

(Aus der gerichts-chemischen Abteilung des Pharmakologischen Instituts der Universität Kopenhagen. — Prof. Dr. *Knud O. Møller*.)

Ein Fall von tödlicher Salicylsäurevergiftung (Acetylsalicylsäure?) mit quantitativer Salicylsäurebestimmung in den Organen.

Von

Fanny Halstrøm und Knud O. Møller.

Trotz der außerordentlich weitverbreiteten Anwendung der Acetylsalicylsäure sind hier in Dänemark ernsthafte Vergiftungsfälle mit diesem Mittel bisher nicht bekannt gewesen. Aus anderen Ländern gibt es Berichte über Selbstmordversuche mit Acetylsalicylsäure, wovon einige tödlichen Ausgang hatten [*Hultkvist* (1929), *Sylla* (1935), *Dyke* (1935), *Neale* (1936), *Orzechowski* (1936), *Krasso* (1929)]. In Ungarn wird Acetylsalicylsäure mit Vorliebe zum Selbstmord benutzt (*Balázs* 1930). Allein im St. Rochus-Spital in Budapest wurden in den Jahren 1923—1929 insgesamt 752 Fälle von Acetylsalicylsäurevergiftung behandelt (*Balázs* 1932). Die Sterblichkeit für diese Fälle wird zu 0,5% angegeben und die eingenommenen Mengen schwanken zwischen 5 und 95 g, betragen meist aber 20—40 g. Nach *Balázs* beträgt die kleinste tödliche Dosis Acetylsalicylsäure etwa 30—40 g.

Von den bisher veröffentlichten Fällen von Salicylsäurevergiftung, nach Einnahme von Acetylsalicylsäure, Salicylsäure oder ähnlichen Substanzen, liegen nur Beschreibungen des charakteristischen, klinischen Bildes vor, und abgesehen von 2 Fällen (siehe unten) wurden chemische Analysen der Organe nicht vorgenommen.

Wir glauben daher, daß folgender, hier im Institut näher untersuchter Fall von mehr allgemeinem Interesse sein kann (Journal Nr. 541).

Es handelte sich um einen 43jährigen Chemiker (G. F. J.), der mit der Analyse von Metallegierungen und von Stahl beschäftigt war und der in der letzten Zeit vor seinem Tode mit Nickellegierungen gearbeitet hatte. Seiner Frau gegenüber hatte sich G. F. J. häufig geäußert, daß er sich bei der Arbeit im Laboratorium schlecht fühle, und in der letzten Zeit vor seinem Tode klagte er fast an jedem Abend über Kopfschmerzen. Er konnte nicht einschlafen und klagte oft morgens darüber, zur Arbeit in die schlechte Luft des Laboratoriums zu müssen. Als Folge einer Kinderlähmung hatte der Verstorbene eine etwas herabgesetzte Beweglichkeit der einen Körperhälfte, aber sonst war er immer gesund gewesen. Der behandelnde Arzt berichtete, daß G. F. J. im Verlaufe des letzten Jahres über zunehmende Mattigkeit geklagt habe, in seinem Wesen merkwürdig geworden sei, Zeichen von Schwerhörigkeit und zunehmender Gedächtnisschwäche gehabt habe und impotent geworden sein soll.

Am 24. X. 1938 kam G. F. J. zur üblichen Zeit aus dem Laboratorium nach Hause. Er klagte über Kopfschmerzen, ging aber erst zur gewöhnlichen Zeit

um etwa 23 Uhr zu Bett. Er konnte nicht einschlafen und warf sich die ganze Nacht unaufhörlich von einer Seite auf die andere. Am nächsten Morgen (25. X.) fühlte er sich sehr schlecht, und seine Frau redete ihm zu, im Bett zu bleiben. Im Verlaufe des Vormittags wurde sein Zustand schlimmer. Zwischen 9 und 10 Uhr erbrach er einmalig und zeigte um 11 Uhr deutliche Bewußtseinstrübung. Als der Arzt um 15 Uhr kam, war G. F. J. bewußtlos und wurde sofort in ein Hospital gebracht.

