

Beitrag zur pathologischen Anatomie und Histologie des Ophidismus.

Von

Werner Rotter (Costa Rica).

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. Juli 1937.)

Über die makro- und mikroskopischen Veränderungen, die bei tödlich verlaufenden Schlangenbißverletzungen des Menschen auftreten, liegen, wenigstens in der amerikanischen Literatur, kaum Mitteilungen vor. Bei der Durchsicht des Bulletin of the Antivenin Institute of Glenolden und der vom Institut Butantán herausgegebenen Berichte, in denen alle mit der Schlangengiftwirkung zusammenhängenden Beobachtungen gesammelt werden, konnten wir nur drei Mitteilungen über Sektionen von Personen, die an den Folgen eines Schlangenbisses verstarben, auffinden.

2 dieser Fälle wurden von *Bates* in Panamá beobachtet¹. In dem 1. dieser Fälle, einem 40jährigen Neger, der 3 Tage nach einem Biß am rechten Unterschenkel gestorben war (Art der Schlange nicht angegeben), wurden bei der Sektion ausgedehnte Extravasationen im Unterhautgewebe des rechten Beines und Hüfte, große Blutungen im retroperitonealen Gewebe, Blutungen in und über der rechten Niere und Ureter, Blutungen in der Darmwand, im Gehirn und seinen Häuten und in den Mittelohren gefunden. Über histologische Befunde wird nichts mitgeteilt. Beim 2. Fall handelte es sich um einen 55jährigen Mann, der ebenfalls am 3. Tag nach dem Biß zugrunde gegangen war; er war am linken Fuß von einer „kleinen Schlange“ gebissen worden. Makroskopisch waren keine wesentlichen Veränderungen festzustellen. Die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems ergab „marked degenerative changes“ in Basalganglien, Brücke und Rückenmark. Der 3. Fall ist im Jahresbericht 1926 der United Fruit Company veröffentlicht. Makroskopische Angaben, besonders über die Gehirnsektion, liegen nicht vor. Die von *Mallory* ausgeführte histologische Untersuchung ergab: Lungen: Zahlreiche hyaline Thromben in den Capillaren; die Intima der meisten Gefäße ist „missing or fragmented“; Adventitia und Media normal. Leber: Einige hyaline Thromben in den Capillaren.

Wir selbst verfügen über drei einschlägige Beobachtungen. Bei allen erfolgte der Biß, soweit sich feststellen ließ, durch Bothropsarten, sehr wahrscheinlich durch *Bothrops atrox* (Terciopelo), einer Schlangenart, die von allen in Costa Rica vorkommenden die meisten Unglücksfälle hervorruft. Ausgewachsene Exemplare dieser Art erreichen eine Länge von über 2 m und enthalten eine Giftmenge von 400–600 mg Trockensubstanz. *C. Picado* beobachtete bei einem costarricenser Exemplar die ungewöhnlich große Giftmenge von 1135 mg, die ausgereicht hätte, 28375 Kaninchen zu töten. Nach den verdienstvollen Untersuchungen

¹ *Bates*: Rep. Health-Department of the Panama Canal Zone, 1925 u. 1927.

desselben Autors¹ unterscheidet sich die toxische Wirkung des *Bothrops atrox*-Giftes costarricenser Exemplare etwas von der brasilianischer. Die tödliche Dosis (0,02 mg pro Kilogramm Kaninchen) ist $3\frac{1}{2}$ mal geringer als diejenige brasilianischer Exemplare. Während es gleich dem brasilianischen Gift Kaninchencitratblut in wenigen Stunden koaguliert, ist die hämolytische Wirkung geringer. Besonders aber ist die proteolytische Wirkung des Giftes costarricenser Exemplare sehr gering im Vergleich mit der brasilianischer; brasilianisches Gift bringt Gelatine (1 mg Gift zu 1 ccm 20% Gelatine) in 2 Stunden zur Auflösung, während diese bei costarricenser Gift erst nach 22 Stunden auftritt. Das geringe proteolytische Vermögen der costarricenser *Bothrops atrox*-Giftart könnte für die Deutung unserer Sektionsbefunde wichtig sein, da die histologischen Veränderungen gegenüber den Befunden aus anderen Ländern hierdurch abgeändert sein könnten.

