

# Das Nicolau-Syndrom — eine Komplikation der Depot-Penicillin-Therapie

G. WEINMANN, L. SCHAEFER

Kinderklinik der Medizinischen Akademie Erfurt

Eingegangen am 27 Juli 1976

Es wird über 2 Patienten mit Nicolau-Syndrom berichtet, das nach zufälliger intraarterieller Injektion von Depot-Penicillin entstanden war. Diese bedrohliche Komplikation, die mit Schocksymptomatik, livider Verfärbung der Haut, anschließender Blasenbildung und Hautnekrosen sowie Querschnittslähmung oder Lähmung peripherer Nerven einhergeht, bedarf einer baldmöglichsten thrombolytischen Behandlung. Also Sofortmaßnahmen sind Schocktherapie und Heparinisierung angezeigt. Durch strenge Indikationstellung, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern und Injektionen in den M. vastus fibularis unter entsprechenden Vorichtsmaßnahmen ist die Gefahr des Auftretens dieser Nebenwirkung gering zu halten.

Neben häufigen allergischen Reaktionen werden bei der Behandlung mit Depot-Penicillin gelegentlich auch schwere, nicht allergische Komplikationen beobachtet. Letztere entstehen infolge unbeabsichtigter intravasaler Applikation bei der intramuskulären Anwendung von Depot-Penicillinen.

Nach intravenöser Injektion kommt es besonders beim Erwachsenen zum sogenannten Hoigné-Syndrom (Übersicht bei [7]), das charakterisiert ist durch zentralnervöse Erscheinungen wie Angst und Beklemmungsgefühl, akustische und optische Sensationen sowie motorische Unruhe und Bewußtseinstörung, und das besonders bei schweren Herzleiden nicht selten zum Tod des Patienten führt. HOIGNÉ und KREBS [6] deuteten dieses Krankheitsbild als temporäre Hirnembolie.

Gelangt Depot-Penicillin in ein arterielles Gefäß, so führt dies zum

embolischen Verschluß der arteriellen Endstrombahn mit schwerer Schocksymptomatik. Wir fanden in der Literatur bisher 26 Fälle dieses als Nicolau-Syndrom bezeichneten Krankheitsbildes, das ausschließlich im Kindesalter, vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet wurde [2, 4, 9, 13, 14, Übersicht 3, 12]. Wegen der weit verbreiteten Anwendung von Depot-Penicillinen erschien es uns wichtig, an Hand von Erfahrungen bei zwei eigenen Patienten über diese ernststen Komplikationen bei der Penicillin-Therapie zu berichten.

I. Pat. R., H., 2 Mon., erhielt wegen eines Infektes der oberen Luftwege 600 000 E Depot-Penicillin links intragluteal injiziert. Eine Stunde später weißliche, dann livide Verfärbung beider Beine. Bei der Aufnahme in einem auswärtigen Kran-

kenhaus Schockzustand, nach erfolgreicher Schockbehandlung und Heparinisierung Weiterbehandlung in unserer Klinik.

Aufnahmebefund: Linke Gesäßhälfte und linkes Bein des Säuglings ödematös geschwollen und livide verfärbt. Livid-fleckige Verfärbungen auch am rechten Bein, am Skrotum und am Unterbauch bis in Nabelhöhe. Blutauflagerungen auf dem Stuhl. Fußpulse beiderseits tastbar; Sehnenreflexe seitengleich auslösbar, Fibularisparese links.

Leukozytose von  $13\,900/\text{mm}^3$  mit Linksverschiebung. Keine Hinweiszeichen für Verbrauchskoagulopathie. EMG\*: Die Ableitung aus dem M. tibialis und M. fibularis links und dem M. gastrocnemius zeigte Veränderungen im Sinne von »Riesentpotentialen« mit einer Amplitude von 1000 Mikrovolt und einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer auf 8–11 ms.

Diese Befunde sprechen für eine periphere neurogene Parese im Bereich des M. fibularis.

Unter thrombolytischer Therapie mit Streptokinase Besserung der Befunde, kleinere nekrotische Hautbezirke heilten später nach Blasenbildung narbig ab. Nach einem halben Jahr Parese des M. fibularis zurückgebildet.

