

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

Zentralnervensystem bei Bariumchloridvergiftung.

Von

I. Gy. FAZEKAS, B. FELKAI und B. MELEGH.

(Eingegangen am 20. Januar 1953.)

In der Weltliteratur wurden zwischen 1818—1947 143 Bariumvergiftungen veröffentlicht (GILLI), außerdem beschäftigten sich viele Untersucher mit ihrer Wirkung und Histologie. Es ist aber auffallend, daß nur GILLI kurz erwähnt, er habe bei einer akuten Bariumchloridvergiftung im Gehirn schwere Ganglienzellenveränderungen beobachtet. Auf Grund systematischer Untersuchungen der verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns und Rückenmarks machte erst FAZEKAS (1948/49) die histologischen Veränderungen bei BaCl_2 -Vergiftung eingehend bekannt. FAZEKAS beobachtete in 4 Fällen schwere Gefäßveränderungen und Ganglienzellendegenerationen am Gyrus centralis anterior, Gyrus temporalis superior, an der Insula, an den basalen Ganglien, an einigen Kernen der Brücke und des verlängerten Marks (N. hypoglossus, N. glossopharyngeus, N. vagus) sowie in den vorderen Hörnern des Rückenmarks. Um diese Angaben zu prüfen und zu ergänzen, wurden Tierversuche angestellt. Wir wollten dadurch feststellen, ob die von der Bariumvergiftung verursachten Ganglienzellenveränderungen auf Blutkreislaufstörungen oder auf den unmittelbaren schädlichen Einfluß des Baions zurückzuführen seien. Erwünschenswert waren diese Versuche auch deshalb, weil in einigen Ländern BaCl_2 als Digitalisersatz in der Therapie verwendet wird und es nicht gleichgültig sein kann, ob die andauernde BaCl_2 -Behandlung in kleinen Dosen im Zentralnervensystem morphologische Veränderungen verursacht oder nicht, und was für einen Charakter diese Veränderungen überhaupt haben können.

Unsere Versuche beziehen sich auf Kaninchen mit 2000—2600 g Anfangsgewicht. Durch subcutane Einspritzung wässriger BaCl_2 -Lösung wurde bei den Tieren akute und chronische Vergiftung erzielt. Nach SCHEDEL beträgt die letale Dosis des BaCl_2 bei Kaninchen, subcutan gegeben, 0,113 g/kg, nach BARY aber 0,05 g/kg. — FRÖHNER bestimmt die Dosis letalis für BaCl_2 , intravenös auf 0,03 g/kg, die Dosis toxica aber, gleichfalls intravenös, nur auf 0,003 g/kg. — Auf Grund dieser Angaben wurde bei 4 Kaninchen durch subcutane Injizierung von 0,05 g/kg BaCl_2 akute Vergiftung verursacht, woran die Tiere in 2 Std 20 min,

bzw. 2 Std 30 min eingingen. Bei 8 anderen Kaninchen wurde hingegen eine chronische Vergiftung erzielt, und zwar bei 4 Tieren mit je 0,01 g/kg, bei 2 Tieren mit je 0,002 g/kg, bei 2 aber mit je 0,005 g/kg von BaCl₂, subcutan gegeben (insgesamt mit 2,12—3,50—0,78—1,50 g) während 98—135—193—155 Tage. Nach dieser Zeit wurden die Tiere mit Luftembolie getötet. Auffallend ist es, daß die ständige BaCl₂-Dosis von 0,002—0,005—0,01 g/kg je Tag keine Vergiftungserscheinungen verursachte, die Dosis von 0,05 g/kg hingegen rief, auf einmal gegeben, schon eine tödliche Vergiftung hervor.

