

(Aus dem Institute für gerichtliche Medizin in Wien.
Vorstand: Prof. A. Haberda.)

Ein Fall von tödlicher Vergiftung durch Pyramidon.

Von
Torben Geill, Kopenhagen.

Man nimmt gewöhnlich an, daß Pyramidon ein unschädliches Arzneimittel sei, welches nur äußerst selten zu Vergiftung Veranlassung gibt. Aus diesem Grunde ist es gewiß von Interesse, einen Fall von *tödlicher* Pyramidonvergiftung mitzuteilen, zumal er wahrscheinlich der erste ist, der bis jetzt beobachtet wurde.

Zwar führt *Seifert* in seinem Buche über die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel einen Fall an, in welchem der Tod im Kollaps eingetreten sein soll, eine Beobachtung, die angeblich von *Neisser* im Jahre 1907 in der Breslauer Dermatologischen Vereinigung mitgeteilt wurde. Es findet sich jedoch darüber in den Mitteilungen dieser Vereinigung im Archiv für Dermatologie und Syphilis kein Referat. Wohl aber wurde im selben Jahre in dieser Vereinigung ein Patient vorgestellt, der ein urtikariaähnliches Exanthem nach Einnahme von Pyramidon zeigte. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Fall jetzt in der Literatur als Tod im Kollaps nach Pyramidon figuriert.

Herr Professor *E. Pick* hatte die Freundlichkeit, dem angeblich tödlichen Vergiftungsfalle *Neissers* nachzugehen, und hat aus brieflichen Mitteilungen der in Betracht kommenden Persönlichkeiten und aus der Durchsicht der Literatur die Überzeugung gewonnen, daß das Zitat über *Neissers* Demonstration ein irriges ist. Herrn Prof. *E. Pick* sei für seine Mühe bester Dank gesagt.

Der Fall, über welchen ich berichten will, kam im April 1924 in Wien vor und wurde im Institut für gerichtliche Medizin seziert. Die näheren Einzelheiten sind folgende:

Am 4. IV. 1924 wurde der Polizeiarzt Dr. M. um $\frac{1}{4}$ 7 Uhr abends zu der 22jährigen O. W. gerufen, da ihre Angehörigen befürchteten, das Mädchen habe Gift genommen. Dr. M. fand die Patientin bewußtlos mit maximal erweiterten Pupillen, ohne Verätzungsspuren. Während seiner Untersuchung kamen 2 andere Ärzte, welche von den Angehörigen gerufen worden waren. Die Kranke bekam einigermal krampfartige Zustände, während deren der Puls gänzlich aussetzte. Es wurde eine Injektion (Coffein oder Campher) verabreicht, auch wurde eine Magenausspülung gemacht, wobei die Spülflüssigkeit intensiven Schaum, wie

von Seife zeigte. Um $\frac{3}{4}$ Uhr verschied die Kranke in Anwesenheit der 3 Ärzte. Anamnestisch wurde angegeben, daß sie an Herzbeschwerden gelitten habe.

Am 6. April wurde die sanitätspolizeiliche Leichenöffnung von dem Assistenten des Institutes Dr. Ph. Schneider vorgenommen. Hierbei ergab sich nachstehender Befund:

Weibliche Leiche, 59 kg schwer, 159 cm lang, von zartem Knochenbau, mit mäßig reichlichem Fettpolster. Die Haut vorne gelblich-grauweiß; rückwärts, seitlich und an der linken Gesichtshälfte violettrete Totenflecke in reichlicher Ausbildung. Die Gliedmaßen totenstarr. Bindegüte blaß, Pupillen weit. Mund- und Nasenöffnungen frei. Aus dem linken Mundwinkel fließt etwas grauweiße Flüssigkeit ab, welche keinen auffallenden Geruch hat. Hals ohne Spuren äußerer Gewalteinwirkung.

