

Originalarbeiten / Original Works

**Toxikologische Aspekte beim mehrtägigen Verlauf
einer tödlichen Chloroquin-Intoxikation* ****

R. D. Maier¹ und B. Benkert²

¹ Abteilung Rechtsmedizin, und

² Abteilung Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät,
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Lochnerstr. 4-20, D-5100 Aachen,
Bundesrepublik Deutschland

**Toxicologic Aspects of Fatal Chloroquine Poisoning
during a Period of Several Days**

Summary. The anti-inflammatory and antimalarial drug chloroquine is said to be one of the most frequently used drugs to commit suicide in the Orient and Far East. After the ingestion of large amounts of this 4-amino-chinoline derivate, signs of cardiac conduction disturbances are evidence of cardiotoxic action. For clinical treatment, hemoperfusion by activated charcoal has rather than hemodialysis proved to be partly effective for the removal of the toxic substance.

Following a suicidal overdose of chloroquine tablets in a 13-year-old boy, we could confirm the efficiency of hemoperfusion by continued toxicologic examinations. The total elimination was nevertheless slow. Due to high post-mortem concentrations in the blood and tissues, we believe that chloroquine is deposited and especially concentrated in the reticulohistiocytary system of the liver. Death after 5 days of clinical treatment in this case may be referred to as the first cardiac arrest with irreversible hypoxic damage of the brain.

Key words: Chloroquine poisoning, toxicological detection - Post-mortem blood and tissue-levels, chloroquine

Zusammenfassung. Trotz einer mehrtägigen Detoxikationsbehandlung nach suicidal Chloroquin-Überdosierung bei einem 13jährigen Patienten mit Hilfe der Hämooperfusion zeigte sich, daß während dieser Entgiftungsbehandlung große Mengen Chloroquin im Körper gespeichert und nur langsam eliminiert wurden. Nach Absinken der Chloroquin-Blutspiegel konnte die Herz-Kreislauffunktion vorübergehend stabilisiert werden. Der Todeseintritt nach

* Herrn Professor Dr. G. Schmidt, Heidelberg, zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

** Auszugsweise vorgetragen auf der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Kiel, September 1981

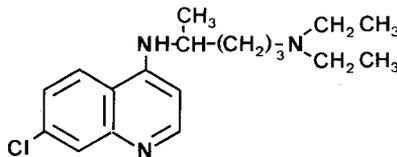
Sonderdruckanfragen an: Dr. R. D. Maier (Adresse siehe oben)

Stägiger Entgiftungszeit kann als Folge des primären toxisch bedingten Herzstillstandes mit nachfolgenden irreversiblen diffusen Hypoxie-Folgen des ZNS angesehen werden. Die hohen postmortalen Chloroquin-Konzentrationen in Blut und Organen weisen auf eine depotartige Speicherung hin, bei der das reticulohistiozytäre System der Leber hauptsächlich beteiligt zu sein scheint.

Schlüsselwörter: Chloroquin-Vergiftung, chemisch-toxikologische Untersuchungen – postmortale Blut- und Organkonzentrationen, Chloroquin

Aminochinolin-Derivate gibt es in zahlreichen Abwandlungen, die überwiegend als Antimalaria-Mittel entwickelt und auch eingesetzt wurden. Zu den ab 1946 bis heute am häufigsten verwendeten Antimalaria-Mitteln aus der Gruppe der 4-Aminochinoline gehört das Chloroquin, das unter der Handelsbezeichnung Resochin[®], Aralen[®] oder Nivaquin[®] in der Form des Diphosphats im Handel ist.

Chemische Bezeichnung: 7-Chlor-4-(4'-diethylamino-1'-methylbutylamino)-chinolin. Summelformel: $C_{18}H_{26}ClN_3$



Die Aktivität des Chloroquin richtet sich nur gegen die ungeschlechtlichen Formen der Plasmodien im erythrocytären Entwicklungsstadium und ist geeignet, wiederkehrende Fieberanfälle zu unterbinden. Man nimmt an, daß Chloroquin in den Kohlehydratstoffwechsel der Erreger eingreift. Ferner soll Chloroquin verhindern, daß Phosphor in die DNA und RNA der Plasmodien eingebaut wird (Erhardt und Ruschig 1972).

