

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged/Ungarn
(Direktor: Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS)

Tödliche Pyramidonvergiftung bei einem Säugling mit besonderer Berücksichtigung der histologischen Veränderungen

Von

I. Gy. FAZEKAS

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Januar 1957)

Im Schrifttum wurde bisher der tödliche Pyramidonvergiftungsfall von 9 Erwachsenen, 5 Kleinkindern und 3 Säuglingen bekanntgegeben. Trotz der verbreiteten Anwendung dieses Medikamentes gehört eine solche Intoxikation zu den größten Seltenheiten. Die kleinste letale Dosis beim Menschen ist bisher mit voller Gewißheit noch nicht bestimmt worden, da die veröffentlichten tödlichen Pyramidonvergiftungen entweder infolge Selbstmord entstanden oder aber durch fehlerhafte Dosierung der Arznei verursacht worden sind. Die Dosen blieben also unbekannt, oder waren verschieden hoch bzw. zu hoch, oder figurierten sogar samt anderen Verbindungen. Hinsichtlich der Anwendung des Pyramidons in breiten Kreisen wurde für wichtig gehalten, die kleinste letale Dosis dieser Arznei zu erkennen und die durch Pyramidon bedingten pathologischen und histologischen Veränderungen zu erforschen. Außer in pharmakologischen, toxikologischen und pathologischen Beziehungen hat diese Frage auch erstrangige gerichtsmedizinische Bedeutung. Auf Grund der oben Gesagten wird die Veröffentlichung unseres tödlichen Pyramidonvergiftungsfalles bei einem 8monatigen Säugling für berechtigt gehalten.

1. Zusammensetzung, Resorption, Ausscheidung, Wirkung des Pyramidons

Das Pyramidon ist das Derivat des Antipyryns: Dimethylamino-Antipyryrin $[C_{11}H_{17}N_2O \cdot N(CH_3)_2]$. Bei peroraler Verabreichung erfolgt seine rasche Resorption und schon nach etwa 20 min kann es im Urin als Antipyryrin-Harnstoff und rotfarbige Rubasonsäure nachgewiesen werden. Subcutan verabfolgt, beobachtete KOBERT auch eine Ausscheidung durch die Speichel-, Magen- und Darmdrüsen. In entsprechenden therapeutischen Dosen wirkt das Pyramidon fieber- und schmerzstillend sowie auch krampflösend auf die glatte Muskulatur. Durch Verdichtung der Capillarenwände mildert diese Arznei die seröse Entzündung sogar das Gehirnödem. In Typhusfällen ist es aber nicht ganz harmlos, da auch kleinere Dosen plötzlichen Temperaturabfall verursachen und dadurch zum Kollaps führen

können. So beobachtete HIRTZ (1912) bei einem Typhuskranken unter Pyramidowirkung Erbrechen und plötzliche Senkung der Temperatur, so daß er sich vor einer Darmperforation fürchtete. Bei Herz- und Blutgefäßerkrankungen ist dieses Medikament gleichfalls gegenindiziert. Wegen der stoffwechselsteigernden Wirkung übt das Pyramidon auch bei Diabetes mellitus-Kranken eine ungünstige Wirkung aus.

2. Schädliche Nebenwirkungen des Pyramidons (nicht tödliche Vergiftungen)

Größere therapeutische Pyramidondosen lösen bei idiosynkratischen Personen schädliche Nebenwirkungen aus. Nach SCHOTTMÜLLER (1927), LOTZE (1934) u. a. zeigen sich dabei folgende Nebensymptome: Erythem, Urticarie, der Urticarie ähnliche Exantheme an Rumpf und Gliedmaßen, Dermatitis, Dösigkeit, Kopfweh, „mouches volantes“, Ohrensausen, Müdigkeit, Depression, Schwindel, Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Angstgefühl, zentrale Blutdrucksteigerung, Paraesthesien im Unterarm, Krämpfe, starker Schweißausbruch, Oligurie, Cyanose der Gliedmaßen, verfallenes Äußere, niedriger Puls, Kollaps (zufällig Exitus). PEPPER (1931), HOFFMANN, BUTT und HICKEY (1934), MADISON und SQUIRE (1934), KRACKE und PARKER (1935), PLUM (1935), BONSDORFF (1935), HOLTEN (1934), MEIER (1937) beobachteten nach Verabreichung von therapeutischen Pyramidondosen eine Agranulocytose als seltene Nebenwirkung. Nach LASCH (1940) tritt die Agranulocytose allergisch bedingt auf bei Individuen, die sich meistens auch gegenüber anderen Medikamenten (Atropin, Morphin, Chinin) allergisch benehmen. STRÖDER (1938) beobachtete bei einem 12jährigen Jungen während 12 Tage anfangs nach täglich 1mal 0,1 g, später nach täglich 1mal 1,0 und 2mal 1,0 g Pyramidon in Stuhlzäpfchen ein Doppelsehen, das nach Einstellung der Pyramidonzufuhr aufhörte. LEWIN (1929) berichtet über eine sonderbare Pyramidonüberempfindlichkeit: junges Mädchen nahm gegen Kopfschmerzen 1,8 g Pyramidon ein. Kurz darauf Bewußtlosigkeit, Ausfall der Reflexe, Nystagmus, Jaktation, Zähneknirschen, Zucken der oberen und unteren Gliedmaßen. Dieser Zustand dauerte 2 Tage an, wonach Patient gesund wurde. In anderen Fällen beobachtete er häufigen Harndrang, Tenesmus der Harnblase, Zittern, Angstgefühl bei erhaltenem Bewußtsein. In einem der Fälle zeigte sich sogar eine hochgradige Steigerung der Libido sexualis nach größerer Pyramidondosis. LEWIN erwähnt aber auch Fälle, wo Pyramidondosen von 2,5 g keine toxischen Erscheinungen verursachten. All diese Angaben weisen darauf hin, daß verschiedene Individuen gegenüber dem Pyramidon auf verschiedene Weise reagieren können. Die voneinander abweichende Reaktionsfähigkeit hängt wahrscheinlich vom verschiedenen Zustand der Organe ab.

Im Fall von LOTZE (1934) führte die 71 Tage lang dauernde Pyramidotherapie (täglich 3—4, insgesamt 222 g) bei Symptomen wie gesteigerte Reflexfunktion,

Temperaturanstieg, Teerstuhl, Hämoglobinabnahme, akute Kreislaufinsuffizienz — zum Tod. Dementgegen beobachtete LOTZE in zwei anderen Fällen nach Verabreichung von 107 g Pyramidon während 34 Tage (tägliche Dosis: 3,14 g) bzw. von 477 g während 176 Tage (täglich 2,71 g), sowie SCHOTTMÜLLER (1927) in einem Fall nach Einnahme von 3500 Stück Pyramidontabletten mit je 0,3 g (insgesamt 1050 g) während 1½ Jahre keine Nebensymptome. LOTZE beobachtete bei 4 Kranken nach Zufuhr von täglich 3—4 g Pyramidon eine Hämaturie, die nach Herabsetzung der Dosen auf täglich 1—2 g aufhörte.

Im Falle von ROTKY (1925) nahm eine 36jährige Frau wegen Gesichtsneuralgie während 12 Std insgesamt 7 g Pyramidon ein. Entkräftigung, nicht tastbarer Puls, Zittern, gesteigerte Reflexfunktion, Tenesmus der Harnblase, starkes Angstgefühl und Temperatur von 35,8° C zeigten sich danach bei erhaltenem Bewußtsein. Durch Magenspülung wurden 2 g Pyramidon (20 Tabletten) entfernt. Am folgenden Tag bestanden noch, bei gutem Allgemeinbefinden, in allen 10 min Harnzwang und -entleerung, wodurch sich das Pyramidon allmählich entfernte. Am folgenden Morgen stieg die Temperatur an, Patientin wurde steif, aber bei erhaltenem Bewußtsein, der Harnzwang verschwand, Temperatur blieb aber auch weiterhin hoch, am Gesicht, Hals sowie an der Schleimhaut des Mundes und Schlundes zeigten sich masernähnliche Exantheme. Trismus, tonische Muskelsteife, gesteigerte Reflexfunktion bestanden 2 Wochen lang. Zeitweise Temperatursteigerungen, Rekonvaleszenz zögerte sehr. In diesem Fall kann mit der Resorption von 5 g Pyramidon, das während 12 Std in den Magen gelangte, gerechnet werden. Wegen der langsamen Resorption und Ausscheidung im Urin erreichte die Pyramidonzkonzentration im Blut die tödliche Dosis nicht.

KOCH (1950) veröffentlichte den schweren Vergiftungsfall eines 8jährigen Knaben, der in 4 min 10 cm³ 20%iger Pyramidonlösung (2 g Pyramidon) intravenös bekam. Sofort klonisch-tonischer Krampfung, ähnlich dem Status epilepticus. Kreislauf schlecht. Da nach 5 min der Krampfung nachließ, wurde Evipan intravenös verabreicht in gewöhnlicher Konzentration. Schon nach 1,75 cm³ löste sich der Krampf, die Atmung wurde normal. Nach 24stündigem Schlaf Kind wieder gesund.

3. Tödliche Pyramidonvergiftungen

Unsere bisherigen Kenntnisse über tödliche Pyramidonvergiftungen beruhen auf folgende Mitteilungen.

I. Tödliche Pyramidonvergiftung bei Erwachsenen

1. Den ersten tödlichen Pyramidonvergiftungsfall teilte GEILL (1926) mit. 22jähriges Mädchen nahm wegen Kopfschmerzen unbekannte Dosis unbekannter Arznei (Pulver) ein. In bewußtlosem Zustand, mit maximal erweiterten Pupillen aufgefunden, auch Krämpfe, Pulsausfall beobachtet. ½ Std später Tod. *Sektionsbefund*: Frauenleiche von 59 kg/159 cm. Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Erweiterte Pupillen. Blutreichum und Ödem der weichen Hirnhaut. Abgeplattete Gehirnwindungen. Blutfülle und Ödem des Gehirns. Frische Zungenbißverletzungen. Blut flüssig. Hochgradige Hyperämie der Lungen, Milz, Leber und Nieren. Lungenödem. Thymus 26 g schwer. Kleingradige Herzmuskelhypertrophie. Blutungen unter dem Endokard der linken Kammer. Lipoidreiche Nebennieren. Blutreichum der Magenschleimhaut. Sehr große Eierstöcke, im rechten ein Corpus haemorrhagicum menstruationis. Aus 4 kg Leichenteilen 3 g Pyramidon. Keine histologischen Untersuchungen.

2. SCHNEIDER (1931) berichtet über einen Selbstmordfall eines 41jährigen Mannes, der 16 g Pyramidon in Tabletten einnahm. Nach 1½ Std bewußtlos auf-

gefunden, Tod nach etwa 2 Std. *Sektionsbefund*: Leiche eines 170 cm langen, 60 kg schweren Mannes. Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Mittelmäßig erweiterte Pupillen. Blutreichum und Ödem der weichen Hirnhaut sowie des Gehirns. Abgeflachte Gehirnwindungen. Hochgradige Blutfülle der Lungen, Leber, Milz und Nieren. Herzhypertrophie. Blutungen unter dem Endokard der linken Kammer. Stauungsvergrößerung der Milz, Leber und Nieren. Hyperämie der Magen- und Dünndarmschleimhaut. Volle Harnblase. Chemische Untersuchung ergab aus 4800 g Leichenteilen 2 g Pyramidon. Keine histologischen Untersuchungen.

