

(Aus dem Pathologischen Institut der Deutschen Universität in Prag.
Vorstand: Prof. A. Ghon.)

Zur Frage der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei akuter und chronischer Morphinumvergiftung.

Von

Dr. Nikolaus Sysak.

(Eingegangen am 11. August 1924.)

Die Vergiftungen durch Opium sowie seine Alkaloide sind nicht selten bei Kindern durch Abkochung von Mohnköpfen, die gelegentlich als schmerzstillendes oder einschläferndes Mittel gereicht wird, bei Erwachsenen nach Selbstmordversuchen, wozu das Morphinum sehr gern genommen wird, dann bei sog. Medizinalvergiftungen, sei es, daß eine Verwechslung von Arzneien in der Apotheke stattgefunden oder der Arzt sich in seinem Rezept geirrt hat, zuletzt bei der Morphinsucht, bei der willensschwache psychopathische Menschen dieses Mittel fortgesetzt gebrauchen.

Lehrreiche pathologisch-anatomische Veränderungen bei dieser Vergiftung veranlassen mich, 2 Fälle zu veröffentlichen, den einen mit akuter, den anderen mit chronischer Vergiftung.

Der 1. Fall betraf einen 29 jähr. Patienten, der am 3. V. d. J. von der II. internen Klinik (Prof. Jaksch-Wartenhorst) mit der klinischen Diagnose „Intoxicatio morphinosa, Pneumothorax“ zur Sektion kam.

Klinische Daten: Vor 1½ Jahren bekam der Pat. wegen Tuberkulose einen Pneumothorax. Am 1. V. dieses Jahres abends hat er nach Angaben seiner Schwester größere Mengen Morphinum getrunken und wurde am nächsten Tag in benommenem Zustand aufgefunden; Morphinist soll er nie gewesen sein, auch kein Potator und Nicotiniker. Bei der Untersuchung war der Pat. nicht vernehmungsfähig. Folgender Befund wurde bei ihm erhoben:

Cyanose der Lippen und Fingernägel. Pupillen stecknadelkopfgroß, Puls beschleunigt, schlecht fühlbar und gespannt; über der rechten vorderen Brusthälfte tympanischer Schall, Atmung aufgehoben. Über der linken Lunge Knisterrasseln und feuchtes Rasseln. Patellarreflexe lebhaft, Babinski negativ. Am 3. V. in der Frühe Tod.

Sektionsdiagnose: (Dr. Sysak 4 Stunden p. m.) Hyperämie des Gehirns und Suffusion der Leptomeninx am Stirnhirn. Zahlreiche Ekchymosen der Pleura und des Epikards. Kleiner weicher Milztumor mit geringer Hyperplasie der Follikel (Maße: 12 : 6 : 3 cm). Verfettung der Leber: die Leber am Durchschnitt gelb

mit zahlreichen runden und streifenförmigen roten Flecken, ihre Maße: 25:16:6 $\frac{1}{2}$ cm. Partielle Verfettung des Herzens, insbesondere des rechten Ventrikels. Hyperämie der Nieren. Lobulärpneumonische Herde im Stadium der grauroten Hepatisation im linken Ober- und Unterlappen. Interlobäre fibrinöse Pleuritis links. Cirrhotische Tuberkulose mit mehreren bis erbsengroßen, käsig-kreidigen Herden in der Spitze des rechten Oberlappens. Exsudative Pleuritis (ca. 1 l) rechts mit Pneumothorax und Kompressionsatelektase des Unterlappens. Partielle adhärente Pleuritis der Spitze des rechten Oberlappens sowie einzelne bis erbsengroße cartilaginöse pleuritische Plaques in den lateralen Teilen des rechten Oberlappens.

Mikroskopischer Befund.