Die innere Untersuchung ergab:

Weiche Schädeldecken blutreich und feucht, Schädeldach eirund, mitteldick. Harte Hirnhaut glatt, glänzend, leicht abziehbar. In den Blutleitern reichlich flüssiges Blut. Die weichen Hirnhäute zart und durchsichtig. Hirnmasse außerordentlich blutreich und feucht, Windungen stark abgeflacht, Gefäße am Hirngrunde ohne Veränderungen. Schilddrüse blutreich, feinkörnig, klein; Rachen, Kehlkopf und Luftröhre erfüllt von einem gelblichweißen, feinblasigen geruchlosen Schaum. Schleimhäute daselbst blaßrötlich, lymphatische Einlagerungen stark vergrößert. In den Gaumenmandeln Eiterpröpfe. An der Zungenoberfläche liegen mehrere bißartige seichte Wunden, in deren Umgebung das Gewebe blutunterlaufen erscheint. Brieseldrüse zweilappig, mäßig blutreich, 10 : 4 : 1 cm, 26 g. Beide Lungen frei, überall lufthältig, ziemlich blutreich, auf der Schnittfläche läßt sich reichlich blutig-schaumige Flüssigkeit abstreifen. Das Herz eben merklich vergrößert, leicht erweitert, in den Kammern etwas geronnenes Blut, Herzfleisch braunrötlich, etwas erbleicht, ziemlich fest. Am Herzinnenhäutchen der linken Kammer einige flache Blutaustritte. Aorta, Kranzgefäße und Klappen ohne Veränderungen. Die Leber größer, blutreich, etwas weicher, Zeichnung vorhanden. Milz größer, blutreich, fest, auf der Schnittfläche Blut und Gewebe abstreifbar. Nebennieren ziemlich lipoidreich. Nieren entsprechend groß, mäßig blutreich, etwas weicher, Oberfläche glatt, Kapsel leicht abziehbar, Rindenzeichnung erhalten. Der Magen zusammengezogen, Schleimhaut leicht geschwollen, Inhalt ungefähr 100 ccm graubräunliche, trübe Flüssigkeit. Im Dünndarm und Dickdarm mäßig reichlich gallig gefärbter, gewöhnlicher Inhalt. Schleimhaut ohne Veränderungen. Nur im Dickdarm treten die lymphatischen Einlagerungen stärker hervor.

Da die Sektion die Todesursache nicht einwandfrei erkennen ließ und der Verdacht einer Vergiftung bestand, wurde die Anzeige an die Staatsanwaltschaft erstattet. Diese ordnete die gerichtliche Leichenöffnung an, welche am 7. April von Prof. Haberda und Dr. Ph. Schneider vorgenommen wurde. Hierbei wurde das Protokoll über die sanitätspolizeiliche Leichenöffnung ergänzt, wie folgt:

Am Gehirn kein auffallender Geruch. Die Ammonhörner weich, das Schädeldach lang, schmal, mißt 51,5 cm im Umfang, ist seitlich 2—3 mm, vorne 5—6 mm dick, hat offene Nähte. Die Aorta mißt oberhalb der Klappen 5,5 cm. In der linken Herzkammer sind die Trabekeln etwas abgeflacht, beide Kammern sind etwas weiter, alle Klappen zart. Die Milz zeigt am vorderen Rande mehrere Einkerbungen. Ihre Follikel sind sehr reichlich. Der Mageninhalt riecht, nachdem er tagsüber in einem Stöpselglas aufbewahrt war, deutlich nach Himbeersaft.

Die Magenschleimhaut ist etwas gelockert, an ihr haftet rötlichgrauer Schleim. Der Dünndarminhalt ist nicht auffällig, frei von fremden Beimengungen. Das Peritoneum des Darmes nicht gerötet. Das Netz mit seinem rechten unteren Rand entsprechend einer Bauchdeckennarbe an das Bauchfell der vorderen Bauchwand angewachsen; desgleichen das Coecum. Das Pankreas blutreich, grobkörnig. Harnblase zusammengezogen, enthält wenig trüben Harn. Schleimhaut am Blasengrund gerötet. In der Mutterscheide blutiger Schleim. Die Gebärmutter von jungfräulicher Form, der äußere Muttermund grübchenförmig. In der Gebärmutterhöhle blutig gefärbter Schleim. Eileiter zart, Eierstöcke sehr groß; im rechten Eierstock ein Menstruationskörper mit schmalem, gelblichen Rand und blutrotem Kern.