3. Im Fall von WAGNER (1931) nahm eine 41jährige Frau wegen andauernder Kopfschmerzen unbekanntes Dosis unbekanntes Medikamentes ein. Tod nach einigen Stunden. *Sektionsbefund*: Außerordentlich hochgradiger Blutreichum der inneren Organe, übrigens o. B. Chemische Untersuchung: 0,1 g Pyramidon in 100 g Magen und Mageninhalt, 0,01 g in 100 g Leber. Keine histologischen Untersuchungen.

4. SCHWARZACHER (1933) erörtert den Fall einer 33jährigen Frau, die in selbstmörderischer Absicht unbekanntes Dosis von Pyramidon einnahm. Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Krämpfe. Tod nach etwa 2 Std. *Sektionsbefund*: Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Mittelmäßig erweiterte Pupillen. Hochgradiger Blutreichum der Lungen, Milz, Leber und Nieren. Blutiger Schleim in den Luftwegen. Flüssiges Blut. Weißliche Körnchen im Magen und Dünndarm (Pyramidonreste). Blutreichum, Gequollenheit sowie punktförmige und streifenartige Blutaustritte an der Schleimhaut des Magens und Dünndarms. Chemische Untersuchung wies aus 3516 g Leichenmaterial 8,042 g Pyramidon nach; davon entfielen auf Magen-Darmtrakt 6,97 g. Keine histologische Untersuchung.

5. Im Fall von VELTEN (1937) nahm ein 19jähriger Junge, um einen Selbstmord zu verüben, 25 g Pyramidon in Tabletten ein. Nach 10 min Bewußtlosigkeit, Krämpfe, fahlgraue Hautverfärbung, Unregelmäßigkeit der Atmung, weite Pupillen. Schaumbildung am Mund. Cyanose. Mit maximal erweiterten Pupillen Tod nach 1 Std. *Sektionsbefund*: Leiche eines guternährten Mannes mit starkem Knochensystem und Muskulatur. Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Erweiterte Pupillen. Flüssiges Blut. Hochgradiger Blutreichum der Lungen, Milz, Leber und Nieren. Flüssiger, gräulich-weißes flockiges Sediment enthaltender Mageninhalt. Hyperämie der Magen- und Dünndarmschleimhaut. Volle Harnblase. Abgeplattete Gehirnwindungen. Blutfülle der weichen Hirnhaut und des Gehirns. Gehirnödem. Keine chemische Untersuchung. *Histologischer Befund*: Hyperämie sämtlicher Organe. Fettige Degeneration der Herzmuskel- und Leberzellen sowie des Epithels der Nierenkanälchen. Zona glomerulosa der Nebennierenrinde lipidfrei, Zona fasciculata hingegen reich an Lipoiden. Gehirn außer hochgradigem Blutreichum o. B., nur im Tuber cinereum auffallende Vermehrung der Glia- und Gequollenheit der Ganglienzellen.

6.—7. SCHULZE-ALLEN (1939) führt den Fall zweier Selbstmörderinnen (22- und 23jähriges Mädchen) an, die unbekanntes Menge Pyramidon einnahmen. Im ersten Fall wurde das Pyramidon aus den Leichenteilen nur qualitativ nachgewiesen, im zweiten Fall in 2515 g Leichenmaterial 6,85 g Pyramidon vorgefunden. (Diese Angaben stammen aus dem Referat über die Dissertation des Verfassers. Sektionsbefund, histologische Untersuchung fehlen darin!)

8. VAN ERKELENS (1949) veröffentlicht den Fall eines 24jährigen Mannes, der wegen Trigemini-Neuralgie seit 2½ Jahren zur Zeit der Anfälle täglich 3 g Pyramidon einnahm. Vorletzte Behandlung vor 6 Wochen. Wegen neuralgischer Schmerzen gab Arzt 5 g Pyramidon in 1 Liter Wasser gelöst per Clysm. Nach 2 min klonisch-tonische Krämpfe sowie Mundsperrung, Patient biß in die Zunge

und um den Mund erschien Schaum. Sofort Einguß mit 250 cm³ Wasser, das sich nach 10 min mit dem Kot entleerte. Patient stillte sich danach und schlief für etwa 20 min ein. Bald neue, $\frac{1}{2}$ min dauernde Krämpfe, Patient verlor die Besinnung, Herzfunktion nahm ab. Tod erfolgte 2 Std nach Einguß. *Sektionsbefund*: Leiche eines 170 cm langen, guternährten Mannes. Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Flüssiges Blut. Subdurale Blutung. Blutreichtum der weichen Hirnhaut. Punktförmige Blutaustritte am Herzbeutel und Rippenfell. Akute Herzerweiterung. Lungenödem. Akute Tracheobronchiolitis. Zungenbißverletzungen in Spuren. Thymus 35 g schwer. Vergrößerte Lymphknoten. Umfang der Aorta: 5,5 cm. Hochgradige Hyperämie und Stauungsvergrößerung der Lungen Milz, Leber und Nieren. Blutfülle der Magenschleimhaut. Ebendort Erosionen. Hypertrophie der Darmlymphfollikel. Schilddrüsenvergrößerung. *Histologische Untersuchung*: Blutreichtum der Herzmuskulatur, unversehrte Herzmuskelzellen. Leber: Erweiterte Capillaren, atrophische Zellbalken (Stauung). Fettige Degeneration der zentralen Leberzellen. Nieren: Blutreichtum der Glomeruli und Capillaren, pericapilläre Blutungen. Trübe Schwellung der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen. Lungen: Erweiterung, Ödem, Blutfülle. Keine Entzündungserscheinungen. Hochgradiger Blutreichtum der Hypophyse, Thyreoidea, des Thymus. Chemische Untersuchung infolge der Fäulnis negativ.

9. Im Fall von Hess (1950) bekam eine 52jährige Frau gegen Krampfschmerzen bei Cholelithiasis 0,4 cm³ Novalgin (Pyramidon als Wirkstoff) intravenös. Schon während der Injektion starker Erregungszustand mit Atemstillstand, Asphyxie, allgemeine Verblassung, spärlicher Puls kaum zu tasten, Pulsausfall, nach etwa 5 min Tod. Symptome machten den Eindruck des anaphylaktischen Schockes. *Sektionsbefund*: Lungenödem, Stauungsblutreichtum in Leber, Nieren, schlaffe Herzmuskulatur, Erweiterung der linken Herzvorkammer, Myokardnarben, Coronarsklerose, mittelmäßig allgemeine Gefäßsklerose, Verdickung der Mitralklappe, Cholangitis, Cholelithiasis. Weder chemische noch histologische Untersuchungen.

II. Tödliche Pyramidonvergiftung bei Kleinkindern (über 1 Jahr)

1. In REUTERS Fall bekam ein 2jähriges Kind 0,25 g Pyramidon in Oblate. Tod nach einigen Stunden unter Konvulsionen. Über Sektionsbefund, histologische bzw. chemische Untersuchungen keine Angaben.

2.—3. NIXDORF (1949) berichtet über Pyramidonvergiftung bei einem 12- und einem $1\frac{1}{2}$ jährigen Kind. Beide bekamen wegen Poliomyelitis große Pyramidondosis: das erste 4 g, das letztere 2 g (0,25 g 3stündlich) während eines Tages. Da das peroral verabreichte Pyramidon am folgenden Tag bei beiden Kindern starken Brechreiz und Erbrechen verursachte, wurden beim ersten 0,74 g, beim letzteren 0,37 g Pyramidon per Clysmata verabfolgt. Bald darauf klonisch-tonische Krämpfe, die beim älteren Kind 4, beim jüngeren 24 Std lang dauerten. Beide verstarben 60 Std nach Verabreichung per Clysmata. Über Sektions- und histologischen Befund sowie chemische Untersuchung der Organe nicht berichtet. Auffallenderweise wurde in diesem Fall, trotz Brechreiz und Erbrechen (toxische Symptome), das Pyramidon weiter dosiert.

4. Im Fall von HALLERMANN und ILLCHMANN-CHRIST (1951) erkrankte ein 14 Monate altes Kind mit 39° C Fieber und milden Bronchitissymptomen. Statt des verschriebenen „Ditonal pro infantibus“ wurden infolge eines Versehens des Apothekers „Ditonal forte“-Stuhlzäpfchen für Erwachsene (Zusammensetzung bei Heubner!) ausgefolgt und davon eins dem Kind per rectum verabreicht. Danach Unruhe und Zurückweisung der Nahrung beobachtet. Nach $5\frac{1}{2}$ Std wurde das

zweite „Ditonal forte“-Zäpfchen verabfolgt. Etwa nach 5 min begann das Kind zu weinen, schrie auf, bald stellten sich Cyanose und Krämpfe ein, nach $1\frac{1}{2}$ Std Bewußtseinsverlust bei weiten Pupillen. Im Krankenhaus wurde bei der Lumbalpunktion klarer, unter stark erhöhtem Druck stehender Liquor ohne Eiweißvermehrung gewonnen. Temperaturanstieg bis $41,4^{\circ}$ C. 8 Std nach Eingabe der zweiten Ditonaldosis unter Kollapserscheinungen Tod. *Sektionsbefund*: 85 cm großer, 10,5 kg schwerer Junge von regelrechter Entwicklung. Ausgedehnte dunkelviolette Leichenflecke. Akute Lungenerweiterung und -ödem. Akute Bronchitis. Blutungen unter dem Endokard der linken Kammer. Blutreiche Herzmuskulatur. Flüssiges Blut. Blutfülle der Milz, Leber und Nieren. Fleckiger Blutreichtum und Blutungen an der Schleimhaut des Rectums. Hyperämie der weichen Hirnhaut und des Gehirns. Abgeflachte Gehirnwindungen. Gehirnödem. *Chemische Untersuchung*: Pyramidon in Leber und Nieren qualitativ nachgewiesen. Keine quantitative Bestimmungen. *Histologischer Befund*: Lungen: Ödem und Erweiterung. Abgelöste Alveolarepithelien. Akute Bronchitis. Perivascularäre Blutungen. Leber: In den Randzellen der Läppchen Fettablagerung und körnige Entartung. Gequollenheit und Verfettung der Kupffer-Zellen. Blutreichtum und Erweiterung der Capillaren. Pericapilläres Ödem. Nieren: Blutreichtum der Glomeruli. Trübe Schwellung der gewundenen und geraden Kanälchen. Stauungshyperämie. Milz: Blutfülle mit kleineren Blutungen, zellreiche Keimzentren. Nebennieren: Blutreiche Capillaren in der Rinden- und Marksubstanz. Lipoidreiche Rindensubstanz. Gehirn: In der Rindensubstanz des Stirnlappens kleinste ischämische nekrotische Herde, vacuolär entartete nekrotische Ganglienzellen. In den Ganglienzellen außerhalb der nekrotischen Herde Tigrolyse, Gedunsenheit, körniger vacuolärer Zerfall. An den Gebieten außerhalb der nekrotischen Herde Blutreichtum der Capillaren und Präcapillaren, Ablösung der Endothelzellen, Ödem der Gefäßwände, perivascularäres Ödem mit Lymphocyten. Gleiche Veränderungen an den Gefäßen der weichen Hirnhaut. Nekrotische Ganglienzellen an den motorischen Rindengebieten. Schläfenlappen: Keine Nekrose. Gequollenheit der Ganglienzellen, vacuoläre Degeneration. Kleingradige Vermehrung der Oligodendroglia in der Marksubstanz. Hyperämie, perivascularäres Ödem mit Lymphocytenu infiltration. Occipitallappen: Akute Ganglienzellveränderungen. Nucleus caudatus: Tigrolyse, Blutreichtum der Capillaren, perivascularäres, lymphocytär infiltriertes Ödem. Putamen: kleinste pericapilläre Blutungen, ischämische Erkrankung der kleinsten Nervenganglienzellen. Pallidum: Blutreiche Capillaren, pericapilläre Blutungen, Gequollenheit der Ganglienzellen, Tigrolyse. Thalamus: Blutreiche Capillaren, perivascularäres Ödem und Blutungen mit rundzelligen Infiltraten. Ganglienzellentartung. Kleinhirn: Gedunsenheit und Tigrolyse der Purkinjeschen Zellen mit Kernveränderungen. Blutreichtum, pericapilläres Ödem. Fossa rhomboidea: Hochgradige Blutfüllung der subependymalen Venen mit perivascularären Blutungen. Akute Veränderungen der Ganglienzellen in den verschiedenen Nervenkernegebieten. Im Bereich der Olive und der Substantia reticularis des verlängerten Marks hochgradiger Blutreichtum der Capillaren und schwere Ganglienzellerkrankung.

