

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
[Direktor: Prof. Dr. Versé].)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Leuchtgasvergiftung.

Von
Dr. Erich Rix.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. Oktober 1931.)

Der verhältnismäßigen Häufigkeit der Leuchtgasvergiftung wie der Gründlichkeit, mit der ein Teil der einschlägigen Fälle untersucht worden ist, verdanken wir ein ziemlich scharf umrissenes Bild ihrer histo-pathologischen Grundlagen. In der Eigenart dieser Vergiftungen ist es bedingt, daß allerdings in erster Linie nur die akuten oder doch immerhin im zeitlich meßbaren Abstand von einer schwereren Vergiftung zur Autopsie gelangten Fälle zur Beschreibung dieser angeblich spezifischen anatomischen Bilder herangezogen sind. Jedenfalls sind mit geringen Ausnahmen die chronischen, beispielsweise als Gewerbeschädigungen aufzufassenden Vergiftungen nicht einbegriffen. Das hat seinen Grund in der auch durch den Tierversuch bestätigten Erkenntnis, daß gerade bei der Leuchtgasvergiftung das klinische Erscheinungsbild und die pathologisch-histologischen Veränderungen sich häufig nicht entsprechen. So sind sicherlich manche anatomischen Veränderungen ohne klinische Folgeerscheinung geblieben, vielleicht auch wegen ihrer Geringfügigkeit und des Uneinheitlichen ihrer Ausdrucksform nicht als spezifisch erkannt worden. Das geht soweit, daß von der Mehrzahl der Forscher (*Heubner, Haldane, Forbes usw.*) die Möglichkeit einer *chronischen* Vergiftung überhaupt geleugnet wird, während *Lewy, Egdall* und *Steward* eine solche bejahen. Doch dürfte auch diese Frage um so weniger abgeschlossen und vollkommen geklärt sein, als man selbst in Beziehung auf die Histopathologie in den letzten Jahren mancherlei Ansichten umformen mußte.

Es würde in diesem Rahmen zu weit führen, wollten wir ausführlich auf die durch die Leuchtgasvergiftung bedingten anatomischen Zustandsstörungen eingehen, zumal in der letzten Zeit zwei umfassende Darstellungen dieses Gebietes erschienen sind (*Petri, Weimann*). Wir wollen sie daher nur ganz kurz und in großen Zügen beschreiben, insoweit

nämlich, als sie zum Verständnis und zur Auswertung unserer durch Tiersuche erzielten Sonderbefunde erforderlich sind.

Im Vordergrunde stehen zunächst einmal bei den einige Zeit nach der Vergiftung Verstorbenen häufig symmetrisch angeordnete Erweichungsherde des Gehirns, die, nach den ersten ausgedehnten Untersuchungen zu urteilen, vor allem im Globus pallidus des Linsenkerns lokalisiert waren. Die vielfach vertretene Annahme einer Spezifität dieser Herde für die Leuchtgasvergiftung konnte in der letzten Zeit durch umfangreiche Untersuchungen *Weimanns* über die Pantoponvergiftung wenigstens in dieser scharfen Formulierung widerlegt werden. Daneben sind Vorzugsstellen die Substantia nigra, vor allem der Nucleus ruber, der *Sommersche* Sektor des Ammonhorns und das Kleinhirn. Nur selten ist von schwereren Markzerstörungen, von Erweichungsherden in den Rindenbezirken oder den übrigen Zonen der Stammganglien (Nucleus caudatus usw.) berichtet worden. Immerhin haben sich in letzter Zeit derartige Befunde gehäuft, so daß *Meyer* daraus die Lehre zieht, „daß es immer schwieriger wird, überhaupt von einer durchgehenden Prädisposition bestimmter Gebiete für das Kohlenoxydgift zu sprechen“.

Im Hinblick auf unsere eigenen Befunde wollen wir schon jetzt die Eigenart dieser Erweichungsherde kurz umreissen. Es handelt sich gewöhnlich um typische Gewebsnekrosen mit Markscheiden- und Ganglienzellstörungen, daneben um ein, wenn auch geringeres, Zugrundegehen der Gliazellen. Sehr wesentlich ist vor allem die deutlich zum Ausdruck kommende Abbau- und Regenerationsneigung des Organismus in Form von gliösen und mesenchymalen Fettkörnchenzellen einerseits, von einwuchernden gliösen und mesodermalen Gebilden (vor allem von Gefäßen) andererseits in den Erweichungsherd hinein.

Diese nach den neueren Befunden über die verschiedensten Gebiete des Gehirns verstreuten Erweichungsherde sind nun der Ausdruck der schwersten Schädigung, vor allem deren Spätfolgen. Sie sind in dem *akuten*, sofort tödlich verlaufenden, wie in den noch einige Zeit am Leben gebliebenen Fällen vielfach begleitet von Blutungen verschiedenster Art, die gewöhnlich um die Blutgefäße angeordnet sind und deren Entstehungsursache durchaus nicht eindeutig zu erfassen ist. Nur in den seltensten Fällen ist wohl die zu ihr führende Gefäßveränderung anatomisch zu erkennen. So hat *Petri* bisher neben *Cramer* als einzige eindeutige, zur Blutung führende Gefäßzerreibungen feststellen können. Im großen und ganzen sind die Blutungen aber wohl auf eine einfache Diapedese zurückzuführen, die in feinsten Funktionsstörungen und histologischen Veränderungen ihren Grund hat. So wird von einer Reihe von Untersuchern eine zur Atonie führende Einwirkung durch das Leuchtgas behauptet, die eine Prästase und Stase des Blutstromes und als deren Folgeerscheinung eine schwere Schädigung des eigentlichen Nervengewebes zur Folge haben soll. Tatsächlich ist gewöhnlich eine ziemlich erhebliche Erweiterung vorwiegend der Capillaren und Präcapillaren beobachtet worden. Die Lichtungsvergrößerung und die damit vielfach vergesellschaftete Stromverlangsamung soll der Grund für die in ihrer Folge verhältnismäßig häufig zu beobachtende Thrombenbildung sein, mag es sich nun um gewöhnliche Bluthämatome oder um eigentümliche hyaline Thromben (*Herzog, Görög*) handeln. Auch deutliche anatomische Veränderungen der Gefäßwandungen selbst sind von den verschiedenen Untersuchern gefunden worden, so von *Ruge* eine Hyalinisierung mit anschließender Verfettung und von *Geipel* eine mit vorangehender Verfettung vergesellschaftete Verkalkung, die vielfach in Form einer eigentümlichen doppelten Ringbildung in Erscheinung trat. Der Befund frühzeitiger Verkalkung wird von *Herzog* bestätigt, der eine solche bereits bei einem einige Tage nach der Vergiftung Verstorbenen feststellen konnte.