Es sollen zunächst kurz die Krankengeschichten und Sektionsbefunde mitgeteilt werden, um anschließend die histologischen Befunde zu erörtern.

Fall 1. J. C. M., 50 Jahre, wurde am 21. 11. 35, 10 Uhr morgens am rechten Fuß von einer *Terciopelo* (*Bothrops atrox*) gebissen. 2 Stunden nach dem Biß erhielt er eine Seruminjektion (Serum Butantán). Am 22. morgens wurde er im Hospital eingeliefert und erhielt um 10 Uhr vormittags eine zweite Seruminjektion. Der Tod erfolgte am 24. 11., 16 Uhr, also 78 Stunden nach dem Biß. Die Sektion (S.N. 2903) ergab: Blutiges Ödem der rechten Ferse und des unteren Teils des rechten Unterschenkels. Haselnußgroße rote Erweichungsherde in beiden Kleinhirnhemisphären. Sehr ausgedehnte subpiale Blutung über der Konvexität des Gehirns und über dem Kleinhirn. Lungenödem. Blutüberfüllung von Milz, Leber und Nieren. Ankylostomiasis des Jejunum.

Fall 2. E. M. M., 13 Jahre. Wurde am 13. 9. 36, 12 Uhr mittags am rechten Oberarm gebissen. Es soll sich um eine *Terciopelo* (*Bothrops atrox*) gehandelt haben. Die Kranke wurde am 14. 9. im Hospital eingeliefert und erhielt an diesem und am folgenden Tage je eine Seruminjektion (Butantán). Das stark anämische Mädchen zeigte bei der Aufnahme ein blutiges Ödem am rechten Oberarm und Blutung aus dem Munde. Benommenheit wechselte mit Erregungszuständen ab. Puls kaum fühlbar. Oberflächliche Atmung. Herzschläge schwach, regelmäßig, beschleunigt. Der Tod erfolgte am 15. 9., 20 Uhr, also 56 Stunden nach dem Biß. Die Sektion (S.N. 3285) ergab blutiges Ödem des rechten Oberarms und der rechten Brustmuskulatur. Gehirnschwellung mit Abplattung der Windungen. Lungenödem. Blutüberfüllung der parenchymatösen Organe. Im Darm fanden sich Haken-, Spul- und Peitschenwürmer.

Fall 3. A. A., 25 Jahre. Wurde am 6. 10. 36 am linken Fuß von einer *Terciopelo* (*Bothrops atrox*) gebissen. Kurz nach dem Biß soll er 3 Ampullen Butantánserum erhalten haben. Am 24. 10. wurde er im Hospital eingeliefert. Bei der Aufnahme fand sich eine trockene Gangrän des linken Fußes und Unterschenkels und rechtsseitige Lähmung der Gliedmaßen. Tachykardie. Im Stuhl Hakenwurmeier. Starke allgemeine Anämie. Der Tod erfolgte am 30. 12. 36, also 86 Tage nach dem Biß. Bei der Sektion (S.N. 3421) fand sich eine schwere Ankylostomiasis des Jejunum. Trockene Gangrän des linken Fußes und Unterschenkels. Ausgedehnte Decubitalgeschwüre an Gesäß, Knien und Fersen. Thrombose beider Vv. femorales.

¹ Picado, C.: Serpientes venenosas de Costa Rica. San José (Costa Rica) 1931.

der rechten V. iliaca, der linken Nierenvene, der Milzvene und mehrerer Pfortvenen über der Konvexität des Gehirns. Ausgedehnte Blutungen in beiden Nierenbecken. Alte pigmentierte kirschgroße subcorticale Blutung im hinteren Teil des linken Scheitellappens. Zahlreiche kleine Lungenembolien.

Bei diesem 3. Fall, der 3 Monate nach dem Biß starb, kann der Tod nicht mehr als unmittelbare Folge des Schlangenbisses aufgefaßt werden, um so mehr, da er mit schwerer Hakenwurmanämie und Thrombopathie kompliziert war. Für die Wirkungsweise des Bothropsgiftes scheint er uns jedoch aufschlußreich zu sein, so daß wir später noch auf ihn zurückkommen werden.

