

Häufigkeit positiver Diazepam-Befunde bei Sektionsfällen

H. J. Schlicht, Gg. Schmidt und H. P. Gelbke

Institut für Rechtsmedizin der Universität, Voßstr. 2, D-6900 Heidelberg 1, Bundesrepublik Deutschland

Frequency of Positive Diazepam-Screening in Post-mortem Examinations

Summary. The post-mortem blood specimens of 389 forensic autopsies were analyzed for diazepam. The age of the cases investigated was above 10 years and the survival time was less than 12 hours. Eighteen samples corresponding to 4.6% were found to be diazepam-positive. These 18 samples were distributed equally between men and women.

The proportion of diazepam-positive samples was increased in the groups of suicide and poisoning (alcohol and opiates). The association between diazepam intake and poisoning was statistically highly significant. No correlation was found between diazepam intake and age.

Alcohol was found to occur significantly more often in the group of the diazepam positive cases as compared to the diazepam negative group.

Key word: Diazepam, frequency in legal-medicine autopsies

Zusammenfassung. Es wurden die Blutproben von 389 rechtsmedizinischen Sektionsfällen mit einem Alter von mehr als 10 Jahren und einer Überlebenszeit nach dem zum Tode führenden Ereignis von weniger als 12 Stunden auf Diazepam untersucht. Ein positiver Befund ergab sich bei 18 Fällen entsprechend 4,6%. Diese 18 Proben verteilten sich gleichmäßig auf die Geschlechter.

Hinsichtlich der Todesart zeigte sich eine erhöhte Häufigkeit der Diazepam-positiven Fälle bei den Suiciden und den Rauschmittelvergiftungen, die allerdings nur im letzteren Fall statistisch abgesichert werden konnte. Ein Zusammenhang zwischen Diazepam-Einnahme und Alter konnte nicht gefunden werden.

Für die Diazepam-positiven Proben ergab sich eine signifikant höhere Häufigkeit gleichzeitiger Alkoholbeeinflussung im Vergleich zum Restkollektiv.

Schlüsselwort: Diazepam, Häufigkeit bei rechtsmedizinischen Sektionen

Seit Beginn der 60er Jahre zeigt sich als deutliche Tendenz ein stetiges Anwachsen des Verbrauchs von Tranquillantien [1-6], wobei der wohl größte Anteil auf Benzodiazepine entfallen dürfte [z.B. 3]. In zahlreichen Veröffentlichungen zur Pharmakologie dieser Verbindungen wurde hierauf bereits ohne Angabe exakter Zahlen hingewiesen [z.B. 7-9]. Für verschiedene Länder sind jedoch mittlerweile Daten über den Gebrauch dieser Medikamente einschließlich Diazepam verfügbar [6] – so für die BRD [10], Kanada [11], Finnland und Norwegen [12], USA [1, 3, 13 – 17], Ungarn [4], CSSR [18] und Schweden [12, 19, 20] – die aus der Zahl der verkauften Tabletten, zum Teil unter Berücksichtigung der "agreed daily dose" (ADD), abgeleitet wurden. Diese Zahlen, die hier nicht im einzelnen aufgeführt werden sollen, belegen deutlich das Ausmaß des weltweiten Verbrauchs an Tranquillantien und besonders der Benzodiazepine.

In engem Zusammenhang hiermit ist die Tatsache zu sehen, daß bei Arzneimittelintoxikationen, die zur stationären Krankenhauseinlieferung führen, Benzodiazepine besonders häufig vertreten sind. Dies konnte durch eingehende statistische Untersuchungen erhärtet werden, wobei sich seit Mitte der 60er Jahre ein steiler Anstieg der Einnahme von Tranquillantien in suicidalen Absicht herauskristallisierte [21-28]. Die zuvor dominierenden Barbiturate wurden dadurch zum Teil verdrängt [z.B. 29], so daß die Tranquillantien heutzutage bei Selbstmordversuchen am häufigsten Anwendung finden [24, 25, 27, 28, 30-32]. Wenn auch in einigen neueren Klinikstatistiken der Anteil der Barbiturat- oder Schlafmittelvergiftungen über dem der Tranquillantien liegt [23, 26, 33-37], so ist zu berücksichtigen, daß nur Vergiftungen mit bedrohlicher Symptomatik zur Klinikeinweisung führen und somit in die Statistik eingehen [z.B. 35], während sich die Benzodiazepine durch eine vergleichsweise geringe Toxizität auszeichnen. Eine ausführliche Übersichtsarbeit zu diesem Thema wurde kürzlich von Greenblatt und Mitarbeitern verfaßt [38]. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für akzidentelle Vergiftungen bei Kindern [32, 37, 39].

