

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. HALLERMANN).

**Die Pathologie
der akuten tödlichen Ditonalvergiftung beim Kinde.
Zugleich ein Beitrag zur Frage der akuten Pyramidonvergiftung
und zur Entstehung kreislaufbedingter Schäden am Gehirn.**

Von

W. HALLERMANN und A. ILLCHMANN-CHRIST.

Mit 7 Textabbildungen.

Trotz der außerordentlich großen Anwendungsbreite des Pyramidons in der medizinischen Therapie ist das Erscheinungsbild der akuten letalen Pyramidonvergiftung beim Menschen mit dem zum Tode führenden pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus noch recht wenig bekannt, ebenso wie wir uns hinsichtlich der für den Menschen toxischen und tödlichen Dosen noch auf durchaus unsicherem Boden befinden. Dies kann allerdings nicht überraschen, wenn man sich vergegenwärtigt, daß selbst durch längere Zeit zugeführte höhere Pyramidondosen, wie sie seit SCHOTTMÜLLER zur Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus verwandt werden, im allgemeinen von herz- und kreislaufgesunden Personen ohne weiteres vertragen werden können, und daß ernstere Vergiftungserscheinungen oder gar Todesfälle zu den größten Seltenheiten gehören. So ist uns aus dem Schrifttum lediglich ein sicherer von LOTZE beobachteter Todesfall bei primär-chronischem Gelenkrheumatismus unter Pyramidonwirkung bekannt geworden; bei dem es einige Wochen nach der therapeutischen Gabe größerer, aber keineswegs ungewöhnlich hoher Pyramidondosen von 3—4 g unter motorischer Unruhe und Temperaturanstieg zu Teerstühlen, starkem Hämoglobinur und schließlich zum tödlichen Kreislaufversagen gekommen war. Ebenso sind an der gleichen Klinik die toxischen Erscheinungen der Pyramidonüberdosierung im Rahmen der Behandlung des Gelenkrheumatismus studiert und als Schwindel, Benommenheit, starke Wasserretention unmittelbar nach Einnahme, mit Übergang in Diurese nach Absetzen, beschrieben worden. Diese Fälle allerdings erscheinen zur kritischen Prüfung des Wirkungsbildes der Pyramidonvergiftung beim Menschen nur wenig geeignet, da es sich dabei durchwegs um pathologische Ausgangslagen des Organismus handelt, die eine scharfe Abgrenzung der exogenen Giftwirkung von endogenen Einflüssen und abnormen Reaktionsbereitschaften nur in sehr beschränktem Maße ermöglichen. Ähnliches gilt auch für die bei Herz-Gefäßkranken und

bei Typhösen gelegentlich selbst durch kleine, in therapeutischen Grenzen liegende Pyramidondosen bewirkten Zwischenfälle, auf die schon HIRTZ hingewiesen hatte, und die teilweise durch den plötzlichen Temperatursturz sowie den eintretenden Kollaps erklärt werden müssen. Von hier aus ergeben sich bereits enge Beziehungen zu den vom Quantitätsfaktor überhaupt grundsätzlich unabhängigen Idiosynkrasien und allergischen Reaktionen, die zwar beim Pyramidon trotz der gegenüber seiner Ausgangssubstanz, dem Antipyrin, 3—4mal höheren Toxizität, entsprechend seiner in kleineren Dosen milderen und nachhaltigeren Wirkung in geringerem Maße beobachtet werden, gelegentlich aber doch in Form von Cyanose der Gliedmaßen, Übelkeit und Erbrechen, urtikariellen Exanthenen, starken Schweißausbrüchen und Kollaps in Erscheinung treten können. Schließlich verdient auch das pyramidonbedingte klinische Syndrom der Agranulocytose an dieser Stelle Berücksichtigung, insofern es sich dabei keineswegs nur um rein toxische Wirkungen, sondern zweifellos auch um allergische Phänomene handeln kann. Die Tatsache jedenfalls, daß gelegentlich schon auf wenige kleine, ja einmalige Pyramidondosen ein schweres agranulocytäres Krankheitsbild zur Ausbildung gelangen kann, während andererseits große Dosen völlig reaktionslos vertragen werden können, bis es plötzlich zur Agranulocytose kommt, läßt auch für diesen Sonderfall das Problem der akuten toxischen Wirkung einmaliger kleiner Pyramidondosen in seiner unmittelbaren Verbindung mit den Erscheinungsformen der Allergie und Idiosynkrasie in den Kreis der Betrachtungen ziehen. Dabei könnte man mit KRACKE und PARKER annehmen, daß in solchen Fällen nicht die Haut, wie sonst im allgemeinen bei allergischen Reaktionen, sondern in erster Linie das Knochenmark, möglicherweise unter dem Einfluß von durch atypischen Abbau im Magen-Darmkanal entstandenen Oxydationsprodukten des Benzols als Schockorgan fungiert, ohne daß jedoch in diesem Zusammenhang auf diese interessanten Fragen näher eingegangen werden kann.

Diesen Formen stehen jene Intoxikationen gegenüber, die in erster Linie als quantitatives Problem betrachtet werden müssen und durch ein charakteristisches, im wesentlichen durch die Erregungszustände des zentralen Nervensystems beherrschtes Erscheinungsbild umgrenzt werden können. Letzteres ist uns allerdings weniger aus der Humanpathologie, als vielmehr aus dem Tierexperiment bekannt geworden. FILEHNE hatte schon 1897 mit Pyramidon bei Fröschen ein der Pikrotoxinvergiftung ähnliches Zustandsbild erzeugt, bei dem es nach anfänglicher mit Stupor einhergehender herabgesetzter Reflexerregbarkeit über deren Steigerung zu Krämpfen tetanischen Charakters und schließlich zu curareähnlicher Lähmung der motorischen Nervenendplatten gekommen war. Aber auch bei Versuchen an *Säugetieren* konnte ein im wesentlichen ähnliches,

durch epileptiforme Krämpfe bei gleichzeitiger Bewußtseinstrübung, Speichelabsonderung, Erbrechen und Atmungsbeschleunigung gekennzeichnetes Bild erzielt werden, so daß an der Berechtigung der Herausstellung eines Typs der akuten Pyramidonvergiftung nicht zu zweifeln ist, zumal auch die wenigen bisher beim Menschen gemachten Beobachtungen eine Ergänzung und Bestätigung der im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse bedeuten.

Dies gilt vor allem für den von ROTKY mitgeteilten Fall einer akuten Pyramidonvergiftung, dessen klinischer Verlauf eingehend verfolgt worden war und der den Mechanismus der Pyramidonresorption bzw. -ausscheidung beinahe in Form eines Experimentes vor Augen geführt hatte. Entsprechend den tiexperimentellen Erfahrungen waren auch bei der 36jährigen Frau, die wegen heftiger Gesicht neuralgien während einer Nacht 7 g Pyramidon eingenommen hatte, am nächsten Morgen zentrale Symptome in Form heftiger Erregungszustände mit allgemeiner Reflexsteigerung, Pupillenerweiterung, Erbrechen, subnormalen Temperaturen und Zittern des ganzen Körpers im Vordergrund gestanden, aber auch das verfallene Aussehen, der jagende Puls, das hochgradige Angstgefühl und die Blasenentemesmen hatten auf die schwere Vergiftung hingewiesen. Besonders bemerkenswert erschienen dabei das bis etwa zum 14. Erkrankungstage anhaltende unerwartete und sprunghafte Ansteigen der Temperaturen, offenbar als Ausdruck einer besonderen Labilität der zentralen Wärmeregulation, und die ebenso lange beobachteten Anfälle von mit Reflexsteigerung verbundener tonischer Muskelstarre, dann aber auch der kurz nach der Vergiftung einsetzende masernähnliche, sich über Gesicht, Hals und Schultern erstreckende Ausschlag, der auf die gleichzeitige Wirksamkeit einer allergischen Komponente im Rahmen der Intoxikation hingedeutet hatte. Demgegenüber sind allerdings die bisher aus dem Schrifttum bekannt gewordenen 5 Fälle akuter tödlicher Pyramidonvergiftung weniger geeignet, zur Klärung der hier wirksamen pathophysiologischen Abläufe und der noch offenen toxikologischen Fragen beizutragen, da die betreffenden Vergifteten entweder bereits tot, wie die von K. WAGNER beschriebene 41jährige Frau, oder erst kurz vor dem Tode in tief bewußtlosem Zustande aufgefunden worden waren. So handelte es sich im Falle GEILLS um eine 22jährige Frau, bei der kurz vor dem Tode außer Bewußtlosigkeit lediglich maximal erweiterte Pupillen und einige krampfartige Zuckungen festgestellt worden waren, ebenso wie bei dem 43jährigen Mann PH. SCHNEIDERS bei seiner Auffindung tiefe Bewußtlosigkeit, allerdings keine Pupillenerweiterung, bestanden hatten. Beide Male war lediglich auf Grund des Sektionsbefundes — nämlich der im Falle GEILLS nachgewiesenen Zungenbißverletzungen und der von SCHNEIDER festgestellten frischen Hautverletzungen an den Gliedmaßen, die vorher nicht bestanden haben sollten — angenommen worden, daß dem Tode Krampfanfälle, möglicherweise epileptiformen Charakters, vorausgegangen sein dürften. Ähnliches gilt auch für die Beobachtung SCHWARZACHERS. Lediglich bei der von VELTEN bekanntgegebenen akuten tödlichen Pyramidonintoxikation, konnte der außerordentlich foudroyante Vergiftungsverlauf bis zum Tode beobachtet werden. Bereits 10 min nach der in selbstmörderischer Absicht erfolgten Einverleibung von insgesamt 25 g Pyramidon hatte sich bei dem 19jährigen Schüler ein schweres Zustandsbild mit Bewußtlosigkeit, fahlgrauer Hautverfärbung, weiten Pupillen, epileptoiden, mit heftigen klonischen Zuckungen der Gliedmaßen verbundenen Anfällen, ruckartigem Opisthotonus, Trismus und Krämpfen der Gesichtsmuskulatur mit bis über 1 min lang dauernden Atemstillständen entwickelt, in kurzer Zeit war es zur Verstärkung der allgemeinen Krampfbereitschaft und zur Entstehung einer Krampfserie gekommen, die etwa 1 Std

nach der Tabletteneinnahme bei völligem Atemstillstand, tiefster Cyanose und maximal erweiterten Pupillen zum Tode führte.

Diese wenigen im Schrifttum bisher bekannt gewordenen Beobachtungen akuter tödlicher Pyramidonvergiftungen¹ beweisen oder lassen in Anbetracht der ganzen Umstände und des Sektionsbefundes jedenfalls annehmen, daß hier die auf Grund des tierexperimentell ermittelten Wirkungsmechanismus des Pyramidons erwarteten klinischen Erscheinungen mit dem raschen, unter Umständen — wie im Falle VELTENS — schon nach wenigen Minuten einsetzenden Beginn und dem stürmischen, innerhalb weniger Stunden zum Tode führenden Ablauf, mit der ganz im Vordergrund stehenden Irritation des zentralen Nervensystems, der enorm erhöhten Reflexbereitschaft, den tonisch-klonischen Krampfanfällen, der tiefen Bewußtlosigkeit und der maximalen Mydriasis, die außer VELTEN auch GEILL und ROTKY beobachtet hatten, zu typischer Ausprägung gelangt waren.

Während wir also hinsichtlich der klinischen Erscheinungsform der akuten Pyramidonvergiftung über einigermaßen klare Vorstellungen verfügen, besitzen wir betreffs der letalen Dosis beim Menschen noch keine gesicherten Kenntnisse. Es darf jedenfalls angenommen werden, daß der Faktor der individuellen Empfindlichkeit hier die Spanne zwischen therapeutischen, toxischen und tödlichen Dosen in besonders hohem Maße bestimmt, wenn auch unter den übersichtlichen Bedingungen des Tierexperimentes relativ geringe Schwankungsbreiten gegeben zu sein scheinen. Allerdings hatte FILEHNE in seinen klassischen Versuchen an Kaltblütlern beispielsweise die kleinste tödliche Pyramidondosis für mittelgroße Frösche mit 15 mg angegeben, während später FÜHNER und WAGNER bereits bei einer Gabe von 0,5 mg typische Streckkrämpfe zur Entstehung gelangen und schon bei einer Dosis von 0,9 mg den Tod eintreten sahen. Die Feststellungen, daß sich bei den Warmblütlern Größe und Art des Versuchstieres ebenso wie die Form der Verabreichung als für die Höhe toxischer und letaler Dosen in gewissen Grenzen bedeutungsvoll erwiesen, daß also etwa FILEHNE bei 1500 g schweren Kaninchen nach subcutaner Verabreichung von 0,5 g Pyramidon schwere Vergiftungen, nach 0,75 g aber bereits den Tod bewirken konnte, daß LÉPINE bei Hunden durch 0,25 g Pyramidon je Kilogramm Lebendgewicht nach intravenöser Injektion schon innerhalb weniger Minuten den Tod unter schweren Krämpfen eintreten sah und sogar bei oraler Verabreichung die Menge von 0,2 g je Kilogramm Lebendgewicht als sichere tödliche Dosis bezeichnet, während KOBERT die kleinste tödliche Pyramidondosis bei subcutaner Verabreichung für Hunde und Kaninchen mit 0,4 g je Kilogramm Lebendgewicht, für Meerschweinchen mit 0,3 g und für Katzen mit 0,26 g festgelegt hatte, werden im übrigen kaum überraschen können und nicht ohne weiteres eine Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen gestatten. Es dürfte vielmehr unserem Erachten nach noch als ebenso zweifelhaft anzusehen sein, ob Mengen von 6—7 g Pyramidon bereits als unbedingt tödlich zu bezeichnen sind oder ob 8—10 g als kleinste tödliche Dosis beurteilt werden müssen (GEILL, K. WAGNER u. a.), mag auch die von LÉPINE auf der Grundlage des Tierexperimentes vertretene Anschauung, daß bei kranken Menschen bereits eine Gabe von 8—10 g Pyramidon die gefährlichsten Wirkungen hervorrufen könne, als praktische Richtlinie therapeutischen Handelns eine gewisse Bedeutung besitzen und — gerade im Hinblick auf den Fall ROTKYS — mit unseren bisherigen spärlichen Erfahrungen zu vereinbaren sein. Andererseits sind auf Grund der Ergebnisse der bisher bei insgesamt 4 tödlichen Pyramidonvergiftungen quantitativ durchgeführten chemischen Untersuchungen keine sicheren Schlüsse auf die tödliche Dosis zu

¹ Der zuletzt von VAN ERCKELENs beschriebene Fall ist erst nach Einsendung dieser Arbeit veröffentlicht worden und konnte daher hier nicht mehr berücksichtigt werden.

ziehen. Die Angaben, daß im Falle SCHNEIDERS fast 2 g Pyramidon in einer Gesamtmenge von 4000 g, in dem GELLS 3 g auf die gleiche Menge Leichenteile — obwohl hier vor dem Tode noch eine Magenspülung durchgeführt, also eine teilweise Entfernung des Giftes aus dem Körper erfolgt war — und im Falle SCHWARZACHERS sogar über 8 g Pyramidon auf 3516 g Leichenteile nachgewiesen worden waren, während WAGNER nur eine Menge von 0,01 g Pyramidon auf 100 g Leber und von 0,1 g auf 100 g Magen und Mageninhalt isoliert hatte, bedeuten lediglich einen Hinweis auf die hier in Betracht kommenden Größenordnungen, zeigen im übrigen aber auch die hier wirksamen, nicht unerheblichen Unterschiede auf. Jedenfalls wird die Möglichkeit offengelassen werden müssen, daß bei besonderer Disposition und Reaktionslage noch erheblich geringere Mengen Pyramidon tödliche Vergiftungen hervorrufen können, besonders wenn man berücksichtigt, daß bei dem viel weniger giftigen und dementsprechend in therapeutischen Einzeldosen bis zu 2 g und maximalen Tagesmengen von 4 g verabfolgten Antipyrin — einem Phenylmethylpyrazolon — schon nach der gewöhnlichen medizinischen Dosis von 0,1 g Todesfälle beobachtet worden sein sollen, wie GADAMER betont hat, mag es sich dabei auch um äußerst seltene oder überhaupt nicht ausreichend verifizierte Ereignisse gehandelt haben. Diese dürften im übrigen weniger vom Gesichtspunkt einer Intoxikation im engeren Sinne als vielmehr von dem einer anaphylaktischen Reaktion bzw. Idiosynkrasie zu beurteilen sein, da die besondere Neigung des Antipyrins, selbst in üblichen Dosen, zur Verursachung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf der Grundlage besonderer angeborener oder erworbener Funktionszustände mit Exanthenen, Fieber und entzündlichen Erscheinungen der Haut und Schleimhäute hinreichend bekannt ist, ebenso wie auch bei stärkerer Überdosierung anscheinend nicht so selten variable toxische Erscheinungen in Form von Schwindel, Benommenheit, muskulärer Unruhe, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfällen und Atembeklemmung, die sehr bedrohlichen Charakter annehmen, ja sogar zum Tode im Kollaps bei tiefer Cyanose führen können, zur Beobachtung gelangen. Noch viel mehr als bei seinem Derivat, dem Pyramidon, scheint also beim Antipyrin die jeweilige individuelle Empfindlichkeit für den Eintritt der toxischen und letalen Wirkung die ausschlaggebende Rolle zu spielen, so daß also noch weniger als beim Pyramidon die Aussicht begründet sein dürfte, eine sichere tödliche Dosis dieses Präparates finden zu können.

