

Zum Nachweis therapeutischer Konzentrationen Chlormethiazol im Blut*

R. Iffland**

Institut für gerichtliche Medizin der Universität Köln, Melatengürtel 60–62, D-5000 Köln 30,
Bundesrepublik Deutschland

Therapeutic Concentrations of Chlormethiazol in Blood and their Detection

Summary. Chlormethiazol in body-fluids and tissues is measured with a sensitive gaschromatographic method. The blood-concentration is a reference point for calculating the dosage and effect of chlormethiazol especially in medical questions of behaviour in traffic. The blood levels after a single and also long-term dosage were determined.

Zusammenfassung. Es wird ein empfindliches gaschromatographisches Verfahren zur Bestimmung des Chlormethiazols in Körperflüssigkeiten und Geweben mitgeteilt. Zur Begutachtung und für verkehrsmedizinische Fragestellungen ist der Blutspiegel eine relevante Bezugsgröße zur Abschätzung der Medikation und damit der Einwirkung des Chlormethiazols. Blutspiegel für einmalige Dosierungen, aber auch für längerdauernde Therapien mit Distraneurin in der Klinik wurden bestimmt.

Key words. Chlormethiazol, Nachweis im Blut – Toxikologie, Nachweis von Chlormethiazol

Chlormethiazol, bekannter unter der Handelsbezeichnung Distraneurin, wird als Sedativum und zur Therapie von Entzugsdelirien vorwiegend bei Alkoholikern verwendet. Trotz aller therapeutischen Erfolge bei oraler Applikation des Distraneurin, seiner Ungefährlichkeit für die Behandlung deliranter Zustände sind gerade Alkoholiker gefährdet, vom Alkoholmißbrauch zum Distraneurinmißbrauch umzusteigen [1]. Bei Abusus ist eine rasche Dosissteigerung bis zu 40–50 Tabletten pro Tag zu beobachten.

Die breite Anwendung des Chlormethiazol in den letzten Jahren macht es für verkehrsmedizinische und forensische Fragestellungen zunehmend bedeutsamer. So wurde wiederholt bei Verkehrsstraftaten und anderen Delikten auf die Einnahme von Distraneurin durch die Beschuldigten hingewiesen. Wenn in einem konkreten Fall in foro die Wirkung von Chlormethiazol allein oder synergistisch mit Alkohol angesprochen wird, sollte nicht nur von den Angaben eines Beschuldigten ausgegangen werden.

* Mit finanzieller Unterstützung des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen

** Herrn Binder danke ich für seine Mithilfe bei den Messungen

Als Grundlage einer Bewertung können nur das klinische Erscheinungsbild, der Handlungsablauf und vor allem das Ergebnis einer qualitativen und quantitativen Analyse zusammen dienen.

Gradmesser für die Chlormethiazolbeeinflussung ist der Blutspiegel. Literaturangaben über den Blutspiegel liegen zumeist Meßergebnisse nach einem spektralphotometrischen Verfahren zugrunde [2]. Burmeister u. a. [3] konnten die von Allgén u. a. [2] ermittelten Konzentrationen in Serum und Urin nicht bestätigen. Sie fanden in den von ihnen untersuchten Körperflüssigkeiten kein Chlormethiazol, obwohl die eingenommene Tablettenmenge wesentlich größer war. Blutspiegel werden auch von Frisch und Ortengren mitgeteilt [4].

Zur Verteilung von Chlormethiazol in Körperflüssigkeiten und Organen bei Suiziden liegen Untersuchungen von Bonnicksen u. a. [5] sowie Oliver und Stewart [6] vor. In allen angesprochenen Arbeiten wurde die quantitative Bestimmung spektralphotometrisch durchgeführt.

Qualitative gaschromatographische Nachweise des Chlormethiazols geben auch die letztgenannten Autoren [5, 6] an. Pöhlmann [7] erfaßt gaschromatographisch mit dem stickstoffspezifischen Detektor noch 20 ng. Seine Untersuchung betrifft eine massive Vergiftung. Gegenstand dieser Arbeit ist die gaschromatographische Messung therapeutischer Konzentrationen und die sich daraus ergebende Bewertung forensisch relevanter Fälle.

