

Morphologie einer Paraquatvergiftung

Thomas Schultek¹ and Christoph Markwalder²

¹Klinik für Innere Medizin und

²Institut für Rechtsmedizin, Medizinische Hochschule Lüneburg, D-2400 Lüneburg,
Bundesrepublik Deutschland

Acute Paraquat Intoxication: Pathomorphological Change

Summary. The predominant pathomorphological findings in acute lethal paraquat intoxication are interstitial and alveolar edema, as well as structural changes of the pulmonary architecture, probably as a result of damage of the surfactant by peroxides. The typical histopathological changes are illustrated in a suicide case in which paraquat was used. An oligodendroglioma of the left frontal lobe was the organic cause of suicide.

Key words: Paraquat intoxication, pathomorphological changes – Poisoning, paraquat

Zusammenfassung. Bei foudroyant verlaufenden Intoxikationen mit dem Herbizid Paraquat stehen pulmonale Veränderungen wie interstitielles und intraalveoläres Lungenödem sowie strukturelle Veränderungen des Lungengerüsts im Vordergrund der Pathomorphologie. Pathophysiologisch liegt vermutlich eine durch Peroxidbildung hervorgerufene Schädigung der Surfactantbildung zugrunde. Es werden bei einem Fall einer letalen Vergiftung in suizidaler Absicht die pathomorphologischen Befunde dargestellt. Es fand sich ein ausgedehntes Oligodendrogliom des linken Stirnlappens, vermutlich das organische Substrat zum Antrieb zur Suizidhandlung.

Schlüsselwörter: Paraquatvergiftung, pathomorphologische Befunde – Vergiftungen, Paraquat

Paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium-dichlorid [2], Handelsname in der Bundesrepublik Deutschland: Gramoxone®, Gramoxone S®) wird seit etwa 30 Jahren als sehr potentes Herbizid weltweit verwendet (Abb. 1). Das kationische quaternäre Stickstoffatom wird durch Aufnahme eines Elektrons leicht zu einem Radikal reduziert. Dieses ist aufgrund seiner Stellung in der Spannungsreihe gegenüber Sauerstoff ein Reduktionsmittel und reduziert diesen unter Autooxidation zu Peroxid [3]. Diese Reaktion verläuft unter ständiger Rückbildung der Ausgangssubstanz cyclisch, so daß nur eine geringe Substratmenge zur

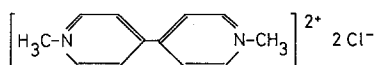


Abb.1. Strukturformel des Paraquats (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium-dichlorid)

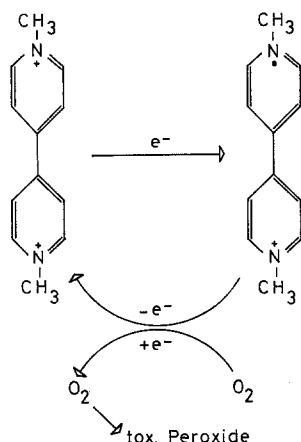


Abb.2. Reaktionscyclus der Peroxidbildung

Erzielung eines ausgeprägten herbiciden Effektes durch die Wirkung der nun wieder nachgebildeten cytotoxischen Peroxide notwendig ist (Abb. 2). Ob Paraquat im menschlichen Organismus auch in die zellulären Systeme, z. B. der Atmungskette [1] eingreift, ob es nur eine direkte lokale sauerstoffgebundene Wirksamkeit entfaltet oder ob ein anderer Wirkmechanismus vorliegt, konnte experimentell bislang nicht überzeugend geklärt werden [6]. Seit der Einführung des frei verkäuflichen Unkrautvertilgungsmittels sind weltweit eine Reihe von letalen Vergiftungsfällen bekannt geworden [9].