Diese mit Hilfe von Klinikstatistiken erhaltenen Ergebnisse warfen die Frage auf, ob und inwieweit dem Diazepam auch bei Todesfällen, die einer Klärung durch den Rechtsmediziner bedurften, eine besondere Bedeutung zugeordnet werden muß. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es daher, erste Angaben zur absoluten Häufigkeit und relativen Verteilung Diazepam-positiver Proben bei Sektionsfällen zu erarbeiten.

Material und Methoden

Als Untersuchungsgut dienten die am Heidelberger Institut für Rechtsmedizin im Zeitraum von März 1977 bis Mai 1978 obduzierten Personen mit einem Alter von über 10 Jahren und einer Überlebenszeit von weniger als 12 Stunden nach dem Ereignis, das zum Tode führte. Die Bestimmung des Diazepam erfolgte im Schenkelvenenblut durch ein radioimmunologisches "Screening" mit nachfolgender gaschromatographischer Verifizierung der positiven Proben nach einer kürzlich beschriebenen Methode [40]. Als "cut-off" Wert wurde eine Grenze von 40 ng Diazepam/ml Blut gewählt.

Die bei der statistischen Untersuchung verwendeten Daten wie Alter, Geschlecht, Todesart und Überlebenszeit wurden den entsprechenden Sektionsprotokollen entnommen. Die Alkoholbestimmungen erfolgten aus den gleichen Schenkelvenenblutproben enzymatisch (ADH) und gaschromatographisch.

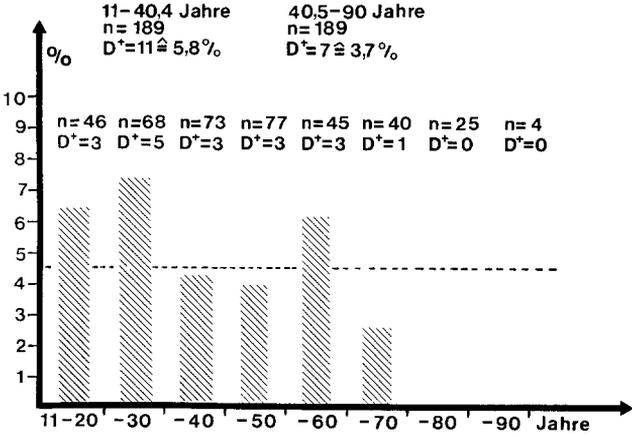


Abb. 1. Verteilung Diazepam-positiver Proben in den Altersgruppen. Die gestrichelte Linie entspricht der durchschnittlichen Häufigkeit Diazepam-positiver Proben im Gesamtkollektiv von 4,6%. (Bei 10 Fällen konnte das Alter nicht ermittelt werden)