5. Im Fall von GÖSSNER (1952) bekam ein 6jähriges Mädchen statt Bittersalz — infolge Verwechslung seitens des Apothekers — etwa 3 g Pyramidon (gestrichener Teelöffel) in Pulver. In Sekunden Bewußtlosigkeit und Krämpfe. Im Krankenhaus wurden noch Cyanose, sehr lebhaft Reflexe und weite Pupillen beobachtet. Therapie: Strophantin, Chloralhydrat, Luminal, Magenspülung mit Magnesiumsulphat und Carbo. Tod nach 4 Std. *Sektionsbefund*: Weite Pupillen. Flüssiges Blut. Blutreichtum und Ödem des Gehirns. Thymus 43 g schwer. Hypertrophische Gaumenmandeln. Akut erweiterte Herzkammern. Punktförmige Blutaustritte am Herzbeutel. Blutreichtum und Ödem sowie akute Erweiterung der Lungen.

Hochgradige Blutfülle der Milz, Leber und Nieren. *Histologischer Befund:* Blutreichum der Herzmuskulatur mit perivascularären Blutungen. Hochgradige Erweiterung und Blutreichum der Lebercapillaren mit perivascularärem Ödem und bedeutender Erweiterung der Disseschen Räume. Im allgemeinen unversehrte Leberzellen, in einigen aber 1—2 Vacuolen. Vergrößerung und Verfettung der Kupfferschen Zellen. Hochgradige Blutfülle der Nierenglomeruli, im Bereich der Bowmannschen Kapsel wenig eiweißreiches Serum. Kleingradige parenchymatöse Entartung der Endothelzellen der Nierenkanälchen. In der Milz Blutungen und zellreiche Keimzentren. Unversehrte lipoidreiche Zellen in der Nebennierenrinde. Im Bereich der Hirnrindensubstanz und basalen Ganglien hochgradige Blutfülle der Capillaren, perivascularäres Ödem, bedeutende Erweiterung des Virchow-Robinschen Gebietes. Gedunsenheit und vacuoläre Entartung der Ganglienzellen. Die Reste des als Bittersalz eingegebenen Pulvers erwiesen sich bei chemischer Untersuchung als Pyramidon. In Organen und Mageninhalt Pyramidon qualitativ nachgewiesen.

III. Tödliche Pyramidonvergiftung bei Säuglingen

(unter 1 Jahr)

1. BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS (1942) berichten über einen Fall, wo einem 7monatigen, 11 $\frac{1}{2}$ kg schweren, an Magen-Darmkatarrh leidenden Säugling statt „Ditonal pro infantibus“ — infolge eines Versehens des Apothekers — ein Stück „Ditonal forte“—Zäpfchen für Erwachsene (0,9 g Pyramidon + 0,048 g Alsol + 0,72 g Trichlorbutylsalicylsäureester + Kakaobutter) oral verabreicht wurde. 10% des Ditonalzäpfchens wurden durch Lecken nicht verzehrt, weshalb nur 0,8 g Pyramidon in den Magen gelangen konnten. Nach ungefähr 10—15 min wurde das Kind steif, die Augen blieben ihm hängen, bald traten Krämpfe und Cyanose auf. Im Krankenhaus wurde außer obgenannter Symptome noch hochgradige Pupillenerweiterung beobachtet. Magenspülung. Tod 2 $\frac{1}{2}$ Std nach Einnahme des Medikamentes. Sektionsbefund nicht mitgeteilt. Keine histologische Untersuchung. In dem Mageninhalt, Darm, der Leber und den Nieren Pyramidon qualitativ nachgewiesen. In 143 g Magen- und Dünndarminhalt 12 mg Pyramidon bestimmt.

2. DELL ERBA (1953) veröffentlichte den Fall eines 3monatigen Mädchens mit fiebrigem Darmkatarrh und Bronchitis. Infolge eines Versehens von seiten des Apothekers bekam es statt einer Säuglingsdosis 3 Stück Chloromicetin-Stuhlzäpfchen für Erwachsene (5stündlich eins) mit insgesamt 1,5 g Pyramidon. Fieber nahm danach in solchem Maße ab, daß das Thermometer die Temperatur des schon kalt gewordenen Säuglings überhaupt nicht mehr zeigte. Klonisch-tonische Krämpfe und Cyanose. Tod 7 Std nach Verabreichung des letzten Zäpfchens. *Sektionsbefund* (2 Tage nach dem Tod): Leiche eines guternährten weiblichen Säuglings. Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Blutreichum und Ödem der weichen Hirnhaut und des Gehirns. Abgeflachte Gehirnwindungen. Großer (?) Thymus, punktförmige Blutaustritte unter der Kapsel. Akute Tracheo-bronchiolitis. Akute Lungenerweiterung. Blutreiche Leber und Milz. Enteritis. *Histologischer Befund:* Gehirn: Blutreichum der Capillaren, Ödem perivascular und um die Ganglienzellen. Gedunsenheit derselben, Tigrolyse, Karyolyse. Herz: Erweiterte und bluterfüllte Capillaren, parenchymatöse Entartung der Muskelzellen. Lungen: Hochgradige Hyperämie, Ödem, pericapilläre Lymphocytinfiltrate, Bronchitis. Leber: Parenchymatöse und fettige Degeneration, Vergrößerung der Kupfferschen Zellen mit Vacuolisierung und gelblichbrauner Körnelung, hochgradige Erweiterung und Blutreichum der Capillaren. Milz: Blutfülle, vermehrte und vergrößerte zellreiche Follikel. Nieren: Vergrößerte zellreiche

Glomeruli, Nekrose der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen, parenchymatöse Entartung der Epithelzellen der geraden Kanälchen, Blutreichum der Marksubstanzgefäße. *Chemische Untersuchung:* In den zurückgebliebenen Zäpfchen je Stück 0,5 g Pyramidon nachgewiesen. Höchster Prozentsatz von Pyramidon im Blut, niedriger in Leber und Nieren. Keine zahlmäßigen Angaben.

3. Im Fall von JANSCH und WÖLKART (1954) erkrankte ein 9monatiger Säugling an Tonsillitis. Der Apotheker folgte statt Stuhlzäpfchen „pro infantibus“ mit Gehalt von 0,1 g Pyramidon Zäpfchen für Erwachsene (\dot{a} 0,6348—0,7127 g Pyramidon) aus. Davon wurden dem Kind eins, nach 12 Std wieder eins per rectum verabfolgt. Kurze Zeit nach Einführung des ersten Zäpfchens wurde es unruhig, weinte, schlief aber später ein. $1\frac{1}{2}$ Std nach Einführung des zweiten wurde das Kind von der Mutter „mit schaumendem Mund, stark heraustretenden Augen und mit stechendem Blick“ aufgefunden. Es traten Atemnot, starker Schweißausbruch, frequente Herzfunktion, bald Krämpfe und Bewußtlosigkeit auf. Tod erfolgte 9 Std nach Verabfolgung des zweiten Pyramidonzäpfchens. *Sektionsbefund:* 75 cm lange Leiche eines gut entwickelten und ernährten männlichen Säuglings. Ausgedehnte dunkelcyanotische Leichenflecke. Blutreichum der weichen Hirnhaut mit Blutungen. Abgeplattete Gehirnwindungen. Ringförmiger Eindruck um die Kleinhirntonsillen. Blutreichum und Ödem des Gehirns. Tonsillitis. Erweiterung und Blutreichum der Lungen. Punktförmige Blutaustritte am Herzbeutel. Parenchymatöse Entartung der Herzmuskel und Nieren. Fleckige, fettige Degeneration und Blutreichum der Leber. Akute Dünn- und Dickdarmenzündung. *Histologischer Befund:* Tonsillitis chronica. Dünndarm: Im Stroma der Schleimhaut Lymphocyten in mäßig reichlicher Menge sowie Plasmazellen und eosinophile Leukocyten. Leber: Kleingradiges Ödem, feintröpfige Fettanhäufung in den zentralen Läppchenzellen. Nieren und Herzmuskel: Geringgradige parenchymatöse Entartung und Ödem. Über Nervensystem keine Befunde.

Da die Todesumstände zum Zeitpunkt der Obduktion unbekannt waren, wurden die Leichenteile nur nach der $2\frac{1}{2}$ Monate später durchgeführten Exhumierung einer chemischen Untersuchung unterworfen. Ergebnisse: in 630 g Gehirn — 15,25 mg (2,4 mg-%), in 340 g Leber, Herz, Lunge, Zunge, 18,9 mg (5,6 mg-%), in 20 g Nieren 0,75 mg (0,375 mg-%) und in 174 g Magen-Darm 8,5 mg (4,86 mg-%) Pyramidon, in 1164 g Leichenmaterial also insgesamt 43,40 mg.