Bei den beiden anderen Fällen, die 78 bzw. 56 Stunden nach dem Biß starben, werden wir uns auf die Beschreibung der Veränderungen des Zentralnerven- und Gefäßsystems beschränken, da an den übrigen Organen keine direkt mit der Schlangengiftwirkung in Beziehung zu setzenden Veränderungen gefunden wurden. Wir behandeln die Gefäßveränderungen in der Nähe der Bißstelle, bei denen eine proteolytische Wirkung des Giftes in Betracht gezogen werden könnte, gesondert von denen des cerebralen Gefäßsystems, wo ein solcher Einfluß des Giftes kaum in Frage kommt, wenigstens nicht bei unseren Fällen, die die Zuführung des Giftes um 2—3 Tage überlebten.

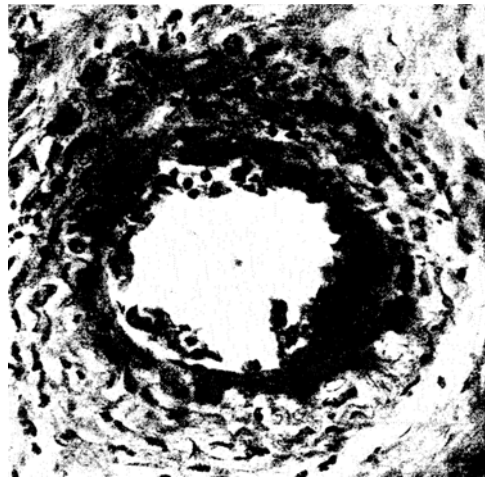


Abb. 1. Teilweise Homogenisierung und plasmatische Durchtränkung einer kleinen Arterie in der Nähe der Bißstelle. Fall 1. Vergr. 320mal.

In der Nähe der Bißstelle, wo sich eine sehr starke ödematöse und blutige Durchtränkung des Gewebes findet, sind die größeren Arterien und Venen morphologisch unverändert. Das Endothel ist erhalten. Die kleinen Arterien zeigen dagegen schwere Veränderungen. Die Gefäßwand ist, meist nur in einem Teil des Gefäßumfanges, in eine homogene Masse verwandelt, die mit unscharfen Grenzen in die Adventitia ausstrahlt. Man hat den Eindruck, daß Blutplasma in die Wand und deren Umgebung vorgedrungen ist. Die Endothelien sind im Bereich der völligen Homogenisierung der Wand meist zerstört, im restlichen Teil des Gefäßumfanges aber erhalten (Abb. 1). Im Bereich des Endotheldefektes lagern der Innenseite meist Leukocyten an. An den Präcapillaren finden sich ähnliche Veränderungen. Auch hier ist die Gefäßwand in

einen dicken homogenen Ring verwandelt, der kaum noch eine Lichtung erkennen läßt. Die Endothelzellen sind erhalten (Abb. 2). Bei weniger

starken Veränderungen sind Lichtung und Endothelien wohl erhalten, nur die Media ist in eine hyaline Masse verwandelt (Abb. 3). An den kleinen Venen sind außer einer serösen Durchtränkung und gelegentlicher Pallisadenstellung der Kerne keine nennenswerten Veränderungen zu beobachten.

Die Art dieser Gefäßveränderungen und das Erhaltensein des Endothels an den größeren Blutgefäßen und zum Teil auch an den Präcapillaren macht es sehr unwahrscheinlich, daß in unseren Fällen eine direkte proteolytische Wirkung des Giftes eine nennenswerte Rolle gespielt hat. Sehr viel wahrscheinlicher ist es, daß wir die Folgezustände einer schweren funktionellen Störung des Gefäßsystems im Sinne einer peristatischen Hyperämie vor uns haben. Hierfür sprechen auch die cerebralen Veränderungen, denen wir uns jetzt zuwenden.

