

Das Verhalten der Lungen-Mastzellen bei der akuten Vergiftung mit Barbituraten und Bromureiden

E. Rüdell, S. Berg und K. Pöhlmann

Institut für Rechtsmedizin der Universität Göttingen, Windausweg 2, D-3400 Göttingen, Bundesrepublik Deutschland

The Reaction of Lung Mast Cells to Acute Barbiturate and Bromureide Poisoning

Summary. Guinea pigs were poisoned by large oral doses of hypnotics in order to study the effect of bromureides on the mast cell contents of the lungs in comparison to the influence of barbiturate intoxication. The dose of the hypnotics chosen was thus, that all animals died within the first three hours after the beginning of feeding. Then the degranulation of mast cells with decrease of the mast cell number in the lung tissue was merely small in the barbiturate poisoned animals, but very extensive in the animals intoxicated by bromureides. The difference is highly significant.

The possible influence of this effect upon the different clinical course of both kinds of intoxication is discussed.

Key words: Barbiturate poisoning, degranulation of mast cells – Bromureide poisoning, degranulation of mast cells – Mast cell findings, in poisoning by hypnotics.

Zusammenfassung. Bei Meerschweinchen wurden peroral hochdosierte Schlafmittelvergiftungen mit dem Ziel herbeigeführt, die Wirkung der Bromharnstoff-Derivate auf den Mastzellspeicher der Lungen im Vergleich zu den Barbituratvergiftungen festzustellen. Die Dosierung der Hypnotica war so gewählt, daß alle Tiere innerhalb der ersten 3 Stunden nach Fütterungsbeginn starben. Danach war die Entspeicherung der Mastzellen mit Verminderung der Mastzellichte im Lungengewebe bei den Barbiturattieren nur geringgradig, bei den Bromharnstofftieren sehr weitgehend; der Unterschied ist hochsignifikant.

Die mögliche Bedeutung dieses Effektes für den unterschiedlichen klinischen Verlauf der beiden Vergiftungsarten wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Barbituratvergiftung, Mastzellentspeicherung – Bromureidvergiftung, Mastzellentspeicherung – Mastzellbefunde, bei Schlafmittelvergiftung.

Der Anteil von Vergiftungen mit den bis vor kurzem noch rezeptfreien Hypnoticis der Bromharnstoffreihe ist in den letzten zwei Jahrzehnten von etwa 3 auf bis zu 50 % aller Tablettenintoxikationen gestiegen, wobei nicht nur die Barbiturate, sondern auch andere Nichtbarbiturate jeweils mit Einführung der Rezeptpflicht an Bedeutung verloren [4, 10, 22, 8, 26, 9, 16, 21].

Die klinischen Erfahrungen mit Bromureiden machten schon frühzeitig deutlich, daß der pathophysiologische Mechanismus bei der Barbiturat-Intoxikation auf der einen und der Bromureidvergiftung auf der anderen Seite unterschiedlich sein muß: Während bei den Barbituraten die Atemdepression als wichtigste Komplikation genannt wird, stehen bei den Bromureiden Schocksymptome und Lungenkomplikationen im Vordergrund [7, 8, 6]. Auch eine kardiodepressive Wirkung wurde beschrieben (Strubelt). Als Hauptbefund im Bereich der Lungen nennt die Kasuistik bei den Barbiturat-Vergiftungen die hypostatische und die Bronchopneumonie infolge von Hypoventilation und Aspiration. Dagegen werden als pathomorphologisches Äquivalent der Bromharnstoff-Intoxikationen in der Lunge ein interstitielles Oedem neben kapillären Mikrothrombosen, intraalveolären Blutungen und später auch hyaline Membranen beschrieben [11, 26, 9]. Auch tierexperimentell zeigen sich zu Beginn der Vergiftung Zeichen der veränderten Gefäßwandpermeabilität, welche möglicherweise auf die frühe Freisetzung humoraler Mediatoren zurückgeht.

Nach Swedenborg et al. [24], Mittermayer et al. [13] und Remmele und Loew [17] könnten als deren Quelle die intravasalen Thrombozytenaggregate in Frage kommen; Ergebnisse von Berg et al. [2, 2a] über die Entspeicherung von Lungenmastzellen im hämorrhagischen Schock und während der Antabus-Alkoholreaktion lassen daran denken, daß der Lungenmastzellspeicher auch bei den Bromureidvergiftungen eine Rolle spielen könnte. Ist diese Annahme richtig, könnte – und das ist die der folgenden Untersuchung zugrunde liegende Arbeitshypothese – im Verlauf der experimentellen Bromureidvergiftung ein anderes Verhalten der Lungenmastzellen als bei der Barbiturat – und anderen Schlafmittel-Intoxikationen in Erscheinung treten.

Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten in Freiluftkäfigen herangezüchtete und mit Frischfutter ernährte Meerschweinchen weiblichen Geschlechts der Rasse Pirbright White W 58, deren Körpergewicht zwischen 326 und 487 g lag. Je 5 dieser Tiere erhielten Phenobarbital (3, 75 g/kg KG), Diäthyl- und N-Diäthylbarbital (jeweils 1,375 g/kg KG), Carbromal (9,8 g/kg KG) und Bromisoval (9,6 g/kg KG) peroral. Die Dosierungen waren in Vorversuchen als diejenigen ermittelt worden, bei denen die Mehrzahl der Nüchterntiere, die bereits seit 24 Stunden vor Versuchsbeginn nur noch Wasser-, aber keine Futteraufnahme mehr hatten, innerhalb der ersten 3 Stunden nach Versuchsbeginn verstorben war. Bei allen Tieren wurde eine Fütterungszeit von exakt 10 Minuten eingehalten. Als Vergleichstiere dienten 5 weitere durch Halothan-Überdosierung getötete Meerschweinchen. Während des Versuchs wurden der Zeitpunkt des sichtbaren Wirkungseintritts und die Todeszeit nach Fütterungsbeginn protokolliert. Bei allen Tieren erfolgte die Sektion und Gewinnung der Lungengewebsstücke sowie einer Blutprobe 30 Minuten nach dem Tode.

a) Histologische Untersuchungen

Jeweils abwechselnd aus dem rechten und linken Lungenflügel wurden Organquerschnitte von etwa 0,5 cm Dicke aus Ober-, Mittel- und Untergeschoß entnommen und 96 Stunden unter ständiger Bewegung auf einer Schüttelmaschine in 4 %iger Bleiacetatlösung nach Holmgren (Pb-II-Hydroxyacetat 7414 Merck) bei täglichem Lösungswechsel fixiert und in weiteren 24 Stunden unter fließendem Wasser gespült. Die von den Gewebsstücken hergestellten 5 μ dicken Paraffinschnitte wur-

den in 0,1 %iger wässriger Toluidinblau-Lösung (Toluidinblau 0 1273 Merck) bei pH 4,1 eine Stunde lang gefärbt und nach 10-minütiger Wasserspülung in Glyceringelatine eingebettet. Die Ermittlung der Mastzellzahlen erfolgte mikroskopisch bei 125-facher Vergrößerung im Okularmikrometerfeld: Je Geschoß wurden die Mastzellen in 10 Flächen zu jeweils 0,01 cm², also pro Tier an 30 dieser Flächen, gezählt. Grundsätzlich wurden dabei alle Zellen gezählt, die trotz Degranulierung oder verschieden stark ausgeprägter Granulolyse in der Arbeitsvergrößerung bei erhaltener Restmetachromasie noch als Mastzellen erkannt werden konnten. Nach der Mastzell- und Flächensumation wurde die Zahl der Mastzellen pro 1 cm² errechnet.

b) Toxikologische Untersuchungen

Aus dem Vollblut der Bromharnstoff-vergifteten Tiere wurden nach der Methode von Kisser [12] die Gesamtbromidspiegel bestimmt.

Die Barbituratbestimmungen im Vollblut der Barbiturat-vergifteten Tiere wurden gaschromatographisch durchgeführt: Zu je 0,5 ml der Diäthylbarbitursäure – sowie zu je 1 ml der Phenobarbital-Blutproben wurde als innerer Standard jeweils 600 µg Phenobarbital-Na bzw. 100 µg Methaqualon in 2 ml Aqua dest. gelöst zugesetzt. Die Proben wurden mit 0,5 ml 1n HCl angesäuert und mit 13 ml Äther ausgeschüttelt; 10 ml der Ätherphase wurden abpipettiert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 0,2 ml Methanol gelöst. Hiervon wurden jeweils 1 µl in den Gaschromatographen von Hewlett-Packard, Modell 5750 G injiziert. Zur Detektion diente ein mit Wasserstoff und synthetischer Luft betriebener stickstoffspezifischer Flammenionisations-Detektor (NFID). Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet, der Durchfluß betrug 27 ml/min. Die Trennsäule (Glas, 6 Fuß lang, 2 mm i. D.) enthielt 3,8 % Silicon UCC W 982 auf Chromosorb G HP, 80/100. Es wurde mit folgenden Temperaturen gearbeitet: Einspritzblock 300°C, Detektor 350°C, Säule bei Phenobarbitalbestimmungen 250°C und 200°C bei Diäthylbarbitursäure. Die quantitative Auswertung erfolgte über die Peakflächen mit dem Integrator Autolab System IV.

