

Kasuistik – Casuistry

**Das Mengenverhältnis der Komponenten eines
Zweiphasenschlafmittels in Abhängigkeit von
der Vergiftungsdauer**

St. Pollak und W. Vycudilik

Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien, Sensengasse 2, A–1090 Wien

**The Ratio of the Concentrations between the Components of a two Phase
Hypnotic in Relation to the Time of Intoxication**

Summary. Two cases of poisoning with a double phase effect hypnotic were investigated in respect to the extent to which concentrations of short and medium acting barbiturates (hexobarbital, cyclobarbital) could be used for estimating the duration of poisoning. The analysis of the brain turned out to be especially suitable. Increasing the duration of poisoning the ratio of the concentrations was shifted towards the longer acting component. Blood and liver seem to be less informative. The method might be used to estimate the interval between beginning of the poisoning and death in case of intoxication with different acting barbiturates.

Zusammenfassung. Bei Vergiftungen mit einem Zweiphasenschlafmittel wurde überprüft, inwieweit das quantitative Verhältnis zwischen kurz und mittellang wirksamen Barbituraten (Hexobarbital und Cyclobarbital) als Hinweis auf die Vergiftungsdauer dienen kann. Die Analyse des Gehirns erwies sich in diesem Zusammenhang als besonders geeignet. Mit zunehmender Vergiftungsdauer kam es zu einer deutlichen Verschiebung des oben genannten Konzentrationsverhältnisses zugunsten der länger wirksamen Komponente. Blut und Leber erscheinen demgegenüber weniger aussagekräftig. Die Methode könnte ein Hilfsmittel zur Ermittlung des Zeitintervalls zwischen Vergiftungsbeginn und Tod darstellen, wenn eine Intoxikation mit mehreren, verschieden lang wirkenden Barbituraten vorliegt.

Key words. Zweiphasenschlafmittel, Konzentrationsverhältnis – Vergiftungsdauer – Selbstmord, kombinierter

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Schlafmittelvergiftung und einer anderen, konkurrierenden Todesart kann mitunter die Kenntnis der Vergiftungsdauer für die Feststellung der Todesursache von Interesse sein. In solchen Fällen liegt der Gedanke nahe,

das Leichenblut quantitativ hinsichtlich seines Gehaltes an Hypnotika zu untersuchen. Ein negatives Ergebnis bzw. ein sehr niedriger Blutwert könnte gegebenenfalls auf eine unmittelbare zeitliche Aufeinanderfolge von Medikamenteneinnahme und Todeseintritt hinweisen und deshalb gegen die Vergiftung als Todesursache sprechen.

Wie kritisch der Aussagewert der im Blut und in den Organen aufgefundenen Schlafmittelkonzentrationen beurteilt werden muß, sei anhand zweier Fälle von kombiniertem Selbstmord dargestellt:

Fall 1: Eine 49jährige Frau wurde in ihrer Wohnung erhängt aufgefunden. Die als Strangwerkzeug verwendete Wollkrawatte war an einer Türschnalle befestigt und hatte die Form einer einfachen durchlaufenden Schlinge mit vorne liegendem Aufhängepunkt. Der Körper befand sich in linker Seitenlage. Daß dem Erhängen eine Schlafmitteleinnahme vorangegangen ist, konnte erst durch die Obduktion aufgedeckt werden. Auslösendes Moment für den Suicid der Frau dürfte die Nachricht vom Tode ihres Gatten gewesen sein.

Fall 2: Am späten Vormittag drang die Wohnungsinhaberin gewaltsam in das Zimmer ihrer 77jährigen Untermieterin ein und stellt dabei fest, daß die im Bett liegende Frau bereits tot war. Die Leiche wies an der Beugeseite des linken Handgelenks oberflächliche, zueinander parallele Schnittverletzungen auf, die jedoch zu nur unerheblichen Blutverlusten geführt hatten. Ein Trinkglas mit Pulverresten deutete außerdem auf ein Schlafmittelvergiftung hin. Die alleinstehende Frau war zuletzt am vorangegangenen Abend gesehen worden. Sie hatte an schmerzhaften Beinödemen gelitten und wiederholt Selbstmordabsichten geäußert.

Beide Male wurde dasselbe Zweiphasenhypnotikum verwendet. Es enthält neben anderen Inhaltsstoffen pro Tablette 0,2 g Cyclobarbitol (Phanodorm^R) als mittellang wirksame und 0,15 g Hexobarbitol (Evipan^R) als kurzwirksame Komponente (Einschlaf- und Durchschlafmittel).

Im erstzitierten Fall folgte auf die Schlafmitteleinnahme ein Selbsterhängungsakt; im zweiten Fall trat der Tod erst nach einigen Stunden infolge der Intoxikation ein, wobei allerdings die vorbestehende chronische kardiale Dekompensation das Kreislaufversagen beschleunigt haben dürfte.

