

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Friedrich Schiller-Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HANSEN)

## Die pathologische Histologie der Kalypnonvergiftung

Von

W. SCHOLLMAYER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Februar 1961)

Das aus Äthylcrotylbarbitursäure bestehende Schlafmittel „Kalypnon“ hat als Präparat mittlerer Wirkungsdauer eine auffallend kurze Verweildauer im Körper. Nach HOFMANN, BLASZ und LERCHE liegt in der siebenten Stunde nach Zufuhr des Medikamentes das Maximum der Ausscheidung; nach 24 Std sind nur noch geringe Spuren dieses Barbiturates im Urin nachweisbar. Im Vergleich hierzu liegt z.B. der Höhepunkt der Veronal-Ausscheidung in der 15.—17. Std nach der Applikation; noch nach neun Tagen gelingt ein Nachweis im Urin.

Der günstige Effekt einer schnellen Ausscheidung von „Kalypnon“ dürfte der erfolgreichen Verwendung dieses Barbitursäureabkömmlings als Suicidmittel entgegenstehen. Wenn auch die Zahl der Suicidversuche durch „Kalypnon“ bei weitem die Zahl der tödlichen Vergiftungen überwiegt (STICHNOTH), so hat nach unseren Erfahrungen die Anzahl der Todesfälle nach Kalypnonaufnahme in den letzten Jahren zugenommen.

Auf Grund der Tatsache einer schnellen Ausscheidung dieses Barbitursäureabkömmlings dürfte bei Vergiftungen, wenn die genommene Dosis überhaupt geeignet ist, den Tod herbeizuführen, mit einem verhältnismäßig schnellen Ableben zu rechnen sein. Die mikroskopisch faßbaren Organveränderungen dürften daher erwartungsgemäß dem unspezifischen Bild einer akuten Vergiftung entsprechen. Rein degenerative Veränderungen, wie wir sie bei der Veronal- und Luminalvergiftung mit einer längeren Verweildauer dieser Barbitursäureabkömmlinge im Körper finden, müßten also kaum anzutreffen sein. Ob und in welchem Maße derartige Gewebsschädigungen dennoch vorhanden sind und inwieweit sich die „Kalypnon“-Vergiftung histologisch von anderen Barbituratvergiftungen überhaupt unterscheidet, soll im folgenden dargestellt werden.

In der Literatur ist bisher nur ein tödlicher Vergiftungsfall durch „Kalypnon“ mit histologischen Befunden beschrieben worden (STICHNOTH). In suicidalen Absicht nahm eine jüngere Frau 50 Tabletten „Kalypnon“ zu 0,25 g und wurde nach zwei Tagen tot aufgefunden. Die histologischen Untersuchungen ergaben eine

akute Blutfülle aller Organe und ein Ödem der Leber und des Gehirnes; degenerative Veränderungen waren nicht sichtbar.

Es handelte sich also um eine akut verlaufene Vergiftung, bei der die Gewebsveränderungen völlig unspezifisch sind. Für den akuten Verlauf spricht auch das Nichtvorhandensein von bronchopneumonischen Entzündungsherden.

Die von uns bearbeiteten 25 Vergiftungen durch „Kalypnon“ bestätigen bei nur sehr kurzfristiger Überlebenszeit die schon beschriebenen

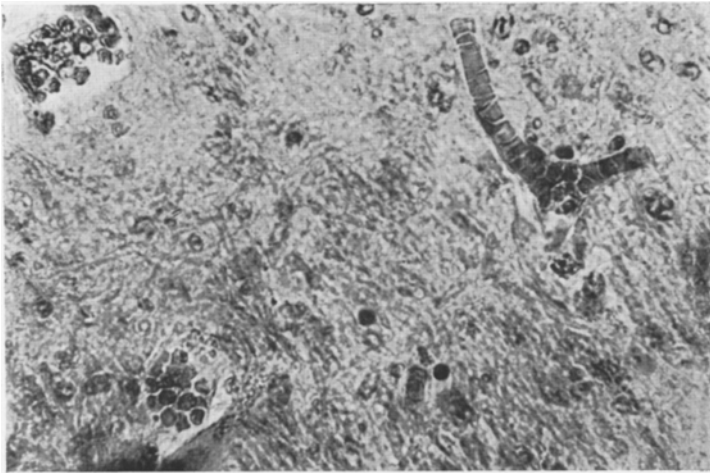


Abb. 1. Schnitt aus dem Stammhirn: Thrombosierungen der Blutgefäße; Ablagerung körnig-scholliger Abbaustoffe an den wandgeschädigten Gefäßen; Vollstopfung der nekrobiotischen Ganglienzellen mit Fettkörnchen

