

Aus dem Institut für Toxikologie (Direktor: Prof. Dr. P. PULEWKA)  
und dem Institut für Hirnforschung (Direktor: Prof. Dr. B. OSTERTAG)  
der Universität Tübingen

## Tödliche Vergiftung mit Chlorprothixen

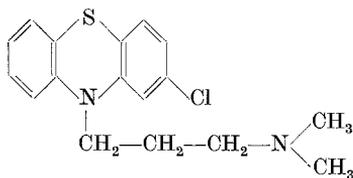
Von

K. J. FREUNDT, H. EBERHARDT und G. LIEBALDT

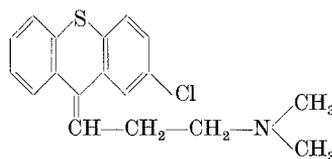
Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Mai 1963)

Chlorprothixen ( $\alpha$ -2-Chlor-9-(3-dimethylamino-propylen)-thioxanthen, Truxal®\*, Taractan®\*\*) ist ein Psychopharmakon mit vorwiegend psychosedativer und neuroleptischer Wirkung. Seine chemische Struktur unterscheidet sich vom Chlorpromazin dadurch, daß sich anstelle des cyclischen Stickstoffs ein Kohlenstoffatom befindet.



Chlorpromazin



Chlorprothixen

Über die therapeutischen Erfahrungen mit Chlorprothixen liegen zahlreiche Berichte vor. Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet: Exanthem, Nasenverstopfung, Glossitis, Gesichtssödem, Blasenlähmung, Sekretion der Brustdrüsen, Menstruationsstörungen, Tachykardie, Trockenheit im Mund, Leukopenie, extrapyramidale Komplikationen, orthostatischer Blutdruckabfall mit Kollapsneigung, Herzblock bei älteren Personen, Subfebrilität während der Injektionstherapie, Injektionsinfiltrate, Akkomodationsparese, Stomatitis, Brechreiz, Knöchelödem, motorische Unruhe (RAVN<sup>4</sup>, FEER, FUCHS und STRÄSSLE<sup>1</sup>). Die Einnahme — in selbstmörderischer Absicht oder aus Versehen — sehr hoher bis zu 5 g betragender Dosen von Chlorprothixen verursachte Somnolenz, Ataxie, Areflexie und/oder epileptiforme Krampfanfälle (Tabelle). Die Kenntnis dieser bisher beobachteten Nebenwirkungen und Intoxikationserscheinungen soll im folgenden durch die Mitteilung eines tödlich

\* Troponwerke, Köln-Mülheim, und Lundbeck und Co., Kopenhagen.

\*\* Hoffmann-La Roche & Co. AG, Grenzach i. B.; dieser Firma danken wir für die Überlassung von Chlorprothixen-Substanz.

Tabelle. Zusammenstellung der in der Literatur mitgeteilten Vergiftungsfälle mit Chlorprothixen unter Berücksichtigung des eigenen Falles

Autor	Alter Jahre	Ge- schlecht	Chlor- prothixen- menge per os g	Vergiftungs- erscheinungen	Vergiftungs- verlauf
FEEB, FUCHS und STRÄSSLE 1960	31	♂	2,5—3,0	Somnolenz, Erwe- ken möglich, mühsam lallende Sprache	Spontane Er- holung inner- halb eines Tages
KAATINEN 1960	28	♀	2,0	Somnolenz, leichte Ataxie	Schnelle Genesung
RAVN 1961	25	♂	3,0	Sopor, Blutdruck- senkung, ein epi- leptiformer Krampfanfall	Schnelle Genesung
	33	♂	0,75	Sopor	Genesung
	18	♀	2,5	vier epileptiforme Krampfanfälle, 16 Std Koma, Areflexie der unteren Extre- mitäten	Genesung nach 2 Tagen
	46	♀	5,0	12 Std Koma, Hyperthermie, Tachykardie, an- gedeuteter Linksschenkel- block, relative Lymphocytose nach vorherigem Anstieg der seg- mentkernigen Leukocyten	Genesung
FREUNDT, EBER- HARDT und LIEBALDT 1963	42	♀	unbekannt	Koma, stark ein- geschränkte Reflexauslösbar- keit, Hypotonie der gesamten Muskulatur, 12 epileptiforme Krampfanfälle	Exitus nach 20 Std. Obduktions- befund: Massives generalisiertes Hirnodem

verlaufenen Vergiftungsfalles nach Chlorprothixen-Einnahme — es handelt sich um die erste in der Literatur wiedergegebene einschlägige Beobachtung\* — ergänzt werden.

