

Klinische und experimentelle Angaben über die Intoxikation durch rektal angewandtes Aminophenazon

Von

Gy. IVÁDY, L. TUMA, M. KÖVÉSLIGETHY, Gy. KARIKA,
P. BARANYAI und Gy. GORÁCZ

Heim Pál-Kinderkrankenhaus und II. Chirurgische Klinik
der Medizinischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 27. August, 1969)

1. Im Tierexperiment wurde das Säure-Basen-Gleichgewicht durch rektal zugeführtes Aminophenazon nicht wesentlich beeinflußt.
2. Nach rektaler und parenteraler Aminophenazon-Verabfolgung ließen sich im Serum von Säuglingen bzw. Versuchshunden erhöhte *Laves-Werte* (Nukleotidphänomen) registrieren.
3. Aufgrund des Umstands, daß nach Verabfolgung von Aminophenazonzäpfchen (in 15 Fällen handelte es sich um Zäpfchen für Erwachsene und in 49 Fällen um Zäpfchen für Kinder) in insgesamt 64 Fällen das Auftreten von Krämpfen zu beobachten war, wird darauf hingewiesen, daß falls binnen 15—30 Minuten nach Verabreichung aminophenazonhaltiger Zäpfchen ein Krampf auftritt, auch mit einem eventuell aminophenazonbedingten Ursprung gerechnet werden muß.
4. Im Falle einer auch ansonsten bestehenden Krampfbereitschaft (Rachitis, Gehirnläsion) vermag Aminophenazon die Krampfbereitschaft dem Anschein nach zu steigern.
5. Im Falle einer schweren Aminophenazonvergiftung scheint die Durchführung einer Austauschtransfusion indiziert zu sein.

Nach der gegenwärtigen Auffassung müssen rektal im allgemeinen 2mal größere Medikamentdosen verabfolgt werden, als per os. Diese Anschauung bedarf indessen im Zusammenhang mit einigen Pharmaka einer Korrektion. Das in Amerika überhaupt nicht angewandte, bei uns dagegen soz. täglich verordnete, sich gut bewährte, in entsprechenden Dosen vollkommen gefahrlose Aminophenazon wird z. B. aus dem Rektum bekanntlich rascher absorbiert und verfügt — im Vergleich zur per os Zufuhr — auch über eine intensivere antipyretische bzw. analgetische Wirkung. Unlängst vermoch-

te MAGYARLAKI [13] im Tierexperiment nachzuweisen, daß das rektal zugeführte Aminophenazon etwa dreieinhalbmal toxischer ist, als bei parentaler Gabe. HRBEK [9] berichtete über ähnliche Beobachtungen bei 274 ekklamptischen Kindern, deren 37,7% Aminophenazonzäpfchen erhielte. Zur Entscheidung der Frage, ob zwischen der Medikation und dem Krampf irgendwelcher Zusammenhang vorliegt, wurden Tierexperimente vorgenommen. Diese ergaben, daß bei Mäusen 150 mg/kg Aminophenazon eine Krampfbereitschaft verursacht, während Dosen über 250 mg/kg stets

Krämpfe auslösen. Bei normaler Körpertemperatur war die DL_{50} 269,2 mg/kg; je höher die Körpertemperatur war, desto kleinere — ansonsten ungefährliche — Mengen vermochten Krampf bzw. Tod herbeizuführen.

KLINISCHE BEOBSCHAUERUNGEN

An unserer Abteilung standen im Verlauf von 3 Jahren (1. 1. 1965—1. 9. 1968) 15 Säuglinge bzw. Kleinkinder (im Alter zwischen 3 Monaten und 3 Jahren) unter Behandlung, bei denen der Krampf nach rektaler Zuführung einer großen Aminophenazon-dose auftrat. 8 der 15 Kinder waren gesund, die Eltern verabreichten die Zäpfchen zwecks Fieberpro-

