

Eisenhut – ein Experiment misslingt

Monkshood – a failed experiment

J. Schumacher · R. Brodbeck · R. Ensner

Zusammenfassung

Ein Patient überlebt eine schwere Aconitin-Vergiftung, die er sich bei einem Selbstversuch zuzieht. Aconitin ist das Hauptalkaloid des weit verbreiteten blauen Eisenhuts, einer der giftigsten Pflanzen weltweit. Bei einer Intoxikation kommt es dosisabhängig und bei erhaltenem Bewusstsein innerhalb weniger Minuten zur Ateminsuffizienz und zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Im Falle eines Herzstillstands ist es sinnvoll, die Reanimationsmaßnahmen über längere Zeit fortzuführen. Wichtig ist die Sedation des Patienten, da das Bewusstsein durch das Gift nicht beeinträchtigt wird. Trotz der weiten Verbreitung der Pflanze kommt es bei Erwachsenen nur selten zur Intoxikation. Gefährdeter sind Kinder und kleinere Tiere, da das Gift auch über Hautkontakt aufgenommen werden kann. Der Eisenhut wird vor allem in der fernöstlichen Medizin eingesetzt und führt dort immer wieder zu akzidentiellen Todesfällen. Durch die Verbreitung fernöstlicher Medizin im Westen kommt das Aconitin in pharmakologisch wirksamer Dosis zunehmend auch zu uns.

Summary

A patient survived a severe case of aconitine poisoning incurred during an experiment on himself. Aconitine is the main alkaloid of the widespread blue monkshood, and is one of the most poisonous plants worldwide. Depending

on the amount of poison ingested, respiratory insufficiency and pronounced arrhythmias set in within minutes, the victim remaining fully conscious. Treatment is symptomatic. Should cardiac arrest occur, resuscitation measures must be continued for a prolonged period. Sedation is important since the patient does not lose consciousness. Despite the prevalence of the plant, aconitine poisoning in adults is a rare occurrence. Children and small animals are at greater danger, since the poison can also be absorbed through contact of the plant with the skin. Monkshood is used in particular in Chinese medicine, and is a repeated cause of accidental death. The increasing introduction of such medicine in the West renders aconitine increasingly available in pharmacologically effective dosage here too.

Der Fall

Ein 31-jähriger, experimentierfreudiger Mann stellt eine Tinktur aus Eisenhutwurzeln und Alkohol her und trinkt davon. Kurze Zeit später treten erste Symptome einer Aconitin-Intoxikation auf, der Patient hat zunehmend Dyspnoe und verständigt den Rettungsdienst. Beim Eintreffen des Rettungsdienstes ist der junge Mann kaltschweißig und psychomotorisch verlangsamt, aber ansprechbar, er erbricht eine größere Menge Flüssigkeit. Aufgrund zunehmender Insuffizienz der Atemmuskulatur mit Dyspnoe, Tachypnoe mit einer Fre-

Operative Intensivmedizin,
Kantonsspital Aarau, Schweiz
(Chefarzt: Dr. R. Ensner)

Danksagung

Besonderer Dank gilt Frau Sonja Martin (www.alpenflora.ch) für die freundliche Genehmigung zur Verwendung des Eisenhut-Fotos sowie Herrn Dr. Franz Dusy vom Institut für Rechtsmedizin der Universität Basel für die Messung der Aconitinkonzentration.

