

Aus dem Gerichtsmedizinischen Institut der Humboldt-Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. O. PROKOP)
und dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. L. H. KETTLER)

Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung der vacuoligen Umwandlung der Leber für die Diagnostik der Kohlenmonoxydvergiftung

Von

WILLIAM MEIER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Juli 1961)

Zur Frage der vacuoligen Degeneration sind eine große Zahl ausgedehnter Untersuchungen durchgeführt worden (ALTMANN, BÜCHNER, KETTLER, PICHOTKA, PROKOP u. a.). Als Ursache dieser Veränderung sind O₂-Mangel, Hitzekollaps, Hunger, Giftwirkung (Kohlenmonoxyd, KCN, Methylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff u. a.), Unterdruck sowie Unterkühlung anzusehen.

Stellt man die zumeist tierexperimentellen Untersuchungen Autopsiebefunden am Menschen gegenüber, so ergeben sich verschiedentlich erhebliche Differenzen. Beispielsweise ließen die Untersuchungen von PICHOTKA über die Kohlenmonoxydvergiftung am Meerschweinchen eine relativ ausgeprägte vacuolige Degeneration an der menschlichen Leber bei CO-Vergiftung erwarten. Da sich aber im Sektionsmaterial bei Kohlenmonoxydvergiftung vacuolige Veränderungen sehr unregelmäßig finden, ergab sich die Frage, ob die vacuolige Degeneration der Leber außer von artspezifischen Faktoren auch noch von anderen Ursachen wie der CO-Hb-Konzentration oder der Vergiftungsgeschwindigkeit abhängig ist. Unter diesem Gesichtspunkt führten wir akute Kohlenmonoxydvergiftungen sowie akute Erstickungsversuche mit Stickstoff an Ratten durch.

Methodik

Wir untersuchten 125 gleichaltrige, männliche Albinoratten eines Inzuchtstammes „Rehbrücke“. Die Tiere hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 230 g. 20 Tiere dienten als Kontrollen.

Die Kohlenmonoxydvergiftungen erfolgten in einer etwa 0,4 Vol.-%igen CO-Atmosphäre.

In Gruppen zu 10—14 Tieren wählten wir folgende Vergiftungszeiten: 30 sec (Tötung durch Nackenschlag), 1 min, 2 min, 3 min sowie 5—6 min bis zur völligen Atemlähmung.

In einer zweiten Versuchsreihe vergifteten wir 20 Ratten protrahiert in sechs Intervallen zu je 3 min und 10 min Erholungszeit.

Eine intestinale Kohlenmonoxyd-Insufflation von 20 ml CO wurde bei 15 Ratten mittels einer kleinen Schlundsonde durchgeführt. Nach einem Intervall von 3 Std erfolgte eine zweite intestinale Gabe von Kohlenmonoxyd. Nach 4 Std töteten wir die Tiere. Drei Ratten verstarben bei der CO-Insufflation durch Reflexod.

Zehn Ratten erstickten wir akut in einer N₂-angereicherten Atmosphäre während eines Zeitraumes von 3—5 min.

Das Lebergewebe wurde entsprechend den Empfehlungen von FEYRTER zur Formalinfixierung in etwa 3 mm dicke Scheiben zerteilt. Zur Fixierung in Regaudscher sowie Carnoyscher Lösung schnitten wir etwa 1 mm dicke Scheiben zu.

Histologische Färbungen: H.E., Sudan III, Heidenhain, PAS und Bauer.

Zur Bestimmung des Kohlenmonoxydhämoglobins wurde das Rattenblut zur Hemmung der Gerinnung mit Natriumcitrat versetzt. 0,05 ml Blut vermischten wir mit 1 ml 0,1%igem Ammoniak und ließen bis zur Klärung der Lösung stehen. Danach erfolgte der Zusatz einer Spatelspitze Komplexon III sowie 10 ml eines NaOH-Borsäurepuffers (100 ml Borsäure 1,24%ig und 60 ml 0,2 n NaOH). Bei dieser Borsäureverdünnung erreicht man p_H 9. Die Erythrocytenstromata wurden anschließend abzentrifugiert. Nach einer Reduktion mit Natriumdithionit erfolgte die Messung in einem Universalspektrophotometer Zeiss bei 579 nm (E₁) und 540 nm (E₂). Der aus der Division von E₂ und E₁ ermittelte Quotient dient zur Ablesung des prozentualen CO-Hb-Wertes an Hand einer Eichkurve.

