

## Organveränderungen bei Ratten und Kaninchen nach Haschischapplikation\*

H. Janzen, B. Ludwig, E. Lycko und D. Gerlach

Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Münster, von-Esmarchstr. 86, D-4400 Münster,  
Bundesrepublik Deutschland

### Organic Lesions after Application of Hashish in Rats and Rabbits

**Summary.** Toxic lesions were found in liver, kidney and brain of rats and rabbits after oral application of hashish for 7 or 30 days.

The brain tissue showed hyperemia and edema. The cerebral cortex, brain stem and cerebellum contained ganglion cells with eccentric nuclei and an increased number of nucleoli. Different stages of cell lesions could be distinguished by nuclear vacuoles, pyknosis and karyolysis. The cytoplasm was loosened and showed numerous vacuoles.

In the kidney we found, besides interstitial hemorrhage, cloudy swelling of the proximal tubules with vacuolous degeneration and nuclear pyknosis and karyolysis in all stages. The glomeruli were often enlarged with thickening of Bowman's capsule and surrounding cellular infiltration with cell fragments.

The liver cells showed irregularities of nuclei and vacuolated nuclei, plasma vacuoles and cell necrosis. Infiltrations of round cells at the portal-biliary areas were usually combined with an activation of the Kupffer cells and intracellular bile stasis.

**Zusammenfassung.** Nach 7- und 30-tägiger oraler Applikation von Haschisch bei Ratten und Kaninchen wurden in Leber, Niere und Gehirn toxische Schäden nachgewiesen.

Das Hirngewebe war hyperämisch und ödematös gelockert. Die Ganglienzellen der Großhirnrinde, der Stammkerne und des Kleinhirnes wiesen vielfach exzentrisch verlagerte Kerne mit Vermehrung der Kernkörperchen auf. Zellschäden in unterschiedlichen Stadien waren mit Kernvakuolen, Pyknosen und Karyolysen abgrenzbar. Auflockerungen und Vakuolen im Plasma waren vielfältig ausgebildet.

In der Niere imponierte neben interstitiellen Blutungen eine trübe Schwellung mit vakuoliger Degeneration der Hauptstückzellen und Kernpyknosen und Karyolysen in allen Stadien. Die Glomeruli waren vielfach vergrößert, zeigten Verdickungen

---

\* Die Untersuchungen wurden aus Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen (II B 8 – FA 6288) gefördert.

Sonderdruckanfragen an: Priv. Doz. Dr. D. Gerlach (Adresse siehe oben)

der Bowman'schen Kapseln und umgebende Infiltration mit Zelltrümmern. Im Lebergewebe zeigten sich Kernunruhen, Lochkernbildungen, Plasmavakuolen und Zellnekrosen. Rundzellularinfiltrate im portobiliären Feld waren meist mit einer Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen und intrazellulärer Galleanreicherung vergesellschaftet.

**Key words:** Haschisch, Organschäden – Rauschdrogen, Organschäden

Die bei Rauschmittelkonsumenten beschriebenen Organveränderungen (Vamosi, 1973; Trube-Becker, 1975; Gerlach, 1976) konnten bisher nicht sicher der Wirkung bestimmter Stoffe zugeordnet werden, da die meisten Rauschmittelkonsumenten polytoxikoman waren und nacheinander oder nebeneinander mehrere Stoffe, manchmal sogar aus verschiedenen Stoffgruppen, aufgenommen hatten. Deshalb wurden tierexperimentelle Untersuchungen eingeleitet. Aus diesem Forschungsvorhaben werden im vorliegenden Bericht die durch Haschisch induzierten Organschäden beschrieben.

## Material und Methode

An 24 Ratten und 16 Kaninchen wurde an 7 und an 30 Tagen Haschisch über eine Magensonde appliziert. Die SPF-Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und erhielten Trockenfutter und Wasser ad libitum.

Das aus Asservaten stammende Haschisch wurde gemörsert und in 10 %igem Alkohol gelöst und filtriert.