phylaxe, nach Di-Per-Te-Impfung. In einem Fall wurde das Medikament mit einem Glyzerin-Zäpfchen vertauscht; in 6 Fällen handelte es sich um einen fiebrigen Zustand. Bei den 15 Patienten trat 10—15 Minuten nach Einführen des Zäpfchens ein sich auf $\frac{1}{2}$ —4 Stunden erstreckender Krampfzustand auf (Tab. I), welcher mit der Ausnahme eines Falles mit verschiedenen Spasmolytika (Barbituratderivate, i. v. Mg-sulphat, Cock-tail-lytique [Chlorpromazin-Promethazin-Pethidin 1 : 1 : 2 mg/kg]) behoben werden konnte. In dem erwähnten, mit Spasmolytika erfolglos behandelten Fall Nr. 10 handelte es sich um einen 3 $\frac{1}{2}$ monatigen, 7 kg schweren Säugling, der eine tödliche Dosis (0,20 g/kg) erhielt: Der Krampf konnte nur durch Austauschtransfusion gelöst werden. Bei einem anderen 5monatigen, 5 500 g wiegenden Säugling (Fall Nr. 8), der in Zäpfchenform 0,16 g/kg Aminophenazon erhielt, traten sich auf die gesamte Körperfläche erstreckende Urtikaria und schwere Krämpfe auf; diese konnten zwar mittels Spasmolytika eliminiert werden, da aber das Kind fast 16 Stunden hindurch anurisch war und an schweren Atemstörungen litt, erwies sich auch in diesem Fall die Durchführung einer Austauschtransfusion für erforderlich.

In 8 der 15 Fälle wurden zwecks Nachweis von Aminophenazon im Blut und Harn Schichtchromatographie sowie $FeCl_3$ -Bestimmung durchgeführt (Tab. II).

Große Aminophenazon-dosen können folgende Nebenwirkungen verur-

TABELLE I
Krampf nach toxischer
Aminophenazon-dosis
(Zäpfchen)

| Nr. Name, Alter (M = Monate, J = Jahre) | Gewicht (g) | Aminopheno- zon-dosis (g/kg) |
|---|----------------|------------------------------------|
| 1. SZ. K. 3 M | 5 300 | 0,12 |
| 2. T. M. 5 M | 6 150 | 0,11 |
| 3. N. R. 5 J | 17 500 | 0,05 |
| 4. M. R. 8 M | 8 900 | 0,075 |
| 5. G. ZS. 20 M | 10 700 | 0,10 |
| 6. H. F. 3 M | 5 700 | 0,13 |
| 7. S. F. 6 1/2 M | 6 800 | 0,10 |
| 8. I. F. 5 M | 5 500 | 0,16 |
| 9. K. G. 7 M | 10 500 | 0,07 |
| 10. U. E. 4 M | 7 000 | 0,20 |
| 11. B. L. 4 M | 6 100 | 0,10 |
| 12. T. A. 3 M | 4 750 | 0,13 |
| 13. S. G. 3 J | 12 500 | 0,05 |
| 14. L. F. 13 M | 9 000 | 0,07 |
| 15. S. S. 10 M | 8 000 | 0,08 |

sachen: Exanthem, Urtikaria, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Ermüdbarkeit, Depression, Schwindelgefühl, Brechreiz, Erbrechen, Angstgefühl, Blutdruckabfall, starkes Schwitzen,

TABELLE II
Nachweis von Aminophenazon

| Nr., Name | Chromatographie | | FeCl_3 | |
|-----------|-----------------|-----------|-----------------|------|
| | Serum | Harn | Serum | Harn |
| 1. F. S. | + | | | + |
| 2. S. T. | + | + | | |
| | | Metabolit | | |
| 3. H. F. | + | + | + | + |
| 4. M. R. | + | + | + | + |
| 5. N. R. | + | + | + | + |
| | Metabolit | | | |
| 6. S. S. | + | + | | |
| 7. U. E. | | + | | |
| 8. SZ. K. | | + | | |

Glykosurie, Oligurie, Extremitätenzyanose, Krämpfe, Kollaps bzw. Tod. Nach Langzeittherapie ließen sich — besonders bei Erwachsenen — Agranulozytose sowie Hämaturie, Proteinurie und auch Glykosurie beobachten [5, 6, 10, 14]. Im Zusammenhang mit der Glykosurie stellten im Tierexperiment FAZEKAS und Mitarb. [4] Hyperglykämie mit konsekutiver Hypoglykämie fest. Die Entstehung der Oligurie erklärte FAZEKAS [3] mit der Nierenschädigung, mit der Irritation des hypothalamischen antidiuretischen Zentrums und mit Nebennierenrindenhyperfunktion. In bezug auf die Todesursache vertrat er anhand histologischer Untersuchungen die Ansicht, daß es sich hierbei um einen

Histaminschock handelt [3]. Im allgemeinen wird aber der tödliche Ausgang mit der durch die toxische Wirkung des Mittels bedingten Atemlähmung erklärt.

