purkinje*-Zellen zeigen Tigrolyse, Homogenisation, körnigen Zerfall und Karyolyse. Die Nervenzellen der Oliva inferior enthalten große Fetttropfchen; sie sind teils siebartig durchlöchert, teils auch körnig zerfallen, rundherum liegen mit Fettkörnchen beladene Gliazellen. In den mit Thionin gefärbten Schnittpräparaten ist an den Nervenzellen Karyo- und Tigrolyse sowie Homogenisation zu beobachten. Ähnliche Veränderungen sind auch an einigen Nervenzellen des Vagus- und Hypoglossuskerns und der Substantia reticularis zu sehen. In den Capillaren der weichen Hirnhaut des Rückenmarkes sind embolusartige Fetttropfchen zu finden. Die Endothelzellen der Gefäße sind verfettet, um die Gefäße herum liegen kleine Fetttropfchen, teils frei, teils in mobilen Körnchenzellen geschlossen. Das Lumen der Gefäße des Plexus chorioideus ist an manchen Stellen durch große homogene Fettmengen verschlossen.

Beim Kaninchen 4 (24 Tage) sind um die Gefäße der weichen Hirnhaut herum und in der Hirnhaut selbst an mehreren Stellen aus kleinen Fetttropfchen bestehende, mit Lymphocyten vermischte Haufen zu finden. An anderen Stellen sind ziemlich umfangreiche subpiale Blutungen zu beobachten. Eine solche reicht bis in die Rindensubstanz der Area parietalis hinein. Um die Blutungen sind verfettete Gliazellen zu sehen, in der Mitte von einigen Extravasaten liegen schlecht färbbare Gefäße mit verfetteten Endothelzellen. Ähnliche Gefäßveränderungen können wir noch hauptsächlich im Ammonshorn, im Schläfenlappen, in der Area parietalis und im Corp. striatum finden (meistens Arterien), einige sind von einer ringartig gelegenen und zum Teil schon in Resorption befindlichen serösen Substanz und von verfetteten Gliazellen umgeben. Im oberen Teil des Ammonshornes enthält ein siebartig durchlöcherter Demyelinisationsherd, in dem auch 2 verfettete Präcapillaren liegen, mit Fettkörnchen reichlich beladene Gliazellen, geschwollene, verfettete oder zu Fettkörnchen zerfallene Nervenfasern (Erweichung). Die 2 Erweichungsherde fließen ineinander, das Lumen der in der Mitte liegenden

Gefäße ist mit Fetttropfen und lipoidhaltigen Wanderzellen angefüllt. Die Nervenzellen erscheinen siebartig durchlöchert, körnig zerfallen, in einigen ist hier und da ein Fetttropfen, in andern Tigrolysis, Karyolysis oder vakuoläre Degeneration zu beobachten, von manchen Zellen blieb nur ein Zellschatten übrig. Ähnliche Nervenzellenveränderungen haben wir noch in der Stirn- und Schläfenrinde, im Thalamus, im Corpus striatum, im Nucl. dentatus des Kleinhirns, in Nucl. emboliformis, in den *Purkinje*-Zellen festgestellt. Seitens der Medulla oblongata wurden die Nervenzellen im Vagus Kern, im *Deiters*-Kern, im Locus coeruleus, in der Formatio reticularis, in der Oliva inferior, im Nucl. paraolivaris, im Nucl. motorius und sensibilis nervi trigemini, endlich in den vorderen und hinteren Hörnern des Rückenmarkes, an einigen Stellen mit neuronophagischen Erscheinungen erkrankt gefunden. In den Gefäßen des Plexus chorioideus haben wir kein Fett gefunden.