Zur chemischen Untersuchung wurden aufbewahrt: der Magen samt Inhalt, der Dünndarm samt Inhalt, der Dickdarm samt Inhalt, eine Niere und die halbe Leber.

In einem vorläufigen Gutachten wurde gesagt:

Die Erscheinungen, unter welchen O. W. starb, und die Auskünfte der Angehörigen lassen daran denken, daß das Mädchen an Krampfanfällen, vielleicht an Epilepsie litt und in einem solchen Anfalle plötzlich verstorben ist. Frische Wunden an der Zunge, die sich an der Leiche fanden, Blutüberfüllung des Gehirns und Schaum in den Luftwegen unterstützen diese Annahme. Der sonst negative anatomische Befund schließt aber die Möglichkeit nicht aus, daß es sich um eine Vergiftung mit einem rasch wirkenden Gift handle, welches keine anatomischen Organveränderungen setzt. Um zu einer sicheren Diagnose zu gelangen, ist es notwendig, die zurückbehaltenen Leichenteile chemisch untersuchen zu lassen, und zwar auf Alkalioide und Schlafmittel.

Die von den Gerichtschemikern, den Professoren Jansch und Zaribicky durchgeführte chemische Untersuchung der Leichenteile auf synthetische Arzneipräparate und Pflanzengifte ergab die Anwesenheit von *Pyramidon*, und zwar wurden aus einem Viertel der untersuchten Organe 0,746 g *Pyramidon* erhalten, so daß in der zur Untersuchung übergebenen Menge von etwa 4 kg rund 3 g *Pyramidon* — eine gleichmäßige Verteilung vorausgesetzt — enthalten waren.

Auf Grund der chemischen Untersuchung wurde das definitive Gutachten erstattet, es lautete:

„Die auf Grund des Leichenbefundes ausgesprochene Vermutung, daß O. W. in einem epileptischen Krampfanfall eines natürlichen Todes gestorben sei, kann nicht aufrecht erhalten werden, denn durch die Gerichtschemiker wurden in den Leichenteilen der Verstorbenen große Mengen von *Pyramidon* nachgewiesen, und zwar in etwa 4000 g Leichenteilen 3 g *Pyramidon*, obwohl der Mageninhalt noch vor dem Tode ausgespült worden war, so daß angenommen werden muß, daß die Menge von *Pyramidon*, welche sich im Körper befand, ein Mehrfaches der von den Chemikern bestimmten Dosis ist. Unter diesen Umständen ist der Schluß berechtigt, daß das Mädchen an Vergiftung durch Pyra-

midon gewaltsam ums Leben gekommen ist. Da die Verstorbene nach den Angaben ihrer Angehörigen, wegen Kopfschmerz Pulver zu nehmen pflegte, welche sie sich selbst zu verschaffen wußte, kann es sich um eine zufällige Vergiftung durch das bei Kopfschmerz häufig ärztlich verordnete und vom Publikum verwendete Pyramidon handeln“.

Kürzlich hat *H. Rotky* in Prag einen sehr ernst verlaufenen Fall von Vergiftung durch Pyramidon mitgeteilt, der jedoch mit Genesung endete.