Außer den 15 aus Überdosierung stammenden Intoxikationsfällen befanden sich in unserem Material weitere 49 mit fiebriger Konvulsion aufgenommenen Patienten, die eine nicht große Aminophenazondosis enthaltendes Zäpfchen erhalten. (Das sog. Germicid-Zäpfchen für Kinder enthält: 0,168 g Aminophenazon und 0,082 g Acid. O-oxychinolinsulfon) Die Krämpfe meldeten sich in 10—15 Minuten. In 10 der 49 Fälle waren Rachitis und mit dem EEG in weiteren 8 Fällen eine Hirnschädigung nachzuweisen. In dieser Gruppe betrug somit die Prozentzahl der eine Krampfbereitschaft verursachenden Veränderungen fast 40%.

Im Verlauf derselben Periode haben wir 127 an einer fiebrigen Konvulsion leidende Säuglinge oder Kleinkinder beobachtet, die vor dem Auftreten der Krämpfe keinerlei Medikamente erhalten. In dieser Gruppe betrug die Prozentzahl der Rachitisfälle 7% (9 Kinder) und die der Hirnschädigungen 12% (13 Fälle), d. h. insgesamt 19% (Abb. 1).

Aus dem Umstand, daß in der Gruppe der Säuglinge, bei denen 15—30 Minuten nach rektaler Aminophenazon-Verabfolgung Krämpfe auftraten die Prozentzahl der an Rachitis oder einer Gehirnläsion leidenden Kinder höher war, als in den Fällen, in denen den Krämpfen keine Aminophenazonverabreichung voranging, dürf-

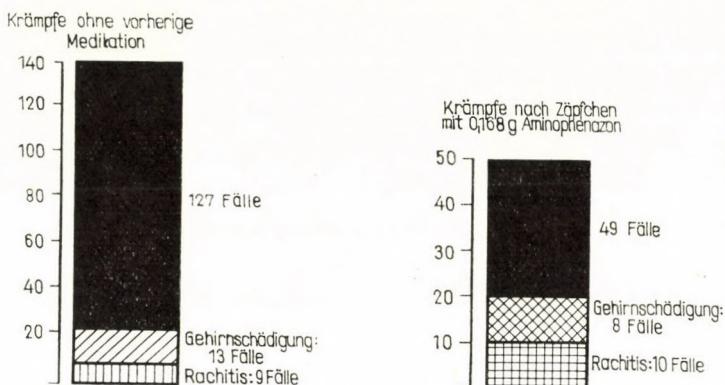


ABB. 1. Aufschlüsselung der Krampfanfälle

te gefolgt werden, daß rektal zugeführtes Aminophenazon — selbst in der üblichen Dosierung — die Wirkung der fakultativen krampferregenden Zustände bzw. Faktoren potenziert. Um der Frage näher zu kommen, planen wir im Tierexperiment die tatsächliche Krampfbereitschaft mittels elektrischem Reiz zu bestimmen.

EXPERIMENTELLE BEOBACHTUNGEN

Davon ausgehend, daß wir bei schwerer Aminophenazonvergiftung Alkalose beobachtet hatten, untersuchten wir vorerst die Gestaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts nach rektal verabfolgten großen Aminophenazondosen, zumal bei Alkalose bekanntlich auch die neuromuskuläre Reizbarkeit gesteigert ist (Tetanie).