Die chemische Analyse ergab folgende Werte von Inhaltsstoffen:

delta – 9 –	Tetrahydrocannabinol	1,53 %
	Cannabinol	1,51 %
	Cannabidiol	0,39 %
delta – 9 –	Tetrahydrocannabinolsäure	3,80 %
	Cannabinolsäure	0,31 %
	Cannabidiolsäure	4,95 %

Täglich wurden 5 mg der Wirkstoffe zugeführt. Vergleichsmaterial an wirkstofffrei behandelten Tieren stand ausreichend zur Verfügung.

## Befunde

### *Zentrales Nervensystem*

Am Großhirn waren nach 7-tägiger Haschischapplikation keine auffälligen Veränderungen zu beobachten. Nach 30-tägiger Applikation zeigte sich auch nach Aufnahme anderer Drogen (Nasilowski u. a., 1974) und allgemein bei Vergiftungen (Pentschew, 1958) eine deutliche Hyperämie. Die Gefäßwände erschienen verwaschen und die Endothelzellkerne geschwollen. Im perivaskulären Raum war vielfach ein Serumexsudat erkennbar. In der Umgebung von Venolen und Arteriolen zeigten sich ähnlich den Befunden nach Heroingaben (Strassmann u. a., 1969) manchmal Gliazellen im Stadium der Zellteilung, daneben auch geschwollene oder pyknotische Endothelzellkerne.

Die Kern-Plasma-Relation war bei vielen Ganglienzellen zugunsten des Kernes verschoben. Auffallend waren längliche Formen mit eingedellter Kernmembran.

Zellen mit exzentrisch verlagertem Nukleolus wiesen häufig perizellulär optisch leere Räume auf, die mit verschiedenen Färbemethoden nicht identifiziert werden

konnten. Die Kernmembran blieb größtenteils erhalten und wurde nur vereinzelt vom Nukleolus durchbrochen. Zellen mit exzentrisch verlagerten Kernblasen zeigten vielfach eine diskrete Gliareaktion in der Umgebung. Dabei hatten die Gliazellen die Tendenz, in die vorhandenen Plasmabuchten einzudringen. Kernpyknosen mit granulärer Auflösung wiesen auf eine stärkere Schädigung hin, die über Kernvakuolen und Karyolyse bis zur Neuronophagie in verschiedenen Rinden- und Kerngebieten fortschritt.

Während sich die Veränderungen im hinteren und mittleren Thalamusbereich auf eine Karyorexese und das Auftreten metachromatischer Zellkerne beschränkte, waren im Hypothalamus diffus verteilt homogenisierte Zellreste und Zeichen von Neuronophagie zu beobachten. Die hellen und fein strukturierten Zellkerne im Hippokampusgebiet, teilweise mit Kernkörperchenvermehrung, lagen vielfach in Zellen mit Vakuolenbildung und basophilen Cytoplasmaanteilen.

Im Kleinhirn war nach 7-tägiger Applikation der Droge lediglich eine venöse Hyperämie (Rosenkrantz u. Braude, 1974) ohne entzündliche Reaktion (Citron u. a., 1970) ausgeprägt. Im stratum cinereum zeigten sich in diesem Stadium aber auch schon Kernpyknosen und Cytoplasm eosinophilie. Die meisten Neurone des stratum ganglionare hatten schon einen exzentrischen, oft randständigen, deutlich vergrößerten Nukleolus. Viele Purkinjezellen enthielten 2 oder 3 gleichgroße Nukleolen in einem zumeist fein granulär getrübbten Karyoplasma. Ähnliche Veränderungen zeigten auch vereinzelt die Neurone der Kleinhirnkerne. Anders als bei den Purkinjezellen waren intracytoplasmatische, extranukleäre Kernkörperchen anzutreffen.

Nach 30-tägiger Haschisch-Applikation war bei allen Versuchstieren ein geringes Ödem am Kleinhirn festzustellen. Venöse Hyperämie und Dilatation (Rosenkrantz u. Braude, 1974) waren nicht mehr so stark ausgeprägt wie im frühen Intoxikationsstadium, obgleich Erythrocytensludges erkennbar waren. Das Endothel vieler feiner Gefäße war kubisch bis zylindrisch erhöht und manchmal kegelförmig ausgezogen. Die Kerne dieser Endothelien wirkten verwaschen und waren deutlich vergrößert.