\* Von der Med.-Wissenschaftlichen Abteilung der Troponwerke, Köln-Mülheim, wurde uns mitgeteilt, daß dieser Firma drei kindliche Todesfälle bekannt geworden seien, bei denen sich die Vergiftungsdosis jedoch nicht ermitteln ließ.

### Vorgeschichte

Elisabeth D. aus F., geboren am 14. 10. 1919, ohne nennenswerten körperlichen Befund, litt seit mehreren Jahren an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie.

In der Nacht vom 23. 7. auf 24. 7. 1962 fiel sie in einen tiefkomatösen Zustand, die Reflexe waren fast völlig erloschen, und es bestand eine deutliche Hypotonie der gesamten Muskulatur, Herdsymptome waren nicht nachweisbar. Die Blutzuckeruntersuchung ergab 220 mg-%, im Urin wurden Zuckerspuren nachgewiesen. In der Nacht und am folgenden Tag traten zwölf epileptiforme Krampfanfälle auf. Der Blutdruck betrug in der Nacht 120/90 mm Hg, um 9 Uhr morgens 140/90 mm Hg, die Körpertemperatur um 9 Uhr morgens 37,5 °C. Es wurde eine schwere Arzneimittelintoxikation aus selbstmörderischer Absicht diagnostiziert. Trotz intensiver Herz- und Kreislauftherapie mit Strophanthin, Cordalin, Sympatol, 40%iger Traubenzuckerlösung und Periston verstarb die Patientin am 24. 7. 1962 um 16 Uhr unter den Zeichen eines Kreislaufversagens, ohne vorher das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. Da eine Schlafmittelvergiftung klinisch zunächst nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden zweimal 10 cm<sup>3</sup> Eukraton injiziert.

### Pathologisch-anatomische Untersuchungsbefunde

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll Nr. ES 19648/62 des Instituts für Hirnforschung der Universität Tübingen vom 25. 7. 1962:

*Sektionsbefunde.* 1. Allgemein leptosom-hypoplastischer Konstitutionstyp. 2. Relativ großer thymischer und Fettkörper. 3. Leicht lipoidgefleckte Aorta angusta in Verbindung mit Kleinheit und Schlaffheit des Herzmuskels; Hypoplasie des kardio-vasculären Systems (Herzmuskel ohne Leichenstarre). 4. Angedeutet fetale Renkuligliederung der Nieren. 5. Gehirn: Angedeutet reifungsgestörtes Gehirn mit etwas plumpem Windungsmuster. Gefäßanomalien im Bereich des caudalen Hirnstamms: Die rechte Arteria vertebralis war im Verhältnis zur linken deutlich hypoplastisch; die Arteria cerebelli anterior inferior entsprang auf der linken Seite regelrecht aus der Arteria basalis, rechts dagegen aus der rechten Arteria vertebralis; beide Arteriae auditivae internae fehlten an ihrer Abgangsstelle aus der Arteria basalis. Venöse Hyperämie. Allgemeines Hirnödem, besonders auch im Hirnstamm. 6. Kleinheit der Schilddrüse. 7. Auffallende Blutverteilung. Hyperämie im Capillar- und Venensystem des Atemtraktes und der Haut (Kollapsituation). 8. Äußerlich eigenartige Trockenheit der Organe, insbesondere auch des Gehirns, der flächenhaft und strangförmig verwachsenen Lungen und des braun-atrophischen Herzmuskels. 9. Mageninhalt etwa 300 cm<sup>3</sup> Gemüse- und Nudelpoppsuppe in wenig verändertem Zustand ohne erkennbare Tabletten oder Tablettenreste. Fleckförmig verteilt, kleinflächenhafte Schleimhautämorrhagien. 10. Pralle Füllung der Harnblase mit klarem, gelblichem Überstand.