Die Untersuchungen wurden mit dem Verfahren nach ASTRUP und Mitarb. [1] bei 7, 400 g wiegenden und bei 6, 1000 g schweren Kaninchen durchgeführt; die

Kontrollgruppe bestand aus 5, 1000 g schweren Kaninchen. Bei den Tieren fand 3 Stunden hindurch stündliche Körpertemperaturmessung statt. Nach der ersten Temperaturmessung (A) erhielten die Tiere zwecks Fiebererzeugung 0,3 ml/kg Pyrago, nach der zweiten Messung (B) wurde ihnen ein 0,15 g/kg Aminophenazon enthaltendes Zäpfchen verabfolgt, sodann nach einer Stunde die Körpertemperatur (C) abermals gemessen. Nach diesen drei Manipulationen (A, B, C) wurde aus der Ohrvene in heparinierte Glaskapillare Blut entnommen und dessen pH und PCO₂ bestimmt.

Die Resultate führten zur Feststellung, daß Aminophenazon in der angegebenen Dosierung das Säure-Basen-Gleichgewicht der Kaninchen nicht wesentlich beeinflußt (Abb. 2, 3, 4, 5).

Zwecks Klärung der krampferregenden Wirkung haben wir im Trichloressigsäureextrakt des Blutserums von 5 Hunden und 4 an einer Aminophenazonvergiftung leidenden Säuglingen das Nukleotidphänomen nach LAVES [12] bestimmt (Tab. III, IV).