Zu diesen degenerativen Folgeerscheinungen gesellen sich nun noch weitere Veränderungen, die in Vakuolisierung, Verfettung und den vielfachen bekannten

anatomischen Ausdrucksformen der Ganglionzellschädigung bestehen. Ebensolche regressiven Gleichgewichtsstörungen stellen Verkalkungen der Ganglionzellen (*Geipel*) in den verschiedensten Gegenden dar. Daneben kommen auch Gefäßvermehrungen wie intraparietale und perivaskuläre Herdbildungen aus Lymph-, Adventitial- und hin und wieder Plasmazellen vor. Ob die auch beobachteten, im Sinne der Endarteriitis auftretenden und vielfach zum unvollkommenen Verschluß führenden Intimawucherungen einen Ausdruck primärer Schädigung oder vielmehr eine Folgeerscheinung auf die in der Umgebung der Gefäße vor sich gehenden Veränderungen darstellen, ist schwer zu entscheiden. Die Wucherungen der zelligen wie faserigen Glia, die vielfach herdförmig in dem im übrigen unveränderten Gewebe angeordnet sind, charakterisieren gewöhnlich die Vernarbungsneigung des Organismus im Bereich früherer Erweichungsherde, sie sind aber auch Produkte unmittelbarer Reizeinwirkung. Demgegenüber stehen in den Fällen, in denen sich die Vergifteten bis zum Tode in der Leuchtgasatmosphäre befinden, nach *Weimann* starke Gefäßweiterungen im Vordergrund, die vergesellschaftet sind mit perivaskulären Blutungen verschiedenster Art. *Altschul* will demgegenüber den Ausdruck der „akuten“ Schädigung in infiltrativen Erscheinungen sehen, mit vorwiegender Beteiligung größerer und kleinerer Lymphoidzellen, weniger vielgestaltigkernigen Leukocyten und Makrophagen, daneben in einer zwischen akuter und ischämischer Degeneration stehenden Veränderung der Ganglionzellen.

Die zur Klärung der Ursache der verschiedenen Veränderungen aufgestellten Theorien sind sehr mannigfaltig. Zunächst einmal ist versucht worden, die Entstehung der Erweichungsherde als der am meisten ins Auge fallenden Veränderungen zu erklären, in der Erkenntnis vor allem, daß man damit gleichzeitig den Schlüssel zu den übrigen Zustandsstörungen in der Hand hatte. Eine Anzahl von Forschern geht dabei von der Annahme aus, daß diese Erweichungsherde gefäßgebunden sind, eine Annahme, die auch in vielen Fällen durch eine typische perivaskuläre oder doch gefäßnahe Lagerung wahrscheinlich gemacht wird. Das Geschehen sahen die einen von ihnen (*Weimann*) im Sinne *Rickers* in einer durch die Leuchtgasvergiftung herbeigeführten und durch Lähmung der Gefäßverengerer bewirkten Atonie der Gefäßwände mit Stromverlangsamung, Prästase und Stase (*Hiller*), die dann schließlich zu einer Thrombenbildung und in deren Folge zu einer Schädigung des eigentlichen Nervengewebes führen soll, so daß eine Art ischämischer Nekrose vorliegen würde (*Kolisko*). Wieder andere erblicken das Ursprüngliche in einer größeren Gefäßwandschädigung, deren Eigenart wir schon schilderten. Daneben ist natürlich an die Möglichkeit einer unmittelbaren Schädigung des Nervengewebes durch die Bestandteile des Leuchtgases zu denken (*Jakob*), wie an eine durch die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin bewirkte Anoxämie. Von *Oppenheim*, *Sybelius* und *Kobert* werden die Erweichungen für das Ergebnis einer durch die Vergiftung hervorgerufenen Encephalitis gehalten.

Den Grund für die häufig beobachtete Bevorzugung der Pallidumgegenden durch die Erweichungsherde sieht *Kolisko* in der durch die starke Entwicklung rückläufigen Verlaufsform der Pallidumgefäß, andere in der von *Vogt* begründeten Pathoklisenlehre, *Wohlfahrt* in einer besonderen Beziehung des Leuchtgases zu den betreffenden Gebieten. Von *Hiller* wurde auf die besonders dürtige Capillarisierung des Pallidums wie der roten Zone der Substantia nigra hingewiesen. Auch das Ammonshorn, das ja ebenfalls, wie schon erwähnt, eine bevorzugte Erkrankungsstelle darstellt, hat eine ganz besondere, durch *Spielmeyer* beobachtete Gefäßversorgung.

Um das für die Klärung der mannigfachen Fragen erforderliche umfangreiche kasuistische Material in kurzer Zeit zu erlangen, war es naheliegend, zum Tierversuch zu greifen, zumal so die Möglichkeit gegeben

war, den Einfluß verschiedener Anteile zu erforschen. Der Grund für die trotzdem im Verhältnis zu den menschlichen Untersuchungen geringe Zahl tierexperimenteller Untersuchungsreihen ist in der Tatsache zu suchen, daß eigentümlicherweise bei den Tieren nur schwer Vergiftungsspätfolgen, bzw. anatomische Veränderungen auf dem Wege über die Leuchtgasvergiftung zu erzielen sind. Nur ganz besondere Veränderungen führten zum Ziel. So gelang es bei einmaligen schweren, nicht tödlich endenden Vergiftungen äußerst selten, das bei den menschlichen Fällen so wohlbekannte histopathologische Bild nachzuahmen. Die ersten Versuche dieser Art machte *Photakis*, indem er bei der Nachahmung chronischer Vergiftungszustände die Tiere bis zu tiefer Bewußtlosigkeit dem Leuchtgas aussetzte, dann den Versuch abbrach, um ihn nach einigen Tagen und im ganzen einige Male zu wiederholen. In ähnlicher Weise ging *Meyer* vor, der die Tiere aus der Leuchtgasluft immer wieder für kurze Zeit entfernte, ohne allerdings die Bewußtlosigkeit zu unterbrechen, so daß es ihm möglich war, sie stundenlang in diesem Stadium zu erhalten. Den Einfluß des reinen Kohlenoxyds untersuchten *Grünstein* und *Popowa*, indem sie die Tiere in Gasometer setzten, die mit einem Gemisch von Kohlenoxyd und Luft gefüllt waren und in denen sie einmalige, aber auch unterbrochene mehrmalige Vergiftungen vornahmen. Der Grund für das Abweichen ihrer Ergebnisse von denen *Meyers* ist vielleicht darin zu suchen, daß das Leuchtgas bekanntlich neben dem hauptsächlich von den Forschern für die Folgeerscheinungen verantwortlich gemachten, in ungefähr 5 bis 10% vorhandenen Kohlenoxyd noch eine Reihe anderer organischer Verbindungen, so H_2S , CS_2 , NH_3 und $CNOH$ enthält. So besteht das Leuchtgas in Marburg nur aus 9,2 Vol. % = 21,9 Gew. % Kohlenoxyd. Jedenfalls ist eine einfache Kohlenoxydvergiftung nicht ohne weiteres einer solchen mit Leuchtgas und umgekehrt gleichzusetzen, wie das im Schrifttum immer wieder geschieht, sicher oft zum Schaden einer wirklich einwandfreien Formulierung. Wir wollen dabei gar nicht die Frage aufwerfen, ob es sich um einen Grad- oder auch einen Artunterschied handelt. Ebenso würde es über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, wollten wir abwägen, welcher Anteil dem Kohlenoxyd, welcher den übrigen Bestandteilen zuzurechnen ist. Ähnliche, den menschlichen Befunden im großen und ganzen gleichende Ergebnisse wie die vorher erwähnten Untersuchungen erzielten neuerdings *Semerak* und *Bacon* wie *Gilula* bei ihren Versuchen an den verschiedensten Tieren.

