

(Aus der Valeriusklinik zu Amsterdam.)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Barbitursäureverbindungen auf das Gehirn.

Von
Prof. Dr. L. van der Horst.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. November 1934.)

Untersuchungen über den Einfluß von chemischen Schlafmitteln auf das Gehirn stoßen auf verschiedene Schwierigkeiten, da es noch nicht gelungen ist, die Einwirkungsstelle der Barbitursäuredervate — woraus viele Narkotica bestehen — histochemisch nachzuweisen.

Man hat wohl schon versucht, die Lokalisation der Barbitursäure im Gehirn durch chemische Reaktionen zu bestimmen. *Keeser* gelang es im Tierversuch, die Schwermetalle der Salze der Diallylbarbitursäure im Thalamus nachzuweisen. Für unsere Untersuchung haben aber diese Experimente nur theoretischen Wert: wir sind auf histopathologische Veränderungen angewiesen. Nun wissen wir aus klinischen und pharmakodynamischen Studien, daß *Medinal*, *Somnifen*, *Veronal* und *Luminal* Thalamus, Cerebellum und Striatum angreifen. Bei später gemachten Untersuchungen wurden daneben auch noch Veränderungen in der Medulla oblongata gefunden. Dies stimmt mit den Erfahrungen der Klinik überein. Schon *Kläsi* hat in seiner ersten Publikation auf bulbäre Symptome während der Schlafkur hingewiesen, wie die lallende Sprache, die Ataxie und Brachykardie, die Schluckstörungen und die Aufhebung des Husten- und Brechreflexes.

Diese Störungen können ein ernstliches Ausmaß erreichen und es sind schon mehrere Fälle von Somnifentod bekannt geworden. Aber die dabei festgestellten anatomischen Abweichungen sind nicht zahlreich. *Gruber* und *Robert* fanden eine Erweiterung der Hirngefäße. *Gundert* beschrieb eine starke Erweiterung der Bauchgefäße mit Anämie des Gehirns und der Medulla oblongata.

Dasselbe wurde auch in einem von mir mit Dr. *van Hasselt* untersuchten Fall gefunden, den ich auf der Amsterdamer Neurologenversammlung mitteilte. Der Fall bestätigte, daß Barbitursäuredervate auf die Medulla oblongata, das Cerebellum und den Thalamus einwirken oder doch wirken können. Die Stelle der Einwirkung war leicht zu finden, da ein histopathologisches Syndrom im Sinne von *Spielmeyer* entstanden war. Die Art dieses histopathologischen Prozesses kann umschrieben werden mit: 1. albuminoide Degeneration der Zelleibsubstanz der Ganglionzellen, 2. Entstehen von metachromatischen Abbauprodukten, die

von der Glia aufgenommen und nach den Gefäßen verschleppt werden,
3. Vermehrung der Glia¹.

Die Gliavermehrung veranlaßte sogar stellenweise das Entstehen der bekannten kleinen Gliasherde. Die albuminoide Degeneration der Zellleibsubstanz und der Transport der Abbauprodukte zu den Gefäßen ist auf Abb. 1 ersichtlich. Daran ist noch nichts Besonderes. Das Eigenartige ist die purpurrote Farbe der Abbauprodukte. Das Bild wird von großen gefärbten Massen beherrscht, die wie ein Niederschlag aussehen. Aber es

