

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin
der Westfälischen Landes-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. med. A. PONSOLD)

Die alkalische Phosphatase der Niere bei einigen Vergiftungen

Von

HANS WOLFGANG SACHS und ANTANAS DULSKAS

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Juni 1956)

Da über die Nierenphosphatase bei Vergiftungen nur selten berichtet ist, wurden *Ratten* und *Katzen* mit E 605, CO, Natronlauge, Methylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff, Veronal und Sublimat vergiftet.

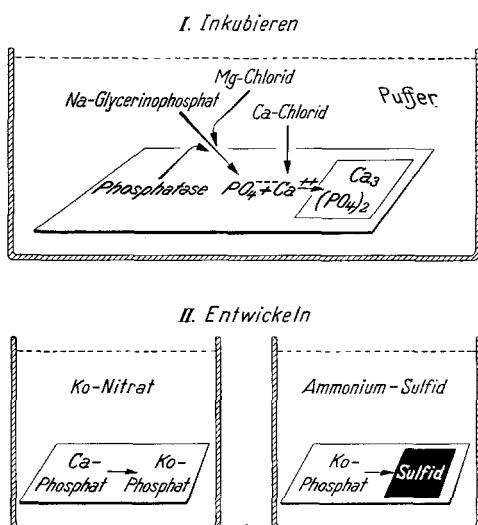


Abb. 1. Schema

Auch einige *Menschen*-organe konnten bald nach dem Tod untersucht werden. Dabei wurde auf Besonderheiten der Intensität und Lokalisation der alkalischen Nierenphosphatase in den eigenen histochemischen Präparaten geachtet und die Resultate mit denen der Literatur verglichen. Andere histologische Veränderungen sind gelegentlich zum Vergleich herangezogen.

Von 37 weiblichen und männlichen Albinoratten von 118—322 g Gewicht, 3 Katzen und 12 Menschen aus dem laufenden Sektionsgut des In-

stitutes wurden Nierenteilchen nach Gefriertrocknung¹ (NEUMANN) in Paraffin eingebettet und die alkalische Phosphatase nach GOMORI (1952—1953) dargestellt. Das Prinzip sei skizziert (Abb. 1).

Die Abbildungen wurden mit dem Panphot der Firma Leitz auf Leicafilm gemacht und dann vergrößert.

Zur normalen Histologie

Ratten

Als Kontrolltiere wurden 5 Ratten die Organe sofort entnommen und eingefroren.

¹ In der Gefriertrockenanlage GO 1 der Firma Leybold, einer Leihgabe, die wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft verdanken.

Die nach der geschilderten Technik darstellbare alkalische Phosphatase ist über die Nierenrinde und die Außenzone des Markes ziemlich gleichmäßig verteilt, in der Innenzone des Markes, der Papille, dagegen nur ganz gering vertreten. Eine deutliche Grenze liegt also zwischen fast negativer Innen- und stark positiver Außenzone des Markes (Abb. 2).

Die Phosphatase ist besonders auf das Protoplasma der *Tubulusepithelien* konzentriert. Die einzelnen Abschnitte zeigen Unterschiede: Vorwiegend reagieren sie stark, einzelne Tubulusquerschnitte dagegen

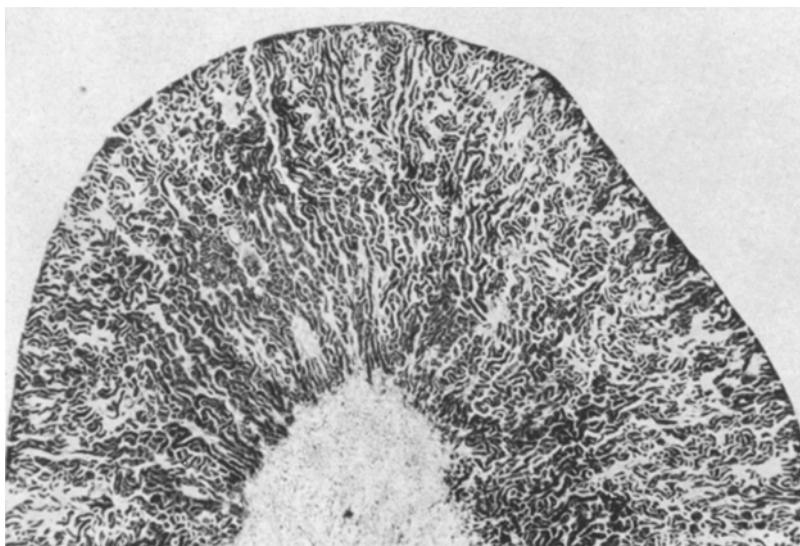


Abb. 2. Normale Ratteniere. Alkalische Phosphatase in der Rinde und der Außenzone des Markes, besonders auf die Tubulusepithelien konzentriert, in der Papille nur ganz gering vertreten

scheinen völlig frei zu sein und zwar die dünnen Teile der Schleife, die Schaltstücke und die Sammelröhren.

In positiven Tubulusquerschnitten lagert die Phosphatase vorwiegend in der Nähe des Lumens, im *apikalen* Teil der Zelle. Gegen die Basis nimmt sie ab, und zwar mit einer ziemlich scharfen, aber oft gezackten Grenze. Solche Zacken reichen manchmal weit gegen die Basis. Der Rest, der basale Teil, ist von feinen positiven Tropfen oder Körnern durchsetzt (Abb. 3).

In der Literatur wird dieser positive Teil mit dem *Bürstensaum* gleichgestellt. Ob dies korrekt ist, erscheint fraglich, denn dann müßte man im dicken Teil der Schleife auch einen Bürstensaum erkennen. Er ist dort zumindest weniger deutlich; es bleibt eine Frage der Definition und Konvention. *Normaler* weise verhalten sich die Tubuli contorti und

dicke Teile der Schleife bei der Reaktion auf alkalische Phosphatase jedenfalls gleich, bei *pathologischen* Zuständen allerdings verschieden, wie noch zu zeigen sein wird. Die *Glomerula* sind von feinen Flecken und Schlingen durchsetzt, offenbar den positiv reagierenden Capillarwänden. Sie gleichen dem in Abb. 9 dargestellten. Schließlich ist die *Basalmembran* etwas schwächer positiv, etwa so stark wie die Capillarwand in den Glomerula und im Interstitium von Rinde und Mark.

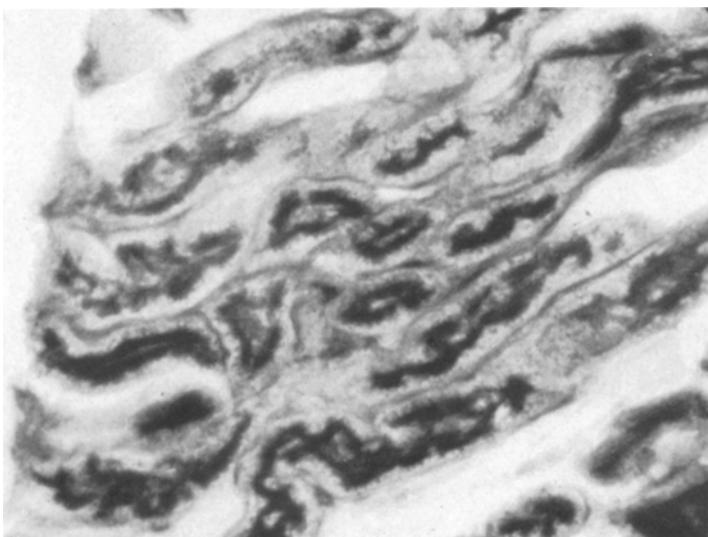


Abb. 3. Normale Rattenniere. Starke Konzentration im apikalen Saum. Feine phosphatase positive Tropfen in den basalen Teilen des Protoplasmas

Am schwächsten, aber noch von Kontrollen mit vernichtetem Ferment eben zu unterscheiden, reagieren die *Kerne*. Die der Glomerula, der Tubuli und des Interstitiums unterscheiden sich nicht.