Ebenso wie Chinin besitzt Chloroquin wegen seiner Membran-beeinflussenden Wirkung kardio-toxische Eigenschaften. Chinin und Chinin-ähnliche Verbindungen setzen die Erregbarkeit des Herzmuskels herab, verzögern den Durchtritt von Natriumionen durch die Zellmembran und verlangsamen somit die Depolarisierbarkeit. Bei hohen Dosen treten Störungen der Reizbildung und Reizleitung auf mit dadurch bedingten hämodynamischen Folgen. Über den genauen Zusammenhang zwischen antiarrhythmischer und biochemischer Wirkung bestehen nur unbefriedigende Erkenntnisse (Erhardt und Ruschig 1972).

Erste tödliche Vergiftungsfälle mit Chloroquin wurden ab 1955 aus den Tropen beschrieben (Harris 1955, 1957; Cann und Verhulst 1961; Markowitz und McGinley 1964). Postmortale Blut- und Organspiegel wurden jedoch selten mitgeteilt. Kiel (1964) berichtete über 13 tödliche Chloroquin-Intoxikationen bei Erwachsenen aus dem südostasiatischen Raum, die zwischen 3 und 44 g Chloroquin eingenommen hatten. Für einen Teil wurden die postmortalen Chloroquin-Konzentrationen in Blut, Leber, Niere und Gehirn mitgeteilt. Chloroquin soll im Orient eines der häufigsten verwendeten Suicidmittel sein (Moeschlin 1972). Die minimale Letaldosis für den Erwachsenen soll 2 g betragen (Wirth et al. 1971).

Kasuistik

Durch Zusammenarbeit der Abteilung Innere Medizin II und der Abteilung Rechtsmedizin der RWTH Aachen konnte bei einem 13jährigen Jungen mit einer Chloroquin-Intoxikation der Verlauf extrakorporaler Entgiftungsmaßnahmen verfolgt werden. (S.-Nr. 98/81.)

Nach Aussagen der Mutter war der Junge am Nachmittag verprügelt worden, sei dann zum Sporttraining gegangen. Wegen auftretender Übelkeit beim Sport wurde der Junge nach Hause gebracht, erbrach und wurde bewusstlos. Vom Notarzt anschließend wegen Asystolie etwa 40 min lang reanimiert. Die Dauer der vorher bestehenden Asystolie war nicht sicher rekonstruierbar. In der Sporttasche fand man bei dem Jungen eine halbleere Packung mit noch 50 Tabletten à 250 mg Chloroquin. Die Zahl der offensichtlich bewußt zugeführten Tabletten konnte nicht ermittelt werden.

Zustand des Patienten bei der Einlieferung in die Klinik: Tief bewusstlos, keine Spontanatmung, Pupillen weit, lichtstarr, leicht entrundet, keine Muskeleigenreflexe auslösbar, Muskeltonus schlaff, keine Reaktion auf Schmerzreize. Herzaktion regelmäßig, Frequenz 110/min, Blutdruck unter Gabe von 600 µg Dopamin zwischen 60 und 80 mm Hg systolisch, Carotis-, Femoralis- und Radialimpulse schwach tastbar, starke periphere Vasokonstriktion. Lungenbefund, Abdomen und Extremitäten unauffällig, keine äußeren Verletzungszeichen. EKG: Sinustachykardie, 100/min, AV-Block 1. Grades, QT-Zeit nach oben verlängert. Klinische Laborwerte bis auf eine Hypokaliämie von 1,95 mmol/l im Normbereich.

