

Plötzlicher Säuglingstod – letale Intoxikation mit Pheniramin

S. Ogbuihi, W. Audick, und G. Bohn

Institut für Rechtsmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität, von-Esmarch-Strasse 86,
D-4400 Münster/Westfalen, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 7. Juli 1989

Sudden infant death – fatal intoxication with Pheniramine

Summary. A case of unintentional fatal intoxication of a 10 month-old baby with the anti-histamine Pheniramine (Avil) is reported. On the face value and without an autopsy this case parallels familiar cases of SIDS and had for this reason been certified as such. Autopsy, however, revealed 32 partly dissolved tablets which proved to be Pheniramine. High concentrations of Pheniramine were found in body fluids and various tissues. According to official investigations, the tablets were offered to the baby by his 3½ year old sister who probably believed they were sweets.

Key words: Pheniramine, fatal intoxication – Sudden infant death, fatal intoxication with Pheniramine

Zusammenfassung: Es wird über die tödliche Vergiftung eines 10 Monate alten Säuglings mit dem Antihistaminikum Avil (Pheniraminhydrogenmaleat) berichtet. Die äußeren Umstände waren denen beim plötzlichen Kindstod so ähnlich, daß dieser zunächst angenommen und attestiert wurde. Die Sektion ergab 32 nur teilweise gelöste Dragees im Magen, die Pheniramin als Wirkstoff enthalten. Pheniramin wurde quantitativ im organischen Material nachgewiesen. Laut Ermittlungsbehörden wurden dem Säugling die Dragees von seiner 3½ Jahre alten Schwester gegeben, wahrscheinlich in dem Glauben, es handle sich um Bonbons.

Schlüsselwörter: Pheniramin, tödliche Vergiftung – Plötzlicher Kindstod, Pheniramin-Vergiftung – Avil, tödliche Vergiftung

Einleitung

Anders als bei den plötzlichen Todesfällen im Erwachsenenalter werden toxi-kologische Untersuchungen bei solchen im Kindesalter weniger häufig durchgeführt. Im Säuglingsalter ist das Phänomen des plötzlichen Kindstodes (SIDS) international bekannt und hat einen festen Platz in der WHO-Todesursachen-statistik unter dem ICD-Code Nr. 466. Diese Todesursachenstatistik wird nach

Sonderdruckanfrage an: S. Ogbuihi

den Eintragungen in den Todesbescheinigungen gefertigt. Bei der Kodierung der Angaben zur Todesursache wird davon ausgegangen, daß wenn als Todesursache der plötzliche Kindstod – SIDS – angegeben ist, dieses nur unter Ausschluß aller sonstigen Todesursachen geschah. Dies entspricht auch der Definition dieses Phänomens (Bergmann 1970). Es ist in der Praxis jedoch eher die Regel, daß schon bei äußeren Umständen, die denen beim plötzlichen Kindstod ähnlich erscheinen, eine dahin lautende Todesbescheinigung – ohne weitere Abklärung! – ausgestellt wird. Erfahrungsgemäß entfallen hierdurch beispielsweise in der Bundesrepublik Deutschland weitere polizeiliche Ermittlungen und somit auch eine rechtsmedizinische autopsische Untersuchung. Die Todesursache bleibt ungeklärt. Eine etwaige Intoxikation entzieht sich so dem Nachweis.

Es ist bekannt, daß ein nicht unwesentlicher Anteil der als plötzlicher Kindstod bescheinigten Fälle sich nachträglich als nicht-natürlich erwiesen hat (Urbansky und Lukaci 1962; Grund 1979; Weigel 1985; Hanselmann 1985). In einigen Fällen wurden Arzneimittelwirkstoffe im organischem Material bzw. in Körperflüssigkeiten nachgewiesen (Staak et al. 1973; Smialek und Monforte 1977; Finkel et al. 1979; Käferstein et al. 1983). Daher erscheint es angebracht, auf die Bedeutung einer rechtsmedizinischen autopsischen Untersuchung – einschließlich Toxikologie – anhand des nachfolgenden Falles hinzuweisen.

Kasuistik

Ein 10 Monate alter männlicher Säugling wurde von seiner Mutter tot im Kinderbett aufgefunden. Eine akute bzw. chronische Erkrankung bestand nicht. Insbesondere lagen in der letzten Zeit weder eine Erkältung noch sonstige Beschwerden vor. Die etwa einen Monat zuvor durchgeführte Vorsorgeuntersuchung ergab ein gesundes, unauffälliges Kind.