Ergebnisse

Als erstes sichtbares Zeichen der *Barbituratwirkung* zeigte sich bei den Tieren überwiegend ein Sich-Schnäuzen mit den Vorderpfoten, daneben aber auch ein leichtes Taumeln. Die Tiere wurden gleichzeitig ruhig, die Atmung war verlangsamt. Sie kippten danach rasch zur Seite und schliefen ein, Krämpfe wurden nicht beobachtet. Bei den Phenobarbitaltieren betrug die Zeit zwischen Versuchsbeginn und erstem Wirkungseintritt zwischen 34 und 59, im Mittel 45,4 Minuten, der Tod trat 141 bis 169, im Mittel 154,6 Minuten nach Fütterungsbeginn ein. Bei den Diäthylbarbitaltieren zeigte sich ein wesentlich rascherer Verlauf, Wirkungseintritt im Mittel nach 23 Minuten, früher als bei den Phenobarbitaltieren; die Tiere starben im Mittel auch schon nach 107 Minuten. Bei der *Bromureid-Vergiftung* traten stets anfallweise tonische Streckkrämpfe neben klonischen Extremitätenkrämpfen auf. Die Tiere starben unter den Zeichen des Herzstillstandes, final trat Schnappatmung auf. Bei den Carbromaltieren trat die erste sichtbare Wirkung nach 45 Minuten ein; die Überlebenszeiten streuten zwischen 117 und 173 Minuten und betruhen im Mittel 141,8 Minuten. Bei den Bromisovaltieren begann die Wirkung etwas früher.

Die Phenobarbitaltiere erreichten eine *Schlafmittelvollblutkonzentration* zwischen 7,5 und 10,0 mg % (\bar{x} = 8,5 mg %, $s_{\bar{x}}$ = 0,52 mg %). Der Diäthylbarbitalspiegel lag zwischen 25,6 und 39,6 mg % (\bar{x} = 32,8 mg %, $s_{\bar{x}}$ = 2,55 mg %). Das in Wasser sehr gut lösliche Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure führte zu höheren Vollblutkonzentrationen zwischen 39,8 und 61,8 mg % (\bar{x} = 48,4 mg %, $s_{\bar{x}}$ = 4,02 mg %). Bei den Bromureidgruppen wurde nicht die Schlafmittelkonzentration selbst, sondern der erzielte Vollblutbromidspiegel bestimmt. Aufgrund stöchiometrischer Überlegungen muß davon ausgegangen werden, daß diesem etwa die dreifache Menge resorbierten

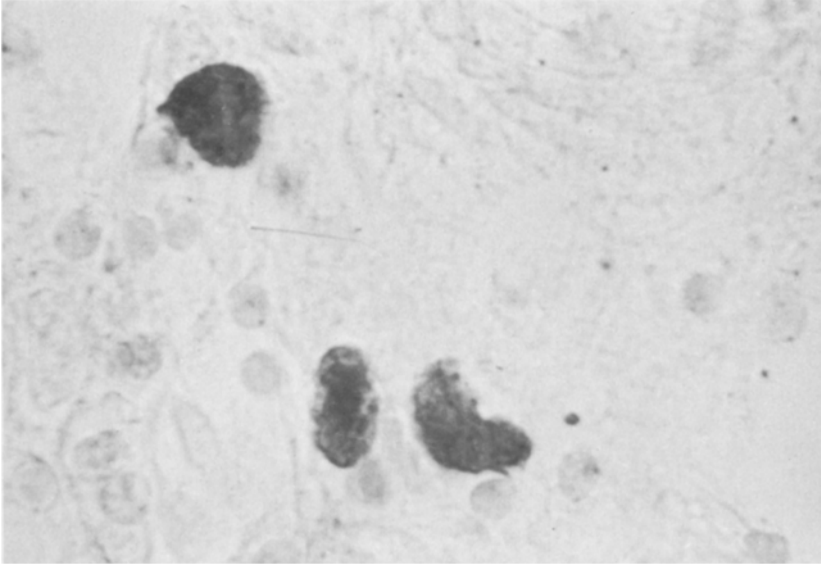


Abb. 1. Gruppe von intakten Lungenmastzellen des halothangetöteten Kontrolltiers 2