Die chemisch-toxikologischen Untersuchungen aus dieser frühen Intoxikationsphase bestätigen den Verdacht einer Chloroquin-Überdosierung. Chloroquin-Konzentrationen: im Blut: 9,68 mg/l, in Magenspülflüssigkeit: 6,0 mg/l, im Urin: 174,2 mg/l.

Verfahren zum Nachweis von Chloroquin

Die IR- und UV-spektrophotometrischen sowie die dünn- und gaschromatographischen Daten wurden bereits von Bäumler und Lüdin (1963) mitgeteilt. Die Extraktion erfolgte im alkalischen Etherextrakt. Ensor (1966) bestimmte Chloroquin aus Serumproben mit Heptan/Isoamylalkohol/5 n Natronlauge fluoreszenz-spektrophotometrisch. Diese Methode wird nach Angaben in der englischsprachigen Literatur häufig zur Bestimmung von Chinolin-Derivaten angewendet. Wiederfindungsraten werden nicht angegeben. Mit unserer nachfolgend beschriebenen Extraktions- und quantitativen Bestimmungsmethodik konnten wir eine Wiederfindungsrate von ca. 85% erreichen.

Methodik. Flüssiges Untersuchungsmaterial wie Blut, Urin und Mageninhalt mit 2 n-Schwefelsäure angesäuert und zur Entfernung von Störsubstanzen vorab mit Diethylether extrahiert. Festes Untersuchungsmaterial wie Leber, Muskulatur, Fettgewebe und Gehirn feinst zerkleinert, in 0,1 n HCl aufgenommen und nach Filtration ebenfalls mit Diethylether vorab extrahiert. Die wäßrige Phase mit Ammoniak auf pH 10 eingestellt und 3× mit Chloroform/Isopropanol 9:1 extrahiert. Nach Einengen der abgetrennten Chloroformphase in 100 µl Ethanol aufgenommen und davon aliquote Teile (1 bis 5 µl) in den Gaschromatographen eingespritzt. *Geräteparameter:* Gaschromatograph: Perkin-Elmer F 22, Trennsäule: 2 m Glas, stationäre Phase: 2,5% SE 52 auf Chromosorb G, AW/DMCS (80/100 mesh), Ofentemperatur: 240° C, Einspritzteil: 280° C, FID-Detektor: 300° C, Trägergas: Stickstoff — 40 ml/min.

Klinische Entgiftungsmaßnahmen

Trotz ausgiebiger Magenspülung waren Tablettenreste nicht mehr festzustellen. Die Hämodialyse ist zu einer effektiven Elimination des Chloroquins nicht geeignet (Seyffert 1979). Da Graben (1980) bei einer 14jährigen Patientin mit Hämo-perfusion über Aktivkohle und XAD-4-Harz eine erfolgreiche Elimination von Chloroquin gelang, wurde im vorliegenden Fall eine kombinierte Hämo-perfusion und Hämodialyse durchgeführt. *Hämo-perfusion:* Aktivkohlepatrone (Fabrikat Hämosorba) mit 200 g aktivierter Aktivkohle, beschichtet mit Kolodium. *Blutfluß:* 150 ml/min. Blutentnahme jeweils vor und hinter der Patrone zur Bestimmung der Wirkstoffspiegel. 5 Behandlungsintervalle mit einer Dauer zwischen jeweils 4¾ und 12¼ Std. Dauer der extrakorporalen Entgiftungsmaßnahmen insgesamt: 46¼ Std.