Unter Zugrundelegen beschriebener und eigener Beobachtungen sei schon an dieser Stelle angemerkt, daß es unseres Erachtens keine frei verkäufliche Substanz mit ähnlicher toxischer Wirksamkeit gibt.

Kasuistik

Eine 38jährige Patientin hatte in suizidaler Absicht etwa 6–7 Std vor Einweisung auf die Intensivstation 20 g Paraquat (entsprechend 100 ml Gramoxone®) eingenommen. Bei der Aufnahmeuntersuchung war die Patientin somnolent, Haut und Schleimhäute blaß, leichte Lippenzyanose. Herz und Lungen waren physikalisch unauffällig. Adbomen weich, kein Druckschmerz, ausreichend Darmgeräusche. Die Leber war 2 cm unter dem Rippenbogen in der Medioclavicularlinie scharfrandig tastbar. EKG: Indifferenztyp, normfrequenter, regelmäßiger Sinusrhythmus. Unauffälliger Stromkurvenverlauf.

Labor

Pathologisch: Kalium 3,34 mmol/l, Kreatinin 145 µmol/l, α-Amylase 392 U/l, Lipase 709 U/l, Leukozyten 15,4 G/l. Im Differentialblutbild Linksverschiebung mit 28% Stabkernigen, 62% Segmentkernigen, 2% Jugendlichen, 6% Lymphozyten und 2% Monozyten.

Normalwerte: Rotes Blutbild, Natrium, Chlorid, Kalzium, Blutzucker, CK, HBDH, S-GOT, S-Gamma-GT, Bilirubin, CHE, Albumin, Quick, TZ.

Röntgen-Thorax

Herz mittelständig, meßtechnisch nicht vergrößert. Lungenzeichnung gefäßartig, keine frischen pneumonischen Infiltrate.

Therapie

Nach einer anfänglichen Magenspülung führten wir parallel zu einer kontinuierlichen extrakorporalen Hämo-perfusion über einen Kohlefilter eine forcierte Diurese durch, zusätzlich hohe Einläufe und Gabe von Natriumsulfat zur Induktion von Diarrhoen. Weitere intensivmedizinische Maßnahmen umfaßten hochdosiert Cortison, antibiotische Behandlung und Magenschleimhaut-schützende Therapie. Trotz dieser Behandlung trat eine rasche Verschlechterung der Bewußtseinslage und der kardiopulmonalen Parameter ein. 12 Std nach Aufnahme mußte die Patientin wegen zunehmender respiratorischer Insuffizienz kontrolliert maschinell beatmet werden. Röntgenologisch kam es zu einer zunehmend feinfleckigen, teils konfluierenden Zeichnungsvermehrung. Über beiden Lungen waren mittelblasige Rasselgeräusche auskultierbar. Klinisch diagnostizierten wir ein ausgedehntes toxisches Lungenödem. 2 Tage nach Aufnahme verstarb die komatöse Patientin.

Klinische Diagnose

Herzversagen bei therapieresistentem toxischem Lungenödem (Schocklunge).

Obduktionsbefunde

Die *Lungen* sind groß und schwer. Auf Schnitt ist das Gewebe dunkelrot und stark glänzend. Vereinzelt sind lobulär begrenzte, dunkelblau-rote Herde erkennbar. Die mittleren und feinen Verzweigungen des Bronchialsystems enthalten reichlich blutig imbibierten Schleim, die Schleimhaut ist hochgradig gerötet. Histologisch sind die Alveolen mittelweit, enthalten teils frische rote Blutkörperchen, teils Ödemflüssigkeit sowie abgeschilferte Alveolarzellen. Die Alveolarwandung ist stellenweise ausgekleidet von hyalinen Membranen, die Alveolarwandungen sind einerseits ödematös verbreitert, die Kapillaren enthalten reichlich Blut sowie Rundzellen. Andererseits finden sich geschrumpfte und kernlose Alveolarwandabschnitte. Das Alveolarepithel ist teilweise flach, teilweise auch von der Wandung abgelöst (Abb. 3 u. 4). Die Lungengefäße sind zart und bluthaltig. Das Bronchialepithel ist regelrecht.