Sektionsbefunde. Guter Ernährungs- und Pflegezustand. Normale körperliche Entwicklung. Keine Mißbildungen.

Zahlreiche Petechien unter der Thymuskapsel und im Thymusgewebe sowie subepikardial; flüssiges Leichenblut; mäßige Dilatation der Herzhöhlen; reichlich breiig-flockige Massen in den Luftwegen bis in die feinen Verzweigungen. Im Magen reichlich gleichartiger breiig-flockiger Inhalt, vermengt mit 32 teilweise aufgelösten Dragees. Unauffällige Magenschleimhaut; geringe schleimige Massen ohne Tabletten im Duodenum; keine Tabletten oder erkennbare Tablettenreste im Dünndarm. Im übrigen gering bis mäßig ausgeprägtes Hirn-ödem, Lungenödem, akute Blutstauung der leptomenigealen Blutgefäße sowie der inneren Organe.

Histologische Befunde. Histologisch fanden sich neben einer stark ausgeprägten akuten Blutstauung ein Hirn-ödem, ein alveoläres und interstitielles Lungen-ödem, hydropische Veränderungen von Hepatozyten, trübe Schwellung von Tubulusepithelien der Nieren, sowie fremdes, z. T. amorphes Material in den kleinen Bronchien ohne eindeutige Makrophagenreaktion.

Material und Methode

Toxikologische Untersuchung. Für chemisch-toxikologische Untersuchungen waren Blut, Liquor cerebrospinalis, Perikardergußflüssigkeit, Gehirn, Leber, Galle und Niere asserviert worden.

Anteile der Dragees und des Blutes wurden in Anlehnung an die Methode Stas-Otto aufbereitet.

Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung (Kieselgel GF 254, Laufmittel Methanol/Ammoniak 100 + 1,5) der aus alkalischem Millieu erhaltenen Extrakte wurde mit Dragendorff's Reagenz in allen Proben ein Substanzfleck bei Rf 0,45 sichtbar. Weitere Wirkstoffe waren nicht nachweisbar.

Die GC/MS-Untersuchung der Dragee- und Blutextrakte (GC 5890/MSD 5970 B (Hewlett-Packard), 25 m Kapillarsäule 0,2 mm ID, Filmdicke 0,11 µm 5% Phenylmethylsilicon; Injektortemperatur 280°C, Temperaturprogramm 80°–280°C/5°C min; Ionenquelle 180°C, 70 eV) erbrachte das Vorliegen von Pheniramin. Andere Wirkstoffe bzw. Metaboliten waren nicht nachweisbar.

Quantitative Bestimmung.

Extraktive Aufbereitung. a) 2 g Körperflüssigkeit wurden mit 2 ml 1 M Tris-Puffer (pH 10) versetzt und 1 min mit Ultraschall behandelt, anschließend mit 30 ml Dichlormethan/2- Propanol (85 + 15) versetzt und 5 min am Vortex-Mixer geschüttelt. Nach dem Zentrifugieren wurde die organische Phase abgetrennt, am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand in 2 ml Acetonitril für die HPLC aufgenommen. b) 2 g Organmaterial wurden mit 10 ml 1 M Tris Puffer versetzt, mittels Ultra-Turrax homogenisiert und nach Zugabe von 10 mg Subtilisin 2 h 50–55°C inkubiert. Die weitere Aufbereitung erfolgte wie oben beschrieben. HPLC-Bedingungen: LC1084B Liquid Chromatograph (Hewlett-Packard) Trennsäule 25 cm, 4 mm ID, stationäre Phase LiChrospher 100 RP 8, 5 µm (Merck). Mobile Phase: 100 ml 0,005 M KH₂PO₄ + 700 ml Acetonitril. Variabler UV-Detektor, 200 µm. Externer Standard: 30 µg Pheniramin/ml.

Die Wiederfindungsraten von Pheniramin aus Körperflüssigkeiten und Organmaterial lagen zwischen 90 und 95%.

Ergebnisse

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, wurden bei dem 10 Monate alten Säugling sowohl in den untersuchten Körperflüssigkeiten als auch in den Gewebeproben hohe Konzentrationen von Pheniramin nachgewiesen.