Methoden

1. Gaschromatographischer Nachweis

Zur Verfügung stand ein Gaschromatograph der Firma Hewlett-Packard, Modell 5750, mit stickstoffspezifischem Detektor Modell 15161 A und Schreiber Modell 7128 A. Zur Trennung wurden nur Glassäulen verwendet.

Säule A 1,5 m Säule i. D. 3 mm 12,5 % Apiezon L, 2 % Igepal CO-880 auf Chromosorb W-AW-DMSC 80-100 mesh 5 % KOH-unterlegt.

Säule B 2 m Säule i. D. 4 mm 2 % Carbowax 20 M auf Chromosorb W-AW-HMDS 80-100 mesh KOH-gewaschen

Säule C 1,5 m Säule i. D. 3 mm 3,5 % OV-17 auf Chromosorb W-AW-DMCS 80-100 mesh

Aus Tabelle 1 ergeben sich die relativen Retentionszeiten von Chlormethiazol im Vergleich mit Nikotin und Amphetamin für isotherme Arbeitsweise. Säulentemperatur 130° C.

Tabelle 1. Relative Retentionszeiten auf den Säulen A-C

	Amphetamin	Chlormethiazol	Nikotin
Säule A	0.32	0.59	1.00
Säule B	0.54	1.12	1.00
Säule C	0.38	0.69	1.00

Zur Untersuchung des Extraktes biologischen Materials empfiehlt es sich, temperaturprogrammiert zu arbeiten und die schwerer flüchtigen Substanzen vor der nächsten Injektion von der Säule zu entfernen. Für die einzelnen Säulentypen hatten sich die folgenden Programme bewährt. Säule

A und C 130–230° C Temperaturanstieg 10° C/Min. 5 Min. isotherm, Säule B 100–200° C Anstieg 10° C/Min. 5 Min. isotherm.

Als relatives Maß für die Empfindlichkeit des stickstoffspezifischen Detektors können die von gleichen Substanzmengen überstrichenen Peakflächen angesehen werden. Für Amphetamin, Chlormethiazol, Nikotin wurde ein Verhältnis von 0,55 : 1,00 : 1,19 gefunden. Chlormethiazol mit einem N-Atom ist um einen Faktor 2 empfindlicher nachweisbar als das ebenfalls ein N-Atom enthaltende Amphetamin. Nikotin enthält 2 Stickstoffatome.

Die Nachweisgrenze hängt etwas von der thermischen Belastbarkeit der einzelnen stationären Phasen ab. Gemessen wurde mit einer wäßrigen Lösung. Es ergaben sich folgende Nachweisgrenzen Säule A 1 ng, Säule B und C 0,4 ng.

Für die quantitative Bestimmung des Chlormethiazols wurde auf die Verwendung eines inneren Standards verzichtet, da man nicht davon ausgehen kann, daß in jedem Fall ausreichend Material für mehrfache Untersuchungen vorliegt, und die Konzentration des inneren Standards in etwa der Konzentration des Chlormethiazols angepaßt sein müßte. Bei niedrigen Spiegeln sind auch Überlappungen des Standards mit biogenen Stoffen oder von anderen Medikamenten stammenden Substanzen bei der notwendigen hohen Geräte-Empfindlichkeit nicht immer zu vermeiden.