Schlüsselwörter

Eisenhut (*Aconitum napellus*) – Giftpflanze – Aconitin-Intoxikation

Keywords

Monkshood (*Aconitum napellus*) – Poisonous Plant – Aconite Poisoning

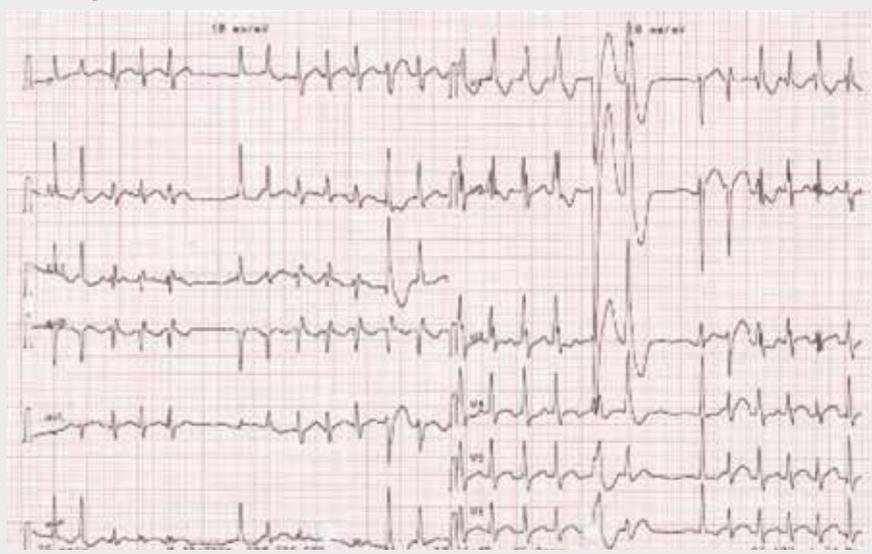
quenz von etwa 40-50 Atemzügen pro Minute und Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung auf 83% muss er kurze Zeit nach Ankunft des Rettungsdienstes intubiert und beatmet werden. Vor der Intubation ist der Patient hypoton mit systolischen Blutdruckwerten um 80 mmHg, die Herzfrequenz beträgt anfangs 160/min. Nach Intubation und rascher Zufuhr von 1.000 ml Ringer-Laktat-Lösung stabilisiert sich der Blutdruck auf systolische Werte um 100 mmHg, die Herzfrequenz auf etwa 120/min, und die Sauerstoffsättigung steigt auf 99% an. Die Sedation erfolgt mit Midazolam. Der Patient teilt den Rettungssanitätern gleich nach Ankunft mit, dass er etwa einen Liter einer aconitinhaltigen Tinktur getrunken habe und Aktivkohle benötige, weshalb nach der Intubation 100 g Aktivkohle über eine Magensonde appliziert werden. Bei Eintreffen im Schockraum der Klinik ist der Patient ohne Einsatz von Vasoaktiva kardiopulmonal stabil, er hat jedoch multiple Herzrhythmusstörungen (Abb. 1), die im Verlauf an Häufigkeit zunehmen. Es handelt sich hierbei um polytope Extrasystolen kombiniert mit intermittierenden Blockbildern unterschiedlicher Lokalisation. Zur weiteren

Behandlung wird der Patient auf die Intensivstation verlegt. In den ersten beiden Stunden ist der Patient tachykard mit einer Herzfrequenz um 120/min, die Herzfrequenz verlangsamt sich dann jedoch innerhalb von weiteren zwei Stunden bis auf Werte um 40/min. Der Blutdruck bleibt weiterhin stabil, sodass weder Atropin oder Antiarrhythmika noch Katecholamine eingesetzt werden müssen. Erst etwa zwölf Stunden nach Einnahme der Eisenhutttinktur normalisieren sich Herzfrequenz und -rhythmus. Kurz nach Ankunft auf der Intensivstation erbricht der beatmete und tief sedierte Patient zweimal im Schwall an der Magensonde vorbei, in den folgenden acht Stunden setzt er wiederholt große Portionen wässrigen Stuhlgangs ab. In den ersten Stunden ist bei Oligurie trotz großzügiger Volumengabe (und einer daraus resultierenden Plusbilanz von 8.000 ml über 24 Stunden und einem von initial 2 mmHg auf 12 mmHg angestiegenen ZVD) der Einsatz von Diuretika notwendig. Bis auf ein leicht erhöhtes Serum-Kreatinin, das sich in den ersten 24 Stunden normalisiert, werden keine auffälligen Laborwerte beobachtet. 20 Stunden nach Intubation hat sich die Muskelkraft des Patienten

