

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
(Direktor: Prof. P. HUEBSCHMANN).

Über einen Fall tödlicher Pyramidonvergiftung nach Pyramidonelysma*.

Von

KLAUS VAN ERCKELENs.

(Eingegangen am 15. Juli 1948.)

Von vielen Arzneimitteln ist bekannt, daß ihre Überdosierung schwere Folgen, sowohl für den kranken, als auch für den gesunden Organismus hat, ja daß es sogar zum tödlichen Ausgang kommen kann. Das Pyramidon dagegen gilt als ein durchaus harmloses Mittel. Lediglich die Agranulocytose ist als mögliche Folge einer Pyramidontherapie bekannt. Ein sehr instruktiver Fall einer letalen Pyramidonvergiftung gibt Veranlassung einmal die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde dieser Vergiftung an Hand der Literatur und dieses bisher nicht veröffentlichten Falles zusammenzustellen.

Das Pyramidon (Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon) gehört zu den synthetischen Antipyretika. Seine Wirkung ist sowohl eine zentrale am übererregten Wärmezentrum, als auch eine periphere an den Hautcapillaren angreifende. Dadurch wird bei therapeutischer Anwendung zweierlei bewirkt: Das die Wärmeregulation steuernde Wärmezentrum wird gedämpft, die Capillaren in der Peripherie werden erweitert, so daß die wärmeabgebende Fläche vergrößert wird. Diese Capillarwirkung bleibt aber hauptsächlich auf die Haut beschränkt. Erwähnt sei noch, daß wegen der schnellen Entgiftung eine Kumulationswirkung nicht zu erwarten ist. Diese kurzen pharmakologischen Angaben genügen zum Verständnis des im folgenden beschriebenen Bildes der Pyramidonvergiftung.

In der Literatur sind bisher 6 Fälle beschrieben, in denen das Pyramidon als Todesursache angenommen wird. Aus diesen Veröffentlichungen ergibt sich folgendes klinisches Bild: Im Vordergrund stehen Symptome von seiten des Zentralnervensystems wie Krämpfe, Reflexanomalien, Bewußtlosigkeit. Im Fall LOTZE werden auch größere Blutungen im Magen-Darmkanal beschrieben, die zum Auftreten von Teerstühlen und einem Hämoglobinsturz geführt haben. Als Todesursache wird allgemein eine akute Kreislaufinsuffizienz angegeben.

* Inaug.-Diss. der Medizinischen Akademie Düsseldorf auf Veranlassung von Prof. RANDEBATH.

Diese eben geschilderten klinischen Symptome treten bei Pyramidongaben von 10—16 g auf, im Fall LOTZE bei einer längeren Verabreichung von 3—4 g pro die. Klinisch läßt sich die Diagnose der Pyramidonvergiftung durch den Nachweis des Pyramidons in der Magenspülflüssigkeit bzw. im Urin sichern. Der Urin, der rötlich gefärbt erscheint, wird nach Zusatz von Eisenchlorid intensiv rot.

Über die pathologisch-anatomischen Befunde ergibt sich aus der Literatur nicht viel, nur GEILL veröffentlicht ein genaues Sektionsprotokoll, das ich zur besseren Vergleichsmöglichkeit im Auszug wiedergeben möchte.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll von GEILL:

Es handelt sich um eine 22jährige Frau, 159 cm groß, 59 kg schwer. Die weichen Schädeldecken waren blutreich und feucht, die harte Hirnhaut glatt, glänzend, leicht abziehbar. In den Blutleitern flüssiges Blut. Weiche Hirnhäute zart und durchsichtig, Hirnmasse blutreich und feucht, Windungen abgeflacht. Basisgefäße o. B. Das Schädeldach hat offene Nähte. Die Schilddrüse ist blutreich, feinkörnig, klein. Rachen, Kehlkopf und Luftröhre sind von gelbweißem, feinblasigem, geruchlosem Schaum erfüllt. Die Schleimhäute daselbst sind blaßrötlich, die lymphatischen Einlagerungen sind stark vergrößert. In den Gaumenmandeln finden sich Eiterpfropfe. An der Zungenoberfläche mehrere bißartige Wunden. Die Thymusdrüse ist zweilappig, mäßig blutreich und wiegt 26 g. Die Lungen sind lufthaltig, blutreich, auf der Schnittfläche läßt sich reichlich blutigschaumige Flüssigkeit abstreichen. Das Herz ist leicht erweitert, in den Kammern ist etwas geronnenes Blut. Das Herzfleisch ist braun-rötlich und ziemlich fest. Am Endokard der linken Kammer finden sich einige flache Blutaustritte. Die Aorta ist oberhalb der Klappen 5,5 cm breit. Die Leber ist vergrößert, blutreich und etwas weicher. Die Zeichnung ist abwaschbar. Die Nebennieren sind lipoidreich. Die Nieren sind mäßig blutreich. Die Milz enthält reichlich Follikel. Die Magenschleimhaut ist leicht geschwollen. Der Magen enthält 100 cm³ grau-bräunliche, trübe Flüssigkeit, die deutlich nach Himbeersaft riecht. Im Dickdarm fällt ein stärkeres Hervortreten des lymphatischen Gewebes auf. Sonst ergab die Sektion keine Besonderheiten. Die chemische Untersuchung ergab in 4 kg Organteilen etwa 3 g Pyramidon.