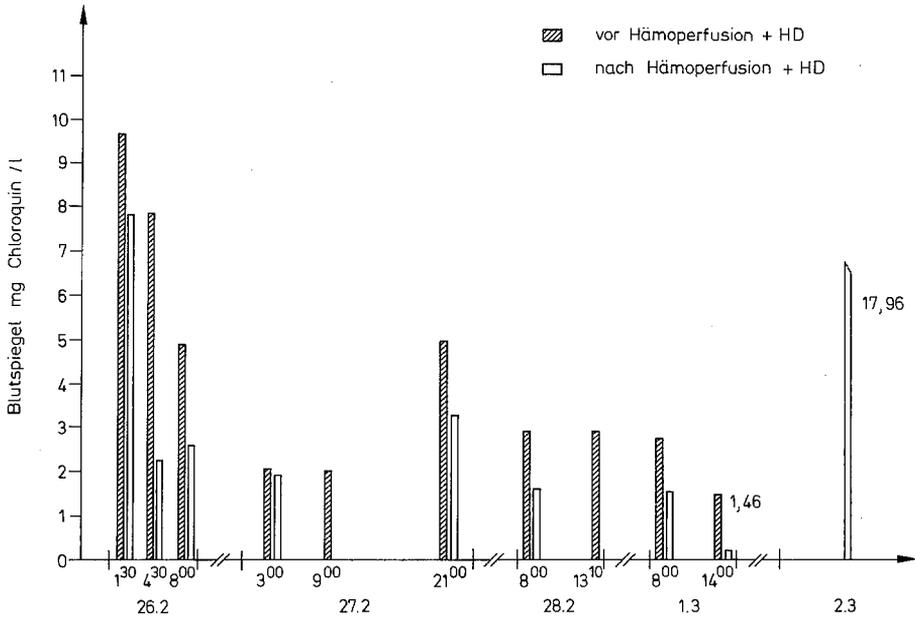


Abb. 1. Chloroquin-Konzentration im Vollblut während der klinischen Entgiftungsbehandlung. Letzter Balken im Diagramm (2.3.): postmortaler, im Herzblut nachgewiesener Chloroquin-Spiegel

Ergebnisse

Die Chloroquin-Konzentration verminderte sich nach Passage der Patrone um mehr als $\frac{1}{3}$ der Ausgangskonzentration mit durchschnittlichen Clearance-Werten zwischen 45 und 60 ml/min. Während der ersten 2 Behandlungstage mit insgesamt 22stündiger Hämo-perfusionszeit, unterbrochen von jeweils 6stündigen Pausen, nahmen die Chloroquin-Spiegel stetig ab. Unter maschineller Beatmung und anfänglich hochdosierter Dopamin-Therapie stabilisierte sich die Herz-Kreislauffunktion. Am 3. Behandlungstag Wiederanstieg der Chloroquin-Konzentration im arteriellen Blut (vor der Patrone) auf doppelt so hohe Werte wie 12 Std. zuvor; danach Absinken auf Werte von ca. 3 mg/l; bei der letzten Hämo-perfusion vor der Patrone: 1,46 mg/l Chloroquin.

Trotz dieser letzten subletalen Chloroquin-Konzentration im Blut verschlechterte sich der Zustand des Patienten stetig, erkenntlich an Myoklonien, weiten und lichtstarrten Pupillen sowie Gasaustauschstörungen. Die Hämo-perfusion wurde nicht fortgesetzt. Ca. 100 Std. nach der Klinik-Aufnahme trat der Tod ein.

Obduktionsdiagnose

Hochgradiges destruierendes Hirnödem mit frischen Erweichungsherden im Stammhirn. Eitrige Tracheobronchitis, fortgeschrittene abszedierende Pneumonie, Pleuraerguß rechts und links. Hochgradige trübe Schwellung der Leber mit

feintropfiger Parenchymverfettung. Nieren, Nebenniere und Milz mit fortgeschrittenen Schockzeichen. Myokard ohne Besonderheiten.

Postmortaler Chloroquin-Nachweis

Nr.	Asservat	Untersuchte Menge	mg Chloroquin/l (kg)
1	Mageninhalt	200 ml	./.
2	Herzblut	83 ml	17,96
3	Urin	War nicht vorhanden	
4	Leber	200 g	63,87
5	Muskulatur	75 g	10,38
6	Fettgewebe	165 g	7,67

Das Gehirn war wegen bereits erfolgter Formalinfixierung zur Untersuchung nicht mehr geeignet.