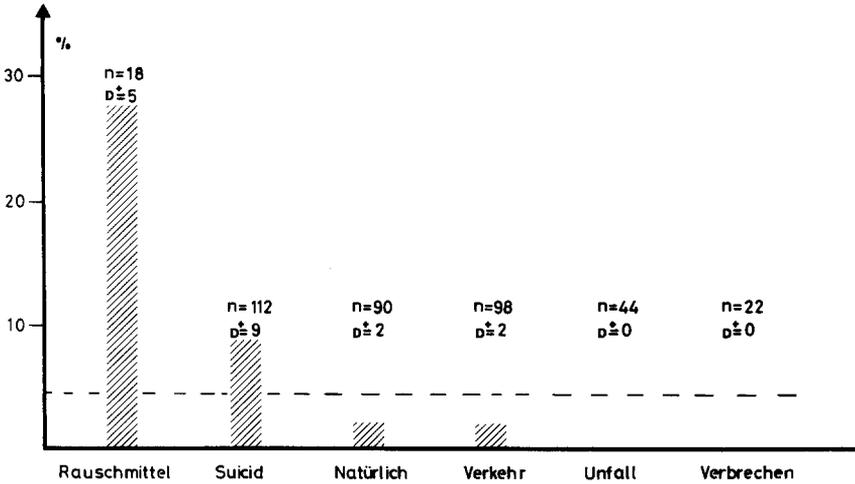


Abb. 2. Häufigkeit Diazepam-positiver Proben bei den verschiedenen Todesarten. Die gestrichelte Linie entspricht der durchschnittlichen Häufigkeit Diazepam-positiver Proben im Gesamtkollektiv von 4,6%. (In 5 Fällen konnte die genaue Todesart nicht ermittelt werden)

Statistische Methode: Zur Untersuchung von Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Untergruppen, eingeteilt z. B. nach Alter, Todesart oder Alkoholbeeinflussung mit und ohne Diazepam-Befund, diente die Kontingenztafel mit Randsummen in einem zweiseitigen Test.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 389 Proben auf Diazepam untersucht; davon waren 18, entsprechend 4,6%, Diazepam-positiv. In der Tabelle

Gesamt	389	$D^+ = 18 = 4,6 \%$
Männer	280	$D^+ = 13 = 4,6 \%$
Frauen	109	$D^+ = 5 = 4,6 \%$

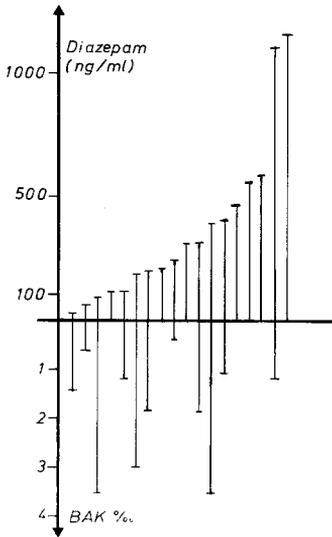


Abb. 3. Höhe der Diazepam- und Alkoholkonzentrationen in den 18 Diazepam-positiven Fällen.

sowie in den Abb. 1 und 2 sind diese 18 Fälle hinsichtlich ihrer Verteilung nach Geschlecht, Alter und Todesart aufgeschlüsselt. Die Prozentzahlen bzw. die Höhe der Säulen repräsentieren hierbei die prozentuale Häufigkeit der Diazepam-positiven Proben in den jeweiligen Gruppen. In Abb. 3 sind die gefundenen Diazepam-Konzentrationen gegen die dazugehörigen Alkoholwerte aufgetragen.

Diskussion

Wie bereits erwähnt, wurden Proben von Personen mit einem Alter unterhalb von 10 Jahren und einer Überlebenszeit von mehr als 12 Stunden nach dem Ereignis, das zum Tode führte, von der Untersuchung ausgeschlossen. Hierdurch sollte erreicht werden, daß Personenkreise, bei denen mit einer Erhöhung der Diazepam-positiven Befunde infolge ärztlicher Maßnahmen gerechnet werden mußte, nicht in die Aufstellung eingingen. Diese Überlegung wurde durch eine Voruntersuchung mit 42 Blutproben von Personen mit einer Überlebenszeit von 12 bis 24 Stunden bestätigt. Die hierbei ermittelte Häufigkeit Diazepam-positiver Fälle von 21%, entsprechend 9 positiven Proben, lag deutlich über dem in der Hauptuntersuchung erhaltenen Wert von 4,6%. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß die Verabreichungsfrequenz von Diazepam bei stationären Krankenhauspatienten etwa 30% betragen soll [vgl. 40]. Die hier ermittelte Häufigkeit von 21%, die einen ersten Anhaltspunkt zur Abschätzung der Verabreichungsfrequenz von Diazepam bei Notfallbehandlungen geben könnte, liegt somit in der gleichen Größenordnung.

Der für die absolute Häufigkeit von Diazepam-positiven Fällen (im weiteren D^+ nannt) im ausgewählten Kollektiv gefundene Wert von 4,6% gibt einen ersten Eindruck von der quantitativen Relevanz des Diazepam im Sektionsgut des Rechtsmediziners. Die in Abb. 3 dargestellten Blutspiegel lassen folgendes Bild erkennen:

Blutspiegel < 100 ng/ml: 3 Proben = 17 %

in diesen Fällen dürfte allenfalls mit einer sehr leichten Beeinflussung durch Diazepam zu rechnen sein.