Die *Leberkapsel* ist zartwandig und spiegelnd, der untere Leberrand scharf. Die Lappchenzeichnung ist deutlich erkennbar. Bei der histologischen Untersuchung finden sich mittelbreite Portalfelder ohne entzündliches Infiltrat. Die Lebervenen sind stark gestaut. Die Leberzellen sind etwas angeschwollen ohne Pigmenteinlagerungen, lappchenzentral findet sich eine feintropfige Fetteinlagerung.

Das *Nierengewebe* ist glatt und blaß/bräunlich verfärbt. Rinde und Mark sind nicht verschmälert, die Rinde ist jedoch auffallend abgeblaßt, die Markkegel dunkelblau-rot verfärbt. Histologisch sind die Glomeruli mittelgroß, ihre Schlingen bluthaltig. Vereinzelt trifft man auf thrombosierte Kapillarschlingen.

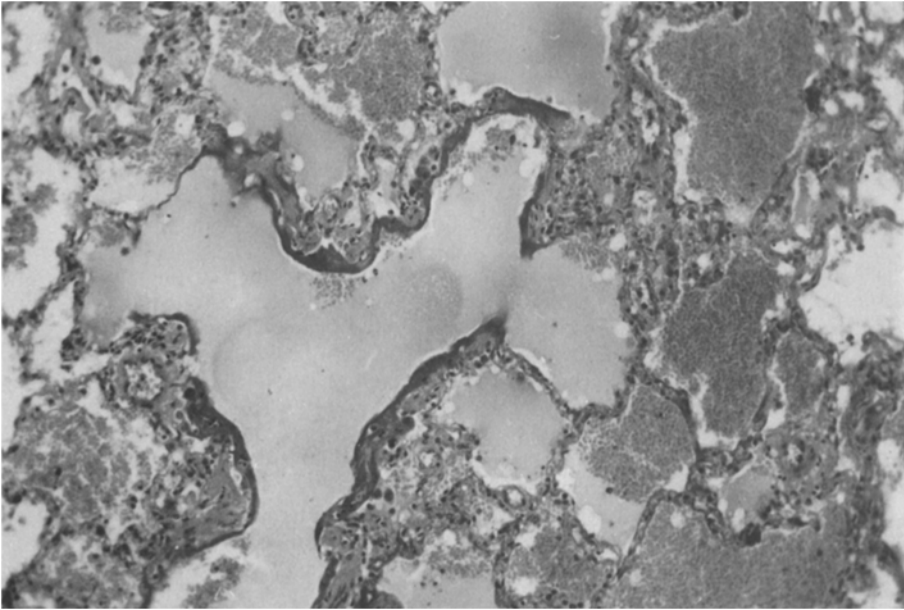


Abb.3. Lunge mit alveolärem Ödem, alveolären Blutungen und hyalinen Membranen (PAS-Färbung, 100 ×)