Diese schwache Reaktion der Kerne wird allerdings völlig überdeckt, wenn man mit Kernechtrot gegenfärbt.

Die Befunde gleichen den in der Literatur beschriebenen (C. STEGER, H. BAUR, MEYER BURCHARDT, L. MEIER, SCHIEBLER, EGER und GELLER) insbesondere auch den Angaben von TISSIÉRES, der das Protoplasma des dünnen Teiles der Schleife, des Schaltstückes und die Sammelröhren fast frei von Reaktion fand. Im Gegensatz zu TISSIÉRES waren die *Glomerula* unserer *Normalkontrolle* (und vieler anderer, vergifteter Ratten) *nicht negativ*.

Mensch

Die Verteilung in der Niere des Menschen scheint sich *von der in der Rattenniere nicht wesentlich zu unterscheiden*.

Normale Befunde sind besonders in Nieren nach plötzlichem Tod aus äußeren Ursachen zu erwarten. Kennzeichnende Unterschiede wurden jedenfalls in 5 untersuchten Organen von solchen Leichen nicht gefunden. (Operationsmaterial stand nicht zur Verfügung, so daß Autolyse stets mitwirkte. Ihr Einfluß sei anschließend besprochen.)

Wenn tödliche Vergiftungen nur kurz überlebt wurden, war die alkalische Phosphatase auch in Tierversuchen (s. später) noch nicht verändert. Man wird demnach auch beim Menschen nach solchen Vergiftungen noch normale (nur durch Autolyse veränderte) Befunde erwarten können. 4 Nieren nach Vergiftung mit E 605 wären dann noch zur Abgrenzung des Normalbefundes zu verwerten.

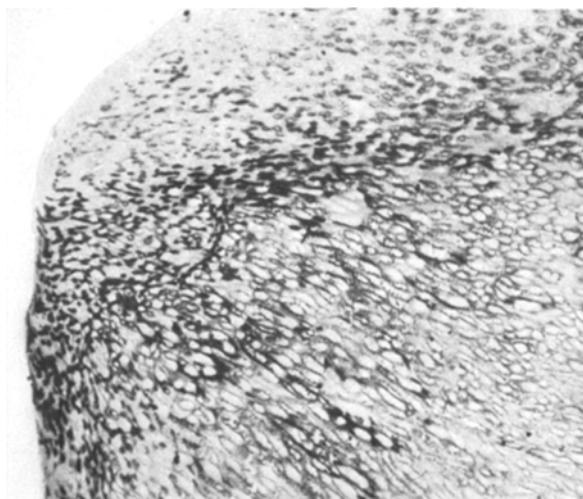


Abb. 4. Alkalische Phosphatase in der Nierenpapille der Katze

Katze

Manche vergiftete Tiere sind so schnell gestorben, daß sie morphologische Veränderungen wohl kaum ausbilden konnten. Dies gilt wahrscheinlich auch für die 3 Katzen, zum mindesten für eine dieser Katzen, die sogleich nach Gaben von Natronlauge starb. Vergleicht man die Katzeniere mit der Rattenniere, so ist in der Rinde bei gleicher Lokalisation und Verteilung im Gewebe höchstens die Intensität der Phosphatase etwas stärker.

Besonders stark reagieren die Glomerula, diese allerdings nicht gleichmäßig, manchmal stärker, manchmal schwächer, so daß die Frage auftaucht, ob dies eine Folge eines verschiedenen Funktionszustandes der Glomerula sein könnte. Diese Frage liegt besonders deswegen nahe, weil die marknahen Glomerula im allgemeinen schwächer reagierten als die kapselnahen. Solche Unterschiede in der Intensität müssen aber mit Vorsicht beurteilt werden, weil sie durch kleine unbemerkte Variationen in der Technik bedingt sein könnten.

Weiter fällt bei den Katzen eine stärkere Reaktion in der Papille auf, nicht nur an den Gefäßen, sondern auch in den Kanälchen (Abb. 4). Sie ist allerdings längst nicht so stark wie in den Tubuli der Außenzone des Markes und der Rinde.

Einfluß der Autolyse

Eine Ratte wurde nach dem Tode nicht sofort bearbeitet, sondern bei Zimmertemperatur gelagert; 1, 2, 3 und 4 Std nach dem Tode wurden dann Nierenstücke entnommen, nachdem sie Gelegenheit zur Autolyse hatten: *Bis zur 3. Stunde sind wesentliche Veränderungen nicht eingetreten*. Dies steht im Einklang mit GöSSNERS Versuchen bei 37°.

Erst zwischen der 3. und 4. Std änderte sich das Bild: Das Cytoplasma der Tubulusepithelien wird von Vacuolen durchsetzt oder schrumpft, die Konzentration der alkalischen Phosphatase in der Nähe des Bürstensaumes geht verloren, sie wird zwischen den Vacuolen verschoben oder diffundiert über das ganze Protoplasma der Zelle (Abb. 5).

Beim Menschen seien die Befunde¹ zusammengefaßt (Tabelle 1).

Tabelle 1

Mensch	Todesursache	Überlebt	Autolyse		Besonderheiten
			In der Leiche bei Zimmertemperatur	+ Organteilchen im Kühlschrank	
11	Brustschuß	1 Std	5 $\frac{1}{4}$ + 0 Std		Starke Konzentration am apikalen Saum
13	Sturz + Alkohol	5 min	24 + 5 Std		Etwas verschwommen. Stärkere Konzentration am apikalen Saum
2	Sturz	5 Std	6 + 16 Std		Etwas verschwommen. Konzentration am apikalen Saum
7	Schlag + Sturz	5 min	34 + 22 Std		schwach bis mittelstark; nur selten Konzentration am apikalen Saum
5	Herztod	?	6 + 0 Std		Fleckig. Nur selten Konzentration am apikalen Saum

Überblickt man die Befunde, so fällt auf, daß in allen untersuchten Nieren die Phosphatase der Autolyse weitgehend widerstand, allerdings nicht ohne Veränderungen.

Die Autolyse scheint nach dem Brustschuß die normalen Verhältnisse am wenigstens verändert zu haben. Hier waren nur 5 $\frac{1}{2}$ Std nach dem Tode vergangen. Durch eine Verblutungsanämie war die Autolyse auch gehemmt, wahrscheinlich stärker als im Falle von Herztod, wo die Blut-

¹ Bei DULSKAS, Diss. Münster 1955 ausführlicher beschrieben.

fülle die Autolyse möglicherweise beschleunigte. Der letzte Fall hatte jedenfalls *eine schwächere Reaktion in den Tubuli, die Häufung am apikalen Saum war seltener*. Er glich auch annähernd den übrigen Todesfällen, in denen Menschen nur kurz überlebten, z. B. durch Vergiftung mit E 605 oder durch Schlag oder Sturz.