Ergebnisse

In der ersten Versuchsgruppe wurden zunächst 12 Ratten für 30 sec in die 0,4 Vol.%ige CO-Atmosphäre gebracht. Die Tiere waren danach noch reaktionsfähig.

Eine zweite Gruppe von 10 Tieren, welche 1 min der Kohlenmonoxydatmosphäre ausgesetzt war, zeigte eine deutliche Schläfrigkeit. Bei den 11 Tieren, welche 2 min mit CO vergiftet wurden, war dieses Symptom bedeutend ausgeprägter. Außerdem wurde eine zeitweilig aussetzende Atmung beobachtet. Das Vergiftungsintervall von 3 min (13 Tiere) ließ gleichartige Erscheinungen erkennen. Nach einer CO-Vergiftung von 5—6 min trat unter Krämpfen der Tod ein.

Die protrahiert vergifteten Tiere zeigten alle eine starke Schläfrigkeit.

Bei der letzten Gruppe von 15 Tieren, welche intestinal vergiftet wurden, fiel außer einer Schläfrigkeit eine ausgeprägte Kurzatmigkeit auf. Die Tiere waren in ihrem Reaktionsvermögen gemindert.

Die mittleren CO-Hb-Werte für die verschiedenen Vergiftungsintervalle sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Mittelwerte lassen von 30 sec bis zu 5—6 min einen gewissen Anstieg erkennen. Wir haben versucht, diese Veränderungen durch die einfache Varianzanalyse statistisch zu sichern. Tabelle 2 zeigt, daß es sich bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99% um ein inhomogenes Material handelt, daß also signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. Mit Hilfe des Duncan-Testes für Gruppen unterschiedlicher Größe haben wir zu ermitteln gesucht, ob alle Gruppen bzw. welche Gruppen zueinander inhomogen sind.

Tabelle 1. *CO-Hb-Werte für verschiedene Vergiftungsintervalle*

Vergiftungszeit mit CO	30 sec	1 min	2 min	3 min	5—6 min	intest.	protr.
Anzahl der Tiere . . .	12	10	11	13	14	15	20
% CO-Hb	41,8	63,7	64,9	64,0	69,2	47,5	59,5

Tabelle 2. *Varianzanalyse zu Tabelle 1*

Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade FG	Varianz	F _{err.}	F _{Tab.} p = 1 % 6; 87
Insgesamt	25393	93			
Zwischen den Gruppen.	7774	6	s ₁ ² 1295,6	6,39	3,12
Innerhalb der Gruppen.	17619	87	s ₂ ² 202,5		

Tabelle 3. *Ergebnisse des Duncan-Testes für die verschiedenen Vergiftungszeiten mit Kohlenmonoxyd*

	30 sec	1 min	2 min	3 min	5—6 min	int.	prot.
30 sec		○	○	○	○		○
1 min	○					○	
2 min	○					○	
3 min	○					○	
5—6 min	○					○	
int.		○	○	○	○		○
prot.	○					○	

Die Ergebnisse des Duncan-Testes in Tabelle 3 zeigen, daß lediglich die CO-Hb-Werte der 30 sec sowie der intestinal vergifteten Tiere signifikante Unterschiede zu mehreren der folgenden Gruppen bei 1% Irrtumswahrscheinlichkeit aufweisen.

Bei den histologischen Befunden ergeben sich Unterschiede in Abhängigkeit von der Versuchsdauer und der Vergiftungsart.