Das über diesen Sektionsbefund abgegebene Gutachten lautet folgendermaßen: Obwohl der Mageninhalt vorher ausgespült worden war, fanden sich noch 3 g Pyramidon in den Leichenteilen. Die Menge Pyramidon im Körper muß also noch größer gewesen sein. Da die Frau an Kopfschmerzen litt, und nach Aussage der Angehörigen öfter Pulver nahm, bei denen es sich wohl um Pyramidon gehandelt hat, ist der Tod durch Pyramidonvergiftung als sicher anzunehmen.

Als hervorstechendstes Merkmal findet sich also eine mangelnde Blutgerinnung mit einer blutigen Durchtränkung der Gewebe, wovon das letztere neben einer ausgeprägten Hämolyse, für eine Schädigung der Cypillaren sprechen kann.

In dem nun zu beschreibenden, von RANDEATH sezierten Fall, liegt nicht nur ein genaues Sektionsprotokoll mit makro- und mikroskopischem Befund, sondern auch ein ausführliches Krankenblatt mit Anamnese vor, so daß wir glauben, ein klares Bild des Wesens der tödlichen Pyramidonvergiftung geben zu können.

An Hand der folgenden Auszüge aus Krankengeschichte und Sektionsprotokoll und der sich in der Literatur findenden Angaben, soll versucht werden, das Bild dieser Vergiftung zu analysieren.

Auszug aus der Krankengeschichte von RANDEKATH:

Der 24½ Jahre alte Patient litt an einer Trigemineuralgie, wegen der er sich schon einige Zeit in Behandlung befand. Der letzte Anfall war rund 6 Wochen vor dem Tode. Er wurde während dieses 2½tägigen Anfalls mit Pyramidon behandelt, und zwar erhielt der Mann 3 g pro die. Danach war er beschwerdefrei. Am 22. 5. 41 kam der Patient gegen 10,15 Uhr zum Arzt. Er machte einen matten Eindruck, war auch sehr blaß und klagte über reißende Schmerzen in der rechten Gesichtshälfte. Der Arzt, der mit dem Patienten befreundet war, hatte ihm im Verlaufe früherer Unterhaltungen davon erzählt, daß die Trigemineuralgie auch mit Pyramidoneinläufen behandelt werden könne. Der Patient verlangte nun, daß ihm sein Arzt einen solchen Einlauf mache. Als der Arzt den Einlauf vorbereitet hatte, klagte der Patient über Übelkeit und Mattigkeit. Auf sein Drängen wurde der Einlauf gemacht. Dieser enthielt in 1500 cm³ Wasser 8 g Pyramidon. Hiervon wurden etwa ⅔ in das Rectum eingeführt, d. h. etwa 5 g Pyramidon. 2 Min. nach dem Einlauf bekam der Patient tonisch-klonische Krämpfe mit Kieferklemme. Dabei biß er sich auf die Zunge und hatte Schaum vor dem Munde. Der Arzt machte sofort einen Reinigungseinlauf mit 250 cm³ Wasser, der 10 Min. später mit Stuhl wieder abging. Danach wurde der Patient ruhiger und schlief für etwa 20 Min. ein. Dann bekam er aus dem Schlaf heraus einen neuen Krampfanfall, der ungefähr ½ Min. dauerte. Nach diesem Anfall kehrte das Bewußtsein nicht mehr zurück. Der Kreislauf ließ nach. Es wurde zunächst subcutan, dann intravenös Cardiazol und Lobelin gegeben. Eine Traubenzucker-Strophanthininjektion gelang wegen Venenkollasses nicht mehr. Auch die Atmung ließ rasch nach und setzte schließlich ganz aus. Es wurde deshalb Sauerstoffatmung und künstliche Atmung durchgeführt. Die Behandlung blieb jedoch ohne Erfolg. Die Gesamtdauer der Behandlung betrug etwa 35 Min., die künstliche Atmung wurde 2 Stunden fortgesetzt. Der Patient hatte in den letzten 6 Wochen vor diesem Anfall von seinem Arzt keine Medikamente bekommen. Eine Probe der Tabletten wurde von einem Apotheker untersucht.

Die am 23. 5. 41 durchgeführte Obduktion (Prof. RANDEKATH) ergab folgenden Befund:

Leiche eines 170 cm großen Mannes, kräftig, gut genährt. Reichlich bläulich-rote Totenflecke, die auf Druck verschwinden. Totenstarre nur in der Kiefermuskulatur vorhanden. Schädel frei von Verletzungen. Augenbindehäute weiß. Zahnfleischschleimhaut mit flüssigem Blut bedeckt. Der vordere Teil der Zunge zeigt ebenfalls einen geringen dünnflüssigen blutigen Belag.

