

Über eine rasch tödlich verlaufene Vergiftung mit Prajmaliumbitartrat

Hans-Friedrich Brettel, Karl Schmidt und Ute Koch

Zentrum der Rechtsmedizin der Universität, Abteilung I, Kennedyallee 104,
D-6000 Frankfurt am Main 70, Bundesrepublik Deutschland

On a Case of a Rapidly Proceeding Lethal Intoxication due to N-Propylajmalium Bitartrate

Summary. A case of N-Propylajmalinum bitartrate intoxication (Neo-Gilurytmal®) is reported in which the death occurred within 20 minutes after the consumption of the drug.

The quantitative estimation of the drug after isolation using Extrelut®-columns was carried out in stomach spectrometrically, in the blood, bile, liver, kidney, and brain by gaschromatography after trifluoroacetylation.

A high Prajmalium-bitartrate concentration was found in the blood (3,85 mg/l), negative results in bile and brain, low levels in liver (0,29 mg/kg wet weight) and kidney (0,06 mg/kg wet weight).

Prajmalium-bitartrate was ingested together with beer, and a blood alcohol concentration of 0.061 ‰ was determined. Furthermore, a quantity corresponding to six tablets of Neo-Gilurytmal was still found in the stomach. The rapid fatal progress of the intoxication is explained as a strong effect of the drug on the heart due to the alcohol accelerated resorption of the substance.

Key words: Intoxication, Prajmalium-bitartrate – Prajmalium bitartrate.

Zusammenfassung. Es wird über einen Vergiftungsfall mit Prajmaliumbitartrat (Neo-Gilurytmal®) berichtet, bei dem der Tod etwa 20 Minuten nach der Tablettenaufnahme eintrat. Die quantitative Bestimmung des Pharmakons erfolgte nach Isolation über Extrelut®-Säulen im Mageninhalt spektralfotometrisch, in Blut, Galle und Gewebeproben von Leber, Niere und Gehirn gaschromatographisch. Den nach Trifluoracetylierung erfolgenden gaschromatographischen Analysen wurde bei den Gewebeproben eine Eiweißfällung und eine reinigende Dünnschichtchromatographie vorangestellt. Das Ergebnis war, daß einem hohen Prajmaliumspiegel von 3,85 mg/l im Blut negative Befunde in Galle und Gehirn sowie niedrige Werte in Leber (0,29 mg pro kg Feuchtgewicht) und Niere (0,06 mg pro kg Feuchtgewicht) gegenüberstanden. Beim Nachweis von noch ca. 6 Tabletten Neo-Gilurytmal® im Mageninhalt, einer Blutalkoholkonzentration von 0,61 ‰ und der Aufnahme des gut wasser- und alkohollöslichen Pharmakons zusammen mit

Bier wurde der so schnell tödliche Ablauf der Vergiftung durch eine starke Anflutungswirkung von Prajmaliumbitartrat auf das Herz infolge einer Resorptionsbeschleunigung des Wirkstoffs durch Alkohol gedeutet.

Schlüsselwörter: Vergiftung, Prajmalium-bitartrat – Prajmaliumbitartrat.

Prajmaliumbitartrat, das unter dem Firmennamen Neo-Gilurytmal im Handel ist, findet bei Herzrhythmusstörungen aller Art therapeutisch Verwendung. Die Indikationsstellung erstreckt sich von der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolie über die Parasytolie, die ventrikuläre und supraventrikuläre paroxysmale Tachykardie bis zur absoluten Arrhythmie. Die therapeutische Dosis beträgt dabei in der Anbehandlungsphase 60 bis 80 mg Prajmaliumbitartrat und damit etwa 1 mg pro kg Körpergewicht täglich, in der Erhaltungsphase 20 bis 40 mg pro die. Da Prajmaliumbitartrat bei oraler Applikation rasch resorbiert wird und schon 25 bis 30 Minuten nach einmaliger Aufnahme von 40 mg in wirksamer Konzentration im Blut vorliegt (Koch), wird Neo-Gilurytmal nur in Tablettenform vertrieben, wobei eine Tablette 20 mg des Wirkstoffes und eine Packung 20 oder 60 Tabletten enthalten.