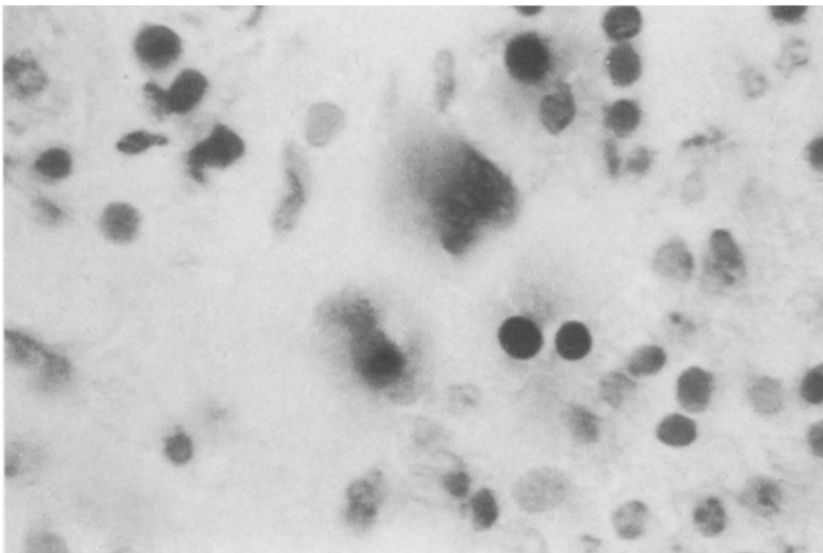


Abb. 2. Gruppe von Lungenmastzellen mit Entspeicherung und teilweiser Granulolyse, Bromisovaltier 1

Bromids entspricht. Bei Carbromal fanden sich Bromidspiegel zwischen 11,5 und 15,2 mg % ($\bar{x} = 13,6$ mg %, $s_{\bar{x}} = 0,67$ mg %). Der Bromidspiegel bei Bromisoval lag zwischen 14,5 und 19,8 mg % ($\bar{x} = 17,2$ mg %, $s_{\bar{x}} = 0,97$ mg %).

Tabelle 1. Mastzellzahlen der Meerschweinchenlungen (MZ pro 1 cm²)

Tiergruppe/Tier-Nr.	1	2	3	4	5	\bar{x}	s	$s_{\bar{x}}$
Halothan	1717	1677	2007	2270	2547	2044	370	165,4
Phenobarbital	2163	1500	1630	1447	1017	1551	412	184,3
Diäthylbarbital	1510	1620	1473	1107	1703	1483	229	102,3
Na-Diäthylbarbital	1167	1803	1090	1113	1403	1315	230	134,0
Carbromal	880	2133 ^a	1030	693	837	860	139	69,4
Bromisoval	1083	740	517	657	527	705	231	103,3

^a Wert ist nicht in \bar{x} , s und $s_{\bar{x}}$ eingegangen

Tabelle 2. Lungenmastzellzahlen nach Vergiftung mit Halothan, Barbiturat und Bromureid, Gesamtmaterial

Tiergruppe	\bar{x}	s	$s_{\bar{x}}$
Halothan (n = 5)	2044	370	165,4
Barbiturat (n = 10)	1517	316	100,0
Bromureid (n = 9)	774	202	67,2

Mastzellbefunde

Bei den unbehandelten (halothangetöteten) Kontrolltieren fanden sich überwiegend nichtentspeicherte Mastzellen mit einer Häufung im Bindegewebe der Lungen, also in Bronchus- und Gefäßnähe, sowie subpleural. Lediglich die Mastzellen in den Wänden der größeren Gefäße zeigten eine beginnende Degranulierung, nicht aber die im übrigen auch reichlich vorhandenen Mastzellen der Alveolarsepten. Die Mastzellzahlen betragen 1677 bis 2547 MZ pro 1 cm² Lungengewebe (\bar{x} = 2044 MZ pro 1 cm², $s_{\bar{x}}$ = 165,4 MZ pro 1 cm²).