Eine 36jährige Frau nahm wegen heftiger Gesichtsneuralgien im Laufe einer Nacht Pyramidontabletten, schließlich mehrere Tabletten auf einmal, im ganzen etwa 7 g Pyramidon. Am nächsten Morgen wurde wegen heftiger Erregungszustände eine Magenausspülung versucht und dann zweimaliges Erbrechen durch Milch und etwas Seifenwasser bewirkt, wodurch etwa 2 g Pyramidon erbrochen wurden. Die Kranke war verfallen, hatte fliegenden, nicht zählbaren Puls, subnormale Temperatur ($35,3^{\circ}$), Zittern des Körpers, allgemeine Reflexsteigerung, Tenesmus der Blase, starkes Angstgefühl bei erhaltenem Bewußtsein. Noch am nächsten Tage bei relativem Wohlbefinden solchen Harndrang, daß sie alle 10 Min. urinieren mußte, wobei ein dunkler, rötlicher Harn entleert wurde, der mit Eisenchlorid eine schöne rote Farbe annahm (Rubazonsäure). Es war also die Ausscheidung von Pyramidon durch den Harn bereits im Gange. Am nächsten Morgen Temperatursteigerung, dabei war die Kranke starr, reagierte aber auf Ansprache. Der Harndrang schwand, doch blieb die Temperatur sprunghaft ansteigend. Es bildete sich im Gesicht ein masernähnlicher Ausschlag, der sich auf den Hals bis zu den Schultern verbreitete und auch die Mund- und Rachenschleimhaut betraf. Reflexsteigerung hielt durch 1 Woche an. Ein Anfall von tonischer Muskelstarre mit Zusammenbeißen der Zähne und Reflexsteigerung fand sich noch am 14. Tage. Allmählich trat Erholung ein, doch zeigten sich noch immer unerwartete Temperatursteigerungen, welcher Zustand durch Wochen anhielt, so daß die Rekonvaleszenz sehr langsam vor sich ging.

In diesem Falle haben also 7 g Pyramidon wohl zu einer schweren Vergiftung, nicht aber zum Tode geführt. Derartig schwere Vergiftungsfälle durch Pyramidon sind gewiß äußerst selten. Nur ausnahmsweise wird ein Selbstmörder Pyramidon wählen, welches ja in der großen Öffentlichkeit als relativ unschädlich gilt. Veronal und ähnliche Schlafmittel werden von Selbstmörдern vorgezogen. Wohl aber kann eine übergroße Dosis von Pyramidon, wenn es in seiner Eigenschaft als Antineuralgicum genommen wird, sowie es die Patientin *Rotkys* tat, zur Vergiftung führen.

Im Anschluß an den tödlichen Fall von Vergiftung durch Pyramidon soll eine kurze Übersicht über dieses Mittel im Hinblick auf seine chemische Zusammensetzung, seine Anwendung in der Therapie und die dabei beobachteten Nebenwirkungen und die in Tierversuchen erzielten Wirkungen gegeben werden. Pyramidon ist bekanntlich ein Derivat des Antipyrins, nämlich Dimethylamidoantipyrin [$C_{11}H_{11}N_2O \cdot N(CH_3)_2$] und wurde angeblich von mehreren unabhängig voneinander hergestellt, wahrscheinlich aber zuerst von *Stoltz* im Jahre 1893. Gewöhnlich pflegt die Einführung einer NH_2 -Gruppe in einen Stoff die irritierende Wirkung auf das Nervensystem zu erhöhen. Es gibt natürlich Ausnahmen von dieser Regel. Ein Präparat, wie Antipyrin, welches eine narkotische Wirkung

besitzt, bekommt bei der Umbildung zu Amidoantipyrin diese Eigenschaft verstärkt. Wird jedoch danach eine Dimethylgruppe in das Amidoradikal eingefügt, so steigt die irritierende Wirkung in hohem Grade. *Kobert* schätzt die Giftwirkung des Pyramidons auf das 6—8fache des Amidoantipyrins und auf das 3—4fache des Antipyrins.

Bei der Einführung des Pyramidons per os wird es rasch resorbiert und kann schon nach ungefähr 20 Min. als Antipyrylharnstoff und Rubazonsäure nachgewiesen werden, welche letztere dem Harn eine rote Farbe gibt. Nach subcutaner Injektion hat *Kobert* eine Pyramidonausscheidung auch durch die Speicheldrüsen, durch die Schleimhäute des Magens und Dünndarms beobachtet.