Methodik und Ergebnisse der chemischen Untersuchung

Die Analyse von Blut und Organen erfolgte nach bekannten Verfahren. Organteile wurden nach dem Zerkleinern mit dem Ultra-Turrax mit der 10- bis 15-fachen Alkoholmenge extrahiert. Die Isolation der Barbiturate führten wir nach dem von Machata et al. [1] beschriebenen Verfahren mittels Ätherextraktion durch.

Aus dem Blut wurden die Arzneimittel durch Adsorption an XAD-4 isoliert (Machata und Vycudilik [2], Vycudilik [3]). Etwa 5 g feuchtes Harz wurden mit 20 ml Blut 15 min an einem Vortexrührer geschüttelt, durch einen groben Glassintertiegel filtriert und sorgfältig mit kleinen Portionen Waschwasser von Proteinresten gesäubert. Die adsorbierten Substanzen wurden mit 50 ml Chloroform-Isopropanol (4:1) nach Zusatz von etwas Natriumsulfat zu Trocknungszwecken im Batchverfahren am Schüttelrührer eluiert. Die organische Phase wurde nach Filtrieren abdestilliert und der Rückstand zur gaschromatographischen Bestimmung in Methanol, Aceton oder Äthylacetat gelöst. Zur gaschromatographischen Bestimmung verwendeten wir einen Perkin-Elmer F 20/B-Gaschromatographen, ausgerüstet mit einem Stickstoffdetektor. Die

Auftrennung erfolgte in einer Glassäule (2,4 mm i.D., 2 m lang) mit OV-17, 2,5% auf Chromosorb G AW-DMCS 80–100 mesh. Die Säulentemperatur wurde bei 150° beginnend mit 10° pro min bis 250° programmiert. Eine übermäßige Anreicherung von höhermolekularen Substanzen konnte so vermieden werden.

Die Konzentrationen ergaben sich durch Ausmessen der Peakhöhe und Vergleich mit bekannten Konzentrationen von Hexobarbital- und Cyclobarbitallösungen. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens wurde mit ± 5 Rel% bestimmt (Doppelbestimmung).

Die Ergebnisse können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1. Konzentration von Hexobarbital (Ev) und Cyclobarbital (Ph) in Abhängigkeit von der Vergiftungsdauer

		Fall 1 (Vergiftungsdauer: ca. 15 min)	Fall 2 (Vergiftungsdauer: einige Stunden, < 12 h)
Blut	Ev	0,5 mg%	0,2 mg%
	Ph	19,0 mg%	6,4 mg%
Großhirn	Ev	2,0 mg%	0,2 mg%
	Ph	11,2 mg%	4,5 mg%
Kleinhirn	Ev	1,8 mg%	0,2 mg%
	Ph	7,1 mg%	4,1 mg%
Stammganglien	Ev	1,4 mg%	0,3 mg%
	Ph	5,2 mg%	6,8 mg%
Leber	Ev	2,6 mg%	3,1 mg%
	Ph	14,1 mg%	8,0 mg%
Milz	Ev	1,3 mg%	0,4 mg%
	Ph	10,5 mg%	9,7 mg%

Harn stand für die Untersuchung nicht zur Verfügung. Die eingenommene Tablettenmenge war in beiden Fällen unbekannt.

Diskussion

Betrachtet man die Blutspiegel beider Barbitursäurederivate (Tab. 1), so fällt auf, daß schon eine sehr kurze Resorptionszeit zu einer beachtlichen Konzentration geführt hat. Diese kann, wie der Fall 1 zeigt, unter Umständen höher liegen als die innerhalb weiter Grenzen schwankenden Werte nach Vergiftungen mit letalem Ausgang (Schmidt [4]). Selbst wenn man annimmt, daß in dem angeführten Fall die Strangulation erst mit Erreichen der hypnotischen Konzentration infolge Hineinfallens in die Schlinge zustande

kam, bleibt doch erstaunlich, wie groß die Mengen sind, die noch in den wenigen Minuten bis zum Sistieren der Herzaktion aufgenommen werden können. Da auch bei den meisten anderen gewaltsamen Todesarten die Agonie zumindest einige Minuten dauert, wird aus dem Blutspiegel einer einzigen Substanz nur selten ein Rückschluß auf die Zeitspanne zwischen Medikamenteneinnahme und Todeseintritt möglich sein. Der Bestimmung von Metaboliten könnte allerdings in dieser Hinsicht eine besondere Bedeutung zukommen.