Prajmaliumbitartrat ist das N-propyl-substituierte Derivat des Rauwolfia-Alkaloides Ajmalin. Bei sehr guter Wasser- und Alkohollöslichkeit zeichnet sich Prajmaliumbitartrat im Vergleich mit dem als Gilurytmal bekannten Ajmalin jedoch durch eine vielfach stärkere Wirkung aus, was sich nicht nur im therapeutischen Bereich sondern auch bei Intoxikationen auswirkt. Wie sich aus vergleichenden experimentellen Untersuchungen von Weidner und v. Philipsborn ergibt, lassen sich mit Dosisrelationen von 1 : 5 zwischen Prajmaliumbitartrat und Ajmalin jedoch keine grundsätzlichen Unterschiede im Intoxikationsverlauf erkennen:

Bei beiden Substanzen kommt es entsprechend der Serumkonzentration zunächst zu einer zunehmenden Verbreiterung von PQ und QRS im EKG, ehe über eine AV-Blockierung und bradycarde Kammerhythmen ein asystolischer Herzstillstand eintritt. In der Phase der inkompletten AV-Blockierung sind dabei zusätzlich Rhythmusstörungen von der Extrasystolie bis zum Kammerflattern oder -Flimmern möglich. Die kardiotoxischen Erscheinungen, die damit bei Überdosierung von Prajmaliumbitartrat und Ajmalin auftreten, gehen sekundär mit einem Blutdruckabfall einher und können dadurch nicht nur über einen akuten Herzstillstand sondern auch aufgrund einer hypoxischen Hirnschädigung zum Tode führen.

Betrachtet man eine Verlängerung der PQ-Zeit als ersten Indikator für eine toxische Wirkung von Neo-Gilurytmal, so sind aufgrund der Untersuchungen von Dransfeld, Johannes et al. und Koch negative Einwirkungen auf das Herz bei Tagesdosen von mehr als 100 mg Prajmaliumbitartrat zu erwarten. Wie die bisher beobachteten 5 Fälle (Weidner, persönliche Mitteilung) lehren, sind jedoch letale Intoxikationen erst bei höherer Dosierung als 6 mg Neo-Gilurytmal pro kg Körpergewicht eingetreten. Erfahrungen, die mit Ajmalin gemacht wurden (Hager et al., Müller), lassen allerdings vermuten, daß auch die tödliche Dosis von Prajmaliumbitartrat deutlich niedriger liegt, wenn eine relevante Alkoholbeeinflussung besteht. Ob dies jedoch tatsächlich zutrifft, ist noch offen. Im Hinblick auf die rechtsmedizinische Untersuchung von Prajmaliumbitartratvergiftungen ist auch interessant, welche Bestimmungsverfahren sich bei Neo-Gilurytmalintoxikationen empfehlen. Aufgrund eines eigenen Falles soll dazu Stellung genommen werden.

Eine 22-jährige Frau, die Wirtin eines kleinen Lokals, verließ am Aschermittwoch vorigen Jahres gegen 0.30 Uhr für etwa zehn Minuten die Gaststätte, um dann mit einem Henkelbiertglas in der Hand zurückzukehren, in dem sich geringe Mengen einer schaumbedeckten, braunen Flüssigkeit befanden. Sie setzte sich nun zu einigen Gästen an einen Tisch, wo sie, offenbar aus dem Gefühl heraus, sie wirke auffallend, bald die Bemerkung machte: „Nicht daß Ihr denkt, ich bin betrunken, ich habe eben 80 Tabletten genommen.“ Obwohl nachträglich von einer der Anwesenden angegeben wurde, die Wirtin sei ihr sehr aufgeregt erschienen, sie habe nicht still sitzen können, mit den Händen krampfartig in der Luft herumgefuchelt und Atemnot gehabt, wurde diese Äußerung jedoch zunächst nicht ernst genommen. Als die junge Frau nach etwa fünf Minuten erneut die Gaststätte verließ, folgte ihr deshalb auch niemand nach. Dies geschah erst, als der mit Kartenspielen beschäftigte Ehemann wenig später nach seiner Frau fragte und erfuhr, sie habe von einer Tabletteneinnahme gesprochen. Für die Wirtin kam nun jedoch bereits jede Hilfe zu spät:

Mit frischen Hautabschürfungen an Stirn und rechter Wange sowie durchnäßigtem Schlüpfertuch wurde sie um 0.55 Uhr tot auf einem nahe gelegenen Parkplatz aufgefunden. Da sie dabei in den Taschen ihrer Kleidung zwei leere Packungen Neo-Gilurytmal hatte, kam der Verdacht auf, daß dieses Medikament von ihr eingenommen worden war. Dabei ließ sich allerdings nicht klären, wie die junge Frau in den Besitz des Arzneimittels gelangen konnte, da sie es von ihrem Hausarzt, der sie als völlig gesund bezeichnete, niemals erhalten hatte.

Bei der Obduktion, die dann deshalb durchgeführt wurde, weil die Staatsanwaltschaft Ermittlungen wegen des Verdachts der unterlassenen Hilfeleistung in Gang brachte – das Verfahren wurde inzwischen eingestellt –, ergaben sich tatsächlich keine krankhaften Organveränderungen, und das gleiche gilt für die histologischen Untersuchungen. Neben einer sehr massiv ausgeprägten Blutstauung in den inneren Organen des großen und kleinen Kreislaufs, die mit einer schlaffen Dilatation des Herzens einherging, bildeten Tablettenreste im Mageninhalt die auffallendsten Sektionsbefunde.

Zur Klärung des Falles waren somit chemisch-toxikologische Untersuchungen unumgänglich. Sie wurden damit eingeleitet, daß Anteile des gesamten Probenmaterials einem modifizierten Analysenverfahren nach Stas-Otto als Screening-Test unterworfen wurden. Es gelang dabei im Mageninhalt der Nachweis einer basischen Substanz mit Eigenschaften, die für Prajmalium charakteristisch sind, während sich weitere körperfremde Stoffe nicht fassen ließen. Dieses Ergebnis regte Modellversuche zur spezifischen Isolation und quantitativen Bestimmung von Neo-Gilurytmal aus biologischem Material an, bei der uns die von der Giuliani Pharma GmbH dankenswerterweise überlassene Reinsubstanz zur Verfügung stand. Im Bemühen um eine Vereinfachung des Verfahrens vor allem im Hinblick auf die Untersuchung des Blutes, des Mageninhaltes und der Galle gingen wir allerdings nicht in der von Gelbke und Schlicht beschriebenen Weise vor, die Prajmalium durch Adsorption an Ionenaustauscher vom Typ Amberlite XAD-2 und nachfolgender säulenchromatografischer Reinigung isolierten, sondern bedienten uns der seit einigen Monaten im Handel befindlichen Extrelut-Fertigsäulen der Firma Merck.

In Vorversuchen wurden zunächst mehrere 20 ml-Ansätze einer 0,025 %igen Ammoniaklösung mit 50 µg Prajmaliumbitartrat versetzt (2,5 µg/ml), auf Extrelut-Säulen während 15 Minuten verteilt und mit je 3 x 20 ml organischer Lösungsmittel