Leber:

a) *Parenchym:* Die Leberzellen in der Peripherie der Acini gut erhalten, im Zentrum und angrenzenden Teil der intermediären Zone dissoziiert, zum Teil atrophisch mit pyknotischem oder zerfallenem Kern, vielfach auch kernlos. Dazwischen gut erhaltene Kupfersche Sternzellen, sowie viele Leukocyten, Lymphocyten und rote Blutkörperchen. Im nekrotischen Bezirk auch Gallenpigment. Vereinzelte Konglomerattuberkel.

b) *Fett:* Reichliche, vorwiegend kleinste, aber auch mittelgroßtropfige diffuse Verfettung. Alle Leberzellen von Fettropfen, die sich am Rande der Zellbalken befinden, erfüllt. Das nekrotische Gewebe auch von größeren Fettropfen durchsetzt. Die Sternzellen nehmen an der Verfettung teil. Das Fett ist einfach brechend.

c) *Glykogen:* Ziemlich reichlich in noch erhaltenen Leberzellen an der Peripherie der Acini.

d) *Eisenpigment* fast negativ, nur an manchen Stellen der Acini vereinzelte Sternzellen und Leberzellen von spärlichem Pigment durchsetzt.

e) Im periportalen Bindegewebe ziemlich viele Leukocyten und Lymphocyten; an manchen Stellen große Infiltrate, darin auch Eosinophile.

Niere:

a) *Fett:* Mäßig reichliche kleintropfige Verfettung der Schaltstücke, Henleschen Schleifen und Sammelröhren. Die Fettkörper meistens angehäuft in den der Tunica propria anliegenden basalen Zellteilen.

Vereinzelte Körnchen auch im interstitiellen Gewebe. Das Fett ist einfach brechend.

b) *Eisenpigment* negativ.

c) *Gefäßsystem:* Die Gefäßschlingen der Glomeruli sowie die Gefäße in der Marksubstanz erweitert und gut gefüllt, etwas weniger die in der Rinde.

Nebenniere:

a) *Fett:* Sehr reichlich klein- und großtropfig in der Zona glomerulosa und im angrenzenden Teil der Zona fascicularis, etwas weniger reichlich im medialen Teil derselben und in der Zona reticularis. Die Bindegewebsszellen enthalten auch kleine Fettropfen.

b) *Eisenpigment* negativ.

Pankreas:

a) Die Inseln fast durchaus und ziemlich gleichmäßig von feinen Fettropfen durchsetzt. In den Drüsencini spärliche und etwas größere Fettropfen. Fett einfach brechend.

b) *Eisenpigment* negativ.

c) Die größeren und mittleren Gefäße gut gefüllt, sonst keine Veränderungen.

Milz:

- a) *Eisenpigment* in Form von Schollen und Körnern in geringerer Menge in den Pulpazellen.
- b) Kleine frische Blutungen bei teilweiser Hyperämie der Sinus.

Herzmuskel:

- a) Starke kleintropfige diffuse, aber ungleichmäßige Verfettung der Muskelzellen.

Im 2. Fall handelt es sich um einen 56jähr. Mann, Arzt, der am 21. V. von der II. internen Klinik (Prof. Jaksch-Wartenhorst) mit der klinischen Diagnose „Morphinismus“ zur Sektion kam.

Klinische Daten: Seit 6 Jahren nahm der Pat. wegen Schlaflosigkeit täglich 10–15 ccm Morphinlösung, deren Konzentration unbekannt war. Er litt auch an Durchfällen, die nach Einnahme von Eukodal verschwanden. Seit März dieses Jahres bemerkte er eine Schwellung der Füße und des Leibes. Seit 6 Wochen hat er Abscesse auf der Brust und seit 2 Tagen eine Phlegmone an dem rechten Oberarm. Nicotin: 4–5 Zigaretten täglich. Potus negiert.

Auszug aus dem *Status praesens*: Pupillen träge. Puls gut gefüllt, gleichmäßig; Frequenz 104. Blutdruck 100 Hg mm. Im Harn Eiweiß positiv. Im Sediment reichliche hyaline, spärlicher granulierte Zylinder, vereinzelte Leukozyten.

Sektionsdiagnose (Dr. Winternitz): Zahlreiche bis haselnußgroße Abscesse der Haut, vorwiegend im Bereich des Stammes und der unteren Extremitäten; zahlreiche bis kronengroße Geschwüre nach Abscessen und pigmentierte Narben nach Abscessen im gleichen Gebiete. Chronische Entzündung der Haut mit hochgradiger Verdickung derselben und Schwund des Fettpolsters, vorwiegend im Bereich des Abdomens. Chronische Myokarditis mit Schwielen im linken Ventrikel. Sogamilz. Hochgradige Amyloidose der Niere. Chronische Enterokolitis mit Pigmentierung der Follikel und Verdickung der Schleimhaut. Hochgradige Degeneration der Leber. Chronische Cholezystitis mit Wandverdickung und Cholelithiasis mit einigen bis haselnußgroßen Cholesterinkalkpigmentsteinen. Phlegmone des rechten Armes. Ödem beider unteren Extremitäten. Allgemeine Anämie. Atelektasen in beiden Lungenunterlappen. Substantielles Emphysem geringen Grades in den übrigen Lungenpartien und Ödem der Lungen. Partielle adhäsive Pleuritis rechts.