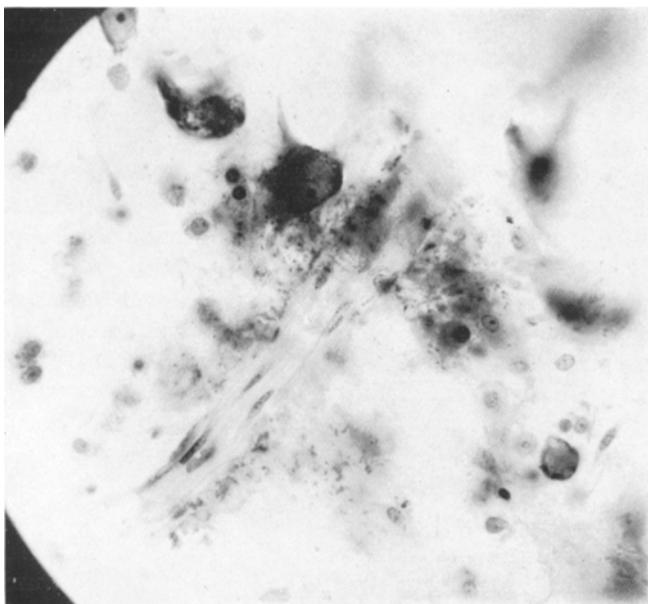


Abb. 1. Albuminoide Degeneration von Ganglionzellen mit Transport von purpurroten Abbauprodukten nach einem Gefäß.

sind sicher keine bei der Färbung entstandenen Kunsterzeugnisse, denn wir fanden diese niederschlagartigen Massen bei Anwendung aller möglichen Färbemethoden jedesmal wieder an denselben Stellen. Im *Nissl*-Präparat bestehen die Massen aus inner- und außerhalb der Gliazellen liegenden carminroten Partikelchen. Es sind bald sehr scharf abgegrenzte Partikelchen, bald gefärbte ungleiche Tröpfchen, bald auch größere nebelartige Massen. Dabei weisen die Gliazellen verschiedene Stadien von Zelldegeneration auf, von scheinbar gesunden Zellen mit rundem Kern und guterhaltener Membran an bis zu schwer degenerierten, aufgeblasenen Zellen ohne Kern. Nun ist Metachromasie beim Abbau schon lange bekannt. Im Jahre 1910 beschrieb *Alzheimer* die metachromatischen

¹ Horst, L. van der u. J. A. van Hasselt: Psychiatr. Bl. (holl.) 37, Nr 1 (1933).

basophilen Stoffe, die von der Glia aufgenommen werden. Er fand aber diese Degeneration im Mark und nicht beim Abbau von Ganglienzellen.

Wir sprachen hier von albuminoider Degeneration, da die metachromatischen Abbauprodukte der Ganglienzellen in unseren Präparaten starke Ähnlichkeit mit der von *Spielmeyer* beschriebenen albuminoiden Metachromasie¹ aufweisen, wenn er von „anderen gleich oder fast gleich gefärbten metachromatischen Stoffen“ spricht, die von Ganglienzellen herstammen müßten. „Man sieht sie beim Untergang von Ganglienzellen allein oder neben nicht metachromatischen, einfach basophilen Stoffen. Sie sind hier albuminoide Degenerationsprodukte von Zelleibsubstanzen. Man trifft sie mitunter schon in den Ganglienzellen, doch meist erst in gliösen und in mesodermalen Elementen. Außer solchen metachromatisch violett oder rötlich erscheinenden Stoffen kenne ich rotbraun gefärbte Produkte, die zunächst wie ein selbständiges Pigment imponieren, es tatsächlich aber nicht sind, sondern diese Farbe erst im *Nissl*-Präparat (besonders bei Thioninfärbung und Anilinölalkoholdifferenzierung) erhalten. Ich sah sie in abschmelzenden Dendriten von Ganglienzellen und danach in Gliazellen eingeschlossen.“

Da wir also ein ordentlich diagnostizierbares histopathologisches Syndrom im Cerebrum nach Somnifenintoxikation fanden und in der Literatur keine genügenden Anhaltspunkte über die Bedeutung dieser Erscheinung für die Somnifenintoxikationen zu erhalten waren, ergab sich aus diesem Befund eine doppelte Fragestellung, und zwar:

a) ist die Art dieses histopathologischen Prozesses pathognomonisch für die Somnifenintoxikation,

b) ist die Lokalisation typisch für die Barbitursäurederivate?

