

Hirnveränderungen bei Parathion-Vergiftung: Beobachtungen in 42 Fällen *

M. Oehmichen¹, W. Schlote² und H.-J. Mallach³

¹Institut für Rechtsmedizin der Universität zu Köln, Melatengürtel 60-62, D-5000 Köln 30, Bundesrepublik Deutschland

²Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie der Universität Tübingen, D-7400 Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

³Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Tübingen, D-7400 Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

Neuropathologic Findings in Parathion Intoxication: Observations of 42 Cases

Summary. A total of 42 cases were examined neuropathologically to determine possible toxic changes occurring in the brain after parathion intoxication. Sporadic anoxic alterations were observed in 7% of 41 cases in which the cause of death was acute intoxication. Nearly all cases (93%), however, showed marked hyperemia, often coupled with small reactionsless, periventricular hemorrhages which occurred in 40% of the cases. In one third of the cases (33%) there was moderate swelling of the oligodendroglia. Whereas histological evidence of edema was found in nearly one third of the cases (30%), comparison of the brain weights in these subjects with those of a large comparative collective showed definite pathologic brain weights in only five cases (12%) with 95% confidence limits. It is true that in 18 cases (42%) the brain weight was above the normal value if the confidence limit is ignored. Pronounced anoxic alterations were observed in only one case in which the individual survived the acute intoxication for 4 weeks after initial respiratory arrest.

Predominantly toxic changes, however, could not be detected in any of the cases examined. This negative morphologic finding does not agree with the physiologic alterations reported by other investigators using animal models; they considered the cause of death in cases of parathion intoxication to be the result of toxic paralysis of the respiratory center. The literature was discussed.

Key words: Intoxication, parathion - Parathion, neuropathology

Zusammenfassung. Zur Frage denkbarer toxischer Veränderungen des Gehirns nach Parathion-Vergiftung wurden insgesamt 42 tödliche Vergiftungsfälle neuropathologisch untersucht. In 41 Fällen, in denen die Betroffenen akut an den Folgen der Vergiftung gestorben waren, konnten Sauerstoffmangelveränderungen an Nervenzellen nur vereinzelt (7%) festgestellt

* Herrn Prof. Dr. Wilhelm Holczabek zum 65. Geburtstag gewidmet

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. M. Oehmichen (Adresse siehe oben)

werden. Nahezu regelmäßig (93% der Fälle) lag eine ausgeprägte Hyperämie vor, oftmals gemeinsam mit reaktionslosen, periventrikulären Blutungen, die in 40% der Fälle auftraten. In einem Drittel der Fälle (33%) fand sich eine mäßiggradige Schwellung der Oligodendroglia. Während sich histologisch in nahezu einem Drittel der Fälle (30%) Hinweise auf ein Ödem fanden, konnte durch Vergleich von Hirngewichten der eigenen Fälle mit Hirngewichten einer großen Vergleichspopulation ausschließlich in fünf Fällen (12%) ein eindeutig pathologisches Hirngewicht festgestellt werden, unter Berücksichtigung eines Vertrauensbereiches mit 95%iger Sicherheit. Allerdings lag das gemessene Hirngewicht in 18 Fällen (42%) über dem Sollgewicht, wenn der Vertrauensbereich nicht berücksichtigt wurde. Ausgeprägte Sauerstoffmangelveränderungen fanden sich ausschließlich bei einer Person, die die akute Vergiftung – nach einem Herz- und Atemstillstand – vier Wochen überlebt hatte.

Demgegenüber konnten primär-toxische Veränderungen in den untersuchten Fällen nicht festgestellt werden. Dieser negative morphologische Befund steht den tierexperimentellen funktionellen Untersuchungen anderer Autoren gegenüber, die den Tod infolge Parathion-Vergiftung als Folge einer toxisch bedingten, zentralen Atemlähmung ansehen lassen mußten. Das Schrifttum wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Intoxikation, Parathion – Parathion, Neuropathologie

Einleitung

Tödliche Vergiftungen mit organischen Phosphorsäureestern, hauptsächlich in suicidalen Absicht, waren besonders in den fünfziger Jahren wegen ihrer Häufigkeit Gegenstand zahlreicher toxikologischer und pathologisch-anatomischer Untersuchungen. Obwohl seither die Häufigkeit solcher Intoxikationen im forensischen Obduktionsgut deutlich abgenommen hat, sind Vergiftungen mit Parathion (= E 605) immer wieder zu beobachten.

Chemie, Pharmakologie, Analytik und Pathomechanismus sind hinreichend beschrieben (Mallach 1956; Geldmacher-von Mallinckrodt 1975). Mannigfaltig, zum Teil auch recht unterschiedlich, sind ferner die Untersuchungsergebnisse der durch die Intoxikation induzierten Organschäden (Pribilla 1954/55; Reint 1956; Maresch 1957; Adebahr 1960, 1971; Boelcke et al. 1970). Demgegenüber sind Mitteilungen über pathologisch-anatomische Veränderungen des Nervensystems nach akuten Parathion-Vergiftungen selten, obgleich das Nervensystem das Zielorgan darstellt und schon allein das klinische Bild der Intoxikation auf eine Beteiligung des Nervensystems hinweist (vgl. Übersichten: Koller und Klawans 1979; Davis und Richardson 1980).

Als Zeichen der Wirkung von Phosphorsäureestern auf das Zentralnervensystem (ZNS) nennt Pribilla (1954/55): Schwindel, Ruhelosigkeit, Angst, Kopfschmerzen, Ataxie, Tremor, Verwirrungszustände und gelegentlich Desorientiertheit, in schweren Fällen Koma, Schwinden der Reflexe und generalisierte Krämpfe. Er weist jedoch darauf hin, daß die Symptome, zumindest teilweise, auf die hemmende Wirkung der Substanz am peripheren Nervensystem, insbe-

sondere an der Atemmuskulatur, und eine dadurch bedingte atemmechanische Störung der Sauerstoffversorgung des Gehirns, zurückzuführen sei.

Diesen Überlegungen steht die Frage der direkt-neurotoxischen Wirkung der Alkylphosphate gegenüber, die bis heute diskutiert wurde und wird (Modell et al. 1946; Koller und Klawans 1979), wobei der blockierende Effekt des Parathions bzw. seiner Abbauprodukte auf einerseits das periphere, andererseits das zentrale Nervensystem zu erörtern ist. Besonders der Nachweis einer zweifelsfreien Abnahme der Azetylcholinesterase(= AChE)-Aktivität im Gehirn nach Alkylphosphat-Intoxikationen (Wirth 1954; Karczmar 1967; Cehovic et al. 1972; Wecker et al. 1977) läßt vermuten, daß der tödliche Geschehensablauf auch über eine primärzentrale Atemlähmung infolge einer ZNS-Intoxikation erfolgen könnte.