Diskussion

Die anfänglich bestimmte Chloroquin-Konzentration im Blut von 9,6 mg/l soll nach Clarke (1969) letal sein. Nachträglich muß man annehmen, daß in dieser frühen, schweren Intoxikationsphase bereits irreversible toxische, kardiovaskuläre Schädigungen infolge der gestörten Hämodynamik in Gang gesetzt wurden. Durch die Hämoperfusion konnten in den ersten 2 Behandlungstagen die Chloroquin-Blutspiegel deutlich gesenkt und dadurch die Herz-Kreislauffunktion stabilisiert werden.

Zu 8 verschiedenen Zeitpunkten, bei denen eine Blutentnahme vor und hinter der Patrone erfolgte, lagen die Clearance-Werte zwischen 45 und 60 ml/min. Für eine exakte Berechnung der während der jeweiligen Hämoperfusionszeit eliminierten Absolutmenge an Chloroquin standen zu wenig Einzelwerte zur Verfügung. Man kann jedoch überschlagmäßig abschätzen, daß zu Beginn der Hämoperfusionsbehandlung innerhalb von 10 Std. mehr als 300 mg Chloroquin eliminiert wurden. Zum Ende der Behandlung lagen die während der jeweiligen Hämoperfusionszeit eliminierten Absolutmengen an Chloroquin bei abfallenden Blutspiegeln in einem entsprechend niedrigeren Bereich.

Bei Anwendung der Trapezformel für die jeweiligen Detoxikationsintervalle ergibt sich näherungsweise, daß bei der insgesamt $46\frac{3}{4}$ stündigen Hämoperfusion mehr als 1100 mg Chloroquin eliminiert wurden.

Über das Verteilungsvolumen von Chloroquin ist nichts bekannt. Geht man davon aus, daß bei dem Allgemein- und Ernährungszustand des Jungen die Muskulatur etwa 40% des Körpergewichtes von 54 kg ausmachte und legt man die in den einzelnen Organen aufgefundenen Chloroquin-Konzentrationen zugrunde, so muß man den postmortalen Körperbestand auf mindestens 400 mg Chloroquin abschätzen.

Welche Absolutmenge an Chloroquin zu Beginn der Intoxikation resorbiert wurde, läßt sich nachträglich nicht quantifizieren, da die Anzahl der eingenommenen Tabletten sowie die durch die Magenspülung entfernte Chloroquin-Menge nicht bekannt ist.

Es bleibt offen, warum gegen Ende der dritten, ca. 11stündigen Hämoperfusion die Chloroquin-Konzentration auf einen doppelt so hohen Wert anstieg wie 12 Std. zuvor. Man kann sich vorstellen, daß durch eine Zentralisierung des Kreislaufs größere Körperwasserteilträume ausgeschlossen waren. Die klinische Symptomatologie spricht gegen diese Deutung. Es ist naheliegend, diesen Effekt auf Speicher- und Entspeicherungsvorgänge zurückzuführen. Unklar bleibt aber Art und Lokalisation etwaiger Depots sowie der Auslösemechanismen der Entspeicherung. Über die Affinität des Chloroquins zum Gewebe wissen wir wenig. Möglicherweise findet bei sinkenden Blutspiegeln eine Rückdiffusion aus dem Gewebe statt.

Dadurch wurden die Grenzen der Behandlung mit der Hämoperfusion deutlich, zumal diese nicht beliebig oft ohne zusätzliche Schädigung des Patienten durchgeführt werden kann.

Für Intoxikationen mit sehr hohen Chloroquin-Konzentrationen – wie im vorliegenden Fall – konnte nur ein Teilerfolg erzielt werden. Grundsätzlich scheint diese Methode jedoch zur Detoxikation geeignet zu sein, weil nicht von vornherein sicher bekannt ist, welche Gesamtwirkstoffmengen inkorporiert bzw. resorbiert wurden. Der klinisch tätige Arzt ist an jedem Verfahren interessiert, mit dem es nachweislich gelingt, Wirkstoffspiegel im Blut zu senken, auch im Bewußtsein, daß in Körperdepots noch hohe Konzentrationen weiterbestehen. Je früher die Hämoperfusion angewendet wird, um so größer ist die Chance, irreversible toxisch-kardiorespiratorische Schädigungen zu verhindern.