Bei den 4 Kaninchen mit *akuter Vergiftung* zeigte sich 60—80 min nach der Einspritzung von 0,05 g/kg BaCl₂ Schwäche, Entkräftung, schwere Atmung, Cyanose, Bradykardie, nach 90—100 min trat erst an den hinteren, bald an den vorderen Gliedmaßen und an der Rumpfmuskulatur eine schlaffe Lähmung auf. Nach 110—120 min vermochte das Tier seinen Kopf nur mehr schwer zu halten, und reagierte nicht einmal dann, als es an Extremitäten, Rumpf und Hals gepickt wurde. Nach 1—2 Std erhob sich der Blutdruck mit 24—34 mm Hg über den Ausgangswert. Endlich ging das eine Kaninchen nach 2 Std 20 min, das andere nach 2 Std 25 min, die übrigen beiden nach 2 Std 30 min ein. Krämpfe wurden an keinem Tier beobachtet, das mit den verhältnismäßig kleinen Dosen erklärt werden kann. Nach ONSUM und FALCK entstehen Krämpfe nur infolge sehr hoher Dosen (0,5—2,0 g) von BaCl₂, wir verabreichten aber viel weniger (0,125—0,150).

Chronische Vergiftung wurde bei 8 weiteren Kaninchen erzielt. Die erste Gruppe bekam täglich 0,005—0,01 g/kg von BaCl₂, ohne Vergiftungserscheinungen aufzuweisen. Bei der zweiten Gruppe hingegen konnte man infolge der täglich 2mal gegebenen 0,01 g/kg Dosen schon toxische Erscheinungen beobachten, wie Entkräftung, Harnlassen, wiederholte breiartige Kotentleerung, schwere Atmung, Bradykardie, extrasystolische Arhythmie (Quadrigeminia), von unten aufsteigende Lähmung, Nystagmus bei erhaltenem Corneal- und Pupillenreflex. Diese Erscheinungen gingen nach gewisser Zeit (2—4 Std) zurück. Bei diesen Versuchen wurde keine Blutdrucksteigerung gefunden. Unsere Beobachtungen über die Erscheinungen stehen mit denen der Literatur (BENECKE, SCHEDEL, KISCH u. a.) in Einklang, weshalb wir uns mit ihnen der Kürze wegen nicht beschäftigen.

In bezug auf den Sektionsbefund des Zentralnervensystems fanden MAYRHOFER und MEIXNER, KIPPER, OLBRYCHT Hyperämie der weichen Hirnhaut, ESCHRICHT, LORENCZ, TIDY Hyperämie des Gehirns und des Plexus chorioideus, OLBRYCHT und ROBEL Hirnödem. Sowohl in den chronischen, als in den akuten Fällen beobachteten auch wir bei den Versuchstieren Hyperämie der weichen Hirnhaut und des Gehirns sowie Hirnödem.

Nachdem die Tiere eingegangen sind, bzw. getötet wurden, wurden Gehirn und Rückenmark sofort in 4% Formalin fixiert, das Gehirn in 11 Quersegmente geteilt, das Rückenmark den vertebalen Segmenten gemäß zerstückelt, und daraus teils Paraffin-, teils aber Gefrierschnitte angefertigt. Die Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und Toluidinblau, die Gefrierschnitte mit Hämatoxylin-Sudan III und Nilblau gefärbt.

Histologischer Befund. An den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Gehirnschnitten der 4 Kaninchen mit akuter BaCl₂-Vergiftung waren hochgradige Hyperämie der weichen Hirnhaut, in der Rinden- und Marksubstanz Hyperämie und Stase der Capillaren, Präcapillaren und Venen sowie präcapillare Blutungen mit Ödem der Gefäßumgebungen festzustellen.