Entsprechend ist es naheliegend, im ZNS Zeichen einer direkten Einwirkung der toxischen Substanz zu suchen. Diese Frage und die zur Verfügung stehende große Anzahl an vergleichbaren Vergiftungsfällen war der Anlaß für die vorliegende Untersuchung.

Material und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden alle am Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Tübingen in den Jahren 1964 bis einschließlich 1981 obduzierten Fälle berücksichtigt, die nachweislich an einer Parathion-Intoxikation gestorben sind. Die anamnestischen Daten, insbesondere die Angaben über die Zeitabstände, wurden den Aktenunterlagen entnommen, in denen immer zugleich auch die Ermittlungsberichte der Kriminalpolizei enthalten waren. Nahezu regelmäßig mußte der Zeitraum zwischen Einnahme der Wirksubstanz und Eintritt des Herzstillstandes ebenso geschätzt werden, wie, entsprechend, der zeitliche Abstand zwischen Tod und Obduktion, da es sich in allen Fällen um eine Einnahme in suicidalen Absicht handelte.

Die Obduktionsbefunde wurden den vorliegenden Protokollen entnommen, die von unterschiedlichen Obduzenten, vorwiegend unter dem Aspekt eines möglichen Fremdverschuldens, angefertigt worden waren. Trotz der hierdurch bedingten eingeschränkten Interpretationsmöglichkeiten werden einige Protokolldaten des – hier aus anderen Gründen aufgearbeiteten – Materials zur Vervollständigung angegeben.

Im Rahmen der chemisch-toxikologischen Analysen wurde Parathion mit den in der forensisch-toxikologischen Analytik üblichen Methoden – Dünnschicht- und Gaschromatographie nach Extraktion – identifiziert und quantitativ bestimmt¹.

In einem Teil der Fälle wurde im Rahmen der neuropathologischen Untersuchung eine ausführliche makroskopische Befunderhebung im Zustand nach Formalin-Fixation vorgenommen. Von einem anderen Teil der Fälle liegt jedoch ausschließlich der bei der Obduktion erhobene Befund vor, auf den sich entsprechend auch die hier berücksichtigten Angaben zu makroskopischen Hirnbefunden stützt. Ebenso wurden die Angaben über das Hirngewicht (= Frischgewicht) den Obduktionsprotokollen entnommen.

Die histologische Untersuchung des Gehirns erfolgte an in Paraplast eingebettetem Hirngewebe, wobei folgende Hirnregionen untersucht wurden: Frontal-Hirn, Neostriatum, Globus pallidum und thalamische Kerne, Kleinhirn, Pons, Medulla oblongata. Es wurden ca. 5 µ dicke Schnitte angefertigt, die nach folgenden Methoden gefärbt wurden: Hämatoxylin-Eosin (HE), van Gieson, Kresylechtviolett, Klüver-Barrera.

Die quantitative Auswertung der Hirngewichte unter der Frage, ob ein Hirnödem bestand, erfolgte im Vergleich zu den Angaben von Ho et al. (1980).

¹ Die chemisch-toxikologischen Untersuchungen wurden von den Diplom-Chemikern Dres, Besserer, Bösche, Keding und Moosmayer durchgeführt

Ergebnisse

Allgemeine Daten

Die 42 Parathion-Vergiftungsfälle gliedern sich in 28 Männer und 14 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren. Die Einnahme des Giftes erfolgte in allen hier berücksichtigten Fällen oral. Die Überlebenszeit nach Einnahme wurde aufgrund der zur Verfügung stehenden Anschlußdaten in der Regel auf 30–60 min geschätzt. In einem Fall bestand eine Überlebenszeit nach einem Herz- und Atemstillstand von vier Wochen (vgl. Kasuistik).

Die Parathion-Konzentrationen wurden teilweise ausschließlich im Magen- bzw. Dünndarminhalt bestimmt, wo die Konzentration erwartungsgemäß unterschiedlich war. Vergleichsweise gleichförmig sind demgegenüber die Konzentrationen im Blut, wo teilweise Spuren des Giftes bzw. Werte zwischen 0,01 und 1,3 mg/kg beobachtet wurden.

Autopsie

Der autoptische Befund gab erwartungsgemäß nur wenig, unspezifische Aufklärung über den tödlichen Geschehensablauf. Soweit im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse den Sektionsunterlagen zu entnehmen ist, war das Befundmuster zumeist gekennzeichnet durch eine Stauung des Herzens. In den meisten Fällen war die Harnblase nahezu leer (zwei Drittel der Fälle) und oftmals fanden sich weitere Zeichen eines Urin- und/oder Kotabganges (etwa die Hälfte der Fälle) sowie eine Miosis. In etwa zwei Dritteln der Fälle bestand ein Lungenödem.

Neuropathologischer Befund

Auch die makroskopische Untersuchung des Gehirns ergab außer einer Hyperämie, die in nahezu allen Fällen zu beobachten war, keinen pathologischen Befund, der auf eine Vergiftung hätte hindeuten können. Es fand sich jedoch nahezu immer eine Hirnvolumenvermehrung, die zusammen mit einem Tonsillendruckkonus und einer Schnürfurchenbildung bei abgeplatteten Windungen die Diagnose eines Hirnödems stellen ließ.

Die im Obduktionsbericht aufgenommenen nativen Hirngewichte wurden mit den Normgewichten verglichen, die Ho et al. (1980) in den letzten Jahren zusammengestellt haben (vgl. Tabelle 1). Es wurde ein Quotient aus dem Ist- und Sollgewicht berechnet, wobei das Sollgewicht sich auf den von den genannten Autoren festgestellten Mittelwert bezieht. Berücksichtigt wurde ferner der Konfidenzbereich, so daß besonders die Gehirne (durch einen Stern) gekennzeichnet wurden, deren Gewicht über dem Konfidenzbereich lag. — Erkennbar wird, daß zwar die meisten Hirngewichte der jüngeren Personen nach einer Parathion-Vergiftung größer als das mittlere Sollgewicht ist (unter Annahme einer willkürlichen Grenze bei einem Quotienten von 1,12 sind es insgesamt 18 Fälle = 43%), jedoch nur ein vergleichsweise geringer Prozentsatz (5 Fälle = 12%) oberhalb des Vertrauensbereiches (95%ige Sicherheit) liegt.