4. Eigener Fall

Vorgeschichte. F. T., ein 8monatiger männlicher Säugling, wurde 12. 2. 55 ins Kinderasyl gebracht. Mutter bemerkte am Kind keine Unregelmäßigkeiten bzw. Erkrankungssymptome, bei Aufnahme wurde es sogar vom Arzt für gesund gefunden. Am folgenden Morgen aber wurde das Kind unruhig und hatte 38°C Fieber; Bereich des rechten Ohres ein wenig druckempfindlich. Um 9 und 12 Uhr bekam es je 10 cg, nachmittags um 4 Uhr noch einmal 10 cg Pyramidon (Amidazophen) in Tabletten. Um 5 Uhr gab ihm eine Pflegerin angeblich 20 cg, nach etwa 10 min eine andere Pflegerin gleichfalls 20 cg Pyramidon, da sie über die vorher schon verabreichte Dosis nichts wußte. Etwa 30 min nach Verabreichung der zweiten Tablette plötzlich Erbrechen, klonisch-tonischer Kramp fzustand, Cyanose, schwere Atmung, bald danach Bewußtseinsverlust. Lobelin, Pulsoton, Coffein, Magnesiumsulphat und Sevalal wurden verabreicht sowie eine Infusion von physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt; auch Magenspülung und Lumbalpunktion fanden statt. Das Kind verstarb trotzdem 10 Std nach Einverleibung der letzten Pyramidontablette.

Sektionsbefund. Leiche eines 74 cm langen, 9 kg schweren, gut entwickelten und ernährten Knaben. Ausgedehnte dunkelcyanotische Totenflecke. Haut der

oberen und unteren Gliedmaßen sowie Nägel der Hände und Füße gleichfalls dunkelcyanotisch. Pupillen von 6 mm Durchmesser. Flüssiges Blut. Blutreichtum der weichen Hirnhaut mit Blutungen zwischen den Blättern. Abgeplattete Gehirnwindungen. Hochgradiger Blutreichtum und Ödem des 920 g schweren Gehirns. Punktförmige Blutaustritte am Herzbeutel. Erweiterung der rechten Herzkammer. Hellergroße dunkelrote Blutung unter dem Endokard der linken Kammer. Fleckige Blutfülle und punktförmige Blutaustritte im Herzmuskel. Linsen- bzw. hellergroße Blutungen an der Oberfläche und in der Substanz der blutreichen Lungen. Akute Lungenerweiterung. Gequollenheit und Blutfülle der Bronchiolenschleimhaut. Thymus 15 g schwer. Hyperämie der Schleimhaut des Rachens, Kehldeckels, der Kehle und des Trachealraumes. Blutiger, zäher Schleim im Bronchus und in den Bronchiolen. Milz von $8 \times 4 \times 1,5$ cm Größe, 25 g schwer, blutreich, subcapsulär zahlreiche 2—3 mm große dunkelrote Blutungen. Trübe Schwellung und Blutreichtum der 150 g schweren Nieren. Blutfülle und fleckige Degeneration der 245 g schweren Leber. Blutungen an der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes. Blutreichtum der Dünn- und Dickdarmschleimhaut sowie der Schilddrüse, Nebennieren, Bauchspeicheldrüse. Beiderseitig akute serös-eitrige Mittelohrentzündung.

Chemische Untersuchung. Im Gerichtlichen Chemischen Landesinstitut wurden Stücke sämtlicher Organe von Dr. ÖDÖN SZÉP einer chemischen Untersuchung unterworfen (Ergebnisse in Tabelle I). Im Gesamtgewicht (1160 g) der untersuchten Organe und Körpersäfte konnten 9,632 mg Amidazophen (Pyramidon) nachgewiesen werden, d. i. 1,376% der verabreichten 0,70 g. Rechnet man die vorgefundene Amidazophenmenge auf das Gesamtgewicht der Organe um, so stellt es sich heraus, daß in den 2465 g schweren inneren Organen und dem Blut (ohne Därme und Urin) insgesamt 18,9432 mg Amidazophen nachgewiesen werden konnten, d. i. 2,76% der einverleibten Menge. Der Amidazophengehalt der Muskulatur und Knochen wurde nicht untersucht, weshalb die Gesamtmenge des Medikamentes zum Zeitpunkt des Todes pünktlich nicht bestimmt werden konnte. Wenn aber die in den Innenorganen vorgefundene Amidazophenmenge mit der der Muskulatur und Knochen für gleich genommen und auf das ganze Körpergewicht (9 kg) umgerechnet wird, so ergibt sich, daß bei der Sektion im ganzen Körper insgesamt 69,3 mg, d. i. 0,0693 g Amidazophen vorhanden sein konnten, was nur dem 9,90% der verabreichten 0,70 g entspricht. Der Organismus schied

Tabelle I. *Amidazophen (Pyramidon)gehalt der Organe eines 8monatigen männlichen Säuglings*

Nr.	Organ	Gewicht der untersuchten Organteile g	Amidazophen- (Pyramidon)gehalt		Gesamtgewicht des Organs g	Gewicht des Amidazophens aufs ganze Organ umgerechnet mg
			in mg	in mg-%		
1	Gehirn	445	0,845	0,1899	920	1,7470
2	Lungen	160	3,380	2,1120	450	9,5040
3	Leber	200	2,112	1,0560	245	2,5852
4	Nieren	65	0,845	1,3000	150	1,9500
5	Magen und Därme . .	200	0,845	0,4220	—	—
6	Blut	75	0,338	0,4510	700	3,1570
7	Harn	15	1,267	8,4470	—	—
8	Herz	—	—	—	45	—
9	Milz	—	—	—	25	—
	Insgesamt	1160	9,632	—	2465	18,9432

also innerhalb 18 Std 630,7 mg, d. i. 90,10% der zugeführten Arzneimenge aus. Es muß aber noch in Betracht gezogen werden, daß $\frac{1}{2}$ Std nach Einverleibung der letzten Pyramidondosis eine Magenspülung durchgeführt worden ist und so die dadurch entfernte bzw. die im Magen-Darmtrakt zurückgebliebene Pyramidomenge nicht bestimmt werden konnte. Auch die resorbierte Menge blieb unbekannt. Leider liegen keine Angaben dafür vor, wie rasch das Pyramidon (Amidazophen) durch den menschlichen Organismus ausgeschieden wird. Die Kenntnis über Ausscheidungsgeschwindigkeit würde die Bestimmung der in den Organismus gelangten Pyramidomenge ermöglichen, wodurch auch die Mitteilungen über zugeführte Dosen kontrolliert werden könnten. Unser Fall bietet gutes Beispiel dafür, daß auf Grund der nachgewiesenen Arznei(Gift)menge nicht immer festgestellt werden kann, ob die toxische bzw. letale Dosis des fraglichen Materials tatsächlich in den Organismus gelangte oder nicht. Zur Entscheidung dieser Frage müßten auch die zwischen Vergiftung und Tod verstrichene Zeitdauer, Resorptions-, Ausscheidungs- und Abbaugeschwindigkeit des Materials (Arznei, Gift) bekannt sein. Diese Faktoren sind aber bei sehr vielen, oft verwendeten Medikamenten (z. B. Pyramidon) leider noch nicht festgestellt.

Histologischer Befund

Herzmuskulatur. Kerne der Herzmuskelzellen an meisten Stellen gut anfärbbar, in einigen Bezirken aber gedunsen, größer als die normalen, chromatinreich, anderswo kürzer, dicker, wieder andere Kerne sehr dünn, gedehnt oder ungleich dick als ob sie aus größeren-kleineren, mit schmalen Chromatinbrücken verbundenen Chromatinkugeln zusammengesetzt wären. Im Protoplasma der Herzmuskelzellen Quergestreiftheit an meisten Stellen erhalten, an einigen kleineren fleckartigen Gebieten aber verwaschen, oder fehlt sogar; Plasma in kleinste Körnchen zerbrochen. In den Gefäßen verhältnismäßig wenig Blut, Endothelzellen gequollen oder abgelöst. Um einige Arterien, Venen und Capillaren Blutungen. In den Herzmuskelzellen keine Fettkörnchen (Sudan-III-Hämatoxylin-Färbung).

Lungen. Arterien, Venen und Capillaren sehr erweitert, blutvoll. Im Gefäßlumen sind den roten Blutkörperchen sehr viele segmentkernige, mit feineren-größeren schwärzlichen Körnchen beladene weiße Blutkörperchen beigemengt. Zahlreiche Leukocyten mit körnig zerfallenem Kern bzw. Plasma. An meisten Stellen abgelöste oder mit schwärzlichen Körnchen beladene Gefäßendothelzellen. Gleich schwärzliche Körnchen auch in den ödematös durchtränkten Gefäßwänden. Bronchen- und Bronchiolenhohlraum stark verengt, sternartig (Bronchuskrampf), hie und da mit roten Blutkörperchen bzw. abgelösten, in Schleim und serösem Material vermischten Alveolarepithelien ausgefüllt. Epithelzellen der Bronchen von guter Kernfärbung, an mehreren Stellen große Schleimtropfen im Plasma. Kern der im Bronchenhohlraum befindlichen Alveolarepithelzellen meistens plattgedrückt, länglich, hie und da aber auch länglich-rund oder rundlich. Im Lumen der Bronchen weder Leukocyten noch Lymphocyten, auch peribronchial keine Leukocyteninfiltrate. Alveolen im allgemeinen ungleich erweitert, mit stellenweise zerrissenen Wänden. Mehrere Alveolenhöhlräume an kleineren fleckenartigen Gebieten mit roten Blutkörperchen (Blutung), anderswo mit Serum (Ödem) bzw. mit abgelösten Alveolarepithelien ausgefüllt. In den Alveolen keine Leukocyten. Einige segmentkernige Leukocyten nur an einigen größeren Blutungsgebieten, um Arterien und Venen zerstreut.

Milz. Hochgradige Blutfülle, kleinere Blutungen, zellreiche Follikel.

Leber. Arterien und Venen, an fleckenartigen Gebieten aber auch die Capillaren erweitert, mit Blut oder Serum erfüllt. Endothelzellen der Gefäße fehlen, anderswo sind sie im Gefäßlumen mit Erythrocyten vermengt. *In mehreren Leber- und*

zentralen Venen (Abb. 1) auch abgelöste Leberzellen mit roten Blutkörperchen vermischt (Leberzellmobilisation). An manchen Stellen verschließen die Leberzellen embolienartig das Lumen der Venen. Außerdem mischen sich gröbere-feinere schwärzliche Körnchen zwischen die in den Gefäßen befindlichen roten Blutkörperchen. Gleiche Körnchen auch in den abgelösten Endothelzellen und Leukocyten; einige der letzteren mit körnig zerfallenem Kern. Capillarendothelzellen gequollen, in ihnen sowie den Kupfferschen Zellen kein körniges Material. In den Capillaren viele eosinophile Leukocyten. Kern der Leberzellen überall gut anfärbbar. Viele zwei-, auch mehrere riesen- und spaltkernige Leberzellen. Plasma derselben an meisten Stellen von homogener Anfärbung, an mehreren fleckenartigen Ge-

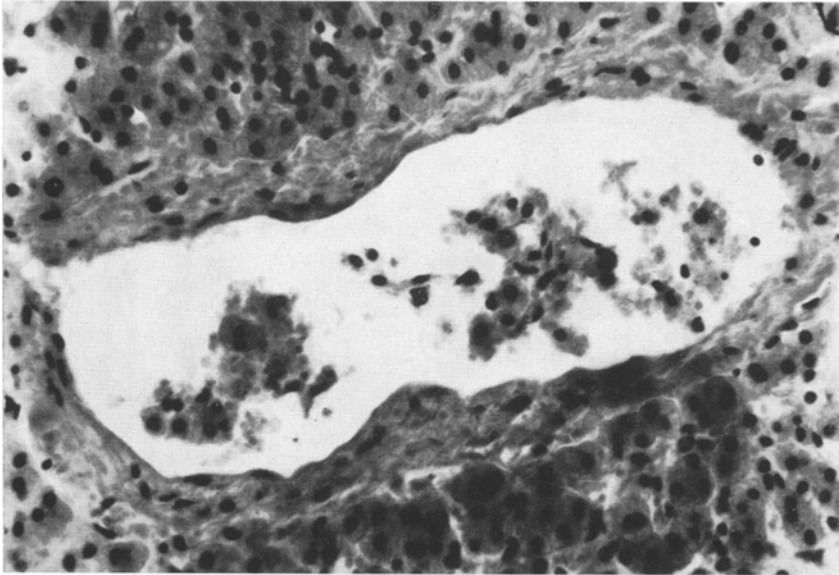


Abb. 1. Leberschnitt eines 8monatigen Säuglings bei Pyridonvergiftung. Leber- und Endothelzellen sowie Lymphocyten in der Lebervene (Leberzellmobilisation). Mangel an Endothelzellen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

bieten aber eine Struktur mit größeren-kleineren Vacuolen, denen entsprechend an den mit Sudan-III gefärbten Schnitten Fettkörnchen zu finden sind. Fettkörnchen auch in den randständigen und zentral gelagerten Zellen der Leberläppchen. In den Kupfferschen Zellen kein Fett.

