

Übersichtsreferate – Review Articles

Todesfälle durch kombinierte Wirkung von Alkohol und Medikamenten

M. Geldmacher v. Mallinckrodt, A. Zober, J. Dumbach, J. H. Geldmacher, L. Lautenbach, G. Machbert, G. Reinhardt, G. Schaidt, B. Schellmann, W. Schütz, H.-B. Wuermeling, P. Zink

Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
Universitätsstraße 22, D-8520 Erlangen

Deaths Resulting from Combined Action of Alcohol and Drug Intake

Summary. 11 cases of rapid central death following combination of sublethal doses of alcohol and sedativa are presented with case-history, histology, alcohol-concentrations and toxicological findings.

Zusammenfassung. 11 Fälle eines rasch eingetretenen zentralen Todes bei Kombination von subletalen Dosen an Alkohol und Medikamenten werden beschrieben. Es wird über Vorgeschichte, pathologisch-anatomischen Befund, Alkoholbestimmung und toxikologische Ergebnisse berichtet.

Key words. Intoxikationen, Todesfälle – Alkohol, kombiniert mit Medikamenten – Medikamente, kombiniert mit Alkohol – Todesfälle, durch Alkohol und Medikamente.

I. Einleitung

Sowohl Alkohol als auch Arzneimittel – vor allem Sedativa und Psychopharmaka – werden heute in immer größeren Mengen konsumiert.

Auch die gleichzeitige Aufnahme von Medikamenten und Alkohol wird – im privaten Bereich kaum abzuschätzen – häufiger. Aus verkehrsmedizinischen Statistiken kann dies allerdings annähernd extrapoliert werden, wobei man annehmen muß, daß die Zahl derer, die mit Alkohol und Medikamenten am Steuer sistiert werden, klein sein wird im Verhältnis zur Zahl jener, die überhaupt Arzneimittel und Alkohol gemeinsam aufnehmen. Bei Untersuchungen von insgesamt über 60.000 Personen (mehrere Statistiken aus verschiedenen Ländern) die wegen Trunkenheit am Steuer überprüft wurden, standen ca. 14% gleichzeitig unter Medikamenteneinfluß (Lit. bei JOACHIM u. Mitarbeiter, 1974).

Die neueste Untersuchung in dieser Richtung veröffentlichten MALLACH und SEITZ (1975). Dabei wurden die Angaben der Alkoholtäter über ihre Arzneimittelaufnahme zum Teil auch chemisch-analytisch überprüft.

Bei 17,3% ihrer 28.552 Blutalkoholuntersuchungen von 1964 – 1974 fanden sie Angaben über gleichzeitige Einnahme von Medikamenten. In 540 Fällen (= 12,2% der Gesamtanzahl) wurden chemisch-toxikologische Untersuchungen durchgeführt, von denen allerdings 58% keine Bestätigung der Medikamentenaufnahme erbrachten.

Vor der Kombination von Medikamenten – insbesondere von Sedativa – mit Alkohol wird inzwischen in vielen Fällen vom Hersteller der Präparate gewarnt. Als Begründung wird meist angegeben, die Wirkung des Alkohols könne verstärkt oder verlängert werden. Dies sei bei der Bedienung von Maschinen und der Führung von Kraftfahrzeugen zu beachten.

Ein Synergismus von Arzneimitteln und Alkohol kann jedoch unter bestimmten Umständen auch letale Folgen haben. Dazu sind – wie bisher beschriebene Fälle beweisen – Dosierungen geeignet, die für sich allein nicht zum Tode geführt hätten. OSTERHAUS (1963) hat Leitsätze aufgestellt, die die Problematik der Kombinationswirkung klar aufzeigen:

1. Bei einem Medikament-Alkohol-Synergismus tritt der Tod sehr rasch und unerwartet ein.
2. Das schwere Vergiftungsbild steht nicht im Verhältnis zur genossenen Alkoholmenge.
3. Eine erhebliche kombinierte Medikament-Alkohol-Wirkung bedeutet Lebensgefahr.
4. Der Übergang von normaler Trunkenheit zur eintretenden schweren Vergiftung wird nicht bemerkt.

Ein Synergismus von Arzneimitteln und Alkohol ist keineswegs bei allen Medikamenten zu beobachten. Bei Kombination von Alkohol mit Barbituraten, Bromharnstoffderivaten, weiteren zentralwirkenden Sedativa, Sulfonylharnstoffderivaten und INH sind mehrfach Zwischenfälle aufgetreten. Bei den beiden letzteren steht allerdings weniger eine verstärkte Wirkung des Alkohols als eine „Unverträglichkeitsreaktion“ im Vordergrund. (Literatur zur gesamten Thematik z.B. bei WEINIG u. SCHWERD, 1956, EEROLA u. ALHA, 1962, GLASS u. Mitarbeiter, 1964, 1965, 1966, OSTERHAUS, 1966, BONNICHSEN u. Mitarbeiter, 1969, 1970, 1972, KLUG, 1974, JOACHIM u. Mitarbeiter, 1974).

Eine neuere Übersicht über die ganze Problematik mit weiteren Literaturangaben findet sich bei GELDMACHER-v.MALLINCKRODT (1975). ELBEL gebührt das Verdienst, diese Problematik erstmals auf wissenschaftlicher Grundlage behandelt zu haben.

Bereits 1938 berichtete er über Beobachtungen bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Veronal beim Menschen.

In der Folgezeit hat er wiederholt diese Thematik aufgegriffen und in seiner gemeinsam mit SCHLEYER verfassten Monographie „Blutalkohol“ die Ergebnisse zusammenfassend mitgeteilt (ELBEL u. SCHLEYER 1956, weiter dazu auch ELBEL 1964).

In der Literatur liegt der Schwerpunkt der Berichterstattung über Kombinationswirkungen von Alkohol mit Medikamenten auf klinischen, pharmakologischen oder verkehrsmedizinisch-statistischen Untersuchungen. (z.B. BÖHMER 1938, WAGNER 1957, 1961, 1963, 1969, EEROLA 1961, SCHMIDT 1963, SCHNEIDER 1963, OSTERHAUS u. JOHANNSMIEIER 1963, KLEIN 1964, SEIDEL u. SOEHRING

1965, GRÜNER u. FEDERLEIN 1965, MELVILLE u. Mitarbeiter 1966, DOENICKE u. KLEINERT 1967, JANIZEWSKI 1968, GRÜNER u. Mitarbeiter 1968, MALLACH 1967, 1968, 1969, SOEHRING u. SCHÜPPEL 1966, NOIRFALISE u. Mitarbeiter 1966, GAULTIER u. BODIN 1967, KÖHLER 1967, MILNER 1968, LESTER u. Mitarbeiter 1968, SOEHRING u. WOLTERS 1968, SCHÜPPEL 1969, EICKE 1969, SMITH u. HERXHEIMER 1969, VAPATAALO u. KARPANEN 1969, BONNICHSEN u. Mitarbeiter 1969, 1970, 1972 NAESS-SCHMIDT 1971, DUCLUZEAU 1973).