Tabelle 1. Zusammenstellung der untersuchten Fälle entsprechend dem Alter und Geschlecht unter gleichzeitiger Angabe von Körperlänge und Körpergewicht. Berücksichtigt wurde ferner das nach Ho et al. (1980) angetroffene Sollgewicht des Gehirns (bei Bezug auf die Körpergröße), um schließlich einen IST/SOLL-Quotienten zu errechnen. Unter Berücksichtigung des von Ho et al. errechneten Konfidenzbereiches von 95%iger Sicherheit liegen alle Gehirne mit einem IST/SOLL-Quotienten von mehr als 1, 278 eindeutig im pathologischen Bereich. Die so erfaßten fünf Fälle in der Tabelle sind in der Spalte „Beurteilung“ durch einen Stern gekennzeichnet. Geht man jedoch von einem willkürlichen Grenzwert (IST/SOLL-Quotient) von mehr als 1,12 aus, dann müssen die mit zwei Sternen gekennzeichneten Fälle (insgesamt 13) zusätzlich berücksichtigt werden. Das heißt, daß in diesen Fällen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit das erhöhte Hirngewicht Hinweis auf ein Hirnödem ist

Lfd. Nr.	Lebensalter (Jahre)	Körperlänge (cm)	Körpergewicht (kg)	Hirngewicht		Abweichung IST/SOLL	Beurteilung
				IST (g)	SOLL (g)		
1	15	170	55/60	1600	1320	1, 212	**
2	16	185	80	1550	1360	1, 139	**
3	17	179	60	1530	1350	1, 133	**
4	18	176	65/70	1790	1330	1, 345	*
5	19	187	90	1770	1370	1, 291	*
6	22	174	75/80	1700	1330	1, 287	*
7	27	179	81	1600	1350	1, 185	**
8	28	170	75	1380	1320	1, 045	
9	28	182	80	1165	1350	0, 862	
10	32	185	80	1500	1360	1, 102	
11	33	177	65/70	1380	1340	1, 029	
12	34	174	78	1530	1330	1, 150	**
13	36	183	75	1450	1360	1, 066	
14	37	181	80	1320	1350	0, 977	
15	37	177	71	1410	1340	1, 052	
16	40	168	70+75	1250	1310	0, 954	
17	41	178	75	1500	1340	1, 119	**
18	42	161	62	1300	1290	1, 007	
19	43	170	63	1430	1320	1, 083	
20	44	162	90	1560	1290	1, 209	**
21	45		70	1470			
22	45	173	70	1350	1230	1, 097	
23	45	173	65	1380	1380	1, 000	
24	46	168	58	1310	1310	1, 000	
25	47	169	70	1500	1310	1, 145	**
26	58	172	60	1330	1330	1, 000	
27	69	171	70/75	1480	1320	1, 121	**
28	70	171	85	1315	1320	0, 996	
29	12	166	53	1660	1260	1, 317	*
30	16	166	65	1350	1360	0, 992	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Lebensalter (Jahre)	Körperlänge (cm)	Körpergewicht (kg)	Hirngewicht		Abweichung IST/SOLL	Beurteilung
				IST (g)	SOLL (g)		
31	16	160	56	1400	1240	1, 129	**
32	17	167	83	1300	1260	1, 032	
33	30	172	65	1480	1280	1, 156	**
34	34	173	?	1350	1280	1, 054	
35	34	155	55/60	1050	1230	0, 853	
36	40	180	75	1440	1300	1, 107	
37	43	170	80	1750	1270	1, 377	*
38	47	172	70/75	1410	1280	1, 101	
39	48	169	65	1370	1270	1, 078	
40	58	?	83	1300			
41	60	163	70	1450	1240	1, 169	**
42	71	150	50/55	1020	1210	0, 842	

Am Gehirn konnten histologische Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes beobachtet werden, deren Ausprägung in nahezu allen Fällen gleichförmig war und daher gemeinsam beschrieben werden kann. Die Zuordnung der Befunde zu Einzelfällen erlaubt demgegenüber die Tabelle 2.

Marködem. Ödemverdächtige Aufhellungen oder Auflockerungen der Marksubstanz fanden sich in einem Drittel der Fälle (13 = 30%), entweder im Groß- oder Kleinhirnmarklager, fleckförmig und/oder diffus ausgeprägt, selten ausschließlich perivascular auftretend (5 = 12%). Markscheidenzerfall oder -abbau war dagegen in keinem der Fälle nachweisbar. Demnach ist das Ödem als frisch anzusehen.

Akute Schwellung der Oligodendroglia (Abb. 1). In zahlreichen Fällen (14 = 33%) waren die Kerne der Oligodendrogliazellen des Markes von hellen Höfen umgeben. Dieser Befund war jedoch nur in einzelnen Fällen so deutlich ausgeprägt, daß er als pathologisch bewertet und im Sinne einer akuten Schwellung der Oligodendroglia gedeutet werden konnte. Der Befund ließ sich nicht mit den oben beschriebenen, ödemverdächtigen Auflockerungen der Marksubstanz korrelieren.

Hyperämie (Abb. 2). In fast allen Fällen (39 = 93%) waren die Hirngefäße, vor allem die Venen, Präkapillaren und Kapillaren, blutgefüllt und erweitert. Der Schwerpunkt der Stauung lag in der grauen Substanz von Rinden- und zentralen Kernen in Groß- und Kleinhirn sowie in den pialen Gefäßen und, geringer ausgeprägt, in den Gefäßen des Marklagers. Zumeist trat die Hyperämie in allen Regionen auf, in einzelnen Fällen jedoch selektiv in unterschiedlichen Gefäßprovinzen.

Tabelle 2. Pathologische Befunde am Gehirn nach E 605-Intoxikation (—=kein Befund erhoben; (+)=fraglicher pathologischer Befund; + = sicher pathologischer Befund; ++ = ausgeprägter pathologischer Befund)

Lfd. Nummer	Mark-ödem	Perivasales Ödem	Oligodendroglia-Schwellung	Hyperämie	Blutungen	Ischäm. Nervenzellveränderungen	Status cribrosus	Sonstiges
1	—	—	+	+	—	—	—	—
2	—	—	—	Großhirn	—	—	—	—
3	—	—	—	Großhirn	—	—	—	—
4	+	+	+	(+)	—	++	+	Ausgeprägte Astrozyten- u. Makrophagen-Reaktion
5	—	—	—	Großhirn	Perivenös, Kleinhirnmakroglia-lager	—	—	Lymphozytäre Infiltrate, perivaskulär. Kleinhirn
6	—	—	—	Großhirn, Kleinhirn	—	—	—	—
7	—	—	—	+	—	—	—	—
8	—	—	—	+	Subependymär, Hirnstamm	—	—	—
9	—	—	—	Großhirn	—	—	—	—
10	—	—	—	Großhirn, Kleinhirn	—	—	—	—
11	+	—	+	+	—	—	—	—
12	—	—	—	+	Subarachnoidal	—	—	—
13	+	—	—	Großhirn, Kleinhirn	—	—	—	—