Bei der Einlieferung war G. F. J. bewußtlos und recht unruhig. Die Atmung war beschleunigt und tief. Es fanden sich Zeichen einer erhöhten Schweißsekretion und eines erheblichen Blutandranges zum Kopfe. Patellarreflexe konnten nicht ausgelöst werden, die Pupillen waren klein und reagierten nicht auf Lichteinfall. Der Puls war beschleunigt. Es fand sich kein Acetongeruch, und die Blutzuckerkonzentration (angenäherte Bestimmung nach *Crecelius-Seifert*) betrug etwa 50 mg%. Bei der Lumbalpunktion war der Liquordruck zu Anfang 250 mm H₂O und sank nach Entleerung von 2 ccm auf 200 mm. Die Zellenzahl betrug 0/3, und die WaR. war negativ. Nach der Lumbalpunktion war der Patient ruhiger, hatte aber ständig eine erheblich vertiefte und schnappende Atmung. Im Verlaufe der folgenden Stunden verschlimmerte sich der Zustand ständig, und um 19 Uhr 30 Min. trat im Anschluß an einen kleineren Krampfanfall der Tod ein.

Die vorläufige Diagnose lautete auf Tumor cerebri.

Bei der *Obduktion* waren keine pathologischen Veränderungen nachweisbar; insbesondere konnten im Gehirn oder an den Hirnhäuten keinerlei Zeichen einer Erkrankung gefunden werden. (Eine später vorgenommene, genauere Untersuchung ergab auch keine Grundlage für die Diagnose tumor cerebri.) Magen- und Darmschleimhaut waren ohne pathologischen Befund, und das Gewicht der Leiche betrug 85 kg.

Chemische Untersuchung.

Da bei der Sektion eine Todesursache nicht feststellbar war und die Familie des Verstorbenen die Möglichkeit eines Selbstmordes mit Sicherheit ablehnen zu können glaubte, und da fernerhin die Ehefrau des Verstorbenen annahm, daß es sich um eine Vergiftung handele, die bei der Tätigkeit als Chemiker entstanden sei und Ersatzansprüche geltend machen wollte, wurde der Fall unserem Institut zur Untersuchung übergeben.

Da der Verstorbene mit der Untersuchung von Metallegierungen beschäftigt gewesen war, wurde zunächst eine Analyse auf Metalle und Metalloide in 300 g Leber vorgenommen. Hierbei ließen sich sehr geringe Mengen Arsen, Antimon und Kupfer nachweisen, wie sie bei gerichts-chemischen Untersuchungen als Nebenbefund häufig gefunden werden. Eine Vergiftung mit Metallen oder Metalloiden kann daher mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Es erfolgte dann eine Untersuchung auf organische Giftstoffe in folgender Weise:

300 g fein verteilte Leber werden mit Alkohol, dem Weinsäure zugesetzt ist, extrahiert, wie es in einer früheren Arbeit beschrieben wurde (*Halström 1938*). Der zum Schluß vorhandene wässrige Auszug wird nach *Stas-Ottos* Methode mit Äther bei jeweils saurer und natronalkalischer Reaktion sowie mit Chloroform-Isopropylalkohol bei Bicarbonat-alkalischer Reaktion geschüttelt. In den Rückständen, die nach Abdestillation der Extraktionsmittel vorhanden waren, konnten keine Giftstoffe, wie Alkaloide oder Barbitursäurederivate, nachgewiesen werden. Der Rückstand nach der Ätherextraktion bei saurer Reaktion bestand aus langen, nadelförmigen Krystallen. Eine weitere Reinigung erfolgte durch Auflösung des Rückstandes in Wasser, dem etwa 2n-Natronlauge zugesetzt war, und durch Schütteln mit Äther zuerst bei natronalkalischer Reaktion (um Verunreinigungen zu entfernen) und dann bei saurer Reaktion. Der Ätherextrakt wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann der Äther abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wog 0,1394 g und bestand aus langen, weißen Nadeln, die in Natronlauge leicht, in Wasser dagegen schwer löslich waren. Die wässrige Lösung zeigte deutlich saure Reaktion und gab eine stark violette Farbe mit Ferrichlorid und einen Bodensatz mit Bromwasser. Die Krystalle hatten einen Schmelzpunkt von 154° und einen Mischschmelzpunkt mit Salicylsäurekrystallen von 155°. Sie ließen sich also mit Sicherheit als Salicylsäurekrystalle identifizieren.