Bei der Katze I (40 Stunden) finden sich in den Arterien und Venen der weichen Hirnhaut des Großhirns und des Kleinhirns zahlreiche Gefäße, deren Endothelzellen zum Teil verfettet sind, und welche von fettkörnchenhaltenden Wanderzellen und einigen freien Fetttropfen umgeben sind. Um fast alle Capillaren und Präcapillaren und in Endothelzellen der Großhirnrinde ist eine ähnliche Verfettung zu beobachten, ebenso in der Marksubstanz des Großhirns, in der Capsula interna, im Corp. striatum, im Thalamus und im Linsenkern, in den letztgenannten Gebieten oft in schwererer Form als in der Rinde. Zugleich ist die Wand mehrerer Venen und Arterien des Corp. striatum ödematös imbibiert, bei einigen sind die erweiterten Lymphspalten von seröser Substanz ausgefüllt. Die Nervenzellen enthalten keine Lipidstoffe. In den kubischen Zellen des Plexus chorioideus wurde nur stellenweise, in den Gefäßen wieder gar kein Fett gefunden. In den erwähnten Gehirngebieten konnten wir ähnlich wie beim Kaninchen 2 (50 Stunden) eine Karyo- und Tigrolyse feststellen. An den Gefäßen des Pons und der Medulla oblongata sind ähnliche Veränderungen wie in der Gehirnrinde zu finden. Seitlich oberhalb vom zentralen Grau, um den Aqueductus Sylvii und in der Umgebung des dorsalen Vagus Kerns präcapillare Blutungen mit schwerer Gefäßwandverfettung und mit stark verfetteten Wanderzellen im Blutungsgebiet. In Nucl. dentatus, im Vagus Kern, in den Nervenzellen der Subst. reticularis ist Karyo- und Tigrolyse, im vorderen Horn des Rückenmarks eine vakuoläre Degeneration und hier und da schon körniger Zerfall der Ganglienzellen zu beobachten.

Bei der Katze II (8 Tage) weist die weiche Hirnhaut und das Gehirn großen Blutreichtum auf. Unter die sich schwach färbenden, deformierten roten Blutkörperchen mischen sich sehr viele einkernige weiße Blutzellen und solche mit gelappten Kernen, viele Leukocyten enthalten Fettkörnchen. An den Gefäßen der Rinden- und Marksubstanz des Großhirns und des Hirnstammes sowie des Pons und der Medulla oblongata ist eine ähnliche Verfettung wie bei der Katze I zu beobachten. An manchen Stellen unter der weichen Hirnhaut sind perivaskuläre Blutungen zu sehen. Inmitten eines solchen Extravasats (im unteren Schläfenlappen) ist eine Vene durch eine große Fettkugel embolusartig erweitert und in der perivaskulären Blutung sind freie und teils in Wanderzellen, teils in Leukocyten eingeschlossene Fettkörnchen vorhanden. In der Rindensubstanz des Schläfenlappens, im Linsenkern und um die verfetteten Venen des Corp. striatum (Venae terminales) liegen umfangreiche Blutungen mit Ödem. Eine frische perivaskuläre Blutung ist im Brückenarm, eine etwas ältere ödematöse Blutung um eine große Vene der Oliva inferior zu sehen. Die roten Blutkörperchen sind an diesen Stellen als farblose Ringe oder als zerfallene Bröckchen zu finden. Außerdem lassen sich noch zahlreiche ältere Blutungen um einige verfettete Venen und Arterien der Capsula interna und des Linsenkernes mit Fetttropfen aufdecken, die teils im Gebiet der Blutung freiliegen, teils in Glia- und Wanderzellen eingeschlossen sind.

Ferner haben wir eine starke Verfettung der Nervenzellen und der vermehrten Gliazellen in dem ganzen Gebiet des Nucleus ruber feststellen können. Die kubischen Zellen und Gefäße des sehr blutreichen Plexus chorioideus sind fettfrei. In verschiedenen Gebieten der Großhirnrinde, im Ammonshorn, im Linsenkern, im Thalamus, im N. dentatus, im Vagus Kern, in der Subst. reticularis, in der Oliva inferior, sowie an den Nervenzellen der Hinter- und Vorderhörner des Rückenmarks sind Karyo- und Tigrolyse sowie vakuoläre Degeneration und Homogenisation, an manchen Stellen in Begleitung von neuronophagischen Erscheinungen, zu sehen.

