

## Veränderungen des Augenhintergrundes bei chronischer Nicotinvergiftung

L. GÁT, J. NAGY und L. BURIS

Universitäts-Tbc-Klinik (Vorstand: Prof. Dr. F. PONGOR)  
und Gerichtlich-Medizinisches Universitätsinstitut  
(Vorstand: Prof. Dr. J. NAGY) in Debrecen

Eingegangen am 11. August 1966

Die Wirkungen des Nicotins sind vielseitig. Im Vordergrund steht die Reizung der sympathischen Ganglien des autonomen Systems und der Pressorzentren im verlängerten Mark; aus der Nebenniere wird Adrenalin freigesetzt. Infolge Reizung der Hypophysen-Zwischenhirnregion gelangt einerseits antidiuretisches Hormon, andererseits Vasopressin in die Zirkulation. Die Kontraktion der glatten Muskulatur in den Arteriolenwänden führt anfänglich zu einer Gefäßverengung. Nach anfänglichem Irritationszustand kommt es zur Lähmung, sowie nach Erschöpfung der Nebennierenrinde infolge Erweiterung der Strombahn zum Abfall des Blutdruckes.

In bezug auf die Verteilung und Ausscheidung von Nicotin geben die an Ratten und Mäusen mit radioaktivem Nicotin durchgeführten Versuche von GANZ, KELSEY und GEILING Auskunft. Die höchste Aktivität war in der Leber nachzuweisen, wo der Großteil des Nicotins abgebaut wird. Von WERLE und USCHOLD wurde die größte Abbaurate nebst der Leber in der Lunge, in der Niere und im Gehirn gefunden. Der Abbau des Nicotins erfolgt im Organismus nach FINNEGAN, LARSON und HAAG nach logarithmischem Muster, seine Ausscheidung durch die Niere hingegen nach linearem Muster. 16 Std nach Applikation des Mittels sind Abbau und Ausscheidung beendet; in dieser Zeit wird das Nicotin zu 25% unverändert ausgeschieden. In der chronischen Nicotinvergiftung treten Rachen-Halskatarrhe, Appetitlosigkeit sowie infolge von Gefäßspasmen ein hoher Blutdruck auf. Folgen der Spasmen der Augengefäße sind zentrale Skotome, Amblyopie, Farbenblindheit. Es kann zur Verhärtung der Gefäße kommen, infolge langdauernder Spasmen der Hirngefäße zu apoplexieartigen Erscheinungen, am Auge zur retrobulbären Neuritis.

Bei akuten, in kurzer Zeit zum Tode führenden Nicotinvergiftungen sind die histologischen Veränderungen bedeutungslos. Bei in die Länge gezogener Vergiftung haben ADEBAHR und VOIGT bei Ratten eine Schwellung und Vacuolisierung der Arterienwände in der Niere und im Gehirn, Risse in der Elastica interna und die Vorwölbung derselben in das Lumen beschrieben, die auf die hochgradige Überlastung der Arterienwände infolge der durch das Nicotin bedingten extremen Blutdruckveränderung zurückgeführt werden. Weiterhin sind im Substrat der Lungen Blutungsherde zu sehen, die ebenfalls mit der hochgradigen Blutdruckerhöhung zu erklären sind.

In bezug auf die Veränderungen des Augenhintergrundes bei chronischer Nicotinvergiftung enthält die Fachliteratur nur spärliche Angaben. Nach praktischen augenärztlichen Erfahrungen entsteht — ähnlich wie in Fällen vom chronischen Alkoholismus — eine retrobulbäre Neuritis. In der Mehrzahl der Fälle kommt allerdings neben dem Nicotin bei derselben Person auch ein Alkoholabusus in Frage.

Die Veränderungen beim chronischen Alkoholismus sind übrigens ähnlich denen der chronischen Nicotinvergiftung, so daß es auf deren Grund nicht festgestellt werden kann, ob es sich um die Effekte von Alkohol oder Nicotin handelt.