Berichte über Todesfälle mit Alkohol-Medikament Kombinationen sind seltener und enthalten meist ungenügende Informationen über den Geschehensablauf und die darauf folgenden Untersuchungen. Ausführlichere Angaben finden sich bei:

EEROLA u. ALHA 1962 (Sedativa), HARTUNG u. SASSE 1963 (INH, Antabus, Sedativa, Psychopharmaka), ARNOLD 1966 (Schlafmittel), OSTERHAUS 1966 (Scophedal forte^R), WOLFF 1969 (Morphin), BONNICHSEN u. Mitarbeiter 1970 (Benzodiazepine), NOIRFALISE u. Mitarbeiter 1971 (Barbiturate u. Carbromal), KLUG 1974 (Bromharnstoffderivate), RADA u. Mitarbeiter 1975 (Chlordiazepoxid).

II. Methodik und Material

Die folgende Zusammenstellung enthält die sicher durch kombinierte Wirkung von Alkohol und Medikamenten hervorgerufenen 11 Todesfälle aus unserem Sektionsgut der Jahre 1965 – 1975.

Berücksichtigt werden Vorgeschichte, Obduktionsbefund, feingewebliche Untersuchungen, Alkoholbestimmungen und chemisch-toxikologische Untersuchungen.

Feingewebliche Untersuchungen

Die Organteile wurden nach Formalinfixierung teils gefriergeschnitten, teils nach Einbettung in Paraplast geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin bzw. Hämalaun-Sudan gefärbt.

Alkoholbestimmungen

Die Bestimmungen in Blut, Harn und Glaskörperflüssigkeit wurden nach der Widmark – und der ADH-Methode durchgeführt, flüchtige Fremdstoffe – z.B. Fäulnisprodukte – mittels gaschromatographischer Untersuchungen bestimmt. Zudem wurden alle Alkoholwerte nach Möglichkeit gaschromatographisch überprüft. In den Fallbeschreibungen erfolgen die Konzentrationsangaben als Mittelwerte.

Chemisch-toxikologische Untersuchungen

Als Untersuchungsgut dienten Mageninhalt, Urin, Blut, Leber und Niere, sowie in Einzelfällen Darminhalt, Gehirn und Muskulatur. Es kamen alle im Institut für Rechtsmedizin durchgeführten Routineverfahren zur Bestimmung von Arzneimitteln und ihrer Metaboliten bzw. von Giftstoffen im biologischen Material zur Anwendung.

Dabei handelt es sich um:

1. Im Mageninhalt

- a) Extraktion von 10 – 50 ml im sauren, alkalischen und neutralen Milieu, papier- bzw. dünn-schichtchromatographische Auftrennung, Detektion mit den bekannten Sprühreagenzien, Elution der Flecken, Identifizierung und quantitative Bestimmung durch Messung der UV-Absorption; Untersuchung von Anteilen des sauren Extraktstückes nach BOESCHE (1970) auf Schlafmittel und in einem variierten Laufmittel auf Miltaun.

- b) Biologischer Test auf Insektizide
- c) Prüfung auf Blausäure nach SCHÖNBEIN (1969)
- d) Bromidbestimmung nach KISSER (1967)

2. Im Urin

- a) Extraktion im sauren, alkalischen und neutralen Milieu, Weiterverarbeitung wie bei 1a; Hydrolyse des wässrigen Extraktrückstandes mit HCl und dünnschichtchromatographische Untersuchung der Extraktrückstände von pH 7 und pH 8,5 auf Methaqualon-Metaboliten, Spaltstücke des Librium, Valium, Adumbran mit Tranxilium bzw. auf Morphinderivate nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT u. MANG, (1970) sowie SCHÜTZ (1971)
- b) Reaktion nach CRONHEIM u. WARE (1948) auf basische Medikamente
- c) Reaktion nach v. EICKEN (1954) auf p-Nitrophenole
- d) Bromidbestimmung nach KISSER (1967)
- e) Die Reaktionen nach FORREST u. Mitarbeiter (1961) auf Phenothiazin-Abbauprodukte
- f) Nachweis flüchtiger basischer Gifte nach SCHMIDT (1959)

3. Im Blut

- a) Aufarbeitung nach VALOV (1946) und GOLDBAUM u. WILLIAMS (1959), papierchromatographische und spektrophotometrische Untersuchungen, sowie Untersuchung nach BOESCHE (1970)
- b) Bestimmung der Serumcholinesteraseaktivität
- c) Qualitative spektroskopische CO-Hb Bestimmung
- d) Quantitative spektrophotometrische CO-Hb Bestimmung nach HÜFNER u. HEILMEYER (1962) bzw. gaschromatographische Bestimmungen
- e) Bromidbestimmung nach KISSER (1967)

4. In der Leber

- a) Aufarbeitung nach VALOV (1946) und nach GOLDBAUM u. WILLIAMS (1959), weitere dünnschicht- und papierchromatographische Untersuchungen sowie spektrophotometrische Untersuchungen
- b) Bromidbestimmung nach KISSER (1967)
- c) Prüfung auf Arsen nach feuchter Veraschung nach SEIFERT u. BROSSMER (1952)
- d) Direkte spektrographische Untersuchung auf Barium
- e) Prüfung auf toxische Schwermetalle nach feuchter Veraschung und Extraktion vor sowie nach Reduktion und anschließender spektrographischer Untersuchung nach GELDMACHER v. MALLINCKRODT u. POOTH (1969)

5. In der Niere

wie bei 4) a) b) e)

6. Im Darminhalt, Gehirn, Muskulatur

wie bei 4) a) b) e)

Die Identifikation von Medikamenten erfolgte IR-spektroskopisch bzw. gaschromatographisch

III. Ergebnisse

Fall 1 Kombination: Alkohol – Barbiturate SNr. 113/65

Vorgeschichte

Der 47 jährige L.K. wurde am Morgen tot im Bett aufgefunden. Der Tod konnte den Umständen nach frühestens 12 Stunden zuvor eingetreten sein. Es fand sich in der Wohnung ein leeres Rörchen

Trisominin^R

1 Tablette 60 mg Secobarbital
60 mg Phenobarbital
30 mg Butabarbital

Obduktion 1 Tag p.m.

Pathologisch-anatomischer Befund

massives Lungenödem
eitrige Bronchitis und Bronchiolitis
dichte diffuse Leberepithelverfettung
Arterioarteriolo-Sklerose der Nieren
fortgeschrittene Autolyse aller Organe

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 0,83 o/oo

Harn 1,77 o/oo

Die gaschromatographischen Befunde sprechen für eine postmortale Alkoholneubildung von ca. 0,2 – 0,3 o/oo.

Toxikologie

Mageninhalt

keine körperfremden Verbindungen

Urin

im sauren und neutralen Extraktückstand je eine mit Quecksilbernitrat schwarz anfärbbare Fraktion, keine auswertbaren UV-Kurven

Leber, Niere, Gehirn, Muskulatur

Aus den Extraktückständen nach VALOV ergeben sich für Barbiturate charakteristische UV-Absorptionskurven.

Beurteilung

In Mageninhalt und Urin gelangen der Nachweis von Barbituraten nicht; dagegen fand sich in Leber, Niere, Gehirn und Muskulatur Barbiturat. Diese Verteilung spricht für einen Todeseintritt innerhalb einer relativ kurzen Zeitspanne (Trisominin^R enthält schnell abbaubare Barbiturate). Die BAK lag bei ca. 0,6 o/oo. Der

Nierenbefund wird als bedeutungslos angesehen. Die eitrige Bronchitis und das Lungenödem entspricht dem häufigen Befund bei Bewußtlosigkeit im Zusammenhang mit Schlafmittelvergiftungen. Bei einer Überlebenszeit von weniger als 12 Stunden war in diesem Falle noch nicht mit einer tödlichen Pneumonie zu rechnen. Der Tod ist als Folge einer mit Alkohol kombinierten Schlafmittelaufnahme aufzufassen.