Im Zentralnervensystem der Kontrolltiere haben wir keinerlei pathologische Veränderungen gefunden.

Von den übrigen Organen konnten wir in der Leber beim Kaninchen 1—2 Blutreichum, geringe Desintegration und parenchymatöse Degeneration, Pyknose der Kupffer- und Reticulum-Zellen beobachten. Ebenso wie in den Leberzellen fanden wir auch in den Kupffer-Zellen nicht mehr fettartige Substanzen als bei den Kontrolltieren. Bei den Kaninchen 3—4 ist auffällig, daß in den ödematös durchtränkten, sich schlecht färbenden Gefäßen viele weiße Blutkörper sich zwischen die zerbröckelten, formlosen, vielfach zusammengebackten roten Blutkörper mischen. Manche Leukocyten enthalten Fettkörnchen, manche wieder Vakuolen. Die parenchymatöse Degeneration geht an manchen Stellen in Nekrose über. Eine lipoide Degeneration wurde auch hier nicht gefunden. Bei der Katze I war außer dem capillaren Blutreichum nichts anderes zu sehen. Bei der Katze II waren in den blutüberfüllten Gefäßen viele Leukocyten, deformierte, zerbröckelte rote Blutkörperchen vorhanden. Während die Randzellen des rechten Leberläppchens verfettet waren (Infiltration), wurden die zentralen Zellen gesund, fettfrei gefunden.

Niere: Bei den Kaninchen 1—2—3 waren großer Blutreichum, gequollene, schlecht zu färbende, stellenweise abgetrennte Epithelzellen der Tubuli contorti, Verfettung in den Epithelzellen der Tubuli recti, Fettembolie in mehreren Capillaren und Glomeruli zu sehen. Die roten Blutkörperchen zeigten die oben erwähnten Veränderungen. Bei den Kaninchen 3—4 zahlreiche weiße Blutzellen in den ödematös aufgequollenen Gefäßen, mit perivascularer, seröser Imbibition. Sowohl bei den vergifteten als auch bei den Kontrollkatzen Verfettung der Epithelzellen der Tubuli contorti (Infiltration).

Lunge: Beim Kaninchen 1 starker Blutreichum. Bei Nr. 2—3 akute fibrinöse Bronchitis und hämorrhagische Lungenentzündung. Beim Kaninchen 4 keine Veränderung in den Lungen. Bei beiden Katzen hämorrhagische Lungenentzündung mit stellenweise verfetteter Riesenzelleninfiltration. Fibrinöse Bronchitis, gequollene Lungenendothelzellen.

Im Gehirn waren demnach in jedem Falle folgende Veränderungen zu beobachten: Blutreichum, Blutungen, verfettete perivascularer Wanderzellen und Körnchenzellen, verschiedenartige Verfettung der Endothel- und Wandzellen der Gefäße in der weichen Hirnhaut, in der Großhirnrinde, in den Hirnstammganglien, im Kleinhirn, Pons und in der Medulla oblongata. Die perivascularer und die Gefäßverfettung wuchsen in geradem Verhältnis zur Lebensdauer nach der Vergiftung. Die Katzen zeigten sich empfindlicher gegenüber der Ammoniakvergiftung als die Kaninchen. Die Blutungen erschienen immer bei verfetteten Gefäßen und entstanden teils durch Rhexis, teils durch Diapedesis. Als die Ursache der Rhexis könnte man neben der erkrankten