Unsere eigene Versuchsanordnung wurde von der Absicht festgelegt, in erster Linie die chronisch verlaufenden, schleichenden Leuchtgasvergiftungen nachzuahmen, zumal wir hofften, auf diese Weise leichter dem immer noch unklaren Wirkungsgeschehen nahe zu kommen. Wenn wir uns dabei nicht ganz an das menschliche Vorbild halten könnten, so liegt das in der schon früher dargestellten Eigenart der tierischen

Organe, im besonderen des Gehirns begründet, die wir als eine stärkere Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Leuchtgas auffassen müssen. Wir gingen so vor, daß wir bei den Versuchen chronischer Art Hunde einer verhältnismäßig luftreichen und somit nur schwachprozentigen Leuchtgasmischung jeweils bis eben zur Bewußtlosigkeit aussetzten und täglich diese Vergiftungen wiederholten. Das Wesentliche ist im Gegen- satz zu früheren Untersuchungen vor allem darin zu suchen, daß der Versuchsraum mit der Außenwelt durch eine oben befindliche Öffnung in Verbindung stand, so daß das Leuchtgas nach außen abstreichen, frische Luft einströmen konnte. Die Tiere wurden nach 14 Tagen bis zu einem Jahr getötet. Daneben liefen ganz akute, unmittelbar zum Tode führende Vergiftungen, die sich aber wegen unserer besonderen Versuchsanordnung immerhin über mehrere Stunden hinzogen.

Die *klinischen* Erscheinungen bei unseren *akuten* Vergiftungen glichen durchaus den auch bei den Menschen gewohnten und bekannten. Auffallend war ein starkes Erregungsstadium, das mit dem Beginn der Bewußtlosigkeit einsetzte. Die Tiere schrien laut und warfen sich äußerst unruhig hin und her. Bei zwei chronischen Vergiftungen unterworfenen Hunden trat dieses Anzeichen so typisch und stets so vorschriftsmäßig ein, daß wir es bei ihnen als den kritischen Zeitpunkt zur jeweiligen Unterbrechung des Versuches festlegten. Ein weiterer Hund dieser Gruppe wurde wesentlich kürzer, täglich nur genau $\frac{1}{2}$ Stunde und so nicht bis zur Bewußtlosigkeit dem Gas ausgesetzt.

Der von uns gewählte, mit dem Beginn der Bewußtlosigkeit zusammenfallende Endpunkt der Einzelvergiftungen gestattete es, eindeutig eine allmähliche Gewöhnung festzustellen. Allerdings verstärkte sich diese nicht etwa fortlaufend, immerhin war aber nach langdauernden Versuchszeiten im ganzen eine wesentlich längere Beeinflussung bis zur Bewußtlosigkeit erforderlich. Die Tatsache einer Gewöhnung ist durchaus umstritten. So wird sie in älteren Angaben des Schrifttums (*Straub 1897* und *S. Bock*), wie auch von *Nasmuth* und *Graham* durchaus abgelehnt.

Die klinischen Zustandsbilder bei den drei Hunden mit *chronischer* Vergiftung waren durchaus verschieden. Der eine von ihnen zeigte nach fünfmonatiger Versuchsdauer eine eigentlich steife, vor allem beim Herumlaufen sehr eindrucksvolle Bewegungsform. Der zweite Hund mit sieben Monaten langen, täglich wiederholten Vergiftungen wies eine hochgradige Fettsucht auf, die gepaart war mit einer gesteigerten Schlaf- sucht. Einzig und allein bei dem dritten, ein Jahr im Versuch befindlichen Tier machten sich in der zweiten Jahreshälfte plötzlich stärkere Sehstörungen bemerkbar, die im Verlauf einer deshalb eingelegten 14tägigen Versuchspause restlos zurückgingen. Fast als Kuriosum können wir bei diesem Hund geradezu von einer „Leuchtgassucht“ berichten. Er stand gewöhnlich schon eine geraume Zeit vor dem gewohnten

Zeitpunkt an der Türe des Zwingers und sprang nach deren Öffnen von selbst in den zum Versuch benutzten Abzug hinein. Bei keinem der Hunde konnten wir einen Marasmus feststellen, eine Tatsache, die uns als Beweis dafür dient, daß unter Berücksichtigung der schwierigen Bedingungen und darauf eingestellter besonderer Art des Versuchs bei den Hunden tatsächlich eine ganz leichte, langdauernde chronische Vergiftung bewirkt worden ist, obgleich die jeweilige Einzelmenge größer ist, als sie beispielsweise bei den chronischen Schädigungen täglich eingeatmet wird. Immerhin ergab die spektroskopische Blutuntersuchung bei den jeweils bis zur Bewußtlosigkeit vergifteten Tieren etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Versuche nur eine ganz schwache positive Reaktion, was also etwa einem CO-Gehalt von 20% entsprechen würde, während bei dem Hund mit $\frac{1}{2}$ stündiger Versuchsdauer kein Ausschlag festzustellen war. Wir sind uns trotzdem natürlich durchaus bewußt, daß es sich auch bei unseren Versuchen im Grunde genommen nur um eine Häufung akuter Vergiftungen handelt. Immerhin sind diese ja nur kurz und wenig eingreifend, und vor allem erstreckt sich die Nachwirkung des noch im Blute befindlichen CO-Hämoglobins sicherlich noch auf einen weiteren größeren Teil des Tages.

In allen Fällen *akuter*, unmittelbar zum Tode führender, wenn auch vielfach stundenlang währender Vergiftung konnten wir in eigenen Versuchen nur perivasculäre Blutungsherde verschiedenster Art nachweisen, die, über die weiße und graue Substanz des Gehirns wie Rückenmarks verteilt, einen gewissen Vorzugsort in der ersteren hatten. Sie erstreckten sich vielfach nur auf den *Virchow-Robinschen Raum*, zeigten aber auch eine Ausdehnung auf die Gehirnsubstanz selbst. Nur bei diesen akuten Vergiftungen gelang uns eine experimentelle Bestätigung der vielfach (*Herzog, Görög*) erhobenen Befunde hyaliner Thrombenbildung in den Gefäßen. Da sie im Verhältnis zu der Gesamtzahl der perivasculären Blutungen nur verschwindend wenig in Erscheinung tritt, glauben wir nicht, daß sie etwa für die Leuchtgasvergiftung charakteristisch, in ihrer Eigenart vor allem die Ursache für die Blutungen selbst zu suchen ist, zumal von *Staemmler* ähnliche Befunde bei der Salvarsanencephalitis erhoben wurden. Der einzige Anhaltspunkt für eine Schädigung der Gefäße selbst ist in einer durchweg erkennbaren Atonie und dementsprechender Erweiterung zu erblicken, jedenfalls sind sie frei von den schon beschriebenen, auch bei Frühodesfällen untersuchten Veränderungen.