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Lfd. Nummer	Mark- ödem	Peri- vasales Ödem	Oligo- dendro- glia- Schwellung	Hyperämie	Blutungen	Ischäm. Nervenzell- verände- rungen	Status cribrosus	Sonstiges
14	-	-	(+)	Kleinhirn	Kugelblutung, Kleinhirn, Hirnstamm	-	-	-
15	+	+	+	+	Subependymär, Hirnstamm	-	++	Lymphozytäre Infiltrate, Gliaknoten im Hirnstamm
16	-	-	-	+	-	-	-	-
17	-	-	+	+	-	-	-	-
18	-	-	-	+	Kugelblutung, Großhirnmark	-	-	-
19	+	-	-	-	Schlußkanal	-	-	Schlußkanal
20	-	-	-	+	-	Großhirn- rinde (?)	-	-
21	-	-	-	Hirnstamm	-	-	-	Ependymitis granularis
22	-	-	-	Hirnstamm	Perivenös, Kugelblutung, Hirnstamm	-	-	-
23	+	-	+	+	-	-	+	-
24	-	-	-	+	-	-	+	Rindenatrophie
25	-	-	-	+	Kugelblutung, subependymär, Brücke	-	-	-
26	-	-	+	++	Perivenös, Putamen,	-	-	-

27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
32	(+)	+	+	+	+	+	++	-	-	+	-
33	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	+	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
40	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
41	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Pallidum,
Cps. int.

Subependymär,
Großhirn,
Hirnstamm

Perivenös,
Hirnstamm

Subependymär,
Hirnstamm,
Kleinhirn

Kugelblutung,
Groß- u. Klein-
hirnmarklager

Kugelblutung,
Striatum

Subependymär,
Hirnstamm

Kugelblutung,
Hirnstamm

Subependymär,
Hirnstamm

Gliose im
Großhirnmark-
lager

Zentr. pontine
Myelinolyse

Ammons-
horn

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

+

++

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

+

-

-

-

-

-

-

-

+

-

-

++

-

-

-

-

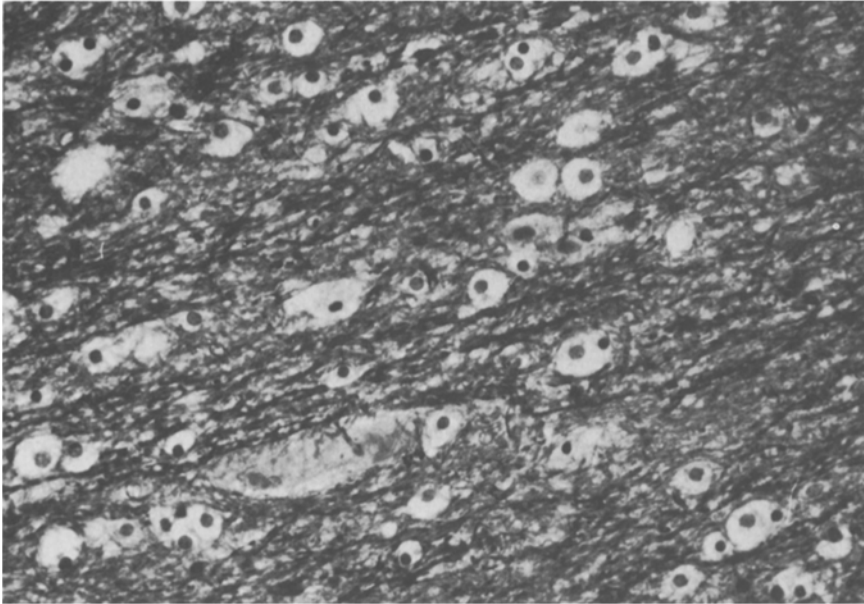


Abb. 1. Akute Schwellung der Oligodendroglia im parietalen Marklager (Heidenhain-Woelcke, $\times 580$)

Blutungen (Abb. 3). In 17 (= 40%) der Fälle waren frische, perivaskuläre oder auch freie Blutungen in Form von Kugelblutungen nachweisbar. Sie traten sowohl im Großhirn, als auch im Kleinhirnmakroglia auf, fanden sich im Bereich der Stammganglien sowie der inneren Kapsel, wobei sie vorwiegend subependymär lokalisiert waren.

Nervenzellveränderungen (Abb. 4). Typische, ischämische Nervenzellschäden mit eosinophiler Anfärbung des Zellplasmas und Kernpyknose trat nur in wenigen Fällen (3 = 7%) auf, und zwar ausschließlich in der Großhirnrinde. Die Purkinje-Zellen des Kleinhirns waren auffälligerweise in keinem Fall betroffen. Bei fehlender gliöser Reaktion waren die Nervenzellveränderungen als akute Zellschäden anzusehen, die nicht älter als eine Stunde (Entstehungszeitpunkt) gewesen sein dürften und auf eine Hypoxidose zurückgeführt werden mußten. Eine Ausnahme bildete der Fall Nr. 4, der in der Kasuistik besonders beschrieben wurde.

Status cribrosus (Abb. 5). In einer Reihe von Fällen (7 = 16%) fanden sich in der Umgebung der Stammgangliengefäße aufgelockerte Gewebsbezirke und freie, perivaskuläre Höfe, in denen einzelne Lymphozyten und Makrophagen lagen. Diese Veränderungen entsprechen einem Status cribrosus bzw. einem Etat criblé und sind als ältere, gefäßabhängige, nutritive Gewebsschäden aufzufassen.