Die histologische Untersuchung der Blutungen in beiden Kleinhirnhemisphären bestätigte den makroskopischen Befund, daß die großen Blutungsherde durch Zusammenfluß zahlreicher kleiner Hämorrhagien entstanden

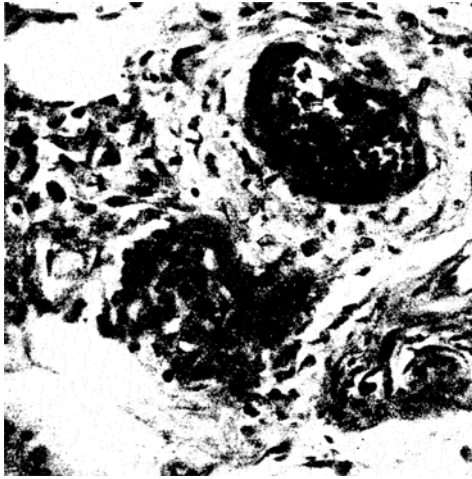


Abb. 2. Homogenisierung der Wand einer Präcapillare in der Nähe der Bißstelle. Fall 1. Vergr. 320mal.

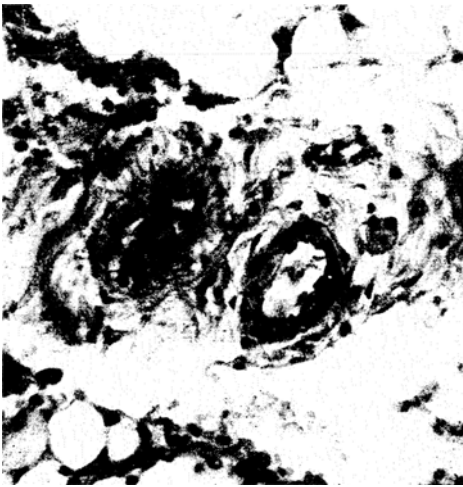


Abb. 3. Homogenisierung der Media einer kleinen Arterie in der Nähe der Bißstelle. Fall 2. Vergr. 320mal.

waren. In den Randgebieten der roten Erweichung sind die typischen Ringblutungen in Masse zu beobachten (Abb. 4). Die größeren Arterien sind auch hier morphologisch nicht verändert, dagegen

zeigen die kleinen Arterien dieselbe Homogenisierung der Wand, die wir oben erwähnten. Häufig sind die kleinen nekrotisierten Arterien von Blutungen umgeben (Abb. 4). Etwas entfernter vom Bezirk der Ringblutungen finden sich die gleichen Arterienveränderungen in geringerer Ausbildung. Abb. 5 zeigt eine kleine Arterie in der Körnerschicht des Kleinhirns mit teilweiser Homogenisierung der Wand. In ihrer Umgebung ist ein Corpus amylaceum zu sehen, das wir als Ausdruck einer Plasmadiffusion durch die geschädigte Gefäßwand ansehen müssen. Ähnliche Veränderungen finden sich zahlreich im Bereich des Kleinhirns (Abb. 6). In den Stammganglien sind entsprechende Veränderungen festzustellen. Hier findet sich, wenn auch nicht in gleicher Stärke, dieselbe Homogenisierung der Gefäßwände mit kleinen perivaskulären Blutungen (Abb. 7).

Bei Fall 2 ist es nicht zu roten Erweichungen gekommen, dagegen findet sich ein sehr starkes Ödem (Gehirnschwellung), besonders im Bereich der Stammganglien. Nennenswerte cerebrale Gefäßveränderungen konnten wir in diesem Fall nicht auffinden.

Die geschilderten cerebralen Veränderungen erklären sich ungezwungen, wenn wir annehmen, daß es durch die Einwirkung des Bothrops-giftes zu einer funktionellen Störung des cerebralen Gefäßsystems im

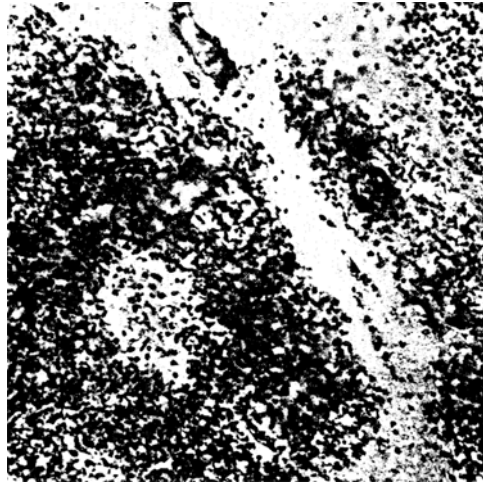


Abb. 4. Ringblutungen im Kleinhirn. Rechts homogenisierte kleine Arterie (Angionekrose). Fall 1. Vergr. 160mal.

