

(Aus dem histopathologischen Laboratorium der staatlichen Anstalt Gintermuischa,
Jelgava, Lettland [Anstaltsdirektor: *K. Neuberg*.])

Pathologisch-anatomische Veränderungen im Gehirn nach Avertinvergiftung.

Von

V. Nicolajev und T. Vitols.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 20. Juni 1938.*)

Nachdem *Vitols* die Befunde im Organismus nach Avertinvergiftung an Tieren publiziert hatte¹, erschienen in der Literatur Hinweise, Avertin könnte auch Schädigungen im Gehirn hervorrufen.

So gibt *Hillebrand* an, bei zwei Todesfällen nach Avertinnarkose im Gehirn „perivasculäre Infiltrate, wie bei der Encephalitis lethargica“ gesehen zu haben. *Hillebrands* erster Fall war ein 65 Jahre alter Mann, bei dem eine Kehlkopfexstirpation wegen weit vorgesetzten Carcinoms vorgenommen worden war und der insgesamt 0,125 g/kg Avertin erhalten hatte. Der Tod war am zweiten Tage infolge Aspirationspneumonie eingetreten. Der zweite Fall war ein 66 Jahre alter Patient, bei dem nach einer Nasenkrebsoperation eine Plastik gemacht worden war. Diesem waren ebenso 0,125 g/kg Avertin zur Narkose gegeben worden. Zweimal hatte der Kranke die Narkose gut vertragen, doch zwei Stunden nach der dritten Narkose war er gestorben. Leider hat *Hillebrand* nichts Näheres über seine Befunde geschrieben, als eben nur angegeben, diese seien denen der Encephalitis epidemica ähnlich.

Dagobert-Kallmann beschreibt bei einem Avertintodesfalle eine akute Nervenzellerkrankung, vorzugsweise in der Hirnrinde, von der Art, wie man sie häufig bei infektiös-toxischen Erkrankungen schwererer Art beobachte.

Ein 19jähriges Mädchen, bei dem wegen Retroflexio uteri eine *Alexander-Adam*-Operation vorgenommen wurde, hatte am Abend zuvor 0,5 g Veronal erhalten, am Operationsmorgen nochmals 0,5 g Veronal. Auffällig war die besonders starke Wirkung des Veronals gewesen: Patientin konnte kaum auf den Beinen stehen, sie taumelte. Deshalb hatte sie auch statt 0,04 g Pantopon (wie sonst üblich) nur 0,02 erhalten. Avertin — 0,1 g/kg, dann nochmals 0,025 g/kg, insgesamt 5,5 g in 2½%iger Lösung. Der weitere klinische Verlauf und der Obduktionsbefund waren folgende:

Nach der Operation folgte ein stundenlanger Nachschlaf. Atmung und Kreislauf zunächst gut. Gegen Abend Atmung oberflächlicher. Auf CO₂ nur vorübergehende Besserung. Während der Nacht Verschlechterung des Pulses. Herzmittel erfolglos. Um Mitternacht Cyanose, die sich nicht beheben ließ. 17,5 Stunden nach der

¹ Vgl. Zbl. Chir. 1933, Nr. 41 und Dissertation 1934.

Operation Tod wegen Atem- und Kreislaufähmung. Während der ganzen Zeit nach der Operation war die Patientin nicht aufgewacht.

Sektion. An der Leberoberfläche blaßgraue Herde, mikroskopisch-diffuse Verfettung von Leberzellen. Rectalschleimhaut gerötet; im Sigmoid diphtherische Nekrosen bis nach oben ins Querkolon. Magenschleimhaut gerötet, mit punktförmigen Erosionen, die im präpylorischen Gebiet verstreut sind. In der Blase nur einige Tropfen Urin (trotzdem Patientin nach der Operation kein Wasser gelassen hatte). Nieren — makroskopisch o. B.; mikroskopisch — Glomeruli gut erhalten, Tubuli contorti nebst Übergangsabschnitten und dicken Schleifen-schenkeln ganz fein basal verfettet. In der Hirnrinde — akute Nervenzellerkrankung.

Diese und noch andere Arbeiten veranlaßten uns, in einem Falle von tödlicher Avertinvergiftung dem Zentralnervensystem besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. In Versuchen mit Kaninchen und weißen Mäusen und bei Färbung der entsprechenden Hirnpräparate mit Hämatoxylin-Eosin und nach *van Gieson* hatte *Vitols* in Fällen einer akuten Avertinvergiftung keinen nennenswerten Hirnbefund erheben können. In chronischen Vergiftungsfällen konnte er zweimal eine Hyperämie der weichen Hirnhäute beobachten, einmal auch eine auffallende Zellansammlung um Ganglienzellen gewisser Bezirke (gliöse Trabanten oder Pseudoneuronophagie ?) und einen kleinen Gliaherd.