Nach diesem Befund bei der Leberuntersuchung wurden auch in dem übrigen eingesandten Organmaterial, wie Blut, Muskel, Milz, Niere, Gehirn und Dünndarminhalt Salicylsäurebestimmungen vorgenommen. Der Untersuchungsgang war derselbe wie er zuvor für die Untersuchung des Lebergewebes beschrieben wurde. Trotz wiederholter Reinigung blieb aber besonders bei der Untersuchung von Blut und Muskulatur der Rückstand so unrein, daß eine Schmelzpunktbestimmung undurchführbar war. Die Salicylsäuremenge im Rückstand wurde nach der Methode von *Blume* und *Breunig* (1931) colorimetrisch bestimmt, die auf dem Entstehen einer violetten Farbe nach Zusatz von Ferriammoniumsulfat zu einer Salicylsäurelösung (Phenolreaktion) beruht.

Zur Herstellung von Standardlösungen wurden 5 ccm 0,5proz. frisch zubereiteter Ferriammoniumsulfatlösung benutzt, die nach Angabe von *Blume* und *Breunig* besser vergleichbare Farben geben soll als eine Ferrichloridlösung. Die Ferriammoniumsulfatlösung wird einer Natriumsalicylatlösung (5 ccm) in folgenden Konzentrationen zugesetzt: 1:5000; 1:10000; 1:20000; 1:40000. Die von den Organen isolierten Rückstände werden in passenden Mengen von Äther unter Berücksichtigung des Gewichts und der Reinheit der Proben gelöst. 5 ccm — bzw. wenn diese Menge zu groß ist, 2,5 ccm — werden zu 5 ccm Ferriammoniumsulfatlösung gegeben, der Äther abgedampft und der wässrigen Lösung 5 ccm destilliertes Wasser zugesetzt und dann kann colorimetriert werden. Da das Verhältnis Schichtdicke zur Konzentration eine direkte Proportionalität zeigt, ist bei der Colorimetrie zum Vergleich nur eine Reihe von Standardlösungen von den angegebenen Konzentrationen erforderlich.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengestellt:

Tabelle 1.

Untersuchungs- material	Analysiert	Gewicht des gereinigten Rückstandes mg	Gesamtmenge d. Salicylsäure im Rückstand colo- rimetrisch be- stimmt mg	Salicylsäure	Gesamtmenge d.
				in 100 g Organ mg	Salicylsäure im Organe mg
Nieren	130 ccm	153,6	107,0	82,4	160
Leber	300 g	139,4	139,4	46,5	650
Milz	150 ccm	64,6	54,2	36,1	69
Muskel*	60 g	167,8	17,6	29,4	10700
Gehirn	300 g	73,8	60,0	20,0	280
Blut**	23 ccm	4,2	0,13	0,6	26
Dünndarminhalt	210 ccm	164,8	72,2	34,4	—

Insgesamt 11885 mg

* Zu 43% des Körpergewichts angenommen = 36,5 kg.

** Zu 5% des Körpergewichts angenommen = 4,3 kg.

Ergebnisse der Analysen.

Zum Vergleich mit den im vorliegenden Falle gewonnenen Analysenergebnissen sind in der nächsten Tabelle (Tab. 2) die Salicylsäuremengen in den Organen angegeben, die *Balázs* (1932) und *Orzechowski* (1936) in 2 Fällen von tödlicher Acetylsalicylsäurevergiftung festgestellt haben.

Tabelle 2.

Untersuchungsmaterial	mg Salicylsäure in 100 g Material		
	Eigene Resultate	<i>Balázs'</i> Resultate	<i>Orzechowski's'</i> Resultate
Nieren	82,4	8,0	—
Leber	46,5	5,5	0,8
Milz	36,1	—	—
Muskel	29,4	—	—
Gehirn	20,0	1,6	0,04
Blut	0,6	15,0	2,2
Leberblut	—	—	1,1
Galle	—	—	2,5
Gelenke	—	—	2,2
Dünndarminhalt	34,4	—	1,3 (Darmsaft)
Mageninhalt	—	—	162,5
Urin	—	—	88,6

In dem von *Balázs* mitgeteilten Fall handelte es sich um eine 52jährige Dame, die in selbstmörderischer Absicht 35 g Acetylsalicylsäure einnahm. Der Tod trat 17—18 Stunden nach Einnahme des Mittels ein. Die zur Isolierung und Bestimmung der gefundenen Salicylsäuremengen benutzte Methode wird vom Verf. nicht näher angegeben.