In den Gruppen der barbiturat-vergifteten Tiere fanden sich Teilentspeicherungen neben nichtentspeicherten Mastzellen. Insgesamt kam es zu einer mäßigen Verminderung der Mastzellzahlen: Sie betragen für die Phenobarbitaltiere 1077 bis 2163 MZ pro 1 cm² Lungengewebe (\bar{x} = 1551 MZ pro 1 cm², $s_{\bar{x}}$ = 184,3 MZ pro 1 cm²). Die Diäthylbarbitaltiere hatten geringfügig niedrigere Zahlen zwischen 1107 und 1703 MZ pro 1 cm² (\bar{x} = 1483 MZ pro 1 cm², $s_{\bar{x}}$ = 102,3 MZ pro 1 cm²). Die mit dem Natriumsalz dieses Schlafmittels gefütterten Tiere zeigten Mastzellzahlen zwischen 1090 und 1803 MZ pro 1 cm², der Mittelwert lag niedriger (\bar{x} = 1315 MZ pro 1 cm², $s_{\bar{x}}$ = 134,0 MZ pro 1 cm²).

Bei allen Bromharnstofftieren fand sich dagegen eine sehr weitgehende Mastzellentspeicherung; völlig intakte Mastzellen konnten nirgendwo nachgewiesen werden, gezählt wurden stets nur Degranulierungsstadien, wobei meist schon eine weitgehende Granulolyse erfolgt war (Abb. 1 und 2). Dementsprechend lagen die Mastzellzahlen auch weit unter denen der Barbiturattiere. Lediglich in der Carbromalgruppe hatte ein Tier einen höheren Wert; die zählbaren Mastzellen waren aber nahezu vollständig entspeichert und gegenüber den anderen Tieren fiel auf, daß diese Schnitte auch relativ reicher an Bronchien und Gefäßen waren, weswegen bei der weiteren statistischen Aus-

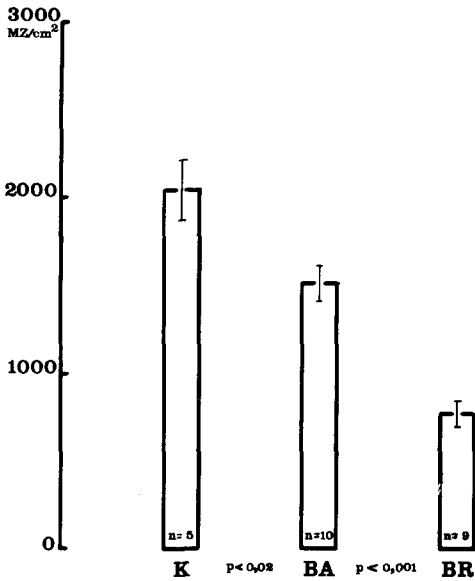


Abb. 3. Lungenmastzellzahlen nach Vergiftung mit Barbiturat und Bromureid, Gesamtmaterial ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). K = Kontroll-, BA = Barbiturat-, BR = Bromureid-Gruppe

wertung der Mastzellzahlen dieser Wert wegen nicht vergleichbarer anatomischer Voraussetzungen unberücksichtigt blieb. Die übrigen Tiere hatten zwischen 693 und 1030 MZ pro 1 cm^2 ($\bar{x} = 860 \text{ MZ pro cm}^2$, $s_{\bar{x}} = 69,4 \text{ MZ pro cm}^2$). Die Bromisovoltiere hatten Mastzellzahlen zwischen 517 und 1083 MZ pro 1 cm^2 ($\bar{x} = 705 \text{ MZ pro } 1 \text{ cm}^2$, $s_{\bar{x}} = 103,3 \text{ MZ pro } 1 \text{ cm}^2$) (Tabelle 1).