*Histologische Befunde.* 1. Gehirn (Abb. 1 und 2): Längsschnittpräparate des Metencephalon und Hemisphärenübersichtspräparate links in Höhe der Substantia nigra mit den Hirnschenkeln und oralem Brückenanteil zeigten eine massive ödematöse Durchtränkung der

Hirnschubstanz, stellenweise mit einem erheblichen perivaskulären Ödem. An Markscheidenpräparaten nach WOELKE erkannte man nicht nur in den ödemempfindlichen Gebieten der Ventrikelumschlagstelle und an den Grenzzonen der provinziellen Gefäßversorgung, sondern auch in den tiefen Marklagern einen diffusen Markscheidenschwund frischerer

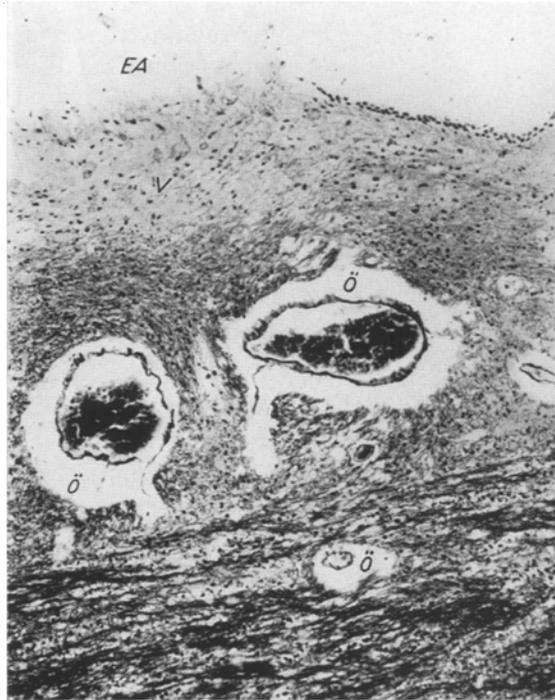


Abb. 1. Starke herdförmige ödematöse Verquellung des subependymalen Gewebslagers (V) mit dysphorisch bedingter Ependymbablösung (EA) im Bereich des Seitenventrikels. Ausgeprägtes perivaskuläres Ödem (Ö). Rechts oben weitgehend noch intakte Gewebszone. (Färbung: Gerhard-Holländer, modifiziert nach PALMGREN; Vergr. 90:1)

Art; im Schläfenlappen reichte dieser stellenweise bis in die Markzungen hinein. In den Rindengebieten und in den Kernregionen, besonders in den thalamischen Territorien und im Gebiet der *Formatio reticularis* der Brücke waren Ödemschäden der Ganglienzellen bis zu Verflüssigungserscheinungen und Schwund festzustellen. Die Glia war stellenweise in den Ödemzonen zellig proliferiert, häufig auch in den Verflüssigungsprozeß mit einbezogen. Der Ependymbelag war noch größtenteils erhalten, an einzelnen Stellen jedoch durch ödematöse Verquellung des subependymären Lagers abgeschilfert. Alle Rindenanteile wiesen unterschiedlich starke, frischere Ödemschädigungen auf. Neben reversiblen ödembedingten Axonschwellungen fanden sich zahlreiche irreversibel

geschädigte Neuriten, besonders im Bereich des Lemniscus medialis, der trunco-thalamischen Bahnen und im hinteren oberen Thalamusstiel. Innerhalb des stark ödem betroffenen Hirnstammes wiesen auch die Substantia nigra und der Nucleus ruber eine massive frische Ödemschädigung auf. Am wenigsten vom Ödem betroffen waren der hintere Balken-