Ebenso wie hinsichtlich der toxischen und tödlichen Dosen bestehen in bezug auf die feinere Pharmakodynamik und die Angriffspunkte im Organismus noch manche offene Fragen. Es unterliegt allerdings wohl kaum einem Zweifel mehr, daß die zentralnervöse Beeinflussung beim Antipyrin und Pyramidon ganz im Vordergrund steht — wobei bei ersterem die narkotische Komponente besondere Bedeutung besitzt — und daß besonders beim Pyramidon auf Grund der Einführung der Aminogruppe in das Antipyrin, dann aber vor allem infolge Addition einer Dimethylgruppe zum Amidoradikal des Amidoantipyrins die Wirkung auf das zentrale Nervensystem im Sinne einer Erregung und gesteigerter Reflexbereitschaft bei gleichzeitig elektiver Lähmung des Schmerz- und Wärme„zentrums“ erheblich gesteigert ist, so daß in höheren Dosen ein antagonistischer Effekt gegenüber den universell lähmenden Schlafmitteln besteht — eine Tatsache, die bekanntlich in der Darstellung des Veramons aus Pyramidon und Veronal durch STARKENSTEIN in besonders glücklicher Form Berücksichtigung gefunden hat. Aber auch über die Bedingungen der sowohl beim Antipyrin als auch beim Pyramidon sehr rasch von den verschiedenen Applikationsstellen aus erfolgenden Resorption, des intermediären Abbaues und der Ausscheidung, die gleichfalls sehr bald einsetzt, sind wir einigermaßen orientiert; so wissen wir, daß bei beiden Substanzen bereits 10 bis 20 min nach der Aufnahme in den Organismus die Harnausscheidung einsetzt,

wobei das Antipyrin größtenteils unverändert und mit Glykuron- sowie Schwefelsäure gepaart, das Pyramidon als Antipyrilharnstoff und Rubazonsäure im Harn erscheint, daß beide relativ rasch aus dem Blut und den meisten Organen verschwinden, während die Totalausscheidung im Harn wegen des ablaufenden intermediären Kreislaufes allerdings ziemlich langsam verläuft, d. h. erst nach etwa 48 Std beendet zu sein pflegt, und daß schließlich bei subcutaner Injektion, wie KOBERT zeigte, die Entgiftung durch Speichel, Magensaft und Dünndarm erfolgt. Gegenüber diesen Tatsachen und Auffassungen scheint doch die vielfach vertretene, weil dem klinischen Bilde am meisten entsprechende Vorstellung von der zentral erregenden Wirkung des Pyramidons noch nicht völlig unbestritten, seit STARKENSTEIN, HENDRYCH und ESCOBAR-BORDOY auf den tetanischen Charakter der vom Rückenmark ausgehenden Pyramidonkrämpfe hingewiesen und der erstgenannte Autor gezeigt hatte, daß dekapitierte Frösche schneller in Pyramidonkrämpfe geraten als normale. Auf Grund dieser Beobachtungen war STARKENSTEIN in Analogie zu den Ansichten SHERRINGTONS über die Strychninkrämpfe zu der Überzeugung gelangt, daß die Hemmungsmechanismen des Gehirns imstande seien, die Entstehung der Pyramidonkrämpfe zu verzögern oder bei unterschwelligen Dosen sogar ganz zu verhindern, daß also die pyramidonbedingten zentralen Erregungssymptome ebenso wie die übrigen Pyramidonwirkungen einschließlich der Antipyrese als Lähmung nervöser Hemmungsmechanismen aufgefaßt werden müßten. Auf Grund solcher Gedankengänge erklärten auch LABES, WADELL und LIPPROSS ihre Beobachtung, daß unterschwellige Pyramidondosen beim Frosch Pyramidonkrämpfe erzeugten, mit einer Addition der Lähmungswirkung von Hemmungsvorgängen dieser beiden, in unterschwelligen Dosen für sich allein unwirksamen Stoffe. Dieser im Froschversuch demonstrierte „Ergänzungseffekt“ von unterschwelliger Krampfgiftwirkung und unterschwelligen Dosen von Atmungsgiften, wie Blausäure, hat unter Berücksichtigung der Feststellung von BREITENSTEIN und LABES, daß Pyramidon bis zu sehr hohen Verdünnungen phenolähnliche Körper beschlagnahmen könne, und angesichts des Umstandes, daß die Löslichkeitsprodukte zwischen alkaloidähnlichen Basen und Phenolen eine auffällige Gleichsinnigkeit von Phenolbindungsvermögen der entsprechenden Basen und deren pharmakologischer Wirksamkeit im Tierkörper erkennen ließen, zu der Anschauung geführt, daß das Pyramidon, ebenso wie viele andere Krampfgifte, infolge dieser Beschlagnahme phenolartiger bzw. den Schwermetallkatalysatoren zugehöriger Atmungskofermente den Atmungsprozeß des betroffenen Gewebes beeinträchtige. So würde letzten Endes die Pyramidonwirkung hoher toxischer Dosen nicht mehr von dem engeren Gesichtspunkt des zentralen Angriffes, sondern vielmehr als Ergebnis einer allgemeinen Beeinträchtigung der Gewebsatmung zu betrachten sein, während das am ehesten mit der Vorstellung eines primär-zentralen Angriffes zu vereinbarende klinische Symptomenbild mit der stark erhöhten Reflexbereitschaft, den tonisch-klonischen Krämpfen, der maximalen Mydriasis und dem tiefen Coma, lediglich als Ausdruck der besonders leichten Störbarkeit des cerebralen Atmungsprozesses aufzufassen wäre. Es sei dabei noch besonders erwähnt, daß neben den beherrschenden zentralen auch ein peripher-spasmolytischer, durch die Aminophenazonkomponente bedingter Effekt des Pyramidons wirksam wird, der zwar im Vergiftungsbild durchaus zurücktritt, therapeutisch aber bekanntlich eine entscheidende Bedeutung besitzt, das Pyramidon diesbezüglich geradezu in die Nähe des Papaverins sowie der Nitrite rückt und zuletzt seine außerordentlich große therapeutische Anwendungshäufigkeit gegenüber den verschiedensten Schmerzzuständen der Peripherie zur Folge hat. Allerdings erscheint es noch nicht sicher, ob dieser krampflösende Einfluß auf die glatte Muskulatur von Darm, Uterus und Gefäßen tatsächlich einem direkten Angriff an der Muskulatur bzw. einer unmittelbaren Gefäßwirkung ent-

spricht oder ob nicht auch die anscheinend peripheren Phänomene über den Sympathicus ablaufen und letzten Endes als zentral bedingt betrachtet werden müssen. Zweifellos liegt es nahe, neben der zentralen auch eine unmittelbare Wirkung des Pyramidons auf die Gefäße anzunehmen, wenn man bedenkt, daß es bei intravenöser Pyramidoninjektion, die neuerdings bekanntlich therapeutische Anwendung findet, fast unmittelbar zum Tonusverlust der Gefäßmuskulatur kommt und im übrigen bereits WEBER beim Antipyryn neben dessen narkotischer Komponente noch einen offenbar direkten Einfluß auf die Hirngefäße im Sinne einer primär starken, von einer länger anhaltenden Kontraktion gefolgt Erweiterung wahrscheinlich gemacht hatte. Andererseits lassen wiederum neue Untersuchungen von TEN CATE und KNOPPERS die Annahme einer direkten Gefäßwirkung des Pyramidons zugunsten der Vorstellung eines zentralnervösen Angriffes zurücktreten, da die genannten Autoren an ergotaminvergifteten Ratten nicht den gewöhnlichen Pyramidoneffekt erzielen konnten, so daß ihrer Meinung nach eine Wirkung über den Sympathicus von wahrscheinlich cerebralen Zentren aus angenommen werden müsse.

Zu diesen verschiedenen, hier lediglich skizzierten Fragen der experimentellen Pharmakologie hat eine morphologisch begründete Betrachtungsweise bisher noch keinen nennenswerten Beitrag leisten können, abgesehen davon, daß ein solcher im Hinblick auf die Lösung pathophysiologischer Probleme von vornherein in nur recht beschränktem Umfange erwartet werden kann. Die pathologisch-anatomischen Befunde, die bei den 5 bisher anatomisch untersuchten, im Schrifttum zugänglichen Pyramidonvergiftungen erhoben worden sind, besitzen insofern im wesentlichen einheitlich unspezifischen Charakter, als sie mit den violetten Totenflecken, der hochgradigen Blutfülle der Organe, der Ödem- und Blutanschoppung der Lungen sowie dem flüssigen Blut lediglich auf das schwere Kreislaufversagen hinweisen, während die in den Fällen GEILLS und SCHNEIDERS beobachteten Zungenbißverletzungen und Hautabschürfungen, die auch von SCHWARZACHER beschrieben wurden, auf die dem Tode vorausgegangenen stärkeren motorischen Erregungszustände zurückgeführt wurden, ebenso wie die von GEILL und VELTEN beobachtete extreme Pupillenweite oder die in SCHNEIDERS Fall bestandene Mageninhaltaspiration und Harnblasenfüllung auf die zentrale Komponente bzw. auf die Wirksamkeit einer vor dem Tode bestandenen tiefen Bewußtlosigkeit zu beziehen sein dürften. Dazu kommen weiter die gleichfalls offenbar im Zusammenhang mit der zentralen Erregung bestehenden, besonders von GEILL und SCHNEIDER gefundenen subendokardialen Blutungen sowie die Befunde des akuten Hirndruckes, der in dem GEILLSchen Falle an dem feuchten, blutreichen Hirn vor allem in Form einer starken Abflachung der Windungen zum Ausdruck gelangt war, während er sich bei dem 19jährigen Schüler VELTENS offenbar nur in einer ringförmigen Kompressionsfurchung um die Kleinhirntonsillen manifestiert hatte. Schließlich dürfte auch die von GEILL und SCHNEIDER beobachtete gewisse Myokard-, „erbleichung“ ein anatomisches Korrelat resorptiver Giftwirkung darstellen, ohne daß es allerdings infolge Ermangelung histologischer Untersuchungen geklärt werden kann, ob es sich dabei ausschließlich um ischämische, eventuell im Rahmen der Krampfzustände bewirkte Veränderungen oder auch schon um den Ausdruck toxischer Verfettungen, wie sie VELTEN beschrieb, gehandelt hatte. Als direkte lokale Pyramidonwirkungen können jedoch lediglich die akuten Reizerscheinungen der Schleimhaut des Magen-Darmkanales an Stellen unmittelbarer Einwirkung bzw. die von SCHWARZACHER beschriebenen Blutungen in Duodenum und Dünndarm angesehen werden. Hingegen ist die bei den Vergifteten GEILLS und SCHNEIDERS bestandene Herzhypertrophie als Nebenbefund zu bewerten, dem allerdings wesentliche Bedeutung für den besonders raschen tödlichen Vergiftungsablauf beizumessen sein dürfte, wenn man sich vergegenwärtigt, daß das Pyramidon vor allem bei kardiovaskulären Erkrankungen manchmal schlecht

vertragen wird. Die histologische Untersuchung, die lediglich im Falle VELTENS durchgeführt worden war, hatte außer einer Hyperämie der meisten Organe vor allem Verfettungen der Herzmuskelfasern, der Leberzellen und Epithelien der Harnkanälchen, besonders der Übergangsstücke, sowie im Hirn innerhalb des motorischen Rindenfeldes Ganglienzellen mit relativ großem Zelleib und im Tubercinereum eine starke Schwellung des Zelleibes der Ganglienzellen mit einer hochgradigen Gliaspinnenbildung ergeben. Während die letztgenannte Veränderung aber nicht auf die akute Vergiftung zurückgeführt werden konnte, dürften die übrigen Befunde auf die Pyramidonwirkung zu beziehen sein; dabei erscheint es allerdings fraglich, ob die Parenchymverfettungen als Ausdruck degenerativer Schäden infolge Giftangriffes am Zellprotoplasma aufzufassen sein dürften, oder ob sie vielmehr im Rahmen des schweren Kreislaufschadens bzw. als Auswirkung der vermehrten Fettzufuhr vom Blut und der allgemeinen Hemmung der oxydativen Abläufe zur Entstehung gelangt sind, wie wir annehmen möchten. Diese Erwägungen gelten auch für den von SCHULZE-ALLEN beobachteten unveröffentlichten, uns leider nicht im Original zugänglich gewordenen Fall, bei dem es sich um die 6. Beobachtung von akuter tödlicher Pyramidonvergiftung handeln würde und bei dem ein ähnlicher histologischer Befund mit hochgradiger Hyperämie sowie Verfettung von Leber, Herz und Nieren festgestellt worden zu sein scheint. Die hinsichtlich der akuten Pyramidonvergiftung bestehende Situation läßt es begründet erscheinen, jeden einzelnen Fall eingehend, vor allem auch anatomisch zu bearbeiten.

Diese Auffassung muß unserem Erachten nach auch auf die Ditonalvergiftung übertragen werden, einmal deshalb, weil es sich dabei im wesentlichen um eine Pyramidonvergiftung handeln dürfte, dann aber auch deswegen, da bisher erst *eine* tödliche Ditonalintoxikation beschrieben worden ist.

Beim Ditonal handelt es sich bekanntlich um ein in der ärztlichen Praxis recht häufig angewandtes, analgetisch, spasmolytisch und sedativ wirkendes Präparat, das aus Pyramidon und Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester, den Trägern der pharmakologischen Wirkung, sowie aus Alsol, einem essigsauer-weinsaurem Aluminium, besteht und in Form von Zäpfchen zur Anwendung gelangt. Dabei enthält das in der Kinderheilkunde verwandte „Ditonal pro infantibus“ 0,15 g Pyramidon und 0,12 g Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester, während das „Ditonal forte (triplex)“ 0,9 g Pyramidon und 0,72 g Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester, also das 6fache der pharmakologisch differenten Stoffe aufweist. Daß diese Mengenunterschiede im Kindesalter aber offenbar auf Grund einer hier bestehenden besonders geringen Schwankungsbreite von therapeutischer und toxischer Dosis bereits entscheidende Bedeutung gewinnen können, zeigen die bisher wirksam gewordenen Verwechslungen der beiden Präparate, die einen tödlichen Erfolg verursacht oder maßgeblich herbeigeführt haben.

Bei dem 1941 von MÜLLER-HESS beobachteten Fall war die Frage, ob die Ditonalverabreichung allein ursächlich für den Tod des Kindes gewesen ist, nur in dem ersten Gutachten im positiven Sinne beantwortet, in dem zweiten, in der Berufungsinstanz gemeinsam von BESSAU,

HEUBNER und MÜLLER-HESS erstatteten Gutachten letzten Endes jedoch offengelassen worden. Die Ähnlichkeit dieses Falles mit einer eigenen Beobachtung und die sich hier ergebenden Parallelen, vor allem aber die grundsätzliche praktisch-klinische Bedeutung solcher Intoxikationen lassen es angezeigt erscheinen, auch den Berliner Fall nochmal etwas eingehender zu würdigen.

Es hatte sich hier um einen 7 Monate alten, an einem Magen-Darmkatarrh leidenden Knaben gehandelt, dem infolge eines Versehens des Apothekers anstatt Ditonal-Kinderzäpfchen ein Suppositorium „Ditonal forte“ oral verabreicht worden war, worauf etwa 10—15 min danach Krämpfe und während des weiteren im Krankenhaus beobachteten Verlaufes Bewußtlosigkeit, allgemeine Cyanose, hochgradige Dyspnoe und maximale Pupillenerweiterung — bei einer Temperatur von 36,8° — eingetreten waren. Ungeachtet aller im Krankenhaus durchgeführten therapeutischen Maßnahmen, einschließlich Magenspülung, erfolgte 2 $\frac{3}{4}$ Std nach Einnahme des Zäpfchens der Tod. Trotz des engen zeitlichen Zusammenhangs zwischen Zäpfchenverabreichung und perakutem, zum Tode führenden Krankheitsablauf, der mit klonischen Krämpfen der gesamten Skelettmuskulatur und dem schweren Kollapszustand durchaus dem Bilde der akuten Pyramidonvergiftung entsprach, hatten die Gutachter es zwar nicht für ausgeschlossen, aber auch nicht für sehr wahrscheinlich gehalten, daß das Kind unmittelbar und allein infolge der aufgenommenen Pyramidondosis gestorben war. Lediglich eine ursächliche Beteiligung des Pyramidons an dem Krankheitsverlauf während der letzten Lebensstunden war als wahrscheinlich angesehen worden. Maßgeblich für diese Auffassung schien dabei besonders der Umstand, daß es sich um ein in seiner Magen-Darm- und Leberfunktion bereits geschädigtes Kind gehandelt hatte, das auch ohne toxische Ditonalzufuhr in den geschilderten schweren Zustand gelangen konnte und bei dem möglicherweise bereits die Art der Applikation eine krampfauslösende Wirkung gehabt hatte, dann aber auch die Tatsache, daß die Temperatur des Kindes sich auch einige Stunden nach der Zäpfcheneinnahme nicht geändert hatte, während bei einer tödlichen Pyramidondosis eine stärkere Senkung zu erwarten gewesen wäre. Dabei war festgestellt worden, daß die Zusammensetzung des verabreichten Zäpfchens der des „Ditonal forte“ tatsächlich entsprach, so daß das Kind also 0,9 g Pyramidon und 0,72 g Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester erhalten haben mußte.

Es bedarf hier auch noch die Frage besonderer Erörterung, wieweit die Trichlorbutylalkoholsalicylsäureesterkomponente des Ditonals eine eventuell maßgebliche Bedeutung für das tödliche Geschehen besessen hat.

BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS hatten sich dazu in dem Sinne geäußert, daß der Ester nur wenig zur Gesamtwirkung des Präparates beitrage, bzw. die Wirksamkeit des Pyramidons nicht wesentlich verschiebe, da sie in Versuchen an Mäusen feststellen konnten, daß 4 mg des Esters je Gramm Körpergewicht noch vertragen wurden und erst bei 5 mg ein Teil der Tiere zugrunde ging, während Pyramidon in wäßriger Lösung bereits bei einer innerlichen Gabe von 1 mg je Gramm Körpergewicht zum Tode führte. Diese Ergebnisse können unserem Erachten nach allerdings — ebensowenig wie die an Ratten vergleichsweise mit verflüssigten Ditonalzäpfchen und öligen Pyramidonlösungen durchgeführten Versuche — noch nicht die völlige Vernachlässigung der Esterkomponente des Ditonals im Hinblick auf die toxische Wirkung des Gesamtpräparates ausreichend begründen — abgesehen davon, daß für eine Beurteilung der toxischen oder tödlichen Dosis dieser Substanz beim Menschen nur Erfahrungen der Humantoxikologie maßgebend sind.

Somit erhebt sich die Frage nach der *Pharmakodynamik und Toxikologie der Salicylsäure und ihrer Derivate* ganz allgemein.

Dabei ist zunächst davon auszugehen, daß bei der Salicylsäure, einer o-Oxybenzoesäure, hinsichtlich der Beurteilung des pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus großer Dosen in mancher Hinsicht eine ähnliche Situation wie bei der akuten Pyramidonvergiftung gegeben erscheint, insofern auch hier — worauf vor allem SCHALLMAYER in neuerer Zeit hingewiesen hat — zentralnervöse Symptome in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, motorischer Unruhe, stereotypen Bewegungen, tonisch-klonischen Krämpfen, Benommenheit bis Bewußtlosigkeit, Lähmungen und verschiedenen psychotischen Erscheinungen, ganz im Vordergrund stehen.