Innere Besichtigung.

Beim Abpräparieren der Kopfschwarte fließt aus den durchschnittenen Gefäßen reichlich flüssiges Blut ab. Die Innenfläche der Kopfschwarte ist graurot. Knöchernes Schädeldach o. B. Beim Abtrennen der harten Hirnhaut entleert sich über der linken Hirnhälfte eine größere Menge, in dünner Schicht hellrötlichen Blutes. Das Blut befindet sich subdural sowohl über der Wölbung, als auch über der Basis des Gehirns. Nach Abwischen desselben ist die ganze harte Hirnhaut glatt und grau. Sie zeigt keine Auflagerungen, weder auf der Außen- noch auf der Innenfläche. Die weichen Hirnhäute sind frei von Verletzungen, ihre Gefäße mittelstark mit Blut gefüllt. Im übrigen sind sie zart und

durchscheinend. Kein Ödem der weichen Hirnhäute. Die Sinus der harten Hirnhaut enthalten nur flüssiges Blut. Keine Leichengerinnsel. Sonstiges Gehirn o. B.

Das Herz ist etwas größer als die rechte Leichenfaust. Das Epikard ist zart, durchscheinend, es finden sich aber über der ganzen Oberfläche des Herzens zahlreiche stechnadelkopf- bis linsengroße hellrötliche Blutungen. Das Herz ist nach beiden Seiten vergrößert, die Konsistenz ist im Bereich beider Kammern weich und schlaff. Gewicht 350 g. Subepikardiales Fettgewebe gering entwickelt. Alle Herzhöhlen stark erweitert, sie enthalten ausschließlich flüssiges Blut, das eine dunkelrote Farbe aufweist. Die Muskulatur der Kammern ist verdünnt, die linke Kammer zeigt eine Stärke von 10 mm, die rechte eine Stärke von 2 mm. Die Papillarmuskeln sind in beiden Kammern stark abgeplattet. Auf Flachschnitten ist die Muskulatur blaß-rötlich, die Zeichnung verwaschen. Endokard, Klappenostien o. B. Kranzarterien zart.

Die Lungen sind in allen Teilen lufthaltig. Ihre Schnittfläche ist hellrot. Auf Druck entleert sich schaumige Flüssigkeit. Keine entzündlichen Verdichtungen des Lungengewebes. Die Schleimhaut der Bronchien ist stark gerötet. Das Lumen der beiderseitigen Stammbronchien und der großen Äste ist völlig von zähem, gelblich-bräunlichem Schleim erfüllt. In den kleinen Bronchien finden sich keine Pfröpfe. Die Lungenarterien und Venen zeigen eine glatte Innenhaut, die zart ist. Die Schleimhaut der Trachea ist in ihrem unteren Teil gerötet, geschwollen und mit Schleim bedeckt.

Die Zunge zeigt an ihrer Spitze rechts neben der Mittellinie eine oberflächliche Bißverletzung. Sonstige Zungenschleimhaut o. B. Die Zungenmandel ist übermäßig stark entwickelt. Die beiden Gaumenmandeln sind vergrößert, an ihrer Oberfläche stark zerklüftet und entleeren sehr reichlich graue bis gelbliche, bröckelige Pfröpfe. Auf der Schnittfläche sind die Gaumenmandeln deutlich gerötet und geschwollen.

Die Speiseröhre enthält in ihrem unteren Teil etwas rötlich gefärbte Flüssigkeit.

Über dem Herzbeutel findet sich graurötliches, drüsiges Thymusgewebe von 35 g Gewicht.

Die Lymphknoten der Brusthöhle sind deutlich vergrößert.

Die Aorta ist elastisch, die Innenhaut ist zart und gelb. Die ganze Aorta ist verhältnismäßig schmal. Oberhalb der Aortenklappen ist die aufgeschnittene Aorta 5,5 cm breit, unterhalb des Aortenbogens ist sie 4,5 cm breit.

Bauchhöhle. Milz: Stark vergrößert, Gewicht 400 g. Konsistenz fest. Schnittfläche sehr blutreich, deutlich gezeichnet. Die Follikel treten stark hervor. Mit dem Messerrücken läßt sich nur flüssiges Blut abstreichen.

Die Schleimhaut des Magens ist im Fundus sauer erweicht. Im übrigen ist sie leicht gerötet, geschwollen und zeigt nur geringe frisch rötliche Blutungen, sowie stechnadelkopfgroße Schleimhautdefekte, die von schwärzlichen Punkten bedeckt sind.

Die Schleimhaut des Duodenums ist blutig imbibierte. Die Lymphknoten des Mesenteriums sind vergrößert, auf der Schnittfläche graurötlich.