Bei der chronischen Alkohol-Nicotin-Vergiftung erleidet vor allem das papillomaculare Bündel Schäden (BUNGE), welches einerseits die Macula lutea, andererseits das Gebiet zwischen dieser und der Papilla n. optici versorgt. Klinisch äußert sich die Läsion in einem mit der Längsachse horizontal liegenden ovalen Skotom zwischen dem blinden Fleck und der Macula. Beim Studium der Veränderungen des papillomacularen Bündels ist es empfehlenswert, zwischen frischen Fällen und solchen zu differenzieren, bei denen die Sehstörung bereits seit einiger Zeit besteht, bei denen also der Krankheitsprozeß bereits abgelaufen ist. In 1888 hat SACHS eine nach Alkohol-Nicotingenuß entstandene Amblyopie 2 Monate nach der Entstehung beschrieben, zu welcher Zeit die Atrophie des papillomaculären Bündels zu beobachten war. Die Läsion der Nervenfasern war im Canalis opticus am schwersten. Gefäßwandschädigungen wurden nicht gesehen. Es waren auch an Stellen der schwersten Veränderungen keinerlei Zeichen einer Entzündung zu bemerken.

SCHIECK berichtet über eine 2 Wochen nach dem Auftreten der Sehstörung durchgeführte Obduktion; das papillomaculäre Bündel war bis zum Chiasma degeneriert. Weiterhin war eine leichte Vermehrung der Glia und Neubildung von Gefäßen zu vermerken. An den Blutgefäßen des Bindegewebes waren zur Einengung des Lumens führende Prozesse nachweisbar. In der Nervenfaser- und Ganglienzellschicht der Retina sind keine pathologischen Abweichungen beobachtet worden.

Ein dritter Fall — Suicid eines Alkoholikers 9 Wochen nach Auftreten der Sehstörung — wurde von DALÉN untersucht. Mit der Marchischen Methode war der partielle Zerfall der Fasern des papillomaculären Bündels bis zum Corpus geniculatum externum zu verfolgen. Nur in der Nähe des Bulbus war der Zerfall so hochgradig, daß er auch mit der Weigertschen Methode nachweisbar war. Im Bindegewebsgerüst wurden keine pathologischen Veränderungen gefunden.

IGERSHEIMER hat einen vierten Fall beschrieben. Das papillomaculäre Bündel war in der Nähe des rechten Opticus unmittelbar neben dem Eintritt der Zentralarterie als eine etwa  $1/14$  des Gesamtquerschnittes einnehmende, den Temporalrand desselben besetzende umschriebene Degenerationsinsel zu beobachten. Des weiteren bestand eine Gliavermehrung. Am linken N. opticus war nur ein Zerfall der Nervenfasern in einem umschriebenen Gebiet wahrzunehmen.

In seinem in 1930 erschienenen Buch teilt PETRI die Daten von STEINDORFF, BARRETT, HUSEMANN, DALÉN, BIRCH/HIRSHFELD, SAMELSON, TH. SACHS, UHTHOF, SCHICK und KOLINSKI über die Veränderungen des Augeninneren bei der chronischen Nicotinvergiftung mit. Nach diesen Angaben erleidet der N. opticus bei der chronischen Nicotinvergiftung unmittelbar hinter dem Bulbus herdförmige Läsionen mit Verfall der Nervenelemente und konsekutiver Bindegewebs- bzw. Gliawucherung. Es sind auch häufig neugebildete dickwandige Gefäße zu sehen. Die Nervenfaserschicht der Retina ist verdünnt, die Zahl der Ganglienzellen verringert, die erhaltenen Ganglienzellen weisen degenerative Veränderungen auf. — Bei in einer mit Tabakpulver kontaminierten Atmosphäre gehaltenen Kaninchen waren keine Läsionen der Nervenelemente des Auges zu beobachten.

Die pathologischen Prozesse entstehen z. T. als direkte Nervenläsionen, z. T. auf indirekte Weise infolge Störung der Blutversorgung (AMSLER, AXENFELD, WALSH, russische Forscher).

*Eigene Untersuchungen.* In Kenntnis der oben angeführten Daten haben wir die Veränderungen der Retina bei chronischer Nicotinver-

giftung untersucht. Wir haben — ohne Rücksicht auf das Geschlecht und Körpergewicht — fünf Hunden über 18 Monate täglich 10 mg Nicotin subcutan gespritzt (das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 9 und 14 kg; es handelte sich um drei Rüden und zwei Weibchen). —