Besonderheiten. In einem Fall (Nr. 27; s. a. Nr. 15) fiel eine fleckförmige Vermehrung der Astroglia im Großhirnmakroglia auf, vermutlich eine Reaktion auf

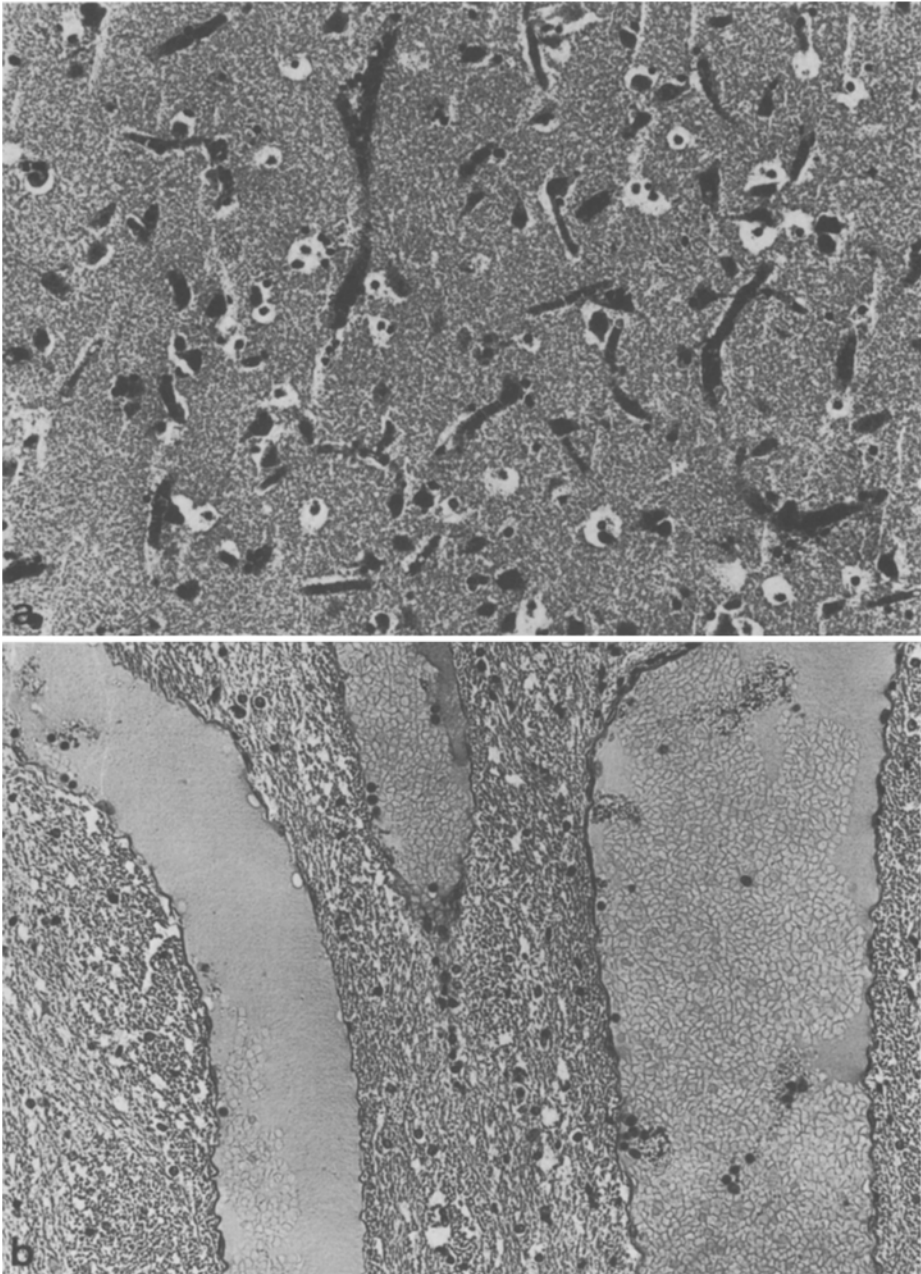


Abb. 2a, b. Ausgeprägte Hyperämie und Stauung. **a** Kapillaren der Großhirnrinde (HE, $\times 420$).
b Venen im basalen Marklager (HE, $\times 200$)

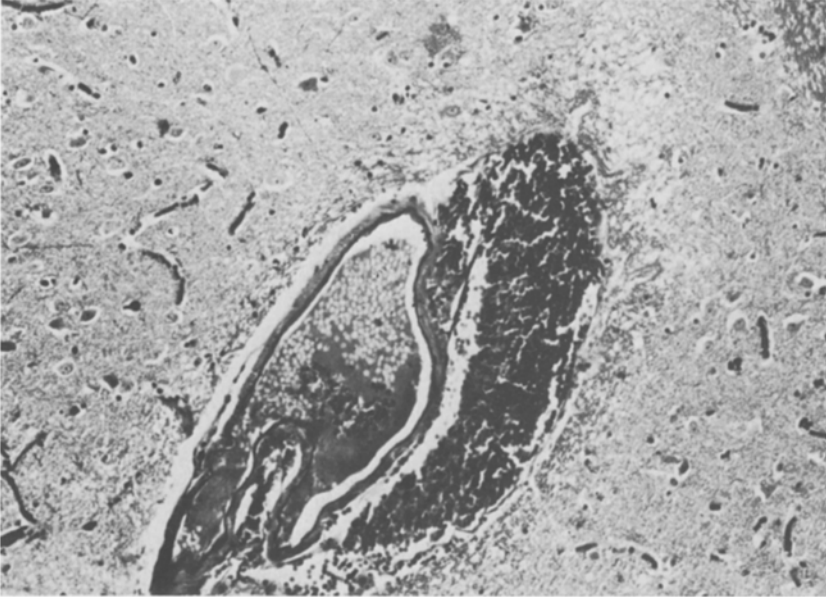


Abb. 3. Perivenöse Blutungen im Striatum (van Gieson, $\times 200$)

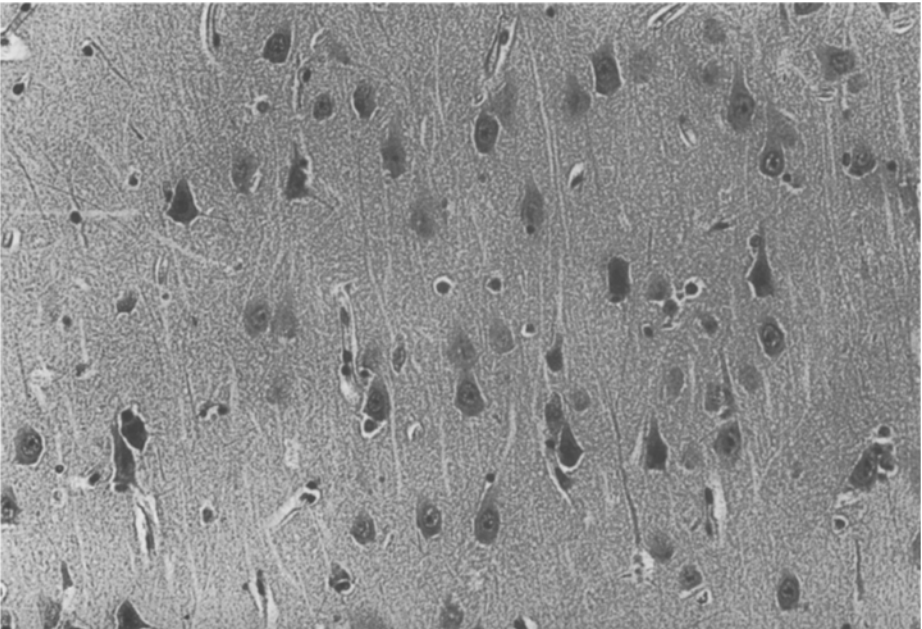


Abb. 4. Ischämisch-nekrotische Nervenzellen in der frontalen Großhirnrinde (HE, $\times 580$)

