

Tödliche Vergiftungen durch Chinintabletten.

(Mitteilung aus dem Chem. Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart.)

Von

O. Mezger und H. Jesser.

Da es wohl nicht allgemein bekannt sein dürfte, daß selbst verhältnismäßig kleine Gaben von Chininsalzen bei kleinen Kindern tödlich wirken können, so dürften nachstehende 2 Todesfälle auch für weitere Kreise von Interesse sein. Die beiden Todesfälle ereigneten sich im Lauf des letzten Jahres, ihr Hergang sei nach dem uns bekannt Gewordenen im Nachstehenden beschrieben.

1. Fall. Ein etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre altes Kind (weiblichen Geschlechts) erwischte ein Röhrchen mit Chinintabletten, die mit Zucker überzogen waren und pro Stück 0,3 g Chinin. hydrochloric. enthielten.

Das Glasröhrchen mit den Tabletten war im Nachttischchen der Kindsmutter aufbewahrt gewesen. Die Mutter traf das Kind mit dem leeren Röhrchen spielend auf dem Boden an. Das Röhrchen konnte nach den Aussagen der Mutter noch etwa 6 Kompressen à 0,3 Chinin. hydrochloric. enthalten haben, so daß das Kind maximal 1,8 g Chinin. hydrochloric. zu sich genommen haben konnte. Wenige Stunden nach seiner Einlieferung in das Krankenhaus verstarb das Kind. Nach dem ärztlichen *Sektionsprotokoll* wurde eine vermehrte, wässrige Durchtränkung der weichen Hirnhäute gefunden. Diese Durchtränkung hätte nach Ansicht der betreffenden Ärzte an sich schon zur Erklärung der Krämpfe genügt, an denen das Kind gestorben ist.

Ein Verfahren wegen fahrlässiger Tötung gegen die Kindesmutter wurde nicht eingeleitet.

Die Untersuchung der Leichenteile, die aus eigenem Interesse von uns durchgeführt wurde, lieferte nachfolgendes Ergebnis:

Im Rückstand vom sauren Ätherauszug fielen die Thalleiochin-Reaktion und die Eiolartsche Reaktion je sehr schwach positiv aus, im Rückstand vom alkalischen Ätherauszug fiel sowohl die Thalleiochin-Reaktion als auch die Eiolartsche Reaktion deutlich positiv aus.

Nach dem Ausfall dieser Untersuchung mußte der Chininnachweis in den Leichenteilen als erwiesen angesehen werden.

An der Untersuchung beteiligten sich Dr. *Hess* und Fräulein *Volkman*, denen an dieser Stelle für ihre Mitwirkung besonders gedankt sei.

2. Fall. Eine Mutter läßt ihr $\frac{5}{4}$ Jahre altes Kind unbeaufsichtigt im Zimmer mit einer Blechschachtel mit Deckel spielen. In der Blechschachtel befand sich u. a. ein Glasröhrchen, das die Aufschrift: „Chinin. hydrochloric. 0,3“ trug, und in welchem sich nachweisbar noch überzuckerte Chinintabletten befanden; es war nicht mehr festzustellen, wieviel Tabletten das betreffende Röhrchen enthielt.

Die Blechschachtel fiel auf den Boden, das Glasröhrchen zerbrach zum Teil und das Kind schob unbemerkt eine bzw. wahrscheinlich mehrere Tabletten in den Mund. Nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nahm das Kind noch mit gutem Appetit einen Griebbrei zu sich. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das Kind unruhig und sofort vermutete die Mutter, ihr Kind könnte von den Arzneimitteln, die sich in der Blechschachtel — von einer früheren Krankheit der Großmutter stammend — befanden, etwas verschluckt haben, weshalb sie sofort mit dem Kind zu ihrem Hausarzt ging. Als sie dort ankam, war der Zustand des Kindes schon so bedrohlich (teilweise Bewußtlosigkeit), daß der Arzt die sofortige Überführung ins Krankenhaus anordnete. Dasselbst wurde versucht, dem Kinde den Magen auszupumpen, was jedoch nur noch teilweise gelang, da das Kind während dieser Manipulation bereits verstarb, und zwar fast genau $1\frac{1}{2}$ Stunden nachdem das Kind die Tabletten zu sich genommen hatte!