Mikroskopischer Befund.*Leber:*

- a) *Parenchym*: Leberzellen an vielen Stellen atrophisch, vielfach mit bläschenförmigem, chromatinarmem Kern.
- b) *Fett*: Geringe, meistens kleintropfige diffuse, in der Peripherie der Acini stärker ausgebildete Verfettung der Leberzellen. Sternzellen meistens frei.
- c) *Glykogen*: Spärlich, meistens nur in vielen Kernen der Leberzellen.
- d) *Eisenpigment*: Ziellich reichlich in fast allen Sternzellen in diffuser und körniger Form, hier und da in den Leberzellen an der Peripherie der Acini.
- e) *Amyloid* findet sich in ganz geringer Menge in den intraacinösen Capillaren, in Form von Schollen herweise meistens in der intermediären Zone der Acini. Auch die kleinen interacinösen Arterien amyloid entartet.
- f) Im peritonealen Bindegewebe kleine und größere Anhäufungen meistens von Lymphocyten.

Niere:

- a) *Parenchym:* Die Epithelien der Tubuli, insbesondere der Tubuli contorti, degeneriert, stellenweise abgelöst. Viele granulierte und hyaline Zylinder in den Harnkanälchen in der Rinde und im Mark.
- b) *Fett:* Mäßige Verfettung der Epithelien der Henleschen Schleifen, Schaltstücke und Sammelröhren. In manchen Harnkanälchen die Zellen abgelöst und im Lumen angehäuft, stellenweise in Tröpfchen und Körnchen zerfallen. Fettropfen auch in geringer Menge im Interstitium.
- c) *Glykogen* findet sich in den Kernen der Henleschen Schleifen.
- d) *Eisenpigment:* Sehr spärlich in den Epithelien der Tubuli contorti.
- e) *Amyloid:* Viele Schlingen der Glomeruli, dann an manchen Stellen die Wände der Vasa afferentia und Vasa recta sowie die Membrana propria der Harnkanälchen im Mark amyloid degeneriert.
- f) *Interstitium* stellenweise von vielen Leukocyten und Lymphocyten infiltriert.

Nebenniere:

- a) *Fett:* Ziemlich geringe ungleichmäßige Verfettung. An vielen Stellen ist die Zona glomerulosa und fascicularis fast frei von Fett.
- b) *Eisenpigment:* Sehr spärlich, meistens in den Gefäßen der Marksubstanz und der Zona reticularis in Form von Körnern.
- c) Geringe *Amyloidose* der kleinen Gefäße.

Pankreas:

Fett: Geringe Verfettung der Drüsencini, etwas stärkere der Langerhanschen Inseln. Spärliche Fettzellen im interlobulären Bindegewebe.

Milz:

- a) Typische hochgradige *Sagomilz*. Das Reticulum der Follikel und die kleinen Arterien stark amyloid entartet. Die Maschen des Gewebes vollständig eingeengt.
- b) *Fett* findet sich in den Trabekeln, im Reticulum und in den Randpartien der amyloid entarteten Follikel.
- c) *Eisenpigment:* Sehr reichlich, vorwiegend in Pulpa- und Reticulumzellen entlang der Trabekel, hier und da auch in Bindegewebzellen der Trabekel in Form von Körnern. Die amyloid entarteten Zonen sind frei.

Herz:

Minimale Verfettung des Herzmuskels. Es finden sich meistens vereinzelte kleinste Fettropfen in der Umgebung der Kernpole.

Hod:

- a) Starke *Verfettung* der Epithelien in den Samenkanälchen und der Zwischenzellen. Nach der Bestimmung von Kawamura waren in dem Hoden vereinzelte Tropfen von Neutralfett in der Zwischensubstanz, spärliche Cholesterinester und Cholesterinfettsäuregemische in den Zwischenzellen, in den Samenkanälchen reichliche Phosphatide und Cerebroside.
- b) *Eisenpigment* sehr reichlich im Interstitium.
- c) Die Kanälchen verengt, ihre Epithelzellen degeneriert, manchmal kernlos, zusammengedrängt und in das Lumen abgestoßen. Die Wand der Kanälchen verdickt und hyalin entartet.