Fall 2 Kombination: Alkohol-Barbiturate SNr. 195/69

Vorgeschichte

Der 32 jährige R. K. wurde von der Ehefrau um ca. 19.30 Uhr tot in der Badewanne liegend entdeckt, er war von ihr letztmals lebend ca. 9.30 Uhr gesehen worden. Es fanden sich ein Abschiedsbrief und eine leere Folie für 10 Tabletten Vesparax^R

1 Tablette: 39 mg Atarax
150 mg Secobarbital-Na
50 mg Brallobarbitol-Ca

Der Tod soll – laut Leichenschau – ca. 6 Stunden vor Auffindung eingetreten sein. Die Umstände deuteten auf einen Suicid.
Obduktion 2 Tage p.m.

Pathologisch-anatomischer Befund

Hirnödem

Lungenödem

Blutfülle der inneren Organe

mittel- bis großtropfige zentroacinäre Leberepithelverfettung

autolytische Veränderungen der inneren Organe

keine Ertrinkungszeichen

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 1,26 o/oo

Harn 1,78 o/oo

Glaskörperflüssigkeit 1,47 o/oo

Toxikologie

Mageninhalt

4,0 mg Bromid

8,8 mg 5,5 – disubstituiertes Barbiturat

basische Fraktion mit uncharakteristischer UV-Kurve

Urin

Reaktion nach CRONHEIM u. WARE auf basische Medikamente positiv

Blut

Bromid negativ

Leber

Spuren von Barbituratabbauprodukten

Bromid negativ

Niere

im Dünnschichtchromatogramm schwache Fraktionen mit den R_f -Werten von Carbromal und Entbromierungsprodukten, sowie R_f -Werten von Barbituraten; Bromid negativ

Beurteilung

Aufnahme von geringen Mengen eines brom- und barbiturathaltigen Präparates, das noch eine basische Verbindung enthält; genauere Klassifizierung ist wegen der niedrigen Konzentrationen nicht möglich, jedoch kann nach seinen Bestandteilen Vesparax^R in Frage kommen. Die Aufnahme einer annähernd therapeutischen Dosis eines anderen bromhaltigen Medikamentes (z.B. Carbromal) ist nicht auszuschließen.

Der Todeseintritt kann nur durch die Kombination einer mittelgradigen Alkoholisierung mit der Wirkung einer therapeutischen Schlafmittelmengung erklärt werden.

Fall 3 Kombination: Alkohol - Barbiturat - Phenothiazin SNr. 120/69**Vorgeschichte**

Die 56 jährige A. M. wurde am Morgen, 8 Stunden nachdem ihr Mann sie zuletzt lebend gesehen hatte, in ihrem Bett tot aufgefunden. Am Abend zuvor hatte die Frau, die als Potatorin bekannt war, sehr viel getrunken. Sie nahm zudem häufig Analgetika zu sich.

Es bestand der Verdacht, daß

Itridal^R

1 Tablette: 20 mg Prothipendyl

100 mg Cyclobarbitol

eingegenommen worden war.

Obduktion 2 Tage p.m.

Pathologisch-anatomischer Befund

Hirnödem

Lungenödem

Magenerosionen

Blutfülle der inneren Organe

flüssiges Blut in den großen Gefäßen

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 0,41 o/oo

Toxikologie**Mageninhalt**

160,0 mg 5,5 – disubstituiertes Barbiturat
(Cyclobarbital)
80,0 mg Prothipendyl

Darmschlinge mit Inhalt

Spuren Barbiturat

Blut

0,7 mg Cyclobarbital/100 ml

Leber

4,7 mg Cyclobarbital/100 g
10,0 mg Prothipendyl/100 g

Niere

1,2 mg Cyclobarbital/100 g

Beurteilung

Die Tablettenaufnahme fand offensichtlich nicht allzulange vor dem Tod statt, da im Darminhalt nur Spuren von Barbiturat nachweisbar waren. Die Barbituratkonzentrationen in Blut, Leber und Niere sind nicht sicher als toxisch anzusehen; ein Blutspiegel von 0,7 mg/100 ml kann auch bei therapeutischer Dosierung gefunden werden. Der Nachweis von Prothipendyl nur in der Leber steht im Einklang mit der Pharmakokinetik der Phenothiazine, deren höchster Wirkstoffspiegel sich in der Leber findet. Eine Berechnung der Mindest-Menge der aufgenommenen Tabletten ist über die Gesamtmenge an Prothipendyl möglich: in der Leber und im Mageninhalt fanden sich 230,0 mg Prothipendyl; das entspricht einer Aufnahme von ca. 12 Tabletten. Es handelt sich dabei um eine nicht mehr therapeutische, allein allerdings auch nicht tödliche Dosis. Für den Todeseintritt ist die Wirkungskombination mit Alkohol verantwortlich.

Fall 4 Kombination: Alkohol – Barbiturat SNr. 248/73

Vorgeschichte

Die 56 jährige P.G. wurde tot in der Wohnung aufgefunden. Den Umständen nach konnte auf Suicid durch Tabletteneinnahme geschlossen werden. Vermutlich handelt es sich bei dem aufgenommenen Medikament um Medinox^R

1 Tablette: 150 mg Secobarbital-Na
50 mg Cyclobarbital-Na

Obduktion 1 Tag p.m.

Pathologisch-anatomischer Befund

Hirnödem

Lungenödem

flüssiges Blut im Herzen und in den großen Gefäßen

Blutfülle der inneren Organe

groß- bis mitteltropfige Leberepithelverfettung mit Einzelzellnekrosen

chronisch fibroplastische Endocarditis der Mitralklappe

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 1,36 o/oo

Glaskörperflüssigkeit 1,70 o/oo

Toxikologie

Mageninhalt

13,0 mg 5,5 – disubstituiertes Barbiturat
(Cyclobarbital, Secobarbital)

Urin

Spuren von Barbiturat

Blut

0,8 mg Barbiturat/100 ml

Leber

1,1 mg Barbiturat/100 g

Niere

Spuren von Barbiturat

Gehirn

1,3 mg Barbiturat/100 g

Darminhalt

kein Nachweis von Barbiturat

Beurteilung

Die quantitative Bestimmung der Barbiturate sowie deren Verteilung im Körper der Toten deuten darauf hin, daß die Aufnahme einer therapeutischen Menge von Medinox^R nur sehr kurz überlebt wurde.

Der Tode trat infolge Kombination von mittelschwerer Alkoholisierung mit Barbiturataufnahme in therapeutischer Dosierung ein.

Fall 5 Kombination: Alkohol – Barbiturate – Carbromal SNr. 213/75**Vorgeschichte**

Der 56 jährige E. R. wurde gegen 7.00 Uhr von seiner Ehefrau tot aufgefunden, nachdem er am Abend zuvor gegen 21.00 Uhr letztmals gesehen worden war. Vorher habe er bei Nachbarn mehrere Schnäpse und Biere getrunken. Bei der Leichenschau wurde der Todeszeitpunkt zwischen 21.00 und 1.00 Uhr angenommen.