An den mit Toluidinblau gefärbten Schnitten wurden in allen Gebieten der großen Hirnrinde ödematöse Gedunsenheit und Kernmembranfaltenbildung der kleineren und mittelgroßen Ganglienzellen von karyochromem Typ beobachtet. An den größeren, die innere Hirnrindenschicht (Lamina ganglionaris + Lamina multiformis) bildenden somatochromen Ganglienzellen sowie an den kleineren und mittelgroßen Ganglienzellen der verschiedenen Gebiete des Gehirnstamms wurden schon schwerere Veränderungen vorgefunden. Diese Gebiete wiesen an den Ganglienzellen Gedunsenheit, vacuoläre Entartung, Tigrolyse auf, die Zellenfortsätze, sogar der ganze Zellenkörper sind in körnigem Zerfall begriffen, an anderen Ganglienzellen aber wurden Kernmembranfaltenbildung und Homogenisation sowie um die Ganglienzellen mit schwereren Veränderungen, neuronophagische Erscheinungen festgestellt. An den Ganglienzellen des Kleinhirns und der Riesenganglienzellen der basalen Ganglien wurden keine pathologischen Veränderungen gefunden. Die Ganglienzellen der verschiedenen Kerne des verlängerten Marks (Hypoglossus, Glossopharyngeus) zeigten vacuoläre Degeneration. An den mit Sudan III gefärbten Schnitten konnte man in den Ganglienzellen keine fettige Entartung beobachten, in den Endothelzellen einiger Capillaren zeigten sich aber schon größere-kleinere Lipoide.

An den Gehirnschnitten der 8 Kaninchen mit chronischer Vergiftung wurden folgende Befunde festgestellt: An den Ganglienzellen der Großhirnrinde vacuoläre Degeneration, Kernmembranlösung, körniger Zerfall, mit der Vergiftungszeit proportional zunehmende neuronophagische Erscheinungen, ferner Anhäufung der perivasculären Glia- und Körnchenzellen, in denen man zahlreiche lilarote und grüne metachromatische Körnchen nachweisen konnte (Abbau). An den mit Sudan III gefärbten Schnitten wurden in den Endothelzellen zahlreicher kleinerer und größerer Gefäße sowie rings um die Gefäße und in den Körnchenzellen des Gefäßlumens viele Fettröpfchen beobachtet. Es gelang nicht, in den Ganglienzellen sudanophile oder nilblaupositive Körnchen nachzuweisen.

Die Ganglienzellen der basalen Ganglien waren bei den chronisch behandelten Tieren zwar meist unverändert, zerstreut konnte man aber auch an diesen Gebieten Ganglienzellen mit körnigem Zerfall und um sie Gliazellanhäufungen finden. An den Ganglienzellen des Kleinhirns und der Kerne des verlängerten Marks hingegen waren keine Degenerationserscheinungen festzustellen. In den Endothelzellen der Capillaren der basalen Ganglien und des verlängerten Marks, aber auch in den Körnchenzellen um die Gefäße konnte man sudanophile Körnchen nachweisen.

In den akuten Vergiftungsfällen zeigten die Rückenmarksschnitte, allen Segmenten gemäß, große Blutfülle und zahlreiche kleine Blutungen, die sich an vielen Stellen um die Ganglienzellen, anderswo aber perivaskulär lagerten. In größter Anzahl zeigten sie sich im Bereich der Vorderhörner, in kleinerer Anzahl kamen sie aber auch in den Hinterhörnern vor. Auffallend ist es, daß die Nissl-Körnchen der von Blutungen umgebenen Ganglienzellen verhältnismäßig unversehrt blieben. Auch in den Ganglienzellen des Rückenmarks wurden keine sudanophilen Körnchen gefunden, in den Endothelzellen zahlreicher Rückenmarkscapillaren hingegen konnte man kleinere Lipoidkörnchen beobachten. In den chronischen Fällen war an den Ganglienzellen der verschiedenen Rückenmarksgebiete verhältnismäßig kleingradige vacuolare Degeneration zu sehen und dabei zeigte sich — hauptsächlich im Bereich der vorderen Hörner — zerstreut körniger Ganglienzellenzerfall mit neuronophagischen Erscheinungen.