Unsere weiteren, auf eine *chronische* Schädigung gerichteten Versuche dürfen als wesentliche Ergänzung der als Spätfolgen akuter, wenn auch wiederholter Vergiftungen zu deutenden, experimentell erzeugten anatomischen Veränderungen der anderen Forscher gelten. Wir erzielten bei einem Tier mit etwa 14tägiger Versuchsdauer außer den bei den akuten Vergiftungen geschilderten charakteristischen Blutungen keinerlei histo-pathologische Veränderungen, worin wir gleichzeitig einen Beweis

für die Ähnlichkeit unserer Versuchsanordnung mit den chronischen Vergiftungen erblicken, zumal die Blutungen wahrscheinlich darauf zurückzuführen sind, daß das Tier mit Chloroform getötet wurde. Gerade dieses negative Ergebnis weist darauf hin, daß die Einzelvergiftungen durchaus nicht sehr eingreifend und nur durch recht häufige und über einen weiten Zeitraum sich erstreckende Wiederholungen wirkungsvoll sind.

Ganz anders lagen die Verhältnisse schon bei dem Tier mit fünfmonatiger Leuchtgaseinwirkung, noch ergebnisreicher bei den beiden anderen mit sieben- und zwölfmonatiger Dauer. Da die Beschaffenheit der Veränderung wie die Lokalisation in den Grundzügen die gleiche, nur ihre Stärke und Ausbreitung eine verschiedene ist, können wir alle drei Tiere zu einer gemeinsamen Besprechung zusammenziehen. In Übereinstimmung mit den akuten wie subakuten Vergiftungen fanden sich vereinzelte Gefäßblutungen, fast ausschließlich allerdings in die perivasculären Lymphscheiden hinein. An den Gefäßen selbst konnten wir in vielfachen Schnitten keine Veränderungen nachweisen, vor allem keine Verfettung der Wandungen, der Intimazellen wie der Capillarendothelien. Die in unmittelbarer Nachbarschaft der Capillaren wie Gefäße vielfach in Erscheinung tretende Ablagerung von Fettstoffen in Zellen entsprach den bei den normalen Tieren vergleichsweise zu erhebenden Befunden.

Fast stets in der Umgebung von Gefäßen fanden sich nun neben den bekannten histologischen Zeichen des Gehirnödems umschriebene, unscharf begrenzte, verschieden große Herde, in deren Bereich das Gehirngewebe faserig verändert, eigentlich aufgelockert und gequollen war (Abb. 1). Die Herde färbten sich bei H.E.-Färbung im Vergleich zu der Umgebung dunkler und bläulicher, eine ganz schmale Randzone besonders stark, der ganze Herd nach *van Gieson* schmutzig-grünlich. In offensichtlich etwas älteren Herden war die Färbung der Gliazellen nur schwach. Waren gleichzeitig Ganglienzellen mitgetroffen, so schienen an ihnen degenerative Veränderungen eingetreten zu sein. Bei einer großen Zahl waren in der Mitte außerdem kleinste Gefäße nachzuweisen, so daß der Anschein erweckt wurde, daß es sich hier um eine kugelförmig um diese angeordnete Zustandsstörung handelt, die etwa in einer stärkeren Durchtränkung mit flüssigen Blutbestandteilen besteht. Ob allein der durch die Durchtränkung entstandene, unterschiedliche Gewebsdruck imstande ist, die beginnende Degeneration der Zellen zu erklären, oder ob nicht doch ihre Entstehung auf die im Blut befindlichen, aus dem Leuchtgas stammenden giftigen Stoffe zurückzuführen ist, läßt sich schwer entscheiden, wenn auch diese Annahme die größere Wahrscheinlichkeit für sich hat. Ähnliche Herde, die nach den Abbildungen unserem Befunde durchaus gleichen, sind von *Weimann* bei akuten, von *Petri* bei chronischen menschlichen Vergiftungen beschrieben.

Bei dem Tier mit 12monatiger Vergiftungsdauer finden sich nun weiter sehr eindrucksvolle Veränderungen, die den im Schrifttum bisher beschriebenen „Lichtungsbezirken“, allerdings in sehr fortgeschrittenem Stadium, gleichen, bzw. wohl als solche anzusprechen sind. Wenn auch weitere Zwischenstadien beispielsweise zwischen dem Tier mit 9monatiger und dem mit 1jähriger Vergiftungsdauer fehlen und somit die Entwicklungsreihe nicht vollkommen geschlossen ist, glauben wir doch aus der Lokalisation und ihrer geweblichen Eigenart schließen zu können, daß es sich bei den schon beschriebenen ödematösen Quellungsherden

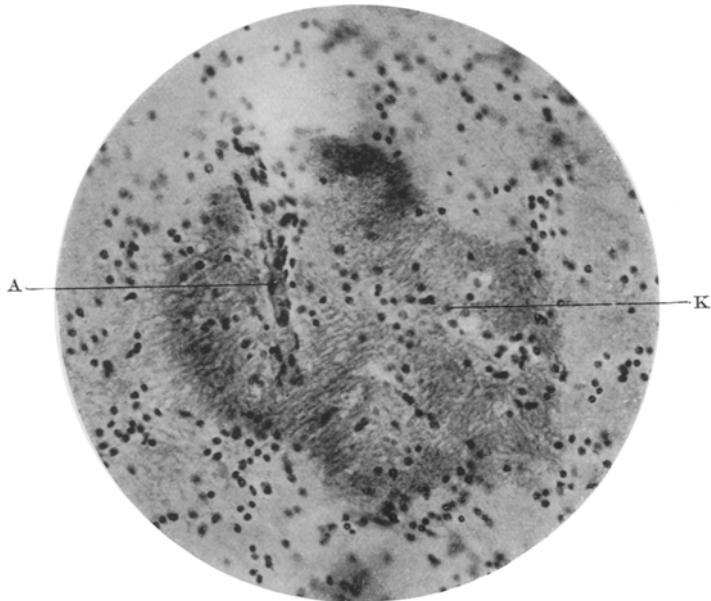


Abb. 1. Umschriebene perivasculäre Durchtränkung, Auflockerung und Quellung des Gehirngewebes (A) mit einer kleinen Blutgefäßcapillare (K) in der Mitte des Herdes. Hund 9. Hemisphärenmark der Zentralgegend. Versuchsdauer 5 Monate. Häm.-Eos. Zeiß Obj. 16 mm, Homal I.

und den Lichtungsbezirken nur um Gradunterschiede handelt, daß also beide auf das gleiche histopathologische Geschehen zurückzuführen sind.