wieder soweit erholt, dass er extubiert werden kann. Aus Serum- und Urinaservaten, die etwa zwei Stunden nach Ingestion des Giftes abgenommen wurden, konnten im Rechtsmedizinischen Institut der Universität Basel der toxische Inhaltsstoff Aconitin der Eisenhutpflanze (Serumkonzentration 0,4 ng/ml, Urinkonzentration 28 ng/ml) sowie mehrere seiner Derivate nachgewiesen werden. Behauptete der Patient zu Anfang, er habe etwa einen Liter der Tinktur getrunken, so änderte er diese Aussage nach der Extubation auf mehrfache Nachfrage in „einige Schlucke aus einem Glas“. Auch sei dies nicht, wie zunächst behauptet, mit Absicht, sondern aus „Experimentierfreude“ akzidentell geschehen – er habe den Inhalt des Glases mit Cola verwechselt. Zur Zubereitung der Tinktur hätte er etwa vier Wurzelstücke in einem Deziliter Alkohol aufgekocht. Bei Eintreffen des Rettungsdienstes waren bereits alle Spuren beseitigt.

Im vorliegenden Fall war eine akzidentelle Inkorporation der Tinktur (trotz anderer Behauptungen des Patienten) nahezu auszuschließen, da Aconitin bereits in kleinster Konzentration starke Parästhesien auf Zunge und Mundschleimhaut auslöst; der intensive Geschmack ist unverwechselbar - was der Patient auch bestätigte. Bereits ein Schluck einer Tinktur aus vier Eisenhutwurzeln und etwa einem Deziliter Alkohol wäre tödlich gewesen, die tatsächliche Verdünnung muss also wesentlich höher gewesen sein. Außerdem stellte sich heraus, dass der freischaffende Hypnotiseur bereits ein Jahr zuvor mit einer angeblich akzidentellen Aconitintoxikation in einer anderen Klinik stationär behandelt wurde. Damals war die behauptete Ursache der Intoxikation ein versehentliches Beifügen von Eisenhutblättern in den Salat. Während der jetzigen Hospitalisation erfolgte eine psychiatrische Beurteilung, dabei wurde die Diagnose einer schweren Persönlichkeitsstörung gestellt. Der Patient wurde am zweiten Tag nach der Intoxikation ohne Folgeschäden nach Hause entlassen.

Abbildung 1



EKG bei Klinikaufnahme.

Der blaue Eisenhut

Verbreitung

Der blaue Eisenhut (*Aconitum napellus*) gehört zur Familie der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae) und ist in den gemäßigten Zonen weiter Teile Europas, Asiens und Nordamerikas vor allem an feuchten Stellen verbreitet. In Europa ist die Pflanze häufiger in Gärten anzutreffen, wildwachsend kommt sie in fast allen Ländern in höheren Lagen bis in eine Höhe von 3.000 Metern vor. Auch in den Alpen gibt es zahlreiche Vorkommen. Dennoch kommt es nur selten zur Intoxikation. Am häufigsten betroffen sind Haustiere und Kinder. Auf Bergweiden kann die Pflanze selten einmal zur Gefahr für Kühe oder Pferde werden, die die Pflanze üblicherweise meiden. Sie öffnet ihre großen blauen Blüten von Anfang Juni bis Ende August und erreicht eine Höhe von einem halben bis eineinhalb Metern (Abb. 2).

Die Pflanze zählt zu den giftigsten weltweit, ihr Gift ist stärker als Strychnin. Das Gift, dessen Hauptanteil mit der höchsten Toxizität aus dem Alkaloid Aconitin besteht, bleibt auch in getrockneten und jahrelang aufbewahrten Pflanzenteilen erhalten. Daneben sind in geringeren Anteilen zahlreiche weitere toxische

Alkaloide und Alkamine nachweisbar, so beispielsweise Aconin, Hypaconitin, Mesaconitin, Napellin, Neolin und Neopellin. Zusätzlich sind in den Wurzeln Higenamin, ein β -Agonist mit positiv ino- und chronotropem Effekt, und Coryneinchlorid, eine dopaminähnliche Substanz mit α -adrenergem Effekt, enthalten [1]. Neben dem blauen Eisenhut gibt es weltweit in der Familie der Ranunculaceae mehr als 300 verwandte Arten.

Anwendung der Pflanze in der Medizin

In der westlichen Medizin wurde Eisenhut früher vor allem bei Rheumaschmerzen, Epilepsie, Kreislaufkollaps und Schwindel sowie Lungenbluten eingesetzt. Heute findet es in der fernöstlichen Medizin seine größte Verbreitung [2].