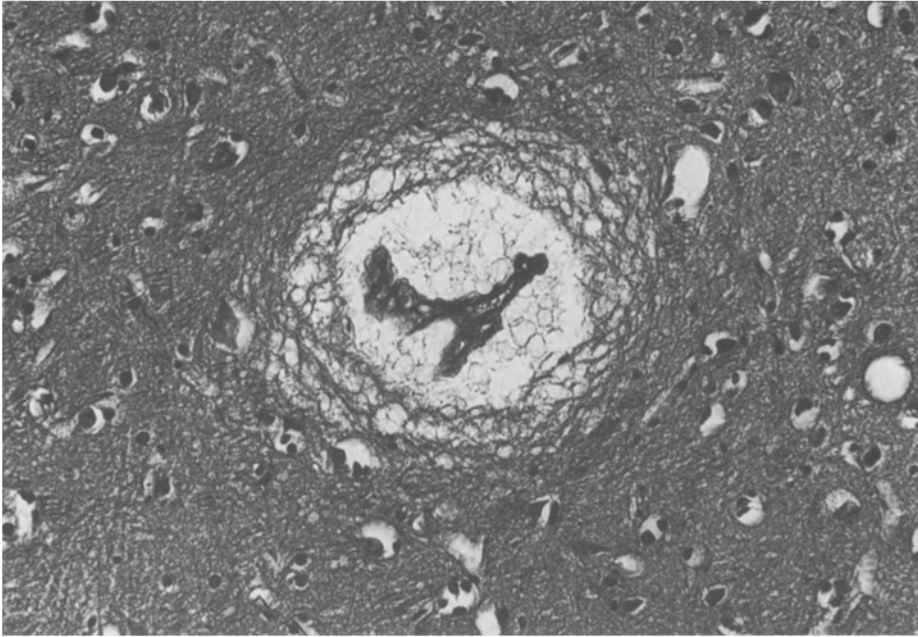


Abb. 5. Perivaskuläre spongiöse Gewebsauflockerung im Pallidum (HE, $\times 460$)

ein früheres Marködem. In einem anderen Fall (Nr. 5; s. a. Nr. 15) lagen perivaskuläre, entzündliche Infiltrate im Kleinhirnmarklager vor. Im Fall Nr. 39 waren die Markfasern im zentralen Brückenbereich in der Art einer zentralen, pontinen Myelinolyse verändert. Im Fall Nr. 21 fand sich eine Epidymitis granulans; im Fall Nr. 19 mit Zeichen eines Hirndurchschusses durch das frontale Marklager.

Kasuistik

Gesondert soll hier der Fall Nr. 4 geschildert werden, der durch eine lange Überlebenszeit gekennzeichnet ist. Es handelte sich um einen 18jährigen Mann, der um 06.45 Uhr das Elternhaus verließ und um 07.10 Uhr die Praxis eines Arztes betrat, wo er – ohne ein Wort zu sprechen – vor dem Arztzimmer zusammenbrach. In kürzester Zeit entwickelte sich eine tiefe Bewußtlosigkeit mit nachfolgendem Atem- und Kreislaufstillstand. Durch sofort einsetzende Herzmassage und Beatmung konnte das Leben aufrechterhalten werden. Bei Aufnahme in der Klinik bestanden ein tiefes Koma, stecknadelkopfgroße enge, reaktionslose Pupillen und eine oberflächliche, unzureichende Spontanatmung. Gelegentlich traten tonisch-klonische Krämpfe auf. Es bestand eine starke Speichelsekretion. Der Stuhl roch knoblauchartig. Im Mageninhalt wurde Parathion und p-Nitrophenol nachgewiesen. Ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben, starb der Mann 1 Monat später unter dem klinischen Bild eines apallischen Syndroms.

Der Tod trat infolge einer Lungenentzündung ein. Bei der neuropathologischen Untersuchung konnte ein ausgedehnter Nervengewebsuntergang in der grauen Substanz von Groß- und Kleinhirn festgestellt werden. In der Großhirnrinde fand sich durchgehend eine pseudolaminäre Nekrose (Abb. 6). Das Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) war vollständig nekrotisch verändert und durch Makrophagen und Gliazellen ersetzt. Vergleichsweise gerin-

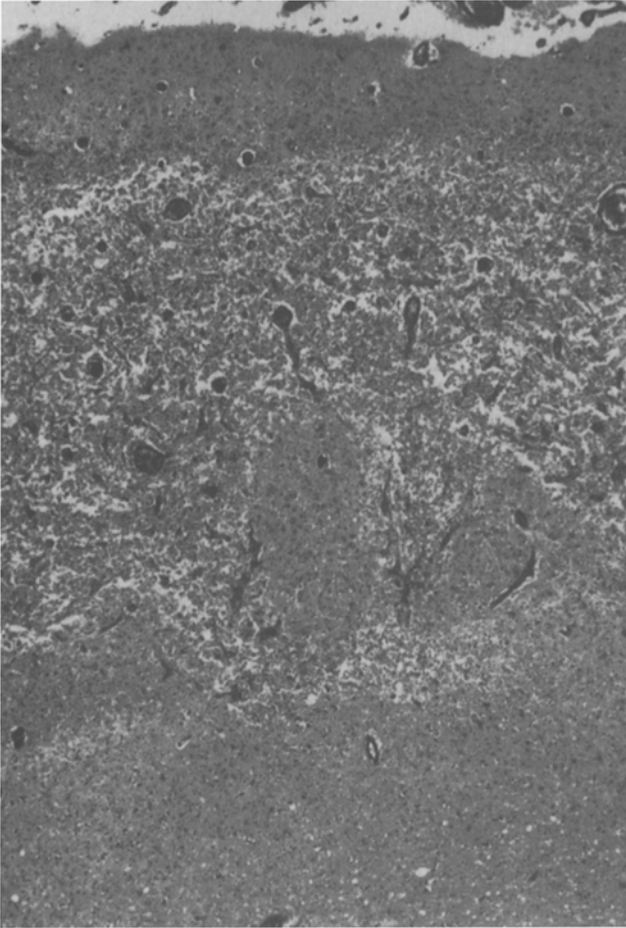


Abb. 6. Pseudolamelläre Rindennekrose nach vorübergehendem Kreislaufstillstand, der nach einer akuten Intoxikation eintrat und 4 Wochen überlebt wurde (van Gieson, $\times 150$)

ger betroffen waren der Globus pallidus sowie die thalamischen Kerne: Hier fanden sich jeweils eher vereinzelt frischere und ältere Nervenzelluntergänge. Ausgedehnte Nekrosen fehlten ferner auch in der Kleinhirnrinde: Die Körnerzellen waren relativ gut erhalten, ebenso die Purkinje-Zellen. Diese zeigten jedoch einzelne frische ischämische Schädigungen. Auffällig waren schließlich ischämische Veränderungen in der unteren Olive des verlängerten Markes.