Im stratum cinereum von 2 Ratten wurde eine diffuse Gliazellvermehrung gefunden. Bei anderen war diese nur stellenweise in den unteren Etagen der Molekularschicht angedeutet.

Die Purkinjezellen zeigten oft 2 bis 3 Nukleolen. Ihre exzentrisch gelegenen Kerne, manchmal mit nieren- oder bohnenförmiger Deformation, zeigten eine feingranuläre Trübung. Auch bei den Korbzellen waren Vermehrungen der Kernkörperchen sowie eine Kerntrübung und Kerndeformation zu beobachten.

Dagegen traten im stratum granulare Pathobiosen an den großen Neuronen auf, bei denen eine Verlagerung des Zellkernes zur Zellperipherie mit exzentrisch gelegenen Nukleolus und eine Verschattung von Zellstrukturen vorherrschten.

Die Axongenerationen im Kleinhirnmark konnten keiner bestimmten Bahn zugeordnet werden. Die Fasern zogen aber in den nucleus dentatus, dessen Zellen vakuolig entartet waren und große Kernkörperchen mit einem Ring kleiner, basophiler Globuli aufwiesen.

### *Niere*

Nach 7-tägiger Haschischapplikation hatten sich interstitielle Blutungen im Mark- und Rindengebiet der Niere, hauptsächlich zwischen den Tubuli, selten innerhalb der

Lumina von Haupt- und Mittelstücken, ausgebildet. Gelegentlich waren Zellkernveränderungen an Haupt- und Mittelstücken zu beobachten, wie sie im menschlichen Material als Kernpyknosen und Kerntrümmer identifiziert werden konnten (Gerlach, 1976).

Nach 30-tägiger Haschischapplikation waren die Parenchymblutungen – wie auch nach Morphingaben (Marchand, 1969) beobachtet – verstärkt. Die ungeordneten Schlingen der vergrößerten Nierenkörperchen lagen den Bowman'schen Kapseln sehr eng an und waren von Zellanhäufungen umgeben. Es bot sich das typische Bild einer umfangreichen trüben Schwellung, vielfach mit vakuoliger Degeneration oder basophil gefärbten, körnigen bis kleinscholligen Cytoplasmaanteilen. In umschriebenen Organbezirken mit weit auseinandergedrängten Tubuli zeigte sich eine Entspeicherung der PAS-positiven Substanzen.

An einzelnen Nierenkörperchen hatte sich die Bowman'sche Kapsel verbreitert. Das äußere und innere Blatt war auseinandergedrängt. Die Zellen nahmen eine länglich-ovale Form an, in der Kernbestandteile häufig nicht mehr sichtbar wurden. Die Wände der Arteriolen wiesen eine Mediaverbreiterung auf. Die alkalische Phosphatase war, wie auch bei anderen Vergiftungen, nur noch schwach ausgeprägt (Sachs u. Dulskas, 1956). Nur in den Markstrahlen war die Phosphatase noch klar erkennbar und regelrecht gelagert. Auffällig ist die fehlende Tubulusepithelverfettung nach Haschischapplikation und nach Morphingaben (Aragona, 1966; Marchand u. a., 1969), während sie nach vielen anderen Vergiftungen obligat zu sein scheint (Edel u. Altmeyer, 1976).

### *Leber*

Nach 7-tägiger und 30-tägiger Haschisch-Applikation fanden sich vorwiegend im zentralen Läppchenbereich der Leber umfangreiche Zellschädigungen. Die verminderte Aktivität der Adenosintriphosphatase war in dem unterschiedlich intensiv geschädigten Gewebe schwer auszudeuten. Dagegen wies die vermehrt dargestellte alkalische und saure Phosphatase auf eine Aktivitätssteigerung der Leberzellen hin (Sachs u. Dulskas, 1956). Die saure Phosphatase war meist mit einer Kondensation des Gitterfasergerüsts vergesellschaftet und bestätigte die im HE-Präparat erkennbaren Zelldefekte.