In anderen Fällen schrumpften die Tubulusepithelien, die Konzentration am apikalen Saum war wohl etwas verschwommen, aber noch erkennbar. Da eine solche *Schrumpfung* nach Autolyse (aus gewöhnlichen Gefrierschnitten) nicht

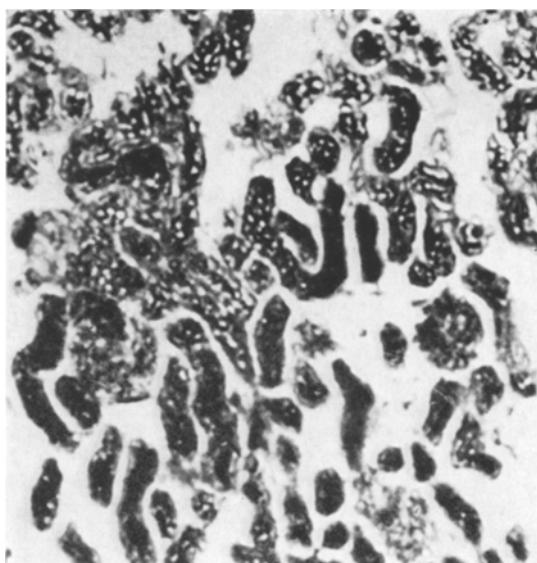


Abb. 5. Vacuolen und Diffusion der alkalischen Phosphatase durch Autolyse und Gefrieretrocknung

bekannt ist — wohl aber aus Paraffinschnitten nach ungenügender Entwässerung — dürfte *eine mangelhafte Trocknung* zumindest *eine Teilursache* sein. Da alle Organ- teilchen gleich lange getrocknet wurden, ist zu vermuten, daß Autolyse eine Verlängerung der Trocknungszeit notwendig macht.

Basalmembranen, Gefäßwände in- und außerhalb der Glomerula scheinen sich gleich zu verhalten: Ihre schwache Reaktion ging zurück, so daß nur noch einzelne unzusammenhängende Streifen übrigblieben.

Abschwächung und Diffusion der Fermentaktivität sind also die hier am Menschen beobachteten auffallendsten autolytischen Veränderungen. Das Tempo ist wie bei anderen postmortalen Veränderungen von Fall zu Fall verschieden, weil von vielen variierenden Einflüssen abhängig. GöSSNER konnte im Tierexperiment, in dem die Einflüsse einheitlicher waren (z. B. gleiche Todesart), bis zu 12 Std wesentliche Einflüsse der Autolyse vermeiden. Beim Menschen wird hier diese Grenze teils unterteils überschritten. Es wird aber dadurch gerade bei der alkalischen

Phosphatase der Niere im Gegensatz zu anderen Nierenfermenten des Menschen die histochemische Darstellung und ihre Beurteilung keineswegs unmöglich.

Ähnlich reagiert das Ferment allerdings auch bei Krankheiten. Ob Abschwächung und Ausgleich der besonderen Konzentration am apikalen Saum eine Folge vitaler krankhafter Vorgänge oder eine Folge der Autolyse ist, wird dann im Einzelfall nicht ohne parallele Tierversuche zu beurteilen sein, in denen die Autolyse ausgeschaltet ist. Über einige Versuche in dieser Richtung wird noch berichtet.

E 605-Vergiftungen

Histologisch nachweisbare Veränderungen bzw. klinische Erscheinungen der Niere sind in der Literatur nur spärlich verzeichnet (HAMM und FENTZ): Konzentrationsschwäche im VOLHARDSchen Versuch (TRAUB), Spuren von Eiweiß im Harn und eine geringe Erythrocyturie (JAETH), massiv bei kumulativer Giftwirkung (AMIS und WILLIAMS), trübe Schwellung, Hyperämie und Ödem (JANTZEN, GROB u. a., SCHMID und KIEFER), mit Eiweißcylinern (KRÜCKEMEYER).

Für unsere Untersuchungen der alkalischen Phosphatase an der Niere nach E 605-Vergiftungen wurden 4 menschliche Organe und eine ausgewachsene weibliche Katze verwendet. Hier sei nur zusammengefaßt:

Ein 25 Jahre alter Melker überlebte die Einnahme von E 605 weniger als 1 Std. 34 Jahre alter Straßenbahnhilfsarbeiter hat 10—15 min vor dem Tode E 605 eingenommen. 37jährige Hausfrau nahm 30—45 min vor dem Tode wahrscheinlich in Bier 15 cm³ E 605. 53 Jahre alter Mann, noch warm aufgefunden. Vergiftung mit E 605. Er hatte leicht chronisch entzündete Schrumpfnieren.

Eine ausgewachsene weibliche Katze mit 1,5 cm³ E 605 in etwas Milch gefüttert. Tod nach 20 min. Die Organe wurden sofort entnommen und eingefroren.

Die Phosphatasereaktion der Niere war *bei allen* trotz unterschiedlicher Dauer der Autolyse *annähernd gleich*: In den Tubuli etwas diffus, aber trotzdem mit deutlicher Häufung am apikalen Saum. Eine schwächere körnige Reaktion im Rest der Zelle annähernd gleichmäßig verteilt. Glomerula, Basalmembranen, Gefäßwände stellenweise positiv. Die Katzeniere wichen nicht wesentlich vom „Normalbefund“ ab.

Die akute, nach der üblichen kurzen Zeit zum Tode führende Vergiftung mit E 605 veränderte somit die Nierenphosphatase nicht auffällig.

Kohlenmonoxydvergiftung

Nach etwas länger überlebten CO-Vergiftungen sind histologisch in der Niere Pigmentcyliner in den Harnkanälchen, degenerative Veränderungen und Nekrosen der distalen Tubulusabschnitte sowie Entzündungsherde im Interstitium, also das Crush-Syndrom schon mehrfach, zuletzt von KOSZEWSKI und KAISER beschrieben.

Um die histochemischen Veränderungen der alkalischen Phosphatase der Niere nach akuten CO-Vergiftungen zu prüfen, wurde eine Ratte mit Leuchtgas vergiftet. Sie wurde zuerst etwa 3 min lang Leuchtgas ausgesetzt: Starkes Erregungsstadium und darauffolgende kurze Bewußtlosigkeit, starke Dyspnoe. Nach $\frac{1}{4}$ Std saß die Ratte wieder aufrecht, war aber benommen. Benommenheit hielt länger an, darum folgte die nächste Leuchtgasbehandlung erst nach etwa 2 Std. Die zweite Leuchtgasbehandlung dauerte wieder etwa 3 min: Wieder kurzes Erregungsstadium,

Bewußtlosigkeit, Dyspnoe. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ Std folgte eine dritte Leuchtgasbehandlung durch 5 min bis zum Tode. Die Organe wurden gleich entnommen und eingefroren.

In diesem einzigen Tierversuch traten keine besonderen Veränderungen auf. Die Phosphatasereaktion der Niere entspricht dem, was bei gesunden Ratten zu erwarten gewesen wäre, sie könnte höchstens etwas verstärkt sein.

Natronlaugevergiftungen

Zwei Katzen und 1 Ratte starben innerhalb von 10 bzw. 15 min nach oralen Gaben einer 15%igen NaOH-Lösung.

Trotz schwerer Vergiftung mit der 12—14fachen tödlichen Dosis traten, wahrscheinlich wegen der kurzen Überlebenszeit, keine wesentlichen Veränderungen der Phosphatasereaktion ein. Sie war, wenn überhaupt verändert, eher verstärkt.

Methylalkoholvergiftungen

Sechs Ratten wurde 50%iger Methylalkohol per os gegeben, und zwar 7 bis 44 cm³/kg. Sie wurden alle nach 8 Std getötet und die Niere sofort verarbeitet. Die tödliche orale Dosis für die Ratten wurde in der zugänglichen Literatur nicht gefunden. Für den Menschen tödlich ist eine orale Dosis von 50—100 cm³ absoluten Methylalkohols (SPECHT und KARTE). Die Ratten hätten somit das 5—30fache der für den Menschen tödlichen Dosis erhalten.