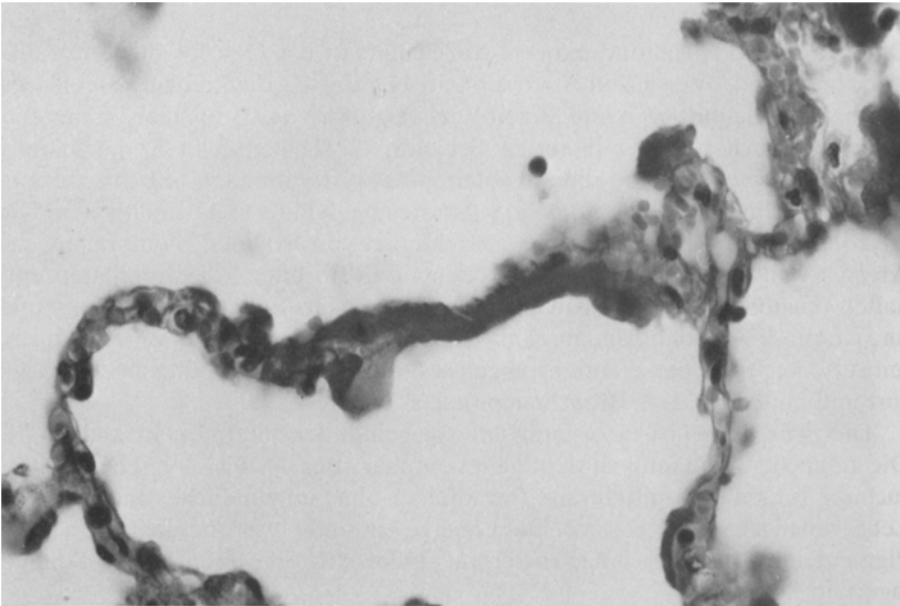


Abb.4. Lunge mit frischen Alveolarwandnekrosen (PAS-Färbung, 400 ×)

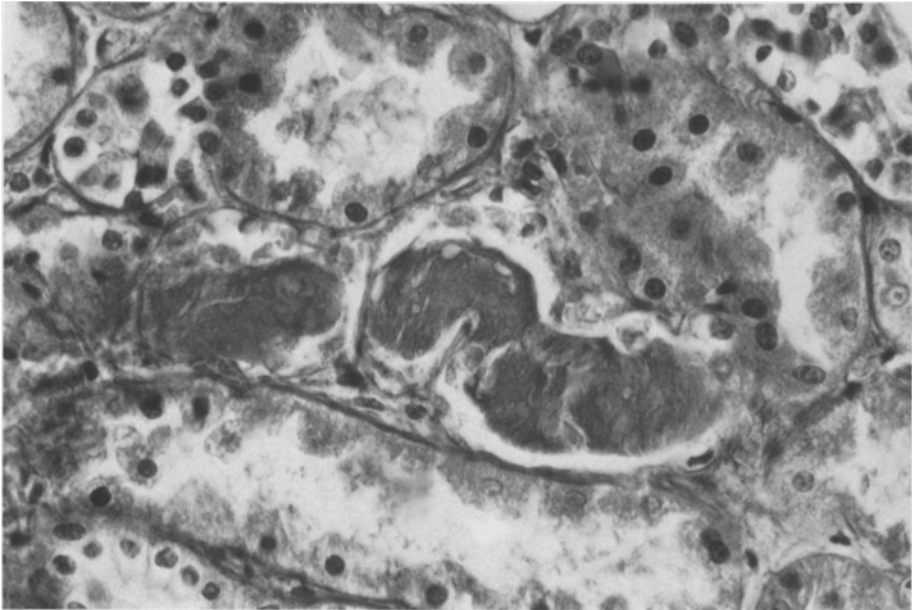


Abb. 5. Nierenhauptstücke mit nicht ganz frischer Tubulusnekrose (Picro-Mallory-Färbung, 400×)

Die Haupt- und Mittelstücke zeigen ein geringgradig abgeflachtes Epithel, einzelne Hauptstücke besitzen ein völlig kernloses und von der Basalmembran losgelöstes Epithel (Abb. 5).

Das *Herz* ist mittelgroß, das Endokard zart, die Herzklappen regelrecht angelegt. Die Kammerwandstärke ist bds. im Normbereich. Die Coronararterien weisen eine zarte Wandung auf. Histologisch fanden sich keine pathologischen Veränderungen.

Das *Gehirn* ist makroskopisch vergrößert, die weichen Hirnhäute sind zart, die Gefäße mäßig gestaut.