Tabelle 1. Pheniramin-Konzentration in untersuchten Körperflüssigkeiten und Gewebeproben (µg/g). Vergleich mit anderen Fällen tödlicher Pheniramin-Intoxikation

	Pheniramin-Konzentration (µg/g)			
	Eigene Ergebnisse (m)	Chan et al. (1983) (m)	Queree et al. (1979) (m)	Queree et al. (1979) (m)
10 Monate		18 Jahre	23 Jahre	44 Jahre
Blut	23	1,9	10,7	30
Urin	–	149	362	–
Perikardflüssigkeit	54	–	–	–
Liquor	12	–	–	–
Gehirn	21	5,3	–	–
Leber	299	6,6	33	–
Galle	677	–	107	–
Niere	134	–	4	–

Diskussion

Bei den im Mageninhalt aufgefundenen Dragees handelte es sich um Avil-Retard, die 75 mg Pheniraminhydrogenmaleat als Wirkstoff enthalten.

Aufgrund der chemisch-toxikologischen Befunde wurden weitere polizeiliche Ermittlungen durchgeführt. Hiernach wurden dem verstorbenen Säugling die Dragees von seiner 3½ Jahre alten Schwester gegeben, wahrscheinlich weil sie glaubte, es handelte sich um Bonbons. Bemerkenswert ist hier, daß das 3½-jährige Kind selbst keines dieser „Bonbons“ genommen hatte.

Die Sektionsbefunde wurden in ihrer Gesamtheit zunächst als Zeichen einer kardio-respiratorischen Insuffizienz interpretiert. Die histologischen Einzelbefunde wie Hirnödem, Lungenödem, leichter Hydrops der Leber und trübe Schwellung von Tubulusepithelien der Nieren sind unspezifische Befunde, die sowohl die Intoxikationen als auch bei hypoxischen und anhaltenden hypoxämischen Zuständen auftreten können. Erst durch die chemisch-toxikologischen Befunde wurde eine Intoxikation (Tabelle 1) als Ursache der kardio-respiratorischen Insuffizienz und der einzelnen histologischen Veränderungen nachgewiesen. Über die toxische Blutkonzentration von Pheniramin gibt es nur wenige Angaben in der Literatur. Untersuchungen bei Vergiftungsfällen im Erwachsenenalter (18–44 Jahre) ergaben Blutkonzentrationen zwischen 1,9 und 30 µg/ml (Chan et al. 1983; Queree et al. 1979). Somit kann im vorliegenden Fall (bei einer Blutkonzentration von 23 µg/g) von einer schweren Intoxikation ausgegangen werden. Die milde Leberveränderung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Pheniramin eine hohe Wiederauffindungsrate im Urin zeigt und daher kaum einen enterohepatischen Kreislauf aufweist, obwohl die Verstoffwechselung in der Leber stattfindet (Kabaskalian et al. 1968; Witte et al. 1985).

Bei oraler therapeutischer Dosierung von 75 mg Pheniraminmaleat wurden bei sechs gesunden Versuchspersonen nach 2 Stunden Blutkonzentrationen zwischen 0,01 und 0,19 µg/ml festgestellt (Queree et al. 1979).

Die im vorliegenden Fall festgestellte Blutkonzentration von 23 µg/g ist etwa das Hundertfache des Blutspiegels bei therapeutischer Dosierung bei Erwachsenen und liegt im oberen Bereich der bei Vergiftungsfällen festgestellten Blutspiegel von 1,9–30 µg/g (Tabelle 1).

Systematische chemisch-toxikologische Untersuchungen bei Todesfällen in der Altersklasse bis 3 Jahre wurden bisher nur wenig durchgeführt. Derartige, speziell auf organische und anorganische Umwelttoxine gerichtete Untersuchungen (Althoff et al. 1987; Köhler-Schmidt und Bertram 1988; Lenz und Köhler-Schmidt 1988) zeigen bisher, daß eine erhöhte Belastung bei SIDS-Fällen nicht anzunehmen ist. Im Hinblick auf Pharmaka wurden in einigen Untersuchungen Antihistaminika, Antitussiva, Analgetika und milde Sedativa in Konzentrationen nachgewiesen, die nicht als toxisch zu beurteilen waren (Smialek und Monforte 1977; Finkel et al. 1979). Eine ähnliche Untersuchung ergab bei einem Zwillingsspaar Oxalsäure, deren Quelle nie geklärt wurde (Valdes-Dapena 1980). In einem weiteren Fall wurde Methadon nachgewiesen – das Kind wurde von der unter Methadonbehandlung stehenden Mutter gestillt (Smialek und Monforte 1977). Dies sind Beispiele plötzlicher unnatürlicher Todesfälle im Säuglingsalter. Da lange nicht alle plötzlichen Todesfälle in dieser