Dieser Vergleich ist nur sehr ungenau, weil Mensch und Ratte verschieden empfindlich sind. Durch die hohe Dosis ist wohl auch zu erklären, daß hier Nierenveränderungen hervorgerufen wurden, die wir bisher in der Literatur nicht gefunden haben. Auf rein morphologische Beschreibung dieser Nierenveränderungen soll hier nicht eingegangen werden, denn die Gefriertrocknung in dem von uns angewandten Verfahren ist hierfür nicht besonders geeignet (man hätte kleinere Stücke trocknen, aber dann auf die größere Übersicht verzichten müssen). Immerhin ist auch in diesen Präparaten eine schwere Nekrose der Epithelien zu erkennen, die zumindest anfangs mit einer Verstärkung der Phosphatasereaktion einhergeht. Die Verstärkung scheint am Beginn der Nekrose aufzutreten, sogar im abgestoßenen nekrotischen Detritus der Zellen ist die Phosphatasereaktion noch stark positiv. Dies gilt also für diejenigen Epithelien, deren Nekrose schon bei den alten erprobten Färbemethoden zu erkennen ist.

Dort, wo eine Verstärkung der Phosphatasereaktion in solchen Epithelien auftritt, die nach den alten Methoden nicht sonderlich auffallen, ist bei der Deutung noch Vorsicht geboten. Diese verstärkte Phosphatasaktivität sieht bei der Methylalkoholvergiftung nicht anders aus, als bei anderen Vergiftungen. Wie weit sie über die physiologische Variationsbreite hinausgeht, würde noch zu prüfen sein. Vorläufig ist zu vermuten, daß sie bei solchen Zuständen vorkommt, in denen von der Niere vermehrte Aufgaben verlangt werden.

In den Glomerula wurden bei starken Dosen phosphatasefreie Flecke gefunden. Diese *Ausfälle in manchen Glomerula* sind auf direkte Methylalkoholwirkung verdächtig. Der Methylalkohol wird sicher in den Glomerula filtriert und trifft sie somit zuerst am stärksten. Er ist ein starkes Fermentgift, eine Wirkung auf die Phosphatase ist deshalb auch zu erwarten. Immerhin ist auch hier Vorsicht geboten, solange nicht eine größere Anzahl von Untersuchungen vorliegt.

Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen

Tetrachlorkohlenstoff verursacht Nierenschädigung (LOESER). Sie ist am gefährlichsten, wenn sie nach Tagen auftritt und zu Anurie führt (FÜHNER, WIRTH und HECHT), oft durch eine „*distale Nephron-Nephrose*“ mit Hämoglobin- und gelegentlich Gallepigmentcylindern (LOSSE). Teilweise stehen aber Veränderungen des *proximalen* Tubulusabschnittes im Vordergrund, besonders bei Tod in den ersten Tagen (JENNINGS), Eiweißausscheidung in die Kapselräume mit Epithelschwellung und -verfettung und interstitielle Infiltrate (PETRI, neuerdings MYATT und SALAMONS). HARTMANN und LEUSCHNER haben an Hunden manchmal anämische Infarkte gesehen.

Unsere Beobachtungen wurden an 11 Ratten angestellt. Die Mehrzahl der Tiere wurde zweimal im Abstand von 8—11 Std oder 5 Tagen gefüttert. Sie hatten vorher 24 Std gehungert, wenn sie nur kurz überleben sollten und nicht gehungert, wenn der Befund nach mehreren Tagen interessierte.

a) *Friühe Befunde*

Eine Ratte war nach dem 2,7fachen der letalen Dosis bereits nach 8 Std tot. Die Phosphatase war *unverändert* oder etwas verstärkt. Eine andere ähnlich stark vergiftete wurde nach 12 Std getötet und zeigte grobe phosphatasepositive *Schollen* in den *basalen* Teilen der Tubuli *contorti*.

Ratten zwischen 156—220 g erhielten zweimal im Abstand von 9—10 Std 0,7—0,9 der letalen Dosis, also letale Dosen auf zwei subletale verteilt. Sie wurden 29—31 Std nach der ersten Gabe moribund getötet oder gestorben aufgefunden.

Die Befunde wechseln etwas. Offenbar stellen sie Momentaufnahmen aus einem Ablauf dar, der von Dosis und Überlebenszeit (und anderen Unbekannten?) beeinflußt wird. Trotzdem ähneln die Bilder einander. Am deutlichsten ist die Veränderung im abgebildeten Falle (Abb. 6).

Die Pars labyrinthica unterscheidet sich deutlich von den Markstrahlen. Im Gebiet um die Glomerula ist die Phosphatase vermindert, im Rest, das ist im Markstrahl und der Außenzone des Markes dagegen stark, also normal oder verstärkt. Dies wäre somit keine „*lower nephron-nephrosis*“, sondern ein Schaden der *proximalen* Tubulusabschnitte.

Die *sauere* Phosphatase zeigte ganz ähnliche Veränderungen. Dies ist erwähnenswert, weil dadurch beide Befunde gegen die Möglichkeit eines Kunstproduktes gesichert werden.

Eine Ratte starb 23 bzw. 15 Std nach zweimaligen Gaben des 1,7fachen der tödlichen Dosis und lag dann noch $7\frac{1}{2}$ Std im Kühlschrank

bis zur Gefriertrocknung. Im Hämalaun-Eosinschnitt war eine Gruppe von Tubuli contorti im Protoplasma schlierig zerfallen, andere noch schön erhalten. Dieser *schlierige Zerfall* traf auch manche Glomerula; manchmal schien es, als wenn die Capillaren an- oder durchgenagt wären. Diese Schlieren sind nach der Reaktion auf alkalische Phosphatase

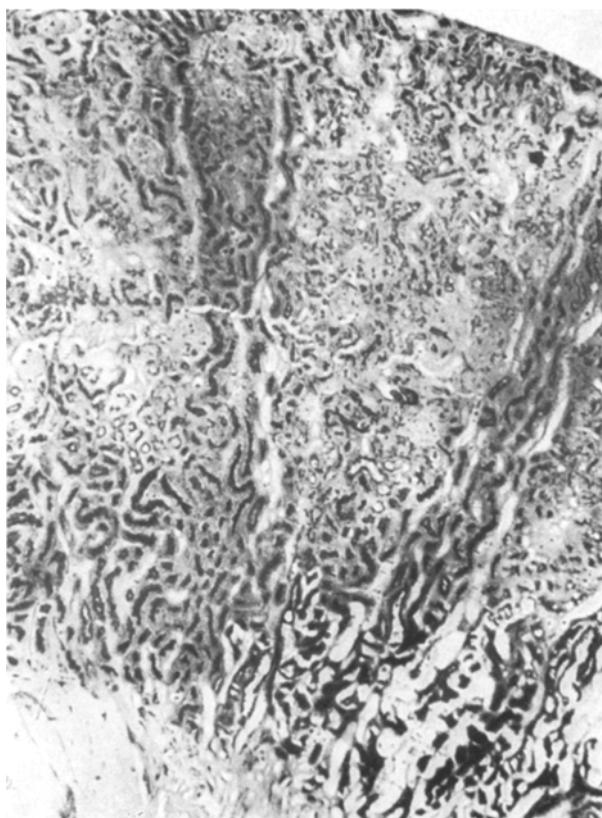


Abb. 6. Alkalische Phosphatase bei Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff. Pars labyrinthica, das Gebiet der Tubuli contorti, deutlich schwächer als Markstrahlen und Außenzone des Markes

stärker und etwas diffus *positiv*. Dieses Bild ist bisher nur in diesem einzigen Fall, der Gelegenheit zur Autolyse hatte, beobachtet worden. Es ist also nicht zu unterscheiden, ob Gift oder Autolyse die Ursache ist. Jedenfalls wäre aber auch die Folge der Autolyse eigenartig und anders als beim normalen Tier.

b) Befunde nach mehreren Tagen

Wenn zwischen 2 Gaben von 0,6 der tödlichen Dosis 5 Tage lagen, blieben die Ratten unauffällig. Bei Tötung nach 7—8 Tagen

(2—3 Tage nach der zweiten Gabe) war die alkalische Phosphatase in der Niere *stark*.

