

Aus dem Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

Die Hirnkonsistenz bei tödlicher Kohlenmonoxydvergiftung

Von

HENNER KRUG

(Eingegangen am 5. Oktober 1964)

A. Einleitung und Fragestellung

Nach allgemeiner Erfahrung erscheinen die Hirne bei der tödlichen Kohlenmonoxyd-(CO-)Vergiftung von festerer Konsistenz als normalerweise. Insbesondere nehmen SCHULTZE und NEUGEBAUER eine Hirnschwellung an, für die (REICHARDT, SELBACH, FÜNFELD und ZÜLCH u. a.) eine hohe Festigkeit typisch ist. Nach der älteren Monographie von LEWIN soll dagegen ein Hirnödem vorliegen, das nach REICHARDT jedoch mit verminderter Festigkeit einhergeht. PENTSCHEW findet nur selten eine Änderung der Hirnfestigkeit bei CO-Vergiftung. Diese Widersprüche, die zum Teil auch durch Lehrbücher gehen, erklären sich zwanglos daraus, daß bisher die Hirnkonsistenz bei CO-Vergiftung ausschließlich subjektiv beurteilt wurde. Die Entwicklung einer neuen Apparatur (KRUG) machte es uns möglich, mit physikalischer Methode das Problem der Änderung der Hirnkonsistenz bei CO-Vergiftung zu bearbeiten, wobei wir auch die unterschiedliche Beteiligung der weißen und grauen Substanz erfassen konnten. Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer größeren Untersuchungsreihe gewonnen, über die anderenorts ausführlich berichtet wurde (KRUG und SANDIG).

B. Grundlagen der Meßmethode

Der Begriff „Konsistenz“ ist nicht ganz einfach zu definieren. Wir möchten darunter das Verhalten des zu untersuchenden Materials gegenüber einer erzwungenen Verformung verstehen. Diese Verformung kann voll reversibel sein, dann liegt rein elastisches Verhalten vor, oder sie kann ganz oder teilweise irreversibel sein, dann sprechen wir von plastischem Verhalten. Abweichend von den physikalischen Idealverhältnissen sind in Wirklichkeit beide Eigenschaften in unterschiedlichem Ausmaß gleichzeitig nachweisbar. Welche Eigenschaft bevorzugt in Erscheinung tritt, hängt außer vom Material auch noch von der Untersuchungsmethode ab. Wir richteten uns unsere Methode so ein, daß vorwiegend die Kompressionselastizität bestimmt wird. Bei unserem dynamischen Elastometer (nähere Einzelheiten s. bei KRUG) wird eine Hälfte einer Pendelschwingung durch das zu untersuchende Material abgebremst und die Kontaktzeit zwischen Gewebe und Pendelarm

gemessen. Die Kompression erfolgt durch einen Stempel von etwa 1 cm² Fläche. Je weniger komprimierbar ein Stoff ist, um so kürzer ist die Kontaktzeit. Als Einheit der elastischen Eigenschaft wählten wir die sogenannte Federkonstante k

$$k = \frac{p}{l}$$

p = Kraft in p , l = Längenänderung in cm.

Dieser Ausdruck wird auch Starre genannt. Durch physikalische Ableitung läßt sich zeigen, daß die Starre k umgekehrt proportional dem Quadrat der Kontaktzeit ist. Die Apparatur läßt sich mit Hilfe von Federn bekannter Federkonstanten eichen. Die Aussagekraft der Starrewerte überprüften wir, indem Gelatineblöcke verschiedener Gelatinekonzentration gemessen wurden. Es fand sich dabei ein linearer Zusammenhang zwischen Starre und Gelatinekonzentration. Im Bereich kleinerer Schnittdicken sind die Starrewerte außer von den Materialeigenschaften noch von der Schichtdicke abhängig. Ab einer Schnittdicke von 4—5 cm erreichen die Starrewerte ein konstantes Minimum und sind dann nicht mehr von Variationen der Schnittdicke abhängig. In diesem Bereich ist also der Starrewert nur von den elastischen Eigenschaften des Probekörpers abhängig.