Altersklasse obligatorisch untersucht werden, dürfte diesbezüglich eine Dunkelziffer bestehen.

Der vorliegende Fall zeigt eindrucksvoll die Notwendigkeit chemisch-toxikologischer Untersuchungen im Anschluß an die Autopsie zur Abklärung des plötzlichen Kindestodes auf.

Literatur

- Althoff H, Wehr K, Michels S, Prajsnar D (1987) Zur Problematik schädigender Umwelteinflüsse beim plötzlichen Kindstod (SIDS). *Z Rechtsmed* 98: 103–110
- Bergmann AB, Beckwith JB, Ray CG (eds) (1970) *Proceedings of the second international conference on causes of sudden death in infants*. University of Washington Press, Seattle
- Chan LFT, Allender WJ (1983) A fatal case involving an overdose of Pheniramine. *Bull Int Ass Forens Toxicol* 17 (2): 25–26
- Finkel BS, McCloskey KL, Kopjak L, Carroll JM (1979) Toxicological analyses in cases of sudden infant death: a national feasibility study. *J Forensic Sci* 24: 775–789
- Grund (1979) Gewaltsames Ersticken: bei Säuglingen schwer nachweisbar. *Kriminalistik* 33: 261–263
- Hanselmann K (1985) Obduktionsbefunde zum plötzlichen Säuglingstod. Ergebnisse aus einer EDV-Sektionsdatei des Institutes für Rechtsmedizin Heidelberg 1969–1981. *Med. Dissertation*, Heidelberg
- Kabaskalian P, Taggart M, Townley E (1968) Urinary Excretion of Pheniramine and its N-demethylated metabolites in man – comparison with Chlorpheniramine and Brompheniramine Data. *J Pharmacol Sci* 57: 621–623
- Käferstein H, Staak M, Sticht G (1983) Ergebnisse chemisch-toxikologischer Untersuchungen bei Säuglingen. *Beitr Gerichtl Med* XLI: 145–150
- Köhler-Schmidt H, Bertram HP (1988) Belastung von Säuglingen mit Metallen. *Beitr Gerichtl Med* 46: 155–159
- Lenz J, Köhler-Schmidt H (1988) PCB als Leitsubstanzen für die Belastung von Säuglingen mit umweltrelevanten Chemikalien. *Beiträge Gerichtl Med* 46: 356–362
- Querée EA, Dickson SJ, Missen AW, Pannell LK (1979) Therapeutic and toxic levels of Pheniramine in biological specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol 3: 253–255
- Smialek JE, Monforte JR (1977) Toxicology and sudden infant death. *J Forensic Sci* 22: 757–762
- Staak M, Springer E, Besserer K, Moosmayer A (1973) Zur Klinik, Pathologie und Toxikologie akuten Aminophenazon-Vergiftung des Säuglings. *Beitr Gerichtl Med* 30: 422–430
- Urbanski A, Lukaci J (1962) Beitrag zur Problematik der gewaltsamen Erstickung der Säuglinge. *Dtsch Z Ges Gerichtl Med* 52: 644–645
- Valdes-Depena MA (1980) Sudden Infant Death Syndrome: A Review of the Medical Literature. *Pediatrics* Vol. 66 Nr. 4: 597–614
- Weigel B (1985) *Gerichtsmedizinische Aspekte der Untersuchung plötzlicher Todesfälle im Kindesalter*. Habilitationsschrift, Leipzig
- WHO (1986) *World Health Statistics Annual*. World Health Organisation, Geneva
- Witte PU, Irmisch R, Hajdu P (1985) Pharmacokinetics of pheniramine (Avil) and metabolites in healthy subjects after oral and intravenous administration. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, Vol 23 / No 1: 59–62