Erst bei zweimal 0,9 der tödlichen Dosis war die Phosphatase nach 8 Tagen vielleicht etwas schwächer. Stellenweise lagen zwischen den Tubuli *plumpe positive Bänder* an Stelle der Basalmembranen und der Capillaren (Abb. 7).

Zweimal 1,4 der tödlichen Dosis im Abstande von 5 Tagen verursachte nach 7 Tagen (2 Tage nach der zweiten Gabe) wieder eine schwere

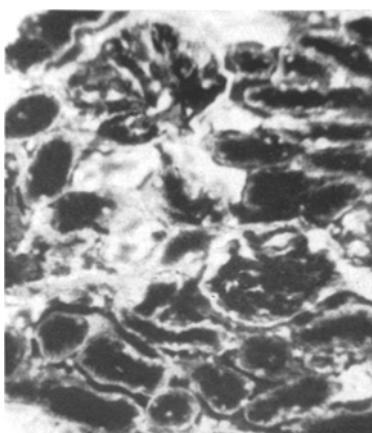


Abb. 7. Ratte. Alkalische Phosphatase. Plumpe positive Bänder zwischen den Tubuli an Stelle der Basalmembranen und Capillaren

Nierenveränderung. Drei Zonen waren angedeutet: eine äußere Rindenzone zeigt *besonders starke Reaktion* der Tubulusepithelien, so stark, daß kaum ein Saum an der Basis frei blieb. Dann folgte eine innere Rindenzone, in der die *Lichtung* besonders *weit* war, die *stark positive Reaktion am apikalen Saum schmal und krümelig zerfallend*. Die Außenzone des Markes folgte als dritte Zone mit dem üblichen Bilde: starke Reaktion am apikalen Saum, zum Teil verzweigt. (Im Hämalaun-Eosinschnitt entsprachen die Veränderungen der mittleren Zone einer Dissoziation der Tubulusepithelien und Abstoßung in die Lichtung.)

Es ist interessant, daß *selbst die herausgelösten Epithelien noch starke Reaktion* zeigten.

Das Bild ähnelt etwas den „frühen“ Befunden in Abb. 6, weil auch dort die Abschwächung der Reaktion durch Verschmälerung des positiven apikalen Saumes entsteht.

Ein Überblick über alle 11 Nieren ergibt:

Obwohl man bei graduell Unterschied in der Phosphatasereaktion vorsichtig sein muß, hat man doch den deutlichen Eindruck, daß die Reaktion in den Tubulusepithelien zu Beginn des Schadens *vorübergehend stärker* ist als gewöhnlich. Die sonst nur am apikalen Saum so starke Reaktion hat sich vielfach gegen die Basis verbreitert. Auf den Beginn einer Nephrose darf man vielleicht auch schon aus der positiven Reaktion in größeren Schollen in der basalen Zone des Tubulusprotoplasmas schließen.

Aber auch bei kurz überlebter, heftiger Vergiftung wird schon eine *Verminderung* der Aktivität angetroffen, zuerst im Epithel der *Tubuli*

contorti in der Pars labyrinthica. Ob dieser Befund allgemeinere Bedeutung hat, werden erst weitere Beobachtungen zeigen müssen. Es liegt vorerst nahe, an eine Teil- oder Begleiterscheinung der trüben Schwellung zu denken. (Die hier beobachteten Tiere standen wegen eines Leberschadens kurz vor dem Tode.)

Bei langsamer Entwicklung der Vergiftung und Tötung erst nach 7 Tagen zeigte die Niere bereits ausgeprägtere nephrotische Veränderungen. Eine besondere Verteilung des Schadens ist auch hier einmal angedeutet: Die Tubulusquerschnitte zeigten in der inneren Rinde (allerdings nicht in der äußeren) mehr Dilatation und Zerfall als die übrigen Tubulusteile. Diese Veränderung braucht sich nur ein wenig auszudehnen, die verschmälerte Reaktion am apikalen Saum braucht nur noch zu zerbröckeln, um das Bild der verminderten Aktivität in der ganzen Pars labyrinthica (Abb. 6) zu geben.

Nekrose und Phosphatase schließen einander nicht aus. Besonders bei schnellem Zerfall war die Reaktion *selbst in den nekrotischen, aus dem Zusammenhang gelösten Epithelien noch positiv*. Dies ist bestimmt keine Besonderheit der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, denn das wurde von STAEMMLER bei der Sublimatnephrose und von uns auch bei anderen Vergiftungen beobachtet.

In zwei weiteren Fällen traten Befunde auf, die aus dem üblichen Rahmen fallen: *Schlieriger Zerfall* in den Glomerula und Reaktion in plumpen Streifen an der *Basalmembran*. Im ersten Falle war Gelegenheit zur Autolyse, im zweiten höchstens bei einem unbemerkten Versagen der Apparatur. Eine Deutung soll aufgeschoben werden, bis geprüft ist, ob und wie sich diese Befunde reproduzieren lassen.

Veronalvergiftungen

Bei Mensch und Tier verursacht Veronal Nierenschädigungen, wie Hämatorphyrinurie, Rindenblutungen, Epithelverkalkungen, Schwellungen und Ablösung bzw. Zerfall der Kapselepithelien, Fettspeicherung in den Endothelien der Glomerulusschlingen, also eine Nephrose (s. bei PETRI).

In eigenen Versuchen wurde eine *Ratte* von 200 g mit 180 mg Veronal gefüttert, das wäre 0,9 g/kg. Tod nach 3 Std. Die Organe wurden gleich entnommen und eingefroren. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase war stark, eher stärker als gewöhnlich, ihre Verteilung ohne Besonderheit.

Eine Vergiftung beim *Menschen* mit einer unbekannten Menge war kompliziert durch Bronchitis, beginnende Pneumonie, Lungenembolie. Nach dem Tode war noch etwa 5 g Veronal — auf den Körper berechnet — nachzuweisen.

In der Niere war die alkalische Phosphatase deutlich, aber ziemlich verschwommen, *eigenartig gleichmäßig verteilt, nicht am apikalen Saum konzentriert* (Abb. 8).

Diese vereinzelten Beobachtungen zeigen auch wieder, daß bei der Ratte trotz massiver Dosen wesentliche *Veränderungen in der alkalischen Nierenphosphataseverteilung nicht auftreten, wenn der Tod schnell eintritt*.

Dagegen ist zu vermuten, daß *bei längerem Überleben* beim Menschen das Fehlen der Konzentration am Bürstensaum der Epithelien entweder durch Autolyse oder durch die Nephrose bedingt ist. Ursache für die Nephrose wäre nicht allein das Veronal, sondern auch die nachfolgenden Komplikationen (Pneumonie). Im Verein mit anderen Beobachtungen wächst die Wahrscheinlichkeit, daß die *Nephrose* und weniger die Autolyse für das veränderte Phosphatasebild verantwortlich zu machen ist.