Die Versuchsgruppen, bei denen die Tiere 30 sec, 1 und 2 min vergiftet wurden, zeigten gegenüber den Kontrollen kaum abweichende Bilder: Regelrechter Glykogengehalt der Leberläppchen. Fleckförmig blutgestaute Lämpchensinus. Ganz vereinzelt im Bereich dieser Stauungsbezirke kleinste strukturlose Vacuolen.

Bei den Tieren, welche 3 und 5—6 min bis zum Spontanexitus vergiftet wurden, fanden sich bereits ausgeprägtere morphologische Befunde. Die Leberläppchen waren zumeist stark gestaut, wobei die fleckförmige Blutüberfüllung einzelner Lämpchenanteile besonders auffiel. In diesen Stauungsgebieten ließen sich wiederholt kleine, strukturlose Vacuolen beobachten. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist, bestehen auf Grund der Alternativstatistik bezüglich der Ereignishäufigkeit des Auftretens von

Tabelle 4. Ergebnisse der Alternativstatistik nach der χ^2 -Methode zur Ermittlung von Signifikanzen für das Auftreten einer vacuoligen Degeneration. Irrtumswahrscheinlichkeit 1%

CO→ ↓	N	30 sec	1 min	2 min	3 min	5—6 min	int.	prot.
N					•	•		•
30 sec								•
1 min								•
2 min								•
3 min	•						•	
5—6 min	•						•	
int.					•	•		•
prot.	•	•	•	•			•	

vacuoligen Umwandlungen in der Leber gegenüber den Kontrolltieren signifikante Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit 1%).

Der Glykogengehalt war gegenüber den Kontrolltieren nicht wesentlich vermindert. Die Prüfung auf Signifikanz des Glykogengehalts bei Vergiftungszeiten von 30 sec bis zum Spontanexitus erwies sich bei einem $\chi^2_{\text{Tab.}}$ 13,28 ($P=1\%$) und einem $\chi^2_{\text{err.}}$ 6,38 ($P=1\%$) als negativ.

Die zweite Versuchsgruppe, in welcher Ratten protrahiert über einen Zeitraum von etwa 1 Std vergiftet wurden, wies die schwersten morphologischen Veränderungen auf. Diese Tiere zeigten einen signifikanten Glykogenschwund ($\chi^2_{\text{Tab.}}$ 6,64; $\chi^2_{\text{err.}}$ 37,06; Irrtumswahrscheinlichkeit 1%). Vacuolige Degenerationen von Leberzellen fanden sich bei 19 von 20 Tieren. Die Vacuolen waren größer und zahlreicher als bei den kurzfristigen Vergiftungen. Die vacuolären Umwandlungen konnte man zum Teil zentral, zuweilen aber auch fleckförmig in Gebieten stark gestauter Sinus in der Peripherie der Leberläppchen beobachten. Ganz selten sahen wir in vacuolisierten Zellen Kernveränderungen. Vereinzelt in Vacuolen eosinophile PAS-positive, runde Körperchen.

Ausgehend von der Tatsache, daß die morphologischen Veränderungen der Leber stark variieren, je nachdem ob die Vergiftung der Leber über den Portalkreislauf oder die arterielle Strombahn erfolgt, führten wir in einer dritten Tiergruppe eine intestinale Kohlenmonoxydinsufflation durch. Die Tiere zeigten ähnlich den protrahiert vergifteten Ratten einen signifikanten Glykogenschwund. Im H.E.-Schnitt fanden sich in den Leberzellen multiple, kleinste lichtbrechende kuglige Gebilde (Abb. 2), welche in ihrem Randgebiet eine geringe Sudanophilie erkennen ließen. Regelrecht ausgebildete Vacuolen waren selten zu finden und wie aus der χ^2 -Tabelle ersichtlich ist (Tabelle 4), bestehen gegenüber den Kontrolltieren keine Signifikanzen. Die Heidenhain-Färbung zeigte eine unregelmäßige Verteilung der Mitochondrien, die sich zum Teil zu