Da bei gleichen Varianzen (F-Vergleich) im t-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Phenobarbital- und Diäthylbarbitaltieren einerseits, sowie den Carbromal- und Bromisovoltieren andererseits nicht festgestellt werden konnte (Barbiturattiere: $\hat{t} = 0,326$, $p > 0,5!$, $\gamma = 8$; Bromureidtiere $\hat{t} = 0,634$, $p > 0,5!$, $\gamma = 7$), wurden die Gruppen der Barbiturat- und der Bromureidtiere zusammengefaßt. Die Mastzellzahlen betragen (Tab. 2) (Abb. 3) für die Barbiturate im Mittel 1517 MZ pro 1 cm^2 ($s_{\bar{x}} = 100,0 \text{ MZ pro } 1 \text{ cm}^2$) Lungengewebe. Die Bromureid-Gruppe hatte Mastzellzahlen von im Mittel 774 MZ pro 1 cm^2 ($s_{\bar{x}} = 67,2 \text{ MZ pro cm}^2$). Die Signifikanz der Differenz zweier Stichprobenmittelwerte wurde zwischen den Halothan- und den Barbiturattieren einerseits und den Barbiturat- und Bromharnstofftieren andererseits ermittelt. Danach lagen die Mastzellzahlen sowohl der Barbiturattiere signifikant unter denen der Kontrolltiere ($f = 2,881$, $p < 0,02$ bei $\gamma = 13$ Freiheitsgraden), als auch diejenigen der Bromharnstofftiere signifikant unter denen der Barbiturattiere ($f = 6,027$, $p < 0,001$ bei $\gamma = 17$ Freiheitsgraden). Ein sicherer Zusammenhang zwischen den Blutspiegeln der einzelnen Hypnotica bzw. der Überlebenszeit der Tiere und ihren Lungenmastzell-Verminderungen war nicht nachweisbar. Bei den Gruppen der Diäthyl- und Natrium-Diäthylbarbitaltiere fanden sich hohe Mastzellzahlen sowohl bei niedrigen wie auch bei hohen Schlafmittelspiegeln. Lediglich die Tiere der Bromureidgruppen schienen zu um so niedrigeren Mastzellzahlen zu tendieren, je höher der Blutbromidspiegel war, wobei die Bromisovoltiere eine geringere Mastzell-dichte bei höheren Bromidspiegeln als die Carbromaltiere zeigten.

Diskussion

Mit den angewendeten Schlafmitteln wurden Vergiftungen herbeigeführt, deren klinische Symptomatik sich weitgehend ähnelte mit folgenden Einschränkungen: Die Barbiturattiere zeigten eine Atemdepression und verstarben im Gefolge einer Atemlähmung. Bei den Bromureid-Vergiftungen trat offenbar bei weitgehend ungestörter Ventilation ein Kreislaufstillstand ein mit Zeichen zentraler Erregung, kenntlich durch länger dauernde Krampfneigung. Es wurden verschieden hohe Schlafmittelkonzentrationen im Blut festgestellt, wobei die Blutspiegel innerhalb der einzelnen Tiergruppen vergleichbar waren.

Diese Wirkungsunterschiede zwischen den angewendeten Hypnoticis können kaum von der verfütterten Medikamentenmenge und der Löslichkeit der Substanzen abhängen, da alle mit Ausnahme des Natriumsalzes der Diäthylbarbitursäure praktisch wasserunlöslich sind. Vielmehr könnten unterschiedliche Durchblutungsverhältnisse am Magen-Darm-Trakt während einer Schockentwicklung und die unterschiedlich lange Agoniedauer zur Resorption verschieden großer Medikamentenmengen führen, die um so geringer ausfallen würden, je eher eine Kreislaufzentralisation eintritt. Schließlich könnten die unterschiedlich schnellen Resorptionsgeschwindigkeiten, die sich im übrigen in der Zeit bis zum Wirkungseintritt niederschlagen, mitursächlich zu den verschieden hohen Blutkonzentrationen beitragen [25].

Die gefundene normale mittlere Mastzellendichte in der Lunge halothangetöteter Kontrolltiere von im Mittel 2044 MZ pro 1 cm^2 läßt sich mit den in der Literatur angegebenen Befunden gut vereinbaren. Mota und Vugman [14] nennen bei unbehandelten Meerschweinchen eine Zahl von durchschnittlich 1870 MZ pro 1 cm^2 ; Berg et al. [2] fanden Mastzellzahlen zwischen 2000 und 4000 MZ pro 1 cm^2 , im Mittel unter 3000 MZ pro 1 cm^2 . Unterschiede hinsichtlich der Normalwerte können speziesbedingt sein, da offenbar beiden Untersuchungen Befunde zugrunde liegen, die an bunten und nicht an reinerbigen Meerschweinchen erhoben wurden. Die hier verwendeten reinrassigen Albinotiere Pirbright White W 58 könnten sich bezüglich der Lungenmastzellendichte, aber auch durch die Mastzellempfindlichkeit von anderen Stämmen unterscheiden.