In diesem Fall zeigten die postmortal gemessenen Chloroquin-Konzentrationen, daß nur ein gewisser Teilerfolg erzielt wurde. Das Herzblut hatte eine Chloroquin-Konzentration von 17,96 mg/l, d. h. ein mehr als 12fach höherer Wert als die zuletzt bei der Hämoperfusion vor der Kohle gemessene Konzentration. Dieses Ergebnis stützt die zuvor geäußerte Vermutung, daß große Chloroquin-Mengen trotz der Entgiftungsmaßnahmen in körpereigenen Depots gespeichert wurden. Hätte ausschließlich dieser postmortale Blutspiegelwert zur abschließenden Beurteilung vorgelegen, so wäre man davon ausgegangen, daß die erfolgten Entgiftungsmaßnahmen gänzlich unwirksam waren.

Die postmortal gemessene Organ-Konzentrationen lagen ebenfalls erheblich über den finalen Blutspiegeln. Die relativ hohe Chloroquin-Konzentration in der Leber von 63,87 mg/kg kann dafür sprechen, daß ihr reticulohistiocytäres System neben Entgiftungsvorgängen auch gewisse Speicherfunktionen ausübt. Experimentelle Untersuchungen am Tier haben z. B. eine Speicherung in Melanin-haltigen Zellen nachgewiesen (Clarke 1969). Im subkutanen Gewebe fanden wir in Relation zu Blut und Muskulatur keine erhöhten Chloroquin-Spiegel. Die Wirkstoffkonzentration im Herzmuskel konnte nicht bestimmt werden.

Unsere Ergebnisse sollten zeigen, daß der Einsatz der Hämoperfusion unter Laborkontrolle eine Behandlungschance bei Chloroquin-Intoxikationen besitzt, auch wenn der tödliche Ausgang in diesem Fall offenbar wegen der frühen und intensiven kardio-toxischen Schädigung nicht verhindert werden konnte. Man

muß bei derartigen Intoxikationen mit der Speicherung großer Wirkstoffmengen in bisher unbekanntem Depots rechnen.

Literatur

- Bäumler J, Lüdin M (1963) Tödliche suizidale Vergiftung mit Chloroquine. Arch Toxicol 20:96-101
- Cann HM, Verhulst HL (1961) Fatal acute chloroquine poisoning in children. Pediatrics 27:95-102
- Clarke EGC (1969) Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London
- Ehrhard G, Ruschig H (1972) Arzneimittel. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße
- Ensor EM (1966) The estimation of chloroquine in blood serum. Trans R Soc Trop Med Hyg 60:75-78
- Graben N (1980) Entgiftung mit Haemoperfusion (Habilitationsschrift). Carl Bindernagel, Friedberg/Hessen
- Harris FC (1955) Intramuscular chloroquine. Br Med J 1:1533-1534
- Harris FC (1957) Overdosage of chloroquine. Br Med J 2:943
- Kiel FW (1964) Chloroquine suicide. JAMA 190:398-400
- Markowitz HA, McGinley JM (1964) Chloroquine poisoning in a child. JAMA 189:950-951
- Moeschlin S (1972) Klinik und Therapie der Vergiftungen. Georg Thieme, Stuttgart
- Seyffert G (1979) Giftindex, Dialyse und Hämooperfusion bei Vergiftungen. Stiftung Fresenius, Taunusstein
- Wirth W, Hecht G, Gloxhuber C (1971) Toxikologie-Fibel. Georg Thieme, Stuttgart

Eingegangen am 20. September 1983