In Asien kommt es aufgrund von Fehldosierungen immer wieder zu Todesfällen. Die Pflanze wird regelmäßig in der Homöopathie angewendet, durch die zunehmende Verbreitung fernöstlicher Heilmittel und von Ayurveda-Produkten finden jedoch auch zunehmend Präparate mit hochwirksamer Aconitin-Dosis teilweise unkontrolliert Verbreitung. Der Eisenhut war ein beliebtes Mordgift. Zu seinen Opfern sollen Aristoteles, der Sohn der Medea und auch Mohammed gehören. Auch vom Mittelalter bis in die Neuzeit sind Opfer von Mordanschlägen mit Eisenhut bekannt [3] – das Gift wirkt schnell und zuverlässig, es konnte lange nicht nachgewiesen werden, und die Pflanze ist weit verbreitet.

Aconitin, das Hauptalkaloid

Alle Teile der Pflanze sind giftig, der Gehalt an Alkaloiden schwankt je nach Pflanzenteil zwischen 0,2 und 3%. Die höchste Giftkonzentration ist in den Wurzelknollen von Frischpflanzen nachzuweisen. Diese sind rübenförmig und wurden früher gelegentlich mit Meerrettichwurzeln verwechselt [4]. Aconitin ist lipophil und wird rasch über die Schleimhaut und den Gastrointestinaltrakt, aber auch über die intakte Haut resorbiert und passiert die Blut-Hirn-Schranke ungehindert. Die Latenz von der Ingestion bis zum Auftreten erster Symptome beträgt oft weniger als 10 Minuten, sie kann aber auch bis

zu eine Stunde betragen [12]. Aconitin bindet in der Plasmamembran an die Bindungsstelle 2 des spannungsabhängigen Natriumkanals. Dadurch kommt es zu einer verstärkten und verlängerten Depolarisation der Zelle. Dieser Effekt ist für die neuro- und kardiotoxische sowie muskuläre Wirkung des Alkaloids verantwortlich [1]. Daneben konnte im Tiermodell ein Effekt auch an anderen Kanaltypen, beispielsweise einem speziellen Kaliumkanal und dem Human Ether-a-go-go Related Gene (HERG), nachgewiesen werden. Die Relevanz dieser speziellen Kanaleffekte ist noch unklar, es wird vermutet, dass sie in Zusammenhang mit der durch Aconitin induzierten kardialen Arrhythmie stehen [5]. Daneben wirkt Aconitin auch an zentralen Acetylcholinrezeptoren, der hieraus resultierende Effekt ist unklar.

Die Aconitin-Intoxikation

Aufnahme des Gifts

Die Aufnahme über die Schleimhaut erfolgt rasch, nach ein bis zwei Stunden ist das Gift vollständig resorbiert. Der Geschmack wird als brennend und äußerst scharf beschrieben, im Mund werden sofort Parästhesien wahrgenommen. Erste Vergiftungssymptome können bei peroraler Aufnahme bereits nach zehn Minuten auftreten. Eine Aufnahme über die unverletzte Haut ist möglich, sodass auch bei Berührung der Pflanze Intoxikationserscheinungen auftreten können. Eine Gefahr für das Behandlungsteam besteht nicht, wenn die üblichen Schutzmaßnahmen wie Einmalhandschuhe getragen werden. Direkter Hautkontakt mit Erbrochenem oder Stuhl des Patienten ist unbedingt zu vermeiden. Auch sollten mitgebrachte Pflanzenteile, Pulver oder Flüssigkeiten nicht ohne Schutzmaßnahmen berührt werden.

Symptome

Bei einer Intoxikation kommt es dosisabhängig zu zunehmender Muskelparalyse mit schwerer Zunge, kloßiger Sprache und Dyspnoe bis hin zum Atemstillstand. Ein Taubheitsgefühl breitet sich

Abbildung 2



Blauer Eisenhut in den Schweizer Alpen
(Foto: Sonja Martin, www.alpenflora.ch)

vom Mund ausgehend über den ganzen Körper aus (Gefühl, einen Pelz zu tragen). Multiple Rhythmusstörungen treten auf, die zu Hypotonie und therapierefraktärer Bradykardie sowie selten zu kaum terminierbarem Kammerflimmern führen können.