Beim Toten fanden sich zwei leere Tablettenpackungen Dormopan^R

1 Tablette: 200 mg Hexobarbital
125 mg Cyclobarbital
125 mg Carbromal

Obduktion am Todestage

Pathologisch-anatomischer Befund

massives Lungenödem
Blutfülle innerer Organe
disseminierte klein-bis großtropfige Leberepithelverfettung
praepylorisches Magendivertikel
Autolyse innerer Organe

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 2,69 o/oo

Toxikologie**Mageninhalt**

unabgebautes Carbromal
70,4 mg Bromid
700,0 mg 5,5 – disubstituiertes Barbiturat
(Hexobarbital, Cyclobarbital)

Urin

keine körperfremden Verbindungen, insbesondere
kein Hexobarbital, Cyclobarbital oder Carbromal
nachweisbar.

Blut

1,8 mg Barbiturat/100 ml
1,0 mg Bromid/100 ml

Leber

3,3 mg Barbiturat/100 g

1,6 mg Bromid/100 g

Niere

1,0 mg Barbiturat/100 g

0,5 mg Bromid/100 g

Beurteilung

Die quantitative Auswertung der toxikologischen Befunde spricht für die Aufnahme mehrerer Tabletten Dormopan^R. Die Barbiturat- und Bromidkonzentrationen allein jedoch sind für den Tod kaum verantwortlich zu machen.

Erst die erhebliche Alkoholisierung zusammen mit dem aufgenommenen Schlafmittel führte zum Tod durch Kombinationswirkung. Für einen schnellen Todeseintritt (innerhalb ca. 4 Stunden) spricht die Tatsache, daß im Urin weder Carbromal noch Barbiturate bzw. deren Metaboliten gefunden wurden.

Fall 6 Kombination: Alkohol – Barbiturat – Promazin SNr. 125/75**Vorgeschichte**

Der 55 jährige J. D. wurde an seinem Todestage um 12.30 Uhr noch gesehen; gegen 18.15 Uhr fand ihn seine Tochter leblos in der Wohnung. Der Notarzt konnte nur noch den Tod feststellen, der laut Leichenschaubefund ca. 13.00 Uhr eingetreten sei. Neben einem Abschiedsbrief fanden sich Tabletten in der Wohnung Norkotral^R

1 Tablette: 100 mg Pentobarbital-Ca
25 mg Promazin

Die Umstände ließen auf einen Suicid schließen.

Obduktion 2 Tage p. m.

Pathologisch-anatomischer Befund**Lungenödem**

erhebliche Koronarsklerose mit älteren Mikroinfarkten

Arteriosklerose der Hirnbasisarterien

Blutfülle der inneren Organe

kleinknotige Leberzirrhose, Einzelzellnekrosen und

vakuolige Degeneration

knotige Hyperplasie der Nebenniere

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 1,81 o/oo

Toxikologie**Mageninhalt**

48,0 mg 5,5 – dissubstituiertes Barbiturat
(Pentobarbital)

Blut, Urin, Niere

keine körperfremden Substanzen

Leber

1,0 mg Bromid/100 g

Beurteilung

Aufnahme einer therapeutischen Menge Pentobarbital, die zusammen mit einer stärkeren Alkoholisierung in kürzester Zeit, möglicherweise sogar weniger als 1 Stunde, zum Tode führte.

Der Bromidwert in der Leber spricht für eine länger zurückliegende Aufnahme eines bromidhaltigen Medikamentes. Der pathologische Herzbefund kann zum letalen Ausgang beigetragen haben.

Fall 7 Kombination: Alkohol – Barbiturat SNr. 91/75**Vorgeschichte**

Nach einem nächtlichen Streit mit der Ehefrau wegen seines ständigen Zigaretten- und Alkoholkonsums schlief der 53 jährige H. L. bis ca. 14.00 Uhr. Nachdem er ein Bier getrunken hatte, legte er sich erneut ins Bett. Gegen 15.00 Uhr entdeckte ihn seine Frau tief schlafend und schnarchend; neben dem Bett fand sich ein Trinkglas mit Tablettenresten sowie eine leere Schachtel

Neodorm^R

1 Tablette: 100 mg Pentobarbital

Sie benachrichtigte daraufhin den Sonntagsdienstarzt, der einen Transport ins Krankenhaus veranlaßte. Noch während des Transportes wurde H. L. plötzlich cyanotisch und verstarb. Herr L. war seit langem wegen Herzbeschwerden in ärztlicher Behandlung und auch zum Zeitpunkt seines Todes krankgeschrieben.

Oduktion 3 Tage p. m.

Pathologisch-anatomischer Befund

massives Hirnödem
Lungenödem
Magenerosionen
flüssiges Blut im Herzen und in den großen Gefäßen
Bronchitis
Atheromatose der Herzkranzgefäße, der Aorta und der Hirnbasisgefäße
großtropfige zentroacinäre Leberepithelverfettung

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 1,51 o/oo
Glaskörperflüssigkeit 1,96 o/oo

Toxikologie**Mageninhalt**

510,0 mg 5,5 – disubstituiertes Barbiturat
(Pentobarbital)

Blut, Urin, Leber, Niere

barbituratfrei

Beurteilung

Aufnahme von mindestens 6 Tabletten Neodorm^R (= 600 mg). Es handelt sich dabei um eine nicht mehr therapeutische, für sich allein jedoch noch nicht letale Dosis. Der negative Urinbefund spricht für kurzes Überleben. Die Kombination der mäßigen Alkoholisierung mit der aufgenommenen Barbituratdosis wird als Ursache für den schnell eingetretenen Tod angesehen. Das Herzleiden kann zum letalen Ausgang mit beigetragen haben.

Fall 8 Kombination: Alkohol – Carbromal SNr. 135/68

Vorgeschichte

Der 27 jährige H.-R. E. trank während eines mehrstündigen Gaststättenbesuches ca. 11 Glas Bier. Unter schockartiger Symptomatik brach er plötzlich zusammen, und wurde in die Klinik gebracht. Dort konnte nur noch der Tod festgestellt werden. In der Wohnung des Toten fand sich ein leeres Röhrchen

Halbmondtabletten^R

1 Tablette: 25 mg Mandelsäurebenzylester
25 mg Diphenhydraminhydrochlorid
150 mg d-Bromisovalerianylharnstoff
350 mg Bromdiäthylacetylcarbamid

Die polizeilichen Ermittlungen ergaben, daß der junge Mann das Präparat kurz vor seinem Tod in der Gaststätte eingenommen hat.

Obduktion 1 Tag p. m.

Pathologisch-anatomischer Befund

massives Lungenödem
akute Blutfülle der inneren Organe
geringgradige feintropfige überwiegend zentroacinäre
Leberepithelverfettung

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 2,8 o/oo

Toxikologie

Mageninhalt

unabgebautes Carbromal
12,6 mg Bromid

Blut

2,3 mg Bromid/100 ml

Urin

0,9 mg Bromid/100 ml
Reaktion nach CRONHEIM u. WARE auf basische Medikamente
positiv

Leber

3,0 mg Bromid/100 g

Beurteilung

Aufnahme einer nicht über das therapeutische Maß hinausgehenden Menge eines carbromalhaltigen Präparates (wie z. B. Halbmondtabletten^R) bei einer BAK von 2,8 o/oo.