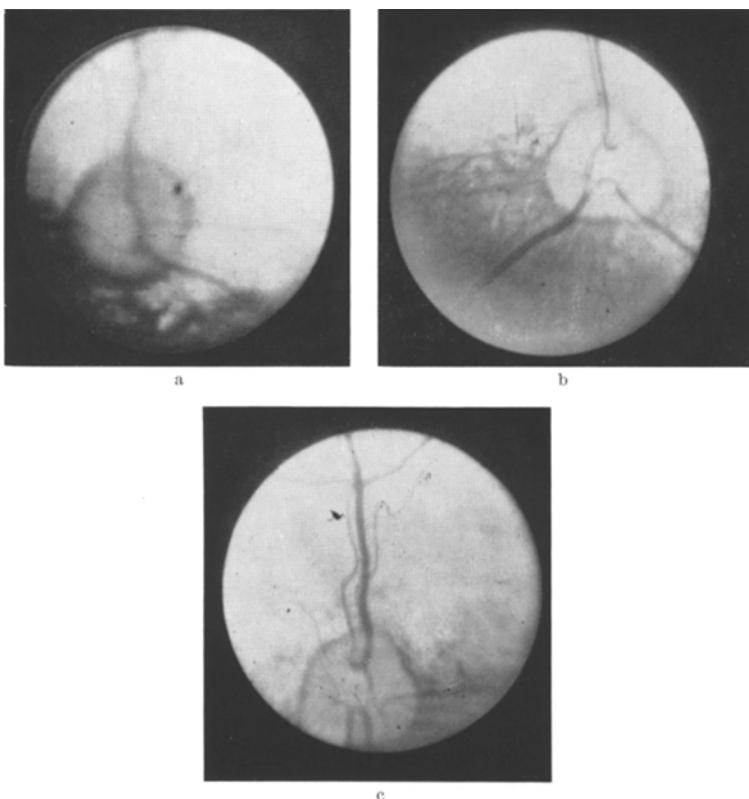


Abb. 1 a—c. Photographische Aufnahmen des Fundus bei mit Nicotin behandelten Hunden. Die gleichmäßige Pigmentierung neben der Papille wird zunächst schollig, dann verschwindet sie allmählich. a Befund nach 3, b nach 12 und c nach 18 Monaten

Diese Dosis wurde von den Tieren im allgemeinen gut vertragen, anfänglich traten nach der Injektion Unruhe, Muskeltremor, Erbrechen auf. Diese Erscheinungen sind dann ausgeblieben, um immer wiederzukehren; eine Gewöhnung an das Nicotin konnte bei keinem Versuchstier festgestellt werden. Der Fundus wurde während der 18 Monate mehrfach untersucht. Nach Tötung der Tiere wurden die Augen und auch andere Organe histologisch verarbeitet.

Die Veränderungen des Augenhintergrundes werden in den Abb. 1 a bis c gezeigt.