Hiezu sah ich mich auf Tierversuche angewiesen. Mehrere Katzen bekamen eine Zeitlang täglich eine Somnifeninjektion und wurden dann beobachtet. Es zeigte sich, daß eine Dosierung von 0,5 ccm Somnifen per Tag tödlich sein kann. Aber weitaus nicht bei allen Katzen. Auch hier trat wie beim Menschen eine individuelle Empfindlichkeit zutage. Ich vermutete, daß 0,5 ccm schon eine Überdosierung war (0,5 ccm für eine Katze von 3 kg bedeutet bei gleicher Empfindlichkeit 10 ccm für einen Menschen von 60 kg). Es zeigte sich aber, daß verschiedene Versuchstiere viele Tage nacheinander 0,75 ccm per Tag vertrugen. An klinischen Erscheinungen fielen am meisten die Koordinationsstörungen auf. Die Tiere konnten nicht gut springen, kamen beim Fallen nicht auf ihre Füße nieder und setzten beim Gehen oft eine Pfote mit der dorsalen Fläche auf den Boden, was auf einem Film festgehalten werden konnte. Dazu hatten sie das Bedürfnis, sich in einer dunklen Ecke niederzulegen, sie schliefen aber nicht übermäßig viel und nahmen genügend Nahrung zu sich.

¹ *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems, S. 298. Berlin 1922.

Im ganzen wurden die Gehirne von 5 Katzen untersucht, und zwar von:

- A. einer Katze, die am 16. Tag starb, nachdem sie 7,5 ccm Somnifen erhalten hatte (Atemstillstand, etwas später Herzstillstand);
- B. einer Katze, die nach 30 Tagen starb, nachdem sie 19,5 ccm Somnifen gehabt hatte;
- C. einer Katze, die 22 Tage nacheinander 1 ccm Somnifen per Tag erhalten hatte und dann durch Verbluten getötet wurde.

Dies geschah auf Grund von folgenden Überlegungen. Bei Tieroperationen hatte ich früher öfters Somnifennarkose angewendet, die durch Einspritzung von 2 ccm Somnifen erhalten wurde. Das gelang oft gut. Die Katzen vertrugen die Narkose und hatten darnach keine Störungen. Zwei Katzen D. und E. waren aber 5—6 Wochen nach der Operation verendet, und zwar unter denselben Erscheinungen wie die Katzen A. und B.

Ferner fanden wir bei der Sektion dieser beiden Katzen D. und E. dieselben histopathologischen Veränderungen im Cerebrum; es konnte auch keine andere Todesursache festgestellt werden.

Die Untersuchung des Gehirns dieser 5 Versuchstiere hat zum Teil die bei der oben genannten Untersuchung des menschlichen Cerebrums erhaltenen Resultate bestätigt, zum Teil aber zeigten sich abweichende Erscheinungen.

Untereinander stimmten die Veränderungen im Gehirn bei diesen 5 Katzen aber auffallend gut überein. Und das nicht allein in der Art des histopathologischen Syndroms, sondern auch in der Ausbreitung der krankhaften Veränderung. So fanden sich (wie im Falle des menschlichen Cerebrums) degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen des Atemzentrums, in den Vaguskernen und im Cerebellum, und zwar vor allem im Nucleus dendatus. Es war aber bei keinem von diesen fünf Gehirnen der Thalamus angegriffen (im Gegensatz zu dem oben beschriebenen menschlichen Cerebrum). Dagegen bestanden andererseits starke degenerative Veränderungen im Nucleus *Deiters* und im Nucleus vestibularis superior (Nucleus *Bechterew*), was ganz mit den Koordinationsstörungen der Tiere übereinkam. Wie sehr die vacuoläre Degeneration hier fortgeschritten war, zeigt Abb. 2, auf der eine der Ganglienzellen ganz ausgehöhlt zu sein scheint.

Hier nähern wir uns der Frage unserer Untersuchung, nämlich ob das eigenartige histopathologische Syndrom bei Somnifenintoxikation pathognomonisch ist für diese Vergiftung.