C. Material und Methode

In diesem Zusammenhang wurden die Gehirne von 15 akuten Kohlenmonoxydvergiftungen untersucht, wobei es sich sämtlich um Suicidfälle handelte. Das Material wurde uns dankenswerterweise von Herrn Prof. DÜRWARD, Direktor des Institutes für Gerichtsmedizin der Karl-Marx-Universität Leipzig, überlassen. Dazu wurden 60 Vergleichsfälle wahllos aus dem Sektionsgut des Pathologischen Institutes herausgegriffen. Bei den Vergleichsfällen wurden Diabetiker und Urämiker ausgeschlossen, da diese zu einer gesonderten Untersuchung verwendet wurden (KRUG u. SANDIG). Die durchschnittliche Zeit post mortem betrug 33 Std, maximal 50 Std. Das Gehirn wurde in üblicher Weise der Schädelhöhle entnommen und in Frontalschnitte zerlegt. Die Messungen erfolgten an einer 5 cm dicken Hirnscheibe beiderseits, das rostrale Ende stellte der Anschnitt des Caput nuclei caudati dar. Hier haben wir auch die Konsistenz der grauen Substanz gemessen, weil diese hier in massiver Ansammlung vorliegt und dadurch mechanisch vom benachbarten Markweiß wenig beeinflusst wird. Für die weiße Substanz lag der Meßort in der Radiatio corporis callosi, 1 cm oberhalb des Schnittes des Caput nuclei caudati. An jedem Meßpunkt wurden 20 Messungen durchgeführt, jeweils nach der 5. und 10. Messung wurde der Meßtisch der Apparatur etwas höher gerückt und die durch die Kompression auf Grund der plastischen Eigenschaften des Gehirnes verursachte Verminderung der Schnittdicke ausgeglichen. Verwendet wurde der Mittelwert der 20 Einzelmessungen.

Bei 18 Vergleichsfällen und acht CO-Gehirnen bestimmten wir die Trockensubstanz. Hierzu wurden aus der weißen Substanz zwei Proben von etwa 1 g bei 95° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die variationsstatistischen Rechnungen erfolgten mit dem parameterfreien X-Test nach VAN DER WAERDEN und mit dem t -Test (WEBER).

D. Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Starrewerte bei den Vergleichsfällen den Werten der CO-Intoxikation gegenübergestellt. Die Differenzen zwischen Vergleichsfällen und CO-Vergiftungen sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Hier sind zugleich auch die errechneten Prüfwerte für die Differenzen angegeben ($t_{err.}$) und den Tafelwerten gegenübergestellt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde bei einseitiger Fragestellung 0,5% vorgegeben. Wie man sieht, sind die Unterschiede in der weißen Substanz hochsignifikant, während in der grauen Substanz keine Differenz signifikant ist. Damit ist gezeigt, daß die Starre des Markweißes bei der CO-Vergiftung mit 261 p/cm um 80 Einheiten größer ist als die Steifheit der Marklager der Vergleichsfälle mit 181 p/cm. Die Konsistenz der grauen Substanz hat bei beiden Gruppen mit 144 p/cm den gleichen Wert.

Tabelle 1. Starrewerte

		n	\bar{x}	s	$s_{\bar{x}}$ (95%)
Kontrollfälle					
weiß	re.	60	179,8	28,5	$\pm 7,4$
	li.	60	182,1	27,9	$\pm 7,2$
grau	re.	60	143,0	28,3	$\pm 7,4$
	li.	60	135,4	19,9	$\pm 5,2$
CO-Intoxikationen					
weiß	re.	15	266	48,5	$\pm 26,6$
	li.	15	257	31,6	$\pm 17,3$
grau	re.	15	145	16,1	$\pm 8,8$
	li.	15	144	19,1	$\pm 10,5$

Tabelle 2
Differenz Kontrollfälle — CO-Intoxikation

		$\bar{x} - \bar{x}'$	s_D	$t_{err.}$	$t_{0,005}$
weiß	re.	86,2	33,3	12,2	2,66
	li.	75,0	28,7	12,3	2,66
grau	re.	10,2	26,4	1,8	2,66
	li.	8,9	19,4	2,1	2,66

$\bar{x} - \bar{x}'$ = Differenz der Mittelwerte,

s_D = Fehler der Differenz,

$t_{err.}$ = errechnete Prüfgröße,

$t_{0,005}$ = Tafelwert (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,5%).