Wir haben also 2 Fälle vor uns, wovon der eine an akuter, der andere an chronischer Morphinvergiftung zugrunde gegangen ist.

Was den 1. Fall anbelangt, so handelt es sich um einen jungen Patienten, der $1\frac{1}{2}$ Tage vor dem Tode eine größere Menge Morphin eingenommen hat und dieser Vergiftung erlag. Bei der Sektion fanden sich neben alter cirrhotischer Tuberkulose der Lunge: in der Leber zentrale Nekrosen, mäßige Verfettung, ziemlich reichliches Glykogen, sowie Infiltrate im periportalen Bindegewebe; dann Verfettung und mäßige Hyperämie der Nieren; lipodreiche Nebennieren; Verfettung des Herzens, sowie Blutungen und Ekchymosen in der Leptomeninx, Pleura, im Epikard und in der Milz. Der Fall zeigte also 2 Prozesse nebeneinander: einen alten tbc. Lungenprozeß, der fast ausgeheilt war, und einen frischen Prozeß im Anschluß an eine Vergiftung. Beim 2. Fall handelte es sich um einen älteren Mann, der sich 6 Jahre lang Morphin injizierte, zum Schlusse Abscesse der Haut sowie allgemeine Ödeme bekam, und an Marasmus zugrunde ging. Bei der Sektion fand sich: eine schwielige Dermatitis im Zusammenhang mit Absceßnarben verschiedenen Alters neben Abscessen in der Haut; allgemeine Anämie und Ödem der unteren Extremitäten; Amyloidose der Niere, Leber und Milz; Glykogen in der Leber und Niere; Hämosiderose der parenchymatösen Organe und Spermatoangitis fibrosa. Der Mann ist an Marasmus infolge einer Hautinfektion, die mit dem chronischen Morphinismus in Zusammenhang stand, zugrunde gegangen.

Die Veränderungen des *ersten* Falles entsprechen vollkommen denjenigen, die wir bei akuter gelber Leberatrophie sowie Phosphor-, Chloroform- und Schwammvergiftungen sehen. Die Verfettung der Leber sowie anderer Organe, wie der Niere, des Herzens, spricht deutlich dafür, daß es sich bei Morphinvergiftung um Änderung des Gesamtstoffwechsels im Sinne einer Lipämie handelt, deren morphologischer Ausdruck sich in Verfettung der Kupfferschen Sternzellen kundgibt. Die Verfettung der Leber war in meinem Fall nicht hochgradig, sondern mäßig reichlich, besonders die Gebiete um das periportale Bindegewebe waren nur von wenigen kleinen randständigen Fettropfen durchsetzt. Dabei muß man noch in Betracht ziehen, daß zur Verfettung der Leber auch die cirrhotische Tuberkulose der Lunge viel beigetragen hat, die, wie bekannt ist, immer eine Verfettung der Leber herbeiführt. Darum kann die hochgradige Verfettung der Leber, die nach Angabe vieler Autoren als charakteristisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der akuten gelben Leberatrophie gelten soll, wie der Befund dieses Falles zeigt, zur Differentialdiagnose der Vergiftungen gegenüber der akuten gelben Leberatrophie nicht herangezogen werden. Ob die Verfettung bei Vergiftung auf verringerte Resorption der Nahrung (*Salvioli* und *Sachetto*) oder auf Behinderung der synthetischen Funktion der Leberzellen, insbesondere auf Grund von Störungen des Oxydationsprozesses, oder auf Aktivierung lipolytischer Fermente, die,