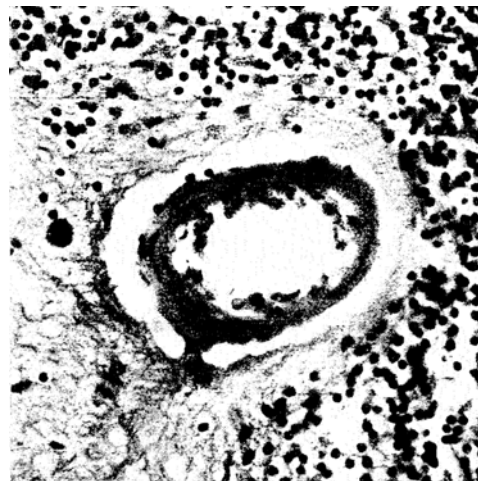


Abb. 5. Teilweise Homogenisierung der Wand einer kleinen Arterie des Kleinhirns. Links ein Corpus amylaceum. Fall 1. Vergr. 320mal.

Sinne einer peristatischen Hyperämie gekommen ist. Dieser Auffassung entspricht auch die Lokalisation der Veränderungen in Kleinhirn,

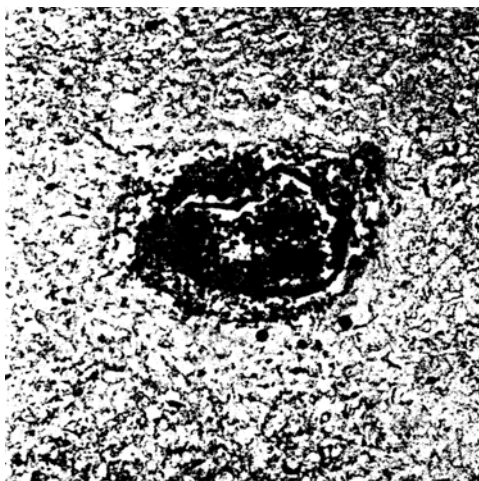


Abb. 6. Nekrotisiertes Gefäß im Kleinhirn, umgeben von Erythrocyten und Corpora amylacea. Fall 1. Vergr. 160mal.



Abb. 7. Angioneurose mit perivascularer Blutung in den Stammganglien. Fall 1. Vergr. 320mal.

Stammganglien und weicher Hirnhaut, die auch bei anderen endo- und exogenen Vergiftungen (Kohlenoxydvergiftung, Eklampsie) Prädisektionsstellen für ähnliche Veränderungen sind. Die morphologischen Veränderungen der cerebralen Blutgefäße fassen wir als Folgeerscheinungen der funktionellen Störungen der Gehirnstrombahn auf, bei der die Blut-Gewebsschranke durchbrochen wird und bei der, je nach der Stärke der Störung, nur Blutplasma oder auch zellige Elemente aus den Gefäßen in die Gefäßwand und das umliegende Gewebe austreten. Eine Störung geringeren Grades würde dann bei unserem Fall 2, eine stärkeren Grades bei Fall 1 vorliegen.

Der Unterschied in unseren beiden Fällen könnte durch die beim Biß eingebrachte Giftmenge und die Schnelligkeit der Resorption bedingt sein. Doch möchten wir darauf hinweisen, daß gerade in den Tropen die individuelle Beschaffenheit (Reaktionslage) des cerebralen Gefäßsystems für die Pathogenese der Schlangengiftveränderungen von Bedeutung sein kann. Kürzlich haben wir darauf hingewiesen¹, daß

¹ Rotter, W. et Peña Chavarria, A.: Influencia de los factores anemizantes del Trópico a la fisiopatología del cerebro. The Puerto Rico Journal of Public Health and Tropical Medicine (in Druck).