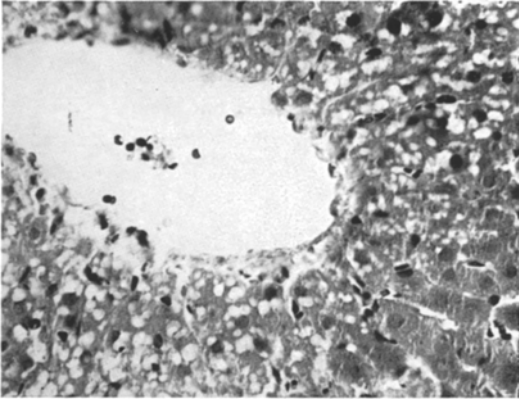


Abb. 1. Vacuolige Umwandlung in der Rattenleber bei protrahierter Kohlenmonoxydvergiftung. H.E.

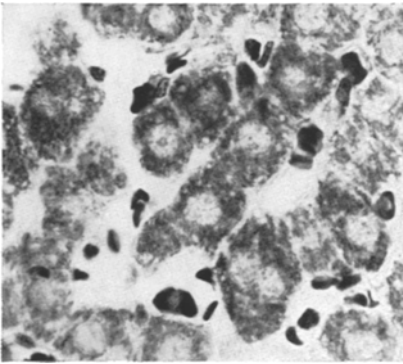


Abb. 2. Trübe Schwellung der Leber bei intestinaler CO-Insufflation. (Ölimmersion) Heidenhain

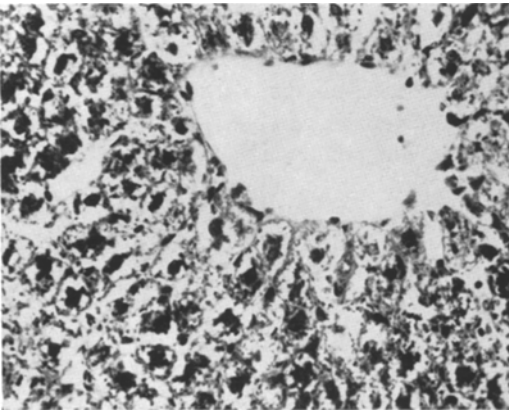


Abb. 3. Leberveränderung bei akuter N_2 -Erstickung. Heidenhain

kleineren Coacervaten zusammengelagert hatten. Ganz selten beobachteten wir Einzelzellverfettungen.

In der letzten Versuchsreihe wurden Ratten akut mit N_2 erstickt. Hierbei zeigten die Leberzellen eine weitgehende Desintegration des Zellprotoplasma. Außerdem sahen wir eine merkliche Vergrößerung der Zellen. Ein

Teil des Plasma war als schmaler Saum längs der Zellmembran angeordnet, andere Protoplasmaanteile um den Zellkern gelagert (Abb. 3 und 4). Verschiedentlich hatten sich zwischen Kern und Zellmembran schmale Plasmabrücken erhalten. Diese Veränderung breitete sich über die ganze Leber aus, fand sich aber auch vereinzelt fleckförmig angeordnet, wobei eine Bevorzugung der Läppchenperipherie auffiel. Die Eosinophilie des Gewebes war stark gemindert.

Eine Ausbildung von Vacuolen wurde nicht beobachtet. Bei der Mitochondrienfärbung nach HEIDENHAIN konnten wir nur noch wenige erhaltene Mitochondrien erkennen. Zumeist waren diese in dem zusammen geschnurrten Protoplasma zu klumpigen Gebilden umgewandelt, die eine Differenzierung nicht mehr gestatteten. Die Zellen waren glyko-

genreich und die ausgesprochen groben Glykogenschollen den Plasma-veränderungen entsprechend angeordnet. Faßt man die morphologischen Befunde zusammen, so ergibt sich, daß erst nach einem Vergiftungsintervall von 3 min gegenüber den Kontrollen eine geringe, jedoch signifikante Häufung vacuoliger Umwandlungen der Leber zu finden ist. Die ausgeprägteste vacuolige Umwandlung der Leber tritt bei einer protrahierten Vergiftung auf. Bei diesen langfristigeren Versuchen beobachtet man außerdem eine signifikante Glykogenverarmung der