in die Blutbahn geworfen, Fettmobilisation in den Geweben auslösen, zurückzuführen ist, sei dahingestellt. Auch die Lipoide der Nebenniere waren in meinem Falle vermehrt, was *Landau* auch bei akuter gelber Leberatrophie gefunden hat. Als einen bemerkenswerten Befund möchte ich auf ziemlich reichliche Glykogenmengen in den noch erhaltenen Leberzellen hinweisen. Dieser Befund widerspricht der allgemein herrschenden Anschauung, daß das Leberglykogen durch Gifte, wie Phosphor, Arsen, Sublimat, Morphin u. a., stark beeinflußt wird, und zwar vermindert. Diese Verminderung soll durch Reizung vom Sympathicus aus erfolgen, sei es direkt durch Gifte, sei es durch asphyktische Wirkung, und zwar entweder vom zentralen Zuckerzentrum oder von seinen peripheren Nerven, auch den in der Leber gelegenen. In Zusammenhang mit angeblicher Glykogenverminderung hat man auch die Verfettung der Leber bei Vergiftung gebracht, und viele Forscher, wie *Rosenfeld* u. a., haben dabei von einem Gegensatz (Antagonismus) zwischen Fett und Glykogenablagerung gesprochen. Aber schon *Lubarsch* hat darauf hingewiesen, daß die Anschauung vom Antagonismus kaum für die Leber paßt. *Gierke* hat im Gegenteil von der Parallelität in der Ablagerung beider Stoffe gesprochen. Der Befund dieses Falles sowie auch meine Untersuchungen an Kindern zeigen, daß man vom Antagonismus zwischen Fett und Glykogenablagerung nicht sprechen, und daß Glykogen auch bei Vergiftung reichlich gefunden werden kann. Daß viele Untersucher andere Befunde erhalten konnten, ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß schon unter physiologischen Verhältnissen der Glykogengehalt der Leber je nach Ernährung und vorausgegangener Arbeit recht verschieden werden kann. Das Bild wird noch mannigfaltiger, wenn sich dazu noch postmortale und andere Umstände hinzugesellen. Dieser Glykogenbefund entspricht auch den experimentellen Tatsachen an Tieren, die *Seegen* gemacht hat, wonach in der Morphinarkose die Zuckerbildung in der Leber nicht beeinflußt wird.

Die Nekrose der Leberzellen war in meinem Fall noch im Frühstadium; es waren auch keine Zeichen der Regeneration bzw. Reparation vorhanden. Dieser Befund zeigt deutlich, daß es auch bei Morphin, wie es bei anderen Vergiftungen der Fall ist, zu einer Nekrose während des Lebens kommt, also zu einem vermehrten Abbau des Zelleiweißes. *Krontowski* und *Jacobi* konnten diesen vermehrten Eiweißabbau unter dem Einfluß verschiedener Gifte auch *in vitro* zeigen, während *Freund* in Tierversuchen sehr erhebliche Steigerung der N.-Ausfuhr unter dem Einfluß großer Dosen von Morphin beobachtete. Bemerkenswert erscheint, daß die Nekrose $1\frac{1}{2}$ Tage nach Einnahme des Giftes schon da war, während sie bei Phosphorvergiftung meistens erst später, nach *Cornil* und *Brault* nach 4—7 Tagen, auftritt und daß der Sitz centro-

acinär war. Nach der letzten zusammenfassenden Arbeit von *Herxheimer* über akute gelbe Leberatrophie und verwandte Veränderungen wissen wir, daß Nekrose in der Leber nicht nur akute gelbe Leberatrophie, sondern auch Vergiftungen mit Chloroform, Phosphor, Knollenbläterschwämmen (*Amanita phalloides*) charakterisiert, ihre Lage aber nicht für alle Krankheiten dieselbe ist. Bei Phosphorvergiftung kann sie verschieden sein. *Renz, Ravier, Cornil* und *Brault* u. a. haben sie peripher gesehen, *d'Amore Falcone, Krönig* zentral. Bei Chloroform- sowie Knollenbläterschwammvergiftung wird das centroacinäre Gebiet bevorzugt. Bei der akuten gelben Leberatrophie ist kein typischer Sitz des Beginnes im Acinus vorhanden und wechselt im Einzelfall sehr. *Zenker, Hirschberg, Kretz, Paltauf* u. a. halten den centroacinären Sitz für den typischen, während *Eppinger, Mac Callum, Hlava, Kimura, Marchand* u. a. den peripheren angeben.

Es scheinen also die Nekrosen im allgemeinen eine gewisse Vorliebe für das Zentrum der Acini zu haben. Nach *Herxheimer* ist für den Sitz im Acinus maßgebend, ob der Prozeß mit Verfettung oder Zelluntergang seinen Anfang nimmt, ferner sind es auch die Mengenverhältnisse des schädigenden Stoffes. Darum warnt er, den Sitz im Acinus als ein Unterscheidungsmerkmal zwischen Vergiftungen und genuiner Leberatrophie anzusehen, wie es manche Forscher getan haben.