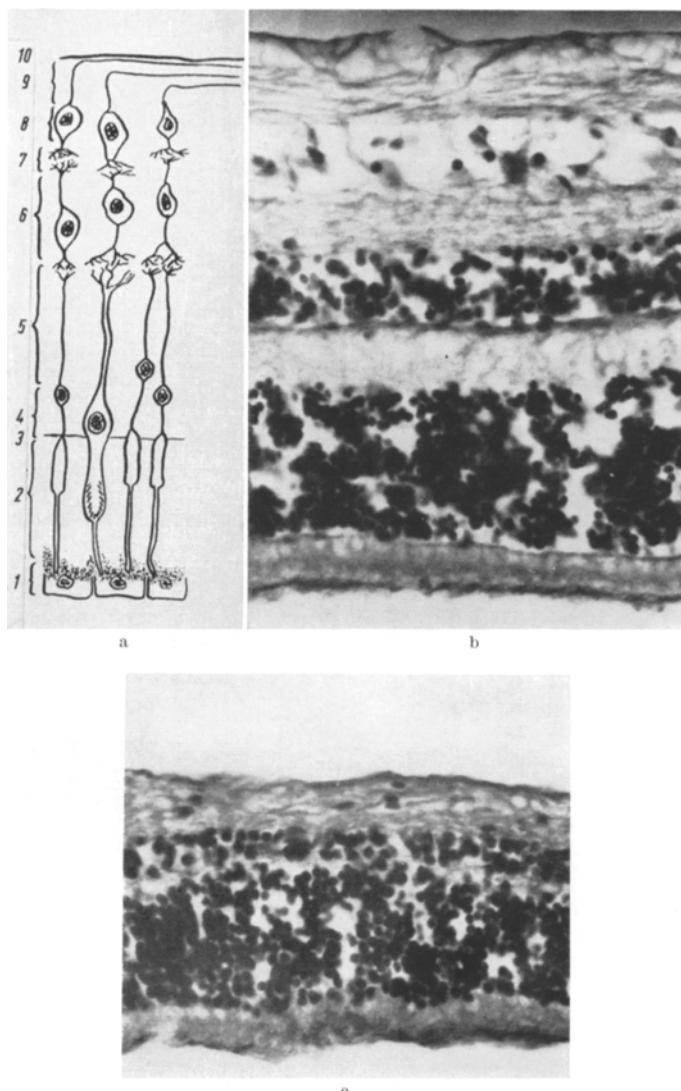


Abb. 2a—c. a Schematische Zeichnung der Schichten der Netzhaut. 1 Stratum pigmentosum, 2 Schichte der Zäpfchen und Stäbchen, 3 Membrana limitans externa, 4 äußere Körnerschicht, 5 äußere Faserschicht, 6 innere Körnerschicht, 7 innere Faserschicht, 8 Ganglienzellschicht, 9 Nervenfaserschicht, 10 Membrana limitans interna. b Histologisches Bild der intakten Retina des Hundes. c Histologisches Bild der Retina des Hundes nach 18 Monate währender Nicotinbehandlung. Atrophische Retina mit verwaschenen Schichten und umgebauter Struktur.  
Azan. 600×

Die histologischen Befunde sind:

*Auge.* An den mit Nicotin behandelten Tieren ist die Dicke der Netzhaut auf etwa die Hälfte der normalen Kontrollen reduziert; die Schich-

tung ist verwaschen, die einzelnen Schichten sind nicht klar differenzierbar. Es fällt insbesondere die zahlenmäßige Reduktion der zelligen Elemente in der Ganglienzellschicht auf, wobei das Plasma der erhaltenen Zellen aufgetrieben erscheint. Im Vergleich zu den Kontrollen ist an zerstreuten Stellen auch der Pigmentgehalt verringert. Die Vascularisation ist ebenfalls eindeutig reduziert, die Gefäße der Netzhaut der Nicotinbehandelten Tiere sind indessen weiter und es bestehen Stasen. Auch die Gefäßwände sind verdickt; stellenweise färben sie sich homogen eosinophil, die elastischen Fasern sind fragmentiert.

Zur Demonstration der geschilderten Befunde dient Abb. 2.

*Aorta.* Bei den behandelten Tieren dringen von der Adventitia her narbige Partien in die Wand, welche bis zur Media reichen. Entsprechend diesen sind die elastischen Fasern zerstört: sie sind fragmentiert. Stellenweise sind auch Kalkablagerungen festzustellen (Abb. 3).

*Nieren.* Bei den behandelten Tieren sind die Glomerulusschlingen stellenweise verklebt, geschwollen. An manchen Stellen ist die Bowmansche Kapsel verdickt, stellenweise sind