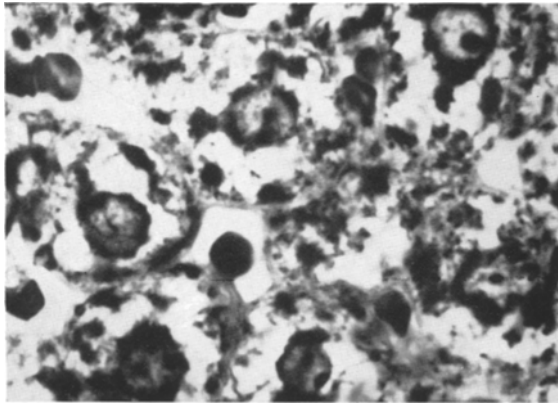


Abb. 4. Hydropische Schwellung von Leberzellen bei N_2 -Erstickung. (Ölimmersion)
Heidenhain

Leber. Bei intestinaler CO -Insufflation kommt es zu einer trüben Schwellung. Eine akute N_2 -Erstickung führt, ohne daß vacuolige Zellveränderungen auftreten, zu einem Zellhydrops mit Protoplasmazerstörungen.

Diskussion

In unseren Vergiftungsversuchen mit Kohlenmonoxyd fanden sich analog den Beobachtungen von ПИХОТКА in den Leberzellen optisch leere, sudannegative Vacuolen. Dabei fiel uns auf, daß Anzahl und Verteilung der Vacuolen eine ausgesprochene Zeitabhängigkeit zeigten. So ließen die Tiere, welche 30 sec bis 2 min einer CO -Atmosphäre ausgesetzt waren in der Regel keine Vacuolen erkennen. Dort, wo die Kohlenmonoxydeinwirkung über 3 min hinaus erfolgte, waren geringe vacuolige Degenerationen in der Leber erkennbar. Die Vacuolen fanden sich bei diesem Vergiftungsintervall, worauf besonders KETTLER hinweist, im Bereich stark gestauter Gefäßbezirke der Leber. Fast alle Tiere, welche protrahiert über einen längeren Zeitraum vergiftet wurden, zeigten vacuolige Leberveränderungen. Gegenüber den kurzfristigen Vergiftungen waren die Vacuolen größer und dichter liegend.

Eine ausgesprochen zentrale Anordnung der Vacuolen im Leberläppchen konnten wir, wie auch KETTLER, nicht beobachten. Ebenfalls

wurden häufig Gruppen großer Vacuolen gesehen, welche ausgesprochen fleckförmig und zuweilen in der Läppchenperipherie lagen. Vereinzelt waren diese auch in die peripheren Zellgebiete des angrenzenden Leberläppchens ausgedehnt.

Unsere Befunde unterscheiden sich graduell von denen PICHOTKAs. Die Ursache der durchschnittlich geringeren Ausprägung der vacuoligen Umwandlung der Leber ist wahrscheinlich in den verschiedenen Tierarten und den verschiedenen Versuchsintervallen begründet. Bei der akuten Kohlenmonoxydvergiftung unserer Versuche ist offensichtlich das Intervall für die biologische Wirkung der CO-Vergiftung zu kurz. KETTLER betont hier mit Recht, daß zwischen der Stärke des O₂-Mangels und den morphologischen Veränderungen recht wandelbare Beziehungen bestehen. Dies zeigt sich nicht nur in dem Zeitfaktor für die Ausbildung von Zellvacuolen, sondern auch in den völlig andersartigen Befunden bei akuter N₂-Erstickung.