Die Leiche wurde von der Staatsanwaltschaft beschlagnahmt und alsdann von den Gerichtsärzten obduziert. Bei der *Sektion* ergaben sich nach dem Sektionsprotokoll keinerlei Anhaltspunkte für eine Arzneimittelvergiftung. In ihrem vorläufigen Gutachten brachten aber die Ärzte u. a. zum Ausdruck, daß trotzdem die Möglichkeit einer Chininvergiftung nicht von der Hand zu weisen sei. Auf Grund dieses Gutachtens mußten deshalb auch gewisse Teile der Leiche des Kindes auf Chinin untersucht werden, und zwar gelangten Teile der Leber, der Niere, der ganze Magen samt Inhalt, Teile des Dünn- und Dickdarms und Urin zur Untersuchung. Während wir den Urin gesondert untersuchten, wurden die übrigen Leichenteile nach dem Zerkleinern gemischt der Untersuchung unterworfen (nach dem bekannten Gang von *Stas-Otto*). Es wurden dabei aus 495 g gemischten Leichenteilen 0,08 g reines Chinin isoliert. Da nur ein Teil der Leichenteile zur Untersuchung gelangte und auch ein weiterer Teil des Mageninhalts im Krankenhaus ausgepumpt worden war, so mußte das Kind mindestens 1 Tablette mit 0,3 g Chinin. hydrochloric. verschluckt haben. Auf Anregung des Herrn Medizinalrates Dr. *Schmid* vom Polizeipräsidium, der die Sektion vorgenommen hatte, wurde der Urin für sich untersucht und es war die Feststellung interessant, daß schon $1\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Einnehmen der Tablette das Chinin — allerdings in minimalen Spuren — im Urin nachweisbar war. Daß der von uns aus den Leichenteilen isolierte Körper tatsächlich Chinin war, wurde durch folgende spezielle Reaktionen nachgewiesen, nachdem schon durch verschiedene sog. allgemeine Gruppenreagentien der Nachweis eines Alkaloides erbracht worden war.

Schön positiv fielen aus die Thalleiochin-Reaktion, die Eirolartsche Reaktion, die Erythrochinin-Reaktion sowie die Reaktion nach *C. Reichard*¹⁾, ferner die Reaktion mit Wismutjodidjodkali.

Bekanntlich steht nun Chinin. hydrochloric. in der Apotheke unter den indifferenten Arzneimitteln und es war auch uns bisher unbekannt, daß schon durch verhältnismäßig kleine Gaben von Chinin bei Kindern Todesfälle verursacht werden könnten. Wir haben deshalb die uns zur Verfügung stehende Literatur einer Durchsicht daraufhin unterzogen, was über die Wirkung der Chininsalze bekannt ist.

Das „Deutsche Arzneibuch“, 6. Ausgabe 1926, gibt für die Chininsalze weder größte Einzelgaben, noch größte Tagesgaben an. Nach verschiedenen Literaturangaben können bei Kindern schon 2 g schwere Vergiftungen hervorrufen. Erwachsene vertragen oft noch viel kleinere Ga-

¹⁾ Siehe Dr. *G. Baumert*, Lehrbuch der gerichtlichen Chemie. 1907. S. 356.

ben nicht. Im Mittel kann als tödliche Einzelgabe 3—6 g betrachtet werden.

In den Körper gelangt das Gift durch Schleimhäute und Wundflächen, Die Wirkung des Arzneimittels ist in kleinen Gaben eine blutdrucksteigernde, größere Gaben wirken herzlähmend. Die Zahl der roten Blutkörperchen wird vermindert. Die Giftwirkung äußert sich in Magenschmerzen und nach einigen Stunden auftretendem Erbrechen. Durchfall wird seltener beobachtet. Die Zunge und die äußeren Gesichtspartien (besonders die Augenlider) schwellen an. Hautausschläge sind weniger häufig. Die Wirkung des Chinins auf die Nerven besteht in Ohrensausen, Schwerhörigkeit, ja sogar Taubheit. Auch die Sehkraft wird geschwächt oder ganz aufgehoben. Sprachstörungen und Gedächtnisschwäche treten zeitweilig auf. Die Haut wird kalt und verfärbt sich bläulich (hauptsächlich Gesichtshaut). Der Tod kann durch Herzschwäche eintreten. Kommt es dagegen zur Genesung, was gewöhnlich der Fall ist, so können Gehör- und Sehstörungen oft noch monatelang zurückbleiben.

Die meisten Schädigungen, die nach Chiningenuß entstehen, gehen ohne Behandlung vorüber. Dagegen ist die Herzschwäche durch Frottierungen, Senfteige und anregende Mittel zu bekämpfen. Bei Atemstörungen ist künstliche Atmung anzuwenden. Vorteilhaft ist auch die Verabreichung von Tannin.