Neben Hypertrophie des glatten endoplasmatischen Retikulums waren auch die Zellen und Zellkerne vielfältig vergrößert. Kernvakuolen, Doppelkernbildungen, Pyknosen und aufgebrochene, zerstörte Kerne waren diffus im Lebergewebe verteilt. Rundzellinfiltrationen im portobiliären Feld und die Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen sind im hepatischen Gewebe als Reaktion der Leber auf die Noxe anzusehen (Gerlach, 1976) und nicht ausschließlich als Folge einer Hepatitis zu deuten (Heilmann u. a., 1972).

Vakuolen im Hepatocytenplasma konnten nicht als Fetteinlagerungen identifiziert werden. Die unterschiedlichen Befunde hinsichtlich des Glykogengehaltes können teilweise als indirekte Beeinflussung des Glykogenstoffwechsels, aber auch als allgemeine toxische Zellschädigung aufgefaßt werden. Vereinzelt waren Gallengangsproliferationen und intrazelluläre Gallenansammlungen feststellbar. Diese Befunde waren zumeist mit umfangreichen Rundzellinfiltrationen im portobiliären Feld verbunden und boten so das typische Bild einer Drogenhepatopathie (Altmann u. Klinge, 1972; Gerlach, 1976).

**Literatur**

- Altmann, H.W., Klinge, O.: Drogenhepatopathie. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 56, 194–215 (1972)
- Aragona, F.: L'avvelenamento acuto sperimentale da morfina. *Atti Soz. tal Med. Leg. Ass.* 423–434 (1966)
- Citron, B.Ph., Helpern, M., McCarron, M., Lundber, G.D., McCormich, R., Pincus, J.J., Tatter, D., Haverback, B.J.: Necrotizing angiitis associated with drug abuse. *New Engl. J. Med.* 283, 1003–1011 (1970)
- Edel, H., Altmeyer, B.: Toxisch und allergisch bedingte Nephropathien. In: Siegenthaler, W., *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: G. Thieme 1976
- Gerlach, D.: Rechtsmedizinische Untersuchungen bei Rauschmittelkonsumenten. *Habilitationschrift*, Münster 1976
- Heilmann, K., Höpker, W., Linhart, P., Weizel, A.: Vergleichende morphologische Untersuchungen von Leberbiopsien bei Drogensüchtigen. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 56, 494–498 (1972)
- Marchand, C.: Evidence for the nephrotoxicity of morphine sulfate in rats. *Can. J. Phys. Pharm.* 47, 649–655 (1969)
- Nasilowski, W., Sybriska, H., Gajdzinska, H.: Legal-medical and toxicological evaluation of 18 lethal cases of poisoning by phenothiazine derivatives. *Z. Rechtsmedizin* 74, 293–299 (1974)
- Pentschew, A.: Intoxikationen. In: *Hdb. d. spez. path. Anat. und Histol.*, (Hrsg. Hanke-Lubarsch) Bd. XIII, S. 28, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958
- Rosenkrantz, H., Braude, M.: Acute, subacute and 23-day chronic marihuana inhalation toxicities in the rat. *Toxic. Appl. Pharm.* 28, 428–441 (1974)
- Sachs, H.W., Dulskas, A.: Die alkalische Phosphatase bei einigen Vergiftungen. *Virchows Arch. Klin. Chir.* 329, 466–485 (1956)
- Strassmann, G., Sturner, W., Helpern, M.: Gehirnschädigungen, insbesondere Linsenkernerweichungen bei Heroinsüchtigen. *Beitr. gerichtl. Med.* 25, 236–242 (1969)
- Trube-Becker, E.: Drogenabusus mit Todesfolge. *Med. Klinik* 70, 133–140 (1975)
- Vamosi, M.: Gerichtsmedizinische Gesichtspunkte über die durch Drogeneinfluß verursachten Todesfälle. *Vortrag: Jahrestagung Dtsch. Ges. Rechtsmedizin*, München 1973

Eingegangen am 28. Oktober 1977