Bereits zu Anfang verspürt der Patient ein extremes inneres Kältegefühl, die Körpertemperatur sinkt im Verlauf. Es kommt zu generalisierter Schmerzempfindung sowie stärksten kolikartigen Abdominalschmerzen, massivem Durchfall und heftigem Erbrechen. Der Tod tritt meist durch Erstickten ein. Das Bewusstsein ist bis zuletzt nicht beeinträchtigt.

Therapie

Die Behandlung einer Aconitin-Intoxikation erfolgt symptomatisch, eine spezifische Behandlung gibt es nicht. Auf eine Sicherung der Atemwege, ausreichenden Volumenersatz und eine mindestens hochnormale Diurese ist zu achten, die Herzrhythmusstörungen können, falls erforderlich, mit Amiodaron behandelt werden [6]. Kommt es zum Kreislaufstillstand, sollten die Reanimationsmaßnahmen außer bei Vorliegen eines hypoxischen Hirnschadens über längere Zeit weitergeführt werden, da auch nach Stunden eine Besserung eintreten kann. Aus Japan ist ein Fall dokumentiert, bei dem die Aufrechterhaltung des Kreislaufs mittels Herz-Lungen-Maschine über eine Woche zu anschließender Erholung des Patienten führte [7]. Zu beachten ist, dass die Patienten völlig paralysiert und dennoch bei vollem Bewusstsein sein können und eine Sedation auch beim scheinbar bewusstlosen Patienten angezeigt ist. Die Gabe von Aktivkohle kann nützlich sein, wenn sie sehr rasch nach Inkorporation des Giftes durchgeführt wird. Aufgrund der raschen Resorption des Giftes ist die Aktivkohlegabe später als ein bis zwei Stunden nach Inkorporation nicht mehr sinnvoll. Eine Magenspülung ist nur selten indiziert, da das Giftvolumen ebenso wie der Nutzen dieser Maßnahme nur sehr klein sind. Erbrechen sollte auf keinen Fall ausgelöst werden – die Patienten erbrechen häufig von selbst, das Aspirationsrisiko ist sehr hoch.

Letaldosis und Messung der Aconitin-Konzentration

Die tödliche oral zugeführte Dosis beträgt für einen gesunden Erwachsenen etwa 1-2 mg Aconitin pro kg KG, d.h. die Einnahme von 2-5 g der Eisenhutwurzel oder von etwa 5 ml einer konzentrierten alkoholischen Wurzeltinktur sind letal [1,8]. Die Konzentration der Alkaloide in Serum und Urin kann inzwischen in einzelnen Labors gemessen werden [11], dies hilft jedoch in der Akutsituation nicht weiter und hat allenfalls für spätere juristische Abklärungen Relevanz. Als Serumkonzentration, bei der Intoxikationssymptome auftreten, wird in der Literatur ein Bereich von 0,65-3,23 ng/ml angegeben [8,9]. Zur Dosis-Wirkungsbeziehung beim Menschen gibt es nur wenige und differierende Angaben. Die Untersuchungen beziehen sich in der Regel auf einzelne Intoxikationsfälle, wobei zu beachten ist, dass daraus keine sichere interindividuelle Vorhersage einer Dosis-Wirkungsbeziehung möglich ist [8]. Unser Patient hatte schwere Intoxikationssymptome, dennoch lag die Serumkonzentration mit 0,4 ng/ml unter der angenommenen Toxizitätsschwelle. Dies kann verschiedene Ursachen haben. So hatte der Patient eine größere Menge erbrochen und Aktivkohle erhalten, die Messkette kann eine große Fehlerbreite aufweisen. Anzunehmen ist, dass die tatsächliche anfängliche Aconitin-Konzentration im Serum weit höher war als der dokumentierte Wert.

Elimination des Aconitins

Der Abbau von Aconitin und der anderen Alkaloide erfolgt in der Leber, die weniger toxischen Abbauprodukte sowie das unveränderte Aconitin werden renal eliminiert und kumulieren bei Niereninsuffizienz. Aufgrund des hohen Molekulargewichts von Aconitin (645,7 Kilodalton) und der ausgeprägten Lipophilie kann die Elimination nicht mit extrakorporalen Nierenersatzverfahren beschleunigt werden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei 6-15 Stunden. Nach 24 Stunden ist Aconitin im Serum nicht mehr nachweisbar, im Urin dagegen bis zu sieben Tage lang

[10]. Im Gewebe von Leichen (insbesondere Leber und Niere) kann das Gift noch lange Zeit post mortem identifiziert werden.