Tabelle 3. Trockensubstanz in Prozenten

	n	\bar{x}	s	$s_{\bar{x}}$ (99%)
Kontrollen	18	28,1	1,9	$\pm 1,26$
CO-Intoxikation	8	28,91	2,3	$\pm 2,7$

Kollektiven. Auch aus den Einzelwerten ließ sich kein korrelativer Zusammenhang zwischen Starre und Trockensubstanz errechnen. Ebenso ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Starre und dem CO-Hämoglobinwert im Leichenblut, dieser betrug im Mittel $70,4 \pm 5,9\%$.

E. Besprechung der Ergebnisse

Unsere Messungen haben einwandfrei gezeigt, daß die Marksubstanz des Großhirns bei der akuten CO-Vergiftung eine erhöhte Konsistenz

zeigt. Wenn wir von der normalen Starre mit 181 p/cm ausgehen, dann findet sich eine Erhöhung um über 40%. Wie aus eigenen Untersuchungen hervorgeht (KRUG u. SANDIG), haben wir nur beim Coma diabeticum mit 285 p/cm höhere Starrewerte in der weißen Substanz gefunden. Die nicht komatösen Diabetikergehirne hatten eine Steifheit von 200 p/cm. Die Festigkeit der grauen Substanz, die an sich geringer ist als die der weißen, wird offenbar nicht beeinflusst. Das entspricht unseren Beobachtungen, wonach auch bei den diabetischen Gehirnen eine unveränderte Konsistenz der Substantia grisea vorhanden ist. Nur bei der Urämie haben wir eine verminderte Starre in der grauen Substanz gefunden, während hier die weiße Substanz unbeeinflusst bleibt.

Ein Einfluß der Sektionszeit ist nicht anzunehmen, da Vergleichsfälle und CO-Fälle zeitlich gleich verteilt sind. Aus früheren Messungen geht hervor, daß ähnlich wie bei den Untersuchungen NEUMANNs, die Konsistenz in den ersten 30 Std nach dem Tode unverändert bleibt, nach 40 Std kommt es zu einem erheblichen Abfall und dann bald zu einem Wiederanstieg. Die Altersverteilung ist bei unserem Material nicht ganz einheitlich, bei der Vergleichsgruppe liegt der Altersgipfel zwischen 60—70 Jahren, bei den CO-Vergiftungen zwischen 30—40 Jahren. Eindeutige Beziehungen zwischen Hirnkonsistenz und Alter konnten wir jedoch nicht finden.

Die Pathogenese der Hirnveränderungen bei der CO-Vergiftung ist nicht leicht zu erfassen. Die oft vertretene und naheliegende Meinung, daß die Konsistenzzunahme durch eine Anreicherung fester Bestandteile, insbesondere von Eiweiß erfolge (REICHARDT; SELBACH; RIEBELING), trifft offenbar nicht zu. Denn unsere Trockensubstanzbestimmungen haben keine Abweichung von der Norm ergeben, wie wir auch schon beim Diabetikerhirn keine Erhöhung der Trockensubstanz gefunden haben, ja sogar eine, wenn auch wenig signifikante Verminderung. Es müssen daher offenbar physikochemische Vorgänge anderer Art zugrunde liegen. Für den Diabetes liegt es nahe, neben osmotischen Veränderungen, die Wirkung von pathologischen Produkten aus dem Zwischenstoffwechsel heranzuziehen. Metabolische Gemeinsamkeiten zwischen Diabetes mellitus und CO-Vergiftung sind nur in gewisser Hinsicht vorhanden. In beiden Fällen sind die energieliefernden Prozesse der Zelle gestört, beim Diabetes durch Substratmangel, bei der CO-Vergiftung durch Sauerstoffnot. Bei beiden Krankheiten sind auch azidotische Veränderungen vorhanden, die allerdings bei der CO-Vergiftung nur lokaler Natur sind, und hier insbesondere durch Anhäufung von Milchsäure (THORN u. HEITMANN; LANGENDORFF; SCHMIDT). Gegen die Rolle einer allgemeinen Acidose spricht das Fehlen einer Verfestigung der weißen Substanz bei der Urämie, wie es von uns beschrieben wurde. Eher ist anzunehmen, daß die Blut-Hirn-Schranke eine Rolle spielt. Diese wird durch die