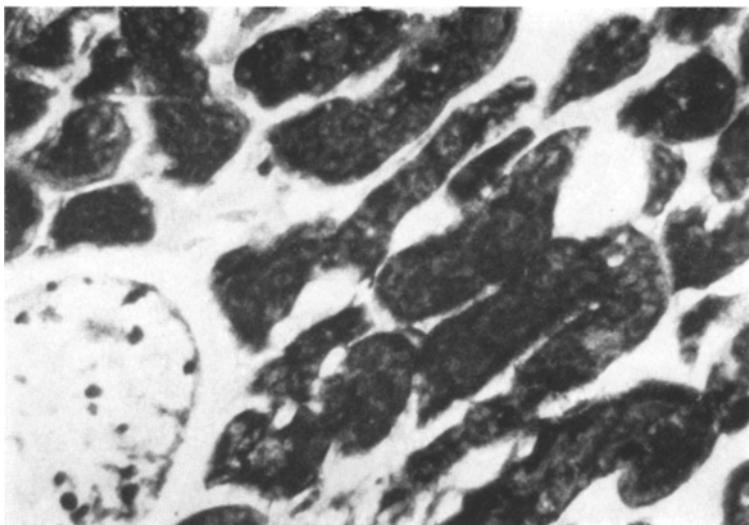


Abb. 8. Mensch. Nicrenphosphatase nach Veronalvergiftung; in den Tubuli diffus, ohne Konzentration am apikalen Saum

Sublimatvergiftungen

Ein in den *ersten* Tagen der Vergiftung bei der Nierenentkapselung erhaltenes Organstück zeigte in zahlreichen Epithelien hyaline Tropfen; in vielen Kanälchenlichtungen Erythrocyten. Die *Glomerulusschlingen* waren *aufgequollen*, ihre Zellkerne, soweit überhaupt noch erkennbar, zu dicken *Chromatinstreifen* umgewandelt. Der 30 Std später erhobene Sektionsbefund ergab: stärkere leukocytäre Bindegewebsinfiltration, Kapselepithelwucherungen mit halbmondförmlichen Bildungen. HELD (1928) spricht von *Glomerulonephrose*.

An diese einzelnen frühen Beobachtungen reihen sich häufigere spätere mit dem bekannten Bilde der nekrotisierenden, verkalkenden Nephrose (Literatur bei STAEMMLER).

In Tierversuchen sah KOSUGI die frühesten Veränderungen (etwa bis zu 7 Std nach Gifteinnahme) an den Knäuelschlingen in Form von *Ödem und Homogenisierung* ihrer Wände. Dann erst begann die tubuläre Schädigung, während die glomeruläre wieder abnahm, so daß letztere später leicht übersehen werden könne.

STAEMMLER gab Ratten durchschnittlich 0,3 mg auf 100 g Sublimat intraperitoneal. Die Tiere starben am 4.—5. Tage und zeigten eine sehr ausgesprochene *Kalknephrose* vor allem in den Hauptstücken. Die nekrotischen Epitheliengaben noch starke Phosphatasereaktion, desgleichen die Cylinder, selbst wenn sie im Mark

lagen. Quecksilber war ganz allgemein in den befallenen Nieren angereichert, bei histochemischer Untersuchung nach kolloidalen Hg-Gaben waren besonders die *Epithelien der Hauptstücke* davon angefüllt. Die Glomerula blieben dabei unverändert. — Sublimat wird ähnlich anderen Speichersubstanzen in den Mitochondrien angereichert (REBER).

OLIVER hat nach Sublimatvergiftungen von Ratten mit (nicht angegebenen) subcutanen Dosen, die eben noch überlebt wurden, verschiedene Stadien bei der Sublimatvergiftung der Ratte beschrieben: 4 Tage nach der Vergiftung war die

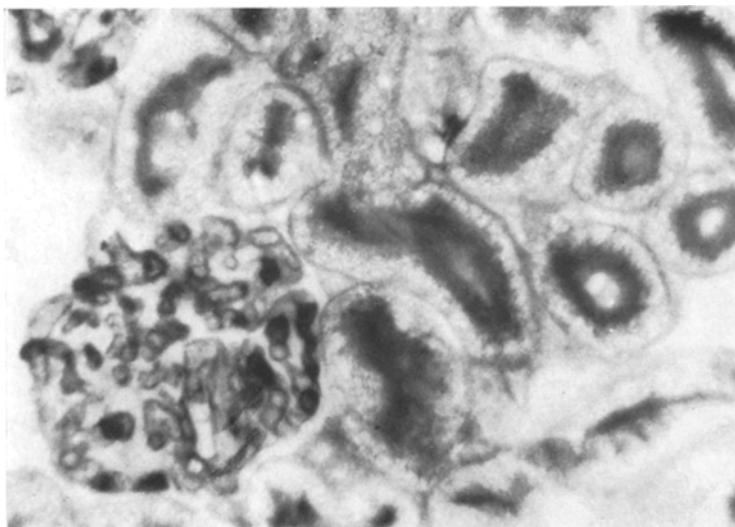


Abb. 9. Alkalische Nierenphosphatase bei perakuter Sublimatvergiftung. In den Tubuli schwächer (grau) als in den Glomerula (schwarz)

Nekrose auf ihrem Höhepunkt, allerdings mehr auf die proximalen Teile der Tubuli beschränkt. Nach 7 Tagen stand die *Regeneration* im Vordergrund. Der erste Teil der proximalen Abschnitte war gut erhalten, der Rest dilatiert. Distal von der Dilatation war die Lichtung infolge überschießender Regeneration *verlegt*. Nach dem 7.—10. Tag begann die Periode der Reifung, die Dilatation der Regenerate schwand. In dieser Periode fehlten stellenweise die Mitochondrien, die *alkalische Phosphatase* und die *Lipase* *fiel fleckweise* aus, nach 50 Tagen gab es nur noch kleine, unregelmäßige solche Felder in der Niere. Er deutet die Befunde dahin, daß die unreifen Zellen noch ohne Mitochondrien und ohne Fermente sind und diese erst im Laufe der Reifung regenerieren.

Eigene Untersuchungen wurden an 4 Ratten angestellt. Bei sehr hohen Dosen von 176 und 260 mg/kg oral starben die Tiere nach 7 und 24 Std. Bereits nach 7 Std war die alkalische Phosphatase in den Tubulusepithelien wesentlich schwächer und verschwommen, in den Capillarwänden und in den Glomerula dagegen auch unverändert deutlich positiv (Abb. 9), Kontrolle ohne Inkubation völlig negativ. Cossa: Keine größeren Schollen.

Bei einem Tier, das zwischen 13 Std und 1 Tag überlebte, war diese Differenz in der Aktivität nur an manchen Stellen der Rinden ausgeprägt. Die Kontrolle ohne Inkubation war wieder völlig negativ. Dagegen war die Cossareaktion bereits deutlich positiv geworden.

Tiere, die nach kleinen oralen Dosen von 6—10 mg/kg im Leben unauffällig waren, wurden nach 3 Wochen getötet: Die Phosphataseaktivität am Bürstensaum war keinesfalls abgeschwächt, sondern stark, eher stärker als gewöhnlich.

In proximalen Tubulusquerschnitten ganz grobe positive Schollen im basalen Saum, also außerhalb des stark reagierenden apikalen

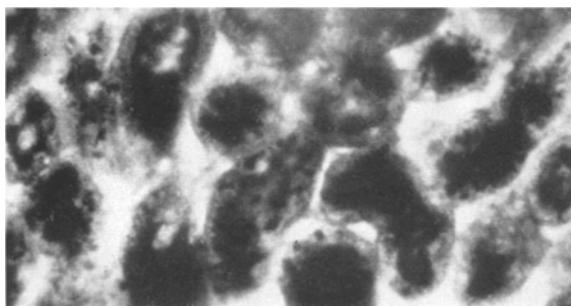


Abb. 10. Nierenphosphatase bei schwächerer Sublimatvergiftung. Starke, breite Reaktion am Bürstensaum und vergrößerte Schollen im basalen Bereich der Tubulusepithelien

Saumes. Diese Schollen sind viel größer als die feinen Körner, die sonst an diesen Stellen liegen (Abb. 10). Die Kontrolle ohne Inkubation blieb negativ.

Nach Cossa-Reaktion grobe positive Schollen basal gehäuft in vielen Tubulusquerschnitten.