Nieren. Unversehrte Glomeruli mit guter Kernfärbung. Epithelzellen der gewundenen Kanälchen gequollen und verengen oder verschließen den Hohlraum; ihr Kern färbt sich meistens gut an. Das Lumen von mehreren geraden Kanälchen ist von abgelösten Epithelzellen erfüllt. Epithelzellen der geraden Kanälchen und Ausführungsröhre gequollen, und verengern oder verschließen das Lumen; ihr Kern ist gut anfärbbar. Das Plasma einiger Epithelzellen in einigen gewundenen und geraden Kanälchen körnig zerfallen, ihr Kern gut anzufärben. Epithelzellkerne einiger geraden Kanälchen chromatinreich und 2—3mal so groß als die normalen. Manche Epithelzellen der geraden Kanälchen haben einen länglich-runden, in die Querrichtung allongierten Kern. Mehrere zweikernige Kanälchenepithelzellen. Endothelzellen der Nierengefäße fehlen im allgemeinen, im Lumen mehrerer Ge-

fäße zahlreiche abgelöste Endothelzellen zwischen den roten Blutkörperchen. Fettkörnchen weder in den Epithelzellen der gewundenen, noch in denen der geraden Kanälchen (Sudan-III-Hämatoxylinfärbung).

Zentralnervensystem. Gefäße der weichen Hirnhaut überall erweitert, blut-erfüllt, an mehreren Stellen perivascular Blutungen. Zerstreut in der Rindensubstanz des Gyrus frontalis superior, senkrecht auf die Oberfläche, sich blaß anfärbende, streifenartige, nekrotische Herde, in diesem Gebiet sehr verengte Gefäße,

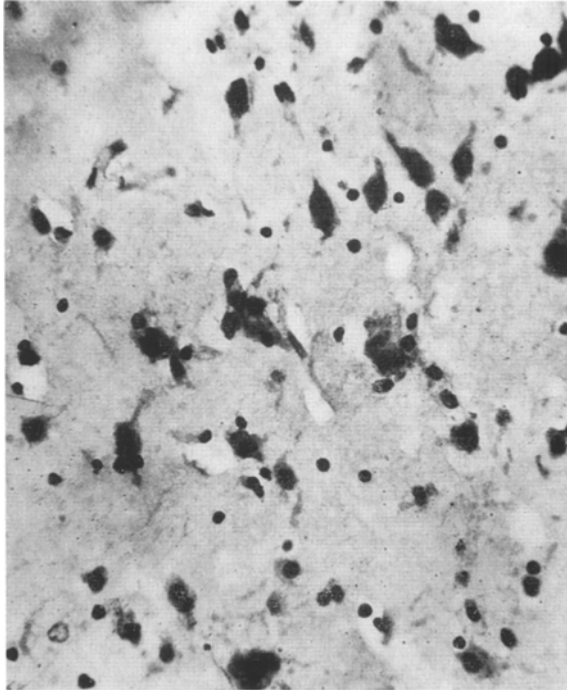


Abb. 2. Dritte Schicht des Gyrus centralis posterior eines 8monatigen männlichen Säuglings bei Pyramidonvergiftung. Homogenisation der Ganglienzellen und Neuronophagie. Toluidinblau-Färbung

blasse Ganglien- und Gliazellen mit nicht anfärbbarem oder körnig zerfallenem Kern. In der Rinden- und Marksubstanz des Gyrus centralis anterior, Gyrus centralis posterior (Abb. 2), Gyrus temporalis superior und der Insula bluterfüllte, sehr erweiterte Capillaren und Präcapillaren; um mehrere Gefäße ringförmige Blutungen. Gefäßendothelzellen sind gequollen, an mehreren Stellen abgelöst, oder lagern zwischen den roten Blutkörperchen im Gefäßlumen, oder fehlen völlig. Um zahlreiche Capillaren der Rinden- und Marksubstanz sowie um mehrere mittelgroßen und größeren Gefäße befindet sich ein seröser, um den Größtteil der entweder leeren oder mit homogenem, serösem oder feinfaserigem Material ausgefüllten Glia- und Ganglienzellen ein breiter, lichter Hof (Ödem). Betont sei, daß Entzündungserscheinungen, Leukocyteninfiltrate weder um die Gefäße der weichen Hirnhaut noch um die des Gehirns vorzufinden waren. An den mit Sudan-III-Hämatoxylin angefärbten Schnitten der Marksubstanz lagern, um die



Abb. 3. Nebennierenrindenschnitt eines 8monatigen Säuglings bei Pyramidonvergiftung. Lipoidreiche Zona glomerulosa, lipoidarme Zona fasciculata und reticularis. Gefrierschnitt. Sudan-III-Hämatoxylin-Färbung

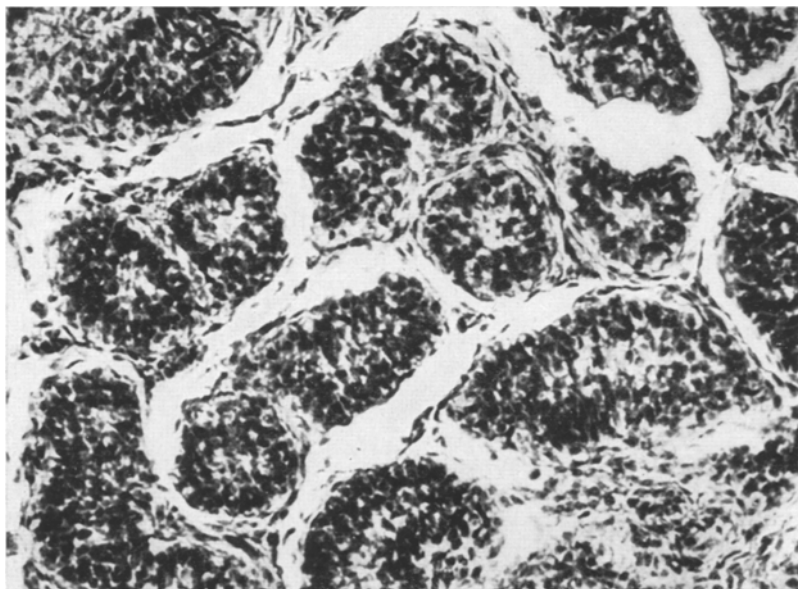


Abb. 4. Hodenschnitt eines 8monatigen Säuglings bei Pyramidonvergiftung. Vermehrung und Verlängerung der Endothelzellen der Hodenkanälchen. Reizerscheinung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Capillaren, Präcapillaren und Venen, zahlreiche freie Fetttröpfchen sowie mit Fettkörnchen reichlich beladene Körnchenzellen. An den mit Toluidinblau gefärbten Schnitten der oben angeführten Gehirngebiete befinden sich in der 3. und 4. Schicht der Rindensubstanz viele gedunsenen Ganglienzellen mit Tigrolyse. An den großen motorischen Ganglienzellen der 5. Schicht zeigen sich Gedunsenheit und Tigrolyse mit dreieckigen oder stark allongierten bzw. oval gewordenen Zellkernen. In einigen Ganglienzellen Kernmembran- und völlige Kernauflösung oder Homogenisation, in anderen vacuoläre Entartung oder körniger Zerfall. Um mehrere Ganglienzellen neuronophagische Erscheinungen. Mehrere der mittelgroßen Ganglienzellen der 3. und der großen motorischen Ganglienzellen der 5. Hirnrindenschicht weisen nur mehr ganz blasse, schattenhafte, homogene, strukturlose Reste auf (Nekrose). In den Ganglienzellen an den mit Sudan gefärbten Schnitten keine Fettkörnchen. Gleiche Veränderungen an den Ganglienzellen und Gefäßen des Putamen, Globus pallidus, Thalamus, Hypothalamus sowie an den Ganglienzellen des Vagus- und Hypoglossuskerns im verlängerten Mark. In der Marksubstanz des Kleinhirns Blutreichtum, perivasculäre Blutungen, in den Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde Tigrolyse, Karyolyse, mehrere Purkinjesche Zellen tief in der Substanz der Lamina grisea.

Hypophyse. Hochgradige Hyperämie im Vorder- und Hinterlappen. Kerne der basophilen Zellen auffallend reich an Chromatin, ihr Plasma reich an Körnchen. *In der Schild- und Bauchspeicheldrüse:* lediglich hochgradige Blutfülle. *In der Marksubstanz der Nebenniere:* sehr erweiterte, bluterfüllte Gefäße, um zahlreiche Präcapillaren und Venen miteinander zusammenfließende Blutungen. Dementgegen *Rindensubstanz der Nebenniere* (Abb. 3), blutarm, Gefäße verengt, leer oder darin nur wenig Blut. In der Zona glomerulosa der Rindensubstanz lipoidreiche Zellen (Sudan-Färbung), mit vergrößertem, chromatinreichem Kern. In der Zona fasciculata auffallend lipoidarme Zellen, an einigen fleckenartigen Gebieten mit blaß anfärbbarem, chromatinarmem und verhältnismäßig kleinem Kern. In der Zona reticularis meistens lipoidfreie Zellen, unter ihnen zerstreut (etwa in $\frac{1}{5}$ der Zellzahl), wenige, Lipoidkörnchen enthaltende Rindenepithelzellen. Arterienabschnitt außerhalb der Nebenniere sternenförmig zusammengezogen, mit fast leerem, engem Lumen und völlig fehlenden Endothelzellen. Das elastisch geödemöse innere Gefäßblatt bildet die Innenoberfläche. Gefäßmuskelschicht ödematös durchtränkt, färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin blaß-lilarot an; Kerne genuggut anfärbbar.