Tabelle 2. Verhältnis der Konzentration von Hexobarbital und Cyclobarbital in Abhängigkeit von der Vergiftungsdauer

	Fall 1 (Vergiftungsdauer: ca. 15 min) Hexobarb.: Cyclobarb.	Fall 2 (Vergiftungsdauer: einige Stunden, < 12 h) Hexobarb.: Cyclobarb.
Blut	1 : 38	1 : 32
Großhirn	1 : 5,6	1 : 22,5
Kleinhirn	1 : 3,9	1 : 20,5
Stammganglien	1 : 3,7	1 : 22,6
Leber	1 : 5,4	1 : 2,6
Milz	1 : 8,0	1 : 24,2

Auch der Quotient aus den Konzentrationen zweier verschieden lang wirksamer Barbitursäureabkömmlinge (Tab. 2) kann zu einer Aussage über die Vergiftungsdauer nicht herangezogen werden, solange man sich auf die Untersuchung des Blutes beschränkt. Wenn nur ein kurzer Zeitraum zwischen Einnahme und Tod liegt (Fall 1), ist der Hexobarbitalspiegel im Venenblut relativ niedrig, da im Initialstadium infolge der ausgezeichneten Lipidlöslichkeit dieser N-methylierten Verbindung eine Anreicherung im Zentralnervensystem stattfindet.

Handelt es sich um eine länger andauernde Intoxikation (Fall 2), ist der Blutspiegel der unveränderten Substanz gleichfalls niedrig, vor allem wegen der rasch ablaufenden Metabolisierung in der Leber (Hydroxylierung der Seitenkette und Oxidation zum Keton, Schmidt [5]). Daraus erklärt sich, daß das quantitative Verhältnis der zwei Barbitursäurederivate im Blut trotz unterschiedlicher Vergiftungsdauer etwa gleich groß sein kann. Die routinemäßige Ermittlung der Barbituratmetaboliten stößt wegen der zu geringen Ansprechempfindlichkeit der hydroxylierten Derivate sowohl am FID- als auch am NP-Detektor und wegen der ungünstigen gaschromatographischen Eigenschaften auf Schwierigkeiten (Adsorption polarer Verbindungen).

Im Gegensatz zum Blut kommt der Zeitfaktor beim Konzentrationsvergleich am Gehirn klar zum Ausdruck. Wie aus Tab. 2 zu ersehen ist, verschiebt sich das Verhältnis zwischen den beiden Barbituraten binnen weniger Stunden deutlich zugunsten der

länger wirksamen Verbindung. Eine ähnliche Entwicklung läßt sich an der Milz verfolgen. In der Leber, dem Zentrum der Metabolisierungsvorgänge, liegt der Hexobarbitalgehalt noch nach einigen Stunden sehr hoch, während der Cyclobarbitalspiegel in diesem Organ den Spiegel im Blut nicht wesentlich übertrifft (Last [6]).

Die nach sehr kurzer Vergiftungsdauer beobachteten Konzentrationsunterschiede in den einzelnen Gehirnregionen (Tab. 1) könnten sich als Folge einer ungleichen Durchblutung interpretieren lassen (Ganong [7]), die hauptsächlich das weniger gut lipidlösliche Cyclobarbital betrafte. In einem späteren Stadium (Fall 2) liegt innerhalb des Zentralnervensystems eine etwa gleichmäßige Barbituratverteilung vor (Maynert [8]).

Literatur

1. Soliman, El Gendi, Kisser, W., Machata, G.: Isolierung und Nachweis basischer Arzneimittel in der Toxikologie. *Mikrochim. Acta* **1**, 120–132 (1965)
2. Machata, G., Vycudilik, W.: Isolierung von Drogen aus Blut mit makroretikulären Adsorbentien. *Arch. Toxikol.* **33**, 115–122 (1975)
3. Vycudilik, W.: Isolation of Drugs with macroreticular resins. The determination of Phentermine in Blood. *Chromat.* **111/2**, 439–442 (1975)
4. Schmidt, G.: Detection and estimation of barbituric acid derivatives, in *Methods of Forensic Science. Interscience Publ.* **1**, 373–496 (1962)
5. Schmidt, G.: Der intravitale und postmortale Abbau von Barbitalen. *Arch. Toxikol.* **17**, 93–150 (1958).
6. Last, W.: Vergleichende Untersuchungen zur Bestimmung von Cyclobarbital in Organen und Körperflüssigkeiten. *Arch. Toxikol.* **19**, 269–272 (1961)
7. Ganong, W. T.: *Med. Physiologie.* S. 572 ff. Berlin–Heidelberg–New York: Springer 1971
8. Maynert, E. W., van Dyke, H. B.: The absence of localization of barbital in divisions of the central nervous system. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **98**, 184–187 (1950)

Eingegangen am 17. September 1975