Diskussion

Die erhobenen neuropathologischen Befunde sind relativ eintönig: Makroskopisch und mikroskopisch konnten in nahezu allen Fällen eine ausgeprägte Hyperämie und Stauung, in einem Teil der Fälle ein Hirnödem festgestellt werden. Dabei kann die Hyperämie für eine vaskuläre Paralyse, die Stauung für

ein Rechtsherz-Versagen sprechen. Bedingt durch Hyperämie oder Stauung kam es zu kleinen Kugelblutungen, vorwiegend im periventrikulären Gewebe, teilweise jedoch im Großhirn- und Kleinhirnmarklager. Eine Aussage darüber, ob es sich um ein primär-toxisches oder primär-vasogenes Ödem handelt, ist auf Grund der vorliegenden Befunde nicht möglich. — Unabhängig hiervon konnten Sauerstoffmangelveränderungen beobachtet werden, deren Ausmaß, jedenfalls im fall Nr. 4 (lfd. Nummer), von der Dauer der Überlebenszeit abhängig zu sein scheint.

Die Suche nach lichtmikroskopisch erkennbaren Veränderungen an Nervenzellen, Gliazellen oder Markfasern, die ausschließlich toxisch erklärbar wären, verlief negativ. Insbesondere im Fall Nr. 4 (lfd. Nummer) konnten neben den eindeutig sauerstoffmangelbedingten Ausfällen keine weiteren, toxisch erklärbaren Veränderungen angetroffen werden.

Diese Befunde stehen in Einklang mit bereits vorliegenden Untersuchungen. Die zu erwartenden autoptischen Befunde entsprechen den tierexperimentellen Beobachtungen (Holmstedt et al. 1957) und autoptischen Befunden anderer Autoren (Pribella 1954/55; Böhmer 1955; Maresch 1957; Adebahr 1960, 1971).

Lichtmikroskopisch werden somit ausschließlich kreislaufbedingte Veränderungen am Gehirn erkennbar, die auf einer Einflußstauung, Gefäßdilatation und/oder Hirnödemen beruhen.

Die sich hieran anschließende Frage ist, worauf die klinischen Folgeerscheinungen zurückzuführen sind, die bei einem kleinen Prozentsatz Überlebender auch noch nach Jahren beschrieben wurden: Reizbarkeit, Müdigkeit, Gedächtnisstörung (Tabershaw und Cooper 1966), EEG-Abnormitäten (Durham et al. 1965), neurologische Ausfälle (Bidstrup et al. 1953; Calesnick et al. 1967). Alle genannten Ausfallerscheinungen könnten durchaus im Rahmen auch von sekundären Hirnveränderungen als Folge eines vorübergehenden Sauerstoffmangels bzw. eines Hirnödems auftreten.

Hiervon abzugrenzen sind die verzögert auftretenden Neuropathien (Adams und Leibowitz 1969; Johnson 1970) und Myopathien (Wecker und Dettbarn 1976; Fukuhara et al. 1977). Hierbei handelt es sich offenbar um Zeichen einer durch Gift ausgelösten Stoffwechselstörung im betroffenen Gewebe, das sich in Form eines „dying-back“ Prozesses darstellt (Johnson 1970, 1975; Caroli und Lotti 1982).

Wie aber hat man sich bei akuten Intoxikationen den tödlichen Geschehensablauf pathophysiologisch vorzustellen? Tierexperimentelle Befunde beweisen, daß Paraoxon in das Gehirn difundiert und hier zu einer Hemmung der Acetylcholinesterase führt (Karczmar 1967; Cehowic et al. 1972; Wecker et al. 1977; Oehmichen und Besserer 1982). Adams et al. (1976) konnten ferner bei Meer-schweinchen eine zentrale respiratorische Paralyse nach Applikation geringer Mengen von Sarin (isopropyl methylphosphonofluoridat) und Soman (piracolyl methylphosphonofluoridat) beobachten, während das Diaphragma über elektrische Reizung des Vagus weiterhin kontrahierbar blieb. Diese Befunde entsprechen Beobachtungen von De Candole et al. (1954) und Stewart und Anderson (1968).

Neben diesen Befunden sind neuere Untersuchungen von De Neef et al. (1981, 1982a, b) einzuordnen. Danach besteht kein Zweifel daran, daß es bei

Paraoxon-Intoxikation zu einem zentralbedingten Blutdruckabfall kommt, der offenbar durch eine Hemmung muskarinartiger Rezeptoren in der Brücke bzw. Medulla entsteht (De Neef et al. 1981, 1982b). Gleichzeitig aber wurde ein peripher eingreifender, hemmender Einfluß auf die sympathischen Ganglien nicht ausgeschlossen (De Neef et al. 1982a). Aus beiden Faktoren resultiert eine verminderte Sympathicusaktivität, die den Blutdruckabfall erklärt (De Neef et al. 1982b).

Unter Berücksichtigung dieser Experimente ist der pathophysiologische Geschehensablauf folgendermaßen vorstellbar: Durch die Wirksubstanz tritt eine Paralyse des Atemzentrums wie Blutdruckzentrums infolge einer Hemmung der hier gelegenen muskarinartigen Rezeptoren an Synapsen auf, so daß ein kombinierter Kreislauf- und Atemstillstand zum Tode führt. Durch die Paralyse des Sympathicus kommt es zu einer extremen Dilatation der Gefäße mit der morphologisch nachweisbaren Hyperämie und Stauung. Tritt die Hemmung des Atemzentrums bei noch intaktem Kreislauf ein, so resultieren hieraus die Zeichen eines akuten Rechtsherzversagens.