Als Todesursache wird Kombination von starker Alkoholisierung und gleichzeitiger Einwirkung von Schlafmittel in therapeutischer Dosierung gesehen.

Fall 9 Kombination: Alkohol – Carbromal SNr. 99/73

Vorgeschichte

Der 24 jährige D. B. kam um 2.00 Uhr morgens nach Hause. Um 5.00 Uhr wurde er von seiner Freundin tot neben dem Bett liegend aufgefunden. Im Schlafzimmer fanden sich zahlreiche volle, angebrochene und leere Tablettenschachteln, darunter auch

Halbmondtabletten^R

1 Tablette: s. Fall 8

Obduktion 3 Tage p. m.

Pathologisch-anatomischer Befund

massives Hirnödem

massives Lungenödem

akute Blutfülle der inneren Organe

feintropfige Leberepithelverfettung

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 0,73 o/oo

Glaskörperflüssigkeit 0,89 o/oo

Toxikologie

Mageninhalt

unabgebautes Carbromal und dessen Zersetzungsprodukte

1,1 mg Bromid

Blut

7,8 mg Bromid/100 ml

Urin

Spuren von unabgebauten Carbromal

1,9 mg Bromid/100 ml

Leber

9,1 mg Bromid/100 g

Niere

5 0 mg Bromid/100 g

Beurteilung

Es wurde ein carbromalhaltiges Schlafmittel (z. B. Halbmondtabletten^R) aufgenommen. Die Einnahme muß, wie die Verteilung des Bromids im Körper zeigt, kurz vor Todeseintritt erfolgt sein. Die aufgenommene Menge ist zwar größer als die therapeutische Dosis, führt aber allein wohl kaum zum Tode. Als Todesursache wird Herz- und Kreislaufversagen bei Kombination von leichter Alkoholisierung mit einer erheblichen Dosis eines bromhaltigen Schlafmittels angesehen.

Fall 10 Kombination: Alkohol – Methyprylon SNr. 27/67

Vorgeschichte

Der 20 jährige W. S. wurde in seinem Auto um 23.00 Uhr in einem Waldstück tot aufgefunden. Um 20.00 Uhr war er zuletzt lebend gesehen worden. Im Auto fanden sich 2 leere Röhrchen von

Noludar Tabletten^R

1 Tablette: 200 mg Methyprylon

W. S soll früher bereits einen Suicidversuch aus Liebeskummer unternommen haben.

Obduktion 4 Tage p. m.

Pathologisch-anatomischer Befund

Hirnödem

Lungenödem

Magenerosionen

flüssiges Blut im Herzen und in den großen Gefäßen

Stauungsblutfülle der inneren Organe

diskrete feintropfige Leberepithelverfettung

Autolyse der inneren Organe

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 1,23 o/oo

Harn 1,61 o/oo

Toxikologie**Mageninhalt**

Fraktion mit R_f-Wert des Methyprylon (geringe Menge)

Urin

keine körperfremden Verbindungen, insbesondere
keine Methyprylonmetaboliten

Beurteilung

Die aufgefundene geringe Menge an unverändertem Methyprylon im Magen, das Fehlen von Metaboliten im Harn, eine BAK von 1,2 o/oo und der schnelle Todeseintritt innerhalb von 3 Stunden rechtfertigen es, die Kombination von mäßiger Alkoholeinwirkung mit Aufnahme einer therapeutischen Dosis Methyprylon als Todesursache anzusehen.

Fall 11 Kombination: Alkohol – Clomipramin SNr. 208/73

Vorgeschichte

Die 62 jährige I. H. trank seit einem Jahr täglich ca. 6–7 Flaschen Bier, manchmal auch Wein.

Sie wurde an ihrem Todestage unter Zeichen leichter Trunkenheit zuletzt um 18.30 Uhr gesehen und um 22.45 Uhr tot aufgefunden. Der Todeseintritt liegt laut Leichenschau bei ca. 20.00 Uhr. Am Todestag soll die Frau 5 Flaschen Bier getrunken und

Anafranil[®]

1 Tablette: 25 mg Clomipramin

ingenommen haben. Weiter wurde bei der Frau

Neurocil[®]

1 Tablette: 25 mg Levomepromazin

gefunden

Obduktion 3 Tage p. m.

Pathologisch-anatomischer Befund

Hirnödem

Lungenödem

Magenerosionen

Blutfülle innerer Organe

periphere und zentroacinäre Leberepithelverfettung

allgemeine Arteriosklerose

mäßiges chronisches Lungenemphysem

Alkoholbestimmung

Schenkelvenenblut 2,36 o/oo

Glaskörperflüssigkeit 2,96 o/oo

Toxikologie**Mageninhalt**

Fraktion mit UV-Maximum des Clomipramin

Blut

keine körperfremden Verbindungen

Urin

positiver Ausfall der Reaktion nach CRONHEIM u. WARE
auf basische Medikamente

Leber

im basischen Extrakt nach GOLDBAUM schwache Fraktion
mit uncharakteristischer UV-Absorptionskurve

Niere

keine körperfremden Verbindungen

Beurteilung

Aufgrund der Vorgeschichte muß der Tod der Frau innerhalb 2–4 Stunden eingetreten sein. Die toxikologischen Untersuchungen sprechen für die Aufnahme eines basischen Medikamentes und dessen Verteilung im Körper für eine Aufnahme kurze Zeit vor dem Tod. Hinweise für eine Aufnahme von Neurocil^R ergaben sich nicht.

Als Todesursache wird die relativ schwere Alkoholisierung im Zusammenwirken mit der Einnahme eines basischen Medikamentes – wie Anafranil^R – angesehen.

IV. Diskussion

Es wurden in dieser Arbeit 11 Fälle vorgestellt, bei denen ein rascher Todeseintritt lediglich auf die kombinierte Wirkung von Alkohol und Medikamenten zurückgeführt wurde. Unberücksichtigt blieben Fälle, bei denen zwar auch Alkohol und Sedativa gleichzeitig in subletalen Dosen aufgenommen wurden, der Tod jedoch durch Aspiration von Erbrochenem eintrat. In 7 unserer Fälle waren Barbiturate beteiligt, in 3 Fällen zusätzlich oder in anderen Kombinationen bromhaltige Schlafmittel. Die übrigen Todesfälle betreffen Kombinationen von Alkohol mit Methyprylon, Phenothiazin und Clomipramin.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Blutalkoholkonzentrationen, die Art der aufgenommenen Medikamente sowie die mutmaßliche Überlebenszeit. Die Überlebenszeit war in den Fällen mit Angabe eines größeren Zeitraumes wahrscheinlich kürzer, denn der Tod war bei Entdeckung der Personen schon eingetreten, ohne daß geklärt werden konnte, wieviel Zeit seitdem vergangen war. Für sehr kurze Überlebenszeiten spricht in fast allen Fällen (2–8, 10, 11) die Tatsache, daß die Medikamentenwirkstoffe zwar im

Tabelle 1.