Leber 1960 g. Schnittfläche dunkelrot, sehr blutreich, Läppchenzeichnung nicht deutlich zu erkennen.

Nieren und Blase o. B.

Die Schleimhaut des Rectums ist völlig glatt, grau, frei von Verletzungen. Das lymphatische Gewebe der Schleimhaut ist sehr deutlich entwickelt. In dem lockeren Binde- und Fettgewebe an der Hinterfläche des Rectums befindet sich eine dunkelrote 11 cm lange Blutung. Eine Verletzung ist nirgends nachweisbar.

In allen Blutgefäßen befindet sich ausschließlich flüssiges Blut. Keine Gerinnsel.

Die Schleimhaut des *Dünn- und Dickdarmes* ist glatt, grau, hier und da etwas fleckig gerötet. Das lymphatische Gewebe des Darmes ist entsprechend der starken Entwicklung des lymphatischen Gewebes des ganzen Körpers stark entwickelt und ausgeprägt.

Genitalien o. B.

Schilddrüse. Die beiden Lappen sind deutlich vergrößert. Die Schnittfläche ist stark glänzend und dunkelrot.

Mikroskopische Untersuchung.

Herzmuskel. Kernfärbbarkeit, Quer- und Längsstreifung erhalten. Auffallende seeartige Erweiterung der kleinen Venen im Interstitium. Die erweiterten Venen sind maximal mit Erythrocyten angefüllt. Auch die Capillaren im Herzmuskel sind erweitert und mit roten Blutkörperchen prall gefüllt. Die Erythrocyten in den Venen und Capillaren sind ausgelaugt. Deutliche Vermehrung des Fettgewebes in der Umgebung der Verzweigung der Herzkranzarterien. Bei der Sudanfärbung findet sich jedoch keine Verfettung innerhalb des Muskelprotoplasmas.

Leber. Lebercapillaren ungewöhnlich stark erweitert. Das Capillarlumen ist breiter als die dazwischen liegenden Leberzellbälkchen. Die Wand der Capillaren ist in den eingebetteten Präparaten, sowohl als auch in den Gefrierschnitten von den Leberzellbälkchen abgehoben. Die freien *Dissesehen* Räume sind leer. Dagegen ist das Lumen der Capillaren teilweise mit ausgelaugten Erythrocyten, teilweise mit schmierig geronnenen Eiweißmassen ausgefüllt. Bei Sudanfärbung findet sich eine geringfügige mittelgroß- bis großtropfige Verfettung der Leberzellen in der Umgebung der Zentralvenen an einigen Stellen. Die Zentralvenen sind stark erweitert und enthalten ausgelaugte rote Blutkörperchen.

Nieren. Glomeruli mit zellarmen, zarten Schlingen, die maximal erweitert sind, und die völlig mit ausgelaugten Erythrocyten angefüllt sind. Auch die Capillaren zwischen den Tubuli, in der Marksubstanz wesentlich mehr als in der Rinde, sind erweitert und mit Blutkörperchenschatten angefüllt. Die größeren Venen sehen wie in allen Organen seeartig erweitert aus. Sie sind ebenfalls mit Blutkörperchenschatten angefüllt. Die Harnkanälchenepithelien sind gut färbbar, die gewundenen Abschnitte erster Ordnung sind geschwollen, das Protoplasma ist trübe, im Lumen der Kanälchen findet sich eine geringe Masse körnig oder fädig geronnenen Eiweißes. Bei Sudanfärbung findet sich keine Verfettung.

Lungen. Es wurden Präparate aller Lappen beider Lungen angefertigt, die überall den gleichen Befund aufwiesen. Dabei fällt zunächst wieder die starke Erweiterung aller Venen und Capillaren in den Wänden der Lungenbläschen auf. Alle Gefäße dieser Art sind mit Blutkörperchenschatten angefüllt. Daneben hat man den Eindruck, daß die Wände aller Lungenbläschen in diffuser Weise von einer Flüssigkeit durchtränkt sind, die bei van-Giesonfärbung eine homogene gelblich-bräunliche Farbe, bei der Eosinfärbung eine rötliche Farbe annimmt. Die Alveolen sind zum Teil erweitert, lufthaltig, zum Teil sind sie mit homogener Ödemflüssigkeit erfüllt. Es finden sich nirgends entzündliche Veränderungen des Lungengewebes. Die in den Schnitten getroffenen Bronchien sind zumeist lufthaltig, zum Teil sind sie mit abgeschilferten Epithelien und Schleim angefüllt.

Zunge. Es findet sich eine Bißverletzung, die bis in das Bindegewebe reicht. In ihrer Umgebung Blutungen.