Hoden (Abb. 4): Blutreichtum, vermehrte Epithelzellen in den Hodenkanälchen in 4—5 Reihen angelagert. Lumen von vielen Kanälchen von Epithelzellen erfüllt. Zahlreiche Zellen auch mit allongiertem oder ganz flachem Kern (Zellvermehrung, beginnende Spermiogenese, Reizerscheinungen).

Im blaßgelben verdünnten eitrigen Exsudat der Trommelhöhle Eiterzellen, einige Plattenepithelzellen und zerstreut je 1 Coccus (1%ige Methylenblau-Färbung).

5. Diskussion

Im Falle von HALLERMANN und ILLCHMANN-CHRIST gelangten innerhalb $5\frac{1}{2}$ Std insgesamt 1,8 g Pyramidon, 0,96 g Alsol und 1,44 g Trichlorbutylsalicylsäureester in den Mastdarm. Wegen der Verabreichung in Form von Stuhlzäpfchen sowie der nicht ausschließlich Pyramidonbestandteile des Medikamentes eignet sich dieser Fall zur Feststellung der kleinsten tödlichen Pyramidondosis nicht. Unserem Erachten nach wurde das rectal verabfolgte Pyramidon auf dem Wege

über die berührte, verhältnismäßig kleine Schleimhautoberfläche langsamer resorbiert und gelangte auch langsamer in den Blutkreislauf als auf dem Weg über den eine größere Resorptionsoberfläche bietenden Magen-Darmkanal. Diese Behauptung scheint zu der Meinung der Bayer-Fabrik im Gegensatz zu stehen, daß nämlich das rectal verabreichte Pyramidon 3mal so rasch resorbiert wird als bei oraler Verabfolgung. Das erste „Ditonal forte“-Zäpfchen verursachte noch keine ernstesten toxischen Erscheinungen, was — unserer Meinung nach — durch die langsamere Resorption und rasche Ausscheidung durch die Nieren erklärt werden kann; die Blutkonzentration des Pyramidons erreichte die toxische Dosis nicht. Nach Resorption eines gewissen Teiles des 2. Zäpfchens entstand aber in kurzer Zeit die der toxischen bzw. letalen Dosis entsprechende Pyramidonkonzentration im Blut. Dementgegen verursachte im Fall von BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS eine peroral verabreichte kaum halbgroße Dosis (0,8 g) bei schweren toxischen Erscheinungen den Tod. Es muß aber dabei in Betracht gezogen werden, daß es sich im 1. Fall um ein 14monatiges Kleinkind, im letzteren aber um einen 7monatigen Säugling handelte, obzwar beide beinahe gleiches Körpergewicht besaßen. Höchstwahrscheinlich beeinflußt außer der Dosierungsform auch das Zeitalter die Reaktionsweise des Organismus gegenüber dem Pyramidon, was hinsichtlich der Bestimmung der kleinsten letalen Dosis von Bedeutung ist. Dem Anschein nach kann der Tod bei oraler Zufuhr durch kleinere Pyramidondosis verursacht werden als bei Verabreichung per rectum, weiterhin sind die Säuglinge gegenüber dem Pyramidon wahrscheinlich empfindlicher als die Kleinkinder.

Nach Tierversuchen verhalten sich Warm- und Kaltblütler gegenüber dem Pyramidon auf verschiedene Weise. RHODE glaubt, der bei den Warmblütlern kraftvoller Reiz des Zentralnervensystems sei charakteristisch für die toxische Dosis von Pyramidon. Nach FILEHNE zeigen sich bei Pyramidonintoxikationen von Fröschen zuerst Stupor, dann Krämpfe, schließlich ein paralytischer Zustand infolge Lähmung der motorischen Nervenendungen. Die kleinste tödliche Dosis für mittelgroße Frösche wurde mit 15 mg angegeben. Das charakteristische Symptom der Vergiftung bei Warmblütlern ist der Krampfzustand mit einer Art Bewußtlosigkeit: es treten epileptiforme Krämpfe an den Gliedmaßen, Hals- und Kaumuskeln sowie starke Speichelaussonderung, Erbrechen und beschleunigtes Atemholen auf. Höhe der kleinsten letalen Dosis hängt von Größe und Art des Versuchstieres sowie von Form der Verabreichung ab. Nach FILEHNE verursacht bei Meerschweinchen von 1500—1800 g die Verabreichung von 0,5 g Pyramidon eine schwere, die Zufuhr von 0,75 g immer eine tödliche Intoxikation. LÉPINE sah bei Hunden durch 0,25 g Pyramidon je Kilogramm Körper-

gewicht nach intravenöser Injektion schon innerhalb weniger Minuten den Tod unter schweren Krämpfen und Abnahme der Herzfunktion eintreten, bei peroral verabreichter 0,22 g/kg Dosis zeigten sich Zittern, Pulsverlangsamung, Reflexsteigerung, Dyspnoe und nach etwa 4 Std Exitus. Temperatur nahm im allgemeinen ab und nur selten zu. Auf Grund der Hundenexperimente gelangte LÉPINE zum Ergebnis, daß 0,2 g/kg Pyramidon per os als sichere tödliche Dosis gilt, und daß „bei kranken Menschen bereits eine Gabe von 8—10 g Pyramidon die gefährlichsten Wirkungen hervorrufen könne“. KOBERT legte die kleinste tödliche Pyramidondosis bei subcutaner Verabreichung für Hunde und Kaninchen mit 0,4 g/kg, für Meerschweinchen mit 0,3 g/kg, für Katzen mit 0,26 g/kg fest. Heftige epileptiforme Krämpfe charakterisierten immer die Vergiftung. Auf Grund von Rattenexperimenten halten BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS die peroral verabreichte 2 mg/g Pyramidondosis im Geleite von Krämpfen für unbedingt tödlich. Nach ihrer sowie FILEHNES und KOBERTS Meinung verursachen die der tödlichen Pyramidondosis naheliegenden Dosen keine auffallenden Symptome, wenn sich aber auch Krämpfe hinzugesellen, so muß meistens mit einem tödlichen Ausgang gerechnet werden. Die Krämpfe stellen sich schon nach 2 min ein. *Die tödlichen Dosen bei Tierversuchen können natürlich ohne weiteres auf die Verhältnisse bei Erwachsenen bzw. Säuglingen nicht übertragen werden.*

DELL ERBA beobachtete an Kaninchen 15—35 min nach peroraler Zufuhr von 0,70 g Pyramidon Dispnoe, Midrias, Unruhe, Krämpfe, Temperaturabfall, gesteigerte Verlangsamung der Atmung, Ausfall der Cornearreflexe und endlich Exitus. Sektion der Tiere ergab Hyperämie der weichen Hirnhaut, Lungen, Leber, Milz und Nieren sowie des Herzens, weiterhin auch Herzerweiterung. Histologische Untersuchung: Nieren: vergrößerte, blutreiche Glomeruli, parenchymatöse Entartung der Epithelzellen der Tubuli contorti und recti, in ihnen Anhäufung von degenerativen Körnchen, in der Marksubstanz kleinere Blutungen. Nebennieren: In der Marksubstanz Blutreichtum und Blutungen. Leber: Fettige Degeneration, gelblichbraune Körnchen in den Kupfferzellen, Blutfülle in den Capillaren und Venen, perivasculäre Anhäufung von Lymphocyten. Gehirn: Hyperämie der weichen Hirnhaut und des Gehirns, perivasculäres Ödem und Blutungen, pericelluläres Ödem, in der Hirnrinde stellenweise ischämische Gebiete, Ganglienzelldegeneration und -nekrose. Milz: In den Reticulumzellen degenerative Körnchen. Lungen: Blutreichtum, Blutungen, Ödem, Ablösung des Bronchienepithels. Herzmuskel: Hyperämie und parenchymatöse Entartung. Magen: In der Submucosa und Muskulatur hochgradige Blutfülle.

Im Falle von BESSAU und Mitarbeitern erwies sich die tödliche Dosis für 0,072 g/kg, in ROTKYS Fall verursachte die Dosis 0,1 g/kg eine

schwere aber nicht tödliche Vergiftung. Auf Grund dieser Angaben kann die kleinste tödliche Dosis für Erwachsene mit 0,1—0,15 g/kg, d. i. für einen 50 kg schweren Menschen mit 5—8 g festgelegt werden. In eigenem Fall ergibt die auf Grund der nachmittags verabreichten 0,50 g durchgeführte Rechnung als letale Dosis 0,055 g/kg, auf Grund der insgesamt verabfolgten 0,70 g Pyramidonmenge aber 0,077 g/kg Pyramidon. Im Fall von VAN ERKELENS führte das per Clyisma verabreichte 5 g Pyramidon zum Tod; die tödliche Dosis betrug also bei dem „guternährten“ 170 cm hohen, 80 kg schweren Mann 0,062 g/kg (bei 70 kg Körpergewicht 0,071 g/kg). Diese letzten Werte sind mit der tödlichen Dosis in BESSAUS sowie eigenem Fall gut zu vereinbaren.

Nach STARKENSTEIN ruft das Pyramidon einen rasch ablaufenden, aber energisch wirkenden Reiz der motorischen Sphäre hervor und übt nur aufs Schmerz- und Wärmезentrum eine lähmende Wirkung aus. ROTKY deutet auf Grund der sprunghaften Temperatursteigerung in seinem Fall darauf hin, daß das Pyramidon aufs Wärmезentrum (*Tuber cinereum*) einen starken Einfluß hat; dafür spricht auch der histologische Befund bei VELTEN.

Vergleicht man die Vergiftungssymptome, den Sektions- und histologischen Befund unseres Falles mit den diesbezüglichen Schrifttumsangaben, so kann in großen Zügen ihre Übereinstimmung festgestellt werden. Diese Erscheinungen bei Pyramidonvergiftungen können aber nicht für spezifisch gehalten werden, da gleiche Symptome, gleicher Sektions- und histologischer Befund auch bei anderen Intoxikationen zu beobachten sind. Obzwar in eigenem Fall keine pathologischen Veränderungen vorgefunden wurden, die auf andere Todesursachen bzw. tödlichen Erkrankungen hindeuten könnten, muß — auf Grund der Umstände, Symptome, des Sektions- und histologischen Befundes sowie der chemischen Untersuchungsangaben — die Vergiftung durch Pyramidon als Todesursache angenommen werden, trotzdem daß die chemische Untersuchung in den Leichenteilen die tödliche Pyramidonmenge nicht nachgewiesen hatte. Es muß nämlich dabei in Anbetracht gezogen werden, daß das Pyramidon schon nach 20 min im Urin nachzuweisen ist, die Aussonderung sich also rasch in Gang setzt und daß der Tod des Kindes 18 Std nach der ersten und 10 Std nach der letzten Pyramidondosis erfolgte, d. h. für Ausscheidung genug lange Zeit zur Verfügung stand. In der uns zugänglichen Literatur wurden keine Angaben darüber vorgefunden, wie lange Zeit zur Ausscheidung gewisser Pyramidondosis nötig sei; unsere chemischen Untersuchungsergebnisse sind also in dieser Hinsicht beachtenswert: die 90% der einverleibten 0,70 g Pyramidonmenge wurde bei dem 8 Monate alten, 9 kg schweren Säugling innerhalb 18 Std aus dem Organismus entleert und so sind etwa nur

10% zurückgeblieben. Ablauf, Zeitdauer sowie Menge der Ausscheidung können nur durch weitere entsprechende Untersuchungen geklärt werden.