Überblickt man die Präparate der Rattenversuche mit Sublimat, so fallen 3 Veränderungen auf: Entweder 1. die *Abschwächung* der Phosphatasereaktion in den Tubulusepithelien *am apikalen Saum* oder 2. das Auftreten von *größeren phosphatasepositiven Schollen im basalen Protoplasmateil* und 3. eine mit diesen Schollen etwa *gleichlaufende Cossa-reaktion*.

Daß die Abschwächung der Reaktion am Bürstensaum kein Kunstprodukt ist, geht daraus hervor, daß sie schwächer ist als die Reaktion in den Glomerula (sonst ist das Verhältnis gerade umgekehrt). Das Auftreten von größeren Schollen ist als Symptom einer Eiweißresorption bekannt. Ob sie hier so zu deuten sind, bleibt offen. Interessant ist, daß diese Schollen stark phosphatasepositiv sind und wahrscheinlich außerdem noch die Perjodsäurereaktion geben. Eine Deutung dieser Befunde soll in diesem Rahmen unterbleiben, weil die Zahl der Experimente noch gering ist. Die Verfolgung dieser Erscheinungen erscheint jedenfalls aussichtsreich.

Wohl auch deutlich, aber vorsichtiger zu beurteilen ist wieder eine Verstärkung der Aktivität bei den lang überlebten Vergiftungen. Wenn diese Verstärkung nicht durch unbemerkte Variationen in der Technik bedingt ist, liegt der Gedanke an den Ausdruck einer allgemein verstärkten Nierentätigkeit vorläufig am nächsten.

Allgemeine Besprechung der Befunde

Histochemische Befunde über Fermentaktivitäten wechseln manchmal von Beobachter zu Beobachter und von Methode zu Methode. Durch *Gefriertrocknung* wurden in den eigenen Untersuchungen möglichst gleichmäßige Vorbedingungen geschaffen. Es mögen sich durch genaue Einhaltung der Technik in Verbindung mit der Gefriertrocknung die stärksten Schwankungen im Ausfall vermeiden lassen, kleinere Schwankungen kommen aber immer wieder von Präparat zu Präparat vor. Ob solche feineren Unterschiede durch Gifte bedingt sind, in die normale Variationsbreite fallen oder sozusagen Kunstprodukte infolge unbemerter Variationen in den Versuchsbedingungen sind, wird sich erst entscheiden lassen, wenn sehr viele Untersuchungen vorliegen. Aufwand an Zeit und Geld verhindert allerdings, in kürzerer Zeit sehr viele Untersuchungen zu machen.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse sind die ersten in einer Versuchsreihe, in der das vom Menschen anfallende Untersuchungsgut verschiedenen Fermentreaktionen unterworfen wird. Gleichzeitig kann in analogen Tierexperimenten Giftmenge, Überlebenszeit und Autolyse nach dem Tode variiert werden. Die Untersuchungen stellen sozusagen *Stichproben* dar, die zeigen sollen, wo überhaupt Veränderungen vorkommen und wo später systematische Untersuchungen mit einiger Aussicht neue Aufschlüsse erwarten lassen.

Wenn durch eine möglichst einheitliche Technik Kunstprodukte immerhin zurückzudrängen sind, so daß annähernd regelmäßige Befunde entstehen, dann entsteht als wichtigste die Frage: *Was ist normal und was ist pathologisch?* Die in einem Gerichtsmedizinischen Institut anfallenden Organe sind gerade zur Klärung dieser Frage gut geeignet, weil dort nach kürzester Überlebenszeit gewaltsame Todesfälle untersucht werden können. Es stört nur die Autolyse. Abgesehen von dieser Störung unterscheidet sich die alkalische Phosphatase *in den Menschenieren in Verteilung und Intensität nicht wesentlich von der in Ratten- und Katzenieren*.

Bei der *Katze* ergaben sich allerdings einige kleine Abweichungen: in den Glomerula und in der Papille war die Reaktion stärker. Die positive Reaktion in den Glomerula ist schon GOMORI (1941) aufgefallen. Die Katze hat offenbar ihre Besonderheiten; denn auch bei der experimentellen Hydronephrose verhält sie sich anders als die Ratte (BAUR).

Abweichungen von diesen normalen Befunden sollen als pathologisch bewertet werden. Die alkalische Phosphatase ist aber dann keinesfalls sehr empfindlich, denn der auffallendste Befund bei sämtlichen Tier- und Menschenversuchen ist: Die histochemisch nachweisbare alkalische Phosphataseaktivität ist *trotz hoher Dosen selten oder nur wenig gestört, besonders wenn die Einwirkungszeit kurz war*. Dies gilt ausnahmslos für die hier untersuchten akuten Vergifungen mit E 605, CO und NaOH. In allen waren die Dosen hoch, die Überlebenszeit kurz. Unter anderen Umständen bleiben natürlich andere Befunde möglich. Weiter gilt es für einzelne Methanolvergiftungen, für eine CCl_4 -Vergiftung, und zwar die mit der höchsten Dosis und der kürzesten Überlebenszeit und eine kurz überlebte Veronalvergiftung der Ratte. Die untersuchten Gifte scheinen also auch in hohen Dosen meist keinen direkten Einfluß auf die Aktivität zu gewinnen.

Eine Ausnahme bildeten bisher nur die Befunde bei Sublimatvergiftung: Nach sehr hohen Dosen war schon nach 7 Std die Reaktion in den Tubuli deutlich vermindert.

Erst bei etwas längerer Einwirkung ergeben sich gröbere Veränderungen, aber auch hier scheint das Gift meist nicht direkt auf die Phosphataseaktivität zu wirken, sondern zuerst zu einer Nephrose zu führen. Denn selbst wenn die Nephrose sehr akut ist, die Epithelien schnell zerfallen, liegt noch in den zerfallenden Epithelien reichlich Phosphatase. Dies hat STAEMMLER bereits bei Sublimatnephrose beschrieben. Hier wurde diese Erscheinung wahrscheinlich wegen zufällig anderer Dosierung bei der Sublimatnephrose nicht beobachtet, wohl aber bei nekrotisierenden Nephrosen durch andere Gifte — ein Hinweis für die allgemeinere Bedeutung dieser Erscheinung!

Nur wenn diese Epithelschädigungen langsamer fortschreiten, kommt es zu besonderen Bildern: Die Aktivität ist vermindert oder verlagert.

Die Verminderung zeigte zwei verschiedene Bilder: Entweder blieb der apikale Saum in seiner Breite unverändert reagierte aber schwächer (Abb. 9) oder er wurde schmäler, ohne im Rest schwächer zu reagieren (Abb. 6), dies besonders in dilatierten Tubuli contorti. Dies ist aber keine physikalische Folge der Dilatation; denn der basale negative Saum war relativ breiter.

Dilatation der Tubuli mit Verschmälerung des positiven apikalen Saumes kommt nach mehreren Giften vor, ist also nicht kennzeichnend für ein besonderes Gift, sondern eine allgemeinere Reaktion, vielleicht Teil- oder Begleitreaktion der trüben Schwellung.

Die erste Form der verminderten Aktivität bei unveränderter Breite des positiven Saumes wurde bisher nur bei der Sublimatvergiftung gefunden und hier nur in einem Falle ausgeprägt, in einem anderen

angedeutet. Es bleibt also fraglich, ob Sublimat besondere Phosphatasebilder in der Niere macht. Eine strenge Spezifität ist nicht zu erwarten, denn auch die Kalknephrose kommt bekanntlich nicht nur bei Sublimatvergiftung vor. Das Auftreten grober Phosphataseschollen etwa parallel mit den ersten Kalkschollen läßt immerhin erwarten, daß die Entwicklung der Kalknephrose auch im Phosphatasebild irgendwie zum Ausdruck kommt.