Um zu sehen, ob vielleicht das Avertin beim Menschen eine deutlichere Einwirkung aufs Zentralnervensystem erkennen lasse und um die Befunde von *Hillebrand* nachzuprüfen, haben wir nun unseren Fall von Avertinvergiftung eingehend untersucht. So sahen wir dann, wie wir das im folgenden ausführen werden, daß das Avertin wohl pathologische Veränderungen im Gehirn setzen kann, doch nicht im Sinne der von *Hillebrand* angeführten Befunde. Wir sind zu anderen Befunden bzw. zu einer anderen Deutung derselben gekommen.

Eine 41 Jahre alte Patientin wurde wegen Struma *Basedowii* operiert. Sie erhielt 0,08 g/kg Avertin und 40 g Äther. Vor der Operation war Patientin mit *Lugol*-scher Lösung vorbereitet worden, wonach im Laufe von 16 Tagen der Grundumsatz von + 80 auf + 30 und die Pulsfrequenz von 100 auf etwa 80 gesunken war. Es wurde eine beiderseitige Resektion der Schilddrüse ausgeführt. Operationsverlauf ohne besondere Zwischenfälle noch sonstige Auffälligkeiten. 6 Stunden nach der Operation — Puls gut gefüllt, 120mal in 1 Min.; allgemeines Befinden gut, Gesicht leicht angedrungen. Am nächsten Tage um 6 Uhr abends Temperatur 38,2°, und ungetacht aller Herzmittel (Cardiazol, Ephetonin, Coffein, Digalen, Glucose) ist der Puls sehr frequent (140 mal) und schwach gefüllt. Unruhe. In der Nacht ist der Puls bisweilen nicht zu tasten. Am Morgen des dritten Tages tritt Schläfrigkeit ein, später jedoch ist Patientin sehr unruhig, schreit, reißt sich die Kleider vom Leibe und antwortet nicht. Puls 160mal in 1 Min. In der Nacht erhält sie Glucose intravenös, Herzmittel und zur Beruhigung 0,25 mgr Scopolamin. Die Unruhe hält 48 Stunden an. Am Morgen des 5. Tages ist die Kranke ruhig, fühlt sich angeblich gut, der Puls ist gut gefüllt, aber immer noch 150mal in 1 Min. Da der Allgemeinzustand sich zusehends bessert, glaubt man die Kranke gerettet. Am Abend tritt jedoch unerwartet Exitus letalis ein.

Sektion¹. Schwach entwickelte Unterhautfettschicht. Herz, Lungen und Thymus o. B. Leber — makroskopisch o. B., mikroskopisch an einzelnen Stellen fettige

¹ Am nächsten Vormittag.

Degeneration der Parenchym- sowie Endothelzellen. Die Gallenblase enthält 4 Cholesterinsteine, doch keine Entzündungsscheinungen. Die Arteria pancreatico-duodenalis ist embolisch verlegt, in der Cauda des Pankreas ist eine Nekrose von Bohnengröße. Nieren und Genitalien o. B. Beide Nebennieren zeigen schon makroskopisch einen Fettmangel. Im frischen Präparat ergibt das Polarisationsmikroskop einen völligen Schwund der doppelbrechenden Lipoidstoffe. In dem mit Sudan gefärbten Präparat kann bestätigt werden, daß Fettstoffe in der Nebennierenrinde beinahe gänzlich fehlen.

Der Lipoidschwund der Nebenniere und der ebenfalls feststellbare Schwund der Fettstoffe überhaupt lassen vermuten, daß im beschriebenen Falle als Todesursache eine Avertinvergiftung anzusehen ist, die hier in der Nebenniere ganz gleiche Veränderungen gesetzt hat, wie sie *Vitols* in seinen Tierexperimenten beobachtet hat. Auch das klinische Bild nach der Operation, das über mehrere Tage bestand, spricht am meisten für eine Schädigung des Zentralnervensystems, die eben auf die toxische Einwirkung des Avertins zu beziehen wäre. So erwarten wir nun von der histopathologischen Untersuchung des Zentralnervensystems, daß etwaige dort feststellbare Veränderungen am ehesten auf die Avertinvergiftung zurückzuführen wären und nicht etwa — wie das vielleicht zum Einwand gemacht werden könnte — auf die *Basedowsche* Krankheit, die vorgelegen und Anlaß zur Operation gegeben hatte.