Name, Alter Sektions-Nr.	BAK o/oo Mittelwert	Name und Zusammensetzung d. Medikamentes	ungef. Überlebenszeit in Stunden
1. L. K. 47 J. SNr. 113/65	0,83	Trisomin ^R 60 mg Secobarbital 60 mg Phenobarbital 30 mg Butabarbital	12
2. R. K. 32 J. SNr. 195/69	1,26	Vesparax ^R 39 mg Atarax 150 mg Secobarbital-Na 50 mg Brallobarbital-Ca	5
3. A. M. 56 J. SNr. 120/69	0,41	Itridal ^R 100 mg Cyclobarbital 20 mg Prothipendyl	8
4. P. G. 56 J. SNr. 248/73	1,36	Medinox ^R 150 mg Secobarbital-Na 50 mg Cyclobarbital	kurz
5. E. R. 56 J. SNr. 213/75	2,69	Dormopan ^R 200 mg Hexobarbital 125 mg Cyclobarbital 125 mg Carbromal	4
6. J. D. 55 J. SNr. 125/75	1,81	Norkotral ^R 100 mg Pentobarbital-Ca 25 mg Promazin	1
7. H. L. 53 J. SNr. 91/75	1,51	Neodorm ^R 100 mg Pentobarbital	2
8. H. R. E. 27 J. SNr. 135/68	2,8	Halbmondtabletten ^R 25 mg Mandelsäurebenzylester 25 mg Diphenhydramin . HCL 150 mg d-Bromisovalerianylharnstoff 350 mg Carbromal	1
9. D. B. 24 J. SNr. 99/73	0,73	Halbmondtabletten ^R s. 8	3
10. W. S. 20 J. SNr. 46/72	1,23	Noludar ^R 200 mg Methypylon	3
11. I. H. 62 J. SNr. 208/73	2,36	Anafranil ^R 25 mg Clomipramin	2

Magen aufgefunden wurden, in Blut, Organen und Urin jedoch nur in geringer Konzentration bzw. überhaupt nicht in Erscheinung traten. Zudem sprechen die Konzentrationen in Blut, Leber und Niere für Aufnahme meist nur therapeutischer Mengen oder allenfalls für eine geringe Überdosierung. Selbst unter Berücksichtigung der bei Extraktionen aus dem biologischen Material auftretenden Verluste, ergeben sich bei der analytischen Behandlung der beschriebenen Fälle Wirkspiegel von Medikamenten im Körper, die allein nicht für den Tod der betreffenden Personen verantwortlich sein können. Lediglich in den Fällen 3 und 7 finden sich Konzentrationen, die von vornherein über dem therapeutischen Maß lagen, jedoch bei Berücksichtigung der Vorgeschichte (Gewöhnung) und der kurzen Überlebenszeit nicht als letal anzusehen sind.

Die Blutalkoholkonzentrationen liegen zwischen 0,41 o/oo und 2,8 o/oo, sind also erheblich niedriger als bei tödlichen Alkoholvergiftungen. Mallach u. Röseler (1961) nennen letale Blutalkoholkonzentrationen von 3,5–3,8 o/oo. Auch Linck (1950), Hauschild (1960) und Kaye u. Haag (1957), geben an, daß eine BAK von 3,5–5,0 o/oo tödlich sei. Nach Leopold u. Müller (1968), liegt die tödliche Blutalkoholkonzentration in den meisten Fällen zwischen 3,0–4,5 o/oo.

Bei den beschriebenen 11 Fällen haben sich keine Anhaltspunkte für eine Tod aus natürlicher Ursache ergeben. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen erbrachten nur unspezifische, aber übereinstimmende Befunde.

Es handelt sich dabei um Hirnödem, Lungenödem, akute Blutfülle der inneren Organe und Leberepithelverfettungen. Letztere weisen auf eine toxisch-nutritive Leberschädigung hin, wie sie zum Beispiel nach chronischem Alkoholgenuß zu beobachten ist. Alle anderen Befunde sprechen für den Eintritt eines plötzlichen zentralen Todes.

Es gibt in der Literatur eine große Anzahl von Publikationen, die sich einerseits mit der Wirkung von Medikamenten auf den Äthanolstoffwechsel und andererseits mit dem Einfluß von Äthanol auf den Medikamentenstoffwechsel befassen.

Eine Literaturdokumentation zu diesem Thema findet sich bei Polacsek (1970), neuerer Einzelarbeiten stammen von Schüppel (1971), Rubin u. Mitarbeitern (1970), Datz u. Schüppel (1971), Amsel u. Levy (1970), Lieber u. Decarli (1971), Rubin u. Lieber (1968, 1971), Patel u. Johnson (1975), Maling u. Mitarbeitern (1975).

Im Hinblick auf die immer wieder auftretenden *Todesfälle* bei Alkohol-Medikament Kombinationen scheint uns jedoch ein bisher unbekannter Mechanismus an höheren Zentren, im Sinne einer zentralen Fehlregulation, im Vordergrund zu stehen. Dafür spricht, daß

1. keineswegs bei allen Menschen mehr oder weniger therapeutische Dosierungen von Sedativa im Zusammenwirken mit sicher subletalen Alkoholspiegeln zum Tode führen.
2. bei Aufnahme der beschriebenen verhältnismäßig geringen Mengen von Sedativa bzw. Alkohol – auch bei einer noch so erheblich „entgleisten“ Pharmakokinetik – keine letalen Einzelkonzentrationen im Organismus auftraten. Dies gilt für die theoretischen Fälle sowohl einer völligen Blockierung des Alkoholabbaus als auch einer totalen Hemmung des Arzneimittelmetabolismus. In Übereinstimmung damit waren die von uns ermittelten Konzentrationen für Alkohol bzw. die Medikamente allein in keinem Falle letal. Zudem spricht die Korrelation der Blutalkoholkonzentration mit der Alkoholkonzentration in der Glaskörperflüssigkeit in unseren Fällen – auch bei Berücksichtigung des unterschiedlichen Wassergehaltes und eines postmortalen Wasserschwundes, insbesondere im Blut – für einen erfolgten Alkoholabbau.

3. für eine eventuelle Giftung der Medikamente kein Anhalt besteht, da unterschiedliche chemische Gruppierungen betroffen sind.

Wahrscheinlich sind für die vermutete zentrale Fehlregulation weitere praedisponierende Faktoren notwendig. In einzelnen Fällen könnten Organbefunde in diesem Sinne gedeutet, in anderen Fällen Infekte vermutet werden; zweifellos gibt es aber Fälle, für die praedisponierende Faktoren unerkannt blieben.

Die Frage, warum immer wieder — aber keineswegs immer — Kombination von therapeutischen Medikamentendosen mit subletalen Alkoholdosierungen zum Tode führt, bedarf weiterer Untersuchungen.