Gefäßwand in einigen Fällen (Kaninchen 2—3; Katze II) auch eine, das Lumen verschließende Fettembolie bezeichnen (Stasis). Es mögen wohl auch jene mikroskopischen Erweichungen mit der Schädigung des Lumens in Zusammenhang stehen, die in der Kleinhirnrinde (Kaninchen 3, 6 Tage) und im Ammonshorn (Kaninchen 4, 24 Tage) festzustellen waren. Es ist aber wohl anzunehmen, daß dabei auch die Affinität des Giftstoffes zu den Gehirnlipoiden mitwirkt. Das Gefäßwandödem und die perivaskuläre, ringförmige seröse Substanz (Kaninchen 4, 24 Tage) (Katzen I u. II, 40 Stunden und 8 Tage) sind als Folgen der Gefäßwandschädigung aufzufassen. Die gleiche Erscheinung haben wir auch an menschlichem Material beobachten können. Nervenzellenverfettung haben wir nur in der Oliva inferior (Kaninchen 3), in einigen Purkinje-Zellen (Kaninchen 3), im Ammonshorn (Kaninchen 4) und in Nucl. ruber (Katze II) gesehen. Auch diese bestanden meistens in der Nähe von stärkeren Gefäßschädigungen oder Erweichungen. Daher sind diese Nervenzellenverfettungen eher als sekundäre Wirkungen aufzufassen (Blutkreislaufstörung, Anoxaemie). Gerade von den Ganglienzellen der Oliva inferior und des Ammonshorns ist bekannt, wie sehr sie gegen Blutkreislaufstörung empfindlich sind. Die Verfettung der Nervenzellen der Gehirnrinde, die doch im menschlichen Gehirn in so schwerer Form auftrat, wurde hier nicht beobachtet. Die Ganglienzellen der menschlichen Hirnrinde scheinen empfindlicher gegen Ammoniak zu sein. Daß aber die Nervenzellen sonst im allgemeinen stark geschädigt waren, konnten wir an den mit Thionin gefärbten Schnittpräparaten gut sehen. Die Schwere der Nervenzellenveränderungen stand in einem geraden Verhältnis zu der Zeit nach der Vergiftung. Diese Veränderungen bestanden in Tigrolyse, Karyolyse, Kernmembranfalten, Homogenisation, sogar in vacuolärer Degeneration und in körnigem Zerfall. Die zwei letzten waren namentlich bei den Kaninchen 3 (6 Tage), Nr. 4 (24 Tage) und bei der Katze II (8 Tage) zu beobachten. Die Nervenzellenveränderungen sind auch schon in den früheren Fällen, am deutlichsten in den Kernen der Medulla oblongata (Oliva inferior, Vagus-, Glossopharyngeus-, Deiters-Kern), im Kleinhirn (Nucl. dentatus, emboliformis, *Purkinjesche* Zellen) und im Ammonshorn zu sehen, in geringerem Grade waren sie in der Großhirnrinde, in den Stammganglien und im Rückenmark zu finden. Bei den Tieren, die noch mehrere Tage nach der Vergiftung lebten, sind sie auch in diesen letzteren Gebieten schwerer und ausgeprägter geworden (vacuoläre Degeneration, Neuronophagie). Von einer elektiven Wirkung des Ammoniaks kann also keine Rede sein, denn die Ganglienzellschädigung zeigte sich ziemlich diffus in den verschiedensten Hirngebieten. Diese Ganglienzellschädigung von diffuser Ausbreitung spricht für eine unmittelbare Ammoniakwirkung, der auch die Zirkulations-