Bezüglich der Bedeutung der Zeit für die Entstehung der beschriebenen Leberveränderungen bestätigen unsere Befunde die Beobachtungen BREITENECKERs am Zentralnervensystem, wonach für die biologische Wirkung des CO und das Auftreten morphologischer Alterationen die Steilheit des CO-Anstiegs im Blut und im Gewebe bedeutungsvoll ist. BREITENECKER fand, daß kleinere Kohlenmonoxydmengen über längere Zeit zum ZNS bezüglich morphologischer Veränderungen biologisch wirksamer sind, als große, akut zum Tode führende CO-Mengen. Diese Beobachtung schließt die Bedingung ein, daß die Vacuolenbildung ein intravitaler Vorgang sein muß (HANZON; KETTLER).

Bei der Frage nach dem Wirkungsmechanismus einer CO-Vergiftung wird zunächst die Hypoxämie als ursächlich angesehen. Zweifellos ist diese Konzeption richtig, wenn man bedenkt, daß mit der Zunahme des CO-Hb im Blut im umgekehrten Verhältnis die Sauerstoffspannung des Blutes sinkt (MEYER). Dies kann jedoch nicht die einzige Ursache der Hypoxydose sein, denn in diesem Falle wäre die CO-Hypoxydose der Sauerstoffmangelhypoxydose mit Herabsetzung der O₂-Spannung in der Atemluft gleichzusetzen. Dies ist aber nicht ohne weiteres möglich, da das CO mit dem Eisen des reduzierten Cytochroms der Atmungskette die innere Atmung aktiv blockiert (BÄNDER und KIESE; WARBURG). Wenn auch die Ursache der Vacuolenbildung ohne Frage sehr vielgestaltig sein kann, dürfte doch für die CO-Vergiftung der Hemmung der inneren Atmung und der äußeren Atmung eine große Bedeutung zukommen. Es muß aber auch daran gedacht werden, daß für die Entstehung von Vacuolen, neben einer Wasserfreisetzung an Polypeptidketten der Zelle (KETTLER), eine Störung von Membranfunktionen, eine Zunahme von Elektrolytionen und eine Wasserverschiebung in die Zelle wirksam sein könnte. In diesem Sinne sprechen auch Befunde von GRUNDMANN, der

in seinen Hypoxydoseversuchen eine Verschiebung des Kalium-Natrium-Gleichgewichts im Herzmuskel zugunsten des ersteren beobachtete.

Die ungleiche Verteilung der vacuoligen Veränderungen innerhalb des Leberläppchens, läßt auch noch an eine örtliche Gefäßreaktion als wirksames Prinzip bei der vacuoligen Degeneration denken (KETTLER). So hält PROKOP durchaus eine direkte Wirkung des CO auf die Gefäße für möglich. In diesem Sinne spricht sich auch ZIEGLER aus. Andererseits muß auch an eine zentral-nervös ausgelöste Dysregulation der Gefäßsteuerung gedacht werden, wie es PROKOP für das Auftreten vacuoliger Veränderungen des Herzmuskels bei Methylalkoholvergiftung diskutiert. Zweifellos stellt die vaskuläre Reaktion bei der CO-Vergiftung einen potenzierenden Faktor dar.

Kommen wir abschließend zum Ausgangspunkt unserer Untersuchung — nämlich der Frage nach dem diagnostischen Wert von Leberveränderungen bei Kohlenmonoxydvergiftung — zurück: Das Auftreten von Vacuolen in der Leberzelle bei CO-Vergiftung gibt — abgesehen von der mangelnden Spezifität ihres Auftretens beim Tod durch Kohlenmonoxyd — keine Anhaltspunkte für die Menge des gebildeten CO-Hb. Hinweise auf die Geschwindigkeit des Vergiftungstodes sind auf Grund unserer Versuche durchaus gegeben. Dies könnte speziell in der Humanmedizin bei der Entscheidung der Frage, ob ein Unfall durch allmählich ausströmendes CO-haltiges Gas oder ein Selbstmord mit akuter Kohlenmonoxydvergiftung vorliegt, von großem Wert sein. Es wäre interessant, diese Frage am Sektionsgut nachzuprüfen, da der Tierversuch, wie BREITENECKER und auch PROKOP betonen, nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen ist.