Obzwar die oben beschriebenen Ganglienzellenveränderungen sowohl in den akuten, als auch in den chronischen Vergiftungsfällen ziemlich als diffuse Erscheinung vorkamen, kann man trotzdem behaupten, daß sie bei allen Fällen an gewissen Hirngebieten in viel schwererer Form erschienen als in den übrigen. Die schwersten Ganglienzellenveränderungen wurden an der Area temporalis, Ganglia olfactoria Luysi, Lamina ganglionaris, Lamina multiformis, weiterhin am Thalamus, Hypothalamus, Corp. quadrigem. posterior sowie an den vorderen Hörnern der unteren Rückenmarkssegmente beobachtet. Dies ist ein Beweis dafür, daß die Ganglienzellen dieser Hirngebiete also gegen das Ba-ion empfindlicher sind, als die übrigen. Diese Beobachtung steht in vollem Einklang mit denjenigen von FAZEKAS, der bei früheren Untersuchungen an menschlichem Material von 4 akuten Ba-Vergiftungsfällen in einzelnen Hirngebieten verschieden schwere Ganglienzellenveränderungen vorfand. Diese Veränderungen waren in allen 4 Fällen immer an den Ganglienzellen des Gyrus centralis anterior, Gyrus temporalis superior, der Insula, des Nucleus caudatus, Globus pallidus, Putamen, Thalamus sowie einiger Brückengerüste und gewisser Kerne des verlängerten Marks am schwersten. Im Gegensatz zu den Beobachtungen an menschlichem

Material konnten wir bei unseren Versuchstieren an den Ganglienzellen des Vaguskerns keine Degenerationserscheinungen feststellen. CLOËTTA und FISCHER beobachteten nach intracerebraler BaCl_2 -Einspritzung, daß das Ba-ion auf die Ganglienzellen einen stark reizenden Einfluß ausübe. Dieser Einfluß ist am leichtesten aus den Seitenkammern zu erzielen. Dies leistet einen Beweis dafür, daß die Ganglienzellen dieser Gebiete dem Ba-ion gegenüber besonders empfindlich sind. Diese Tatsache erklärt ihrerseits das Zustandekommen der schwereren Veränderungen an den Ganglienzellen dieser Hirngebiete. Da wir bei unseren Tierversuchen keine sog. ischämischen Ganglienzellenveränderungen fanden, müssen wir daraus schließen, daß für die vorliegenden Ganglienzellenveränderungen in erster Linie der schädliche Einfluß des Ba-ions als solcher verantwortlich gemacht werden muß. Die beobachteten Blutkreislaufstörungen (Hyperämie, Stase, Ödem, Endothelschädigung) hingegen können beim Zustandekommen der Ganglienzellenveränderungen nur eine sekundäre Rolle haben. Dafür scheint außer den obigen Angaben CLOËTTAS und FISCHERS auch jene unsere Beobachtung zu sprechen, daß die schwersten Veränderungen beständig an denselben Hirngebieten einsetzen. Obzwar wir die beobachteten Veränderungen in erster Linie auf den schädlichen Einfluß des Ba-ions zurückführen, können sie trotzdem für die Bariumvergiftung nicht als charakteristisch betrachtet werden, denn Ganglienzellenveränderungen von gleichem Typ und gleicher Anordnung sind auch bei zahlreichen anderen Vergiftungen vorzufinden.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind auch deshalb bemerkenswert, da — wie schon erwähnt — in vielen Ländern das BaCl_2 als Digitalisersatz in der Therapie verwendet wird. Nach SOLLMANN beträgt die therapeutische Dosis des Bariumchlorids 0,0065—0,096 g, die maximale Dosis aber 0,194 g pro dosi und 0,648 g pro die. Wenn man unsere bei chronischer Behandlung verabreichten Dosen für 60 kg Körpergewicht umrechnet, würden für Menschen folgende Ziffern als tägliche Dosis gelten: $(0,002 \times 60)$ 0,120 g, $(0,005 \times 60)$ 0,30 g, $(0,01 \times 60)$ 0,60 g. Diese Dosen erreichen die tägliche maximale Dosis nicht, sogar die erste bleibt unter der einmaligen maximalen Dosis. Da aber unsere Versuche zeigten, daß auch bei solcher Verabreichung die obigen Gefäß- und Ganglienzellenveränderungen zustande kommen können, ist es sehr zu überlegen, ob man BaCl_2 längere Zeit hindurch für therapeutische Zwecke verwenden soll.