So hatte PETERSEN bei einer 15jährigen Patientin, der während eines Tages 30 g Natriumsalicylat verabfolgt worden waren, Temperatursteigerungen und Mydriasis, HENNEBERG bei einer Menge von 8—10 g, die eine junge Frau in etwa 90 g absolutem Alkohol getrunken hatte, schwere Krämpfe sowie Cyanose und BERTAGNINI sogar bereits nach Dosen von 6—7 g erhebliche toxische Erscheinungen, unter anderem in Form von Ohrensausen und Schwerhörigkeit beobachtet, während HATKE in einem Todesfall nachweisen konnte, daß den bei der akuten Salicylsäurevergiftung einsetzenden relativ häufig vorkommenden Hörstörungen ein anatomisches Substrat in Form von histologischen Veränderungen am Nervus acusticus sowie von durch Krämpfe und Dyspnoe bewirkten Blutungen entsprechen könnte. Aber auch Wirkungen auf den Verdauungskanal im Sinne von Brennen und Schmerzen im Magen sowie auf Herz und Kreislauf in Form leichter Kollapszustände können in Erscheinung treten und erst in letzter Zeit hat ECKERT bei einem mit Salicylvaseline behandelten Mädchen nach wochenlanger Reaktionslosigkeit plötzlich schwersten zum Tode führenden Kollaps mit Dyspnoe und Lungenödem beschrieben. Allerdings scheinen beim Kinde und Jugendlichen besondere Verhältnisse im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit vorzuliegen, worauf die ihm Rahmen länger durchgeführter Behandlung mit Salicylsäurepflaster — beispielsweise zur Lupustherapie — aufgetretenen Vergiftungen und die von LENARTOWIES sowie KLISS beschriebenen tödlichen Intoxikationen hinweisen. Es erscheint dabei recht naheliegend, in erster Linie einen allergischen Wirkungsmechanismus, der im übrigen offenbar besonders bei der Acetylsalicylsäure zur Entwicklung gelangt, in Betracht zu ziehen. Beim Erwachsenen hingegen werden bekanntlich Salicylsäuresalze, wie das Natriumsalicylat, in Dosen von 10 g und mehr pro die ohne Entstehung toxischer Erscheinungen zugeführt, ja selbst Dosen von 30 g Acetylsalicylsäure haben die Betroffenen ohne jede bleibende Schädigung vertragen. Demgegenüber haben allerdings HANZLIK, SCOTT und THOBURN bei Versuchen an 20 Personen, denen stündlich je 2 g Natriumsalicylat verabreicht worden waren, festgestellt, daß bereits nach durchschnittlich 13,8 g, bei Frauen schon bei 11 g, toxische Symptome auftraten und COUSSADE sowie SHARPEY berichten sogar über 10 Todesfälle nach Verabreichung von 10—20 g Natriumsalicylat. Zweifellos gehören aber solche Fälle, die im deutschen Schrifttum noch nicht bekannt geworden sind, ganz allgemein zu den größten Seltenheiten.

Ähnlich dem Pyramidon und noch weniger als bei diesem ist auch bei der Salicylsäure der Ort ihrer primären Einwirkung im Organismus noch nicht sicher geklärt, da die über das Nervensystem laufenden Salicylwirkungen besonders schwer zu analysieren und von einer unmittelbaren Beeinflussung des Zellstoff-

wechsels kaum abzugrenzen sind. In neuerer Zeit aber scheint die schon zu Anfang des Jahrhunderts von EHRMANN vertretene Auffassung, daß die Angriffspunkte großer Salicylsäuredosen im Hirn sowie verlängerten Mark gesucht werden müssen und daß alle klinischen Erscheinungen — beispielsweise die Verlangsamung von Puls und Atmung — von hier ihren Ausgang nehmen würden, gegenüber der bisher im allgemeinen vertretenen Ansicht von der unmittelbaren Beeinflussung des Zellstoffwechsels mit der dadurch verursachten, für die Giftwirkung der Salicylsäure letztlich verantwortlichen Acidosis wieder stärker hervorzutreten. Die Acidose würde dann als sekundäre Erscheinung nach primärem Angriff am zentralen Nervensystem einschließlich Atemzentrum, d. h. als Folge der zentral bedingten Hyperventilation und der Herabsetzung der Alkalireserve verstanden werden müssen. Hinsichtlich der Ausscheidung ist nur zu bemerken, daß zwar alle Salicylverbindungen im Harn als Natriumsalze, zum Teil auch als Salicylsäure in der Paarung mit Glykokoll erscheinen, daß die Ausscheidungsdauer aber je nach der Art des in den Organismus aufgenommenen Präparates innerhalb größerer Grenzen schwanken kann. Dies gilt besonders auch für die Salicylsäureester, die insofern noch eine besondere toxikologische Stellung einnehmen, als sie ebenso wie die Salicylsäureamide entsprechend der Substitution der den Giftcharakter des Phenols stark abschwächenden Carboxylgruppe ganz allgemein giftiger, weil phenolartiger als die freie Säure und ihre Salze wirken, so daß sie Nierenschädigungen und dann besonders leicht auch Krämpfe hervorrufen können. So haben Salicylsäureester mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, wie beispielsweise das Wintergrünöl — ein Salicylsäuremethylester — bereits mehrfach zu besonders in der französischen Literatur beschriebenen schweren und tödlichen Vergiftungen geführt (DUVOIR, POLLET, SAINTON), während allerdings von Intoxikationen und Todesfällen durch Salicylsäureester mit einwertigen aliphatischen Alkoholen im allgemeinen und durch die hier besonders interessierende, von Bayer hergestellte Verbindung eines n-Butylalkoholes mit Salicylsäure in Chlorwasserstoff, im Schrifttum noch nichts bekannt geworden ist. Demgegenüber wurde in Kaninchenversuchen von LOEWY und WOLFFENSTEIN an einer großen Zahl von Estern des Trichlorbutylalkoholes festgestellt, daß diese Stoffe entweder wirkungslos blieben oder ganz andere Effekte erzielten als nach ihrer jeweiligen Zusammensetzung zu erwarten gewesen wäre; so sind beispielsweise bei den Propion-, Isovalerian- und Allophansäureestern des Trichlorbutylalkoholes auffallende Erscheinungen wie bei Strychninvergiftung erzielt worden. Wenn sich auch der hier interessierende Salicylsäureester nicht unter den genannten Verbindungen des Trichlorbutylalkoholes befunden hatte, so werden wir doch auf Grund dieser Untersuchungen, dann aber auch im Hinblick auf die Krampfwirkung hoher Dosen von Salicylsäureverbindungen im allgemeinen und -estern im besonderen, nicht von vornherein die Möglichkeit ausschließen können, daß nicht auch der Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester unter Umständen zu toxischen zentralnervösen Erscheinungen führen kann.

Diese Erwägungen besitzen im besonderen in bezug auf das Ditonal Bedeutung, da in Anbetracht der dargestellten Verhältnisse die Vermutung einer sich gegenseitig ergänzenden und verstärkenden Wirkung seiner beiden pharmakologisch differenten Komponenten auf das zentrale Nervensystem keineswegs außerhalb des Bereiches unserer Betrachtungen bleiben kann, gleichgültig, ob man dabei die Vorstellung von der Beeinflussung der Gewebsatmung durch das Pyramidon und die Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels durch große Salicylsäuredosen oder die Auffassung von der primären Wirkung beider Stoffe auf das

zentrale Nervensystem, wie dies im allgemeinen wohl geschieht, in den Vordergrund stellt. Allerdings bedeutet es noch eine offene Frage, von welcher Grenze an beim Kinde von „hohen“ Pyramidon- und Salicylsäureesterdosen gesprochen werden kann, da hier die Unsicherheit hinsichtlich der toxischen und letalen Mengen noch größer ist, eigentliche Maximaldosen nicht bekannt sind und über Pyramidonvergiftungen im Kindesalter bisher überhaupt noch keine Erfahrungen im Schrifttum vorliegen. Es wird von pädiatrischer Seite, ohne nähere Angaben über die hier wirksamen Verträglichkeitsgrenzen, lediglich eine vorsichtige Verwendung des Pyramidons im Säuglings- und Kleinkindesalter empfohlen, da selbst bei üblicher Dosierung Kollapszustände auftreten können, ohne daß jedoch bisher über krampfartige Erscheinungen berichtet worden wäre. Letztgenannte Tatsache allerdings ist zunächst nicht überraschend, wenn man berücksichtigt, daß relativ so hohe Dosen, wie sie auf Grund der beim Erwachsenen und im Tierversuch gewonnenen Erfahrungen als krampfauslösend anzusehen sind, beim Kleinkind von vornherein nicht zur Verabfolgung gelangen; schon deshalb nicht, weil die in erster Linie die therapeutische Gabe hoher Pyramidondosen veranlassende rheumatische Polyarthritits im allgemeinen vor dem 5. Lebensjahr überhaupt nicht zur Beobachtung gelangt, andererseits die Möglichkeit eines Suicids hier ausscheidet und verhängnisvolle Verwechslungen bzw. irrtümliche Überdosierungen anscheinend noch nicht zur Wirksamkeit gelangt sind. Als übliche Dosis des Pyramidons als Antipyreticum wird bei gewissen kleinen Abweichungen nach oben und unten 0,1 g Pyramidon bezeichnet werden können, gleichgültig, ob dabei diese Menge — wie beispielsweise an der hiesigen Universitäts-Kinderklinik — bei Kindern bis zum 2. Lebensjahr als einmalige Tagesgabe verabfolgt oder etwa als Tagesdosis aufgelöst in Wasser über den ganzen Tag verteilt wird (LUST-PFAUNDLER). Aber auch eine Tagesdosis von 1,2 g soll nach BESSAU von kleinen Kindern ohne jeden Schaden vertragen werden können, wobei allerdings zu erwägen ist, daß aus dieser Menge keine Schlüsse auf die noch verträgliche maximale Einzeldosis gezogen werden können. Auch bei Berücksichtigung der im Säuglingsalter vielfach relativ hohen Widerstandsfähigkeit gegenüber verschiedenen Arzneimitteln wird man jedenfalls die im „Ditonal forte“ enthaltene Menge von 0,9 g Pyramidon als für das Kleinkindesalter doch schon recht hoch bzw. toxisch ansehen dürfen — besonders wenn man die in diesem Alter oft sehr geringe Spanne von therapeutischen und toxischen Dosen in Betracht zieht.

Hinsichtlich der Trichlorbutylalkoholsalicylsäureesterdosen schließlich bestehen überhaupt keinerlei einigermaßen verwertbaren Beurteilungsgrundlagen, zumal wir naturgemäß etwa aus den Tatsachen, daß die üblichen Dosen von Acid. acetylosalicylicum bei Säuglingen

0,1—0,15 g und bei Kleinkindern 0,2—0,3 g mehrmals täglich betragen, keinerlei brauchbare Schlüsse ziehen können, über die Wirkung höherer Dosen von Salicylaten auf Grund der gleichen, schon beim Pyramidon erörterten Umstände keine Erfahrungen besitzen und betreffs der speziellen Pharmakologie des Trichlorbutylalkoholsalicylsäureesters selbst noch über keine konkreten Kenntnisse verfügen. Es ist daher praktisch auch nicht zu entscheiden, ob eine Menge von 0,72 g dieser Verbindung bei einem 7 Monate alten Säugling bereits als Dosis betrachtet werden kann, die unter Umständen geeignet ist, allein, vor allem aber im Zusammenwirken mit anderen Substanzen toxische Erscheinungen zu verursachen. Man wird die Esterkomponente jedenfalls in ihrer möglichen toxischen Bedeutung auf Grund von Tierversuchen allein nicht vernachlässigen dürfen, wenn auch bei der Beurteilung des Vergiftungsfalles — unter Berücksichtigung des klinischen Ablaufes und unserer bisherigen Erfahrungen über die Toxikologie des Pyramidons — dieser Substanz die weitaus größte Bedeutung beizumessen ist.

Eine besondere nachträgliche Beleuchtung erfährt aber die hier nochmals eingehender erörterte fragliche *Ditonalvergiftung* durch einen weiteren Fall dieser Art, den wir im hiesigen Institut bearbeiten konnten und der in vieler Hinsicht das Gegenstück der ersten Beobachtung darstellt.

Dabei handelt es sich um einen 14 Monate alten Jungen W. V., geb. 22. 9. 47, der sich nach normaler Geburt, bei der er 7 Pfund wog, als Brustkind regelrecht entwickelt hatte und lediglich mit 11 Wochen ungefähr 14 Tage lang an einer beiderseitigen Mittelohrentzündung mit anschließendem Ekzem erkrankt war; bereits mit 9 Monaten habe er laufen können (Angaben der Mutter). Am 14. 2. 49 stellte sich ein leichter Husten ein, der zwar mit keiner weiteren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes verbunden war, die besonders besorgten Eltern aber dennoch zur Zuziehung eines Arztes veranlaßte. Dieser stellte einen leichten grippalen Infekt mit spärlichen bronchitischen Geräuschen sowie eine Temperatur von 39° fest und verordnete dem Kinde Hustensaft sowie 3mal 1 Ditonal-Kinderzäpfchen, die von dem Vater des Kindes noch am gleichen Abend aus der Apotheke geholt wurden. Am nächsten Morgen, an dem der Zustand des Kindes sich nicht verändert, keinesfalls aber auch verschlechtert hatte — so daß es ebenso wie am Vortage herumliefe und bei gutem Appetit war — kam es gegen 8 Uhr zur regelrechten Einführung des ersten Zäpfchens, worauf das Kind „kurze Zeit später“ unruhig wurde, die Flasche nicht mehr nehmen und auch sonst nicht mehr essen wollte, im übrigen aber angeblich keine auffälligen Veränderungen aufwies. Als gegen 10 Uhr eine Bekannte der Familie kam, hatte das Kind sogar wieder gespielt und sich recht

munter gezeigt. Gegen 14 Uhr, angeblich etwa um 13,30 Uhr, erhielt das Kind das zweite Zäpfchen, worauf es nach Angabe der Mutter etwa 5 min, nach der Darstellung des Arztes ungefähr $\frac{1}{2}$ Std später (!) zu weinen anfang, aufschrie und offenbar an starken Schmerzen litt; es stellten sich dann Krämpfe ein, die sich zunächst in Abständen von 10 min wiederholten. Auf Grund des einstweilen entstandenen Verdachtes, daß diese Erscheinungen durch die Zäpfchen verursacht sein könnten, wurde nunmehr festgestellt, daß es sich um Zäpfchen für Erwachsene handle, die offenbar infolge einer Verwechslung seitens des Apothekers — das ärztliche Rezept erwies sich als ordnungsgemäß ausgestellt — anstatt Kinderzäpfchen ausgefolgt worden waren. Der daraufhin sofort zugezogene Arzt verabreichte lediglich Lobelin-Campherinjektionen und veranlaßte die Einweisung in die Klinik, da sich einstweilen ein „dauernder Krampfzustand mit blutigem Schaum vor dem Mund“ entwickelt hatte.

Bericht der Klinik¹.

Nach dem Eintreffen des Kindes um 15,30 Uhr bestanden dauernd schwere krampfartige Zuckungen des ganzen Körpers, besonders auch der Schling- und Kehlkopfmuskulatur, eine erhebliche Cyanose, eine fleckig-livide Verfärbung der Gesichtshaut, weite und starre Pupillen bei vorhandenen Cornealreflexen und völlige Bewußtlosigkeit. Nach sofortiger Durchführung einer hohen Darmspülung entleerte sich reichlich mit dünnem, grünlich verfärbtem Stuhl vermengtes Wasser. Bei der Lumbalpunktion wurde klarer, unter stark erhöhtem Druck stehender Liquor ohne Eiweißvermehrung, mit einer Zellzahl von $\frac{1}{3}$, gewonnen. Trotz aller weiteren Maßnahmen, vor allem dauernder Kreislaufstützung mit Hexeton und Sympatol sowie schließlich halbstündigen Coffeingaben wurde keinerlei günstige Beeinflussung des schweren Zustandsbildes erzielt; gegen Abend kam es zu einem Temperaturanstieg bis 41,4°, zu einer Verschlechterung des Kreislaufes und schließlich um 22,10 Uhr, etwa 8 Std nach Einsetzen der Krämpfe, zum tödlichen Kreislaufkollaps.

Da die ganzen Umstände die Annahme einer Vergiftung und die Mitwirkung fremden Verschuldens am Tode des Kindes als naheliegend erscheinen ließen, wurde am nächsten Tage im hiesigen Institut die gerichtliche Sektion der Kindesleiche durchgeführt, die folgendes Ergebnis hatte (wesentlich gekürzt):

85 cm großer, 10,5 kg schwerer Junge von regelrechter Entwicklung, gutem Ernährungs- und Pflegezustand. Violette Totenflecke. Äußerlich keinerlei Besonderheiten. Fettpolster über Brust und Bauch mißt 0,8—1 cm. Frischrote, mäßig durchfeuchtete Muskulatur. Keine Zeichen von Rachitis am Skeletsystem.

¹ Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte sind wir Herrn Prof. Dr. ROMINGER zu Dank verpflichtet.

Brusthöhle. Stark geblähte, blutreiche und ödematöse Lungen mit beiderseitiger, mäßiger katarrhalisch-schleimiger Bronchitis besonders der Unterlappen ohne Verdichtungsbezirke oder sonstige Herdveränderungen. Allgemein dilatiertes, 60 g schweres Herz mit zarten subendokardialen Blutungen in der Aortenausflußbahn, ziemlich blutreicher Schnittfläche, ohne erkennbare Blutungen. Flüssiges Blut in Herz und Gefäßen. Lymphatischer Rachenring regelrecht entwickelt, Tonsillen o. B. In Kehlkopf und Trachealraum etwas feinblasiger Schaum.

Bauchhöhle. 40 g schwere blutreiche Milz mit reichlich deutlichen Follikeln. Die Nieren wiegen 85 g, zeigen stärkere fleckige Gefäßfüllung der glatten Oberfläche, gelblich-rötliche trübe Schnittflächen mit deutlicher streifiger Rindenzeichnung und wenig scharfer Rindenmarkgrenze. Ableitende Harnwege und Genitale o. B. 850 g schwere Leber mit etwas feuchter, blutreicher, gelblich-bräunlicher Schnittfläche mit noch eben erkennbarer Läppchenzeichnung. Magen, Duodenum und Teile des Dünndarms enthalten etwas mit Kohle durchsetzten Schleim, besitzen eine zarte, gelblich-weiße Schleimhaut. In Dick- und Mastdarm wenig breiiger, bräunlich-grüner Stuhl, Schleimhaut zart mit fleckförmiger Gefäßfüllung und einzelnen streifigen Blutungen.