Ganglion Gasseri beiderseits. In den eingebetteten Schnitten finden sich sehr deutliche, umschriebene, herdförmige, entzündliche Zellinfiltrate, die besonders aus Lymphocyten, sowie aus spärlichen Leukocyten und Makrophagen bestehen. Stellenweise Untergang von Ganglienzellen. — Neuronophagie. — Mikroskopische

Veränderungen sind im rechtsseitigen Ganglion G. stärker als links. Auf der rechten Seite finden sich daneben auch noch kleine entzündliche Zellinfiltrate im Bereich des Nervus trigeminus, die links fehlen.

Hypophyse. Starke Erweiterung und Blutfülle aller Gefäße, die prall mit Erythrocyten gefüllt sind. Die Erythrocyten sind in der Hypophyse merkwürdigerweise nicht ausgelaugt.

Thymus. Blutüberfüllung aller Gefäße, sehr wenig Fettgewebe, reichlich gewöhnliches Thymusgewebe mit HASSALSchen Körperchen.

Schilddrüse. Follikel mittelgroß bis groß, mit stark färbbarem Kolloid angefüllt. Follikelepithel flach kubisch.

Beckenfettgewebe aus der Umgebung des Rectums zeigt entsprechend dem makroskopischen Befund eine diffuse Durchsetzung mit Erythrocyten.

Milz. Klein, verhältnismäßig zellarm und unscharf begrenzt. Pulparäume sehr weit, zellarm, ganz von einer nach VAN GIESON gelb gefärbten homogenen Flüssigkeit ausgefüllt, in der man stellenweise die Schatten von Blutkörperchen erkennen kann.

Beide Gaumenmandeln sind verhältnismäßig groß. Das Plattenepithel der Krypten ist teilweise nekrotisch, und liegt von gelapptkernigen Leukocyten durchsetzt im Lumen der Krypten.

Pathologisch-anatomische Diagnose.

Pyramidonvergiftung nach Zufuhr von 5 g per Clysma. Subepikardiale Blutungen. Subpleurale Blutungen. Umfangreiche Blutungen in Fett- und Bindegewebe in der Umgebung des Rectums. Subdurale Blutung über der linken Großhirnhälfte. Fehlende Leichenblutgerinnung. Hämorrhagische Magen-erosionen. Blutiger Mageninhalt. Blutüberfüllung der inneren Organe. Schlaffe Dilatation der Herzhöhlen. Lungenödem. Bißverletzung der Zunge. Schwere akute katarrhalische Bronchitis. Chronische follikuläre Amygdalitis. Großer Thymus: 35 g. Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes. Aorta angusta. Struma colloidales diffusa. Umschrieben entzündliche Zellinfiltrate im Ganglion Gasseri beiderseits.

Ergebnis der Leichenöffnung.

Die Sektion hat keine organische Erkrankung ergeben, die den Tod erklären könnte. Der makroskopische und mikroskopische Befund sprechen dafür, daß der Tod an einem akuten Kreislaufkollaps eingetreten ist. Nach dem anatomischen Befund ist dieser Kreislaufkollaps sowohl als zentraler (kardialer) Kollaps mit akuter Dilatation der Herzhöhlen, als auch besonders als peripherer Kreislaufkollaps mit maximaler Erweiterung aller Venen und Capillaren in der Peripherie aufzufassen. Infolge des peripheren Kreislaufkollapses ist es zu umfangreichen Blutungen unter die serösen Häute, in das Beckenbinde- und Fettgewebe, sowie zu einer Blutung über der linken Großhirnhemisphäre gekommen. Die Blutung unter die harte Hirnhaut ist als Ursache für die klinisch aufgetretenen Krämpfe aufzufassen, die zum Zungenbiß führten.

Das Blut der Leiche war nicht geronnen. Eine Untersuchung auf Kohlenoxyd, die trotz des Fehlens sonstiger Zeichen für eine CO-Ver-

giftung vorgenommen wurde, verlief chemisch und spektroskopisch negativ.

Außer den vorstehend dargelegten anatomischen Zeichen, die zu dem Schluß führen, daß der Tod infolge eines akuten Kreislaufkollapses eingetreten ist, ergab die Leichenöffnung bei dem 24 Jahre alten Mann einen auffallend großen Thymuskörper, der auch mikroskopisch kaum Zeichen einer Umwandlung in Fettgewebe aufwies, sowie eine Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes und eine schmale Aorta. Er zeigte somit anatomisch die Zeichen einer sog. thymischen Konstitution.

Die Leichenöffnung hat darüber hinaus entzündliche Veränderungen im Ganglion Gasseri beiderseits als Grundlage der Trigeminalneuralgie ergeben. Sie hat ferner eine chronische follikuläre Entzündung der großen Gaumenmandeln und eine akute katarrhalische Bronchitis ergeben. Eine chemische Untersuchung von Organanteilen auf Pyramidon erbrachte keinen positiven Befund, da durch eine lange Bahnversandzeit diese Organteile stark faulig verändert zur Untersuchung kamen.

Beurteilung.