Die Tatsache, daß zum Zeitpunkt des Todes nur mehr geringe Reste des einverleibten Pyramidons im Organismus vorhanden waren, weist darauf hin, daß für den tödlichen Ausgang in erster Linie die histologischen Beeinträchtigungen verantwortlich gemacht werden können, die unter dem Einfluß der pyramidonbedingten Folgen zustande kamen und nach gewisser Zeit und über gewissen Grenzen irreversibel geworden sind. Auf die Frage, welche von diesen histologischen Veränderungen für primär und welche für sekundär zu halten sind, kann auf Grund bisheriger Kenntnisse kaum sichere Antwort gegeben werden.

In eigenem Fall zeigten sich in Hauptzügen dieselben histologischen Veränderungen wie bei VELTEN, VAN ERKELENS (Erwachsene), HALLERMANN und ILLCHMANN-CHRIST (14monatiges Kleinkind), GÖSSNER (6jähriges Mädchen), DELL ERBA (3monatiger Säugling). Gemeinsame Veränderungen: Hochgradige Hyperämie aller Organe, Gehirn- und Lungenödem, Lungenerweiterung, Blutfülle und Ödem der Leber (seröse Entzündung), perivasculäres Ödem und Blutungen im Gehirn, in der Lunge, Milz, den Nieren, fleckige-fettige Degeneration in der Leber, parenchymatöse Degeneration in der Herzmuskulatur und den Nieren, stellenweise Ablösung des Alveolarepithels in den Lungen, ischämische nekrotische Herde in der Rindensubstanz des Stirnlappens, verschieden schwere Ganglienzellveränderungen und -nekrosen in den verschiedenen Hirngebieten.

Es wurden aber in unserem Fall zahlreiche histopathologische Erscheinungen beobachtet, die von anderen Verfassern nicht erwähnt worden sind, wie: Ablösung der Gefäßendothelzellen, schwärzliche Körnchen in den abgelösten Endothelzellen, den Leukocyten und Gefäßwänden, körniger Zerfall der Leukocyten, Vermehrung der eosinophilen Leukocyten, Bronchuskrampf, Eintritt von Leberzellen in die Lebervenen (Leberzellmobilisation), Kernvergrößerung und -teilung (Riesen- und mehrere Kerne) sowie Chromatinreichtum in den Leberzellen und Epithelzellen der Tubuli contorti und recti der Nieren. *Diese Veränderungen werden für die histologischen Zeichen des menschlichen Schocktod gehalten* und wurden größtenteils auch in unseren früheren Untersuchungen vorgefunden bei Salvarsantod (FAZEKAS-DÓSA), bei Eintritt von Bariumsulfat in den Kreislauf (FAZEKAS), bei Eclampsia sine eclampsia in Mutter und Frucht (FAZEKAS-JAKOBOVITS). Auf Grund der auffallend ähnlichen Vergiftungssymptome, Sektionsbefunde und histologischen Veränderungen halten wir *den durch Pyramidonvergiftung bedingten Tod gleichfalls für einen Schocktod*. Unserer Meinung nach

kann auch *der durch Pyramidonvergiftung ausgelöste Schock* — wie z. B. beim Salvarsantod — *auf die Wirkung des aus den beeinträchtigten Zellen freigewordenen Histamins zurückgeführt werden.* (Wegen Raummangel sowie Vermeidung von Wiederholungen soll — hinsichtlich des Schockwirkungsmechanismus — auf unsere früheren Mitteilungen hingewiesen werden. Ebendort ausführliche Literatur.)

Hinsichtlich der *innersekretorischen Drüsen* beobachtete VELTEN in der Nebennierenrinde das Freisein von Lipoiden in der Zona glomerulosa, den Lipoidreichtum in der Zona fasciculata, VAN ERKELENS nur hochgradige Hyperämie der Hypophyse, Thyreoidea und des Thymus, HALLERMANN und Mitarbeiter nur Blutfülle der Nebennierenrinde und -marksubstanz sowie Lipoidreichtum der Rindensubstanz. (Über einzelne Rindensubstanzteile wird nicht berichtet.) Auf Grund unserer Befunde soll die Aufmerksamkeit auf die histologischen Veränderungen der Hypophyse, Nebennierenrinde und Hoden gelenkt werden. Der Chromatinreichtum des Kerns in den basophilen Zellen der Hypophyse, der Reichtum des Zellplasmas an Körnchen, die Vergrößerung und der Chromatinreichtum des Kerns in den Zellen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, der Lipoidreichtum des Zellplasmas, die auffallende Vermehrung und Verlängerung der Epithelzellen der Hodenkanälchen *weisen auf den Reizzustand dieser Zellarten bzw. auf ihre gesteigerte Funktion hin.* Die Lipoidarmut bzw. das Freisein von Lipoiden in den Zellen der Zona fasciculata und reticularis der Nebennierenrinde, die Chromatinarmut und das Kleinerwerden der Zellkerne hingegen lassen *die herabgesetzte Funktion dieser Rindengebiete* vermuten. Die Veränderungen der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen lassen also auf die gesteigerte ACTH-Bildung sogar auf die in diesem Alter noch ungewöhnliche Gonadotrophormonbildung folgern, was auch durch die Erscheinungen an der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde bzw. an den Epithelzellen der Hodenkanälchen bestätigt zu sein scheint. Die gesteigerte Funktion der basophilen Zellen der Hypophyse kann einerseits durch die auf den Hypothalamus oder auf die Hypophyse unmittelbar ausgeübte Reizwirkung des Pyramidons, andererseits durch die auf den Hypothalamus und über diesem Weg auf die Hypophyse, oder unmittelbar auf die Hypophyse und über diesem Weg auf die Nebennieren und Geschlechtsdrüsen ausgeübte Reizwirkung einer *Acidose* zustande kommen, welche Acidose mit aller Gewißheit durch Atmungs- und Blutkreislaufstörungen hervorgerufen worden ist. (Gleiche Wirkung wurde in Tierversuchen bei Verabreichung von 13 acidotisch wirkenden Verbindungen schon früher festgestellt; FAZEKAS.) Unser Befund steht im Einklang mit LEWINS früherer Beobachtung, daß nämlich unter dem Einfluß einer höheren Pyramidonosis in einem seiner Fälle eine hochgradige Steigerung der Libido sexualis nachgewiesen werden konnte.

DELL ERBA beobachtet unter dem Einfluß der Pyramidonintoxikation ausgedehnte Blutungen in der Marksubstanz der Nebennieren bei Kaninchen und erklärt den pyramidonbedingten Blutdruckabfall, Kollaps und Tod mit der Funktionsinsuffizienz des Nebennierenmarks (Adrenalinmangel). In seinem menschlichen Fall teilte er keine solchen Nebennierenblutungen mit. In unserem Fall wurden hingegen in der Marksubstanz der Nebennieren ausgesprochene Blutungen vorgefunden, die zweifellos eine wichtige Rolle im Zustandekommen des Kollaps spielten, trotzdem aber nur als Teilerscheinung gewertet werden können.

Bekanntlich entstehen in Histaminschockfällen hochgradige Erweiterung der peripheren Gefäße, Serumausströmung und Gewebsödem (Lungen, Leber, Gehirn). (All diese Erscheinungen können auch bei Pyramidonvergiftungen nachgewiesen werden.) Das Gewebsödem kann durch die Kreislaufstörung nur teilweise geklärt werden (Stauung); eine solch hochgradige Steigerung der Permeabilität der Gefäße kann aber ausschließlich durch mechanische Ursachen an sich kaum verständlich gemacht werden. Die Ablösung der Endothelzellen und die gesteigerte Funktion der Zona glomerulosa in der Nebennierenrinde erklären hingegen das Zustandekommen des Ödems. Nach gegenwärtiger Auffassung erzeugt nämlich die Zona glomerulosa das Mineralocorticoid, das dann in großer Menge eine Na-Retention, dadurch eine Wasserretention verursacht, d. h. die Entstehung des Gewebsödems befördert. Das bei Pyramidonvergiftungen gleichmäßig vorgefundene Ödem scheint im Gegensatz zur Beobachtung von einigen Verfassern zu stehen, daß nämlich das Pyramidon durch Verdichtung der Gefäße das Entzündungs- und Gehirnödem verringert. Der hier scheinbar bestehende Gegensatz kann dadurch aufgelöst werden, daß die therapeutische und toxische bzw. letale Pyramidondosis aus dieser Hinsicht eine entgegengesetzte Wirkung entfalten kann wie z. B. auf die Temperatur. Die therapeutische Dosis verursacht noch keine Zellschädigungen, kein Histaminfreiwerden, die Dosis toxica aber dem Anschein nach, ja. Die Kernhyperchromasie, -vergrößerung und -teilung in den Leber-, Nierenepithel- und anderen Zellen wird für eine durch die auftretende Acidose bedingte Reizerscheinung gehalten. Gleiche Erscheinungen wurden in anderen, mit einer Acidose einhergehenden Vergiftungsfällen schon früher beobachtet und mitgeteilt.

Zusammenfassung

1. Literaturangaben über Resorption, Ausscheidung, Wirkung und schädliche Nebenwirkung des Pyramidons sowie Dosen, Symptome, Sektions- und histologische Befunde weiterhin chemische Untersuchungsergebnisse der bisher veröffentlichten Pyramidonvergiftungen werden bekanntgegeben.

2. In eigenem Fall wurden einem 8 Monate alten männlichen Säugling wegen Fieber innerhalb 8 Std 0,70 g Pyramidon oral verabreicht. Nach der letzten Dosis von 20 cg Erbrechen, Krämpfe, schwere Atmung, Cyanose, Pupillenerweiterung, Bewußtlosigkeit. Tod 18 Std nach der ersten, 10 Std nach der letzten Dosis.

3. *Sektionsbefund* stimmt mit den Befunden bei anderen Pyramidonvergiftungen überein und erwies sich nicht für charakteristisch.

4. Durch *chemische Untersuchung* konnten nur 10% des einverleibten Pyramidons in den Leichenteilen nachgewiesen werden; 90% entleerte sich also innerhalb 10—18 Std aus dem Organismus.

5. Außer den bisher beobachteten Veränderungen wurden bei der *histologischen Untersuchung* auch zahlreiche, in Pyramidonvergiftungsfällen noch nicht bekanntgegebene Veränderungen vorgefunden: Ablösung der Gefäßendothelzellen, schwärzliche Körnchen in den Gefäßwänden, den Endothelzellen und Leukocyten, körniger Zerfall der letzteren, Vermehrung der eosinophilen Leukocyten, Bronchuskrampf, Leberzellen in den Lebervenen (Leberzellmobilisation), Vergrößerung des Kerns in den Leberzellen und den Epithelzellen der Nierenkanälchen, Vermehrung des Chromatingehaltes sowie Kernteilungserscheinungen in denselben Zellen.