Zusammenfassung.

1. Wir erzielten bei Kaninchen durch subcutane Einspritzung wäßriger BaCl_2 -Lösung akute (0,05 g/kg), und durch tägliche Verabreichung chronische Vergiftung (0,01—0,002—0,005 g/kg). Infolge der akuten Vergiftung gingen die Versuchstiere nach 2 Std 20 min bzw. 2 Std 30 min

ein. Die andauernd behandelten Kaninchen wurden nach 98—193 Tage durch Luftembolie getötet. Gehirn und Rückenmark beider Tiergruppen wurden histologisch in Serienschnitten untersucht.

2. Sowohl in den akuten als in den chronischen BaCl_2 -Vergiftungsfällen zeigten sich diffuse Gefäß- und Ganglienzellenveränderungen. Am schwersten waren die letzteren im Bereich der Area temporalis, Ganglia olfactoria Luysi, Lamina ganglionaris und Lamina multiformis, ferner am Thalamus, Hypothalamus, Corp. quadrigem. posterior und in den unteren Segmenten der Vorderhörner des Rückenmarks.

3. Da wir sog. ischämische Ganglienzellenveränderungen nicht beobachteten, führen wir die vorgefundene Ganglienzellenveränderungen in erster Linie auf die schädliche Einwirkung des Ba-ions zurück. Unserer Ansicht nach haben die von den Gefäßveränderungen verursachten Blutkreislaufstörungen im Zustandekommen der Ganglienzellenveränderungen nur eine sekundäre Rolle.

4. Da im Zentralnervensystem der längere Zeit hindurch mit BaCl_2 behandelten Kaninchen auch infolge der verwendeten kleinen Dosen beachtenswerte Ganglienzellenveränderungen einsetzten, ist die andauerndere Behandlung mit Bariumchlorid für therapeutische Zwecke sehr zu bedenken.

Literatur.

- BARY, A.: Beiträge zur Bariumwirkung. Inaug.-Diss. Dorpat 1888.—BENNECKE, A.: Virchows Arch. **191**, 208 (1908). — CLOËTTA u. FISCHER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **158**, 254 (1930). — ESCRICHIT: Schmidts Jb. **192**, 131 (1854). — FAZEKAS, I. Gy.: Orv. Hetil.(ung.) **90**, 280 (1949). — FRÖHNER: Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte, Bd. I, S. 133. Stuttgart 1927. — GILLI: Minerva med. **67**, 24 (1947). — KIPPER, Fr.: Ärztl. Sachverst.ztg **32**, 71 (1926). Ref. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **9**, 101 (1927). — KISCH: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **124**, 210 (1927). — LORENZ, L.: Wien. klin. Wschr. **1924**, 1310. Ref. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **5**, 585 (1925). — MAYRHOFER u. MEIXNER: Wien. klin. Wschr. **1919**, 1068. — OLBRYCHT, J.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **4**, 259 (1924). — OLBRYCHT, J., u. J. ROBEL: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **23**, 114 (1934). — ONSUM, J.: Virchows Arch. **28**, 223 (1863). — PETRI, E.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen, Bd. 10, S. 8. Berlin: Springer 1930. — SCHEDEL, H.: Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Chlorbariums, besonders als Herzmittel. Stuttgart: Ferdinand Enke 1903. — SOLLmann: A Manual of Pharmacology, 4. Philadelphia 1932.

Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS, Szegedi Tudományegyetem Törvényszéki Orvostani Intézete (Institut f. gerichtl. Medizin der Univ. Szeged, Ungarn),
Kossuth Lajos-sugárút 40, Szeged, Ungarn.