Schädelhöhle. Weiche Schädeldecke, Schädeldach o. B., Dura zum Teil noch mit Schädeldach verwachsen, ebenso wie die Leptomeningen mit stärkerer Gefäßfüllung. Das Hirn wiegt 1140 g (!), ist enorm geschwollen, zeigt stark abgeflachte Windungen, einen deutlichen Kompressionsring um die Kleinhirntonsillen und Zysternenverquellung an der Basis. Blase, feuchte mittelbreite Rinde und sehr blutreiches ödematöses Marklager. Stammknoten, zentrales Höhlengrau, Mittelhirn, Brücke, verlängertes Mark und Kleinhirn blutreich, nirgends Herdveränderungen. Eher enge Ventrikel mit klarem Liquor, zartem Ependym, blutreiche Plexus chorioidei. Knöcherner Schädelgrund o. B. Mittelohren und Nasennebenhöhlen ohne abnormen Inhalt.

Chemische Untersuchung.

Dazu wurde aus 200 g Leber und Nieren ein wäßrig-alkalischer Auszug hergestellt und dieser mit Äther ausgeschüttelt; nach Eindunsten des Lösungsmittels blieb ein geringer krystallinischer Rückstand übrig, der mit Ferrichlorid Rot- bzw. Violettfärbung und mit Silbernitrat Blaufärbung ergab. Damit war der qualitative Pyramidonnachweis als geführt anzusehen, wenn es sich auch bei den beschriebenen Reaktionen nicht um streng spezifische, sondern nur um Gruppenreaktionen handelt. Die Durchführung der quantitativen Untersuchung ist hingegen auf Grund des zu geringen Materials nicht möglich gewesen.

Histologische Untersuchungen.

Von den einzelnen Organen wurden zahlreiche Schnitte aus verschiedenen Bezirken der H.E.-, Fett-, van-Gieson-Elasticafärbung sowie den Eisenreaktionen unterworfen.

Herz. Muskelfasern mit gut erhaltener Querstreifung ohne Verfettung oder Pigmentierungen. Hochgradige Blutfülle und Erweiterung der Capillaren mit stellenweise deutlichen Endothelschwellungen und -abhebungen sowie verzeigten Blutaustritten.

Lungen. Alveolen im allgemeinen mittelweit mit einem fädig-krümeligen, im H.E.-Präparat blaßbläulich anfärbaren Inhalt, dem lediglich vereinzelt abgelöste

Alveolarepithelien, im übrigen aber keine cellulären Elemente beigemischt sind. In verschiedenen Bezirken, besonders in den Oberlappen, starke akute Blähung der Alveolen, die hier optisch leer erscheinen. Keinerlei bronchopneumonische Herde. Die großen Bronchien enthalten besonders in den Unterlappen, aber auch hier nicht durchwegs, abgelöste Epithelien, Schleim und vereinzelt Lymphocyten sowie Leukocyten. Bronchiolen ohne entzündliche Reaktionen. Starke akute Stauung der Gefäße und Capillaren, besonders auch in den Bronchialwandungen, mit kleinsten perivascularären Blutungen.

Leber. Leberzellen im allgemeinen unverändert mit homogenem Plasma und nur geringer, fein- bis mitteltröpfiger, vorwiegend peripherer Verfettung, daneben in verschiedenen Bezirken kleine fettfreie Vacuolen. Deutliche Schwellung und Ablösung der Kupffer-Zellen mit auffallender ungleichmäßiger Verfettung. Enorme diffuse Stauung mit Capillardilatation, pericapillärem Ödem und deutlicher Erweiterung der DISSESchen Räume. Keinerlei celluläre Reaktionen, GLISSONsche Scheide durchwegs frei.

Niere. Glomeruli ohne Kernvermehrung mit starker Hyperämie der Schlingen, Kapselräume im allgemeinen frei, enthalten nur vereinzelt etwas amorphes, geronnenes Eiweiß, Kapsel epithelien gelegentlich abgelöst. Die Epithelien der Hauptstücke und absteigenden Schleifenstücke zeigen eine leichte trübe Schwellung, aber keine Verfettung des Protoplasmas; dieses erscheint in anderen Bezirken vielfach etwas locker-wabig. Die Kanälchen enthalten gelegentlich hyaline Cylinder, im übrigen keinen abnormen Inhalt. Starke Stauung der Gefäße, besonders der axialen Gefäßgarben, ohne greifbare Wandveränderungen. Keinerlei interstitielle celluläre Reaktionen.

Milz. Ziemlich große, dichtstehende Follikel mit deutlichen Reaktionszentren. Starke Hyperämie mit vereinzelt kleinen Blutungen. Pulpa ohne pathologische Zellelemente, mäßige Phagocytose von Hämoglobinschollen.

Nebennieren. Abgesehen von einer mäßigen Entfettung der Zona glomerulosa reichlicher Lipoidgehalt der Rinde. Hyperämie der Rindencapillaren und Markgefäße.

Die für die Untersuchung vorgesehenen alkoholfixierten Hirnabschnitte wurden noch am Tage der Sektion — etwa 7 Std danach — der H.E., van-Gieson-Elastica-, Sudan-, Cresylviolett-, Cajal-, Perdrau-, Markscheiden- und der nach GOLDNER modifizierten MASSONschen Trichromfärbung sowie der Kalkreaktion nach KOSSA und der Berliner-Blau-Eisenreaktion unterworfen.

Stirnhirn (obere Frontalwindungen). Im Rindengebiet finden sich im Nissl-Präparat zahlreiche, vielfach dicht nebeneinandergelagerte, etwa u-förmige, von der Oberfläche trichterartig in die Tiefe, im allgemeinen bis in die 4. BRODMANNSche Schicht, gelegentlich aber auch tiefer reichende „Erblichungsherde“ mit völligem Verlust der Kernfärbbarkeit und im allgemeinen deutlicher Gefäßabhängigkeit (Abb. 1). In den Randbezirken dieser Veränderungen zeigen die Ganglienzellen im H.E.-Präparat eine leuchtende Eosinfärbbarkeit, im Nissl-Präparat häufig einen blassen, schmalen, manchmal nur eben sichtbaren Zelleib mit randständiger Protoplasmaauflockerung und Vacuolisierung sowie meist metachromatische, dunkel färbbare exzentrisch gelagerte Kerne, die teilweise eine Wandhyperchromatose mit Auflockerung der Kernmembran und nur noch undeutlich erkennbare Kernkörperchen aufweisen, dann aber auch gelegentlich geschrumpft, dreieckig oder spindelig erscheinen (ischämische Zellveränderungen). Unabhängig von den ischämischen Totalnekrosen (Erblichungsbezirken) bzw. von den Gefäßen besitzen die Ganglienzellen vielfach ein im Cresylviolettpräparat diffus blau angefärbtes, offensichtlich geschwollenes Protoplasma mit Auflösung der Nissl-Substanz und auffälligem Hervortreten der Fortsätze bei vielfach noch gut erhaltenen und etwas geblähten Kernen (akute Ganglienzellerkrankung).

Gelegentlich, besonders in der 3. BRODMANNschen Schicht, erscheint das Protoplasma aber auch weniger homogen als vielmehr körnig-wabig bzw. vacuolig zerfallen, während das Kerngerüst nur teilweise gefärbt ist und schlierenförmige Verdichtungen aufzeigt. Vom gliösen Apparat läßt lediglich die Oligodendroglia im Cajal-Präparat gelegentlich eine leichte Schwellung ohne greifbare Kernveränderungen erkennen, während an der Makro-, Mikro-, Hortega- und Astroglia keinerlei Reaktionen progressiver oder regressiver Art nachweisbar sind. Dies gilt ebenso für die Marksubstanz, die die Erscheinungen an der Oligodendroglia besonders deutlich hervortreten läßt, eine Auflockerung des Grundgewebes, im Markscheidenpräparat aber keine sicheren pathologischen Befunde an den myelinhaltigen Strukturen aufweist. Capillaren und Präcapillaren zeigen außerhalb der Erbleichungsherde eine hochgradige Hyperämie und Erweiterung mit Schwellung und teilweiser Abhebung der Endothelien; dabei lassen besonders die kleinen Arterien und Präcapillaren eine unscharfe Konturierung des Gefäßrohres bei verschwommener Zeichnung des Grundhäutchens, eine Aufquellung der Adventitia und Schwellung — offenbar auch Vermehrung — der Adventitiazellen sowie umschriebene eiweißreiche Plasmaaustritte in die Umgebung, denen mehr oder weniger reichlich Lymphocyten beigemischt sind, nachweisen. Diese Befunde können vor allem in den Masson- und Cajal-Präparaten der Marksubstanz festgestellt werden (Abb. 2).



Abb. 1. Ischämischer Erbleichungsherd im Stirnhirn. Nisslfärbung. 55fache Vergr. (Homal 2, Obj. 10, Abst. 45).

Aber auch die Gefäße der weichen Häute dieses Hirnabschnittes zeigen neben deutlicher Endothelreaktion und starker Hyperämie ein perivaskuläres Ödem mit Lymphocyteninfiltraten.

Motorische Rindenregion. Hier sind neben wenigen großen Erbleichungsbezirken zahlreiche streifenförmige, dem senkrechten Verlauf der Rindengefäße folgende und von diesen im allgemeinen deutlich abhängige, im wesentlichen in der 2.—4. BRODMANNschen Schicht, und zwar in den Windungstätern lokalisierte Ganglienzellausfälle festzustellen (Abb. 3). Im übrigen können die bereits beschriebenen Veränderungen gefunden werden.

Schlafenhirn. Erbleichungsbezirke bzw. totale Gewebsnekrosen oder Bilder ischämischer Zellerkrankung sind hier nicht nachweisbar; dafür zeigen manche Ganglienzellen, ohne daß eine besondere Lokalisation nachweislich bevorzugt wäre, besonders deutliche Veränderungen in Richtung der sog. akuten Ganglienzellerkrankung mit geschwellenem, teilweise diffus bläulich anfärbbarem, teilweise aber auch körnig degeneriertem und vacuolisiertem Plasma sowie beginnender Chromatinretraktion um das Kernkörperchen, das selbst noch überall gut abgrenzbar erscheint. Vielfach lassen die Ganglienzellen aber lediglich eine Schwellung des Zelleibes ohne nennenswerte Tigrolyse und ohne greifbare Kernveränderungen erkennen. Auch hier besteht der Eindruck einer leichten „Progressivität“ der

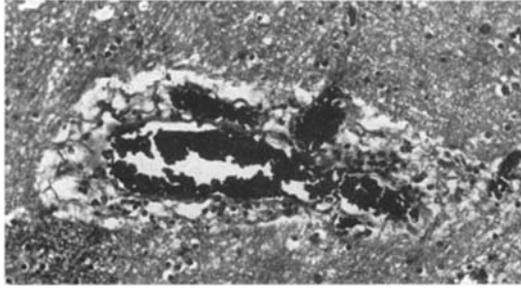


Abb. 2. Erweiterung der perivaskulären Gliakammerräume in der Marksubstanz des Stirnhirnes. Cajalfärbung. 180fache Vergr. (Homal 2, Obj. 20, Auszug 64).

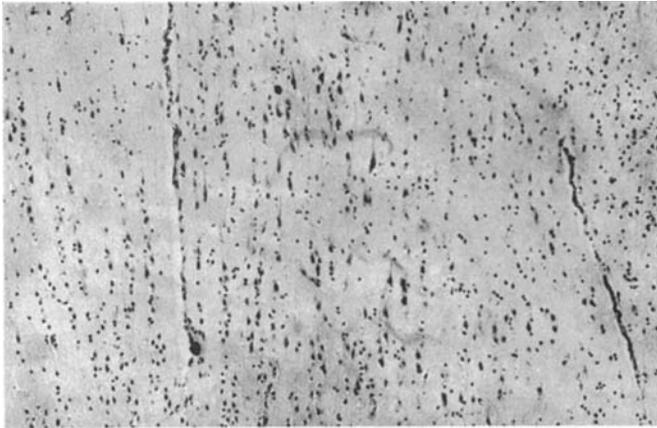


Abb. 3. Gefäßabhängige streifige Ganglienzellausfälle in der motorischen Rindenregion. Nisslfärbung. 55fache Vergr. (Homal 2, Obj. 10, Auszug 43).

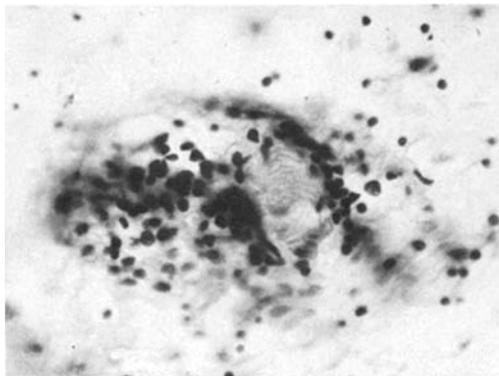


Abb. 4. Gefäß mit dichter perivaskulärer Infiltration im Schläfenhirn. Nisslfärbung. 320fache Vergr. (Homal 2, Obj. 40, Auszug 61).

Oligodendroglia im Sinne der akuten Schwellung, besonders wieder in der Marksubstanz. Im Vordergrund stehen aber durchaus die Gefäßveränderungen mit der starken Stauung, dem perivascularären Ödem und den hier besonders starken perivascularären Lymphocyteninfiltraten (Abb. 4).

Occipitallappen. Abgesehen von dem Calcarinabereich, der keine greifbaren Ganglienzellveränderungen nachweisen läßt, zeigt die Rinde fleckige und bandförmige Lichtungen von deutlich pseudolaminärer Anordnung, gelegentlich im Sinne der ischämischen Zellerkrankung veränderte und schließlich akut erkrankte Ganglienzellen.

Balken. An Glia und Markscheiden keinerlei faßbare Veränderungen; lediglich Stauung der Gefäße und Capillaren mit geringer Erweiterung der perivascularären Räume, die aber keine plasmatischen Infiltrationen erkennen lassen, möglicherweise also nur „Äquivalente der Schrumpfung“ darstellen.

Nucleus caudatus. Die Ganglienzellen zeigen fleckförmig staubartige Auflösung der Nissl-Schollen, ohne daß eine Schwellung des Zelleibes immer nachweisbar ist und ohne daß Kernveränderungen festzustellen wären. Hochgradige Stauung der Capillaren mit perivascularärem Ödem und vereinzelt periadventitiellen Lymphocyten.

Putamen. Einzelne kleine Ganglienzellen sind elektiv in Richtung der ischämischen Ganglienzellerkrankung verändert, während die großen Ganglienzellen völlig unauffällig erscheinen. Keinerlei Gliareaktionen. Vereinzelt kleine pericapilläre Blutungen.

Pallidum. Verschiedene Varianten der akuten Ganglienzellerkrankung mit wechselnder, nicht immer gleichzeitig vorhandener Ausprägung von Schwellung und Tigrolyse bei oft peripher verlagertem Kern mit deutlichem Kernkörperchen. Hochgradige Hyperämie der Capillaren mit zahlreichen kleinen Blutungen (Abb. 5). Perivascularäre Plasmaaustritte sind jedoch nur im lateralen Kerngebiet feststellbar.

Thalamus. Unter normalen Zellelementen erscheinen einzelne Ganglienzellen innerhalb bestimmter Gruppen — besonders im medialen Kerngebiet — auffallend blaß mit fehlender Darstellbarkeit der Nissl-Stippen und gelegentlich randständiger wabiger Auflockerung des Zelleibes bei Kernwandhyperchromatose (Frühformen der ischämischen Zellerkrankung?). Keinerlei greifbare Gliaveränderungen. Hochgradige Capillarhyperämie mit kleinen Blutungen, perivascularärem Ödem, Gefäßwandverquellung und einzelnen perivascularären Rundzellen.

Corpus geniculatum laterale. Außer Gefäßhyperämie kein faßbarer pathologischer Befund.

Subiculum Hippocampus. Im lockeren Band des SOMMERSchen Sektors streifenförmige Lichtungsbezirke von dem bereits in der Stirnhirnrinde und der motorischen Rindenregion nachgewiesenen „vasalen Typ“. Im übrigen morphologisch unveränderte Ganglienzellen. Keine Gliareaktionen. Keine schweren Gefäßwandveränderungen, Blutungen oder plasmatische Gewebsinfiltrationen.

Kleinhirnrinde. Die Purkinje-Zellen zeigen gelegentlich anscheinend unabhängig von den Gefäßen einen großen blassen Zelleib mit Schwund der Nissl-Granula, feinkörniger Hyperchromatose der Kernblase und metachromatischen, vergrößerten und vacuolisierten Kernkörperchen (Frühformen der homogenisierenden Ganglienzellerkrankung?). Keinerlei Gliareaktion, auch nicht in der Molekularzone. Innere Körnerschicht ohne greifbaren Befund. Starke Hyperämie der Gefäße und perivascularäres Ödem.

Kleinhirnmarmk. Hier ist das perivascularäre Ödem besonders ausgeprägt und erscheint mehr oder weniger mit lymphocytären Elementen vermengt (Abb. 6). Außerdem sind im Bereiche der Gefäße vielfach größere kugelförmige Diapedesisblutungen nachzuweisen (Abb. 7).

Nucleus dentatus cerebelli. Einzelne Ganglienzellen mit Veränderungen in Richtung der sog. ischämischen Ganglienzellerkrankung mit Tigrolyse, peripherer

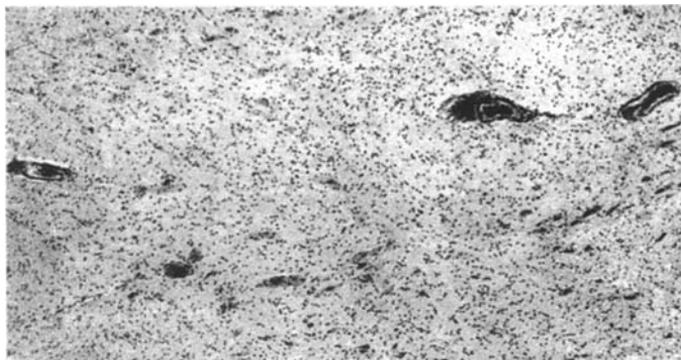


Abb. 5. Hochgradige Capillarhyperämie mit Blutungen im Pallidum. 62fache Vergr. (Homal 2, Obj. 10, Auszug 50).