Nach Anfertigung von Übersichtspräparaten (nach *v. Gieson*), von *Nissl*-Präparaten und nach Anwendung von Fettfärbungs- und Markscheidenmethoden, hat die mikroskopische Untersuchung des Zentralnervensystems folgenden Befund ergeben:

Gyrus centralis anterior. Die weiche Hirnhaut ist ödematos und hochgradig aufgelockert, stellenweise ist sie sehr zellreich, mancherorts jedoch ausgesprochen fibrotisch verdickt. Die Rindensubstanz ist locker, die Gefäße sind stark blutgefüllt, und die Adventitiaspalten klaffen in einem erweiterten Zustande, wobei gar nicht selten eine leichte Auswanderung von Mesenchymzellen in die Umgebung stattgefunden hat. An *Nissl*-Präparaten sieht man bisweilen, bei schwacher Vergrößerung, kleine fleckförmige Ganglienzellausfälle, namentlich in der II. und III. Rindenschicht. Größere Pyramidenzellen weisen zum Teil eine „*akute Schwelling*“ auf, einige haben ein ausgesprochen wabiges Aussehen des Plasmaleibes. Die Gliazellen erscheinen durchweg vermehrt, zum Teil in Stern- und Rosettenform. Dabei sind sie sehr polymorph, vorwiegend regressiv verändert (Pyknose). Fettpräparate zeigen eine starke Ganglienzellverfettung ohne besondere Bevorzugung einzelner Typen und Schichten. Fett befindet sich auch in fast sämtlichen Gliazellen. Ferner sieht man es in den Lymphspalten der Gefäße. Aber auch die Gefäßendothelien selbst sind zum größten Teil einer fettigen Degeneration anheimgefallen. Die Markscheidenfärbung zeigt eine beträchtliche Aufschwellung und teilweise sogar tropfige Auflösung der Marksubstanz.

Gyrus frontalis II. Die Veränderungen gleichen denen der Zentralwindung. Die zellige Durchsetzung und Auflockerung der weichen Hirnhaut ist stellenweise noch hochgradiger. Am Endothel der Gefäße sind hier auch noch aktive Vorgänge als progressive Veränderung und Wucherung feststellbar. An Ganglienzellen lassen sich außer starker Verfettung auch Veränderungen im Sinne einer Homogenisierung nachweisen. Fleckförmige Zellausfälle betreffen gleichfalls vorwiegend die II. und III. Rindenschicht.

Gyrus temporalis II gleicht den oben geschilderten Windungen. Auffallend ist die ödematöse Auflockerung namentlich der oberen Rindenschichten. Die Ganglienzellen zeigen gleichfalls eine starke Verfettung, teilweise auch eine Homogenisierung. An manchen Arteriolen tritt die aktive Veränderung der mesenchymalen Elemente besonders hervor. Die Markfasern sind aufgebläht und teils mit Anzeichen von Myelolyse.

Gyrus hippocampi. Die Windung ist bis auf die bereits erwähnte Gliareaktion ohne nennenswerte Veränderungen.

Plexus chorioideus. Das Stroma ist sehr blutreich, im allgemeinen nur wenig hyalinisiert. An Bindegewebszellen sieht man Aktivierungsvorgänge, so zum Teil eine recht beträchtliche Kernvergrößerung.

Corpus striatum. Während die kleinen Ganglienzellen intakt sind, ist ein Teil der großen Ganglienzellen stark verfettet. Das Pallidum ist viel weniger betroffen.

Thalamus opticus. Es kommen wäbige Zellbilder vor.

Hypothalamus. Hier fällt die sehr beträchtliche ödematöse Auflockerung und die Hyperämie auf, wobei einige Blutgefäße ganz und gar von Leukocyten eingenommen sind (weiße Blutstase). Subependymär und auch in der Nähe größerer Gefäße sind in beträchtlichen Mengen Corpora amylacea angesammelt. Da selbst ist es auch zu einer isomorphen Gliose gekommen. Im Parenchym kommen auch kleine Ringblutungen vor, von denen einige bereits eine mesenchymale Organisation erkennen lassen.

Capsula interna. Die Markfasern sind intakt bis auf einen kleinen Abschnitt im medialen Anteil des Kapselknies, wo eine Schwellung der Markfasern nebst Myelolyse feststellbar ist.