störung und Gefäßwandschädigung schwer zukommt. Beim Zustandekommen der Ganglienzellenschädigungen können also primäre und sekundäre Ursachen mitwirken. Die Verfettung der Gliazellen und des Fasersystems war nicht so allgemein, wie sie beim Menschen beobachtet wurde, sondern beschränkte sich auf isolierte Gebiete (Erweichung, Blutung und Gefäße). Daher ist sie eher als Sekundärerscheinung aufzufassen. Aller Wahrscheinlichkeit nach hängt sie mit den von der Gefäßschädigung verursachten Blutkreislaufstörungen zusammen. Doch ist auch nicht von der Hand zu weisen, daß das Ammoniak die Nerven- und Gliaelemente auch unmittelbar durch die geschädigte Gefäßwand hindurch angreift. Unterstützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß die Glia- und Nervenfasern der Marksubstanz, und an mehreren Stellen auch die der Rindensubstanz, sich mit Sudan stärker als sonst färben ließen. Fettembolien fanden sich öfters in den Gefäßen des Gehirns, Plexus chorioideus und in den Nierenkapillaren (Kaninchen 1—3; Katzen I—II). Ähnliches haben wir auch beim Menschen gesehen (Lipämie). Die Verlegung der Gefäßlumina kann durch Stase oder Ischämie-Blutungen (per rhexim) oder Erweichungen mitgewirkt und auch an den Krämpfen ihren Anteil gehabt haben. Die Fettembolien ließen schon bei der Untersuchung des menschlichen Materials auf Lipämie schließen, die mit der Affinität des Ammoniaks zu den Organlipoiden zusammenhängen dürfte. Daß der Fettgehalt des Blutes infolge der Vergiftung tatsächlich zugenommen hat, konnte von uns auch chemisch nachgewiesen werden. Doch darüber werden wir in einer baldigen anderen Veröffentlichung berichten. Auch der Befund des 4. Kaninchens spricht für eine tödliche Rolle der Hirnveränderungen. Bei diesem war nämlich die Magenschleimhaut gänzlich geheilt, auch die Lungen zeigten nichts Pathologisches, selbst die Nieren und die Leber waren nicht so geschädigt, um die Todesursache einwandfrei zu erklären. Im Gehirn fanden wir aber sehr schwere Gefäß- bzw. Ganglienzellenveränderungen. Den Tod können wir also mit vollem Rechte auf diese zurückführen. Selbstverständlich dürfen wir auch die Veränderungen der Lungen, der Leber und der Nieren, wenn sie auch geringfügig waren, nicht außer Betracht lassen. Sie behindern die Ausscheidung der Abbauprodukte, die Entgiftung, den Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung, so daß Autointoxikation und Acidose den tödlichen Ausgang beschleunigen und die Ganglienzellenveränderungen verstärken können (*de Crinis*).

In der Leber wurde, im Gegensatz zu dem bisherigen, bei menschlichem Untersuchungsmaterial (*Oertel, Weichert, Kobert, Edenhofer, Fazekas*) und bei Tieren (*Harnack*) erzielten Ergebnissen bei den Kaninchen gar nicht, bei den Katzen auch nur in einem Falle (II) Fett gefunden. Da aber einerseits auch dies eher infiltrativen Charakter hatte, anderer-

seits auch in beiden (unvergifteten) Kontrollkatzen eine Leberverfettung beobachtet wurde, ist es klar, daß dies auch nicht ohne weiteres der Ammoniakvergiftung zugeschrieben werden kann. Unser vorliegender Befund schließt natürlich nicht aus, daß die Ammoniakvergiftung beim Menschen eine schwere Leberverfettung hervorzubringen vermag. Allerdings werden wir durch diesen Umstand darauf aufmerksam gemacht, daß die Ergebnisse der Tierversuche nur mit der größten Vorsicht auf die Verhältnisse am Menschen anzuwenden sind.

Die *Nierenveränderungen* bei Kaninchen stimmen in allen Einzelheiten mit denen bei Menschen (*Oertel-Weichert, Fazekas*) gemachten Beobachtungen überein. Die Verfettung der Epithelzellen der Tubuli contorti bei Katzen können wir auch nicht mit der Ammoniakvergiftung in Zusammenhang bringen, weil auch bei den Kontrollkatzen eine ähnliche Erscheinung gefunden wurde. Es ist aus der Literatur (*Kaiserling*) bekannt, daß die Verfettung der Epithelien der Tubuli contorti auch bei ganz gesund aussehenden Katzen sehr oft vorkommt. Demnach konnten wir also *Harnacks* Befunde, insoweit sie sich auf die experimentelle Leber- und Nierenverfettung bei der Katze beziehen, sowie die von *Kobert* beschriebene „Glomerulonephritis“ nicht bestätigen. Die in den *Lungen* gefundenen Veränderungen stimmen mit jenen überein, die beim Menschen und in Tierversuchen von den Forschern (*Achard, Floret, Olbrycht, Wältjen, Lehmann, Lesser, Koch, Hecht, Edenhofer* usw.) als Folgen von Salmiakgeist- und Ammoniakgaseinwirkung erkannt wurden¹.