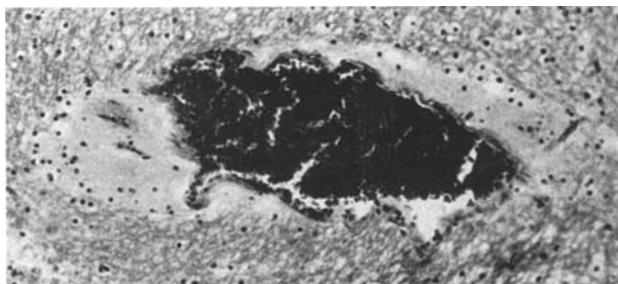


Abb. 6. Perivaskuläres Ödem mit einzelnen Lymphocytinfiltrationen im Kleinhirnmark. Massonfärbung (modifiziert nach GOLDNER). 150fache Vergr. (Homal 2, Obj. 20, Auszug 57).

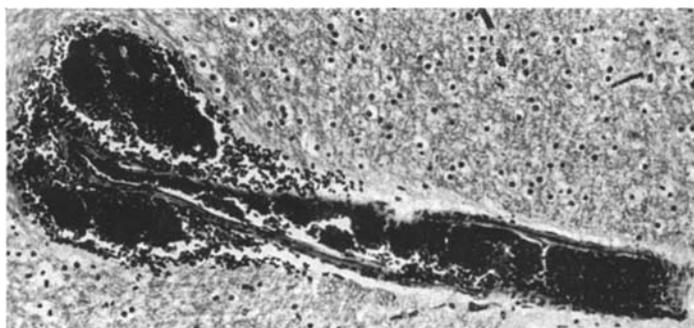


Abb. 7. Große diapedetische Kugelblutung im Kleinhirn. Massonfärbung. 150fache Vergr. (Homal 2, Obj. 20, Auszug 57).

Plasmaauflösung und dunkler Kernwandhyperchromatose, aber keine eigentlichen Pyknosen. Keine Reaktion des gliösen Apparates.

Corpus subthalamicum Luysi. Ganglienzellen vielfach geschwollen mit blaß-blauem homogenem Zelleib mit noch erhaltenen Kernen (Veränderungen in Richtung der akuten Ganglienzellerkrankung).

Boden der Rautengrube. Hochgradige Blutfüllung der subependymalen Venen mit kleinen perivasculären Blutungen. Ependym ohne pathologischen Befund. Die verschiedenen Hirnnervenkerengebiete lassen gruppenweise deutlich akut veränderte, sehr blasse Ganglienzellen feststellen.

Olive. Hier zeigen Gruppen von Ganglienzellen besonders ausgesprochene Bilder der akuten Ganglienzellerkrankung. Diese ist im übrigen auch in der Substantia reticularis des verlängerten Markes in typischer Ausprägung festzustellen. Starke Erweiterung und Stauung der Gefäße und Capillaren.

Wenn auch auf Grund des gesamten klinischen Geschehensablaufes und dessen enger zeitlicher Beziehung zu der zweiten Ditonalgabe von vornherein die Annahme, daß diese für den Tod des Kindes allein ursächlich oder zumindest entscheidend mitwirkend gewesen ist, begründet erschien, so mußte doch zunächst auch die Möglichkeit eines zufälligen zeitlichen Zusammenhanges und eines Auftretens der zum Tode führenden Krankheitserscheinungen aus anderer Ursache in Betracht gezogen werden, zumal ja vor allem im Frühkindesalter eine besondere physiologische Krampfbereitschaft besteht und Krämpfe hier unter den verschiedensten Voraussetzungen auftreten können. Bei diesen Krämpfen des Säuglings- und Frühkindesalters handelt es sich bekanntlich vielfach um Störungen auf der Grundlage blutchemischer Gleichgewichtsverschiebungen mit Änderungen des Blutkalk- und -phosphatspiegels — wie bei der Säuglingsspasmophilie — dann um rein funktionelle Erscheinungen im Sinne von pyknoleptischen Anfällen oder auch um Fieberkrämpfe als Auswirkung zentraler Stoffwechsel- und Regulationsstörungen, ohne daß die Vielfalt der Möglichkeiten hier erschöpft werden soll. Alle diese aus innerer Ursache entstandenen Krämpfe bewirken jedoch praktisch niemals ein so schweres, viele Stunden anhaltendes, therapeutisch völlig unbeeinflussbares und schließlich zum Tode führendes Krankheitsbild, wie es im vorliegenden Falle zur Ausprägung gelangt war. Dazu kommt weiter, daß das fast $1\frac{1}{4}$ Jahre alte Kind sich bereits außerhalb der unmittelbaren Gefahrenzone der besonders hohen Krampfbereitschaft des Säuglingsalters befunden hatte und daß der einen Tag vor dem Tode bestandene leichte akute Infekt der Luftwege, der zu keiner weiteren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes geführt hatte, die völlig unvermittelte Entwicklung der geschilderten stürmischen Krankheitsvorgänge keinesfalls zu erklären vermag; besonders bemerkenswert erscheint auch, daß das auffallende und frühe Hervortreten von Schlingkrämpfen dem Gesamtbild eine besondere, bei Kramp fzuständen des Kindesalters im allgemeinen sonst nicht beobachtete Note verlieh. Der anatomische Befund bedeutete insofern eine Bestätigung dieser Auffassung, als einerseits keinerlei pathologische Veränderungen nachzuweisen waren, die den Tod aus

natürlicher Ursache zu deuten vermochten und auch die geringfügige akute Bronchitis zur ausreichenden Erklärung des foudroyanten Krankheitsablaufes nicht herangezogen werden konnte, andererseits aber die makroskopisch und histologisch an den Organen nachgewiesenen krankhaften Erscheinungen in Form der schweren Hirnschwellung mit den umfangreichen Hirnbefunden, der serösen Hepatitis mit der Sternzellenverfettung, der subendokardialen Blutungen und der allgemeinen Kollapszeichen, als akut entstanden aufgefaßt werden mußten. Allerdings wird die Möglichkeit offengelassen werden müssen, daß der vorbestandene, wenn auch an sich kaum ernster zu bewertende Infekt — eine Bronchiolitis, deren Bedeutung als mögliche Todesursache im Kleinkindesalter zur Genüge bekannt ist, hatte nicht vorgelegen — eine Steigerung der Empfindlichkeit des Kindes gegenüber dem Ditonal und vielleicht eine gewisse Krampfbereitschaft bewirkt haben konnte, ohne daß aber diesem Umstande wesentliche Bedeutung beizumessen sein dürfte. Entscheidend ist zweifellos die Ditonalverabreichung selbst gewesen, ohne die es nicht zu dem schweren Zustandsbild und zum Tode gekommen wäre. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß es sich bei der den stürmischen klinischen Erscheinungen kurz vorausgegangenen Ditonalgabe bereits um das zweite an diesem Tage verabreichte Zäpfchen gehandelt hatte, so daß also eine Summation toxischer Wirkungen erfolgt sein dürfte. Dazu ist zu bemerken, daß das Pyramidon zwar außerordentlich rasch resorbiert wird, im Stoffwechsel nach kurzer Zeit Veränderungen unterliegt und auch bei peroraler Gabe schon nach 20 min etwa im Harn erscheinen kann, weshalb eine kumulative Wirkung im allgemeinen in den therapeutischen Größenordnungen nicht beobachtet und erwartet wird. Andererseits ist aber auch zu berücksichtigen, daß sich die Gesamtausscheidung über relativ lange Zeit, nämlich bis zu etwa 2 Tagen, hinziehen kann, so daß unter Umständen auch kumulative Effekte verständlich erscheinen. Die ganzen äußeren Vorgänge lassen auch hier eine solche Auffassung als begründet ansehen, wenn man sich vergegenwärtigt, daß es nach Verabreichung von nur 1 Zäpfchen hier lediglich zu einer gewissen vorübergehenden Unruhe mit Nahrungsverweigerung, und erst nach der zweiten, etwa 5½ Std später erfolgten Ditonalgabe, zum Ausbruch der Krankheitserscheinungen gekommen war. Man wird angesichts dieses Geschehensablaufes davon ausgehen dürfen, daß sich zum Zeitpunkt der zweiten rectalen Ditonalzufuhr noch eine gewisse, wenn auch nicht näher zu begrenzende Menge seiner differenten Bestandteile, vor allem des Pyramidons, im Organismus befand, die an sich zwar zur Verursachung toxischer Symptome noch nicht ausgereicht, aber als Voraussetzung der nach Verabfolgung eines zweiten Zäpfchens nunmehr eintretenden kumulativen Wirkung Bedeutung erlangt hatte, so daß mit Recht von einem Er-

gänzungseffekt unterschwelliger Dosen — wenn hier auch in einem etwas anderen als dem bereits erörterten Sinne — gesprochen werden kann und beinahe die Modellbedingungen des Experimentes gegeben erscheinen. Demnach müßte angenommen werden, daß sich nach der zweiten Ditonalgabe mindestens etwa 1 g Pyramidon im kindlichen Organismus befunden hatte, daß die letale Dosis dieser Substanz also hier zwischen 1 und 2 g gelegen gewesen sein dürfte, wenn man davon ausgehen will, daß dem Pyramidon die entscheidende Wirkung beizumessen ist. Daß daraus allerdings ohne weiteres noch nicht gefolgert werden kann, daß die tödliche Pyramidondosis für dieses Alter grundsätzlich in dieser Größenordnung gelegen sein muß, soll noch im besonderen betont werden. Ähnliches gilt für den 0,72 g betragenden Trichlorbutylalkoholsalicylsäureesteranteil des Ditonals, der nach dem zweiten Zäpfchen aus den gleichen für das Pyramidon erörterten Gründen durch den noch von der ersten Gabe im Organismus zurückgebliebenen Rest eine entsprechende Vermehrung erfahren haben und so ebenfalls schließlich in einer Menge von etwa 1 g zur Wirkung gelangt sein dürfte. Unterstellt man aber die bereits dargelegte pharmakologisch begründbare, wenn auch noch nicht beweisbare Vorstellung einer gegenseitigen Ergänzung und Verstärkung des Pyramidons und des Salicylsäureesters hinsichtlich ihrer Wirkung auf das zentrale Nervensystem, dann würden sich kurze Zeit nach Verabreichung des zweiten Zäpfchens etwa 2 g der wirksamen Substanzen in dem kindlichen Körper befunden haben. Daß solche Erwägungen allerdings zur Deutung des Erkrankungsablaufes nicht erforderlich sind, daß vielmehr angesichts des beobachteten Zustandsbildes — das mit den schweren Krämpfen, der maximalen Mydriasis, der fahlgrauen Hautverfärbung und der rasch eintretenden Bewußtlosigkeit alle Züge der Pyramidonvergiftung trägt — die Pyramidonkomponente allein zur Erklärung genügt, zumindest ganz im Vordergrund steht, sei nochmals besonders hervorgehoben. Dagegen bleibt es im Hinblick auf die bekannte antipyretische Wirkung des Pyramidons ungeklärt, weshalb es im späteren Verlauf der Vergiftung zu einem plötzlichen Anstieg der Temperatur gekommen ist, zumal solche paradoxen Reaktionen in Form unerwarteter sprunghafter Temperatursteigerungen bisher — wie im Falle ROTKYS — erst später, nämlich im subakuten Stadium der Pyramidonvergiftung beobachtet worden sind. Da dieses Phänomen im vorliegenden Falle nicht ohne weiteres aus dem vorbestandenem leichten Infekt abgeleitet werden kann, erhebt sich die Frage, ob sich das Kind vielleicht diesbezüglich bei der akuten Pyramidonvergiftung anders verhalte als der Erwachsene — etwa in dem Sinne, daß bei einem rascheren Abklingen der elektiven Lähmung des Wärmezentrums schon früher eine stärkere Labilität der zentralen Wärmeregulation in Erscheinung tritt.

Im übrigen läßt diese Beobachtung unserem Erachten nach in verstärktem Maße die Auffassung begründen, daß auch in dem von BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS beschriebenen Fall das Ditonal für das tödliche Geschehen selbst ursächliche Bedeutung besessen hatte — wenn man berücksichtigt, daß in unserem Falle, also bei einem sowohl im Hinblick auf die vorausgegangenen klinischen Erscheinungen als auch auf den anatomischen Befund nur als ganz leicht krank zu bezeichnenden Kind schon kurze Zeit nach der Ditonalgabe die gleichen schweren Krankheitssymptome aufgetreten waren.

Eine wesentliche Ergänzung erfahren diese toxikologischen Betrachtungen durch die Berücksichtigung des *anatomischen Befundes* sowie durch die Prüfung der Frage, wieweit dieser sich als Korrelat des klinischen Syndroms repräsentiert und wieweit von hier aus eventuell Rückschlüsse auf den pharmakodynamischen Wirkungsablauf bzw. die primären Angriffspunkte der toxischen Substanz gezogen werden können. Es darf dazu gleich bemerkt werden, daß die Befunde am Hirn mit den deutlich gefäßabhängigen Erbleichungsherden besonders der oberen Frontallappen, die wir mit SPIELMEYER als frische Infarkte auffassen, den streifigen Ganglienzellausfällen in der motorischen Rindenregion, den pseudolaminären Lichtungsbezirken im Occipitalhirn und der mehr oder weniger deutlich ausgeprägten ischämischen Ganglienzellerkrankung nicht nur im Bereich der Rindennekrosen, sondern in elektiver disseminierter Form auch im Thalamus, Putamen und Zahnkern des Kleinhirnes, von vorneherein keinen Zweifel hinsichtlich ihrer zirkulatorisch bedingten Genese offenlassen. Durch die Arbeiten SPIELMEYERS und seiner Schule, HILLERS, W. WEIMANNs und A. MEYERS ist uns das morphologische Bild der sowohl bei organischen als auch funktionellen Hirndurchblutungsstörungen verschiedener Ursache entstehenden Veränderungen bekannt und die Bedeutung der ischämischen wie der homogenisierenden Ganglienzellerkrankung ist durch die Untersuchungen vor allem von SCHOLZ, NEUBÜRGER, BODECHTEL u. a. als geradezu spezifischer Ausdruck hämodynamischer Störungen oder sonstiger hypoxydotischer Einwirkungen herausgestellt worden. Daß es sich dabei im wesentlichen um einen Faktor der Pathogenese und nicht eigentlich der Ätiologie handelt, ist dadurch sinnfällig geworden, daß ihrem Wesen nach durchaus verschiedene, nur durch das Symptom der cerebralen Zirkulationsstörung verbundene, nosologisch scharf abgrenzbare Einheiten oder pathologische Störungen den gleichen anatomischen Charakter erkennen ließen, daß etwa die von HUSLER und SPATZ bei der Keuchhusteneklampsie, die von v. BRAUNMÜHL bei der Schwangereneklampsie oder die von BODECHTEL und MÜLLER bei früh verstorbenen Kohlenoxydvergifteten gesehenen Veränderungen wesensgleich sind mit den von NEUBÜRGER bei Luftembolie in der Hirnrinde

nachgewiesenen streifenförmigen Ganglienzellausfällen oder mit den an Strangulierten und nach experimenteller Abklemmung der Halsgefäße nachgewiesenen Bildern. Dazu gehören Beobachtungen bei Fettembolien, Caissonkrankheiten, die von MESSSEN in neuester Zeit an Hunden im Histaminexperiment oder die von ALTMANN und SCHUBOTHE an Katzen unter hypoxydotischen Bedingungen bewirkten Veränderungen, ohne daß hier die Fülle kreislaufbedingter anatomischer Zustände im Gehirn im entferntesten erschöpft werden kann und soll. Dabei erscheint uns die Frage, welche Art der Gefäßreaktion im Gefolge der funktionellen Kreislaufstörung zur Entwicklung der typischen cerebralen Parenchymläsionen führt, d. h. ob die Anschauung SPIELMEYERS und seiner Schule von der maßgeblichen Rolle angiospastischer Zustände oder die RICKERSche Lehre von der ursächlichen Bedeutung lokalisierter Vasoparalysen mit Prästase und Stase für den lokalen Gewebsuntergang — wie besonders WEIMANN, HILLER und A. MEYER annehmen — hier den Vorrang verdient, nicht von so grundsätzlicher Bedeutung, wie vielfach offenbar angenommen wird. Es erscheint von vornherein fragwürdig, den Charakter funktioneller Kreislaufstörungen im morphologisch fixierten Endzustand rekonstruieren zu wollen, da vasale Krampfzustände nicht selten von Vasodilatationen gefolgt werden. Die Zustandsbilder der Stase und Prästase entwickeln sich unter Umständen unabhängig von mechanischen Gefäßverschlüssen im Anschluß an schwere Beeinträchtigungen der Gewebsdurchblutung und können im selben Gewebsbezirk die durch den arteriellen Spasmus und die Lähmung der terminalen Strombahn bewirkten Schäden gegenseitig verstärken. Die entscheidende Feststellung besteht deshalb unserem Erachten nach letzten Endes lediglich darin, daß sich auf der Grundlage funktionell-vasaler Störungen hypoxämisch bedingte Übersäuerungen des Gewebes entwickeln, die nicht durch den Kollateralkreislauf kompensiert werden können, zu morphologisch faßbaren ischämischen irreversiblen Parenchymschäden führen und sich im allgemeinen als unvollständige Gewebsnekrosen von herdförmiger Ausprägung, bestimmter craniocaudaler Stufenfolge und der dem „vasalen Typ“ im Sinne SPIELMEYERS entsprechenden bevorzugten Lokalisation etwa im SOMMERSchen Sektor des Ammonshorns oder in bestimmten Rindenschichten präsentieren. Im übrigen scheint die Topographie dieser Schädigungen nicht nur durch die besonderen Bedingungen des Experimentes, sondern auch durch die dazu verwandten Tierspecies, die durchaus Unterschiede im Angriffspunkt der ischämisierenden Schädigungen aufweisen, und den ontogenetischen Entwicklungszustand bestimmt zu sein. Wir denken beispielsweise an die erstmals von BÜCHNER und LUFT im Unterdruckexperiment am Meerschweinchen erzielten, regelmäßig in Kleinhirnrinde und Medulla oblongata, in höheren Hirnstamm-

kernen, aber auch in der Vordersäule des Rückenmarks ausgebildeten hypoxämischen Veränderungen, denen eine stets normale Großhirnrinde entsprach, an den erst kürzlich wieder von JACOB aufgezeigten ähnlichen Verteilungstyp beim Neugeborenen mit der besonderen Beteiligung der Hauptolive und des Kleinhirnzahnkernes, des Corpus Luysi, des Hippocampus und des Bodens der Rautengrube bei morphologisch intakter Großhirnrinde und ubiquitärer, wenn auch mehr disseminierter Anordnung der ischämischen Bezirke in den Stammhirnganglien und der Brückenhaube; wir vergegenwärtigen uns andererseits aber auch den grundsätzlich davon abweichenden, von ALTMANN und SCHUBOTHE bei Katzen im Unterdruck erzielten Lokalisationstypus mit der besonders charakteristischen Bevorzugung des Kleinhirnes und der dorsalen Großhirnwindungen bei weniger regelmäßig betroffenem Caudatum und lateralem Corpus geniculatum, nur selten verändertem Ammonshorn und Pallidum sowie im allgemeinen ungestörtem verlängertem Mark.