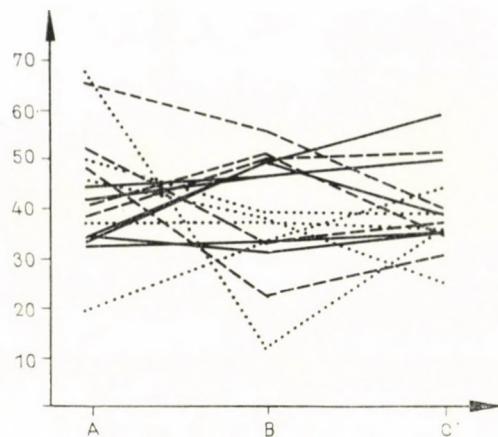


ABB. 2. Aktueller CO₂-Druck (mmHg). —— 400 g; —— 1000 g; Kontrolle

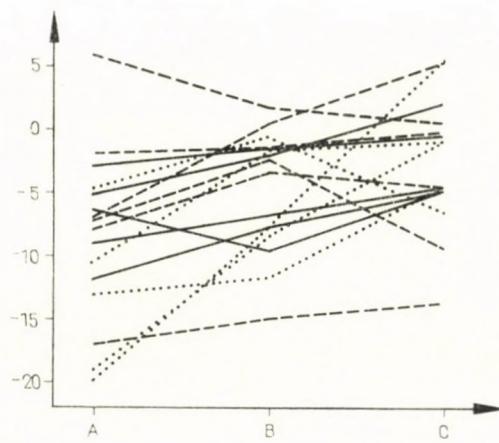


ABB. 3. Base excess (mEq/l). —— 400 g; —— 1000 g; Kontrolle

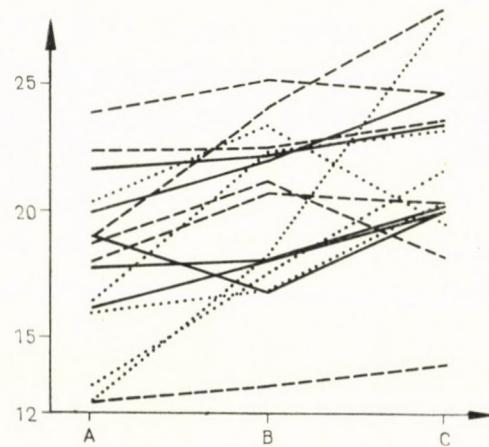


ABB. 4. Standardbikarbonat (mEq/l). —— 400 g; —— 1000 g; Kontrolle

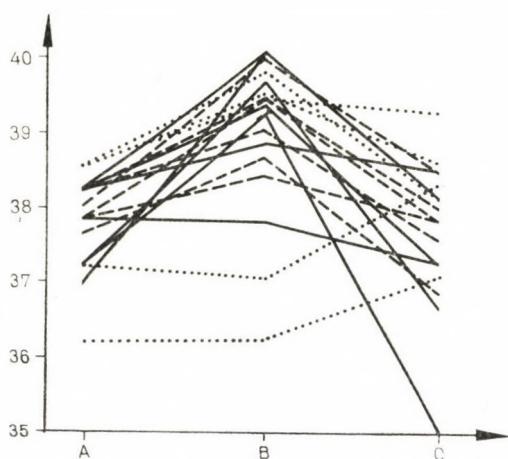


ABB. 5. Körpertemperatur. —— 400 g; - - - 1000 g; Kontrolle

TABELLE III

LAVESSche Werte bei Hunden nach i.v. Verabfolgung von Aminophenazon

| Nr | Extinktionswerte (St) | | | | | | | | Dosis g/kg | Körper- gewicht kg | Bemerkungen |
|----|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|--------------------------|----------------------------------|
| | Normal- wert | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | |
| 1. | | | | | | | | | | | |
| 2. | 0,16 | 0,78 | 0,72 | 0,85 | 0,84 | | | | 0,10 | 9 | |
| | | | | | | | | | 0,10 | 9 | Krämpfe am Ende der Einspritzung |
| 3. | 0,01 | 0,96 | 0,53 | 0,48 | 0,51 | 0,51 | 0,52 | | 0,11 | 9 | |
| 4. | 0,00 | 0,46 | 0,32 | 0,29 | 0,26 | | 0,16 | 0,04 | 0,05 | 8 | |
| 5. | 0,00 | 0,22 | 0,31 | 0,13 | 0,06 | | | | 0,02 | 8 | |

Normalerweise kann in den Zellen nur ATP vorgefunden werden; mit dem Verfahren von LAVES [12] wird in erster Linie wahrscheinlich ADP nachgewiesen. Im Falle einer (z. B. durch Sauerstoffmangel bedingten) Gewebeschädigung wird das ATP zersetzt und es erscheinen ADP, AMP, Inosindiphosphat und Inosimmonophosphat (Inosinsäure).

1 ml nicht hämolysiertes Blut wird mit 3 ml 15%iger Trichloressigsäure-Lösung versetzt (nötigenfalls kann die Bestimmung auch in 0,5 ml Blut durchgeführt werden) und das Gemisch bei großer Tourenzahl zentrifugiert. Das reine Serum wird mit einem Spektro-MOM-201 Spektrophotometer in ultraviolettem Licht bei 260 m μ photometriert. Normalerweise gibt es keine meßbare Extinktion. Die Ergebnisse veranschaulicht Tabelle III.

TABELLE IV

LAVESSche Serum-Werte bei Säuglingen nach rektaler Verabfolgung
einer toxischen Aminophenazondosis

| 1. K. G., 7 Monate, 10 500 g Aminophenazon: 0,08 g/kg | | 2. L. F., 13 Monate, 9 000 g Aminophenazon: 0,07 g/kg | | 3. B. L., 4 Monate, 6 000 g Aminophenazon: 0,10 g/kg | | 4. T. A., 3 Monate 4 750 g Aminophenazon: 0,13 g/kg | |
|---|------|---|------|--|------|---|------|
| A | B | A | B | A | B | A | B |
| 14 | 0,35 | 1/2 | 0,73 | 12 | 0,54 | 6 | 0,60 |
| 24 | 0,25 | 10 | 0,33 | 24 | 0,50 | 17 | 0,36 |
| 36 | 0,24 | 24 | 0,42 | 36 | 0,40 | 24 | 0,39 |
| 48 | | 36 | 0,40 | 48 | 0,40 | 36 | 0,29 |
| 60 | 0,08 | 48 | 0,26 | 60 | 0,25 | 48 | 0,30 |
| | | 60 | 0,29 | 84 | 0,23 | 60 | 0,16 |
| | | 72 | 0,27 | 120 | 0,19 | 72 | 0,12 |
| | | 96 | 0,06 | | | 84 | 0,16 |
| | | | | | | 96 | 0,12 |
| | | | | | | 108 | 0,06 |

A = Zeit (Stunden)