uncharakteristischen histologischen Befunde. Neben der meist sehr ausgeprägten Blutfülle aller inneren Organe, insbesondere des Gehirnes imponiert ein Ödem besonders im Lungengewebe. Die Virchow-Robbin'schen Räume im Gehirn sind unterschiedlich stark erweitert. Degenerative Zellverfettungen lassen sich nirgends erkennen. Das Lungengewebe ist frei von entzündlichen Verdichtungsherden. Diese Befunde haben nur ihre Gültigkeit für Todesfälle in den ersten Stunden nach Aufnahme dieses Barbiturates. Wird ein Zeitraum von etwa 10—12 Std mit oder ohne ärztliche Hilfe zunächst überlebt, so ändert sich das Gewebsbild bei fortschreitender Überlebensdauer recht eindrucksvoll.

Im Hirngewebe weisen die Endothelzellen der Blutleiter starke Fetteinlagerungen auf. Ringelblutungen können jedoch nicht beobachtet werden. Die Gefäßlumina werden gelegentlich bei sehr stark fortgeschrittener Wandschädigung umlagert gefunden von Abbaustoffen feinkörniger bis grobscholliger Beschaffenheit. Es kann in den kleinsten Blutgefäßen zu Thrombosierungen kommen, wenn die Gifteinwirkung länger als 24 Std überstanden wird. Die Ganglienzellen aller Hirnabschnitte sind stellenweise in recht hohem Grade vollgestopft mit kleinsten

Fettkörnchen. Die Zelleiber sind geschwollen. Von einer beginnenden Verklumpung finden sich alle Stadien des degenerativen Abbaues über Nekrobiose bis zur völligen Nekrose (Abb. 1). Zur Ausbildung dieser starken Veränderungen bedarf es aber in der Regel schon einiger Tage. Die zentralen Hirnanteile erscheinen gegenüber den Rindenanteilen stärker bevorzugt zu sein. Verfettungen von Gliazellen werden vereinzelt nur ganz schwach angedeutet gesehen. Die Endothelien der Blutleiter der weichen Hirnhaut sind meist nur zart verfettet.

Das Herzmuskelgewebe zeigt eine meist nur staubförmige diffuse positive Fettreaktion seiner Fasern; gelegentlich kommen auch gröbere bis mitteltropfige Verfettungen vor. Die Gefäßendothelien werden bei dreitägiger Überlebensdauer stärker verfettet gefunden.

Im Lebergewebe können alle Stärkegrade von Zellverfettungen zunehmend mit der Länge der Überlebenszeit nachgewiesen werden. Von feinsten staubförmigen Fetteinlagerungen bis zu ausgesprochen grobtropfigen Zellverfettungen bietet sich ein wechselvolles Bild. In der Verteilung der Fettablagerungen im Leberläppchen ist stets eine Bevorzugung der zentral gelegenen Anteile festzustellen. Bei geringen Verfettungsgraden ist der Fettnachweis nur im Läppchenzentrum zu führen, in der Peripherie ist er negativ. Die Kupfferschen Sternzellen können Fetteinlagerungen aufweisen, die als hochgradig anzusprechen sind. Der Blutgehalt aller Blutleiter der Leber ist vermehrt; ein Ödem ist sichtbar.

Das Nierengewebe zeigt neben einem stärkeren, vielfach fleckförmig angeordneten Blutgehalt in den Gefäßen ein deutlich hervortretendes Ödem. Eiweißhaltige Massen sind besonders in den Glomerula abgelagert. Beginnende bis fortgeschrittene nephrotische Veränderungen mit stellenweise körniger Entartung der Hauptstücke und der Henleschen Schleifen sowie Epithelnekrosen sind sichtbar; Fettspeicherung ist sowohl in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen, als auch in den Wandzellen der Blutgefäße erkennbar.

Im Pankreasgewebe werden stärkere Gefäßendothelverfettungen bei einer Überlebensdauer von länger als drei Tagen gesehen.

Das Milzgewebe zeigt einen sehr starken Blutreichtum in allen Anteilen. Hauchartige, mitunter auch etwas stärkere Endothelverfettungen können beobachtet werden.

Eine schwach positive Fettreaktion kann auch in den Innenwandzellen der feinsten Gefäße von Magen und Darm nachgewiesen werden.

Im Nebennierengewebe sind keine Auffälligkeiten feststellbar.