Die Vergleichskurve, ermittelt aus den Peakhöhen in Relation zur eingespritzten Menge Chlormethiazol, ist im Bereich zwischen 2 und 40 ng für die Säulen A–C bei einer Meßgenauigkeit von 5 % linear. Oberhalb 40 ng nimmt die Peakhöhe überproportional zu. Die relative Streuung der Peakhöhen gemessen nach 6 Injektionen von 2 bzw. 5 µl einer 10 ppm Vergleichslösung beträgt 3 %. Zur quantitativen Bestimmung wurden nach Einstellung einer geeigneten Konzentration der Meßlösung jeweils benachbarte Konzentrationen der Vergleichskurve eingespritzt. Hinsichtlich Genauigkeit genügt dieses Verfahren den Anforderungen einer Untersuchung biologischen Materials. Die günstigsten Trennergebnisse wurden auf der Carbowaxsäule erzielt. Zur qualitativen Absicherung ist jedoch auch die Verwendung einer der beiden anderen Säulen notwendig.

2. Extraktion und Aufarbeitung des biologischen Materials

a) *Blut oder Serum*: 1 ml Blut oder Serum werden in ein 12 ml fassendes Zentrifugenschliffglas pipettiert, mit 1 ml dest. Wasser verdünnt und durch 0,3 ml 5 n Natronlauge alkalisch gestellt. Es wird mit 3 ml Diäthyläther extrahiert (1 min. schütteln) und nach Trennung der Phasen durch scharfes Zentrifugieren die Ätherschicht in ein 8 ml Zentrifugenglas überführt. In diesem Glas sind 0,2 ml einer Mischung von Methanol, 0,1 n HCl und 0,1 n H₂SO₄ in Volumenverhältnis 14 : 5 : 1 vorgelegt. Die wäßrige Phase wird mit 2 ml Äther erneut extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Acetonbad auf –16° C gekühlt. Anschließend wird der Äther mit Stickstoff abgeblasen, der ätherfreie Rückstand bei Raumtemperatur zur Trocknung eingedampft und mit einer geeigneten Menge Wasser oder 1 : 1 (Vol)-Mischung Methanol-Wasser aufgenommen. Die Konzentration der aufzuspritzenden Meßlösung sollte im linearen Bereich der Vergleichskurve liegen. Es ist zweckmäßig, vor dem Abdampfen bei Raumtemperatur durch scharfes Zentrifugieren die an der Wand haftenden Tropfen am Boden zu vereinigen.

b) *Muskulatur, Organe, Mageninhalt*: Je 1 g werden 2 ml dest. Wasser zugesetzt. Nach Homogenisierung (Ultraturax) wird eine 1 g entsprechende Menge des Homogenats mit 2 ml 10%iger Perchlorsäurelösung gefällt. Nach Zentrifugieren wird die wäßrige Phase abgezogen und der Rückstand mit 0,5 ml Perchlorsäurelösung und 2 ml Wasser ausgewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 1,3 ml 5 n Natronlauge alkalisch gestellt und wie unter a) mit Diäthyläther extrahiert.

c) *Urin*: 2 ml werden wie unter a) alkalisch gestellt und extrahiert.

Zusatzversuche ergaben, daß Chlormethiazol aus Blut, Urin und Geweben mit dem o. g. Verfahren in Konzentrationen von 0,1 ppm und höher quantitativ erfaßt wird.

Bei geringeren Konzentrationen liegt die Wiedergewinnungsrate unter 100 %. 0,05 ppm 89 %, 0,02 bzw. 0,01 ppm 63 %.

Das Einengen zur Trockne ist für die quantitative Messung notwendig, da in säurehaltigen wäßrigen Lösungen die Peakhöhe bei gleicher Konzentration niedriger als in säurefreien Lösungen ist. Die Unterschiede sind abhängig von der Säurekonzentration. Bei 0,01–0,02 n salzsauren Lösungen liegt eine Verminderung der Peakhöhe im Meßbereich von ca. 20 % und bei 0,1 n salzsaure Lösung von 50 % vor. Man kann diesen Einfluß umgehen, indem zusammen mit der Probenlösung etwas Natronlauge aufgezogen wird.