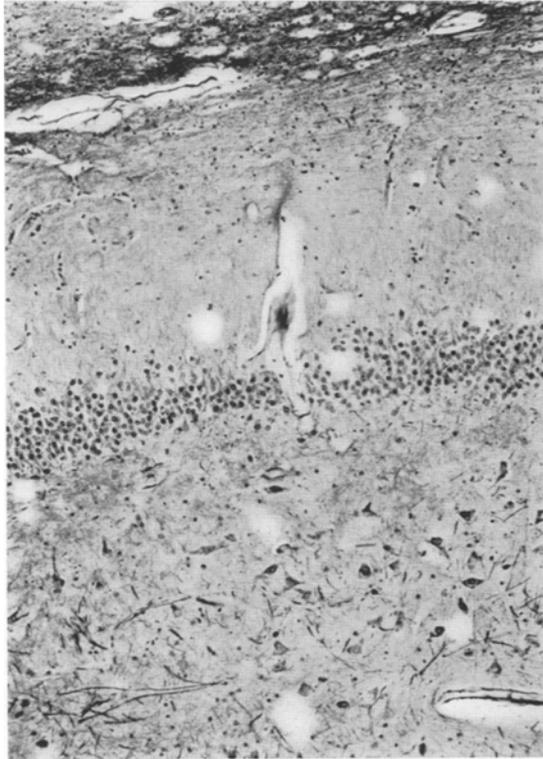


Abb. 2. Fleckförmig und perivaskulär akzentuiertes Ödem der Ammonshornformation bei allgemeiner ödematöser Gewebsauflockerung. (Färbung wie bei Abb. 1; Vergr. 90:1)

abschnitt und die Hirnschenkel, hier waren auch die Markscheiden noch weitgehend intakt. Die Bindegewebsfaserstruktur war ödematös aufgelockert. Das Häutesystem zeigte eine leichte Resorptionssteigerung mit ganz diffus verteilten lymphocytären Zellelementen.

2. Übrige Körperorgane: Folgende geringfügige Abweichungen vom Normalbefund wurden festgestellt. Hypophyse: Ödem im Hinterlappen. Thymischer Fettkörper: Thymusgewebsreste im Fettgewebe. Herzmuskel: Reichlich braunes Pigment, feintropfige Faserverfettung. Lunge: Stellenweise frische Bronchitis und Peribronchitis. Schilddrüse: Capilläre Hyperämie. Leber: Staubförmige, vereinzelt auch mittel- und grobtropfige Leberzellverfettung; ödematöse Auflockerung des Läppchenbaus. Bauchspeicheldrüse: Interstitielles Ödem. Niere: Im

Bereich der Tubuli contorti vereinzelt Epithelverfettung, verstärkt in den Henlenschen Schleifenstücken; allgemeines Ödem. Nebenniere: Markzone stark ödematös aufgelockert im Sinne eines Status spongiosus, Kapselödem.

### Chemisch-toxikologische Untersuchung

Für die chemisch-toxikologische Untersuchung standen 250 ml Harn und 300 ml Mageninhalte zur Verfügung.

Harn: 40 ml wurden mit 5 ml 1 n HCl angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde auf eine Kieselgel-Dünnschichtplatte aufgetragen, die mit Eosin präpariert war. Zum Vergleich wurde reines Chlorprothixen und daneben der Extrakt eines Harnes einer Person, die eine therapeutische Einzeldosis Truxal® eingenommen hatte, aufgetragen. Nach Entwicklung der Dünnschichtplatte im System Piperidin-Petroläther (Kp. 50—70° C) 1:5 erschien unter der UV-Lampe (Wellenlänge 254 m $\mu$ ) folgendes Bild: Unverändertes Chlorprothixen war in beiden Harnen noch in geringen Mengen vorhanden; die beiden Metabolitenbilder (Anordnung der Ausscheidungsprodukte auf der Dünnschichtplatte) stimmten in den R<sub>f</sub>-Werten und in den Fleckenhelligkeiten weitgehend überein.

Mageninhalt: 300 ml Mageninhalte wurden mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Dabei wurden 352 mg unverändertes Chlorprothixen isoliert. Der Schmelzpunkt lag bei 88—92° C. Reines Chlorprothixen als freie Base schmilzt bei 93—96° C. Der Mischschmelzpunkt (90—92° C) ergab keine Depression. Zum weiteren Nachweis wurde ein IR-Spektrum angefertigt, das mit dem Vergleichsspektrum identisch war. Bei der Dünnschichtchromatographie verhielt sich das aus dem Mageninhalte isolierte Chlorprothixen wie das reine Chlorprothixen und zeigte außerdem keine Abbauprodukte.

Im Urin und Mageninhalte waren andere Arzneimittel oder chemische Stoffe, die zu einer Vergiftung hätten führen können, in nachweisbaren Mengen nicht vorhanden.