Bei dem hier beschriebenen Vergiftungsfall mit der Entwicklung von ischämischen Nekrosen im Stirnhirn, streifigen Lichtungsbezirken und pseudolaminären Ganglienzellausfällen in motorischer Rindenregion, Hinterhauptshirn und Ammonshorn sowie disseminierten ischämischen Zellveränderungen in Putamen, Thalamus und Nucleus dentatus cerebelli sowie Frühformen der homogenisierenden Zellerkrankung in der Kleinhirnrinde, ohne Anzeichen ischämischer Gewebsschäden beispielsweise an der Olive oder im Pallidum, mit dem ausgesprochenen Hervortreten subcorticaler Gebiete, deren geradezu elektive Empfindlichkeit gegenüber allgemeinen anoxämischen Zuständen vielfach betont wird, besteht zweifellos ein Verteilungstypus zirkulatorisch bedingter Parenchymausfälle, wie er beim höheren Säugetier experimentell, dann aber auch besonders von SCHOLZ nach schweren langdauernden Krampfständen aufgefunden worden ist. Dieser Autor hat geradezu von einer „pathologischen Anatomie der generalisierten Krämpfe“ gesprochen. Die Frage, ob diese „Vulnerabilität“ bzw. diese gefäßabhängige Steigerung der allgemeinen Hypoxydase in bestimmten Hirnbezirken im allgemeinen einer besonderen physikochemischen Struktur topistischer Einheiten im Sinne der Pathoklise C. und O. VOGTS entspreche, wie die Pallidumbefunde bei Kohlenoxydvergiftung, beim Narkose- und Strangulationstod sowie die von SCHOLZ bei einer Beobachtung von Morbus coeruleus beschriebenen Hirnveränderungen annehmen lassen könnten, oder ob es sich im wesentlichen — wie vor allem SPIELMEYER betont hat — um den Ausdruck der jeweiligen ungünstigen anatomischen Gefäßversorgung handelt, scheint dabei immer mehr im letztgenannten Sinne beantwortet werden zu können; dies gilt im übrigen unserem Erachten nach auch für den vorliegenden Fall. Schließlich legt die Tatsache, daß hier aber auch kleine Gruppen, ja einzelne Zellen — so

in Putamen und Thalamus — ischämisch erkrankt erscheinen, die Möglichkeit einer besonderen Krampfbereitschaft bestimmter Gefäßprovinzen, bzw. die Wirksamkeit lokalisierter Gefäßkrämpfe, dann aber auch die schon von BODECHTEL und MÜLLER dargelegte Annahme nahe, daß die jeweiligen Funktionszustände der Zellassimilation und -dissimilation entscheidende Resistenzunterschiede gegenüber der hypoxämischen Schädigung bedingen und so z. B. kleine Gruppen von gerade arbeitenden, daher besonders sauerstoffbedürftigen Ganglienzellen, die in die kritische Sauerstoffphase hineingelangen, irreversible Schädigungen erleiden. Diese in neuester Zeit von OPITZ vertretene Auffassung berührt bereits auf das engste das noch keineswegs gelöste Problem der Bedeutung der Anoxie bzw. Hypoxydose, sowie der zusätzlichen örtlichen und allgemeinen Kreislaufregulationsstörung in ihrem gegenseitigen Verhältnis und ihrer pathogenetischen Wertigkeit für die Entwicklung irreversibler Gewebsschäden. Allerdings scheinen die diesbezüglichen experimentell-pathologischen Ergebnisse gerade der letzten Zeit die entscheidende Wirkung der mit dem Sauerstoffmangel verbundenen Oligämie immer mehr in den Vordergrund gerückt zu haben. Dabei scheint es gleichgültig zu sein, ob es sich um die Auswirkung des durch den Sauerstoffmangel der Kreislaufregulationszentren bedingten zentralen Kollapses, um gleichfalls sekundär hypoxydotisch ausgelöste, aber rein örtliche vasomotorische Störungen oder schließlich um primär-angiospastische präparoxysmale Zustände mit sekundärer Hypoxämie handelt. — Auch die Möglichkeit einer Entstehung rein anoxämischer Nekrosen ohne komplizierende mit Verlangsamung des Blutstromes einhergehende Ischämie wird jedoch nicht ausgeschlossen werden können. Es soll dabei nur auf die Beobachtungen von BÜCHNER und ALTMANN an Katzen, die — obwohl sie noch keinen Kollaps durchgemacht hatten — Nekrosen in der Leber bzw. im Herzen aufwiesen, an die von BODECHTEL in einzelnen Fällen von Perniciosa gesehenen Hirnschäden und an die von SCHOLZ bei angeborener Pulmonalstenose in Pallidum, Kleinhirnzahnkern und Kleinhirnrinde gefundenen alten Nekrosen hingewiesen werden. Andererseits hat schon VERWORN am Frosch gezeigt, daß bei reiner Anoxie die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung weit geringer ist als bei völliger Sperre der Durchblutung und die neuesten Arbeiten von OPITZ haben die für die irreversible Gewebsschädigung wesentliche Rolle der mangelnden Nährstoffzufuhr und des sog. „Spüleffektes“, d. h. der verhinderten Abfuhr der Stoffwechselschlacken aus dem von der Gefäßversorgung abgedrosselten Gewebsbezirk besonders herausgestellt. Solange wir noch nicht imstande sind, die tatsächliche Sauerstoffspannung in den Geweben direkt zu bestimmen, sollten wir uns jedenfalls vor einer Identifizierung ischämischer und hypoxydotischer Parenchymschäden ebenso hüten wie vor einer allzu raschen und

vielfach offenbar geradezu schlagwortmäßig getroffenen Feststellung morphologisch greifbarer Sauerstoffmangelschäden am Gewebe. So dürfte die Tatsache, daß die Windungskuppen des Cortex im Unterdruckexperiment, aber auch nach generalisierten Krampfständen viel eher verschont bleiben als die Windungstäler, worauf schon WEINBERGER, GIBBON sowie ALTMANN hingewiesen hatten und wie auch im vorliegenden Falle beobachtet worden war, viel weniger das Ergebnis verschiedener Sauerstoffempfindlichkeit der betreffenden Rindengebiete, sondern vielmehr als Ausdruck der von den Windungskuppen aus gegebenen leichteren Diffusionsmöglichkeit in den Liquor — also eines leichter einsetzenden „Spüleffektes“ zu betrachten sein. Vor allem aber haben die aus jüngster Zeit stammenden Versuche NOELLS gezeigt, daß unsere Vorstellungen über die lokalisatorischen Unterschiede der Sauerstoffempfindlichkeit der einzelnen Hirngebiete offenbar revisionsbedürftig sind und daß „Wiederbelebungszeit“ sowie „Überlebenszeit“ im Sinne GERARDS keineswegs unmittelbar auf die Anoxie bezogen werden können, daß vielmehr die Wiederbelebungszeiten nach völliger Durchblutungssperre wesentlich kürzer sind als durch maximale Hemmung der Zellatmung durch Blausäure bei ungestörtem Kreislauf und daß in letzterem Falle noch nach 40 min länger, bei geringer Konzentration sogar nach mehr als 60 min langer Giftwirkung eine völlige Erholung der Hirnrindenfunktion einsetzen kann, während bei Abklemmung der Großhirngefäße bereits nach 20 min ein totaler irreversibler Verlust der — bei länger bestehendem Sauerstoffmangel — kreislaufmäßig gegenüber subcorticalen Bereichen offenbar ungünstiger gestellten Großhirnrinde resultiert. Von diesem Gesichtspunkte aus gewinnen auch die Ergebnisse der Untersuchungen HEYMANNs und BURKAERTs, die die Wiederbelebungszeit nach völliger Ischämie für die Großhirnrinde grundsätzlich unter 5 min, die des verlängerten Markes beispielsweise aber bis über 20 min und darüber hinausgehend bestimmt hatten, eine besondere Bedeutung, ebenso wie die gerichtsärztlich besonders interessierende, von STRAUSS getroffene Feststellung der stufenförmigen, in caudooraler Richtung sich vollziehenden Erholung der motorischen Zentren nach Strangulation heute eine besondere Beleuchtung erfährt, d. h. nicht mehr ausschließlich vom Blickwinkel einer besonderen Anoxämieresistenz der tieferen cerebralen Kerne, besonders auch der respiratorischen und zirkulatorischen Zentren, beurteilt werden kann. Daß diese, also die am Boden der Rautengrube gelegenen wichtigen Kerngebiete vielmehr sogar unter Umständen besonders schwere anoxämische Schäden aufweisen können, haben im übrigen bekanntlich gerade die Unterdruckversuche BÜCHNERs und seiner Mitarbeiter am Meerschweinchen ergeben — unter Bedingungen also, unter denen der Faktor der Hypoxie infolge der Erniedrigung der Sauerstoffspannung

in der Einatemluft noch in relativ unkomplizierter, wenn auch keineswegs reiner Form gegeben war. Daß dabei im übrigen die an die Tierart gebundenen Eigentümlichkeiten — im besonderen die durch AN festgestellte größere Empfindlichkeit der Medulla oblongata beim kleinen Nager schlechthin — nicht vernachlässigt werden darf, sei noch im besonderen bemerkt. Zweifellos sind hier überall neben der Hypoxämie noch manche andere, sich aus der Zirkulationsstörung und der Besonderheit des Beobachtungsobjektes ergebenden pathogenetischen Faktoren wirksam, die eine Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf die menschliche Pathologie nur mit großer Zurückhaltung gestatten. Es sei nur daran erinnert, daß WEINBERGER, M. H. GIBBON und J. H. J. GIBBON nach Abklemmung der Pulmonalis an der Katze bereits nach 3 min, 10 sec schwere Rindenveränderungen ausgeprägt fanden und nach $7\frac{1}{2}$ min den Tod eintreten sahen, ebenso wie MEYER und BLUME am gleichen Versuchstier nach 3 min langen Atemstillständen irreversible Hirnschäden erzielen konnten, während in der menschlichen Pathologie beispielsweise nach Beobachtungen NYSTRÖMS bei Trendelenburg-Operationen eine völlige Kreislaufunterbrechung von 2 min noch überlebt wurde und bei Narkosetodesfällen mit Herz- und Atemstillständen die untere Schädigungsgrenze für die Entstehung schwerer Hirnveränderungen nach entsprechenden Erfahrungen von WESTPHAL, BODECHTEL und mehrerer amerikanischer Autoren bei etwa 10 bis 15 min gelegen zu sein scheint. Allerdings reichen offenbar auch beim Menschen unter Umständen geringere Zeitspannen als 10 min aus, wenn man sich etwa vergegenwärtigt, daß HALLERVORDEN und WÜSTMANN bereits nach 5 min langen Herz-Atemstillständen irreversible Hirnveränderungen nachweisen konnten, und unser noch relativ sehr geringes, lückenhaftes Material perakuter vollständiger, eine gewisse Zeit anhaltender Sauerstoffmangelzustände in Rechnung stellt. Daß schnell behobene totale Herz-Atemstillstände ebenso wie früh gelöste, aber tödliche Strangulationen zu keinerlei faßbaren Veränderungen am Zentralnervensystem führen, ist uns im übrigen auch aus eigenen Beobachtungen an gerichtsärztlichem Material bekannt geworden. Wesentlich besser sind wir über einzelne Formen von länger dauernden, in ihrem Effekt durch das Zusammenspiel von Grad des Sauerstoffmangels und Einwirkungszeit bestimmter unvollständiger Sauerstoffmangelzustände auch aus der menschlichen Pathologie unterrichtet, ohne daß allerdings angesichts der möglichen Vielfalt der Bedingungen einheitliche Angaben etwa hinsichtlich der zur Manifestierung irreversibler Schäden erforderlichen Mindestzeit gemacht werden könnten. Wir wissen nur, daß es im allgemeinen einer länger dauernden Einwirkung einer subkritischen, immer wieder durch Phasen der Erholung unterbrochenen Hypoxydose bedarf, um morphologisch faßbare Läsionen am

Hirn zu bewirken. Dabei erscheint es gleichgültig, ob es sich um primäre experimentelle Sauerstoffmangelzustände oder um sekundäre, erst durch eine Kreislaufstörung bewirkte, im Rahmen von Krampfserien oder Histaminvergiftungen entstandene Zirkulationsstörungen handelt. Wir denken dabei wieder an die Unterdruckversuche ALTMANNs und SCHUBOTHEs, die erst nach 17—24stündiger Versuchsdauer an Katzen regelmäßig, im *8stündigen* Versuch hingegen meist noch keine morphologischen Befunde feststellten, wenn sie auch einmal bereits nach 7 Std erhebliche Schädigungen mit ischämisch erkrankten Ganglienzellen, Ödem- und Gefäßveränderungen gesehen hatten. Dem entsprechen etwa unsere bisherigen Kenntnisse in der menschlichen Pathologie, beispielsweise nach schweren Krampfschäden, die nach den reichen Erfahrungen von SCHOLZ auch am kindlichen Hirn, trotz dessen besonders hoher Vulnerabilität gegenüber allen hypoxämischen Zuständen, mindestens 12 Std zur Manifestation histologischer Veränderungen bedürfen sollen, während beim Tod nach einer Serie kürzerer, wenn auch „einige Stunden dauernder Anfälle“ am Hirn im allgemeinen nichts zu finden ist.

Die hier zuletzt beschriebene Ditonalintoxikation stellt nun insofern einen unserem Wissen nach einzigartigen Fall dar, als es hier bereits nach *etwa 8stündigen Krämpfen* zu Erbleichungen in Cortex und Ammonshorn sowie elektiven ischämischen Zellerkrankungen in subcorticalen Gebieten gekommen war. Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß es sich bei diesen Befunden nicht um die einfachen Folgen der Anfälle, sondern — wie SCHOLZ und DREZSER in vivo an Katzen gezeigt haben — um den Ausdruck präparoxysmal auftretender vasomotorischer Störungen handelt, die hier offenbar durch den direkten Angriff der toxischen Substanz am cerebralen Blutkreislauf ausgelöst worden sind. Für die Annahme jedenfalls, daß es sich lediglich um eine sekundäre Beteiligung des Gehirnes im Rahmen eines allgemeinen Kreislaufkollapses handle, bestehen weder klinische noch anatomische Anhaltspunkte. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es hier erst relativ spät zu dem peripheren Kreislaufversagen kam, während die Krampfserien und damit auch die cerebral-ischämischen Zustände gleich zu Anfang bestanden hatten, und daß die Beteiligung des Hirnes an einer allgemeinen Kreislaufstörung — wie MEESSEN nach Histaminkollaps am Hunde zeigte — zu keinen so schweren und umfangreichen Veränderungen führt wie nach primär hypoxämischen bzw. primär-cerebral ischämischen Zuständen. Dazu kommt nicht zuletzt die durch die Presso- und Chemo-receptoren bedingte relative Sicherung der Hirnstrombahn gegenüber allgemeinen Durchblutungsstörungen, die im vorliegenden Falle zweifellos gleichfalls vorgelegen hatten — teilweise auf Grund des cerebral-ischämisch bewirkten Versagens des zentralnervös gesteuerten Gefäßtonus, teilweise aber auch infolge der peripher-spasmolytischen Pyra-

midonwirkung, die ihrerseits wieder ungünstig auf die Hirndurchblutung zurückgewirkt haben dürfte. So ist durch das Ineinandergreifen und die gegenseitige Beeinflussung lokal-cerebraler und allgemeiner Durchblutungsstörungen unter dem unmittelbaren Einfluß der Intoxikation ein zwar komplizierter, aber auf Grund des klinischen und anatomischen Bildes noch einigermaßen auf seine pathogenetischen Elemente rückführbarer Geschehensablauf wirksam geworden. Daß doch auch eine schon längere Beeinträchtigung der peripheren Kreislaufdynamik bestanden hatte, ist im übrigen aus den morphologischen Veränderungen, vor allem den Befunden der serösen Hepatitis und der Sternzellenverfettung, die wir als Ausdruck der Hemmung des oxydativen Zellstoffwechsels betrachten dürfen, ohne weiteres ersichtlich.

Die Schwere der cerebralen Gefäßzirkulationsstörung bzw. die maßgebliche Bedeutung des vasalen Faktors aber ist nicht nur aus den erwähnten Parenchymläsionen, sondern auch aus den vasculären Reaktionen und deren unmittelbaren anatomischen Folgen selbst abzuleiten. Die beinahe ubiquitäre, außerhalb der Rindenerbleichungen bestehende hochgradige Erweiterung der Capillaren und Präcapillaren mit den Bildern der roten Stase und den purpuraähnlichen Diapedesisblutungen — besonders im Kleinhirnmark, dann auch in gewissen Stammhirnbezirken — zeigt die schwere, im Rahmen der funktionellen Hirnkreislaufstörung erfolgte Beteiligung der terminalen Strombahn — gleichgültig, ob es sich dabei um die Auswirkung von Vorgängen im RICKERSchen Sinne oder um den Ausdruck lokaler Gefäßwandschäden durch den Angriff der toxischen im Blut kreisenden Substanz selbst handelt. Es erscheint hier naheliegend, einen kombinatorischen Effekt von Zirkulationsstörungen und örtlichen Gefäßalterationen vielleicht rein funktioneller Genese, von Vasomotorenreaktion sowie toxischer Schädigung der Capillarendothelien anzunehmen und auch die in verschiedenen Bezirken — besonders im Schläfenhirn, aber auch in den Leptomeningen — ausgeprägten Lymphocyteninfiltrate auf die Intoxikation und nicht auf eine primär entzündliche Komponente, d. h. etwa auf die bestandene geringfügige Bronchitis zu beziehen. Eine schon so umfangreiche im Rahmen des leichten akuten Infektes entstandene „Encephalitis“ dürfte jedenfalls unserem Erachten nach kaum schon vor den Ditonalgaben bestanden haben, ohne die geringsten cerebralen Erscheinungen oder auch nur eine merkliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Kindes bewirkt zu haben.