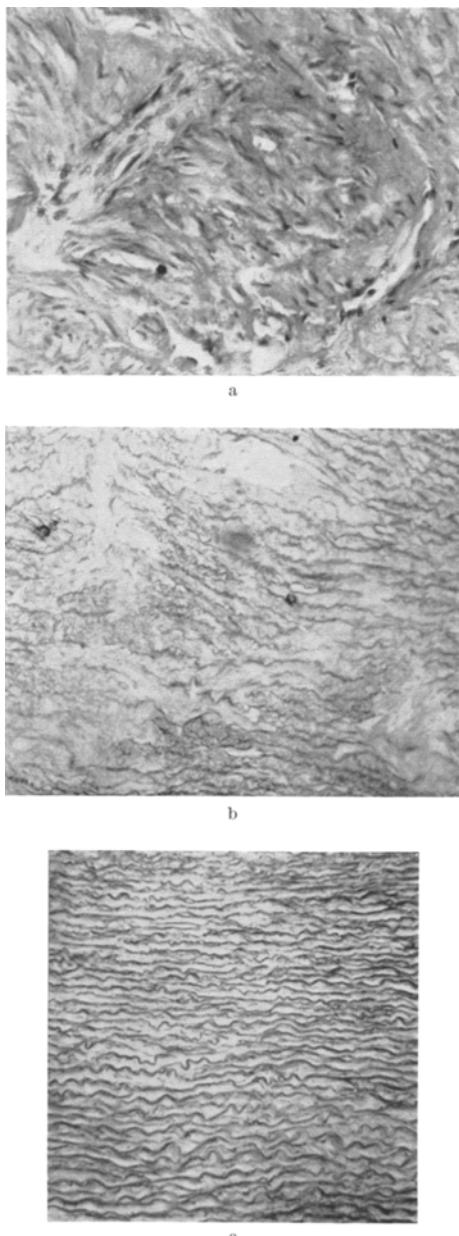


Abb. 3 a—c. a Aortenwand des mit Nicotin behandelten Hundes. Narbige, nekrotische Partie der Media (Hämatoxylin-Eosin). b Elastica-Färbung desselben Gebietes. Zerstörtes elastisches Fasernetz (Orcein). c Aorta eines Kontrollhundes mit intakten elastischen Fasern (Orcein, 120×)

homogen eosinophil gefärbte Schlingen wahrzunehmen. An manchen Stellen sieht man innerhalb der Bowmanschen Kapsel einen strukturlosen, mit Eosin gefärbten Inhalt. — Die Wände der Arteriolen sind verdickt, vereinzelt ist auch eine Verdickung der Membrana elastica wahrzunehmen (Abb. 4).

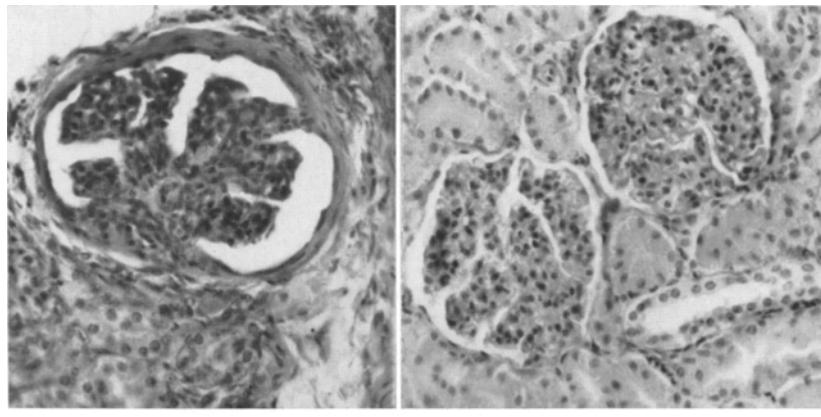


Abb. 4 a u. b. Niere eines mit Nicotin behandelten Hundes. Verdickte Bowmansche Kapsel mit verklebten hyalinen Glomerulusschlingen. b Niere eines Kontrolltieres mit intakten Glomeruli  
(Hämatoxylin-Eosin, 520×)

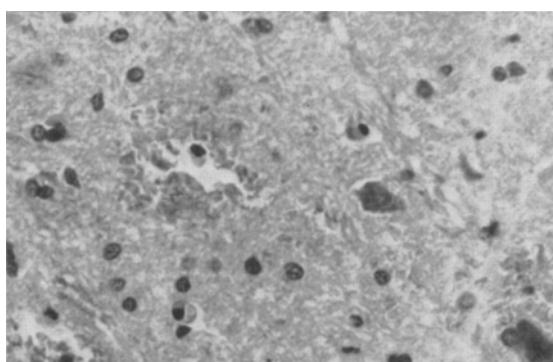


Abb. 5. Gehirn eines mit Nicotin behandelten Hundes. Mikroskopische Blutungen in der weißen Substanz in der Projektion des Gyrus centralis ant. (Hämatoxylin-Eosin, 520×)

*Gehirn.* In den leptomeningealen Gefäßen ist subintimal eine mäßige Sklerose und Mediaproliferation feststellbar. Stellenweise sind Zeichen einer Markscheidenzerstörung zu ahnen. Es besteht ein ausgeprägtes intracelluläres Ödem, in den Gefäßen besteht eine Stase mittleren Grades. Im Hirnsubstrat sind zerstreut Blutungen von mikroskopischer Ausdehnung zu sehen (Abb. 5).

Es gelang uns in den berichteten Experimenten, mit verhältnismäßig kleinen Nicotindosen hochgradige Fundusveränderungen zu erzeugen. Während des langdauernden Versuches sind keine Zeichen der Gewöhnung an das Nicotin zu beobachten gewesen. Die Atrophie der Retina, die Verwaschenheit ihrer Schichtung sowie die zahlenmäßige Reduktion der zelligen Elemente waren die auffallendsten Erscheinungen.