Zum charakteristischen Bild meines Falles gehören auch die Blutungen verschiedener Stärke in Pleura, Endokard, Leptomeninx und Milz, die wahrscheinlich auf die Gefäßschädigung durch das Gift zurückzuführen sind, ähnlich denen, die sich bei vielen Vergiftungen, wie Phosphor, Chloroform sowie akuter gelber Leberatrophie finden.

Der 2. Fall, der einen chronischen Morphinisten betrifft, zeigt auch schwere somatische Schädigungen, die unter dem Einfluß von chronischem Gebrauch des Morphiums und der durch die Injektion verursachten Abscesse entstanden sind. Vier Tatsachen sprechen dafür: 1. die Amyloidose der Milz, Leber, Niere und Nebenniere; 2. das reichliche Eisenpigment in Leber, Milz und Hoden, das sich weniger reichlich auch in Niere und Nebenniere fand; 3. die Atrophie der Hoden mit Verengerung der Samenkanälchen und Verdickung ihrer Wand; 4. der Befund von Glykogenkernen in der Leber und Niere. Was zunächst die Amyloidose anbelangt, so wissen wir, daß ihr Befund einen starken Eiweißabbau anzeigen. *Lubarsch* und *Czerny* sehen das wesentliche Moment der Amyloidose in einem durch die Grundkrankheit bedingten Kernzerfall, wodurch bestimmte Eiweißkörper in die Zirkulation kommen. Nach Untersuchungen von *Leupold* bildet sich das Amyloid bei hochgradigem Zerfall der Zellen, gelangt später ins Blut und soll durch die Schwefelsäure, die infolge Leistungsunfähigkeit der amyloid erkrankten Gewebe nicht herausgeschafft wurde, in den

Organen ausgefällt werden. Auch die Hämosiderose in diesem Fall ist charakteristisch für die im Organismus sich abspielenden Stoffwechselstörungen. Wie bekannt, lagert sich das Eisenpigment in vielen Fällen dann in den Organen ab, wenn es zum starken Eiweißzerfall kommt, wie es *Lubarsch* bei Säuglingsnährungsstörungen sowie Hungerödemen nachgewiesen hat. Auch *Huebschmann, Stefani* und ich haben solche Befunde meistens bei chronischen Ernährungsstörungen bei Kindern, die mit Atrophie einhergingen, gesehen. Starker Schwund des Fettpolsters und Verringerung der physiologischen Verfettung in den parenchymatösen Organen dieses Falles verstärken noch weiter die oben erwähnte Annahme einer starken Stoffwechselstörung.

Interessant ist der Befund von Glykogen in den Kernen der Leberzellen sowie Nierenepithelien. Nach *Huebschmann* muß man den Grund für das Auftreten von Glykogenkernen in dem Versagen des Protoplasmas dem Kohlehydratstoffwechsel gegenüber suchen. Es ist im Laufe der Krankheit stellenweise zu starker Degeneration der Leber gekommen, die sich in meinem Fall in geblähten, fast chromatinfreien Kernen sowie Atrophie der Zellen kundgab. Es mußten also die anderen Zellen mehr in Anspruch genommen werden, und da das schädliche Moment weiter wirkte, verloren sie die Fähigkeit, Glykogen aufzuspeichern. Dieser Mangel wurde zum Teil ausgeglichen durch Aufspeicherung in den Kernen. Denn nach Ansicht vieler Forscher scheint sich ein Teil der Stoffwechselvorgänge, die sich normalerweise im Protoplasma vollziehen, im Kern abspielen zu können, wenn das Protoplasma versagt.

Daß chronische Morphinzufluhr in irgendeiner Weise in den Stoffwechselmechanismus eingreift, das haben die Versuche von *Hildebrandt* an Ratten gezeigt. Bei diesen Versuchen wurde folgendes festgestellt: bei chronischen Morphingaben kommt es am Anfang des Versuches zu einer Herabsetzung des Stoffwechsels im tierischen Organismus, im Endstadium aber, etwa nach 4 Wochen, trat immer plötzlich ein reißender Gewichtssturz ein; die Tiere wurden kachektisch, und gleichzeitig stieg der Stoffwechsel ganz erheblich über die Norm. Auch die Versuche von *Schuebel* an Hunden haben gezeigt, daß es bei Gewöhnung der Tiere an Morphin zu vermehrter Ausscheidung von Phosphorsäure, Urinbasen sowie Fett kommt, welche Tatsachen zur Annahme berechtigen, daß fortgesetzte Morphineinverleibung vermehrten Zerfall von Nucleinsubstanzen sowie der Fettzellen bewirkt, der sich in der Abnahme des Körpergewichtes anzeigt. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß für die gefundenen Stoffwechselstörungen des Falles nicht nur die chronische Morphinvergiftung, sondern auch die durch die Einspritzungen verursachte langdauernde Abscedierung und die chronische Entzündung der Haut verantwortlich gemacht werden