Zusammenfassung.

1. Wir haben durch histologische Untersuchungen an Kaninchen und Katzen ausgeprägte hirnhistologische Veränderungen bei Ammoniakvergiftung nachgewiesen. Dadurch wurden unsere auf menschliches Material bezüglichen Untersuchungsergebnisse bestätigt. Die bekannten klinischen Symptome bei Ammoniakvergifteten konnten also durch den Nachweis histologischer Veränderungen erklärt werden.

2. Die Befunde bei den Versuchstieren sind im allgemeinen geringer als die beim Menschen beobachteten. Sie sind bei Kaninchen etwas stärker ausgeprägt als bei Katzen, bei denen übrigens die Verfettung der Nierenepithelien als normaler Befund schon bekannt ist. Im übrigen sind sie *ceteris paribus* desto stärker ausgeprägt, je länger nach der Vergiftung die Tiere gelebt haben. Im allgemeinen konnten wir folgende Befunde erheben.

3. Die Hirnschädigungen lassen sich in 3 Gruppen einteilen: Gefäß-, Gliafasern- Ganglienzellenschädigungen.

¹ Herrn Professor *Müller-Hess* spreche ich für die lebenswürdige Unterstützung bei Bearbeitung des Materials meinen wärmsten Dank aus.

4. Die Gefäßschädigung zeigt sich in einer wäßrigen Schwellung der Gefäßwand und in einer Verfettung der Gefäßendothelzellen und Vermehrung verfetteter Wanderzellen rings um die Gefäße. Als Folgeerscheinungen treten perivasculäre Blutungen, ringförmiges Ödem und Erweichungsherde auf.

5. Die Schädigung der Gliafasern äußert sich in einer Quellung und stärkeren Neigung zum Sudan III, in Erweichung und Demyelinisation. Die Gliaschädigung steht teils mit der Gefäßerkrankung, teils mit einer unmittelbaren Ammoniakwirkung in Zusammenhang.

6. Die Ganglienzellenschädigungen treten ziemlich diffus in den verschiedenen Hirnpartien auf und sind hinsichtlich ihrer Ausdehnung und Stärke von der Dauer der zwischen Vergiftung und Tod verstrichenen Zeit abhängig. Sie sind in den Oblongatakernen, im Kleinhirn und in den Ammonshörnern am stärksten ausgebildet, jedoch sind sie auch in der Großhirnrinde, in dem Hirnstamm bzw. im Rückenmark zu finden.

7. In der Blutbahn erscheinen freie Fetttropfchen, die die Hirngefäße und den Plexus chorioideus embolusartig verstopfen, wodurch Blutungen, Erweichungen auftreten, die Krämpfe, Lähmungen oder sogar den Tod herbeiführen können, je nach der Bedeutung des aus der Blutzirkulation ausgeschalteten Hirngebietes.

Literaturverzeichnis.

- De Crinis*, Mschr. Psychiatr. **58** (1925). — *Edenhofer*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **15** (1930). — *Falck*, Praktische Toxikologie. S. 107. — *Fazekas*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **23**, H. 4 (1934). — *Floret*, Zbl. Gewerbehyg. **2**, Nr 8 (1925). — *Harnack*, Berl. klin. Wschr. **1893**, Nr 37. — *Hecht*, Beitr. path. Anat. **48** (1910). — *Horváth*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22** (1929); nach Ber. Physiol. **32** (1925). — *Jankovich*, Orvosképzés (ung.) **1934**. — *Kaiserling*, Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 49. — *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen. **2** (1906). — *Kunkel*, Handbuch der Toxikologie. **1899**. — *Lehmann*, Arch. f. Hyg. **5** (1886). — *Lewin*, Obergutachten über Unfallvergiftungen. **1912**. — *Olbrycht*, Z. Med.beamte **29** (1916). — *Petri*, Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. Henke-Lubarsch **10** (1930). — *Starkenstein-Rost-Pohl*, Toxikologie. **1929**. — *Wältjen*, Arch. f. exper. Path. **47** (1902).
-