Im Bereich des linken Stirnlappens erscheinen die Windungen verbreitert und die ganze Region wie vorgewölbt. Auf Schnitt erkennt man in diesem Bereich eine unscharf gegenüber der weißen Substanz abgegrenzte, grau/weiße, glänzende, rund/ovale Masse mit einem max. Durchmesser von 4.5 cm. Histologisch wird die weiße Substanz des linken Frontallappens von einem zeldichten Gewebe, das aus großen Zellen mit hellem Cytoplasma und kleinem kugeligem bis längs-ovalen Kern besteht, infiltriert und destruiert. Die Kerne weisen eine deutliche Polymorphie auf, Mitosen sind jedoch selten. Der Tumor zeigt ein deutliches Kapillarnetz, vereinzelt finden sich Verkalkungen, die auch die Gefäßwände betreffen (Abb. 6 u. 7).

Zusammenfassende pathologisch-forensische Diagnose: Alveoläres und interstitielles Lungenödem, frische alveoläre Lungenblutungen, frische Alveolarwandnekrosen, exsudatives Stadium einer fibrosierenden Alveolitis. Vereinzelt frische Tubulusnekrosen und Kapillarschlingenthrombosen der Nieren. Anoxämische Leberzellverfettung. Oligodendrogliom des linken Stirnlappens.

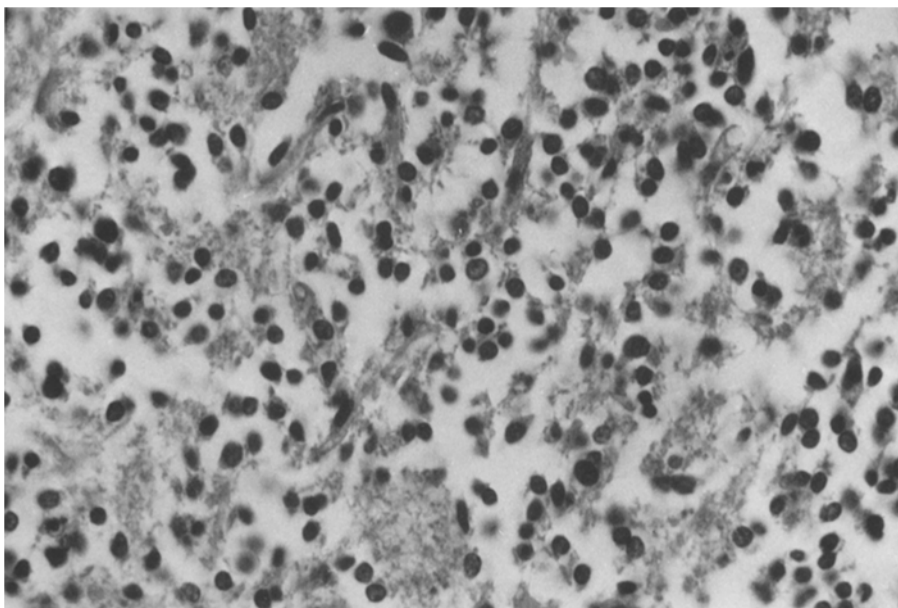


Abb.6. Oligodendrogliom mit typischen kleinen runden Zellkernen (HE-Färbung, 400 $\times$)