Literatur

- Amsel, L. P., Levy, G.: Effect of ethanol on the conjugation of benzoate and salicylate with glycine in man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **135**, 813 (1970)
- Arnold, W.: Plötzliche Todesfälle unter kombinierter Schlafmittel-Alkohol-Einwirkung. *Kriminalistik* **20**, 497 (1966)
- Böhmer, K.: Die Einwirkung einiger Arzneimittel auf den Verlauf der Blutalkoholkurve. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **30**, 205 (1938)
- Bösche, J.: Schlafmittelnachweis mittels Bünnschichtchromatographie. *Ärztl. Lab.* **16**, 237 (1970)
- Bonnichsen, R., Maehly, A., Åqvist, S.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit, I. Mitteilung: Barbiturate. *Blutalkohol* **6**, 165 (1969)
- Bonnichsen, R., Maehly, A., Åqvist, S.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit, II. Mitteilung: Zentralstimulierende Amine und Aromatische Kohlenwasserstoffe. *Blutalkohol* **6**, 245 (1969)
- Bonnichsen, R., Maehly, A., Åqvist, S.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit, III. Mitteilung: Benzodiazepinderivate. *Blutalkohol* **7**, 1 (1970)
- Bonnichsen, R., Maehly, A., Möller M., Åqvist, S.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit, IV. Mitteilung: Übrige Pharmaca und Zusammenfassung der Resultate der I.—IV. Mitteilung. *Blutalkohol* **9**, 8 (1972)
- Cronheim, G., Ware, P. A.: The determination and urinary excretion of Amidone. *J. Pharm. exp. Ther.* **92**, 98 (1948)
- Datz, B., Schüppel, R.: Zur Wirkung oraler Antidiabetika beim Kaninchen unter akuter Äthanolbelastung. *Nauyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.* **269**, 461 (1971)
- Doenicke, A., Kleinert, H.: Arzneimittel, Alkohol und Verkehrstüchtigkeit. *Med. Klin.* **62**, 835 (1967)
- Ducluzeau, R.: Schwere Schlafmittelvergiftungen in Kombination mit Alkohol, *Acta Med. leg. soc.* **22**, 141 (1973)
- Eerola, R.: The effect of ethanol on the toxicity of hexobarbital, thiopental, morphine, atropine and scopolamine. An experimental study on mice. *Ann. Med. exp. Finn.* **39**, 3 (1961)
- Eerola, R., Alha, A.: Synergismus von Alkohol und Beruhigungsmitteln. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **53**, 210 (1962)
- Eicke, W. J.: Zwischenfälle bei Einnahme von Meprobramat und gleichzeitigem Genuß von Alkohol. *Int. Pharmacopsychiat.* **3**, 203 (1969)
- Eicken, S. v.: Zur Ausscheidung von p-Nitrophenol im Urin nach Einwirkung von E 605. *Angew. Chem.* **66**, 551 (1954)
- Elbel, H., Schleyer, F.: *Blutalkohol*. Stuttgart: G. Thieme 1956
- Elbel, H.: Zur Frage der Kombinationswirkung von Alkohol und Medikamenten. *Arch. Krim.* **134**, 83 (1964)
- Forrest, F. M., Forrest, I. S., Mason, A. S.: Review of rapid urine tests for phenothiazine and related drugs. *Amer. J. Psychiat.* **118**, 300 (1961)
- Gaultier, M., Bodin, M. F.: Alcool et intoxications aigues. *Rev. Alcool.* **13**, 173 (1967)

- Geldmacher-v. Mallinckrodt, M.: Forensische Toxikologie, Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Aufnahme mehrerer Medikamente bzw. Gifte. In: B. Mueller, Gerichtliche Medizin Berlin – Heidelberg – New York: Springer 1975
- Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Mang, U.: Schnellnachweis von Metaboliten des Methaqualon und der Chlordiazepoxidgruppe im Urin. *Z. klin. Chem.* 8, 259 (1970)
- Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Pooth, M.: Gleichzeitige spektrographische Prüfung auf 25 Metalle und Metalloide in biologischem Material. *Arch. Toxikol.* 25, 5 (1969)
- Glass, F., Gossow, H., Mallach, H. J.: Beobachtungen und Untersuchungen über die gemeinsamen Wirkung von Alkohol und INH. *Arzneimittel-Forsch.* 14, 1203 (1964)
- Glass, F., Mallach, H. J.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Alkoholwirkung nach längerer Belastung mit INH. *Arzneimittel-Forsch.* 15, 1069 (1965)
- Glass, F., Mallach, H. J.: Beobachtungen und Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Glutethimid. *Arzneimittel-Forsch.* 16, 528 (1966)
- Goldbaum, L. R., Williams, M. A.: A procedure for the rapid isolation of basic drugs from tissue and their subsequent purification and identification. *J. forens. Sci.* 4, 144 (1959)
- Grüner, O., Federlein, K.: Über den Verlauf der Blutalkoholkurve nach Coffeingaben. *Blutalkohol* 3, 188 (1965)
- Grüner, O., Ludwig, O., Bauch, G.: Über den Verlauf der Blutalkoholkurve nach Nikotingenuß. *Blutalkohol* 5, 254 (1968)
- Hauschild, F.: *Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.* Leipzig: VEB Thieme Verlag 1960
- Hartung, W., Sasse, W.: Medikamentös provozierte Alkoholtodesfälle (Antabus, Nicoteben, Eusedon, SEE, Megaphen und Dominal). *Ärztl. Mitt.* 60, 1787 (1963)
- Hüfner, V., Heilmeyer, L.: *Zit. b. Schwerd, W. Der rote Blutfarbstoff und seine wichtigsten Derivate.* Lübeck: Verlag Max Schmidt-Römhild 1962
- Janizewski, H.: „Ergänzende Stellungnahme“ des Bundesgesundheitsamtes zum Gutachten „Alkohol bei Verkehrsstraftaten“. *Blutalkohol* 5, 112 (1968)
- Joachim, H., Bartscher, K. H., Rebholz, K., Pohl, D.: Untersuchungen zur Frage des Einflusses des INH auf die Verteilung und den Stoffwechsel des Alkohols im menschlichen Organismus. *Blutalkohol* 11, 253 (1974)
- Kaye, S., Haag, H. B.: Terminal blood alcohol concentrations in 94 fatal cases of acute alcoholism. *J. Amer. med. Ass.* 165, 451 (1957)
- Kisser, W.: Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie. *Arch. Toxikol.* 22, 404 (1967)
- Klein, H.: Alkohol und Medikamente. *Fortschr. Pharm.* 4, 8 (1964)
- Klein, H.: Alkohol und Medikamente II. Durch Medikamente veränderte Alkoholwirkung. *Fortschr. Med.* 82, 335 (1964)
- Klein, H.: Alkohol und Medikamente I. Durch Medikamente verursachte Alkoholunverträglichkeit und verstärkte Alkoholwirkung. *Fortschr. Med.* 82, 169 (1964)
- Klug, E.: Chemische Befunde bei Vergiftungen durch Bromharnstoffderivate. *Beitr. gerichtl. Med.* 32, 173 (1974)
- Köhler, C.: Die Prüfung der Wechselwirkung zwischen Alkohol und Medikamenten mittels Varianzanalyse. *Blutalkohol* 4, 325 (1967)
- Leopold, D., Müller, E.: Die akute letale Alkohol-Intoxikation. In: *Aktuelle Fragen der ger. Medizin (III.)* (Hrsg.: W. Dürwald). *Wiss. Beiträge d. Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg Halle (Saale)* 1968
- Lester, D., Keokosky, W. Z., Felzenberg, F.: Effect of pyrazoles and other compounds on alcohol metabolism. *Quart. J. Stud. Alcohol* 29, 449 (1968)
- Linck, K.: Alter, letale Dosis und Blutalkoholbefunde bei der tödlichen Äthylalkoholvergiftung. *Med. Klin.* 18, 570 (1950)
- Lieber, C. S., Decarli, L. M.: Role of hepatic microsomal ethanol metabolism. *Chem. Biol. Interact.* 3, 292 (1971)
- Maling, H. M., Stripp, B., Sipes, J. G., Highman, B., Saul, W., Williams, M. A.: Enhanced hepatotoxicity of carbon tetrachloride, thioacetamide and dimethylnitrosamine by pretreatment of rats with ethanol and some comparisons with potentiation by isopropanol. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 33, 291 (1975)
- Mallach, H. J., Seitz, J.: Angaben von Alkoholtätern über ihre Arzneimittelaufnahme und deren