Bei dem von *Orzechowski* aus dem pharmakologischen Institut Kiel beschriebenen Fall handelte es sich um einen Mann von 31 Jahren,

Angaben über die eingenommene Menge des Stoffes oder über die Zeit, die zwischen Einnahme des Mittels und Eintritt des Todes verstrichen ist, werden nicht gemacht. Die chemische Untersuchung wurde durch 24 Stunden lang dauernde Ätherextraktion des Organmaterials, dem Salzsäure zugesetzt war, im Soxlethapparat vorgenommen. Der nach Abdampfen des Äthers vorhandene Rückstand wurde in Wasser gelöst und zur Krystallisation stehengelassen. Die in der Mutterlauge zurückgebliebene Salicylsäure wurde colorimetrisch mit dem Stufenphotometer bestimmt. Die niedrigen Zahlen für die in der Leber gefundenen Salicylsäuremengen sollen nach Ansicht des Autors dadurch bedingt sein, daß die Leber zur Konservierung mit Kohlensäureschnee gefroren und dann im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet war. Im dortigen Institut hat man nämlich in anderen Extraktionsversuchen mit derartig getrocknetem Material zu niedrige Werte erhalten.

Um einen Vergleich von *Orzechowski's* Untersuchungen mit unseren Analysenergebnissen zu erleichtern, wurde in beiden Fällen die Salicylsäuremenge pro 100 g Untersuchungsmaterial angegeben.

Wie die Tabelle zeigt, sind die im vorliegenden Fall gefundenen Salicylsäuremengen wesentlich größer als die in den übrigen mitgeteilten Fällen. Eine Ausnahme machen die im Blut gefundenen Werte, wo in unserem Fall die Konzentration sehr gering war, sogar niedriger als die von *Orzechowski* gefundene. Das Verhalten der in der Niere, Leber und Milz gefundenen Konzentrationen zueinander entspricht den in früheren Untersuchungen gefundenen Mengenverhältnissen.

Die niedrige Salicylsäurekonzentration im Blut steht in guter Übereinstimmung mit experimentellen Untersuchungen von *Blume* und *Buchholz* (1932) und *Blume* und *Nohara* (1933), die gezeigt haben, daß die Konzentration der Salicylsäure nach Zufuhr auf verschiedene Art im Blut von Kaninchen schnell fällt. Die zahlreichen Analysenergebnisse in den genannten Arbeiten zeigen, daß die Salicylsäurekonzentration im Blut oft 50—100fach niedriger ist als die gleichzeitig im Urin vorhandene Konzentration. (In dem von uns untersuchten Fall war leider kein Urin zur Untersuchung eingesandt worden.) Die erwähnten Versuchsergebnisse zeigen fernerhin, daß die Salicylsäure, außer daß sie ausgeschieden wird, mit großer Geschwindigkeit in das Gewebe wandert und dort abgelagert wird.

Auf Grund der Analysenergebnisse (*F. Halström*) wurde im vorliegenden Fall folgende Erklärung abgegeben (*K. Møller*):

„Aus dem Bericht über die chemische Analyse geht hervor, daß in den Organen sehr große Mengen Salicylsäure nachgewiesen werden konnten. Wenn man (wie es in Tab. I erfolgt ist) berechnet, wieviel Salicylsäure insgesamt in den untersuchten Organen vorhanden war,

erhält man eine Menge von 11,9 g entsprechend 15,5 g Acetylsalicylsäure. Die untersuchten Organe und Leichenteile betragen etwa 41 kg des Gesamtgewichtes von 85 kg. Unter Berücksichtigung des Anteils der Knochen (etwa 17—18% des Körpergewichts), die wohl kaum wesentliche Mengen Salicylsäure enthalten haben, kann man daher annehmen, daß im Organismus der Leiche mindestens 18 bis 20 g Salicylsäure, die 23—26 g Acetylsalicylsäure entsprechen, vorhanden waren.

Es war aus dem Polizeibericht bekannt, daß der Verstorbene ständig Acetylsalicylsäuretabletten gebraucht hatte. Aber selbst ein großer täglicher Verbrauch des Mittels kann das Ergebnis der chemischen Analyse nicht erklären, da die Acetylsalicylsäure schnell umgewandelt und ausgeschieden wird.