In therapeutischen Dosen (0,2—0,5 g) angewendet, ist Pyramidon ein unschädliches Arzneimittel und wirkt wie Antipyrin fieberherabsetzend, beruhigend und schmerzstillend. Dabei scheint seine Wirkung mehr allmählich einzutreten und länger nachzuhalten. Es wurde besonders empfohlen einerseits bei chronischem, nicht zu hohem Fieber, z. B. bei Tuberkulose, andererseits bei hochfebrilen Infektionen mit Schmerzen und angegriffenem Sensorium, z. B. bei Typhus, Meningitis epidemica, Flecktyphus, Erysipel, Wolhynischem Fieber u. a.

Bei Typhösen soll Pyramidon nicht ganz ungefährlich sein, da wegen der Temperaturherabsetzung Kollaps selbst nach kleinen Dosen beobachtet wurde. *Hirtz* hat nach Anwendung dieses Mittels bei Typhus Erbrechen, begleitet von plötzlichem Temperatursturz gesehen, so daß man Darmperforation befürchten konnte. Bei Herz- und Gefäßerkrankungen wird Pyramidon gewöhnlich als kontraindiziert betrachtet. Es wird auch angegeben, daß seine Wirkung bei Diabetes mellitus weniger günstig sei, da es den Stoffwechsel erhöht.

Trotzdem Pyramidon im Vergleich zu Antipyrin nur wenig Nebenwirkungen hervorzurufen scheint, wurden doch eine Reihe von solchen beobachtet. Sie sind hauptsächlich als Manifestationen von Idiosynkrasie aufzufassen, welche so oft gegenüber Antipyrin und dessen Derivaten zu finden ist. Als Folgen der Anwendung von Pyramidon werden in der Literatur beschrieben: Ermüdung, Niedergeschlagenheit, Angstgefühle mit Oppression in der Herzgegend, Schwindel, Cyanose der Gliedmaßen, Kollaps, starker Schweiß, Appetitlosigkeit, Üblichkeit, Erbrechen, außerdem Erytheme, Urticaria und ausgebreitete Dermatitis.

Experimentell hat man bei einer Reihe von Tierversuchen an verschiedenen Tierarten die Giftwirkung des Pyramidon studiert und die Größe der kleinsten tödlichen Dosis bestimmt. Warm- und Kaltblüter verhalten sich etwas verschieden. *E. Rohde* schreibt in *Heffters* Handbuch der experimentellen Pharmakologie, das allgemeine Wirkungsbild toxischer Dosen sei durch Erregungsscheinungen des Zentralnervensystems charakterisiert, die bei Warmblütern stärker hervortreten als bei Kaltblütern. Nach *Filehne* tritt im Vergiftungsbild bei Fröschen erst Stupor ein, dann kommen Krämpfe von derselben Art wie bei Pikrotoxinvergiftung, und endlich stellt sich ein paralytischer Zustand ein mit curareähnlicher Lähmung der motorischen Nervenenden. Die kleinste letale Dosis für mittelgroße Frösche ist 15 mg. Bei Warmblütern wird das Vergiftungsbild von Krämpfen beherrscht, bei gleichzeitig getrübtem Bewußtsein. Es kommt zu epileptiformen Krämpfen in den Extremitäten (Schwimmbewegungen), in der Nacken- und Kaumuskulatur. Im übrigen kann man starke Speichelabsonderung, Erbrechen und beschleunigte Atmung beobachten.