B = Extinktion

ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

Die Tatsache, daß nach rektaler Zufuhr von 0,05—0,20 g/kg/Tag Aminophenazon auf einmal oder in zwei, kurz nacheinander folgenden Dosen verabreicht das Auftreten von Krämpfen (15 Fälle) zu beobachten war, bedarf keiner besonderen Erklärung, da ja das Medikament in einer, die gebräuchliche Dose (0,03 g/kg/Tag, in 4—5 Dosen verteilt, 3—4-stündig) mehrmals übertreffenden Dosierung zur Anwendung kam, woraus offensichtlich hervorgeht, daß es sich um eine, durch Überdosierung verursachte Intoxikation handelt. Anders stehen aber die Dinge im Zusammenhang mit den durch kleine Dosen enthaltenden Zäpfchen ausgelösten Krämpfen. In diesen Fällen können die Krämpfe wahrscheinlich

damit erklärt werden, daß das in Zäpfchenform verabreichte Medikament rascher resorbiert wird, im Serum eine höhere Konzentration erreicht und dadurch eine toxischere Wirkung entfaltet als bei peroraler Darreichung derselben Menge. Die Tierexperimente von MAGYARLAKI [13] scheinen ebenfalls diese Hypothese zu unterstützen. Die rasche rektale Resorption wird durch die anatomischen Verhältnisse erklärt. Aus dem mittleren und oberen Abschnitt des Rektums gelangt nämlich das Blut durch die V. rectalis cranialis in die V. portae, während die aus dem unteren Drittel des Rektums ausgehenden Vv. rectales und anales in die V. iliaca einmünden. Zwischen der Vv. rectales caudales und den Vv. rectales craniales befindet sich ein ausgedehntes Anastomosenetz, so daß die Leber

eigentlich nur das Blut der Vv. anales umgeht. Die alte Auffassung, daß die aus dem Rektum resorbierten Medikamente die Leber in ihrer Gesamtheit umgehen, muß heute als falsch betrachtet werden, wie dies auch experimentell bestätigt wurde. Nach rektaler Verabfolgung von radioaktivem Natriumphosphat können

die durch toxische Einwirkungen rasch auftretende gesteigerte Liquorproduktion des kindlichen Gehirns ebenfalls eine Rolle spielen.

Das Fieber als krampferregender Faktor ist ebenfalls seit langem bekannt. Durch die, das Fieber herbeiführenden Ursache (z. B. Infektion) werden in diesen Fällen nicht nur

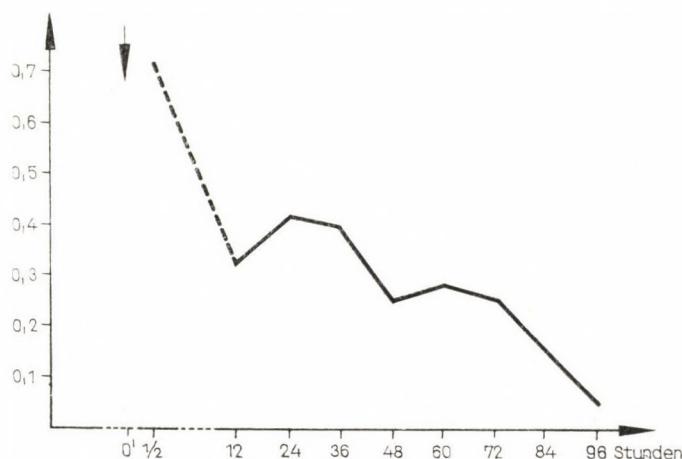


ABB. 6. L.F. 13 Monate alt. Körpergewicht: 9000. Extinktion: 0,07 g/kg Aminophenazon

bei Ratten 75% der Substanz im großen Kreislauf und 25% im Leberkreislauf und beim Menschen etwa 50% in der V. cava inf. und die zurückbleibenden 50% in der V. portae nachgewiesen werden [2].