Trotz des negativen Ausfalles der chemischen Untersuchung kann kaum ein Zweifel daran bestehen, daß der tödliche Kreislaufkollaps durch Überdosierung von Pyramidon bei rectaler Zufuhr per Clysma verursacht worden ist. Nach den bisher in der Literatur mitgeteilten Fällen ist eine perorale Zufuhr von 6—8 g Pyramidon als tödlich anzusehen. Im vorliegenden Falle wird der schnelle Tod durch die Applikation von etwa 5 g Pyramidon per Clysma durch die erheblich beschleunigte Resorption mit schnellem Ansteigen des Pyramidonspiegels im Blut, sowie durch die Ausschaltung der Leberpassage zur Entgiftung erklärt. Darüber hinaus wurden in diesem Falle etwa 5 g als Einzeldosis gegeben, was die im Bayerkalender mit 0,3 g angegebene Einzeldosis für Pyramidon um das 16fache übersteigt.

Zusammenfassend kommt Prof. RANDEATH zu dem Ergebnis, daß der Tod in diesem Falle, trotz des negativen Ausfalles der chemischen Untersuchung, an den Folgen einer akuten Pyramidonvergiftung infolge Überdosierung eingetreten ist.

Der Versuch, das Wesen der tödlichen Pyramidonvergiftung zu präzisieren, muß vorwegnehmend berücksichtigen, daß sich sowohl in allen Beobachtungen in der Literatur, als auch im Falle RANDEATH Angaben über irgendeinen Nebebefund finden, sei es ein Persistieren des Thymus, sei es ein bestehendes Herzleiden, oder ein stark herabgesetzter Allgemeinzustand nach langer Krankheit, d. h. in allen Fällen darf eine herabgesetzte Widerstandskraft unterstellt werden.

Auch im Falle RATHERATH zeigt das pathologisch-anatomische Bild wie im Falle GEILL die fehlende Blutgerinnung, die Blutungen in die Organe, sowie eine Dilatation der Herzhöhlen. Der Tod ist also an einem akuten Kreislaufkollaps eingetreten, eine Todesursache, die auch im Fall LOTZE, über den kein genaues Sektionsprotokoll vorliegt, und der weiter unten noch genauer beurteilt wird, nach den klinischen Symptomen angenommen wird. Daraus ergibt sich, daß der Tod durch ein verstärktes Einwirken des Pyramidons auf die glatte Gefäßmuskulatur herbeigeführt wird. Seinen Hauptangriffspunkt hat das Pyramidon, wie schon eingangs erwähnt, am übererregten Wärmezentrum, während sein Nebenangriffspunkt die glatte Gefäßmuskulatur ist. Es scheint also im Falle einer Überdosierung diese Nebenwirkung das Geschehen zu bestimmen, was im Fall RATHERATH ja auch mikroskopisch erwiesen scheint. Man könnte sich aber die überwiegende Gefäßwirkung vielleicht auch dadurch erklären, daß das Pyramidon an einem nicht übererregten Wärmezentrum keinen Angriffspunkt findet, und so dann eine verstärkte Gefäßwirkung ausübt. Diese Theorie müßte, wenn sie bewiesen werden könnte, einen gewissen Einfluß auf die Pyramidontherapie haben. In den meisten der beschriebenen Fälle tödlicher Pyramidonvergiftung liegt mit großer Wahrscheinlichkeit kein Fieber vor. Für sie könnte diese Theorie eventuell Anwendung finden.

Weiter ist in den im Schrifttum genauer beschriebenen Fällen übereinstimmend das Auftreten von epileptiformen Krämpfen und Bewußtseinsstörungen festgestellt worden, Erscheinungen, die auch in Tierversuchen an Warmblütern auftraten. Diese Tierversuche geben auch einen gewissen Anhalt über die tödliche Dosis. LEPINE, der diese Versuche durchgeführt hat, gibt als tödliche Dosis bei peroraler Zufuhr 0,2 g/kg Körpergewicht an. Er schließt, daß bei kranken Menschen 8—10 g Pyramidon die gefährlichsten Wirkungen hervorrufen können. Auch die anderen Angaben in der Literatur sprechen von 8—10 g als letaler Dosis, so ROST, LEWIN und GEILL. Dem entspräche auch ein von H. ROTKY beschriebener Fall, den GEILL zitiert, wo nach Einnahme von 7 g Pyramidon noch eine Heilung erfolgte. Die klinischen Erscheinungen entsprechen in etwa den in den tödlichen Fällen aufgetretenen. Hier kurz das Wichtigste von diesem Fall: Die Dosis von 7 g Pyramidon wurde innerhalb von 12 Stunden eingenommen. Die Folgeerscheinungen waren: Subnormale Temperaturen (35,3°), Zittern, Reflexsteigerungen. In der Spülflüssigkeit einer kurze Zeit später durchgeführten Magenspülung fanden sich noch 2 g Pyramidon. Weiter trat ein starkes Angstgefühl auf. Der Harndrang war verstärkt, so daß alle 10 Min. ein dunkelrötlicher Harn entleert wurde. Am nächsten Tag trat im Gesicht ein masernähnlicher Ausschlag auf. Nach

1 Woche schwand die Reflexsteigerung, es waren aber nach 14 Tagen noch Krämpfe vorhanden. Die Temperaturbewegungen waren sprunghaft und ließen sich noch mehrere Wochen in dieser Art nachweisen.