Wand der Hirngefäße gebildet und reguliert den Stoffaustausch zwischen Blut und Hirngewebe. Der Capillarwand kommt dabei die Funktion einer semipermeablen Membran zu (SPATZ; BECKER u. QUADBECK; COHN u. GREENBERG). Bei Sauerstoffmangel (LENDING u. Mitarb.), wie er bei der CO-Vergiftung vorliegt, steigt die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BECKER u. QUADBECK). Da die Schrankenfunktion von energieliefernden Prozessen abhängig ist, die aerob verlaufen, bricht sie bei Anoxie zusammen und wird bei Hypoxie geschädigt (PENTSCHEW). Außer der Einschränkung der energieliefernden Prozesse spielt auch noch die lokale Säuerung eine Rolle, denn die Wasserstoffionenkonzentration beeinflusst die Permeabilität (BECKER u. QUADBECK). Wenn wir nun bei der CO-Einwirkung eine geschädigte Blut-Hirn-Schranke mit Recht voraussetzen können, so erhebt sich die Frage, welche Stoffe durch die geschädigte Schranke durchtreten. Durch unsere Trockensubstanzbestimmungen konnten wir ausschließen, daß größere Stoffmengen, die rein durch ihre Konzentration die Festigkeit erhöhen, eine Rolle spielen. Allenfalls könnten Verteilungsstörungen des Wassers zwischen Zelle und Interstitium vorhanden sein, wie sie z.B. beim Diabetes mellitus schon aus osmotischen Gründen denkbar sind. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von WILKE u. GENSEL von Bedeutung. Die Autoren konnten zeigen, daß es im Gehirngewebe eigene Katalysatoren gibt, die monomeres Acrylamid polymerisieren können und damit zu einer Verfestigung führen. An Stelle des im Modellversuch verwendeten Acrylamid können nun in vivo ungesättigte Verbindungen, die aus dem Fett- und Eiweißstoffwechsel stammen, treten. Es ist denkbar, daß bei gestörter Schrankenfunktion, wie sie bei der CO-bedingten Anoxie vorliegt, solche polymerisierbaren Verbindungen aus dem Blut vermehrt in das Hirngewebe übertreten und dort polymerisiert werden. Auf einen zweiten Mechanismus haben wir im Zusammenhang mit der diabetischen Hirnverfestigung hingewiesen. Nach MILCH, JUDE u. KNAACK gibt es bestimmte Aldehyde aus dem Intermediärstoffwechsel, die an Bindegewebsfasern durch Quervernetzung zu einer Konsistenzhöhung führen. Es ist durchaus denkbar, daß derartige Stoffe im Intermediärstoffwechsel bei Hypoxie vermehrt auftreten. Der bevorzugte Befall des Markes bei den Konsistenzänderungen muß wohl mit dessen Reichtum an paraplasmatischen Substanzen und der Zellarmut zusammenhängen. Die durch unsere Untersuchungen physikalisch objektivierte Zunahme der Steifheit der Marklager bei der akuten CO-Intoxikation gibt also noch eine Reihe Probleme von allgemeiner Bedeutung auf.

Zusammenfassung

1. Mit einer neu entwickelten Methode wurde an 15 Fällen mit akuter, tödlicher CO-Vergiftung die Hirnkonsistenz in Marklager und

Stammganglien gemessen und einem Kollektiv aus 60 unausgewählten Vergleichsfällen aus pathologisch-anatomischen Sektionen gegenübergestellt. Es fand sich eine statistisch signifikante Zunahme der Hirnfestigkeit in der weißen Substanz bei unveränderten Werten in der grauen Substanz der Stammganglien.

2. Die Bestimmung der Trockensubstanz an acht CO- und 18 Vergleichsfällen ergab keine Unterschiede.

3. Die Möglichkeiten der Pathogenese der Hirnverfestigung bei akuter CO-Vergiftung werden erörtert. Es wird eine Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirnschranke angenommen, die zum Eindringen von hirnfremden Stoffen führt, die durch hirneigene Katalysatoren polymerisiert werden. Außerdem ist es denkbar, daß im anaeroben Stoffwechsel aldehydische Produkte entstehen, die zur Vernetzung paraplastischer Substanzen führen.