Im Bereich dieser Lichtungsbezirke (Abb. 2) hat die Schädigung zu weitgehender Degeneration des Nervengewebes und stärkster Auflockerung des Glianetzes geführt. Daß andererseits wenigstens in den Anfangsstufen, beispielsweise in denen der Ödembildung, eine Rückbildung möglich ist, wenn die Einwirkung fortfällt, halten wir für durchaus möglich. Natürlich läßt sich ferner über den Zeitpunkt des Entstehens dieser Lichtungsbezirke und somit ihr Alter, ebensowenig über ihr *endgültiges* Schicksal etwas Bestimmtes sagen.

Sehr bemerkenswert ist nun, daß in allen drei Fällen die Lichtungsbezirke die bisher als Lieblingsstelle für die Erweichungen angesehenen Gebiete frei ließen und sich vorwiegend im Hemisphärenmark, vereinzelt in der inneren Kapsel und in der weißen Substanz des Kleinhirns fanden. Die oberflächlichen Rindengebiete des Gehirns wie Kleinhirns waren frei, die tiefen Schichten nur selten in Mitleidenschaft gezogen.

Wie schon aus unserer Beschreibung hervorgeht, bestehen ganz wesentliche Unterschiede gegenüber den Erweichungsherden. Das Fehlen

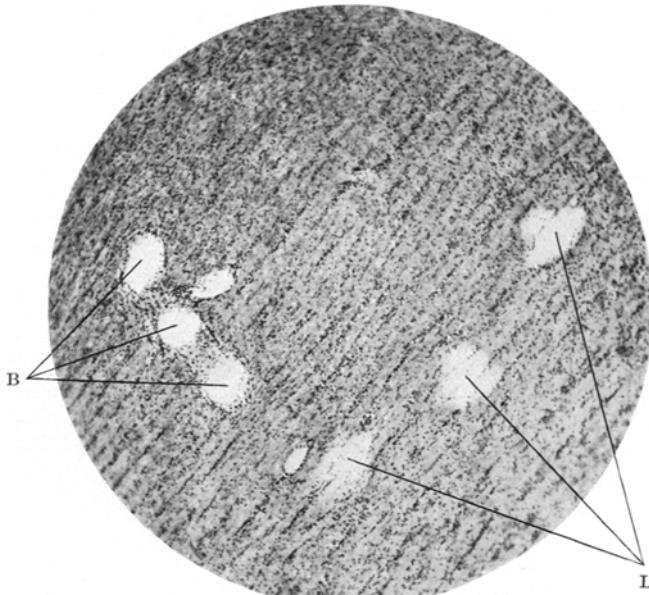


Abb. 2. „Lichtungsbezirke“ (L) im Rindenmark des Stirnhirns, daneben stark erweiterte Blutgefäße (B). Hund 11. Versuchsdauer 1 Jahr. Häm.-Eos. Zeiß Obj. 16 mm, Homal II.

jeglicher Fettkörnchenzellen, vor allem der regenerativen Gliafaser- wie Gliazellwucherung trennen sie scharf voneinander. Die Tatsache, daß wir in keinem Fall und Präparat beide vergesellschaftet finden konnten, vielmehr die Erweichungsherde vollkommen vermissen mußten, scheint darauf hinzuweisen, daß wohl auch die Entstehungsweise der in den menschlichen Fällen so häufig beobachteten Erweichungsherde gegenüber dem bei den Lichtungsbezirken ein gänzlich anderer sein muß, daß es sich also nicht nur um einen Gradunterschied etwa in der Art einer geringeren Einwirkung handeln kann. Von Grinker, später Meyer im Tierversuch sind eigenartige Degenerationsherde beschrieben worden, deren Lokalisation und Form mit der unserigen übereinstimmen würde, doch treten bei ihren Herden neben der diffusen und herdförmigen

Zerstörung der Nervenfasern, vor allem der Markscheiden, aber auch der Achsenzylinder, Fettkörnchenzellen und eine Wucherung gliöser und mesenchymaler Gebilde in Erscheinung, so daß, nach der Beschreibung zu urteilen, gar keine Ähnlichkeit besteht. Wir erwähnten ja schon, daß wenigstens die Anfangsstadien, also die herdförmige Auflockerung, Verquellung und Ödembildung mit beginnender Entartung von *Petri* und *Weimann* beim Menschen beschrieben worden sind. Die bei uns in Erscheinung tretenden Endzustände scheinen sie wenigstens in dieser weitgehenden Form nicht gesehen zu haben.

Suchen wir in der menschlichen Gehirnpathologie nach einem Vergleich, so ist dieser nach der Schilderung von *Spielmeyer* in den Lichtungsbezirken bei der arteriosklerotischen Demenz gegeben, bei der ebenfalls der wesentliche Punkt — vor allem in einem Fall von *Nißl* — in einem einfachen Parenchymchwund ohne irgendeine Gliareaktion besteht. Trotz der weitgehenden morphologischen Übereinstimmung scheint uns vergleichsweise bei den Lichtungsbezirken bei arteriosklerotischer Demenz und der experimentellen Leuchtgasvergiftung der Hunde ein nicht unerheblicher Unterschied zu bestehen. Ist bei jener die Grundlage eine einfache Ernährungsstörung, so spielen hier sicherlich unmittelbare Zellschädigungen eine Rolle, sei es als einfache Druckerscheinung infolge der stärkeren Flüssigkeitsdurchtränkung und als sekundäre Folge der Gefäßschädigung, sei es im Sinne eines Protoplasmagiftes oder einer Anoxämie. Da wir in keinem der vielen Lichtungsbezirke rote Blutkörperchen als Ausdruck früher aufgetretener Blutungen, noch eine positive Eisenreaktion nachweisen konnten, scheint uns die Annahme, daß die Herde am Ort und nach Aufsaugung früherer Blutung entstanden sind, nicht sehr wahrscheinlich. Derartige enge Zusammenhänge zwischen Blutungen und eigentümlichen perivasculären Lichtungen, von denen diese in der Mitte und in unmittelbarer Umgebung der Gefäße, jene peripher und randständig davon angeordnet liegen, sind von *Kirschbaum* im Verlauf einer Untersuchungsreihe über die verschiedensten Gehirnblutungen beschrieben worden. Eine Gleichheit mit unseren Herden scheint jedenfalls nicht vorzuliegen. Auch die von *Oppenheim* gegebene Beschreibung trifft wenigstens in den Endzuständen nicht für unsere Herde zu, da er diese in einer gliösen Vernarbung sieht, die ja bei uns, entsprechend der Mitteilung von *Spielmeier*, vollkommen fehlt.