Man muß daher annehmen, daß der Verstorbene eine sehr große Menge eines Salicylsäurepräparates auf einmal zu sich genommen hat. Da Salicylsäure recht erhebliche lokale Gewebsschäden verursacht, ist es nach dem Sektionsbefund äußerst unwahrscheinlich, daß er reine Salicylsäure eingenommen hat, und es kann als wahrscheinlich angenommen werden, daß die Salicylsäure in Form von Acetylsalicylsäure eingenommen worden ist. Wenn auch dieser Stoff etwas langsamer ausgeschieden wird als die Salicylsäure selbst, wird die Acetylsalicylsäure doch so schnell ausgeschieden, daß man, unter der Voraussetzung, daß mindestens 10—12 Stunden zwischen der Einnahme des Mittels und dem Eintritt des Todes vergangen sind, eine Zufuhr von mindestens 30—40 g Acetylsalicylsäure oder eines anderen Salicylsäurepräparates annehmen muß.

Das Vergiftungsbild entsprach im vorliegenden Fall in allen Einzelheiten dem Bild einer akuten Acetylsalicylsäurevergiftung, die aus Ungarn bekannt ist, wo allein in einem Budapester Hospital in den Jahren 1923—1929 752 Fälle von Acetylsalicylsäurevergiftung behandelt wurden, von denen 4 tödlich verliefen. In einem dieser Fälle erfolgte eine chemische Analyse der Organe, die wesentlich weniger Salicylsäure enthielten als im vorliegenden Falle [*Balázs*: Slg Vergiftgs.fäll. 3, 201 (1932) (A)]. Die kleinste tödliche Dosis von Acetylsalicylsäure soll etwa 30—40 g betragen.

Es wird angegeben, daß der Verstorbene im Laufe des letzten Jahres zunehmende Mattigkeitsgefühle gehabt hat, etwas merkwürdig geworden sei und Zeichen von Schwerhörigkeit und Gedächtnisschwäche gehabt hat. Diese Erscheinungen können durch einen großen und andauernden Verbrauch von Acetylsalicylsäure verursacht worden sein, könnten aber auch sehr wohl irgendeine andere Ursache haben. Selbst wenn man im vorliegenden Fall einen großen und ständigen Verbrauch des Mittels annimmt, kann dieser nicht den plötzlichen Krankheitsanfall

erklären, sondern man muß annehmen, daß dieser durch die Einnahme einer einmaligen, sehr großen Dosis verursacht worden ist.

Nach den Angaben über den Krankheitszustand und nach den Ergebnissen der chemischen Analyse muß man annehmen, daß der Tod G. F. J.s durch Vergiftung mit einem Salicylsäurepräparat, wahrscheinlich Acetylsalicylsäure verursacht worden ist.

Bei der chemischen Untersuchung wurden verschiedene Metalle und Metalloide, darunter Antimon und Arsen in solchen Mengen in den Organen nachgewiesen, daß diese vermutlich von der Arbeit des Verstorbenen als Chemiker herrühren. Die gefundenen Mengen waren aber so gering, daß die genannten Stoffe keinen Anlaß zu irgendeinem Krankheitszustand gegeben haben dürften. Das Vorhandensein von Metallen in derartig kleinen Mengen ist ein häufig vorkommender, bedeutungsloser Befund bei der gerichtts-chemischen Untersuchung.“

Literaturverzeichnis.

- Balázs, J.*, Med. Klin. **1930**, 1664 — Slg Vergiftgs.fäll. **3**, 201 (1932) (A 261). — *Blume, W.*, u. *P. Breunig*, Arch. f. exper. Path. **161**, 181 (1931). — *Blume, W.*, u. *G. Buchholz*, Arch. f. exper. Path. **166**, 472 (1932). — *Blume, W.*, u. *F. S. Nohara*, Arch. f. exper. Path. **173**, 413 (1933). — *Dyke*, Lancet **1935**, 613. — *Halstrøm, F.*, Acta med. scand. (Stockh.) **90**, Suppl., 420 (1938). — *Hultqvist*, Acta med. scand. (Stockh.) **71** (1929). — *Krasso, H.*, Wien. klin. Wschr. **1929**, 1594. — *Neale, A. V.*, Brit. med. J. **1936**, 109. — *Orzechowski, G.*, Slg Vergiftgs.fäll. **6**, 71 (1936) (A 597). — *Sylla, A.*, Slg Vergiftgs.fäll. **7**, 103 (1935) (A 507).
-