Vor allem fielen auch an diesen Präparaten die Degeneration der Ganglienzellen in der Substantia reticularis und in den Ponskernen auf. Auf Abb. 3 sind Ganglienzellen aus der Substantia reticularis zu sehen. Die vacuoläre Degeneration zeigt sich auch in den Ausläufern, wie Abb. 5

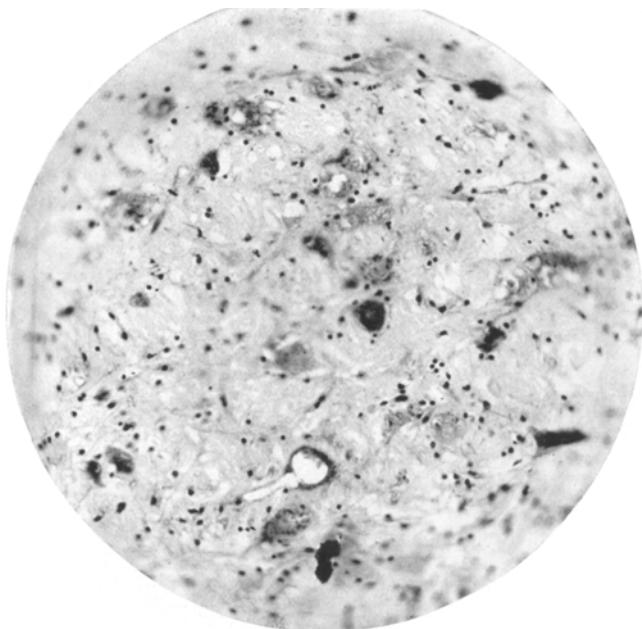


Abb. 2.

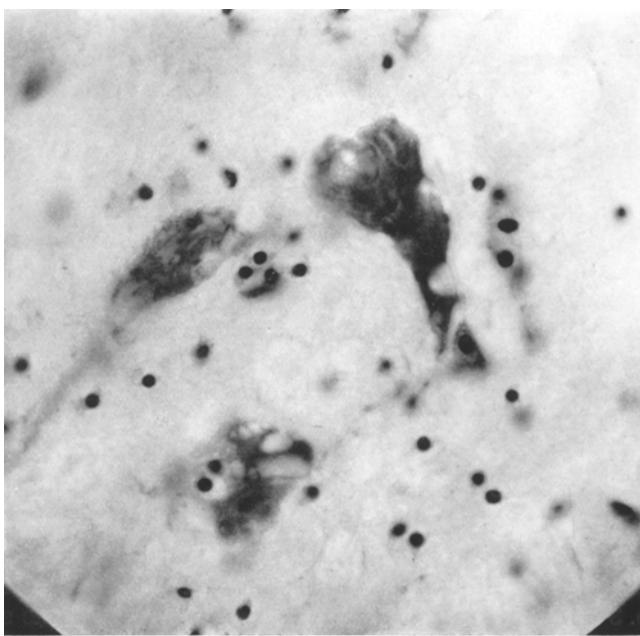


Abb. 3.