In dem Fall mit siebenmonatiger Versuchsdauer fanden sich nun vor allem in den tiefsten Rindenschichten der Zentralgegend, daneben aber auch in dem anstoßenden Rindenmarklager eigenartige, in nächster Nachbarschaft der Gefäße gelagerte Veränderungen (Abb. 3). Vielfach dicht unter den feinsten Wandungen der Capillaren, diese gewöhnlich nach dem Lumen zu vorbuckelnd, liegen länglichovale, aber auch spangenförmige, gleichmäßig homogene, mit Hämatoxylin-Eosin sich blaurot und dunkler als die Umgebung färbende Gebilde, die teilweise mit feinen

krümeligen Massen durchsetzt sind und bei denen die *Kossasche Reaktion* beispielsweise negativ ist. Daneben finden sich die gleichen Gebilde, aber auch mehr diffuse Inkrustationen frei im Gewebe (Abb. 4). Doch dürfte das vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß die Gefäße selbst im Schnitt nicht mitgetroffen sind. Bei genauer Durchmusterung hat man den Eindruck, daß es sich um eigentümliche kolloidale Ausscheidungen

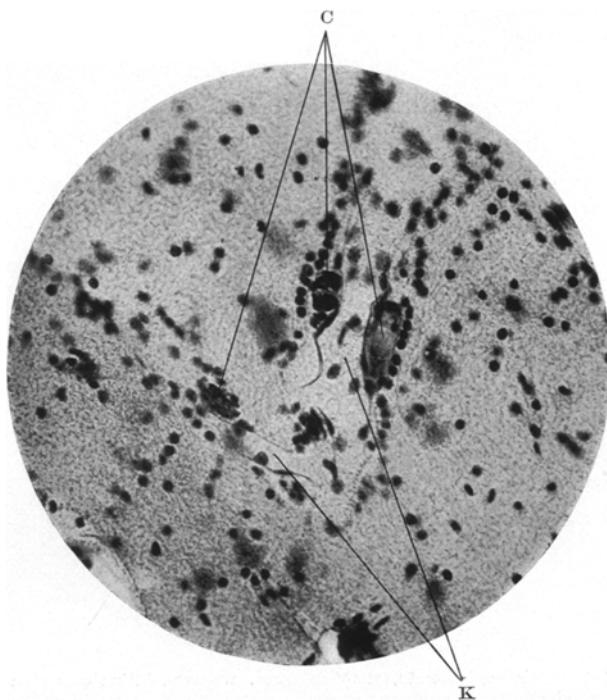


Abb. 3. Dicht unter den feinsten Wandungen der Capillaren (K) eigentümliche spangenförmige Ausscheidungen und Niederschlagsbildungen aus den Gefäßen (C). Hund 9. Rindenmark der Zentralregion. Versuchsdauer 5 Monate. Häm.-Eos. Zeiß Obj. 8 mm, Homal III.

aus den Gefäßen handelt, die — worauf die Durchsetzung mit den krümeligen Massen wohl hinweist — sich allmählich mit Kalkmassen durchsetzen können. Dieser Befund ist im Hinblick auf die Untersuchungen von *Spatz*, wie *Ostertag* und eine Arbeit von *Schiele* aus unserem Institut, in der er eine ausgedehnte und massive Verkalkung des Gehirns beschreibt, sehr bemerkenswert. Nach seinen Untersuchungen kommt es hierbei zunächst zu einer primären epivasculären Ausscheidung kolloidalen Blutbestandteile, die ausgezeichnete Kalkfänger sind und schließlich zu der ganz außerordentlichen Verkalkung führen. Mit einem Hinweis auf diese Arbeit von *Schiele* und eine frühere Dissertation aus unserem Institut von *Brandes* können wir uns ein weiteres Eingehen

auf das Problem der Verkalkung und die Frage nach der Eigenart der abgelagerten kolloidalen Massen ersparen. Jedenfalls glauben wir, daß wir hier im Versuch ähnliche, früheste Anfangsstadien erzielt haben.

Bei Alkoholfixierung und nachfolgender Schnittfärbung mit Methylgrün-pyronin kommen nun vor allem bei dem Tier mit siebenmonatiger Versuchsdauer in den Markabschnitten des Großhirns, im Balken und vor allem der inneren Kapsel massenhaft kleinste, einen Orangefarnton

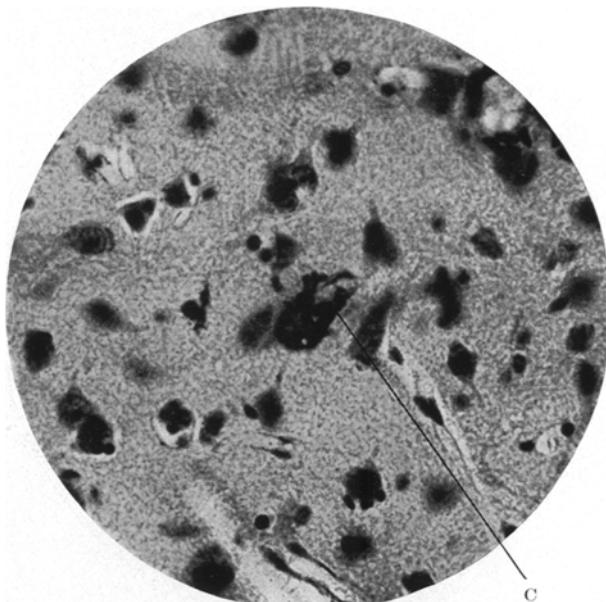


Abb. 4. Frei im Gewebe liegende, umschriebene, wahrscheinlich aus den Blutgefäßen stammende kolloidale Ausscheidungen und Niederschlagsbildungen (C). Hund 9. Rindenmark der Zentralgegend. Versuchsdauer 5 Monate. Häm.-Eos. Zeiß Obj. 8 mm, Homal III.

annehmende, unscharf begrenzte Einlagerungen zur Darstellung, deren Zusammensetzung, deren geweblichen wie chemischen Bau wir bislang nicht klarstellen konnten. Daß sie schlechthin als künstliche Gebilde zu bezeichnen sind, ist im Hinblick auf ihr Fehlen bei nichtleuchtgasvergifteten Tieren unwahrscheinlich. Außerdem kommt in ihrer Eigenart, daß sie bei Formolfixierung und nachfolgender Methylgrün-pyroninfärbung nicht, dagegen bei vorheriger Alkoholfixierung zur Darstellung gelangen, wohl eine besondere Zusammensetzung zum Ausdruck. Daß es sich nicht um einfache Gewebsteile handelt, geht aus der im polarisierten Licht feststellbaren teilweisen Doppelbrechung hervor. Wohl ziemlich eindeutige Hinweise auf ihre Herkunft gibt uns ihre Vergesellschaftung mit rundlichen ödematösen Herden, in deren Peripherie sie im

Vergleich zu der weiteren Umgebung stärker angehäuft sind. Sie würden demnach wohl als aus dem Blut stammende Stoffe aufzufassen sein.