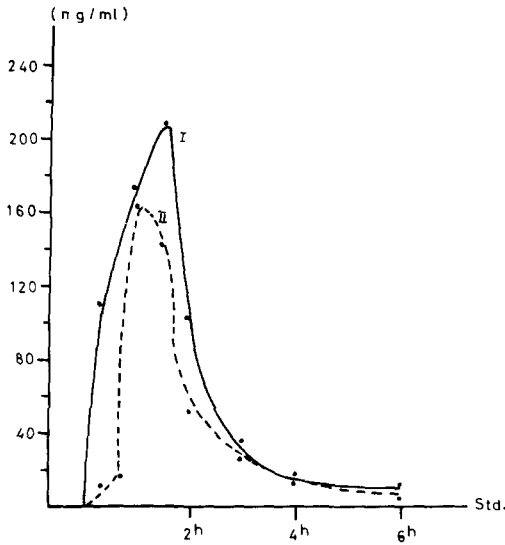


Abb. 1. Gaschromatographische Bestimmung der Chlormethiazol-Konzentration im Blut bei 2 Versuchspersonen nach einmaliger Einnahme von 460 mg Wirkstoff

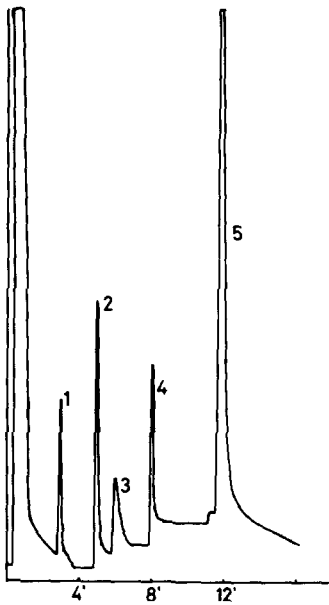


Abb. 2. Chromatogramm Pat. IV Chlormethiazolspiegel im Blut 440 ng/ml. Injiziert $2 \mu\text{l}/50 \mu\text{l}$. Säule B temperaturprogrammierte Arbeitsweise. Empfindlichkeit 16×10^2 . Substanzen: 1 Chlormethiazol, 2-4 nicht identifiziert, 5 Coffein

Ergebnisse

1. Blutspiegel nach einmaliger Gabe von 460 mg Chlormethiazol

Für diesen Versuch standen zwei gesunde männliche Personen von 35 Jahren 86 kg Körpergewicht (I) und 38 Jahren, 77 kg Körpergewicht (II) zur Verfügung. 3,5 Stunden nach einem leichten Frühstück wurden 2 Tabletten Distraneurin entsprechend 460 mg Chlormethiazol ohne zusätzliche Flüssigkeit eingenommen und der Blutspiegel über 6 Stunden den kontrolliert (Abb. 1).

Tabelle 2. Blutspiegel des Chlormethiazol während Therapien mit Distraneurin in der Klinik*

	Zeit	Distraneurin-Medikation	Blutspiegel ng/ml
Patient I	0	2 Tabl.	
	1 h 30'		700
	2 h 35'		675
	4 h 15'	2 Tabl.	
	5 h 20'		575
	7 h 20'		240
	7 h 45'	2 Tabl.	
9 h 30'	250		
Patient II	0	2 Tabl.	
	1 h 30'		920
	3 h 30'		240
	4 h 00'	2 Tabl.	
	5 h 45'		895
	7 h 30'		225
Patient III	- 20'		350
	0	2 Tabl.	
	2 h 20'		1380
	4 h	2 Tabl.	
	6 h		2000
	8 h		1775
Patient IV	0	2 Tabl.	
	1 h 30'		440
	3 h 30'		250
	5 h 45'		175
	7 h 30'		125
Patient I, ♂	50 Jahre, seit 5 Tagen 4 x 2 Tabl. Distraneurin täglich		
Patient II, ♀	62 Jahre, seit 4 Jahren 3 x 2 Tabl. Distraneurin täglich		
Patient III, ♂	52 Jahre, seit 11 Tagen 4 x 2 Tabl. Distraneurin täglich		
Patient IV, ♀	64 Jahre, seit 4 Tagen 2 x 2 Tabl. Distraneurin täglich, davor 9 Tage lang 3 x 2 Tabl. täglich		