sich bei Fällen von Malaria häufig ähnliche Veränderungen der cerebralen Blutgefäße finden, die ebenfalls durch eine Durchbrechung der Blut-Gewebsschranke charakterisiert sind: Homogenisierung der Gefäßwand und Auftreten zahlreicher perivascularer Corpora amylacea als Ausdruck des Eindringens von Blutplasma in das umliegende Gewebe. Wir möchten annehmen, daß hier die gleiche funktionelle Störung vorliegt, um so mehr, als bei Fällen schwerer cerebraler Malaria eine ungeheure Erweiterung und Blutüberfüllung der Capillaren gefunden wird, die dem Bild der Stase voll entspricht. Da wir in unserem Fall 1 ältere Gefäßveränderungen gefunden haben, die als Folge früherer Malariaanfälle angesehen werden müssen, und da Schlangenbißverletzungen meistens in Gegenden erfolgen, die gleichzeitig mit Malaria verseucht sind, glauben wir, daß in einem Teil der Fälle frühere oder gleichzeitige Malariainfektionen die durch die Schlangengiftwirkung hervorgerufenen Gefäßveränderungen dahin abändern können, daß die funktionelle Störung der Gehirnstrombahn in verstärkter Form auftritt.

Inwieweit auch die tropische Anämie die durch das Schlangengift verursachten Veränderungen modifizieren kann, ist vorläufig schwerer zu beurteilen. Immerhin könnte die starke Thrombosebereitschaft, die bei Fällen von schwerer tropischer Anämie besteht¹ und die häufig zu Blutungen in der Gehirnrinde führt², auf eine besondere Labilität des Gefäßsystems hindeuten. An einem solchen Einfluß wäre bei unserem 3. Fall, der an schwerer tropischer Anämie litt, zu denken. Bei ihm fand sich eine ältere subcorticale Blutung im linken Scheitellappen, die zu einer Halbseitenlähmung geführt hatte. Leider konnten wir nicht mehr feststellen, wieviel Zeit nach dem Biß die Lähmung aufgetreten war. Sehr bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang zwei ähnliche Beobachtungen von *O. de Magalhaes*³, bei denen 8 bzw. 19 Tage nach einem Schlangenbiß (wahrscheinlich Klapperschlange) bzw. einem Skorpionbiß (*Tityus serrulata*) Halbseitenlähmungen aufgetreten waren. In diesen beiden wie auch in unserem 3. Fall müssen wir annehmen, daß anfänglich analoge funktionelle Störungen wie in unseren beiden ersten Fällen vorgelegen haben und daß es später auf dem Boden angionekrotischer Veränderungen zu Rhexisblutungen gekommen ist. Später haben dann in unserem Fall mehrere Faktoren zusammengewirkt, um zu der ausgedehnten Thrombopathie fast aller venösen Kreislaufgebiete zu führen; der durch die tropische Anämie schon bestehenden Thrombose-

¹ *Peña Chavarria, A. u. W. Rotter*: Untersuchungen über die Hakenwurmanämie. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 39, H. 12 (1935).

² *Rotter, W.*: Gehirnveränderungen bei tropischer Anämie. Festschrift für *Bernhard Nocht*, 1937.

³ *Magalhaes, Octavio de*: Rev. Méd.-Cir. Brasil 43, H. 4, 113—118 (1935).

bereitschaft addierten sich die Schlangengiftwirkung, die Immobilisierung des Körpers durch die Lähmung und wahrscheinlich infektiöse Einflüsse durch die Gangrän des Beines und die großen Decubitalgeschwüre.

Zusammenfassend können wir aus unseren Beobachtungen den Schluß ziehen, daß bei nicht innerhalb weniger Stunden zum Tode führenden Bothropsbißverletzungen (für vorwiegend neurotoxische Schlangengifte gilt das Gesagte natürlich nicht) eine schwere Zirkulationsstörung (peristatische Hyperämie) im cerebralen Gefäßsystem auftritt, die sich in cerebralem Ödem (Hirnschwellung), oder bei stärkerem Grade der Zirkulationsstörung in roter Erweichung auswirken kann. Die als Folge der Zirkulationsstörung auftretenden Angionekrosen können später zu Rhexisblutungen Veranlassung geben (Halbseitenlähmung). Die durch frühere oder gleichzeitig bestehende Malaria bewirkten cerebralen Gefäßveränderungen und vielleicht auch Auswirkungen der tropischen Anämie können wahrscheinlich eine Verstärkung der durch das Bothropsgift hervorgerufenen Zirkulationsstörung verursachen.