müssen; insbesondere die Amyloidose muß man vorwiegend dem letzteren Prozeß zuschreiben, da ihr Vorkommen bei Morphinismus in der Literatur nicht bekannt ist, bei den langdauernden Abscedierungen der Haut aber sehr oft beobachtet wurde.

Auch der Befund von Spermatoangitis obliterans, der die klinische Beobachtung von Impotenz beim Morphinisten erklärt, spricht deutlich dafür, daß Morphinvergiftung nicht nur auf die Hirnzentren, sondern auch auf Geschlechtsorgane schädlich wirkt, wie es auch bei Vergiftungen durch Alkohol, Jodkali (*Adler*), bei Tuberkulose und Lues (*Kaufmann*) und bei Röntgenbestrahlung (*Herxheimer-Hoffmann*) der Fall ist. Unter dem Einflusse der Gifte kommt es nach *Herxheimer* und *Adler* zunächst zur vakuolären Zerklüftung, Karyolysis der Spermatiden und Spermacyten und schließlich auch zur Abstoßung der Epithelien in die Lichtung, wobei es zur Verdickung der Basalmembran, Einengung der Kanälchen und Wucherung des Zwischengewebes kommt.

Wir sehen also, daß Morphin auf viele Organe sehr schädlich wirkt und diese Schädigung nicht nur in klinischen Erscheinungen, sondern auch in pathologisch-anatomischen Veränderungen ihren Ausdruck findet. Ob diese Wirkung der Phenolhydroxylgruppe des Morphiums zuzuschreiben ist, wie es *Rost* vermutet, ist schwer zu sagen, da bis jetzt das Wesen des chronischen Morphinismus noch nicht aufgeklärt ist. Schwer zu entscheiden ist auch, auf welchem Wege es zur Schädigung der einzelnen Organe kommt. Es könnte das Gift entweder unmittelbar auf die Zellen einwirken, wofür der Befund der Organe in diesem Falle sprechen würde, oder auf nervösem Wege, welche Ansicht manche Forscher (*Freund*, *Lauender*) insbesondere in der Frage der Stoffwechselstörungen bei Morphinvergiftung sehr lebhaft befürworten, oder durch Schädigung der innersekretorischen Organe und durch Störung ihrer innersekretorischen Tätigkeit.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei akuter Morphinvergiftung wurden noch wenig erforscht. Es sind meistens nur makroskopische Befunde, wobei die Histologie wenig berücksichtigt wurde, Deshalb finden sich in den Lehrbüchern der Toxikologie, der gerichtlichen Medizin u. a. nur allgemein gehaltene Angaben, meistens dahin, daß der Befund bei akuter Morphinvergiftung nichts Charakteristisches zeigt. Die beste Beschreibung der pathologischen Veränderungen hat noch *Falck* im Jahre 1855 gegeben, und zwar findet man nach ihm die Gehirnhäute und Sinus außerordentlich stark mit Blut gefüllt, zuweilen Blutaustritte in den Kammern und in der einen oder anderen Stelle des Gehirns, oder unter der Arachnoidea; die Lungengefäße mit Blut überfüllt, manchmal Blutaustritte in dem Lungengewebe, starken Blutreichtum der Leber, der Nieren u. a. drüsiger Organe. *Binz* hat bei herausgenommenen Kaninchengehirnen, die er

bei Bruttemperatur mit Morphinlösung behandelt hat, Granulierung der Kerne gefunden, während die Kerne der Präparate, die in Kochsalz gewesen waren, klar geblieben sind. *Sarytschow* hat bei Versuchen an Hunden in Fällen von akuter Morphinvergiftung „Schwellung, Verlust der Abläufer und Vakuolenbildung der Zellen im Zentralnervensystem“ gesehen. *Klestadt* beschrieb in einem Fall von Morphinvergiftung, der eine hochgradige Zuckerausscheidung zeigte, eine auffällige Glykogenablagerung in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Nach *Jaksch* findet sich außer Hyperämie des Gehirns, der Gehirnhäute und Sinus nichts Charakteristisches. Dasselbe behaupten *Hoffmann*, *Troeger* sowie *Dittrich*.