Beim Menschen bestanden anfangs Zweifel, ob die Verlagerung nicht vornehmlich durch Autolyse hervorgerufen würde. Der Nachweis bei Ratten zeigt aber, daß die Ursache weniger die Autolyse, sondern mehr die Nephrose ist. Wenn auch bei den hier untersuchten Vergiftungen derartige Befunde bisher noch nicht beschrieben waren, gibt es doch Literaturangaben, wo durch andere Gifte die gleichen Bilder erzeugt wurden: Die besondere Lokalisation ging bei Uranium-Nitratvergiftungen bei Kaninchen und Ratten verloren, das Ferment diffundierte in die noch intakt gebliebenen Zellen. Die alkalische Nierenphosphatasekonzentration nimmt auch bei toxischer Tubulusschädigung durch Quecksilber, Uran, d,L-Serin sowie bei nephrotischer Tubulusschädigung nach Ureterligatur (WACHSTEIN, WILMER, ERÄNKO und NIEMI) bei KCN-Vergiftung oder Arterienunterbindung ab (GOEBEL und PUCHTLER).

Die *Autolyse* scheint verschieden zu verlaufen: Einmal ist das Tubulusprotoplasma geschrumpft, die Phosphatasereaktion dadurch zusammengedrängt und intensiver. Die Schrumpfung ist wohl eine Folge von Autolyse + Gefriertrocknung und führt manchmal zu schmalen Bändern ohne Unterbrechung, das andere Mal zu weniger schmalen Bändern unterbrochen von Vacuolen, die dann die Phosphatase innerhalb der Zelle verschieben.

Das andere Mal ist das Tubulusepithel nicht geschrumpft, die Phosphatasereaktion aber abgeschwächt und verschwommen, wie es schon GöSSNER beschrieb. Eine gleichmäßige Verteilung durch Diffusion, d. h. ein völliger Ausgleich der Konzentration am apikalen Saum wie in Abb. 8 bei Veronalvergiftung, wurde von uns bei Autolyse ohne Giftwirkung bisher nicht beobachtet.

Zusammenfassung

Die Reaktion der alkalischen Phosphatase in den Nieren von Menschen und Versuchstieren wurde beschrieben, nachdem die Organteile der Gefriertrocknung und dann die Schnitte der Reaktion nach GOMORI unterworfen worden waren.

Die *Autolyse* stört gelegentlich die Gefriertrocknung. Unabhängig davon schwächt sie die Aktivität der alkalischen Phosphatase und fördert die Diffusion.

Nach plötzlichem gewaltsamem Tod wurde versucht, zuerst die normale Verteilung der Phosphatasereaktion auch beim *Menschen* zu erkennen. Sie gleicht der der Ratte. Die Katze hat gewisse Besonderheiten.

Mehrere akute, schnell zum Tode führende Vergiftungen (z. B. E 605) verändern auch die histochemische Phosphatasereaktion der Niere bei Mensch und Tier nicht auffällig. Dies gilt besonders, wenn nur wenige Stunden überlebt werden.

Werden verschiedene Vergiftungen etwas länger überlebt, ist die Phosphatasereaktion in den Nieren (vielleicht nach einer vorübergehenden Steigerung) vermindert. Dies trifft besonders die Konzentration am apikalen Saum der Tubuli. Die Reaktion ist dann: a) entweder zwischen Lichtung und Basis gleichmäßig verteilt, b) oder verringert, ohne daß der positive Saum breiter oder schmäler würde, c) oder verschmäler, ohne daß die Intensität im Rest verringert wäre. Die letzte Form wurde häufiger gefunden. Sie beginnt anscheinend in den Tubuli contorti und breitet sich zuerst in der Pars labyrinthica aus.

Die Erscheinungen sind nicht für ein besonderes Gift spezifisch, sondern offenbar Zeichen einer Nephrose. Bei akuten nekrotisierenden Nephrosen nach verschiedenen Giften sind selbst die abgestoßenen Epithelien noch stark aktiv.

Einige andere Besonderheiten bei einzelnen Vergiftungen sind registriert, aber noch nicht gedeutet.

Literatur

- AMIS, J. W. and J. W. WILLIAMS: J. Amer. Med. Assoc. **152**, 594 (1953). — BAUR, H.: Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **2**, 533 (1948/49). — EGER, W., u. H. F. GELLER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **218**, 222 (1953). — ERÄNKÖ, O., u. M. NIEMI: Acta path. scand. (Copenh.) **35**, 537 (1954). — FÜHNÉR, H., W. WIRTH u. G. HECHT: Medizinische Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — GOEBEL, A., u. H. PUCHTLER: Zbl. Path. **92**, 159 (1954). — Virchows Arch. **326**, 119 (1954). — GÖSSNER, W.: Virchows Arch. **327**, 304 (1955). — GOMORI, G.: Microscopic Histochemistry. Chicago, Ill. USA: The University of Chicago Press 1952. — GROB, D. u. a.: Ann. Int. Med. **31**, 899 (1949). — Bull. Johns Hopkins Hosp. **87**, 106 (1950). — J. Amer. Med. Assoc. **144**, 104 (1950). — HAMM, H., u. V. PENTZ: Ärzt. Wschr. **1954**, 126. — HARTMANN, F., u. F. LEUSCHNER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **12**, 170 (1950/51). — HECHT, G., u. W. WIRTH: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **207**, 544 (1949). — HELD, A.: Zit. nach E. PETRI. — JAETH, K.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 377. — JANTZEN, G.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 1601. — JENNINGS, R. B.: Arch. of Path. **59**, 269 (1955). — JENNINGS, R. B., and W. M. KEARNS: Arch. of Path. **56**, 348 (1953). — KOSUGI, T.: Zit. nach E. PETRI. — KOSZEWSKI, B. J., u. K. KAISER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 1149. — KRÜCKEMEYER, K.: Ärzt. Wschr. **1955**, 467. — LOESER, A.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **218**, 38 (1953). — LONGLEY, J.-B., u. R. FISCHER: Ref. Ber. Path. **27**, 186 (1955). — LOSSE, H.: Ärzt. Wschr. **1950**, 55. — MEIER, L. A.: Acta anat. (Basel) **16**, 97 (1952). — MEIER-BURKHARDT, R. E.: Acta anat. (Basel) **16**, 298 (1952). — MYATT, A., u. J. A. SALAMONS: Ref. Z. gerichtl. Med. **43**, 134 (1954/55). — NEUMANN, K.: Grund-

riß der Gefriertrocknung. Göttingen: Musterschmidt 1952. — OLIVER, J.: Amer. J. Med. 15, 535 (1953). — PETRI, E.: In HENKE-LUBARSCH, Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer 1930. — REBER, K.: Ref. Ber. Path. 22, 250 (1954). — SCHIEBLER, H. T.: Mikroskopie (Wien) 6, 15 (1951). — SCHMID, F. u. H. KIEFER: Münch. med. Wschr. 1955, 1649. — SPECHT, W., u. W. KATTE: Giftverdacht. Hamburg: Verlag für kriminalistische Fachliteratur 1954. — STAEMMLER, M.: Virchows Arch. 328, 1 (1956). — STEGER, C.: Acta anat. (Basel) 11, 246 (1950/51). — Mikroskopie (Wien) 8, 307 (1953). — TISSIÉRES, A.: Acta anat. (Basel) 5, 233, 241 (1948). — TRAUB, J.: Arch. Toxikol. 15, 376 (1955). — WACHSTEIN, M.: Arch. of Path. 43, 503 (1947).

Professor Dr. H. W. SACHS,
Institut für gerichtliche Medizin der Universität Münster i. Westf.,
von-Esmarch-Str. 86