Die gleichen Erwägungen gelten für das hier ausgeprägte, besonders im Großhirn und in der Kleinhirnrinde entwickelte, mit einzelnen Rundzellen einhergehende perivascularäre Ödem, das mit ausgesprochenen Gefäßveränderungen im Sinne der Wandverquellung, der Endothelreaktion und Adventitiazellschwellung, dann aber auch mit einer

leichten, besonders in der Marksubstanz deutlichen akuten Schwellung der Oligodendroglia und einer Auflockerung der Grundsubstanz verbunden erscheint. Diese Befunde sind unserem Erachten nach vielleicht geeignet, die Auffassung vertreten zu lassen, daß hier neben dem hämodynamischen Faktor auch eine primäre Störung der Blut-Hirnschranke wirksam gewesen ist, gleichgültig, ob diese durch eine toxische Schädigung der Oxydationsfermente der Endothelien, durch eine unter dem Einfluß der Prästase und Stase entstandene sekundäre Hypoxydose oder auf einem anderen Wege verursacht wurde. Es besteht hier also letztlich hinsichtlich der morphologischen Auswirkung auf das Gehirn eine Summation von ischämischen bzw. hypoxydotischen Schädigungen, die sich im wesentlichen in der Rinde und in gewissen Stammhirnbezirken ausgewirkt haben — und von Capillarwandalteration mit plasmatischen Infiltrationen im Sinne der „serösen Entzündung“, die in der Rinde lediglich auf die perivascularären Gliakammerräume beschränkt erscheint, während sie in der Marksubstanz auch zu einer Auflockerung des Grundgewebes und einer Reaktion der Oligodendroglia — deren besondere Empfindlichkeit gegenüber gewebefremder Flüssigkeit besonders groß ist — geführt hat. Diese Befunde rechtfertigen unserem Erachten nach den Schluß, daß es bereits zu Beginn der Vergiftung zu einer toxisch bedingten Störung der Blutbindegewebs-Hirnparenchymschranke gekommen ist, wenn der hämodynamische Faktor auch die Entwicklung in dieser Richtung zumindest unterstützt haben dürfte. Es sei in diesem Zusammenhange nur kurz auf die gegenüber den übrigen „Blutparenchymschranken“ von ZÜLCH in den letzten Jahren betonte anatomische Sonderstellung der „Blut-Hirnschranke“ hingewiesen, insofern diese, abgesehen von dem Endothel, durch das elastische Grundhäutchen der Hirncapillaren — das den Capillaren der übrigen Körperorgane fehlt — und durch die die äußersten Bindegewebesteile der Gefäßwände verstärkenden „Saugfüße“ der Astrocyten eine besondere Sicherungsvorrichtung besitzt. So sind beispielsweise, wie TOEBEL vor kurzem auf Grund von Katzenversuchen betont hat, besonders hohe Histamindosen erforderlich, um im Hirn — zum Unterschied etwa von der Leber — Störungen der Schrankenfunktion zu bewirken, während von einer Durchbrechung der Blut-Hirnschranke in der Regel überhaupt nicht gesprochen werden konnte. Zu ähnlichen Ergebnissen haben übrigens auch die Untersuchungen von ZÜLCH beim „entzündlichen Ödem“, das er vom hämodynamischen trennt, oder von SCHEINKER an ödematösen Hirnbezirken in der Umgebung von Tumoren geführt. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß es sich im vorliegenden Falle um ein kindliches Hirn handelt, das nicht nur hinsichtlich seiner Vulnerabilität gegenüber ischämischen bzw. hypoxydotischen Zuständen, sondern auch hinsichtlich seiner Schrankenfunktion

wesentlich empfindlicher sein dürfte und so bereits innerhalb von Zeitspannen — besonders beim Zusammenwirken verschiedener Störungen — erhebliche morphologische Veränderungen, die beim Hirn des Erwachsenen in der gleichen Zeit noch nicht ausgeprägt sind, aufweisen kann. Daß es dabei besonders in der nach JABUREK an und für sich nicht „ödembereiten“ Rinde nicht zu weiteren Gliareaktionen gekommen ist, kann schon angesichts der kurzen Wirkungszeit der entsprechenden pathogenetischen Faktoren nicht überraschen. Hingegen erscheint es um so bemerkenswerter, daß im Bereiche der Gefäße bereits eine deutliche Schwellung und offenbar auch Vermehrung der adventitiellen Bindegewebszellen eingesetzt hat, wenn wir uns vergegenwärtigen, daß es selbst nach längere Zeit bestehendem, mit diffuser Nekrose des Hemisphärenmarkes einhergehendem Ödem, also trotz schweren Markscheidenerfalles, im allgemeinen zu keiner Mesodermbeteiligung kommt — wie JACOB zeigte —, und daß auch BECKMANN bei einem Fall von einseitiger ausgedehnter Ödemnekrose des Hemisphärenmarkes bei subakuter Nephritis neben der auffallend geringen Gliafaserbildung die fehlende Mesodermreaktion betont hatte. Auch TOEBEL hat schließlich in seinen Histaminversuchen keine ausgeprägt gliös-mesenchymale Reaktion gefunden und im Hinblick auf die Kurzfristigkeit der Experimente im übrigen auch nicht erwartet. Man wird im vorliegenden Falle naturgemäß wieder an eine schon vor Wirksamwerden der toxischen Schädigung bestandene entzündliche Gefäß-Gewebsschrankenalteration bzw. an eine infektiöse Gefäßschädigung denken müssen, ohne daß diese Annahme allerdings aus der Vorgeschichte wahrscheinlich gemacht werden kann. Es wird aber vor allem die Möglichkeit einer besonders raschen Entstehung auch mesenchymaler Reaktionen am kindlichen Hirn im Gefolge toxischer, zur „serösen Entzündung“ führender Capillarschädigung und nichtentzündlich bedingter hämodynamischer bzw. hypoxämischer Störungen in Betracht gezogen werden müssen. Daß im übrigen mesenchymal-„entzündliche“ Reaktionen mit Zellreichtum in der Adventitia, Endothelschwellung und perivascularer Zellinfiltration auf der Grundlage der zuletzt genannten patho-physiologischen Zustände auftreten können, haben uns wiederum die Versuche von ALTMANN und SCHUBOTHE gezeigt. Es darf schließlich nicht vergessen werden, daß wir hinsichtlich der Ausprägung und vor allem des Ablaufes der sog. serösen Entzündung am zentralen Nervensystem — entgegen den Anschauungen mancher Autoren — noch keineswegs so klare Vorstellungen besitzen, wie SCHOLZ erst kürzlich betont hat, und bei einer diesbezüglichen Beurteilung daher immer von der Analyse des Einzelfalles ausgehen müssen. Dies gilt im übrigen auch für die Bewertung der Erscheinungsform der Plasmatranssudation im Gehirn, die vielfach nicht aus dem Rahmen des Gesamtkomplexes der Hirn-

durchblutungsstörung zu isolieren, unter Umständen aber auch als „selbständiges“ pathogenetisches Phänomen zu beurteilen ist, wie gleichfalls SCHOLZ in seinen Ausführungen über die morphologische Trennung von Ödem- und Hypoxydosenfolgen am zentralen Nervensystem betont hat.

Es bedarf schließlich noch der pathogenetischen Zuordnung der praktisch ubiquitär, wenn auch in verschiedenen morphologischen Varianten ausgebildeten „akuten Ganglienzellerkrankung“, die bekanntlich bei verschiedenen Infektionen und Intoxikationen gefunden werden kann, aber auch bei stärkerer cerebraler Flüssigkeitsvermehrung bzw. bei schweren Störungen der Blut-Parenchymsschranke beobachtet worden ist und dann vielleicht als Ausdruck sekundär-hypoxydotischer Parenchymschäden beurteilt werden könnte. Wir denken dabei an die von SCHEINKER in ödematösen Rindenbezirken gefundenen Schwellungszustände im Ganglienzellplasma oder an die von TOEBEL bei der Histaminvergiftung festgestellten, mit leichter Gliaprogressivität verbundenen „akuten“ Nervenzellveränderungen. Die im vorliegenden Falle festgestellte relativ geringfügige Plasmainfiltration — die in der Rinde nur auf den Gefäßbereich beschränkt erscheint — und das Auftreten der akuten Ganglienzellerkrankung auch außerhalb dieser Bezirke läßt hier aber von vornherein die Vorstellung einer Schwellung im Ganglienzellsystem durch intracelluläre Flüssigkeitsaufnahme bzw. durch Veränderung der kolloidosmotischen Verhältnisse im Rahmen von Kreislaufstörungen zurücktreten und mehr eine *direkte* toxische Alteration des Zellstoffwechsels in Betracht ziehen. Bemerkenswert erscheint dabei die besondere Ausprägung der akuten Ganglienzellerkrankung und der in diese Richtung weisenden Zellveränderungen in der Substantia reticularis des verlängerten Markes, besonders unter Berücksichtigung der in der Klinik beobachteten auffallenden Schlingkrämpfe, die durch diese Befunde vielleicht eine morphologische Deutung erhalten. Daß im übrigen, abgesehen von einer leichten Schwellung der Oligodendroglia keine sicheren Gliareaktionen — auch nicht im Sinne einer Kernwandhyperchromatose — nachzuweisen waren, wird nicht als Argument gegen den vitalen Charakter der Ganglienzellveränderungen angeführt werden können, da in den Reaktionsformen der einzelnen Gewebssysteme gelegentlich auffallende Diskrepanzen vorkommen können und gerade im ischämisch geschädigten Gewebe ein überraschendes Mißverhältnis von erheblicher Ganglienzellschädigung einerseits und spärlichen oder fehlenden Gliareaktionen andererseits, beobachtet werden kann. Die Möglichkeit, daß es sich hierbei um agonale oder gar postmortale Erscheinungen handelt, wird hier praktisch auszuschließen sein, allein, wenn wir die ubiquitäre Ausbreitung dieser Zellveränderung und den Gesamtbefund am Hirn berücksichtigen. An dem intravitalen

Charakter der ischämischen Parenchymläsionen aber besteht schon allein auf Grund der Beschränkung auf die Infarktbereiche im Großhirn kein Zweifel, mögen auch pericelluläre Gliareaktionen etwa in Form von Neuronophagien hier nicht ausgebildet und in Anbetracht der Erkrankungsdauer auch nicht zu erwarten sein.

Die Gesamtberücksichtigung der anatomischen Befunde besonders am Gehirn zeigt, daß die Schädigung des Gefäß-Capillarsystems mit den dadurch bedingten Rückwirkungen auf das Parenchym hier gänzlich im Vordergrund steht und in erster Linie auf eine ischämische, aber mit hochgradigen Stauungszuständen abwechselnde, zunächst lokale Störung der Hirndurchblutung zurückzuführen ist. Der vor allem maßgebliche Faktor der Hypoxydase hat zum primären Versagen des zentralnervös gesteuerten Gefäßtonus und damit zum allgemeinen Kollaps geführt, der wiederum auf das Gehirn im Sinne einer Verstärkung der lokalen Durchblutungsstörung zurückwirkte. Ferner hat eine Störung der Capillarpermeabilität eine wesentliche Rolle für den pathologischen Geschehensablauf gespielt, mag es sich dabei lediglich um eine weitere Auswirkung des lokalen hämodynamischen Faktors oder — wie wir glauben möchten — um eine primär-toxische Wirkung auf die Capillar-endothelien mit allen weiteren Folgen gehandelt haben. Schließlich ist auch eine direkte toxische Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels in Betracht zu ziehen, ohne daß dieser Faktor pathogenetisch hier eine wesentliche Bedeutung erlangt haben dürfte. Es ist somit erstmals versucht worden, eine Ditonal- bzw. Pyramidonvergiftung in ihrem pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus zu analysieren und auf Grund der morphologischen Befunde den pathologischen Geschehensablauf, in dessen Mittelpunkt die primäre Hirndurchblutungsstörung steht, verständlich zu machen.

Zum Schluß sei noch die forensische Beurteilung des zweiten Falles gewürdigt, die hier kaum Schwierigkeiten bereiten konnte. An dem Bestehen eines Kausalzusammenhanges zwischen Handlungsweise des Apothekers, also Ausfolgung der Suppositorien „Ditonal forte“ anstatt der laut ordnungsmäßiger Rezeptur geforderten Ditonal-Kinderzäpfchen und dem Tode des Kindes kann nach den bisherigen Darlegungen kein Zweifel bestehen; ebensowenig aber auch daran, daß seine Handlungsweise als Nichterfüllung desjenigen Maßes von Aufmerksamkeit, das von ihm billigerweise gefordert werden durfte, und als Verletzung der Sorgfaltspflicht, also als unvorsichtiges Handeln, zu beurteilen ist. Auch der Einwand des Apothekers, daß er nach dem „Ditonal forte“ gegriffen habe, in der Meinung, es handelte sich um zwei kleine Packungen mit Ditonal-Kinderzäpfchen, konnte dabei ebensowenig für ihn eine wesentliche Entlastung darstellen, wie seine nicht zu widerlegende Behauptung, daß das „Ditonal forte“ erst vor kurzem im Handel erschienen

und von ihm bislang noch nicht ausgegeben worden wäre, so daß er im Augenblick der Belieferung des Rezeptes überhaupt nicht an dieses Präparat und die Möglichkeit einer Verwechslung gedacht hätte. Alle diese Umstände konnten ihn zweifellos nicht von der Pflicht, sich von der ordnungsgemäßen Ausgabe der Medikamente und von deren Übereinstimmung mit der Rezeptvorschreibung zu überzeugen, entbinden, da er sich ja grundsätzlich in keinem Falle der Verabfolgung von Medikamenten auf die bloße Vermutung, daß es sich schon um das geforderte Medikament oder die entsprechende Dosierung des verlangten Medikamentes handeln werde, verlassen darf. Dabei wird allerdings von vornherein die Annahme vertreten werden können, daß er nicht in *bewußt* fahrlässiger Weise, d. h. in voller Kenntnis der Tatsache, daß es sich nicht um „Ditonal pro infantibus“, sondern um „Ditonal forte“ handle, die Zäpfchen verabfolgt hatte, sondern lediglich „*unbewußt*“ fahrlässig, auf Grund mangelnder Achtsamkeit und Überlegung zu seinem verhängnisvollen Verhalten gelangt ist. Dabei mag auch die Vorstellung, daß es sich hier um ein harmloses Präparat handle, bei dessen Verabfolgung daher auch keine besondere Vorsicht erforderlich wäre, im Hintergrunde des Bewußtseins gewirkt und zu einer Lockerung der Aufmerksamkeit sowie der intellektuellen Kontrollfunktion geführt haben. Unter diesen Voraussetzungen aber konnte die kurzschlüssige Assoziation, daß es sich bei den ausgegebenen Zäpfchen ebenso wie bei der angebrochenen Packung, die der Apotheker kurz vor der Belieferung in der Hand gehabt haben will, um Kinderzäpfchen handle, um so eher wirksam werden, während die zwar vorhandene, aber erst vor kurzem erworbene und daher noch nicht selbstverständliche, auch in vorübergehender gedanklicher Lockerung unmittelbar verfügbarer Erfahrungsschatz gewordene Kenntnis von dem Vorhandensein auch des „Ditonal forte“ außerhalb des Vorstellungskreises blieb.

Trotz des kausalen Verhältnisses von unvorsichtigem zur Verwechslung des Präparates führenden Handeln und Tod des Kindes kann aber der Tatbestand der fahrlässigen Tötung im strafrechtlichen Sinne vom ärztlichen Standpunkte aus nicht als erfüllt angesehen werden, da die Vorherrschbarkeit des rechtswidrigen Erfolges nicht wahrscheinlich zu machen ist. Allerdings nicht deshalb, weil etwa der Begriff der unbewußten Fahrlässigkeit — hier in Form der Verwechslung — mit dem Voraussehbarkeit von vornherein nicht zu vereinbaren wäre (die Kenntnis von der Möglichkeit eines rechtswidrigen Erfolges läßt vielmehr auch eine „unbewußte“ Unterlassung der zur Vermeidung dieser Möglichkeit erforderlichen Sorgfalt zur Fahrlässigkeit werden), sondern weil die Voraussehbarkeit des tödlichen Erfolges selbst hier nicht angenommen werden kann. Dies deshalb, weil weder vom Ditonal selbst, noch auch von seinen pharmakologisch wirksamen Bestandteilen sichere toxische

oder gar tödliche Dosen bekannt sind, speziell hinsichtlich der im Kleinkindesalter zulässigen Dosierung noch keinerlei forensisch verwertbare Erfahrungen vorliegen und im Gesamtschrifttum bisher nur 5 tödliche Pyramidonintoxikationen und erst eine einzige medizinale Ditonalvergiftung beobachtet wurden. So dürfte der im übrigen gut vorgebildete Apotheker kaum über konkrete Kenntnisse hinsichtlich akuter Todesfälle durch Pyramidon bzw. Ditonal oder auch nur über bestimmte Vorstellungen in bezug auf die Möglichkeit solcher Ereignisse verfügt haben, wenn er auch gewußt haben mußte, daß Pyramidon und Salicyl-derivate pharmakologisch differente Stoffe darstellen, die in höherer, allerdings im einzelnen nicht sicher begrenzbarer Dosis toxische Symptome und bei bestehender Überempfindlichkeit auch schwere, im allgemeinen allerdings wieder ohne Schädigung abklingende allergische Erscheinungen verursachen können. Auch hier kann nur das Wissen darum vorausgesetzt werden, daß das Ditonal auf Grund seiner Zusammensetzung in höheren Dosen, besonders beim Kleinkind, unerwünschte Nebenwirkungen herbeizuführen geeignet ist, ohne daß aber mit der Möglichkeit eines tödlichen Ausganges infolge der Überdosierung gerechnet werden mußte. Diese Auffassung hätte auf Grund unserer bisherigen pharmakologischen und klinisch-pädiatrischen Kenntnisse über das Ditonal auch dann vertreten werden müssen, wenn man davon ausgegangen wäre, daß der Apotheker auf Grund seiner subjektiven Überzeugung von der Unschädlichkeit auch des stärkeren Ditonalpräparates für Kinder dieses anstatt des schwächeren verabfolgt haben würde. Für eine solche Annahme bestanden im übrigen aber keine Anhaltspunkte. Wir haben uns auf Grund dieser Betrachtungsweise daher auf den Standpunkt gestellt, daß das nachlässige Verhalten des Apothekers zwar letztlich für den Tod des Kindes ursächlich gewesen ist, daß aber infolge der nicht erweisbaren Voraussehbarkeit der Tatbestand der fahrlässigen Tötung im strafrechtlichen Sinne nicht hinreichend wahrscheinlich zu machen sein dürfte. Die Staatsanwaltschaft hat sich diese Auffassung zu eigen gemacht und das Verfahren eingestellt.