* Herrn Dr. W. Gerhard vom St. Vincenz-Haus Köln wird für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials gedankt

Urinproben wurden 1 Stunde, 3 und 6 Stunden nach der Einnahme des Medikamentes gesammelt. Bei Versuchsperson I war kein unabgebautes Chlormethiazol nachweisbar. Versuchsperson II zeigte nur in der zweiten Urinprobe von 185 ml eine Chlormethiazolkonzentration von 19,5 ng/ml. Das entspricht einer Gesamtmenge an unabgebaut ausgeschiedenem Chlormethiazol von 3,6 µg.

2. Chlormethiazolblutspiegel nach Distraneurin-Therapien

Bei den mitgeteilten Fällen (Tab. 2) handelt es sich um Patienten, die seit mehreren Tagen mit Distraneurin therapiert wurden. Neben Distraneurin wurden noch weitere Medikamente verabreicht. Dadurch wurde der Nachweis im Urin erschwert. Im Blut bereitete die Differenzierung des Chlormethiazol keine Schwierigkeiten (Abb. 2).

Tabelle 3. Blutspiegel des Chlormethiazol in Zusammenhang mit strafbaren Delikten

Nr.	Angaben zur Person	BAK (%)	Angaben zur Medikation	Blutspiegel ng/ml
1	K 214/76 ♂ 31 J. 71 kg	3,01	angebl. 19 Std. zuvor 6 Tabl. Distraneurin ver- teilt über Stunden	20
2	948/76 ♂ 39 J. 65 kg	1,71	angebl. 7 Tabl. Distraneurin in den letzten 8–10 Stunden	210
3	1266/76 ♂ 56 J. 70 kg	1,26	angebl. 6 Tabl. Distraneurin tägl. letzte vor 7 Stunden	1740
4	5760/75 ♂ 56 J. 90 kg	2,73	10 Tabl. Distraneurin über den Tag verteilt, letzte ca. 4 Stunden vorher	17

3. Chlormethiazolspiegel in Begutachtungsfällen

Die Fälle sind in Tabelle 3 aufgelistet. Glaubhaft und möglich sind nach dem Vergleich mit den Ergebnissen aus a und b die Angaben in Fall 1 und 2. Im Fall 3 spricht die Konzentration für die Einnahme von mehr Distraneurin oder eine Einnahme der letzten Tabletten näher zum Zeitpunkt der Blutentnahme. Im Fall 4 bestätigt das Ergebnis nicht die Angaben des Betroffenen.

4. Chlormethiazolintoxikationen

Ein 20jähriger junger Mann (Ch 584/76) hatte etwa 40 Tabletten Distraneurin, die seinem Vater verordnet waren, in suizidaler Absicht eingenommen. Im Krankenhaus wurde eine Magenspülung vorgenommen. 11 Stunden nach der Tabletteneinnahme wurden im Blut 5150 ng/ml und im Urin 2270 ng/ml Chlormethiazol gefunden. Der junge Mann überlebte.

Tödlich verlief eine Distraneurinvergiftung bei einem 27jährigen Mann (S. Nr. 71/75), Körpergewicht 73 kg. Nach Mitteilung der Ermittlungsbehörde verstarb er gegen 19.00 Uhr. Am Vortag hatte er bis in die Nacht erheblich dem Alkohol zugesprochen. Aus dem Leichenblut war der Alkohol bereits eliminiert. Im Urin wurden noch 0,29 ‰ gefunden. Die eingenommene Tablettenmenge und der Zeitpunkt der Einnahme sind nicht bekannt. Es wurden folgende Chlormethiazolkonzentrationen gefunden: Blut 39 000 ng/ml, Urin 16 000 ng/ml.