Die kleinste tödliche Menge ist von der Größe der Versuchstiere abhängig, auch von seiner Gattung und davon, ob das Pyramidon per os, subcutan oder intravenös gegeben wurde. *Filehne* hat im Jahre 1897 bei Versuchen an Kaninchen (Gewicht 1500—1800 g) gefunden, daß bei subcutaner Einspritzung von 0,5 g Pyramidon eine gefährliche Vergiftung eintritt, während 0,75 g immer tödlich

waren. Nach *Lépine* starben Hunde, welche 0,25 g Pyramidon per Kilogramm Lebendgewicht intravenös verabreicht bekamen, nach wenigen Minuten unter Krämpfen bei verlangsamter Herzaktivität. Bei oraler Eingabe von 0,22 g per Kilogramm Lebendgewicht trat zuerst Zittern ein, dann verlangsamter Puls, erhöhte Reflexe, Atembeschwerden und schließlich Tod nach ca. 4 Stunden. Die Temperatur war in der Regel herabgesetzt, manchmal jedoch erhöht. *Lépine* ist bei seinen Hundever suchen zu dem Resultat gekommen, daß 0,2 Pyramidon per Kilogramm Lebendgewicht, eingegeben per os, eine sicher tödliche Dosis ist. Auf dieser Grundlage schließt er, „daß bei kranken Menschen eine Gabe von 8—10 g Pyramidon die gefährlichsten Wirkungen hervorrufen könne“. *Kobert* hat bei subcutaner Applikation des Stoffes die kleinste tödliche Dosis für Hunde und Kaninchen auf 0,4 g per Kilogramm Lebendgewicht bestimmt, für Meerschweinchen und Katzen auf 0,3, bzw. 0,26 per Kilogramm Lebendgewicht. Die Vergiftungserscheinungen waren immer durch heftige epileptiforme Krämpfe charakterisiert.

Kürzlich hat *Starkenstein* bei der Herstellung von Veramon — einem Kombinationsprodukt von Veronal und Pyramidon — auf die antagonistische Wirkung der beiden Komponenten auf das Zentralnervensystem hingewiesen. Während das Veronal eine universelle Lähmung veranlaßt, bringt das Pyramidon eine starke, wenn auch kurzwährende Erregung in der motorischen Sphäre hervor. Die lähmende Wirkung des Pyramidon ist wie bei anderen Antipyretica von elektriver Beschaffenheit; nur das Schmerz- und Wärmezentrum werden gelähmt.

Die in den früher besprochenen klinischen Beobachtungen bei Pyramidonvergiftung gesehenen Symptome stimmen gut mit jenen überein, welche in Tierexperimenten hervorgerufen wurden. Als Ausdruck der reizenden Wirkung des Dimethylkomplexes von Pyramidon auf das Zentralnervensystem treten Reflexerhöhung und Krämpfe auf, die gewöhnlich epileptiformen Typus haben. Bei der Patientin *Rotkys* scheinen sie allerdings nur von tonischer Art gewesen zu sein. *Rotky* macht bei seinem Fall auf die heftige Einwirkung des Pyramidon auf das Wärmezentrum (tuber cinereum) aufmerksam, mit der dadurch bedingten sprunghaften Erhöhung der Temperatur.

Was die Größe der kleinsten tödlichen Dosis für den Menschen anbelangt, so scheint der von *Lépine* geschätzte Wert von 8—10 g einigermaßen der Menge von Pyramidon zu entsprechen, welche in dem hier mitgeteilten Vergiftungsfall den Tod bewirkt hat.

Literaturverzeichnis.

- Filehne*, Zeitschr. f. klin. Med. **32**, 569. 1897. — *Hirtz*, Presse méd. 1912, H. 54, S. 573. — *Kobert*, Zeitschr. f. klin. Med. **62**, 57. 1907. — *Lépine*, Lyon méd.; Rev. de méd. **18**, 196. 1897. — *Meyer, H. H.*, und *R. Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie. Wien-Berlin 1910, S. 902. — *Poulsson*, Laerebog i Farmakologi, Kristiania 1908 (2. Ausgabe), S. 206. — *Rohde, E.*, in Heffter, Handbuch der experimentellen Pharmakologie **1**, 1139. 1923. — *Rotky*, Wien. Arch. f. inn. Med. **10**, 595. 1925. — *Seifert*, Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel. Würzburg 1915, S. 28. — *Starkenstein*, Therap. Halbmonatshefte **35**, H. 20, S. 629; Klin. Wochenschr. **4**, H. 3, S. 114. 1925.