2. Pat. H., M., 3 Mon., erhielt wegen Angina catarrhalis 600 000 E Depot-Penicillin rechts intragluteal. Nach 30 Minuten weißliche Verfä-

bung des rechten Beines, das linke Bein livide verfärbt. In auswärtigem Krankenhaus Schockprophylaxe und Heparinisierung.

Bei Aufnahme in die Klinik war der Säugling blaß und berührungsempfindlich. Beide Beine, Gesäß und Unterbauch waren livid-fleckig verfärbt (Abb. 1). Rechter Fuß kühler als der linke. Fußpulse beiderseits tastbar. Schonhaltung beider Beine.

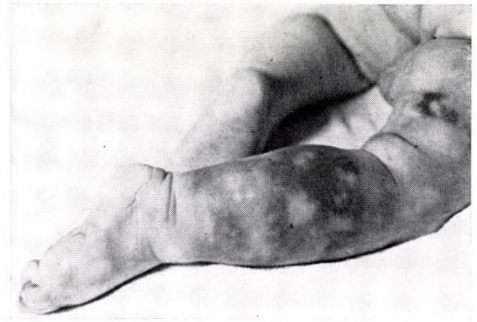


ABB. 1. Fall 2: 18 Stunden nach Injektion unregelmäßig livid verfärbte Hautbezirke mit girlandenförmiger Begrenzung.

Harnträufeln, klaffender Spinkter ani.

EMG: Neuropathologische Veränderungen wie Lichtung des Musters, erhöhte Amplitude und Verlängerung der Aktionspotentialdauer, besonders im M. quadriceps links und rechts und im M. fibularis links und rechts vorhanden. Dabei Veränderungen im rechten M. fibularis am deutlichsten.

Leukozytose von  $11\,100/\text{mm}^3$  mit Linksverschiebung. Kein Anhalt für Verbrauchskoagulopathie.

Nach 5-tägiger thrombolytischer Therapie vollständige Rückbildung

\* Für die Überlassung der EMG-Befunde sei an dieser Stelle Herrn MR Doz. Dr. sc. med. W. HOFFMANN, Leiter der Abteilung für Entwicklungsfragen an der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Erfurt gedankt.



der lividen Verfärbung des linken Beines und des Unterbauches. Am rechten Bein zunächst Blasenbildung (Abb. 2), dann allmählich narbige Abheilung nekrotischer Hautbezirke, nach einem Monat trockene Mumifizierung und Demarkierung der Zehen (Abb. 3). Nach 7 Wochen Spontanamputation der End- und Mittelfalangen im Bereich der 1. bis 3. Zehe und der Endphalangen der 4. bis 5. Zehe (Abb. 4). Bei Entlassung unverändert Blasen- und Mastdarm-lähmung sowie neurogene Parese beider Beine. Die Kontrolle des EMG-Befundes nach 2½ Jahren ließ bei weitgehender Rückbildung der Pare-

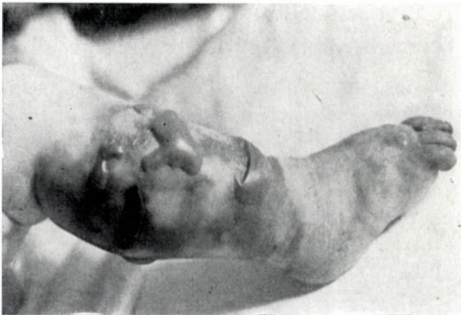


ABB. 2. Nach 2 Tagen Blasenbildung und Demarkierung im Zehenbereich



ABB. 3. Nach einem Monat Mumifizierung der Zehen und Spontanamputation, zunächst der 2. Zehe.



ABB. 4. Nach 7 Wochen Minderdurchblutung der Haut, narbige Abheilung, Spontanamputation der Grund- bzw. Mittelfalangen 1—5.

sen beider Beine keine Rarifizierung des Musters im M. quadriceps beiderseits erkennen. Es lag lediglich eine geringe Verlängerung der Aktionspotentialdauer vor. Im Bereich des M. tibialis und fibularis waren rechts deutliche Veränderungen mit eingestreuten Fibrillationen und verlängerter Aktionspotentialdauer vorhanden. Die Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des N. tibialis ergab links einen Normalwert von 65 m/s und rechts einen verminderten Wert von 35 m/s. Hier war das neuropathologische Bild, besonders im Bereich des rechten N. tibialis vorhanden.