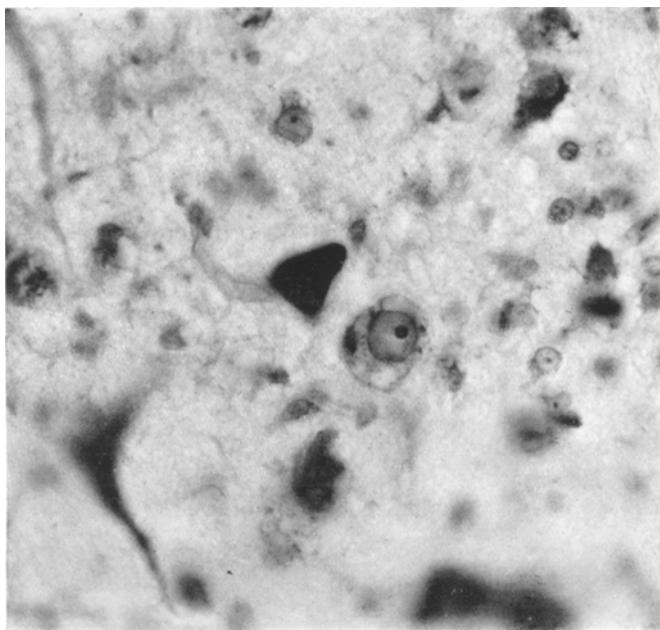


Abb. 4.

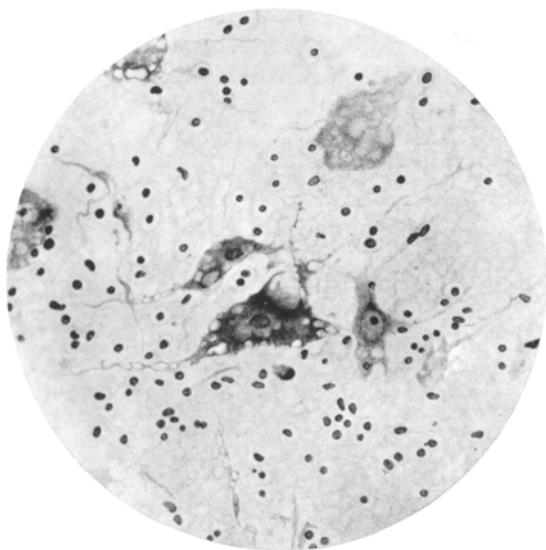


Abb. 5. Vacuoläre Degeneration auch in den Ausläufern; Gliawucherung, metachromatische Abbauprodukte in der Glia aufgenommen.

beweist. Daneben finden wir Tigrolyse, Pyknose, Schrumpfung und Auseinanderfallen der ganzen Zelleiber.

Die Abb. 4 zeigt nebeneinander eine pyknotische Ganglienzelle und beginnende Degeneration.

Bei näherer Besichtigung von Abb. 5 sieht man auch da den schon beim menschlichen Cerebrum beschriebenen eigenartigen Prozeß angedeutet. Es besteht nicht nur Zelldegeneration, sondern es kommt noch ein neues Element hinzu. Wir finden hier zwar keine großen purpurroten Massen im Präparat wie auf Abb. 1, aber doch auch Metachromasie, und sehen auch hier und da Gliazellen, die metachromatische Substanz aufgenommen haben.

Diese Metachromasie fanden wir aber nicht in allen Gehirnen. Die purpurrote Farbe zeigte sich nur in dreien von den fünf Katzenhirnen. Wo aber diese metachromatische albuminoide Degeneration auftrat, da hatten auch die Gliazellen diese Stoffe in sich aufgenommen.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Art dieses histopathologischen Symptomenkomplexes bezeichnet werden kann durch:

1. Degeneration der Zelleibsubstanz von Ganglienzellen,
2. das Entstehen von Abbauprodukten, die von der Glia aufgenommen werden,
3. Vermehrung der Glia.

Da die Metachromasie nur bei drei von den fünf Katzencerebren gefunden wurde, können wir nur die Vermutung aussprechen, daß die Art der Degeneration mit der von *Spielmeyer* beschriebenen albuminoiden Metachromasie übereinstimmt. Es ist immerhin denkbar, daß die purpurrote Farbe erst auftritt, wenn der Abbau bis zu einem bestimmten Stadium fortgeschritten ist. Ansonsten wiesen die histopathologischen Bilder sowohl in bezug auf die Lokalisation wie die Art der Erkrankung so viel Ähnlichkeit miteinander und mit den im menschlichen Cerebrum gefundenen Abweichungen auf, daß wir hier von einem histopathologischen Syndrom infolge von Barbitursäureintoxikation sprechen können.