### Besprechung

Als Todesursache kommt nur das auffallend massive Hirnödem, besonders des Hirnstammes, in Betracht. Ein anderes körperliches Grundleiden, das den Tod hätte bewirken können, hat die Obduktion nicht ergeben. Die aufgefundene Menge von 352 mg unverändertem Chlorprothixen — das entspricht ungefähr sieben Tabletten zu 50 mg — im gesamten Mageninhalte der Vergifteten Elisabeth D. läßt über die einverleibte Menge keine genauen Schlüsse zu. Da bei der Sektion im Magen noch Suppenreste gefunden wurden und die Vergiftete ab Mitternacht bis zum Tod am nächsten Tag um 16 Uhr tief bewußtlos war, muß die Einnahme von Chlorprothixen-Tabletten kurz nach dem Abendessen des Vortages erfolgt sein. Die Überlebenszeit betrug somit rund 20 Std. Da also noch 20 Std nach der Chlorprothixen-Aufnahme 352 mg un-

veränderte Substanz im Mageninhalt wiedergefunden wurde und im Harn keine anderen Gifte außer Chlorprothixen und seinen Metaboliten vorhanden waren, kann daraus abgeleitet werden, daß es sich um eine reine Chlorprothixenvergiftung handelte und daß die eingenommene Chlorprothixen-Menge erheblich größer war als die nach der Literatur noch ohne Vergiftungserscheinungen verträgliche Tagesmenge von rund 1 g Chlorprothixen (RAVN<sup>3</sup>). Ob die einverleibte Menge mehr als 5 g war — ein Quantum, das nach einer Beobachtung von RAVN<sup>3</sup> nicht zum Tod führte — kann nicht gesagt werden.

Die bei unserem Fall aufgetretenen Vergiftungssymptome: Koma, epileptiforme Krampfanfälle, stark eingeschränkte Reflexauslösbarkeit, Blasenlähmung, geringer Anstieg der Körpertemperatur, stimmen mit den Angaben der Literatur (Tabelle) überein. Darüber hinaus wurde eine deutliche Hypotonie der gesamten Muskulatur beobachtet. Das Auftreten des generalisierten massiven Hirnödems verdient besondere Beachtung.

### Zusammenfassung

Es wird über einen Suicid mit Chlorprothixen bei einer 42 Jahre alten Frau, die an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie litt, berichtet. Die eingenommene Chlorprothixenmenge ist unbekannt. Im Mageninhalt wurden 352 mg unverändertes Chlorprothixen wiedergefunden, im Harn war außer Chlorprothixen und seinen Metaboliten kein anderes Gift nachweisbar. Der Tod trat unter den Zeichen eines Kreislaufversagens nach etwa 20 Std ein. Die auffälligsten Vergiftungssymptome waren: Koma, epileptiforme Krampfanfälle, stark eingeschränkte Reflexauslösbarkeit, Hypotonie der Muskulatur. Die Obduktion ergab ein massives Hirnödem einschließlich des Hirnstamms. Die chemisch-toxikologische Identifizierung von Chlorprothixen wird beschrieben, die Chlorprothixen-Vergiftungserscheinungen und -Nebenwirkungen werden besprochen.

### Literatur

- <sup>1</sup> FEER, H., M. FUCHS u. M. STRÄSSLE: Klinische Untersuchungen mit Chlorprothixen (Taractan). Schweiz. med. Wschr. **90**, 600 (1960).
- <sup>2</sup> KAATINEN, M.: Zit. nach J. RAVN<sup>3</sup>.
- <sup>3</sup> RAVN, J.: Suicidalforsog med chlorprotixen (Truxal®). Nord. Med. **65**, 507 (1961).
- <sup>4</sup> RAVN, J.: Klinische Erfahrungen mit dem Psychopharmakon Truxal. Med. Klin. **58**, 218 (1963).

Dr. KLAUS JÜRGEN FREUNDT und Dipl.-Chem. HANS EBERHARDT,  
Institut für Toxikologie der Universität Tübingen, 74 Tübingen,  
Wilhelmstraße 56

Dr. PAUL GERHARD LIEBALDT,  
Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen,  
74 Tübingen, Calwer Straße 3, Korbinian-Brodmann-Haus