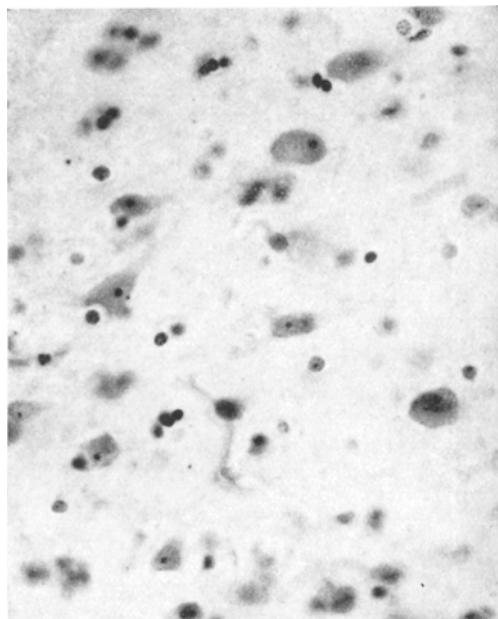


Abb. 1.

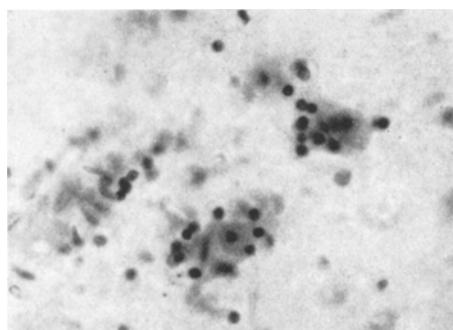


Abb. 2.

Abb. 1 u. 2. Avertinvergiftung. Verschiedene Formen von Ganglionzelldegeneration. Hirnrinde. Thioninfärbung. 1. „Akute Schwellung“, 2. pericelluläre Glianhäufung. Man sieht auch die Pyknose der Gliakerne. 460 × vergrößert. Mikroaufnahmen.

Substantia nigra. Hier sind nur eine Hyperämie des Gewebes sowie Anzeichen von „weißer Blutstase“ bemerkenswert.

Pons. Die grauen Anteile sind ohne Veränderungen. Degenerative Markscheidenveränderungen lassen sich nur an den Fasern der langen Projektionsbahnen nachweisen.

Cerebellum. Hier ist kein pathologischer Befund zu erheben.

Nucleus dentatus cerebelli. Die Ganglienzellen sind hochgradig verfettet. Die Glia zeigt Fettransport, dabei sieht man außer neutralem Fett auch noch metachromatisch angefärbte Substanzen. Die Gliazellen sind gewuchert, die Gefäßendothelien aktiviert.

Medulla oblongata. Das Gewebe ist ödematös aufgelockert, die Lymphspalten sind stark erweitert, in der darin befindlichen Lymphe sind Mesenchymzellen enthalten. Die weiche Hirnhaut ist namentlich im dorsalen Abschnitt verdickt und zellig durchsetzt, darunter ist eine beträchtliche isomorphe Gliose feststellbar. Von Ganglienzellen zeigen besonders die des Nucleus olivaris eine hochgradige wabige Entartung bzw. Verfettung.

Medulla spinalis. Subpial sieht man stellenweise große Ansammlungen von Corpora amylacea. Von den Ganglienzellen zeigt ein Teil, ohne Bevorzugung von Vorder- oder Hintersäule, eine beträchtliche fettige Degeneration, die bis zu einer völligen Zellauflösung gesteigert sein kann. Die Glia ist dabei recht inaktiv, nur an wenigen Stellen ist es zu Wucherungerscheinungen in Rosettenform oder in Form von mehr ausgedehnter Rasenbildung gekommen.

Zusammenfassung und Folgerung.

Das Zentralnervensystem zeigte im Falle einer Avertinvergiftung deutliche Merkmale einer akuten toxischen Schädigung — ein Ödem, einen ektodermotropen degenerativen Prozeß in Form von Ganglienzellverfettung bzw. andersartiger akuter Ganglienzell- sowie Gliaschädigung, jedoch ohne besondere Bevorzugung einzelner Hirnabschnitte, ferner — einen gliösen Fettabbautypus und eine akute Reaktion der weichen Hirnhaut sowie des endocerebralen Mesenchyms (namentlich der Endothelien), die allem Anschein nach gleichfalls auf den toxischen Einfluß des Avertins zurückzuführen ist.

Der beschriebene Fall ermahnt zur Vorsicht bei der Anwendung der Avertinnarkose, namentlich in Fällen, wo eine besondere Hinfälligkeit gegenüber Schlafmitteln der Hirnstammgruppe zu befürchten ist.