Der Beginn der Ausbildung von bronchopneumonischen Herden wird nicht vor Ablauf von 48 Std nach Vergiftungsbeginn gesehen, ein stärkerer Grad der Ausdehnung nicht vor Ablauf von drei Tagen. Die Blutfülle besonders in den kleinen Blutleitern ist deutlich erkennbar. Ödemflüssigkeit ist in den nicht oder noch nicht mit Entzündungszellen angefüllten Alveolarlichtungen stets vorhanden. Die Gefäßendothelien zeigen vielfach sehr reichliche Fetteinlagerungen und kennzeichnen dadurch auffallend den Verlauf besonders der kleinsten Blutgefäße im Interstitium.

Bei einer Überlebensdauer von drei Tagen kann es selten an umschriebenen Stellen zur Abhebung des Oberhautgewebes vom Lederhautgewebe kommen. In der Randzone des Abhebungsbezirkes, also am Übergang vom gesunden zum geschädigten Gewebe ist zunächst eine Auflockerung und Verbreiterung des Stratum germinativum der Oberhaut

mit Auseinanderweichen und Abblassung der Zellen sowie Vacuolenbildung und Schrumpfung der Zellkerne sichtbar. In gleicher Weise sind die Zellen des Stratum granulosum verändert bis zum völligen Untergang. Das Stratum corneum erscheint am Geschehen nicht wesentlich beteiligt.

Im räumlichen Fortschreiten kommt es zur Hohlraumbildung zwischen Stratum germinativum und Stratum papillare und somit zur weitgehenden Abhebung der Oberhaut von der Lederhaut. Regelrechte

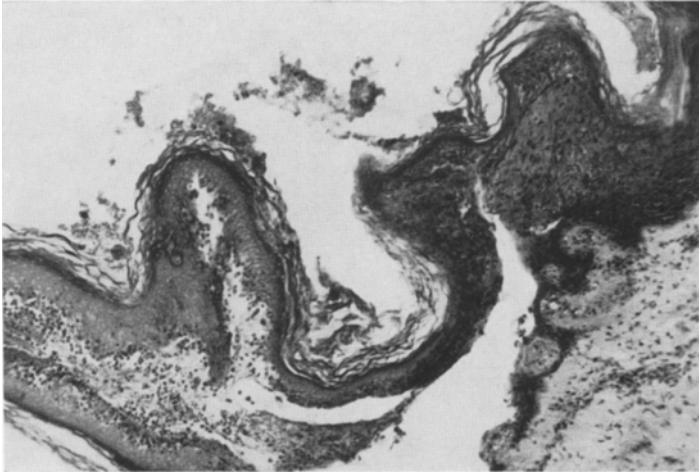


Abb. 2. Blasig-zottige Abhebung der Oberhaut

Zottenbildungen bestehend aus untergehendem Stratum germinativum mit schmalen Stiel und ballonartiger Auftreibung im oberen Anteil können in den randnahen Anteilen, bevor die Abhebung also vollständig ist, beobachtet werden. Im Bereich der Abhebungszone zwischen Ober- und Lederhaut und somit auch in den entstandenen Hohlraumbildungen sind zahlreiche polymorphkernige Leukocyten sichtbar. Das vollständig abgehobene Oberhautgewebe weist fast gar keine Zellstrukturen mehr auf (Abb. 2).

Das Stratum papillare und reticulare der Lederhaut lassen eine gewisse ödematöse Durchtränkung, strotzende Capillarfülle mit Auswanderung von Leukocyten, Mobilisierung von Histio- und Fibrocyten sowie Abflachen der Papillen mit oberflächlichen Nekrosen erkennen.

Trotz einer relativ kurzen Verweildauer von „Kalypnon“ im Körper konnten ausgeprägtere degenerative Gewebsveränderungen ähnlich denen bei Veronalvergiftungen gefunden werden (WEIMANN, SCHEIDEGGER, HUSEMANN u. a.).

Die praktisch in allen Organen anzutreffenden Schädigungen sind deutlich vorhandene Verfettungen von Blutgefäßwandzellen. Zur Aus-

bildung dieser Schädigung ist eine Überlebenszeit von mindestens 10 bis 12 Std notwendig. Besonders hervortretend sind diese Endothelverfettungen im Lungengewebe. Ein gleichartiger Befund ist bisher nur bei der Luminalvergiftung beschrieben worden (SCHEIDEGGER). Ringelblutungen im Gehirn, wie sie insbesondere bei der Veronalvergiftung bekannt geworden sind (SCHEIDEGGER, WEIMANN), konnten nicht beobachtet werden.