Gadamer schreibt betr. Chinin in seinem „Lehrbuch der chemischen Toxikologie“, 2. Aufl. 1924 auf S. 618, daß die Chinaalkaloide als Gifte für den Experten kein Interesse hätten, obwohl durch sie Vergiftungen, zum Teil sogar mit tödlichem Ausgang, vorgekommen seien. Es handle sich jedoch ausschließlich um Medizinalvergiftungen. Weiter führt er aus, daß die tödliche Dosis (wohl für Erwachsene) auf 8 g angegeben werde, wenn auch nach größeren Dosen noch Genesung beobachtet worden sei. Wichtig sei der *Verbleib* im Organismus selbst. Nach medizinischen Dosen trete Chinin im Harn auf. Die Ausscheidung durch den Harn beginne bereits nach 10—15 Minuten und könne qualitativ bis zum 6. Tage nachgewiesen werden (vgl. unseren eigenen Befund!).

Schmidt führt in seinem „Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie“, 2. Bd., nichts über die Giftigkeit von Chinin und seinen Salzen aus.

Hager schreibt in seinem „Handbuch der pharmazeutischen Praxis“, 1. Bd. 1925, S. 954, daß größere Chiningaben auf das Gehirn wirken, indem sie einen Zustand veranlassen, den man als „Chininrausch“ bezeichnet. Es treten Schwindel, Ohrensausen, Betäubung und Schlafsucht auf. (Vgl. hierzu das Krankheitsbild im ersten von uns beschriebenen Fall.)

Große Chiningaben wirken auf das Herz, und zwar blutdruckvermindernd. Weiter führt *Hager* aus, daß aus Mischungen von Chininsulfat mit

Acetylsalicylsäure nach Angaben von *W. L. Scoville* „Chinotoxin“ entstehen kann. Letzteres soll nach älteren Literaturangaben ähnlich giftig wirken, wie Curare. Dieses lähmt die peripheren Enden der motorischen Nerven der Muskeln, wenn man es auf Wunden bringt, bzw. subcutan bzw. intravenös einspritzt. Nach neueren Literaturangaben, s. *Hager*, Bd. 1, S. 939, soll jedoch Chinotoxin nicht giftiger wirken als Chinin.

Interessant ist auch, was in dem Buch „Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel“ von Prof. Dr. *L. Lewin*, 4. Aufl. 1925, über die Chininwirkung ausgeführt ist. Er schreibt u. a., daß an der wehen-erregenden Wirkung des Chinins nicht nur bei Malaria und andersartigen Krankheiten, sondern auch bei Gesunden nicht zu zweifeln sei und daß z. B. Arbeiterinnen, welche mit dem Einfüllen des Chinins in Flaschen beschäftigt sind und dabei Chininstaub einatmen, nicht selten abortieren und die Fähigkeit verlieren, die Leibesfrucht auszutragen. Nach medizinalem Gebrauch des Chinins ist Wehenerregung und Abort sehr oft beobachtet worden. Zarte, nervöse Frauen werden besonders zu einer solchen Chininwirkung neigen. Bei Chininarbeiterinnen seien schon nach Gaben von 0,15–0,5 g Chinin Uterusbewegungen beobachtet worden. Nicht wenige Beobachter haben auch das Chinin schon zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt empfohlen. Andererseits liegen aber auch zahlreiche Beispiele vor, in denen durch Chinin weder Abort noch Wehen herbeigeführt werden konnten.

Abderhalden führt in seinem „Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden“ 1923 aus, daß das durch den Mund eingenommene Chinin beim Menschen zum größten Teil mit dem Harn wieder zur Ausscheidung komme. Bei subcutaner Anwendung scheine dagegen die Chininausscheidung mit dem Harn geringer zu sein als bei der Anwendung per os. Der nicht im Harn erscheinende Anteil des Chinins werde allem Anschein nach im Organismus zerstört.

Im „Handbuch der Toxikologie“ von *Husemann*, 1862, konnten wir finden, daß schon damals bekannt war, daß größere Quantitäten von Chinin nicht allein Intoxikation, sondern sogar den Tod herbeiführen können; insbesondere französische Ärzte hätten die Wissenschaft nach dieser Richtung hin bereichert, und es stehe im allgemeinen die Giftigkeit größerer Chiningaben fest. *Husemann* gibt an, er hätte in einem Fall schon nach einer Dosis von 0,75 g Chininsulfat in Pulverform Vergiftungserscheinungen (wohl bei Erwachsenen!) wahrgenommen.