Auch bei chronischem Morphinismus hat man meistens nur allgemeine Angaben gemacht, die sich nur auf Symptome des Marasmus beziehen. Nach *Jaksch* findet man anatomisch Marasmus praecox mit atrophischen Störungen an den Haaren, Zähnen, Abmagerung und Anämie der Organe. Nach *Kobert* sieht man Reizerscheinungen im Darm, hochgradige Atrophie des Fettpolsters und der Muskeln, cirrhotische Veränderungen der Haut, Anämie aller Organe, Abscesse unter der Haut und Ödem des Gehirns. *Sarytschow* hat bei Hunden in Fällen von chronischem Morphinismus granuläre Degeneration der Zellen im zentralen Nervensystem gefunden. *Leuser* kommt auf Grund eines Falles von Morphinismus, der die klinischen Symptome einer Polioencephalitis haemorrhagica inferior zeigte, zu der Annahme, daß das Morphin zur Leberschädigung und diese zur Polioencephalitis geführt hat.

Die spärlichen Angaben über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morphinvergiftung röhren wahrscheinlich davon her, daß man sich nur mit makroskopischen Befunden begnügte, histologisch meistens nicht untersucht wurde. Die genaue Untersuchung aber könnte dazu beitragen, manche der noch vorhandenen Unklarheiten über das Wesen des Morphinismus zu enträtselfn.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Adler*, L., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **75**. 1914. — ²⁾ *Binz*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **13**. 1881. — ³⁾ *Dittrich*, Lehrb. d. gerichtl. Medizin 1921. Leipzig-Prag-Wien. — ⁴⁾ *Falck*, Handb. d. spez. Path. u. Therapie v. Virchow, Bd. 2, Erlangen 1855. — ⁵⁾ *Freund*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **88**. 1920. — ⁶⁾ *Herzheimer*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **72**. 1924. — ⁷⁾ *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **88**. 1920. — ⁸⁾ *Hoffmann*, Lehrb. d. gerichtl. Medizin Bd. II. Berlin-Wien 1923. — ⁹⁾ *Huebschmann*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909. — ¹⁰⁾ *Huebschmann*, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **18**. 1921. — ¹¹⁾ *Jaksch*, Die Vergiftungen. Wien 1897. — ¹²⁾ *Kaufmann*, Spez. path. Anat. Bd. 2. 1922. — ¹³⁾ *Klestadt*, Lubarsch-Ostertag Ergebni. d. allgem. Path. Bd. XV/2. 1912. — ¹⁴⁾ *Kobert*, Lehrb. der Intoxikationen. Stuttgart.

gart 1906. — ¹⁵⁾ Krontowski, Zeitschr. f. Biol. **54**. — ¹⁶⁾ Landau, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**. 1914. — ¹⁷⁾ Leupold, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**. 1918. — ¹⁸⁾ Leuser, Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **51**. 1922. — ¹⁹⁾ Loewy, Handb. der Pathol. des Stoffwechsels v. Noorden. — ²⁰⁾ Lubarsch, Eulenburgs Realencyklopädie. 4. Aufl. 1907. — ²¹⁾ Lubarsch, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **69**. 1921. — ²²⁾ Rost, Spezielle Path. u. Therapie der inneren Krankheiten von Kraus-Brugsch, Bd. 9, Teil I. Berlin-Wien 1923. — ²³⁾ Salvioli und Saccheto, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**. 1922. — ²⁴⁾ Sarytschow, Virch. Jahresber. **1**. 1895. — ²⁵⁾ Seegen, Wien. med. Wochenschr. 1888, Nr. 28—29. — ²⁶⁾ Schuebel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **88**. 1920. — ²⁷⁾ Sysak, Virchows Archiv **252**, 1924. — ²⁸⁾ Troeger, Friedrichs Blätter zur gerichtl. Medizin **52**. 1901; **53**. 1902. — ²⁹⁾ Wells, Journ. of exp. Med. **1**. 1906.