Zusammenfassung

An 125 männlichen Ratten eines Inzuchtstammes wurde die Frage untersucht, welche diagnostischen Rückschlüsse sich aus der Veränderung der Leber, bezüglich der CO-Vergiftung ziehen lassen. Es wird festgestellt, daß bei der akuten Kohlenmonoxydvergiftung keine Beziehung zwischen CO-Hb-Gehalt und dem Auftreten einer vacuoligen Degeneration besteht. Demgegenüber findet sich eine ausgesprochene Zeitabhängigkeit zwischen der Kohlenmonoxydvergiftung, dem Auftreten der vacuoligen Umwandlung der Leber und dem Eintritt des Todes.

Literatur

- AEBI, H.: Die Bedeutung des Kalium für die Atmung und Osmoregulation von Leberschnitten. *Experientia* (Basel) **7**, 346 (1951).
 — Zusammenhänge zwischen Atmung, Quellung und Elektrolytgehalt überlebender Gewebsschnitte. *Helv. physiol. Acta* **10**, 184 (1952).

- ALTMANN, H. W.: Über das Auftreten von Vakuolen, Einschußkörperchen und hyalinen Tropfen in den Leberzellen bei experimentellem Sauerstoffmangel. Verh. Dtsch. Pathol. Ges., Breslau 1944, S. 60.
- Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen. Frankfurt. Z. Path. **60**, 376 (1949).
- Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1. Berlin: Springer 1955.
- BÄNDER, A., u. M. KIESE: Die Bedeutung der Wirkung des Kohlenoxyds auf die Zellatmung für die Kohlenoxydvergiftung. Klin. Wschr. **33**, 152 (1955).
- BRETTENECKER, L.: Über die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Kohlenoxyds aus dem Blute Überlebender. Beitr. gerichtl. Med. **14**, 98 (1938).
- Entstehung von Linsenkernerweichungen bei Kohlenoxydvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **30**, 299 (1938).
- BÜCHNER, F.: Die pathogenetische Bedeutung des allgemeinen Sauerstoffmangels. Verh. Dtsch. Pathol. Ges., Breslau 1944, S. 20.
- Hemmung der Oxydation als pathogenetisches Prinzip. Klin. Wschr. **34**, 777 (1956).
- Allgemeine Pathologie, 2. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956.
- FEYRTER, F.: Diskussionsbemerkung. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1953, S. 428.
- GRUNDMANN, E.: Histologische Untersuchungen über die Wirkungen experimentellen Sauerstoffmangels auf das Katzenherz. Beitr. path. Anat. **111**, 36 (1950).
- HANZON, V.: Liver cell secretion under normal and pathological conditions studied by fluorescence microscopy on living rats. Acta physiol. scand. **28**, 101 (1952).
- KETTLER, L.-H.: Über die vakuolige Degeneration der Leberzelle. Virchows Arch. path. Anat. **315**, 587 (1948).
- Die blasige Entartung der Leber- und Nierenepithelien. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1951, S. 333.
- Parenchymschädigung der Leber. Ergebn. allg. Path. path. Anat. **37**, 1 (1954).
- Die Leber. In KAUFMANN/STÄEMMLER, Lehrbuch der speziellen Pathologie. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958.
- MEYER, A.: Über die Wirkung der Kohlenoxydvergiftung auf das Zentralnervensystem. Z. ges. Neurol. Psychiat. **100**, 201 (1926).
- PICHOTKA, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentodes. Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942).
- PROKOP, O.: Vakuolige Degeneration des Herzens bei der Methylalkoholvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **40**, 127 (1950).
- Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1960.
- WARBURG, O.: Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den Stoffwechsel der Hefe. Biochem. Z. **177**, 471 (1926).
- ZIEGLER, K.: Kohlenoxydvergiftung und Myokard. Dtsch. med. Wschr. **10**, 389 (1936).