Männer werden relativ weniger behelligt als Frauen. Auch das Klima scheine die Wirkung zu modifizieren. Auch er beobachtete, daß die Hauptmenge des Chinins durch den Urin wieder abgeht, ja selbst in den Tränen und in der Milch konnte Chinin in Spuren nachgewiesen werden. Bei großen Dosen entstehe ein dem Alkoholrausch nicht unähnlicher Zustand. Es trete Ohrensausen auf, Lichtscheue, dazu gesellen sich

Schwindel und Betäubung, sowie Verlust der Sprache. In vielen Fällen komme es zu Ohnmachten, in anderen zu allgemeinem Kollaps und Coma, wobei der Tod meist paralytisch unter langsamem Erlöschen des Atems und der Eigenwärme, bei Blässe und Kälte der Haut erfolge. Bei der Sektion der an Chininvergiftung verstorbenen Menschen sei meist Blutstauung im Schädel und Brusthöhle wahrgenommen worden. In vielen Fällen Hämorrhagien im Gehirn (vgl. das Krankheitsbild und das Sektionsergebnis der beiden von uns beschriebenen Fälle).

Abgesehen von *Hager* (s. vorn) weisen auch andere Mitteilungen daraufhin, daß Chinin in Mischung mit anderen Arzneimitteln giftige Wirkungen aufweist. So beobachteten auch *E. A. Ruddiman* und *C. F. Lanuermeyer*, daß Aspirin die Giftigkeit des Chinins ein wenig zu erhöhen vermag (s. Pharm. Zentralhalle, Bd. 66, 1925, S. 316 und Bd. 67, 1926, S. 364). Nach einer Mitteilung von *Turetini* (s. Pharm. Zentralhalle, Bd. 64, 1923, S. 330) soll Chinin nur dann gegeben werden, wenn der Patient ausreichend widerstandsfähige Herzmuskeln besitzt. Gleichzeitige Verabreichung von Chinin und Digitalis sei bedenklich. Daß übrigens auch schon früher Vergiftungen mit Chinindragees vorkamen, beweist die Mitteilung von *Henri Pecker* (s. Pharm. Zentralhalle 1914, S. 754), nach welcher ein Knabe von 7 Jahren auf einmal 45 Chinindragees aufgegessen hat, was einem Gehalt von 9 g neutralem Chininum hydrochloricum entspricht, wobei der Tod noch vor dem Eintreffen des Arztes eintrat.

Über die Ausscheidung des Chinins aus dem menschlichen Körper berichtet *R. Schmitz* in der Chemikerzeitung 1907, Rep. 286 (s. Pharm. Zentralhalle 1908, S. 132). Er gibt an, daß bis zu 30 % durch den Harn ausgeschieden werden. Der größte Teil des Chinins werde im Organismus zerstört.

In *Koberts* „Lehrbuch der Intoxikation“ ist ausgeführt, daß das Chinin zu den Cerebrospinalgiften gehöre, daß relativ große Dosen alles lebende Protoplasma abtöten und daher die weißen Blutkörperchen lähmen und die roten Blutkörperchen zum Absterben bringen.

Schon ziemlich kleine Dosen veranlassen eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Gehirns, der Tod folge durch Lähmung des Atemzentrums und des Herzens.

Faßt man alle diese Angaben in der Literatur zusammen, sowie die Beobachtungen, die in den 2 von uns beschriebenen Fällen ärztlicherseits gemacht worden sind, so ergibt sich, daß das Chinin in größeren Dosen nicht so harmlos ist, wie man es für gewöhnlich ansieht, insbesondere scheinen erwachsene weibliche Personen, namentlich aber Kinder, schon gegen verhältnismäßig *kleine* Chinindosen nicht sehr widerstandsfähig zu sein. Da Chinin an sich in der Apotheke im Handverkauf ohne weiteres abgegeben werden darf, erscheint es zweckmäßig, wenn die Apo-

theker, um Unglücksfälle zu vermeiden, jeweils die Käufer auf die Gefährlichkeit des Mittels für erwachsene weibliche Personen und namentlich für Kinder hinweisen. Es ist weiter die Frage aufzuwerfen, ob es nicht zweckmäßig wäre, die Abgabe von Chinin nur auf ärztliche Verordnung zuzulassen.

Bezüglich der Aufbewahrung von Chinin in den Haushaltungen empfiehlt sich nach den 2 von uns beschriebenen Fällen große Vorsicht. Dies gilt natürlich ebensogut für andere mehr oder weniger stark wirkende Arzneimittel, die erfahrungsgemäß aus Gleichgültigkeit oder Bequemlichkeit so gern in den Nachttischchen aufbewahrt zu werden pflegen und gegebenenfalls die schwer heimgesuchten Eltern noch wegen fahrlässiger Tötung vor die Schranken des Gerichtes bringen können.