Daß aber auch schon Dosen, die weitaus niedriger liegen, zu ähnlichen Erscheinungen führen können, zeigt ein von LEWIN beschriebener Fall. Hier muß eine besondere Pyramidonüberempfindlichkeit angenommen werden. Er berichtet von einem jungen Mädchen, das gegen Kopfschmerzen, um auf einen Ball gehen zu können, 1,8 g Pyramidon nahm. Kurze Zeit danach trat Bewußtlosigkeit auf. Die Reflexerregbarkeit war fast völlig geschwunden. Es wurden ferner Nystagmus, Jaktation, Zähneknirschen und zeitweilig auch Zuckungen der oberen und unteren Extremitäten beobachtet. Dieser Zustand dauerte etwa 2 Tage, dann trat Besserung ein. In anderen Fällen beobachtete man Harndrang, Blasenentnesmen, Zittern und Angstgefühl bei erhaltenem Bewußtsein. In einem Fall wurde die lebhafteste Steigerung der Libido sexualis festgestellt. Andererseits berichtet LEWIN aber auch von Fällen, wo höhere Dosen (2,5) ohne toxische Wirkung vertragen wurden. Man sieht daraus, daß die Wirkungen des Pyramidons bei den einzelnen Individuen verschieden ist.

Im Fall RÄNDERATH liegt die tödliche Dosis zwar nur bei 5 g. Das ist aber dadurch zu erklären, daß das Pyramidon hierbei als Einzeldosis rectal zugeführt wurde und so, ohne den Leberkreislauf zu passieren, direkt in den Körperkreislauf kam, wodurch die Wirkung eine viel stärkere sein mußte, da die Konzentration im Blute ja dann viel höher ist. Ein von der wissenschaftlichen Abteilung des *Bayerwerks* gegebenes Gutachten erklärt auf Grund von Tierversuchen an Ratten und Kaninchen, daß das Pyramidon beim Menschen bei rectaler Zufuhr mindestens 3mal schneller resorbiert wird, als bei peroraler Verabreichung. Peroral zugeführt passiert es die Leber und wird hier entgiftet. Man kann es dann schon nach 20 Min. mit den üblichen Methoden im Harn nachweisen.

In den Fällen einer tödlichen Vergiftung müssen wir nun annehmen, daß die im Blut kreisende Menge so groß ist, daß die Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur gesteigert wird, so daß es zum Kreislaufkollaps kommt. Nach dem Lehrbuch von POULLSEN soll sich diese gefäßerweiternde Wirkung bei therapeutischer Anwendung nur auf die Hautgefäße beschränken, wodurch dem Organismus eine gesteigerte Wärmeabgabe ermöglicht wird. Im Fall RÄNDERATH findet sich diese Gefäßerweiterung auch in den Capillaren der inneren Organe, so daß man annehmen kann, daß mit einer Steigerung der Pyramidongabe über die therapeutische Dosis hinaus, die Wirkung nicht, wie erwünscht, auf die Hautgefäße beschränkt bleibt, sondern durch ein Übergreifen auf die Gefäße der inneren Organe zum akuten Kreislaufkollaps führt.

Der Fall LOTZE nimmt eine Sonderstellung insofern ein, als hier eine längere Zeit durchgeführte Pyramidontherapie für den Tod verantwortlich gemacht wird. Die Dosis von 3—4 g pro die ist an sich nicht als tödlich anzusehen. Eine Kumulationswirkung ist, wie in der Einleitung schon erwähnt, nicht zu erwarten. Die Steigerung der Reflexe und die Blutungsbereitschaft decken sich zwar mit den klinischen Bildern der anderen Fälle, jedoch müßte man erwarten, daß die Sektion irgendeinen besonderen Befund erbracht hätte, der auf eine Pyramidonvergiftung hinweisen würde. Das ist aber nicht der Fall. Aus diesen und den vorher angeführten Gründen muß es daher als sehr unwahrscheinlich angesehen werden, daß hier wirklich eine tödliche Pyramidonvergiftung vorliegt. Eine Mitwirkung des Pyramidons kann allerdings bei Berücksichtigung des von LEWIN Beschriebenen nicht bezweifelt werden, wenn auch hier das klinische Bild ein anderes war, das aber, wie wir gesehen haben, ein äußerst vielgestaltiges sein kann.

Im Fall WAGNER sind keine näheren Einzelheiten bekannt. Hier ist lediglich die auffallende Blutfülle erwähnt, die sich ebenso wie der quantitative und qualitative Pyramidonnachweis in Organteilen mit den Befunden der anderen Fälle deckt. Auch der Fall SCHNEIDER bringt keine weitere Klärung in das Bild der Pyramidonvergiftung.