Die morphologischen Untersuchungen am Gehirn ergeben jedoch keinen unmittelbaren Hinweis auf diesen Ablauf, wie auch lichtmikroskopisch-erkennbare cytotoxische Veränderungen fehlen. Es handelt sich, soweit bisher die physiologischen Untersuchungen zeigten, ausschließlich um funktionelle Störungen der zentralen und peripheren Erregungsübertragung, deren Folgeerscheinungen sich lichtmikroskopischen Untersuchungen entziehen.

Literatur

- Adams CWM, Leibowitz S (1969) The general pathology of demyelinating diseases. In: Bourne GH (ed) The structure and function of nervous tissue, vol III. Academic Press, New York London, pp 310-380
- Adams GK, Yamamura HJ, O'Leary JF (1976) Recovery of central respiratory function following anticholinesterase intoxication. *Eur J Pharmacol* 38 : 101-112
- Adebahr G (1960) Nierenveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. *Arch Toxicol* 18 : 107-119
- Adebahr G (1971) Histochemische Befunde bei Barbituratvergiftung und Vergiftung mit E 605. *Acta Histochem [Suppl]* 9 : 493-499
- Bidstrup PL, Bonnell JA, Beckett AC (1953) Paralysis following phosphorous insecticide (Mipa-Fox). *Br Med J* 1 : 1068-1072
- Boelke G, Butigan N, Davar H, Erdmann M (1970) Neue Erfahrungen bei der toxikologisch kontrollierten Therapie einer ungewöhnlich schweren Vergiftung mit Nitrostigmin (E 605 forte). *Dtsch Med Wochenschr* 95 : 2516-2521
- Böhmer K (1955) Beitrag zur Kenntnis der Vergiftung durch E 605. *Dtsch Z Gerichtl Med* 44 : 432-433
- Calesnick BJ, Christensen JA, Richter J (1967) Human toxicity of various oximes. *Arch Environ Health* 15 : 599-608
- Candole CA De, Douglas WW, Lovatt-Evans C, Holmes R, Spender KE, Torrance RW, Wilson KM (1954) The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. *Br J Pharmacol* 8 : 466-475
- Caroldi S, Lotti M (1982) Neurotoxic esterase in peripheral nerve: assay, inhibition, and rate of resynthesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 62 : 498-501
- Cehovic G, Dettbarn W-D, Welsch F (1972) Paraoxon: Effects on rat brain cholinesterase and on growth hormone and prolactin of pituitary. *Science* 175 : 1256-1258

- Davis CS, Richardson RJ (1980) Organophosphorus compounds. In: Spencer PS, Schaumburg HH (eds) *Experimental and clinical neurotoxicology*. Williams and Wilkins, Baltimore London, pp 527-544
- Durham WH, Wolfe H, Quinby G (1965) Organophosphorus insecticide and mental alertness. *Arch Environ Health* 10 : 55-66
- Fukuhara N, Hoshi M, Mori S (1977) Core/targetoid fibres and multiple cytoplasmatic bodies in organophosphate neuropathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 40 : 137-144
- Geldmacher-von Mallinckrodt M (1975) Forensische Toxikologie. In: Mueller B (Hrsg) *Gerichtliche Medizin*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 691-988
- Ho K-C, Roessmann U, Straumfjord JV, Monroe G (1980) Analysis of brain weight. II. Adult brain weight in relation to body height, weight, and surface area. *Arch Pathol Lab Med* 104 : 640-645
- Holmstedt B, Krook L, Rooney DR (1957) The pathology of experimental cholinesterase inhibitor poisoning. *Acta Pharmacol* 13 : 337-344
- Johnson MK (1970) Organophosphorus and other inhibitors of brain "neurotoxic esterase" and the development of delayed neurotoxicity in hens. *Biochem J* 120 : 523-531
- Johnson MK (1975) The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. *CRC Crit Rev Toxicol* 3 : 289-316
- Karczmar AG (1967) Pharmacologic, toxicologic, and therapeutic properties of anticholinesterase agents. In: Root WS, Hofmann GF (eds) *Physiological pharmacology*, vol III, part C: Autonomic nervous system drugs. Academic Press, New York, pp 163-322
- Koller WC, Klawans HL (1979) Organophosphorous intoxication. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, Klawans HL (eds) *Handbook of clinical neurology*, vol 37: Intoxications of the nervous system, part II. North Holland, Amsterdam New York London, pp 541-562
- Mallach HJ (1956) Über Symptomatologie, Pharmakologie und Therapie der Vergiftungen mit Phosphorsäure-Estern. *Med Monatsschr* 10 : 647-654
- Maresch W (1957) Die Vergiftung durch Phosphorsäureester. *Arch Toxicol* 16 : 285-319
- Modell W, Krop S, Hitchcock P, Riker WF (1946) General systemic actions of diisopropyl fluorophosphate (DFP) in cats. *J Pharmacol Exp Ther* 87 : 410-412
- Neef JH De, Porsius AJ (1981) Central effects of paraoxon on haemodynamics in the cat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 317 : 168-172
- Neef JH De, Borgdorff P, Porsius AJ (1982a) Inhibition of efferent sympathetic nerve activity by centrally administered paraoxon in the cat. *Eur J Pharmacol* 81 : 123-127
- Neef JH De, Manneke A, Porsius AJ (1982b) The central effects of paraoxon on blood pressure of rabbits after intravenous administration or infusion via a vertebral artery. *Arch Toxicol* 50 : 241-247
- Oehmichen M, Besserer K (1982) Forensic significance of acetylcholine esterase histochemistry in organophosphate intoxication. Original investigations and review of the literature. *Z Rechtsmed* 89 : 149-165
- Pribilla O (1954/55) Vergiftungen mit E 605 (0,0-Diäthyl-0,p-nitrophenyl-thiophosphorsäure-ester). *Arch Toxicol* 15 : 210-284
- Reinl W (1956) Über gewerbliche Vergiftungen durch Phosphorverbindungen (Phosphorchloride, Phosphorwasserstoff und organische Phosphorsäureester). *Arch Toxicol* 16 : 158-181
- Stewart WC, Anderson EA (1968) Effect of cholinesterase inhibitors when injected into the medulla of the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 162 : 309-316
- Tabershaw IR, Cooper WC (1966) Sequelae of acute organic phosphate poisoning. *J Occup Med* 8 : 5-20
- Wecker L, Dettbarn WD (1976) Paraoxon-induced myopathy: muscle specificity and acetylcholin involvement. *Exp Neurol* 51 : 281-291
- Wecker L, Mobley PL, Dettbarn WD (1977) Central cholinergic mechanisms underlying adaptation to reduced cholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 26 : 633-637
- Wirth W (1954) Zur Pharmakologie der insektiziden Phosphorsäureester. *Verh Dtsch Ges Arbeitsschutz* 2 : 101-106