Auch die Glia ist nicht ohne Reaktion auf die chronische Leuchtgasbeeinflussung geblieben. Sie kommt einmal hin und wieder in der Nachbarschaft der Lichtungsbezirke, also in Gebieten, deren Leuchtgasschädigung ganz offensichtlich ist, in Form von Zellvermehrung zum Ausdruck. Stellen besonderer Gliareaktion sind ferner die Rindenmarkgrenzen, an denen bei dem Hund mit zwölfmonatiger Vergiftungs-

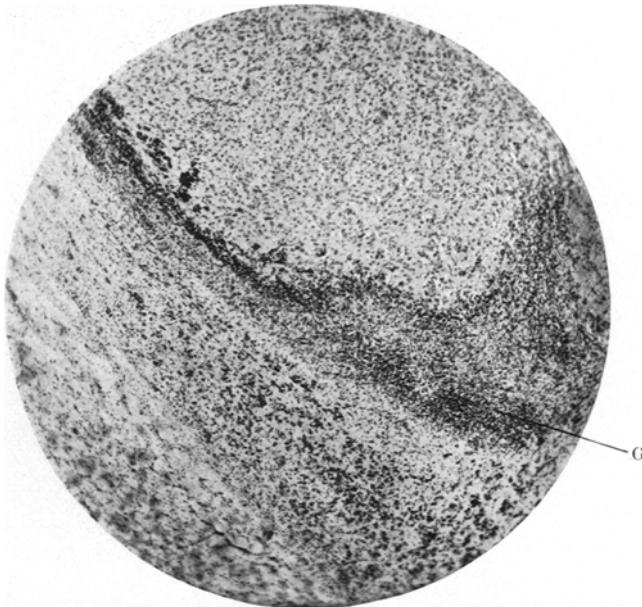


Abb. 5. Starke Gliawucherung unter dem Ependym (G) in dem Auslaufgebiet der Seitenkammer aus der Gegend des Schweifkernes. Hund 9. Versuchsdauer 9 Monate. Häm.-Eos. Zeiß Obj. 16 mm, Ok. K. 2.

dauer vor allem in den Zentralgegenden streifenförmig Gliazellvermehrungen vorhanden sind. Eine Wucherung der fasrigen Glia ist mittels Holzerfärbung an entsprechenden Stellen nicht nachweisbar.

Zu ähnlichen elektiven, teilweise sehr starken Abwehrreaktionen kam es bei allen drei Tieren in den subependymären Zellagern, vor allem in den Auslaufgebieten der Seitenkammern (Abb. 5), wo vielfach eine breite Schicht gewucherter Zellen, gewöhnlich spindeliger Natur, erkennbar ist. Gerade diese Befunde lassen die Vermutung entstehen, daß auch der Liquor cerebrospinalis durch die Leuchtgasvergiftung nicht unbeeinflußt bleibt. Daneben konnten wir ebenfalls in dem Falle der längsten Vergiftungsdauer im Stirnhirn auch herdförmig angeordnete Gliazellwucherungen beobachten, die keinerlei Beziehungen zu Gefäßen erkennen ließen und aus etwas größeren Zellen bestanden (Abb. 6).

Im Vergleich zu diesen Veränderungen waren diejenigen des Mesenchyms, die im Sinne von Wucherungen kleiner Gefäße vor sich gehen, nur gering. Sie traten nur vereinzelt und vorwiegend im Stirnhirn in den unter der Rinde gelegenen Markgebieten in Erscheinung und waren begleitet von ganz geringen reaktiven Gliazellvermehrungen.

Da bei der Leuchtgasvergiftung erfahrungsgemäß die Gehirnerscheinungen im Vordergrund stehen, so wollen wir nicht ausführlich auf

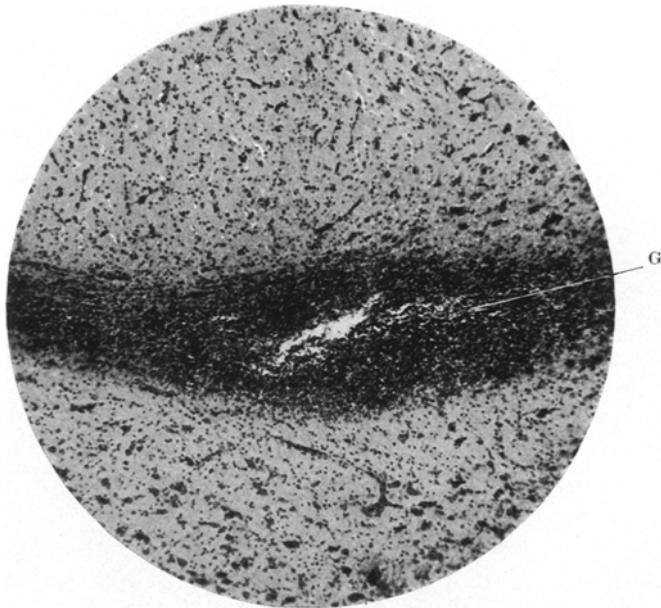


Abb. 6. Herdförmig und isoliert liegende gliöse Zellwucherung (G) im Stirnhirn. Hund 11.
Versuchsdauer 1 Jahr. Zeiß Obj. 16 mm, Homal II.

die Veränderungen eingehen, die bisher in den übrigen Organen festgestellt worden sind, vielmehr nur kurz unsere eigenen Befunde darlegen, die, um das vorauszuschicken, nur sehr gering waren. Sie bestanden vor allem in den akuten, aber auch den chronischen Fällen makroskopisch aus einer oft ballonartigen Auftriebung der rechten Herz-Kammer. Überraschenderweise waren hier jedoch histologisch keine Veränderungen feststellbar. Bekanntlich sind beim Menschen in der Herzmuskulatur vielfache Zustandsstörungen in Form von Nekrosen, scholligem Zerfall der Muskulatur, aber auch Infiltraten bestimmter Art gefunden worden. Gerade das Fehlen jeglicher histologisch faßbaren Reaktion bei unseren experimentellen Fällen weist darauf hin, daß die starke Erweiterung hier nur ein Ausdruck der stetigen Atemnot und dadurch bewirkten Überbeanspruchung ist.

Wir richteten weiter unser Augenmerk besonders auf das Knochenmark, da wir erwarteten, daß infolge der dauernden Unfähigkeit eines Teils der roten Blutkörperchen für den Sauerstofftransport und dadurch wahrscheinlich bedingter lebhafter Neubildung sich histologisch ein entsprechender Ausdruck finden ließ. Im Vergleich zu normalen, nicht der Einwirkung des Leuchtgases ausgesetzten Hunden ließ sich jedoch keinerlei Unterschied feststellen. Ebenso negativ waren ausgedehnte histologische Untersuchungen an den verschiedensten Organen, vor allem an Lungen, Leber, Niere und Milz der Versuchstiere.