6. Veränderungen in den *innersekretorischen Drüsen*: *Hypophyse*: Hyperchromasie des Kernes in den basophilen Zellen, Reichtum ihres Plasmas an Körnchen. *Nebennierenrinde*: Vergrößerung und Hyperchromasie der Zellkerne in der Zona glomerulosa sowie Lipoidreichtum des Plasmas. *Hodenkanälchen*: Vermehrung und Verlängerung der Epithelzellen. Diese Veränderungen werden für Reizerscheinungen bzw. Zeichen einer gesteigerten Funktion gehalten, die auf die Wirkung der infolge Atmungs- und Kreislaufstörungen auftretenden Acidose zurückgeführt wird.

7. Die Zellen der Zona fasciculata und reticularis der Nebennierenrinde zeigten Armut an Lipoid, ihr Kern Armut an Chromatin, was auf die Funktionsverminderung dieser Rindengebiete hinweist.

8. In der Marksubstanz der Nebennieren zeigten sich ausgedehnte Blutungen, die einen Blutdruckabfall und Kollaps hervorrufen konnten.

9. Auf Grund der Symptome, histologischen Veränderungen sowie unserer früheren Untersuchungen und der Literaturangaben wird *der Tod* — unseres Erachtens — *in Pyramidonvergiftungsfällen durch einen Schock verursacht, der durch den Einfluß des aus den geschädigten Zellen freigewordenen Histamins bedingt worden ist.*

Literatur

BESSAU, G., W. HEUBNER, u. V. MÜLLER-HESS: Pyramidonvergiftung eines Säuglings. *Slg Vergift.fälle* 112, 17 (1942). — BONSORFF, B.: Granulocytopenie nach Amidopyrin-Medikation. *Klin. Wschr.* 1935, 465. — DELL ERBA, A.: Aspetti

anatomo patologica del avvelenamento acuto da piramidone. *Zacchia* **16**, 235 (1953). — ERKELENS, K. VAN: Über einen Fall tödlicher Pyramidonvergiftung nach Pyramidonclysma. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **39**, 469 (1949). — FAZEKAS, I. GY.: Heveny allonalmérgezés okozta szövettani elváltozások különös tekintettel a központi idegrendszerre. *Budap. orv. Ujság* **32**, 73 (1934). Histologische Veränderungen des Zentralnervensystems nach akuter Allonalvergiftung. *Mshr. Psychiatr.* **90**, 336 (1935). — Mástung durch Steigerung der Nebennierenrindenfunktion (Monogr.). *Acta med. Szeged* **12** (1949). — Kísérleti adatok a petefészek működés befolyásolására egyszerű vegyületekkel. *Orv. Hetil.* **90**, 777 (1949). Experimentelle Angaben zur Beeinflussung der Ovarialfunktion durch einfache Verbindungen. *Endokrinologie* **30**, 295 (1953). — Halálos bariumchlorid mérgezések gyógyszeresre követeztében, különös tekintettel az agyszövettani elváltozásokra. *Orv. Hetil.* **90**, 280 (1949). Tödliche Bariumchloridvergiftungen mit besonderer Berücksichtigung der histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **44**, 36 (1955). — Kísérleti adatok a meddőség leküzdésére egyszerű vegyületekkel. *Magy. nőorvos. Lap.* **14**, 264 (1951). Experimentelle Angaben zur Bekämpfung der Sterilität durch einfache Verbindungen. *Endokrinologie* **31**, 206 (1954). — Acidotikus kezelés hatása meddő háziyulak petefészékén, méhén és mellékveséin. *Kísérletes Orvostudomány* **3**, 415 (1951). Einfluß acidotischer Behandlung auf die Ovarien, Gebärmutter und Nebennieren unfruchtbarer Kaninchen. *Endokrinologie* **31**, 156 (1954). — Mellékpajzsmirigymegnagyobbodás előidézése egyszerű vegyületekkel. *Orv. Hetil.* **92**, 1181 (1951). Vergrößerung der Nebenschilddrüsen durch einfache acidotischen Verbindungen. *Virchows Arch.* **324**, 531 (1954). — Hirtelenhalál művi húgycsőátfúrodáson át a vérkeringésbe jutó Röntgenpép hatására (Bariumsulfát-shock). *Orv. Hetil.* **95**, 669 (1954). Plötzlicher Tod infolge des durch Perforationsöffnungen der Harnröhre im Blutkreislauf gelangten Röntgenbreis. (Bariumsulfatshock). *Z. Urol.* **47**, 673 (1954). — FAZEKAS, I. GY., u. A. DÓSA: Arsénobenzol halálesetek szövettani elváltozásai és azok értékelése. *Orv. Hetil.* **94**, 796 (1953). Histologische Veränderungen bei Arsenobenzoltodesfällen und ihre Bewertung. *Arch. f. Dermat.* **197**, 436 (1954). — Adatok a salvarsanhalál mechanizmusához. *Orv. Hetil.* **95**, 865 (1954). Beiträge zum Mechanismus des Salvarsantodes. *Arch. f. Dermat.* **198**, 89 (1954). — FAZEKAS, I. GY., u. A. JAKOBOVITS: Görcsnélküli eklampsia májtokrepedés folytán bekövetkező hasüri elvérzéssel. *Magy. nőorvos. Lap.* **17**, 865 (1954). Eclampsia sine eclampsia mit Bauchhöhlenverblutung infolge Leberkapselruptur. *Gynaecologia (Basel)* **143**, 38 (1957). — FILEHNE, W.: Über das Pyramidon ein Antipyrinderivat. *Berl. klin. Wschr.* **1896**, 48. Das Pyramidon. *Z. klin. Med.* **32**, 569 (1897). — GELL, T.: Ein Fall von tödlicher Vergiftung durch Pyramidon. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **7**, 344 (1926). — GÖSSNER, W.: Tödliche Pyramidonvergiftung bei einem Kinde. *Slg Vergift.fälle, Arch. Toxikol.* **14**, 38 (1952). — HALLERMANN, W., u. A. ILLCHMANN-CHRIST: Die Pathologie der akuten tödlichen Ditonalvergiftung beim Kinde. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **40**, 511 (1951). — HESS, B.: Mitteilung eines Todesfalles nach Novalgin i. v. *Med. Klin.* **1950**, 371. — HIRTZ, M.: Sur le pyramidon. *Presse méd.* **1912**, 573. — HOFFMANN, A. M., E. M. BUTT and N. G. HICKEY: Neutropenia following amidopyrine. *J. Amer. Med. Assoc.* **102**, 1213 (1934). — HOLTEN, C.: Considerations and experiments on hypersensitive nature of amidopyrine agranulocytosis. *Amer. J. Med. Sci.* **194**, 229 (1937). — HOLTEN, C., H. E. NIELSEN u. K. TRANSBOL: Fünf nosokomiale Fälle von Agranulocytose bei Kranken mit Amidopyrinbehandlung. *Acta med. scand. (Stockh.)* **84**, 45 (1934). — JANSCH, H., u. N. WÖLKART: Zur tödlichen Pyramidonvergiftung beim Kleinkind. *Arch. Toxikol.* **15**, 1 (1954). — KOBERT, R.: Beiträge zur Kenntnis einiger Pyrazolonderivate. *Z. klin. Med.* **62**, 57 (1907). — KOCH, R.: Zur Toxikologie des Pyramidons. II. *Med. Klin.* **1950**, 661. — KOCH, R., u. A. HÜBNER: Zur Toxikologie des Pyramidons. I. *Med. Klin.* **1949**, 1571. —

KRACKE, R. R., and F. P. PARKER: Relationship of drug therapy to agranulocytosis. *J. Amer. Med. Assoc.* **105**, 960 (1935). — LASCH, FR.: Experimentelle Untersuchungen über die Allergie der Pyramidon-Agranulocytose. *Münch. med. Wschr.* **1940**, 821. — LÉPINE, R.: Sur la valeur clinique du pyramidon. *Rev. Méd.* **18**, 196 (1897). — LEWIN, L.: Gifte und Vergiftungen, S. 570. Berlin: Stilke 1929. — LOTZE, H.: Nebenwirkungen der Pyramidontherapie. *Med. Klin.* **1934**, 1628. — MADISON, W. F., and T. L. SQUIER: The etiology of primary granulocytopenia. *J. Amer. Med. Assoc.* **102**, 755 (1934). — MEIER, M. S.: Agranulocytose als Vergiftungsfolge (Pyramidon, Cibalgin, Veramon, Allonal, Novalgin). *Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle A 8*, 665 (1937). — NIXDORF, H.: Letaler Ausgang einer Poliomyelitis durch Behandlung mit hohen Pyramidondosen. *Dtsch. Gesundheitswesen* **4**, 204 (1949). — PEPPER, O. H. P.: Leukopenia — a review: with special reference to agranulocytic angina (STANLEY P. BLACK memorial lecture). *California Med.* **35**, 82, 173 (1931). — PLUM, P.: Agranulocytosis due to amidopyrin; experimental and clinical study of 7 new cases. *Lancet* **1935**, 14. Demonstration experimentale de l'importance du pyramidon chez l'homme sur la moelle osseuse et sur le sang circulant. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 1227 (1936). — REUTER, F., H. LIEB u. W. GÜNTHER: Gifte und Vergiftungen in der gerichtlichen Medizin, S. 1223. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938. — RHODE, E.: Zit. in HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 1, S. 1139. 1923. — ROTHKY, H.: Pyramidonvergiftung. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 1637, *Wien. Arch. inner. Med.* **10**, 595 (1925). — SCHNEIDER, PH.: Pyramidon-Vergiftung (Selbstmord). *Beitr. gerichtl. Med.* **11**, 175 (1931). — SCHOTTMÜLLER, H.: Zit. LOTZE, Über eine wirksame Behandlung des Singultus mit Pyramidon. Behandlung des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus mit Pyramidon. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 860. — SCHULZE-ALLEN, G.: Über tödliche Pyramidon-Vergiftung mit kasuistischen Mitteilungen zweier Selbstmordfälle. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **33**, 42 (1941). — SCHWARZACHER, W.: Zit. C. VELTEN, Selbstmord mit Pyramidon. *Akt. des ger.-med. Inst. Heidelberg*, S. 276, 1933. — Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle **8**, 79 (1937). — STARKENSTEIN, E.: Untersuchungen über die pharmakologische Pyramidonwirkung. *Ther. Halbmn.* **1921**, 585. — Die Toxizität des Veramons. *Klin. Wschr.* **1925**, 114. — STÖDER, J.: Doppeltsehen nach Pyramidongabe. *Dtsch. med. Wschr.* **1938**, 1324. — VELTEN, C.: Selbstmord mit Dimethylaminophenazon (Pyramidon). *Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle* **8**, 79 (1937). — WAGNER, K.: Pyramidon-Vergiftung (tödliche). *Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle* **2**, 111 (1931).

Prof. Dr. GY. FAZEKAS, Szeged (Ungarn), Kossuth Lajos Gugarut 40