Empfehlungen für die Praxis

Die Intubation sollte frühzeitig erfolgen. Trotz Paralyse sind die Patienten bei vollem Bewusstsein, weshalb sie sediert werden müssen. Herzrhythmusstörungen treten regelhaft auf und können ggf. mit Amiodaron behandelt werden. Im Falle eines therapierefraktären Kreislaufstillstands sollten die Reanimationsmaßnahmen über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden. Auf eine mindestens hochnormale Diurese und einen ausreichenden Flüssigkeitsersatz muss geachtet werden. Nierenersatzverfahren beschleunigen die Giftelimination nicht. Der Einsatz von Aktivkohle ist nur in den ersten zwei Stunden nach Gifteinnahme nützlich, Magenspülungen und induziertes Erbrechen sollten unterbleiben. Das Behandlungsteam muss den direkten Kontakt mit Pflanzenteilen, deren Extrakten sowie Erbrochenem oder Stuhl des Patienten unbedingt vermeiden.

Literatur

1. Chan T: Aconite poisoning. *Clinical Toxicology* 2009;47:279-285
2. Singhuber J, Zhu M, Prinz S, Kopp B: Aconitum in Traditional Chinese Medicine – A valuable drug or an unpredictable risk? *Ethnopharmacol* 2009;126:18-30
3. Van Landeghem A, De Letter E, Lambert W, Van Peteghem C, Piette M: Aconitine involvement in an unusual homicide case. *Int J Legal Med* 2007; 121(3):214-19
4. Kalbfleisch H: Perorale Aconitin-Vergiftungen. (Verwechslung von Meerrettichwurzeln mit Eisenhutwurzeln). *Arch Toxicol* 1944;13:17-20
5. Li Y, Tu D, Xiao H, Du Y, Zou A, Liao Y, Dong S: Aconitine blocks HERG and Kv1.5 potassium channels. *Ethnopharmacol* 2010;131:187-95
6. Yeih D, Chiang D, Huang S: Successful treatment of aconitine induced life threatening ventricular tachyarrhythmia with amiodarone. *Heart* 2000;84:e8

Case Reports

7. Ohuchi S, Izumoto H, Kamata J, Kawase T, Ishibashi K, Eishi K, et al: A case of aconitine poisoning saved with cardiopulmonary bypass. *Kyobu Geka* 2000; 53(7):541-4
8. Moritz F, Compagnon P, Kaliszczak I, Kaliszczak Y, Caliskan V, Girault C: Severe Acute Poisoning with Homemade *Aconitum napellus* Capsules: Toxicokinetic and Clinical Data. *Clin Toxicol* 2005;43:873-6
9. Nakae H, Fujita Y, Igarashi T, Tajimi K, Endo S: Serum aconitine concentration after taking powdered processed *Aconiti tuber*. *Biomed Res* 2008;29(5):225-31
10. Fujita Y, Terui K, Fujita M, Kakizaki A, Sato N, Oikawa K, et al: Five Cases of Aconite Poisoning: Toxicokinetics of Aconitines. *J Analyt Toxicol* 2007;31:132-7
11. Tazawa T, Zhao H, Li Y, Meselhy M, Nakamura N, Akao T, Hattori M: A New Enzyme Immunoassay for Aconitine and Its Application to Quantitative Determination of Aconitine Levels in Plasma. *Biolog Pharmaceut Bull* 2003;26(9):1289-94
12. Yim K, Tse M, Lau F: Reversible intraventricular conduction defect in aconitine poisoning. *Singapore Med J* 2009;50(8):302-5.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Johannes Schumacher**

Bereich Perioperative Medizin
Kantonsspital Aarau AG
5001 Aarau, Schweiz

Tel.: 0041 62 8389867

Fax: 0041 62 8384638

E-Mail:

johannes.schumacher@ksa.ch