Bekanntlich kommen im Säuglings- und Kindesalter Krampfanfälle wesentlich häufiger vor, als bei Erwachsenen, worin die Unreife des Zentralnervensystems (mangelhafte Rindenfunktion, mangelhafte Myelinisation der Bahnen), die durch den größeren Wassergehalt herbeigeführten Erscheinungen (gesteigerte Schwellungsbereitschaft, regerer Stoffwechsel) und

das Wärmezentrum (Hypothalamus), sondern auch die motorischen Zentren der Rinde und des Corpus striatum derartig intensiv gereizt, daß ein Krampf auftritt. Alter und Fieber sind somit Faktoren, denen im Pathomechanismus des Krampfes ebenfalls eine Bedeutung beizumessen ist. Das rektal zugeführte Aminophenazon vermag indessen, seiner raschen Resorption zufolge, die bereits bestehende Krampfbereitschaft zu potenzieren. Bei Schädigungen des Zentralnervensystems und gesteigerter Reizbarkeit (Tetanie, Rachitis) liegt eine, im Verhältnis zur Norm niedrigere

Krampfreizschwelle vor. Das Gesagte unterstützen auch unsere Beobachtungen, laut deren unter den Säuglingen, bei denen kurz nach Verabreichung von Aminophenazon Krämpfe auftraten, Rachitis und zerebrale Schädigungen in einer größeren Prozentzahl der Fälle registriert werden konnten, als in der Gruppe, in der den Krämpfen keine Medikamentgabe voranging (Abb. 1).

Unsere Serumuntersuchungen sprechen dafür, daß durch große, intra-

venös und rektal verabreichte Aminophenazondosen — annehmbar durch Enzymschädigung — die normale Funktion der Nukleotide beeinträchtigt wird und die Normalisierung eine gewisse Zeit beansprucht. Dies dürfte mit der Tatsache zusammenhängen, daß die Ausscheidung von Aminophenazon und seiner Abbauprodukte (Rubazonsäure, Phenazylurea, 4-Aminophenazon, 4-Azetylaminophenazon) [7, 8, 11] etwa im Verlauf von 3 Tagen vonstatten geht [15] (Abb. 6).

LITERATUR

1. ASTRUP, P., JÖRGENSEN, K., ANDERSEN, O. S., ENGEL, K.: The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet* **I**, 1035 (1960).
2. BUCHER, K.: Über die Resorptionswege bei rectaler Applikation. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **6**, 821 (1948).
3. FAZEKAS, I. Gy.: Tödliche Pyramidonvergiftung bei einem Säugling mit besonderer Berücksichtigung der histologischen Veränderungen. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **46**, 374 (1957).
4. FAZEKAS, I. Gy., FAZEKAS, A. Gy., BERTÓK, E. F.: Experimental examination of the mechanism of pyramidon effect. Effect of high pyramidon doses on renal function. *Arch. int. Pharmacodyn.* **129**, 35 (1960).
5. GLEASON, M., GOSSELIN, R., HODGE, H. C.: Clinical Toxicology of Commercial Products. Williams and Wilkins, Baltimore 1957.
6. GOODMAN, L. S., GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan, New York 1965.
7. HAUSCHILD, F., GÖRISCH, V.: Einführung in die Pharmakologie und Arzneiverordnungslehre, G. Thieme, Leipzig 1964.
8. HENNIG, W.: Über die rectale Resorption von Medikamenten, Juris, Zürich 1959.
9. HRBEK, A.: Fieberkrämpfe im Kindesalter, *Ann. paediat. (Basel)* **188**, 162 (1957).
10. JANCSICH, H., WÖLKART, N.: Zur tödlichen Pyramidon-Vergiftung beim Kleinkind. *Arch. Toxikol.* **15**, 1 (1954).
11. KÜSCHINSKY, G., LÜLLMAN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme, Stuttgart 1964.
12. LAVES, W.: Über das Plasma-Nukleotidphänomen des Blutes bei Hypoxämie. *Münch. med. Wschr.* **98**, 1 (1956).
13. MAGYARLAKI, A.: Ein Beitrag zur rektalen Resorption des Amidopyrins (Amidazophen). *Pharmazie* **18**, 807 (1963).
14. ROTHKY, H.: Pyramidonvergiftung. *Wien. Arch. inn. Med.* **10**, 595 (1925).
15. SZEMBEK, J., NEUWINGER, K.: zit. Hennig.

Chefarzt DR. Gy. IVÁDY
Üllői út 86.
Budapest VIII., Ungarn