Epikrise.

Die Tatsache, daß bisher im Schrifttum erst eine in ihrer Beziehung zum tödlichen Geschehen letztlich unklar gebliebene Ditonalvergiftung bekannt geworden ist, hat uns veranlaßt, über einen weiteren, in dem äußeren Tatbestand ähnlich gelagerten Fall zu berichten und den gesamten, hier bestehenden Fragenkomplex von der klinischen, toxikologischen und morphologischen Seite her zu erörtern. Dabei hat angesichts der Zusammensetzung des Ditonals aus Pyramidon und Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester die akute Pyramidonvergiftung zunächst im Vordergrund des Interesses gestanden, zumal Ablauf und Ausgestaltung

des klinischen Erscheinungsbildes des beschriebenen Falles am ehesten mit unseren Vorstellungen über den pharmakologischen Wirkungsmechanismus des Pyramidons, unseren tierexperimentellen Erfahrungen und den bisherigen, allerdings nur vereinzelt Beobachtungen über tödliche Pyramidonintoxikationen aus der menschlichen Pathologie zu vereinbaren waren. So hat die Pyramidon- und zum Teil auch die ihr nahestehende Antipyrinvergiftung als allergisches Phänomen und als quantitatives Problem vom anatomischen und toxikologischen Standpunkte aus eingehendere Würdigung erfahren, wobei besonders noch offene Fragen der Dosierung, der Pharmakodynamik und der Angriffspunkte im Organismus aufgezeigt worden sind. In gleicher Weise wurden die Salicylsäure und ihre Derivate in ihren verschiedenen Bezügen zu Pharmakologie und Klinik erörtert, auf die in toxikologischer Hinsicht noch durchaus unsichere Stellung des Trichlorbutylalkoholsalicylsäureesters hingewiesen sowie die Möglichkeit einer gegenseitigen Verstärkung und Ergänzung der beiden pharmakologisch differenten Ditonalkomponenten diskutiert. Dabei fand einerseits die Vorstellung einer primär erregenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem, andererseits auch die Auffassung einer Störung vor allem der cerebralen Gewebsatmung durch das Pyramidon infolge Beschlagnahme der Atmungskofermente und einer primären Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels durch die Salicylsäureabkömmlinge, Berücksichtigung.

Auf dieser Grundlage wurden die eigene Beobachtung unter besonderer Berücksichtigung des Berliner Falles in ihren verschiedenen Elementen analysiert und die sich daraus ergebenden Fragen aufgezeigt. Beide Male hatte es sich um die Verwechslung von „Ditonal pro infantibus“ mit dem 6mal stärkeren „Ditonal forte“ gehandelt, beide Male war es kurz nach Verabreichung der Suppositorien zu einem schweren Zustandsbild mit generalisierten Krämpfen gekommen, die bei dem Berliner 7 Monate alten Knaben bereits nach 2½ Std, bei dem Kieler 14 Monate alten Jungen nach etwa 8 Std zum Tode führten. Während im ersten Falle nur ein Zäpfchen peroral verabfolgt worden war, hatte es sich bei unserer Beobachtung um eine im Zeitraum von 6 Std erfolgte zweimalige rectale Verabreichung gehandelt, wobei nach dem ersten Male nur geringfügige schnell abklingende Erscheinungen in Form von Unruhe und Appetitlosigkeit, nach der zweiten Gabe aber bald die schweren klinischen Symptome aufgetreten waren. In diesem Falle ist offenbar trotz der sonst im allgemeinen raschen Entgiftung des Pyramidons im Organismus ein kumulativer Effekt der Substanzen wirksam geworden, während bei dem Berliner Kinde möglicherweise das niedrigere Lebensalter, vor allem aber die vorbestandene Erkrankung und die dadurch offenbar bedingte erhöhte Empfindlichkeit für die schwere Reaktion schon nach einmaliger Gabe verantwortlich gewesen sein

dürften. Wird die toxische Ditonalwirkung im wesentlichen auf die Pyramidonkomponente bezogen — wie dies naheliegend erscheint und wie dies auch in dem Berliner Fall geschehen ist — müßte also angenommen werden, daß eine Pyramidondosis von 1 g schon im Bereiche des Toxischen gelegen ist, eine solche zwischen 1 und 2 g aber sogar zum Tode führen kann — und zwar nicht etwa auf der Grundlage allergischer Vorgänge, sondern infolge einer Vergiftung im eigentlichen Sinne. Diese Erwägungen können zwar nicht etwa zu einer Festlegung der toxischen und letalen Kinderdosen des Ditonals bzw. Pyramidons führen, sollten aber eine größere Vorsicht in der Dosierung dieser Substanzen im Kleinkindesalter veranlassen und eine besonders kritische Einstellung hinsichtlich der mehrfachen, selbst im Verlaufe einiger Stunden erfolgten Verabreichung auch kleinerer Ditonaldosen in diesem Entwicklungsstadium bewirken. Auf die Bedeutung der hier offenbar besonders geringen Spannung von therapeutischen, toxischen und letalen Dosen sowie auf den mitwirkenden Einfluß bestehender individueller Empfindlichkeiten ist noch im besonderen hingewiesen worden, ohne daß jedoch in dem eigenen Fall der vorbestandenen leichten akuten Bronchitis eine wesentlich mitwirkende Bedeutung für den tödlichen Ablauf zuerkannt werden konnte. Aber auch in dem von BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS veröffentlichten Fall tritt unserem Erachten nach im Hinblick auf die eigene Beobachtung nunmehr der Gesichtspunkt einer ursächlichen Bedeutung des Ditonals für den Tod des Kindes weitaus mehr in den Vordergrund.

Bemerkenswert erschienen in dem eigenen Falle ferner gewisse Besonderheiten in Form von einer im Verlaufe der Vergiftung erfolgten paradoxen Temperaturreaktion im Sinne eines plötzlichen Fieberanstieges und von auffallenden Krämpfen der Schling- und Kehlkopfmuskulatur, die die Frage einer eventuell besonderen Pharmakodynamik der Pyramidonvergiftung im Kindesalter aufwerfen, dann aber auch eine Deutung vom morphologischen Substrat her — nämlich der in der Substantia reticularis der Medulla oblongata besonders ausgeprägten akuten Ganglienzellerkrankung — versuchen ließen.

Auch sonst hat die anatomische Untersuchung vor allem des Gehirnes, die angesichts der Seltenheit der Beobachtung und des fast völligen Fehlens histologischer Befunde auch bei den bisher beschriebenen akuten Pyramidonvergiftungen besonders eingehend durchgeführt worden ist, bemerkenswerte Ergebnisse erzielt und interessante Einblicke in den vermutlichen Wirkungsmechanismus des Pyramidons ermöglicht. Dabei steht die offenbar toxisch bedingte Hirndurchblutungsstörung mit ihren Folgen auf das Parenchym, die Hirngefäße selbst und die Peripherie im Vordergrund, aber auch eine vermutlich nicht allein hämodynamisch bedingte Permeabilitätsstörung der Blut-Hirnschranke scheint innerhalb des pathologischen Geschehensablaufes und für die Ausgestaltung

des morphologischen Bildes von Bedeutung gewesen zu sein. Es ist im übrigen versucht worden, die wesentlichen pathogenetischen Faktoren aus dem anatomischen Bilde zu erkennen und ihre gegenseitigen Beziehungen aufzuzeigen. Dabei haben vor allem die ischämischen Parenchymläsionen, die als Ausdruck primärangiospastischer, toxisch bedingter Vorgänge aufgefaßt werden, im Rahmen einer Erörterung über die Entstehung hypoxämischer Schäden am zentralen Nervensystem besondere Würdigung gefunden. Diese besitzt unserem Erachten nach insofern eine über den Einzelfall hinausgehende grundsätzliche, allgemein pathologische Bedeutung, als es hier bereits nach 8stündiger Krampfdauer zu morphologisch einwandfreien zirkulatorisch bedingten Nekrosen und Zellveränderungen im Gehirn gekommen war. Hiermit dürfte ein nicht unwesentlicher Beitrag zu der gerade den gerichtlichen Mediziner so interessierenden Frage der Entstehung vitaler Reaktionen, die möglicherweise am kindlichen Gehirn unter Umständen ungewöhnlich rasch ablaufen und zu unerwarteten Befunden führen können, gegeben sein. Ähnliche Erwägungen gelten für die am Hirngefäßapparat nachgewiesenen Veränderungen mit den perivascularären Infiltraten und mesenchymalen Reaktionen, die unserem Erachten nach — im Hinblick auf Vorgeschichte und übrigen anatomischen Befund, die eine Entstehung dieser Veränderungen aus anderer Ursache nicht erklärlich machen können — gleichfalls erst im Verlaufe der die schwere Gefäß- und vor allem Capillarschädigung verursachenden Intoxikation entstanden sein dürften. Sie sind also pathogenetisch ebenso zu beurteilen wie die außerhalb der ischämischen Bezirke nachgewiesene hochgradige rote Stase der Capillaren und Präcapillaren mit den Diapedesisblutungen und der perivascularären Plasmainfiltration, d. h. unserer Auffassung nach als Ausdruck einer kombinierten Wirkung von zunächst cerebralem, dann aber auch allgemeinem hämodynamischen Faktor und lokaler Wandschädigung bzw. toxischer Durchbrechung der „Schrankenfunktion“. In diesem Zusammenhang hat auch das Problem der serösen Encephalitis, die beim Kind eine weitaus größere Bedeutung als beim Erwachsenen besitzt und selbst in akuten tödlichen Abläufen zu erheblichen morphologischen Veränderungen führen kann, kurze Erörterung gefunden; auch hier war es bereits außer dem perivascularären Ödem zu einer Auflockerung der Marksubstanz und einer Reaktion der Oligodendroglia gekommen. Ferner wurde auch die Frage aufgeworfen, wieweit die akute Ganglienzellerkrankung als Ausdruck kreislaufbedingter Schädigung oder als Auswirkung eines direkten Angriffes der toxischen Substanz auf das nervöse Parenchym zu werten ist, und schließlich fanden die Veränderungen der peripheren Organe als Effekt des allgemeinen — teils zentral, teils durch direkten peripheren Angriff des Giftes bewirkten Kreislaufkollapses und der Hemmung des oxydativen Zellstoffwechsels ihre pathogenetische Einordnung.

Wenn es auch nicht gelungen ist, auf Grund der morphologischen Untersuchungen Einblick in den feineren Wirkungsmechanismus der Ditonal- bzw. Pyramidonvergiftung zu erlangen — wie auch von vornherein nicht zu erwarten stand — so konnten doch hinsichtlich der Komplexität des gröberen pathologischen Geschehens konkrete, in gewissen Grenzen anatomisch begründbare Anschauungen entwickelt werden, die gewissermaßen auch eine Stützung der pharmakologischen Vorstellung von einem primären Angriff des Pyramidons am Zentralnervensystem — und zwar unserem Erachten nach am Hirngefäßsystem — darstellen können.

Zum Schluß ist noch die rein forensische Seite erörtert und dabei der Standpunkt vertreten worden, daß zwar die Ursächlichkeit zwischen Handeln des Apothekers gegeben, aber nicht die Voraussehbarkeit des tödlichen Erfolges anzunehmen wäre, so daß der strafrechtliche Tatbestand der fahrlässigen Tötung nicht zu erweisen sein dürfte. Dieser Auffassung hatte sich die Staatsanwaltschaft bereits im Ermittlungsverfahren, das hierauf zur Einstellung gelangte, angeschlossen.

Zusammenfassung.

1. Es wird über eine tödliche Ditonalvergiftung bei einem 14 Monate alten Knaben berichtet, wobei toxikologische, klinische und allgemeinpathologische Gesichtspunkte erörtert werden. Der in vieler Beziehung ähnlich gelagerte Fall von BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS wird eingehend gewürdigt.

Besondere Berücksichtigung findet die Pyramidonvergiftung, da das Pyramidon als die für die toxische Wirkung im wesentlichen verantwortliche Komponente des Ditonals angesehen wird.

2. Es wird besonders die Frage der Dosierung im Kleinkindesalter diskutiert und die Auffassung vertreten, daß Pyramidomengen von etwa 1 g bereits im Bereiche der toxischen, unter Umständen auch der letalen Dosis gelegen sind.

3. Auf Grund des morphologischen Befundes werden die Angriffspunkte des Giftes im Organismus und Fragen der Pathogenese erörtert. Dabei wird die Auffassung von einer primär-toxischen Einwirkung auf das Gefäßsystem des zentralen Nervensystems mit örtlichen und allgemeinen Kreislaufstörungen, schweren Capillarschäden und Permeabilitätsänderungen zu begründen versucht.

4. Im Rahmen der Erörterung über die morphologische Auswirkung von Kreislaufstörungen im allgemeinen und hypoxämischen Schädigungen am Zentralnervensystem im besonderen, findet die Frage der Entstehungszeit dieser Läsionen und des unter Umständen offenbar sehr kurzen Ablaufes vitaler Reaktionen am kindlichen Hirn besondere Würdigung. Dabei wird hervorgehoben, daß es im kindlichen Hirn

bereits nach 8stündigen Krämpfen zur Entwicklung irreversibler ischämischer Hirnschäden kommen könne.

Literatur.

- ALTMANN u. SCHUBOTHE: Beitr. path. Anat. **107** (1942). — BECKMANN: Virchows Arch. **314**, 1947 (201). — BERTAGNINI: Bei O. SCHLENK, Berlin: Saenger 1947. — BESSAU, HEUBNER u. MÜLLER-HESS: Slg Vergift.fälle **13**, H. 7 (1943). — BODECHTEL, G.: Z. Neur. **117**, 366 (1932). — BODECHTEL, G., u. G. MÜLLER: Z. Neur. **124** (1930). — BRAUNMÜHL, v.: Z. Neur. **117** (1928); **161**, 292 (1938). — BÜCHNER, F., u. LUFT: Beitr. path. Anat. **96** (1935). — COUSSADE et SHARFEY: Rev. Méd. **38**, 127 (1921). — ECKERT: Med. Klin. **1940**, 1157. — EHRMANN: Münch. med. Wschr. **1907**, 2595. — FILEHNE: Z. klin. Med. **32**, 569 (1897). — FÜHNER u. WAGNER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **121**, 270 (1927). — GADAMER: Lehrbuch der chemischen Toxikologie. 1909. — GEILL, T.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **7**, 344 (1926). — HAIKE: Arch. Ohrenheilk. **63**, 78 (1904). — HALLERVORDEN, J., u. O. WUSTMANN: Dtsch. Z. Chir. **245**, 472 (1935). — HANZLIK, SCOTT and THORBURN: J. of Pharmacol. **9**, 247 (1917). — HENNEBERG: Ther. Mh. **22**, 323 (1908). — HEYMANN u. BOURKAERT: Erg. Physiol. **34** (1932); **41** (1939). — HIRTZ: Presse méd. **54**, 912, 573. — HUSLER u. SPATZ: Z. Kinderheilk. **38** (1924). — JACOB, H.: Arch. Psychiatr. u. Z. Neur. **179**, 158 (1948); **180**, H. 1/2 (1948). — KIESS: Ther. Mh. **35**, 433 (1921). — KOBERT: Z. klin. Med. **62**, 57 (1907). — KRACKE, R. R., and F. P. PARKER: Amer. med. Assoc. **105**, 960 (1935). — LABES, R., K. WADELL u. O. LIPPROSS: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **185** (1937). — LENARTOWIES: Dermat. Wschr. **59**, 791 (1914). — LÉPINE: Rev. Méd. **18**, 196 (1897). — LÖWY, A., u. R. WOLFFENSTEIN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **79**, 318 (1916). — LOTZE: Med. Klin. **1934**, 1628. — MESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **109**, 352 (1944). — MEYER, A., u. W. BLUME: Z. Neur. **149**, 678 (1934). — MEYER, H. H.: Die experimentelle Pharmakologie, 9. Aufl. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936. — NEUBÜRGER: Klin. Wschr. **4**, 113 (1925). — NOELL, W.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, 687 (1948). — NYSTRÖM, G.: Ann. Surg. **92**, 498 (1930). — OPITZ, E.: Erh. Physiol. **44**, 315 (1941). — PETERSEN: Dtsch. med. Wschr. **3**, 13; **29** (1877). — POULSSEN, E.: Lehrbuch der Pharmakologie. Leipzig 1937. — ROHDE, E.: In HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 1, S. 1139. 1923. — ROTKY, H.: Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1637. — Wien. Arch. inn. Med. **10**, 595 (1925). — SCHALLMAYER, H.: Slg Vergift.fälle **10**, Liefg 8 (1939). — SCHEINKER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **147**, 247 (1938); **148**, 1 (1938). — SCHNEIDER, Ph.: Beitr. gerichtl. Med. **11**, 15 (1931). — SCHOLZ, W.: Z. Neur. **145** (1933). — Z. Psychiatr. **104** (1936). — Mschr. Kinderheilk. **75**, H. 1/3 (1938). — Z. Neur. **171**, 426 (1941); **176** (1943). — Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 621 (1949). — STARKENSTEIN, HENDRYCH u. ESCOBAR-BORDOY: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **176**, 486 (1934). — TEN CATE, J., u. A. TH. KNOPPERS: Arch. néerl. Physiol. **26** (1942). — Ber. Physiol. **132**, 664 (1943). — TOEBEL, F.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, H. 1/2 (1948). — VELTEN, C.: Slg Vergift.fälle A **8**, 79, 679 (1937). — VERWORN, M.: Arch. f. Anat. **152** (1900). — WAGNER, K.: Slg Vergift.fälle A **2**, 134 (1931). — WEBER, E.: Rubners Arch. **1909**, 355. — WEIMANN, W.: In Handbuch der Geisteskrankheiten, Teil VII. Berlin 1930. — WEINBERGER, L. M., M. H. GIBBON and J. H. J. GIBBON: Arch. of Neur. **43**, 616, 961 (1940). — WESTPHAL: Arch. klin. Med. **151** (1926). — ZÜLCH, K. J.: Virchows Arch. **310** (1943).

Prof. Dr. W. HALLERMANN und Dozent Dr. A. ILLCHMANN-CHRIST,
(24b) Kiel, Institut für gerichtl. und soziale Medizin der Universität.