- Überprüfung. *Blutalkohol* 12, 337 (1975)
- Mallach, H. J.: Methodische Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der gemeinsamen Wirkung von Alkohol und Arzneimitteln. *Blutalkohol* 4, 165 (1967)
- Mallach, H. J., Röseler, P.: Beobachtungen und Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Kohlenmonoxid. *Arzneimittel-Forsch.* 11, 1004 (1961)
- Mallach, H. J.: Die Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit durch exogene Wirkstoffe. In: Gadamer's Lehrbuch der chem. Toxikologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte. 3. Aufl. 1/1 Hrsg.: E. Graf; Fr. R. Preuss Göttingen: Vandenhoeck und Rupprecht 1969
- Mallach, H. J.: Alkohol und Arzneimittel als verkehrsmedizinisches Problem. *Materia Medica Nordmark* 20, (1968)
- Melville, K. J., Jordan, G. E., Douglas, D.: Toxic and depressant effects of alcohol given orally, in combination with glutethimide or secobarbital. *J. Tox. Appl. Pharm.* 9, 2 (1966)
- Milner, G.: Cumulative lethal dose of alcohol in mice given amitriptyline. *J. Pharm. Sci.* 57, 2005 (1968)
- Naess-Schmidt, T. E.: Alcohol, Carbon Monoxide and Drugs in Road-Fatalities. *Blutalkohol* 8, 318 (1971)
- Noirfalise, A., Penelle, J. M., Hensghem, C.: Alcoolémie et traitements chimiothérapeutiques. *Arch. belg. Med. soc.* 24, 473 (1966)
- Osterhaus, E.: Die Gefährdung alkoholisierter Personen durch sedierende Medikamente. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 57, 249 (1966)
- Osterhaus, E.: Forensische Bedeutung von Medikamenten im Straßenverkehr. *Blutalkohol* 2, 395 (1963)
- Osterhaus, E., Johannsmeier, K.: Untersuchungen über den Einfluß von Jatronen auf die Resorption von Alkohol und den Blutalkoholabbau. *Blutalkohol* 2, 367 (1963)
- Patel, V. K., Johnson, G. E.: The influence of chronic ethanol consumption on the distribution of thiopental in rats. *Can. J. Physiol. Pharmac.* 53, 669 (1975)
- Polacsek, E.: Interaction of alcohol and other drugs. An annotated bibliography. Toronto/Canada: Addiction Research Foundation 1970
- Rada, R. T., Kellner, R., Buchanan, J. G.: Chlordiazepoxide and Alcohol: A Fatal Overdose. *J. forens. Sci.* 20, 544 (1975)
- Rubin, E., Lieber, C. S.: Hepatic microsomal enzymes in man and rat: Induction and inhibition by ethanol. *Science* 162, 690 (1968)
- Rubin, E., Lieber, C. S.: Alcoholism, alcohol and drugs. *Science* 172, 1097 (1971)
- Rubin, E., Misra, P. S., Gang, H., Lieber, C. S.: Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication. *Amer. J. Med.* 49, 801 (1970)
- Schmidt, G.: Papierchromatographische Vorprobe bei der toxikologischen Harnanalyse. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 49, 259 (1959)
- Schmidt, G.: Beeinträchtigung der Fahrsicherheit durch Medikamente. *Bayer. Ärzteblatt* 18, 485 (1963)
- Schneider, A.: Beurteilung der Fahruntüchtigkeit beim Zusammenwirken von Medikament und Alkohol aus richterlicher Sicht. *Blutalkohol* 2, 415 (1963)
- Schönbein, C. F.: Über den tätigen Zustand des in dem Kupferoxyd enthaltenen Sauerstoffs und ein darauf beruhendes höchst empfindliches Reagens auf die Blausäure und die löslichen Cyanmetalle. *Neues Repetit. Pharm.* 18, 356 (1869)
- Schüppel, R.: Hemmung der Hydroxylierung von Arzneimitteln in vivo unter Äthanolbelastung. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 265, 156 (1969)
- Schüppel, R.: Konjugationsreaktionen im Arzneistoffwechsel der Ratte bei akuter Äthanolbelastung. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 265, 233 (1969)
- Schüppel, R.: Wirkung von Alkohol auf den Arzneimittelstoffwechsel, Kongreßbericht II. Intern. Freiburger Lebersymposium Stuttgart: Schattauer Verlag 1971
- Schütz, H. W.: Über den Nachweis von Morphinderivaten im Urin. *Beitr. gerichtl. Med.* 28, 354 (1971)
- Seidel, G., Soehring, K.: Zur Frage der Änderung der Blutalkoholwerte durch Medikamente. *Arzneimittel-Forsch.* 15, 472 (1965)
- Seifert, P., Brossmer, R.: Eine Testfleckenmethode zur Bestimmung kleinster Arsenmengen im biologischem Material. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 214, 121 (1952)
- Smith, S. E., Herxheimer, A.: Toxicity of ethanolbarbiturate mixtures. *J. Pharm. Pharmac.* 21,

- 869, (1969)
- Soehring, K., Schüppel, R.: Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimitteln. Dtsch. med. Wschr. 91, 1892 (1966)
- Soehring, K., Wolters, H. G.: Pharmakologische Grundlagen der Wirkung von Arzneimitteln auf die Verkehrstüchtigkeit. S. 854. Handbuch der Verkehrsmedizin 1968
- Valov, P.: Rapid qualitative and quantitative determination of barbiturate from postmortem specimens. Ind. and Eng. Chem. Analyt. Ed. 18, 456 (1946)
- Vapataalo, H., Karpanen, H.: Combined toxicity of ethanol with chlorpromazine, diazepam, chlormethazole or pentobarbital in mice. Agent and Actions 1, 43 (1969)
- Wagner, H. J.: In Konferenzbericht der 5. Int. Konferenz über Alkohol und Verkehrssicherheit E VI/39 Freiburg i. Breisgau 1969. Freiburg/Brsg.: Hans Ferdinand Schulz Verlag
- Wagner, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über die zahlenmäßige Beziehung zwischen Medikament- bzw. alkoholbeeinflussten Verkehrsteilnehmern. Zbl. Verkehrsmed. 9, 132 (1963)
- Wagner, H. J.: Die Bedeutung von geringen CO-Konzentrationen im Blut für die Verkehrssicherheit. Beitr. gerichtl. Med. 21, 198 (1961)
- Wagner, H. J.: Die Bedeutung der Untersuchung von Blut- bzw. Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsunfällen auf Grund der Überprüfung von 2060 Personen. Arzneim. Forsch. 11, 992 (1961)
- Wagner, H. J.: Einfluß von Medikamenten auf den Acetaldehydspiegel im Blut nach Alkoholzufuhr. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 46, 70 (1957)
- Wagner, H. J.: Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels durch verschiedene Medikamente und nachfolgende Alkoholgaben. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 46, 575 (1957)
- Weinig, E., Schwerd, W.: Alkohol-Barbiturat Synergismus. Fortschr. Med. 74, 497 (1956)
- Wolff, F.: Alkohol als Suicidmittel. Wiss. Z. Univ. Halle, Math.-nat. Reihe 17, 579 (1968)
- In: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 66, 35 (1969)

Eingegangen am 22. Dezember 1975