Beide Patienten wiesen die unverwechselbaren Symptome des Nicolau-Syndroms auf [11]:

1. Plötzlich auftretende Ischaemie im Bereich der Injektionsstelle;
2. Anschließend schmerzhaftes, unregelmäßiges, bläulich-rotes Erythem mit Blasenbildung und Nekrosen;
3. in einigen Fällen schlaffe Lähmung der Extremität, in die injiziert wurde (Pat. 1), auch Querschnittslähmung (Pat. 2);

4. Blutstühle (Pat. I) und Makrohaematurie (nicht beobachtet);
5. Leukozytose.

#### DISKUSSION

Pathologisch-anatomische Untersuchungen [8, 16] haben ergeben, daß das Nicolau-Syndrom durch intraarterielle Medikamenteninjektion ausgelöst wird. Um die Penicillin-Kristalle, deren Größe dabei eine Rolle spielen soll, bilden sich Thromben, die den Gefäßverschluß bewirken. Die Ausdehnung der Hautveränderungen bis zum Nabel und zur Gegenseite kann so erklärt werden, daß durch einen hohen Injektionsdruck das Medikament entgegen dem Blutstrom bis in die Bauchorta und von dort in beide Beinarterien gelangt. Die neurologischen Ausfälle sind Folge der Embolisierung der Aortae lumbales und ihrer Spinaläste.

Das Auftreten des Nicolau-Syndroms erfordert sofortiges Handeln. Neben der Schocktherapie mit niedermolekularen Dextranen ist eine sofortige Heparinisierung angezeigt, um ein Fortschreiten der Thrombosierung zu verhindern. Wir schließen uns den Empfehlungen von DOMULA und Mitarbeitern [3] an, sofort Heparin in einer Dosierung von 300 IE/kg KG intravenös zu verabfolgen; dies sollte bereits durch den ambulant tätigen Arzt geschehen. Daraufhin ist das Kind in eine Klinik zu verlegen, in der eine thrombolytische Therapie möglich ist. Sollte sich die Verlegung aus irgendwelchen Gründen verzö-

gern, so ist die Heparinbehandlung durch i. v. Dauertropfinfusion in einer Dosierung von 25 E/kg KG/h fortzuführen.

Als wichtigste Gerinnungsuntersuchungen sind die Bestimmung der Thrombozyten, des Fibrinogens, der Thrombinzeit, des Quickwertes und der partiellen Thromboplastinzeit zu nennen. Eine Behandlung mit gefäßerweiternden Mitteln, die nicht während des Schockzustandes erfolgen sollte, versuchten wir bei einem der beiden Patienten, ohne einen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen zu sehen.

Es wäre verfehlt, die Benzathin-Penicilline grundsätzlich in Mißkredit zu bringen, zumal das Nicolau-Syndrom vereinzelt auch nach Injektionen von wäßrigen [1] und öligen [10] Penicillinen beobachtet wurde. Andererseits stellt das Depot-Penicillin in der ambulanten Praxis ein wichtiges injizierbares Antibiotikum dar, das man gern dort anwendet, wo die zuverlässige orale Behandlung nicht gewährleistet ist.

Zur Vermeidung der beschriebenen Komplikationen möchten wir — in Übereinstimmung mit einigen Autoren — folgende Empfehlungen geben:

1. Strenge Indikationstellung, besonders im Säuglings- und Kleinkindalter;
2. der Arzt sollte die Injektion nach Möglichkeit selbst vornehmen; wenn in Ausnahmefällen eine erfahrene Schwester damit beauftragt wird, sollte sie über die Komplikationen informiert sein;
3. auf einen Aspirationsversuch darf nicht verzichtet werden; eine intravasale Injektion wird dadurch jedoch



nicht sicher vermieden, zumal sich während der Injektion besonders bei unruhigen Kinder die Lage der Kanüle verändern kann.