Mastzellenspeicherungen sind am besten bekannt bei der anaphylaktischen Sofortreaktion vom Reagentyp, die ganz unter dem Zeichen der Histaminausschüttung steht und bereits von Code [3] beschrieben wurde. Neben den verschiedensten chemischen Agentien – eine Zusammenstellung aus der Literatur findet sich bei Selye [22]: in ihr sind die Bromureide nicht erwähnt – können auch Traumen eine Mastzellenspeicherung auslösen [19, 1]. Berg et al. [2] fanden im Rahmen des Verblutungstodes Lungenmastzellenspeicherungen, die den Befunden bei anaphylaktischem und Anaphylatoxin-Schock vergleichbar waren. Es zeigte sich im übrigen, daß ein finales Lungenoedem und die Agoniedauer Einfluß auf den Mastzellstatus der Lungen nehmen können. Weiterhin führen Alkohol und besonders die Alkohol-Antabus-Reaktion zur Mastzellenspeicherung [3]. Ob die im Meerschweinchenversuch signifikanten Lungendichtedifferenzen der Mastzellen zwischen den Kontroll- und Barbiturattieren einerseits, den Barbiturat- und Bromharnstofftieren andererseits Ausdruck eines pathogenetischen Prinzips sind, welches auch bei menschlichen Vergiftungsfällen Gültigkeit besitzt, wäre letztlich von einer Bestätigung der Befunde an menschlichem Material abhängig. Niebauer [15] bemerkt, daß die an Laboratoriumstieren erhobenen Mast-

zell-Versuchsergebnisse sich nicht verallgemeinern lassen und nur bedingt auf den Menschen übertragen werden können. Die Mastzelldegranulation stellt für sich allein betrachtet eine sehr allgemeine Reaktion dar, wie sie unter vielen physiologischen und pathologischen Bedingungen vorkommt. In diesem Zusammenhang ist auch zu bedenken, daß die Substanzverfütterung selbst schon eine stress-auslösende Belastung darstellt, welche den Barbiturat-Effekt, aber auch den der anderen Schlafmittel möglicherweise etwas nivelliert hat. Deshalb sind die hier mitgeteilten Ergebnisse, wonach im Tierversuch die Lungenmastzellen bei Bromureidvergiftung stärker als bei Barbituratvergiftung entspeichern, um so beweiskräftiger. Dieser Effekt scheint bisher noch nicht beschrieben worden zu sein. Die noch weitergehende Mastzellentspeicherung bei Ethinamat- und Methaqualon-Intoxikationen [18] scheint auf ähnliche Wirkungen im Bereich des kleinen Kreislaufs hinzuweisen, die Befunde sind jedoch wegen der hier längeren Agoniedauer nicht ohne weiteres zu vergleichen. Die bei der Mastzelldegranulation freiwerdenden Wirkstoffe könnten für die Entwicklung der charakteristischen Schocksymptomatik der Bromharnstoffvergiftung kausale Bedeutung haben.

Ein nach der Zerstörung des Mastzellapparates etwa auftretender Heparinmangel könnte die Bildung von Plättchenaggregaten begünstigen, da Mastzellregenerate nach überlebten Mastzellerstörungen und Entspeicherungen erst nach Tagen auftreten [20, 5]. Die gleichzeitige Histaminfreisetzung führt zu einer raschen Kontraktion der glatten Muskulatur: Beim Meerschweinchen, aber auch beim Menschen, treten Bronchialspasmen auf, weiterhin periphere Vasodilatationen und eine erhöhte Kapillarpermeabilität. Mithin könnten also die histologischen Lungenveränderungen bei Bromureidvergiftungen biochemisch induziert sein und damit eine Teilursache in der Mastzellentspeicherung haben.