Eine 23jährige Frau, 59 kg Körpergewicht (S. Nr. 555/76) hatte während einer Therapie mit Distraneurin Suizid durch Erhängen begangen. Vom 5. – 3. Tag vor dem Tod hatte sie insgesamt 19 Tabletten Distraneurin verabfolgt erhalten. Unklar ist die Medikation während der beiden letzten Tage. In Tabelle 4 sind die Chlormethiazolspiegel in den bei der Sektion asservierten Organen, Körperflüssigkeiten und Geweben zusammengestellt. Im Mageninhalt fanden sich noch 60 mg Chlormethiazol.

Diskussion

Die gaschromatographisch festgestellten Konzentrationen des Chlormethiazol im Blut liegen um einen Faktor 10 unter den von Allgén [2] oder Frisch [4] mitgeteilten Werten. Beide verwendeten ein spektralphotometrisches Verfahren. Burmeister u. Mitarb.

Blut	3200 ng/ml
Muskulatur	8000 ng/g
Psoas	8300 ng/g
Leber	14800 ng/g
Niere	6500 ng/g
Gehirn	3200 ng/g

Tabelle 4. Konzentration des Chlormethiazol in Körpergeweben und -flüssigkeiten (S.-Nr. 555/76)

[3] konnten dagegen bei einer Vergiftung mit Distraneurin den Wirkstoff im Blut nicht nachweisen, obwohl bei Zugrundelegen der Ergebnisse von Allgén ein Erfassen des Chlormethiazol auch durch chromatographische Verfahren hätte möglich sein müssen. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen im Kölner Institut an gleichen Proben [8]. Es wurden Unterschiede bis zu einem Faktor 10 gefunden. Danach scheinen bei der Extraktion neben Chlormethiazol noch andere Substanzen mit einem ähnlichen Spektrum erfaßt zu werden, die erst nach sorgfältiger Reinigung vom Wirkstoff getrennt werden können. Die Überprüfung spektralphotometrisch gemessener Werte durch andere Verfahren insbesondere chromatographische ist danach angezeigt.

Nach Tabelle 2 sind bei einer Behandlung in der Klinik im Blut Konzentrationen um 1 ppm zu erwarten. Der größte Teil des Chlormethiazol wird relativ schnell abgebaut, so daß im Urin nur Spuren zu finden sind. Daher ist es wenig sinnvoll, in forensisch relevanten Fällen den Urin zu untersuchen. Aussagekräftiger ist in jedem Fall die Bestimmung des Blutspiegels. Die Frage der etwaigen Resorptionsbeschleunigung durch gleichzeitige Flüssigkeitsaufnahme, insbesondere alkoholischer Getränke, wurde nicht angesprochen. Sie könnte für Alkoholiker von Bedeutung sein.

Literatur

1. Degkwitz, R.: Notfälle und Psychopharmaka. *Med. Welt* 27, 540–542 (1976)
2. Allgén, L.-G., Lindberg, U.H., Ullberg, S.: Tissue Distribution, Excretion and Metabolism of Heminevrin. *Nord psykiat. T.* 17, 13–19 (1963)
3. Burmeister, H., Ibe, K., Beyer, K.H.: Klinik und Toxikologie einer akuten Chlormethiazol (Distraneurin)-Intoxikation. *Arch. Tox.* 22, 137–149 (1973)
4. Frisch, E.P., Ortengren, B.: Plasma concentration of chlormethiazole following oral intake of tablets and capsules. *Acta Psychiat. scand.* 42, Suppl. 192 (1966)
5. Bonnichsen, R., Hjälm, R., Mårde, Y., Möller, M., Ryhage, R.: Metabolism Studies of Chlormethiazole by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Z. Rechtsmedizin* 73, 225–233 (1973)
6. Oliver, J.S., Stewart, P.D.: Chlormethiazole Poisoning (A Case Report). *Med. Sci. Law* 15, 67–68 (1975)
7. Pöhlmann, E.: Gaschromatographischer Nachweis von Chlormethiazol. *Beitr. Gerichtl. Med.* 29, 414–416 (1972)
8. Sticht, G.: Priv. Mitteilung

Eingegangen am 15. September 1976

Angenommen am 28. Dezember 1976