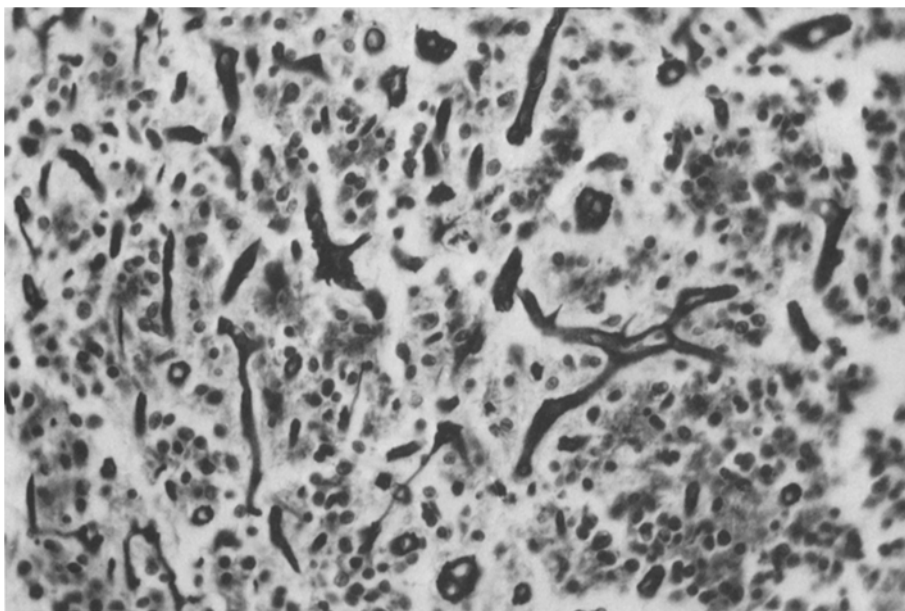


Abb.7. Oligodendrogliom mit Gefäßdarstellung (Nowotny-Färbung, 250 $\times$)

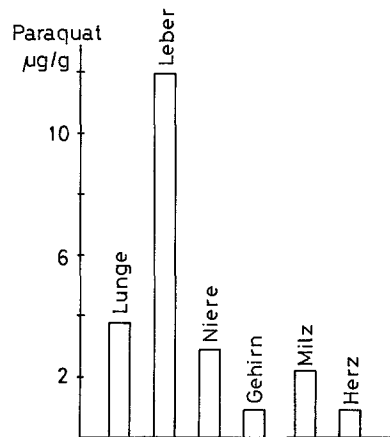


Abb. 8. Gewebekonzentrationen des Paraquats

Toxikologische Untersuchung: Die Gewebespiegel des Paraquats sind in Abb. 8 aufgeführt.¹ Die quantitative Bestimmung erfolgte colorimetrisch nach Hydrolyse und Ionenaustauschertrennung gemäß der von Calderbank und Yen [10] beschriebenen Methode.

Diskussion

Bei vorliegendem Fall handelt es sich um den klassischen Verlauf einer foudroyanten Paraquatvergiftung. Ganz im Vordergrund der pathohistologischen Veränderungen steht, entsprechend dem geschilderten klinischen Verlauf, das exsudative Stadium einer fibrosierenden Alveolitis. Die Patientin verstarb unter dem Bild eines „adult respiratory distress syndrome (ARDS)“.

Die dabei entstandene allgemeine Gewebshypoxie führte auch zu dem beobachteten massiven Hirnödem, das somit als indirekte Folge der Paraquatvergiftung anzusehen ist und nicht etwa durch den Gehirntumor hervorgerufen wurde. Dieser bewirkt lediglich ein perifokales Ödem, das zusammen mit der Raumverdrängung jedoch für den depressiven Zustand im Sinne eines lokalen organischen Psychosyndroms verantwortlich gemacht werden kann.

Die Paraquatintoxikation verläuft in 3 Stufen: einem anfänglichen symptomfreien Intervall mit allenfalls leichten lokalen Symptomen folgt eine zunehmende Leber- und Niereninsuffizienz. Histologisch findet man in der Leber zentrolobuläre Nekrosen sowie in der Niere Tubuluszellnekrosen [8]. In der 3. Stufe, etwa 10–14 Tage nach Ingestion kommt es zur Ausbildung eines interstitiellen und alveolären Ödems mit hyalinen Membranen, Mikroateletasen, Alveolarwandnekrosen und Zerstörung der alveolären Basalmembran. Es kommt zu einer Bindegewebsvermehrung durch progrediente Fibroblastenaktivierung mit Übergreifen des Bindegewebes auf den Alveolarraum. Dieser fibrotische Umbau führt im Spätstadium zum letalen Lungenversagen. Die