Literatur

- BECKER, H., u. G. QUADBECK: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktionsweise der Blut-Hirnschranke. *Z. Naturforsch.* **7b**, 493—497 (1952).
- — Untersuchungen über die Funktionsstörung der Blut-Hirnschranke bei O₂-Mangel und CO-Vergiftung mit dem neuen Schrankenindikator Astraviolett FF. *Z. Naturforsch.* **7b**, 498—500 (1952).
- COHN, W. E., and D. M. GREENBERG: Studies in mineral metabolism with the aid of artif. radioaktiv isotopes. I. Absorption, distribution and excretion of phosphorus. *J. biol. Chem.* **123**, 185—198 (1938).
- FÜNFELD, E.: Hirnschwellung und Hirntumor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **114**, 209 (1930).
- KRUG, H.: Dynamische Elastometrie zur Bestimmung der Organkonsistenz. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 497—502 (1964).
- , u. K. R. SANDIG: Die Gehirnkonsistenz bei Diabetes mellitus und Urämie. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 1—9 (1965).
- LANGENDORFF, L.: Zit. nach R. RÖSSLE, F. KLINGE u. A. WERTHEMANN, Das Überleben menschlicher Organe. In: *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Bd. VIII/1, 2, S. 1273. München: Urban & Schwarzenberg 1938.
- LENDING, M., L. B. SLOBADY, and J. MESTERN: Effect of hyperoxia, hypercapnia and hypoxia on blood-cerebrospinal fluid barrier. *Amer. J. Physiol.* **200**, 959—962 (1961).
- LEWIN, L.: *Die Kohlenmonoxydvergiftung*. Berlin: Springer 1920.
- MILCH, R. A., J. R. JUDE u. J. KNAACK: Effects of collagen-reactive aldehyde metabolites on the structure of the canine aortic wall and their possible role in atherogenesis. *Surgery* **54**, 104—123 (1963).
- NEUGEBAUER, W.: Der Hirndruck und seine gerichtlich-medizinische Bedeutung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **29**, 272—285 (1938).
- PENTSCHEW, A.: Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 345—369 (1950).
- Intoxikationen. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/2B, S. 2116. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- REICHARDT, M.: Über Hirnschwellung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **3**, 1 (1911).
- Das Hirnödem. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/1B, S. 1229—1283. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

- RIEBELING, C.: Eine chemische Untersuchung der Hirnschwellung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **166**, 149—160 (1939).
- Zur Frage der Hirnschwellung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **170**, 209—236 (1953).
- SCHMIDT, C. G.: Gehirn und Nerven. In: B. FLASCHENTRÄGER u. E. LEHNARTZ, *Physiologische Chemie*, Bd. II/2 a. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- SCHULTZE, W. H.: Über Gehirnschwellung. *Münch. med. Wschr.* **75**, 896 (1928).
- SELBACH, H.: Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Frage der Hirnvolumenvermehrung. (Hirnödem und Hirnschwellung.) *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **112**, 409—440 (1940).
- SPATZ, H.: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre von Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **101**, 267—358 (1934).
- THORN, W., u. R. HETTMANN: pH-Änderungen der Hirnrinde von Kaninchen in situ während perakuter, totaler Ischämie, reiner Anoxie und in der Erholung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **258**, 205—210 (1954).
- WAERDEN, R. L. VAN DER: *Mathematische Statistik*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- WEBER, E.: *Grundriß der biologischen Statistik*, 5. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1964.
- WILKE, G., u. H. GENSEL: Zur Pathogenese der Hirnschwellung. *Naturwissenschaften* **38**, 532 (1951).
- — Zur Pathogenese der Hirnschwellung, zugleich ein Beitrag zur Frage der katalysierenden Wirkung des Hirngewebes auf Polymerisationsvorgänge. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **187**, 424—434 (1952).
- ZÜLCH, K. J.: Hirnschwellung und Hirnödem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **170**, 179—208 (1953).
- Störungen des intracraniellen Druckes. In: *Handbuch der Neurochirurgie*, Bd. I/I, S. 208—303. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Dr. med. HENNER KRUG
Leipzig C 1, Liebigstr. 26