wie Äthylacetat, Diäthyläther, Hexan, Petroläther und Dichlormethan/Isopropanol 85/15 eluiert. Nach schonendem Einengen des Eluates wurde der Rückstand in 1,5 ml 0,1 n Schwefelsäure aufgenommen und spektralfotometrisch durch Bestimmung der Extinktionsdifferenz 245/270 quantitativ analysiert. Die Eichkurve verlief dabei im Bereich von 1–10 $\mu\text{g/ml}$ linear. Wie sich zeigte, wurde durch Elution mit Diäthyläther die beste Ausbeute erhalten, sie konnte aus wässrigen Lösungen im Mittel zu 92 % bestimmt werden. Die nun folgenden Schritte bestanden darin, daß jeweils 5 ml medikamentenfreie Blutproben mit 50 μg Prajmaliumbitartrat versetzt, mit 0,025 %igem Ammoniak auf 20 ml verdünnt (pH 8–9), ca. 15 bis 20 Minuten hämolytisiert, auf Extrelut-Säulen verteilt und mit 3 x 20 ml Diäthyläther extrahiert wurden. War die Alkalisierung mit 0,025 %igem Ammoniak nicht ausreichend, so erfolgte dabei die Einstellung des erforderlichen pH-Wertes von 8–9 mit konzentriertem Ammoniak. Die eingeeengten Extrakte wurden quantitativ sowohl spektralfotometrisch als auch gaschromatographisch nach Trifluoracetylierung (siehe dazu Gelbke und Schlicht) bestimmt, und die Ausbeute konnte spektralfotometrisch zu ca. 46 %, gaschromatographisch zu 39 % ermittelt werden. Damit waren die Vorversuche soweit abgeschlossen, daß sich eine quantitative Erfassung von Prajmalium in den Körperflüssigkeiten und Organen der Leiche unter reproduzierbaren Bedingungen als möglich erwies. Die Aufarbeitung des Leichenblutes, der Galle und des dünnflüssigen Mageninhaltes geschah dabei in der bereits angegebenen Weise, wobei aus dem insgesamt 40 ml umfassenden Mageninhalt 1 g-Proben entnommen wurden, während die Untersuchungen des Leichenblutes mit 5 ml-Anteilen und der Galle mit 2 ml-Portionen erfolgte. Prajmalium wurde im Mageninhalt spektralfotometrisch, in Leichenblut und Galle gaschromatographisch bestimmt. Aus jeweils etwa 15 g schweren Gewebeproben von Leber, Niere und Gehirn der Verstorbenen wurde die Isolation des Pharmakons nach Eiweißfällung durch steigende Alkoholkonzentrationen und Entfettung des Filtrates gleichfalls über Extrelut-Säulen vorgenommen, woran sich zur weiteren Reinigung des Eluates eine Dünnschichtchromatographie (Sunshine) anschloß. Die quantitative Bestimmung wurde sodann gaschromatographisch nach Trifluoracetylierung ausgeführt.

Bei negativen Befunden im Gehirn und in der Galle ergaben sich folgende Prajmaliumbitartratkonzentrationen:

| | Meßwerte | korrigierte Ergebnisse |
|-------------|--------------|------------------------|
| Mageninhalt | 2779,93 mg/l | 3021,60 mg/l |
| Blut | 1,5 mg/l | 3,85 mg/l |
| Leber | 0,29 mg/l | – |
| Niere | 0,06 mg/l | – |

Die ermittelten Konzentrationen lassen eindeutig erkennen, daß es sich, dem kriminalpolizeilichen Ermittlungsergebnis entsprechend, tatsächlich um eine rasch tödlich endende Prajmaliumbitartratvergiftung handelt. Dies ergibt sich vor allem aus dem Umstand, daß weder in der Leber noch in den Nieren der Verstorbenen relevante Prajmaliumbitartratkonzentrationen nachweisbar waren – die von Gelbke und Schlicht in einem Fall von letaler Neo-Gilurytmalvergiftung publizierten Analysenwerte sind bei der Leber etwa 200 mal, in den Nieren sogar gut 500 mal so hoch –, und daß die Untersuchung von Gehirngewebe und Galle sogar zu negativen Ergebnissen führte. Die

Leber ist jedoch nach Schaumlöffel das Organ, dem im Metabolismus von Prajmaliumbitartrat eine zentrale Stellung zukommt, und 16 % des Wirkstoffs werden über die Niere, 66 % über die Galle und den Kot eliminiert. Den auffallend niedrigen beziehungsweise negativen Organwerten steht allerdings ein hoher Prajmaliumbitartratspiegel im Blut gegenüber: unsere nachgewiesene Konzentration von 3,85 µg/ml übertrifft die von Schaumlöffel mitgeteilten maximalen Serumwerte von Prajmaliumbitartrat nach oraler Applikation dieses Pharmakons in einer therapeutischen Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht um etwa das Zehnfache. Die Tatsache, daß in dem von Gelbke und Schlicht untersuchten Fall zwar wesentlich höhere Organkonzentrationen, mit 3,1 µg pro ml jedoch ein etwas niedrigerer Blutspiegel von Prajmaliumbitartrat festgestellt wurde, wirft allerdings die Frage auf, wodurch es zu einer so rasch tödlich verlaufenden Neo-Gilurytmalvergiftung kommen konnte.