Der Fall BESSAU, HEUBNER, MÜLLER-HESS nimmt eine Sonderstellung insofern ein, als es sich hier um einen Säugling handelt. Für Säuglinge gelten ja bekanntlich ganz andere Gesetze in der Therapie. Außerdem erklären in diesem Fall die Gutachter, daß nicht das Pyramidon die Hauptschuld an dem Tode des Kindes habe. Das endgültige Gutachten lautet wörtlich: Es ist nicht bestimmt ausgeschlossen, aber auch nicht sehr wahrscheinlich, daß die aufgenommene Pyramidomenge an dem Krankheitsverlauf während der letzten Lebensstunden ursächlich beteiligt war.

Sie machen damit das Pyramidon nur für die klinischen Symptome mitverantwortlich, bejahen aber die Frage einer tödlichen Vergiftung durch Pyramidon nur ganz bedingt.

Zusammenfassend lassen sich die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde bei einer Pyramidonvergiftung wie folgt beschreiben. Als hervorstechendstes klinisches Symptom imponieren starke Krämpfe, die teilweise auf einzelne Muskelgruppen beschränkt sind, teilweise fast die gesamte Muskulatur ergreifen. Die Reflexe sind meist gesteigert. Schon frühzeitig oder manchmal auch erst kurz ante exitum tritt tiefe Bewußtlosigkeit ein. Exitus immer unter dem Bilde einer Kreislaufinsuffizienz. Bei der Sektion zeigen sich die klinischen Symptomen entsprechenden anatomischen Befunde, nämlich vor allem Blutaustritte an den verschiedensten Stellen des Körpers, wovon die im Hirnschädel für die klinisch aufgetretenen zentral-

nervösen Symptome verantwortlich zu machen sind. Ferner finden sich die Zeichen des Kreislaufschadens: Dilatation der Herzhöhlen, große Blutfülle in den inneren Organen, vor allem in den Capillaren des Splanchnicusgebietes. Weiter fällt die fehlende oder mangelnde Blutgerinnung auf. Die Farbe des Blutes wird als dunkelrot bis violett beschrieben. Ein weiteres Charakteristikum der letalen Pyramidonvergiftung ist das prompte Verschwinden der Totenflecke auf Druck, was auf die fehlende Blutgerinnung zurückzuführen ist. Außerdem findet man regelmäßig ein Lungenödem.

Es besteht also in manchem eine gewisse Ähnlichkeit mit einer CO-Vergiftung, die jedoch leicht auszuschließen ist, z. B. durch die andere Farbe der Totenflecke, den spektroskopischen Nachweis des CO-Blutes usw.

Zum Schluß sei noch die Frage erörtert, ob sich auf Grund der in dieser Arbeit geschilderten Fälle eine Einschränkung der Pyramidontherapie ergeben muß. Ich glaube, daß man diese Frage grundsätzlich verneinen kann. Dosen, wie sie hier erwähnt sind, werden therapeutisch wohl fast nie angewandt, wenn auch der Fall RANDEATH zeigt, daß diese These gelegentlich doch einmal durchbrochen wird. Aus diesem speziellen Fall läßt sich aber auch die allgemein für alle Medikamente gültige Forderung ableiten, daß bei rectaler Zufuhr besondere Vorsicht am Platze ist. Man kann wohl sagen, daß bei rectaler Zufuhr sicher schon ein Drittel der oral toxisch wirkenden Dosis zu Vergiftungserscheinungen führt. Für das Pyramidon speziell aber ergibt sich die Forderung, es nicht als ein durchaus ungefährliches Mittel zu bezeichnen, und vor allem auch Laienkreise etwas mehr auf die Gefahr des wahllosen Pyramidoneinnehmens bei jeder fiebrigen Erkrankung hinzuweisen. Denn neben der tödlichen Vergiftung kennen wir noch andere Krankheitsbilder als Folgen einer Pyramidontherapie, z. B. die Agranulocytose und Urticaria. Richtig angewendet und dosiert bleibt das Pyramidon in der Hand des Arztes ein wertvolles chemotherapeutisches Mittel.

Literatur.

BESSAU, HEUBNER, MÜLLER-HESS: Slg Vergift.fälle 13, H. 7 (1943). — GEILL: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 7, H. 4 (1926). — LEWIN: Gifte und Vergiftungen, S. 570. Berlin: Stilke-Verlag 1929. — LOTZE: Med. Klin. 1934, Nr 49, 1628. — ROST: Reichsmedizinalkalender 1942. — SCHNEIDER: Slg Vergift.fälle 3, 133 (1932). — WAGNER: Slg Vergift.fälle 2, 111 (1931).

Dr. K. VAN ERCKELEN, Aachen, Krankenhaus Forst, Altstraße 16/32.