Literatur

1. Berg, S., Bonte, W., Ditt, J., Friedrich, D.: Möglichkeiten der biochemischen Wundaltersbestimmung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 63, 183–198 (1968)
2. Berg, S., Friedberg, K. D., Garbe, G.: Histaminspiegel und Lungenmastzellen bei Tod durch Verbluten. Z. Rechtsmed. 74, 245–251 (1974)
- 2a. Berg, S., Garbe, G., Hirtz, J.: Die Wirkung von Äthanol und Antabus-Alkohol-Reaktion auf den Histamin- und Mastzellgehalt der Lunge. Z. Rechtsmed. 79, 115–123 (1977)
3. Code, C. F.: The histamine content of the blood of guinea-pigs and dogs during anaphylactic shock. Amer. J. Physiol. 127, 78–93 (1939)
4. Copas, D. E., Kay, W. W., Longman, V. H.: Carbromal intoxication. Lancet 1959 I, 703–705
5. Fiedler, H., Hahn von Dorsche, H.: Untersuchung über die Einwirkung von Kupfer (II) dinatriumäthylendiamintetraacetat (Du-EDTA) und Dinatriumäthylendiamintetraacetat (Na₂-EDTA) auf Gewebs- und Peritonealmastzellen von Wistar-Ratten unter besonderer Berücksichtigung der „Acute Conditioned Necrosis“. Virchows Arch. B Zellpath. 7, 54–62 (1971)
6. Grabensee, B.: Therapie der schweren Bromcarbamidvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 99, 2233–2235 (1974)
7. Grabensee, B., Homann, K., Jax, W., Königshausen, T., Schnurr, E., Schröder, E.: Klinik und Therapie der Bromcarbamidvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 97, 1911–1916 (1972)
8. Grabensee, B., Hofmann, K., Jax, W., Königshausen, T., Schnurr, E., Schröder, E.: Behandlungsmöglichkeiten bei Bromcarbamidintoxikationen. Med. Welt 24, 693–694 (1973)
9. Grosse, G., Beyer, K.-H., Gruska, H., Höfer, W., Kubicki, S., Schirop, T.: Zur Klinik der schweren Carbromal-Intoxikation. Klin. Wschr. 52, 39–49 (1974)
10. Gruska, H., Becker, V., Beyer, K.-H., Hüsten, J., Kubicki, S., Weiss, D.: Klinik, Toxikologie und Therapie einer schweren Carbromalvergiftung mit letalem Ausgang. Arch. Toxikol. 26, 149–160 (1970)

11. Gruska, H., Beyer, K.-H., Grosse, G., Wolbergs, E.: Klinik und Toxikologie einer mit extrakorporaler Hämodialyse behandelten Carbromal-Vergiftung mit letalem Ausgang. *Arch. Toxikol.* **28**, 149–158 (1971)
12. Kisser, W.: Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie. *Arch. Toxikol.* **22**, 404–409 (1967)
13. Mittermayer, C., Böttcher, D., Hagedorn, M., Mittermayer, U., Neuhofer, H., Vogel, W.: Bromcarbamidvergiftung, ein Modell der Schocklunge. *Klin. Wschr.* **50**, 467–470 (1972)
14. Mota, I., Vugman, I.: Effects of anaphylactic shock and compound 48/80 on the mast cells of the guinea pig lung. *Nature (Lond.)* **177**, 427–429 (1956)
15. Niebauer, G.: Morphologie, Histologie und Funktion der Blut- und Gewebsmastzellen. *Blut* **16**, 267–273 (1968)
16. Poser, W., Echterkamp, M., Poser, S.: Mißbrauch bromhaltiger Schlaf- und Beruhigungsmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 2489–2497 (1974)
17. Remmele, W., Loew, D.: Pathophysiologie der Thrombozyten im Schock. *Klin. Wschr.* **51**, 3–9 (1973)
18. Rüdell, E.: Das Verhalten der Lungenmastzellen bei der akuten Vergiftung mit verschiedenen Schlafmitteln (insbesondere mit Barbituraten und Bromureiden). *Diss. med. Göttingen*, 1977
19. Sanyal, R. K., West, G. B.: The role of histamine and 5-HT in injury. *Int. Arch. Allergy* **26**, 362 (1965)
20. Schauer, A.: *Die Mastzelle*. Stuttgart: Fischer 1964
21. Schütz, C., Ha, Y. D., Post, D., Schütz, H.: Untersuchungen zu UV-photometrischem Nachweis der kurzzeitig zurückliegenden Einnahme therapeutischer und suicidalen Dosen von Carbromal (Adalin^R) im Harn. II. Zum Nachweis von Bromureiden in der chemischen Toxikologie. *Arch. Toxikol.* **31**, 271–278 (1974)
22. Schuster, H. P.: Akute, exogene Intoxikationen. Beobachtungen über Art, Häufigkeit und Entwicklungstendenzen. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 326–332 (1971)
23. Selye, H.: *The mast cells*. Washington: Butterworths 1965
24. Swedenborg, J., Olsson, P., Radegran, K.: Hämodynamische und respiratorische Veränderungen bei reaktiven Thrombozytenausschwemmungen. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **329**, 634–635 (1971)
25. Vohland, H.-W., Hadisoemarto, S., Wanke, B.: Zur Toxikologie von Carbromal. II. Pharmakokinetik von Carbromal und einigen wirksamen Metaboliten in der Ratte. *Arch. Toxikol.* **37**, 275–288 (1977)
26. Wiemers, K., Böttcher, D., Metz, G., Vogel, W.: Klinik der Bromcarbamidvergiftung. *Intensivmedizin* **10**, 156–163 (1973)

Eingegangen am 23. Juni 1978