In der Humanpathologie sind Veränderungen vom Charakter der tetrobulären Neuritis, stellenweise auch Retinaveränderungen beschrieben worden. Die von uns berichteten Veränderungen des Retinapigmentes waren zuvor unbekannt.

Nebst den Veränderungen der Augen verdienen in anderen Organen vor allem diejenigen des vasculären Systems Erwähnung. Diese generellen Befunde lassen es vermuten, daß die schweren Veränderungen auch am Auge sekundärer Natur und durch primäre Störung der Blutversorgung bedingt sind.

### Zusammenfassung

Es wurden die Veränderungen der Retina bei chronischer Nicotinvergiftung untersucht. Wir haben fünf Hunden über 18 Monate täglich 10 mg Nicotin subcutan gespritzt. Nach Tötung der Tiere wurden die Augen und auch andere Organe histologisch verarbeitet. Der Fundus wurde während der 18 Monate mehrfach untersucht.

Es gelang uns, in den berichteten Experimenten mit verhältnismäßig kleinen Nicotindosen hochgradige Fundusveränderungen zu erzeugen. Die Atrophie der Retina, die Verwaschenheit ihrer Schichtung sowie die zahlenmäßige Reduktion der zelligen Elemente waren die auffallendsten Erscheinungen.

Nebst den Veränderungen der Augen verdienen in anderen Organen vor allem diejenigen des vasculären Systems Erwähnung. Diese generellen Befunde lassen es vermuten, daß die schweren Veränderungen auch am Auge sekundärer Natur und durch primäre Störung der Blutversorgung bedingt sind.

### Summary

The alteration of the retina had been examined by the authors in chronic experiments at dogs. The dogs received subcutaneously a dose of 5 mg. of Nicotine per day for 18 months. The eyes and other organs of the animals were examined. The fundus of the eyes had been examined several times within the 18 months.

Grave alterations were developed of fundus of the eye with little doses of Nicotine in these experiments. The most conspicuous alterations were the atrophy of retina, the smudgy of the laminas and reduction of the cellular elements of retina.

Alterations were found — beside the lesions of the retina — in other organs, first of all in the blood vessels. The conclusion can be drawn, that the alterations of the eyes are secondary, and are connected with disturbance of the blood supply.

### Literatur

- ADEBAHR, G., u. G. E. VOIGT: Morphologische Veränderungen bei der akuten tödlichen Nicotinvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 54, 304 (1963).
- AMSLER, M.: Lehrbuch der Augenheilkunde, S. 693. Basel: S. Karger 1954.
- AXENFELD, TH.: Lehrbuch der Augenheilkunde, S. 643. Jena: Gustav Fischer 1958.
- BUNGE: Zit. nach F. HENKE u. O. LUBARSCH. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer.
- DALÉN, A.: Zit. nach F. HENKE u. O. LUBARSCH. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer.
- FINNEGAR, J. K., P. S. LARSON, and H. B. HAAG: Studies on the fate of nicotine in the body V. Observations on relation of nicotine dosage to per cent excreted in urine, rate of excretion and rate of detoxication. J. Pharmacol. exp. Ther. 91, 357 (1947).
- GANZ, A., F. E. KELSEY, and E. M. GEILING: Excretion and tissue distribution studies on radioactive nicotine. J. Pharmacol. exp. Ther. 103, 209 (1951).
- HENKE, F., u. O. LUBARSCH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XI/1, Auge. Berlin: Springer 1928.
- IGERSHEIMER, J.: Zur Pathologie der Sehbahn. Albrecht v. Gräfes Arch. Ophthal. 96, 1 (1918).
- PETRI, E.: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. Berlin: Springer 1928.
- Rukovodstvo po glaznim boleznyam III, 193. Moszkva: Medgiz 1962.
- SACHS, TH.: Zit. nach F. HENKE u. O. LUBARSCH. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer.
- SCHIECK, F.: Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Intoxikationsamblyopie. Albrecht v. Gräfes Arch. Ophthal. 54, 458 (1902).
- WALSH, F. B.: Clinical neuroophthalmology, p. 172, p. 1224. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1957.
- WERLE, E., u. E. USCHOLD: Über fermentative Nicotinentgiftung durch tierisches Gewebe. Biochem. Z. 318, 531 (1948).

Professor Dr. J. NAGY  
Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität  
Debrecen