Zusammenfassung.

Die zur Erforschung der histopathologischen Grundlage der chronischen, schleichend verlaufenden Leuchtgasvergiftung an Hunden vorgenommenen Tierversuche ergaben folgende Befunde:

1. Unter Einhaltung einer besonderen Versuchstechnik gelingt auch bei Hunden eine chronische langdauernde Vergiftung.
2. Im Verlaufe dieser Vergiftung tritt eine gewisse Gewöhnung an das Leuchtgas zutage.
3. Bei den akuten, unmittelbar zum Tode führenden Vergiftungen beschränken sich die histologisch faßbaren Veränderungen auf ringförmig um die Gefäße gelagerte Blutungen.
4. Bei chronischen, mindestens 5 Monate währenden Vergiftungen finden sich ausgedehnte „Lichtungsbezirke“, deren verschiedene Stadien von ihrem Beginn als starke perivasculäre Durchtränkung und Auflockerung des Gehirngewebes bis zu den Endstadien schwersten Parenchymchwundes verfolgt werden konnten.
5. Bei einem Tier mit siebenmonatiger Versuchsdauer traten dicht unter den feinsten Capillaren eigentümliche spangenförmige kolloidale Ausscheidungen aus den Gefäßen in Erscheinung, die anscheinend die Anfangsstadien der Verkalkungen darstellen.
6. Die übrigen Veränderungen der chronischen experimentellen Leuchtgasvergiftung der Hunde bestehen in subependymären Zellwucherungen, wie streifenförmigen Gliazellvermehrungen an der Rindenmarkgrenze, wie hin und wieder umschriebenen, mitten im Gehirngewebe gelegenen gliosen Zellwucherungen.

Schrifttum.

Askanazy: Äußere Krankheitsursachen. Lehrbuch der pathologischen Anatomie von *Ludwig Aschoff*. 1928. — *Altschul*: Die Einwirkungen der Kohlenoxydvergiftungen auf das Zentralnervensystem. *Z. Neur.* 111. — *Boek*: Das Kohlenoxyd. *Hefters Handb. f. exp. Pharm.* Bd. 1. 1923. — *Brandes*: Beitrag zur Verkalkung der kleinen Hirngefäße. *Inaug.-Diss. Marburg* 1928. — *Geipel*: Über Leuchtgasvergiftung. *Münch. med. Wschr.* 1920, 1245. — *Gilula*: Die Einwirkung von Kohlenoxyd auf das Nervensystem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 116 (1930). —

Görög: Hyaline Thrombose der kleinen Gehirngefäße, bei Kohlenoxydvergiftung. Zbl. Path. 45. — *Grinker*: Über einen Fall von Leuchtgasvergiftung mit doppelseitiger Pallidumerweichung und schwerer Degeneration des tieferen Großhirnmarklagers. Z. Neur. 98 (1925). — *Grünstein u. Popowa*: Die Wirkung des Kohlenoxyd auf den Barrierefaktor des Gehirns. Z. exper. Med. 70. — Experimentelle Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. Psychiatr. 85. — *Herzog*: Zur Pathologie der Leuchtgasvergiftung. Verkalkung im Linsenkern 4–11 Tage nach CO-Vergiftung. Münch. med. Wschr. 1920. — *Hiller*: Die krankhaften Veränderungen im Zentralnervensystem nach Kohlenoxydvergiftung. Z. Neur. 96 (1924). — *Israelski u. Lucas*: Klinische und röntgenologische Beobachtungen an Lungen und Herz nach Leuchtgasvergiftung. Klin. Wschr. 1930, 978. — *Kirschbaum*: Über capillare Gehirnblutungen. Z. Path. 23. — *Liebmann*: Ein Fall von Herzmuskelentzündung nach Leuchtgasvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 1919, 1192. — *Meyer, A.*: Über die Wirkung der Kohlenoxydvergiftung auf das Zentralnervensystem. Z. Neur. 100 (1926). — Über das Verhalten des Hemisphärenmarkes bei der menschlichen Kohlenoxydvergiftung. Z. Neur. 112 (1928). — Experimentelle Erfahrungen über die Kohlenoxydvergiftung des Zentralnervensystems. Z. Neur. 112. — *Nifl*: Zur Kasuistik der arteriosklerotischen Demenz. Ein Fall von sog. „Encephalitis subcorticalis“. Sitzgsber. a. d. dtsch. Forschungsanst. f. Psych. Z. Neur. 19 (1920). — *Oppenheim*: Encephalitis. Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie Bd. 9, 2. — *Ostertag*: Die an bestimmte Lokalisation gebundenen Konkremente des Zentralnervensystems und ihre Beziehung zur „Verkalkung intracerebraler Gefäße“ bei gewissen endokrinen Erkrankungen. Virchows Arch. 275, 828 (1930). — *Peisachowitz*: Kohlenoxyd und inkretorische Drüsen. Virchows Arch. 274 (1929). — *Petri*: Über Hirngefäßzerreißen bei Leuchtgasvergiftung. Zbl. Path. 40 (1927). — Vergiftungen, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von Henke-Lubarsch. Bd. 10. — *Ruge*: Kasuistischer Beitrag zur pathologischen Anatomie der symmetrischen Linsenerweichung bei CO-Vergiftung. Arch. f. Psychiatr. 64 (1922). — *Salikow*: Über Heilungsvorgänge an Erweichungen, Lichtungsbezirken und Cysten des Gehirns. Verh. dtsch. path. Ges. 1905. — *Schiele*: Über einen vorwiegend perivasale, sekundär verkalkende Konkrementbildungen im Gehirngewebe. Virchows Arch. 282. — *Semerak u. Bacon*: Gehirnveränderungen bei experimenteller Kohlenoxydvergiftung. Arch. of Path. 10 (1930). — *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — *Starkenstein*: Kohlenoxyd. Starkenstein, Rost, Pol., „Toxikologie“. Urban & Schwarzenberg (Wien u. Berlin) 1929. — *Sweinik*: Die Wirkung des Kohlenoxyds auf das Nervensystem. Mschr. Psychiatr. 74. — *Tscherkess*: Experimentelle Beiträge zur Pathologie und Therapie der Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. exper. Path. 138 (1928). — *Weimann*: Hirnbefunde beim Tode in der Kohlenoxydatmosphäre. Z. Neur. 105 (1926). — Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei akuter Kohlenoxydvergiftung. Z. Neur. 116. — Handbuch der Geisteskrankheiten. Bd. 11. Spezieller Teil 7, S. 59. — *Wohlwill*: Über Gehirnveränderungen bei Leuchtgasvergiftungen. Dtsch. med. Wschr. 1921, S. 1014. — *Zondek*: Herzbefunde bei Leuchtgasvergifteten. Dtsch. med. Wschr. 1919, 678.