4. Nach VON HOCHSTETTER [5] empfiehlt sich, als Injektionsort der mittlere Abschnitt des M. vastus fibularis (lateral Teil des M. quadriceps femoris); dort fehlen größere Gefäße, und außerdem wurde in diesem Bereich eine geringe Komplikationsrate ermittelt.

5. Bei wiederholten Injektionen ist der Injektionsort zu wechseln, da sich stark vascularisiertes Granulationsgewebe entwickeln kann (Injektionskarte nach SCHRÖTER [15]).

6. Um nachträgliche Kristalleinlagerungen zu vermeiden, ist ein »Verreiben« nach der Injektion zu unterlassen.

7. Da Komplikationen innerhalb der ersten 30 Minuten erkennbar werden, ist zu fordern, daß die Patienten in der ersten halben Stunde nach einer Depot-Penicillin-Injektion in der Nähe des Arztes gut beobachtet werden.

#### LITERATURVERZEICHNIS

1. BLUM, E.: Infarktähnliche Nekrosen nach intramuskulären Injektionen von Antibiotika. *Kinderärztl. Prax.* **33**, 309 (1965).
2. DEUTSCH, J.: Schwere lokale Reaktion nach Benzathin-Penicillin. Ein Beitrag zum Nicolau-Syndrom. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **21**, 2433 (1966).
3. DOMULA, M., WEISSBACH, G., LENK, H.: Das Nicolau-Syndrom nach Benzathin-Penicillin. Ein Überblick an Hand von 5 eigenen Beobachtungen. *Kinderärztl. Prax.* **40**, 437 (1972).
4. FRIEDERISZICK, F. K.: Embolien während intramuskulärer Penicillinbehandlung. *Klin. Wschr.* **27**, 173 (1949).
5. VON HOCHSTETTER, A.: Eine sichere Technik der intramuskulären Injektion in den Oberschenkel: »Laterale-Vastus-Injektion.« *Schweiz. med. Wschr.* **99**, 266 (1969).
6. HOIGNÉ, R., KREBS, A.: Kombinierte anaphylaktische und embolisch-toxische Reaktionen durch akzidentelle intravaskuläre Injektion von Procain-Penicillin. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 610 (1964).
7. KAUFER, R.: Zur embolisch-toxischen Reaktion nach Depot-Penicillin. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **24**, 1208 (1969).
8. KIESEWETTER, R., ERNST, G.: Toxische Reaktionen nach Depotpenicillin. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **23**, 631 (1968).
9. KNOWLES, J. A.: Accidental intra-arterial injection of penicillin. *Amer. J. Dis. Child.* **111**, 552 (1966).
10. KRAUSE, J.: Über einen Fall von vaskulär-spastischer Penicillin-Allergie. *Z. ärztl. Fortbild.* **48**, 810 (1954).
11. LEIBER, B., OLBRICH, G.: Die klinischen Syndrome. Urban & Schwarzenberg, München—Berlin—Wien 1972, S. 644.
12. LORENZ, K., GOTTSCHALK B.: Symptomatik und Behandlung von Durchblutungsstörungen nach Penicillin-Applikation. *Pädiat. Prax.* **7**, 527 (1968).
13. NIEDNER, A., TILLER, R.: Nicolau-Syndrom nach Retacillin compositum-Injektion. *Z. ärztl. Fortbild.* **64**, 39 (1970).
14. SCHRÖTER, K.: Beitrag zur Verhütung von Nebenwirkungen bei Benzathin-Penicillin-Injektion. *Kinderärztl. Prax.* **36**, 327 (1968).
15. SCHRÖTER, K.: Verhütung von nicht allergischen Komplikationen bei Injektion von Depot-Penicillin durch turnusmäßigen Wechsel der Applikationsstelle anhand einer »Injektionskarte.« *Medicamentum* **13**, 249 (1972).
16. STIEHL, P., WEISSBACH, G., SCHRÖTER, K.: Das Nicolau-Syndrom. Zur Pathogenese und Klinik arteriell-embolischer Penicillin-Zwischenfälle. *Schweiz. med. Wschr.* **101**, 377 (1971).

Dr. med. G. WEINMANN  
Kinderklinik der Medizinischen  
Akademie  
DDR-50 Erfurt  
Am Schwemmbach 32a