Aufgrund der bei Ajmalinvergiftungen gemachten Beobachtungen liegt es nahe, der Einnahme von Neo-Gilurytmal zusammen mit einem alkoholischen Getränk das entscheidende Gewicht beizumessen. Offenbar kommt es dabei wegen der guten Alkohollöslichkeit von Prajmaliumbitartrat zu einer besonders schnellen Resorption des Pharmakons, was sich möglicherweise über eine starke Anflutungswirkung auf das Herzreizleitungssystem letal auswirkt. Bei einer Blutalkoholkonzentration von 0,61 ‰, die in unserem Fall gaschromatographisch festgestellt wurde, dürfte ein anderer auf einer Kombination von Alkohol mit Neo-Gilurytmal beruhender Effekt kaum in Frage kommen. Eine zweifelsfreie Klärung dieses Problems ist aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse jedoch ebensowenig möglich wie eine exakte Berechnung der tatsächlich eingenommenen Anzahl von Neo-Gilurytmaltabletten. Der Vergleich mit dem von Gelbke und Schlicht publizierten Fall, wo von maximal 60 Tabl. auszugehen ist, macht es angesichts der niedrigen Pharmakonzentration im Organismus der von uns untersuchten Toten und des Umstandes, daß sich in dem etwa 40 ml umfassenden Mageninhalt ca. 120 mg Prajmaliumbitartrat und damit 6 Tabletten gefunden haben, aber nicht sehr wahrscheinlich, daß 80 Tabletten genommen wurden. Bei einem Körpergewicht von 52 kg wurde jedoch die therapeutische Dosis von 1 mg pro kg Körpergewicht täglich um ein Vielfaches überschritten.

Literatur

- Dransfeld, B.: Zur Behandlung der ventrikulären Extrasystolie mit N-n-Propyl-Ajmaliniumhydrogentartrat (NPAB). *Therapiewoche* 21, 2632–2638 (1971)
- Gelbke, H. P., Schlicht, H. J.: Suicide by an overdose of N-Propylajmalinium bitartrate. *Arch. Toxicol.* 37, 135–141 (1977)
- Hager, W., Friedrich, K. H., Wink, K., Wegehaupt, R.: Suizidversuch mit Ajmalin. *Dtsch. Med. Wschr.* 93, 1809–1812 (1968)
- Johannes, E., Richter von Arnould, H.P., Kitzing, J.: Therapeutische Wirkung und Wirkdauer des N-(n-Propyl)-Ajmaliniumhydrogentartrat. *Herz/Kreislauf* 5, 161–163 (1973)
- Koch, R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung und Wirkdauer von N-n-Propylajmaliniumhydrogentartrat bei Herzrhythmusstörungen. *Arzneim. Forsch.* 22, 2079–2084 (1972)
- Müller, F. J.: Orale Intoxikation einer Erwachsenen mit Gilurytmal. *Med. Klin.* 64, 1389–1393 (1969)
- Schaumlöffel, E.: Pharmakokinetische Studien mit radioaktivmarkierten N-(n-propyl)-Ajmaliniumhydrogentartrat. *Med. Welt* 25, 2008–2014 (1974)

- Sunshine, J.: Use of the thin layer chromatography in the diagnoses of poisoning. *Am. J. Clin. Pathol.* **40**, 576–582 (1963)
- Weidner, A., Philipsborn, G. v.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Intoxikationen mit Ajmalin und N-n-Propyl-ajmalinium-hydrogentartrat (NPAB). *Arzneim. Forsch.* **21**, 685–687 (1971)

Eingegangen am 30. Juni 1978