¹ Die Konzentrationsbestimmungen erfolgten dankenswerterweise im Klinisch-Toxikologischen Labor der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz

Anreicherung des Paraquats in der Lunge ist nach Untersuchungen von Rose et al. [7] ein aktiver, energieabhängiger Vorgang. Im vorliegenden Fall aber war die oral aufgenommene Substratmenge so groß, daß die Ausbildung einer exsudativen fibrosierenden Alveolitis mit folgendem akuten Lungenversagen noch vor Paraquat-bedingten pathologischen Veränderungen anderer Organe zum Tode führte. Die hohe Paraquatkonzentration in der Leber nach enteraler Resorption ist sicher die Ursache für die im späten Stadium der Vergiftung auftretende Leberinsuffizienz. Der Paraquatgehalt in der Niere als Ausscheidungsorgan entspricht dem der Lunge. Histologisch fanden sich schon vereinzelt Tubulusnekrosen als erster Hinweis auf eine beginnende Nierenschädigung, die im weiteren Verlauf sicherlich zu einem Organversagen mit Olig- oder Anurie geführt hätte. Daß die pulmonalen Veränderungen trotz niedriger (im Gegensatz zur Leber) oder gleicher (Niere, Milz) Gewebespiegel bei Vergiftung mit großen Substratmengen in den Vordergrund treten, spricht unseres Erachtens für die Hypothese, daß der toxische Wirkmechanismus im Säugetierorganismus über eine sauerstoffabhängige Peroxidbildung abläuft. Das Angebot an freien Sauerstoffmolekülen ist in der Lunge im Verhältnis zu anderen Organen wesentlich höher, so daß die toxische Wirksamkeit des Paraquats in diesen Organen trotz eines relativ niedrigen Gewebespiegels größer ist, als z. B. in der Leber oder bei ähnlichen Konzentrationen in der Niere. Pathophysiologisch kommt es, nach Untersuchungen von Fischer et al. [4], über Bildung von Hydrogenperoxiden zur Störung der Surfactantsynthese durch Polymerisation der ungesättigten Fettsäuren. Dies bestätigt auch die 1967 von Manktelov [5] aufgestellte Hypothese. Dieser Untersucher sah die „Paraquatlung“ sogar als Modell für Untersuchungen zur Schocklung.

Literatur

1. Stokes DM, Walker DA (1970) Paraquat toxicity. *Br Med J* 3:462–463
2. Farrington JA, Ebert M, Land EJ, Fletcher K (1973) Bipyridylum quaternary salts and related compounds. *Biochem Biophys Acta* 314:372–381
3. Grabensee B (1974) Klinik und Paraquatvergiftung. *Pneumologie* 150:173–179
4. Fisher HK, Clements JA, Wright RR (1973) Pulmonary effects of the herbicide Paraquat studied 3 days after ingestion in rats. *J Appl Phys* 35:268–273
5. Manktelov BW (1967) Model for the study of respiratory distress syndrome. *Br J Exp Pathol* 48:366–369
6. Okonek S (1984) Neue Konzepte zur Therapie der Paraquatvergiftung. *Therapiewoche* 34:4166–4178
7. Rose M-S, Smith L-L, Wyatt J (1974) Paraquat: evidence for energy dependent accumulation into rat lung. *Nature* 252:314–315
8. Borchard F (1974) Ultrastrukturelle und lichtmikroskopische Befunde bei 3 protrahiert tödlich verlaufenden Paraquatvergiftungen. *Pneumologie* 150:185–189
9. Reinbold WD, Rau WS, Hellerich U (1984) Röntgenologische Strukturveränderungen der Lunge nach Paraquat-Intoxikation. *Prax Klin Pneumol* 38:549–553
10. Calderbank A, Yuen SH (1965) An ion-exchange method for determining paraquat residues in food crops. *Analyst* 90:99–106