Die Gewebsveränderungen in der Haut entsprechen im Prinzip denen von HOLZER, TASCHEN und BERGEDER erhobenen Befunden und sind dem Formenkreis der serösen Entzündung zuzurechnen. Die Entstehung von zottenartigen Gebilden in der vorbeschriebenen etwas eigenartigen Beschaffenheit wurden bisher noch nicht gesehen.

Versucht man nun eine Abgrenzung der Gewebsveränderungen bei „Kalypnon“-Vergiftung gegenüber Vergiftungen durch andere Barbitursäureabkömmlinge auf Grund des histologischen Bildes vorzunehmen, so läßt sich folgendes aussagen: Irgendwelche prinzipiellen Unterscheidungsmerkmale konnten nicht eruiert werden. Der Schweregrad der einzelnen Organschädigungen kann jedoch different zu den bisherigen Beobachtungen bei anderen Barbitursäureabkömmlingen sein. Inwieweit sich hieraus feinere Unterscheidungsmöglichkeiten der „Kalypnon“-Vergiftung gegenüber anderen Barbituratvergiftungen ableiten lassen, dürfte schwerlich eindeutig zu entscheiden sein. Auffällig ist, daß trotz der relativ kurzen Verweildauer von „Kalypnon“ im Körper es zu nicht zu übersehenden degenerativen Zellschädigungen kommt.

Nach unseren Beobachtungen tritt der Tod bei hohen Dosen „Kalypnon“ meist sehr rasch, schon nach wenigen Stunden ein. Dagegen ist bei geringen Dosen die Chance einer länger dauernden Überlebenszeit bedeutend größer. Die histologischen Gewebsveränderungen werden mit fortschreitender Überlebenszeit ausgeprägter. Somit kann man eine direkte Relation zwischen der „Kalypnon“-Dosis und dem Stärkegrad der degenerativen Gewebsveränderungen als bestehend annehmen.

### Zusammenfassung

Es wird über die durch den Barbitursäureabkömmling „Kalypnon“ hervorgerufenen, feingeweblichen Veränderungen berichtet. Während das Gewebsbild in den ersten Stunden einer Vergiftung uncharakteristisch ist, können von etwa der 10.—12. Std an nach Vergiftungsbeginn deutliche degenerative Gewebsveränderungen festgestellt werden unter besonderem Hervortreten teilweise hochgradiger Gefäßendothelverfettungen in fast allen inneren Organen. Der Schweregrad der regressiven Veränderungen nimmt mit fortschreitender Überlebenszeit zu.

Eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber den histologischen Befunden anderer Barbituratvergiftungen ist nicht mög-

lich, jedoch sind einige Gewebsveränderungen graduell unterschiedlich. Es besteht eine direkte Relation zwischen der aufgenommenen Giftmenge und der Schwere der Gewebsveränderungen.

### Literatur

- ADEBAHR, G.: Anatomische Befunde bei Schlafmittelvergiftung. Frankfurt. Z. Path. **67**, 485—516 (1956). Ref. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **46**, 655 (1957).
- HOFMANN, H., D. BLASZ u. H. LERCHE: Kalypnon, ein neues Schlafmittel der Barbitursäurereihe. Dtsch. Gesundh.-Wes. **6**, 1438—1443 (1951).
- HOLZER, F. J.: Leichenbefunde nach Schlafmittelvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **34**, 307—320 (1941).
- HUSEMANN, F.: Über tödliche Veronalvergiftung. Vjschr. gerichtl. Med. **43**, 59 (1915).
- PETRI, E.: Veronalvergiftung. In Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 10, S. 301—303. Berlin: Springer 1930.
- SCHEIDEGGER, S.: Über akute Veronalvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **22**, 452—460 (1933).
- Luminalvergiftung. Arch. Toxikol. **5**, 111—114 (1934).
- SCHOLLMEYER, W.: Zur histologischen Differentialdiagnose der Hautblasen nach Hitzeeinwirkung und nach Barbituratvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **51**, 180—189 (1961).
- STICHNOTH, E.: Suizid durch Einnahme von Kalypnontabletten. Dtsch. Gesundh.-Wes. **11**, 596—598 (1956).
- TASCHEN, B.: Über Hautveränderungen bei akuter Schlafmittelvergiftung. Dtsch. Gesundh.-Wes. **5**, 1142—1144 (1950).
- , u. H. D. BERGEDER: Über Hautveränderungen bei akuten Vergiftungen durch Barbitursäurederivate. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **40**, 353—362 (1951).
- WEIMANN, W.: Über Hirnpurpura bei akuten Vergiftungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **1**, 543—561 (1922).

Dr. med. W. SCHOLLMEYER,  
Universitäts-Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik,  
Jena, Goetheallee 23