Blutspiegel 100 – 400 ng/ml: 10 Proben = 56 %

in diesen Fällen dürfte eine deutliche Beeinflussung durch Diazepam vorgelegen haben.

Blutspiegel > 400 ng/ml. 5 Proben = 27 %

in diesen Fällen ist mit einer starken Beeinflussung durch Diazepam zu rechnen.

In mehr als 80% der D^+ -Fälle lag somit zum Zeitpunkt des Todes ein pharmakologisch wirksamer Diazepam-Blutspiegel vor. Wie aus der Tabelle ersichtlich, war die relative Häufigkeit Diazepam-positiver Proben bei Männern und Frauen gleich groß.

Eine Differenzierung der D^+ -Fälle im Hinblick auf das Lebensalter, wie in Abb. 1 dargestellt, ließ keinen Zusammenhang zwischen Diazepam-Einnahme und Alter erkennen. Der Altersmedian lag bei 40,4 Jahren, d. h. oberhalb und unterhalb dieses Grenzwertes fand sich jeweils die gleiche Anzahl untersuchter Fälle. Die auf diese beiden Gruppen entfallenden D^+ -Fälle sind in Abb. 1 dargestellt. Es zeigt sich hierbei ein gewissem Trend zu einer leichten Anhäufung von D^+ -Fällen zu jüngerem Alter hin, der jedoch statistisch mit Hilfe des Randsumentestes nicht abgesichert werden konnte.

Bezüglich der Todesart zeigte sich eine deutliche Anhäufung von D^+ -Proben bei den Suiciden und den Rauschmittelvergiftungen (Abb. 2). Auf diese beiden Gruppen entfielen 14, entsprechend 78%, aller Diazepam-positiven Proben. Die statistische Analyse ergab für das Auftreten von D^+ -Fällen bei Rauschmittelvergiftungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine hochsignifikante Erhöhung auf dem 1% Niveau. Andererseits kann das vermehrte Zusammentreffen von Suicid und Diazepam-Einnahme nur als Trend gewertet werden, eine statistische Absicherung war nicht möglich. Zur Erläuterung sei vermerkt, daß in dieser Untersuchung unter Rauschmittelvergiftungen Alkohol- und Opiatvergiftungen zusammengefaßt wurden. Von den 18 Rauschmittel-Intoxikationen waren 7 auf Alkohol (hiervon 3 D^+ -Fälle) und 11 auf Opiate (hiervon 2 D^+ -Fälle) zurückzuführen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 98 Blutproben tödlich verunglückter Verkehrsteilnehmer untersucht. Von diesen hatten 84 als Fahrzeugführer oder Fußgänger aktiven Einfluß auf das Unfallgeschehen. Ein positiver Diazepam-Befund ergab sich bei 2 Proben, wobei der gefundene Wert in einem Fall jedoch so niedrig war (40 ng/ml Serum), daß auch unter Berücksichtigung der gleichzeitigen Alkoholbeeinflussung (1,4‰) eine zusätzliche Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit durch das Diazepam wenig wahrscheinlich sein dürfte. Der andere Fall hingegen war bemerkenswert. Es handelte sich hierbei um einen 11-jährigen Jungen, der aufgrund eigener Unachtsamkeit von einem Lkw-Anhänger erfaßt wurde. Die quantitative Untersuchung des Blutes ergab einen Diazepam-Spiegel von 310 ng/ml Blut. Die gleichzeitig gefundene Desmethyldiazepam-Konzentration von 90 ng/ml bei einer Überlebenszeit von ca. 30 Minuten zeigte, daß das Diazepam vor dem Unfall zugeführt wurde. Es war daher durchaus möglich, daß das Fehlverhalten des Jungen in ursächlichem Zusammenhang mit der Diazepam-Einnahme stand.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei 84 aktiv beteiligten Verkehrsunfallopfern nur in einem Fall eine relevante Diazepam-Beeinflussung zum Zeitpunkt des Unfalles nachgewiesen werden konnte. Dagegen fand sich in 23 Fällen, entsprechend 32%, eine Blutalkoholkonzentration von $> 0,2\text{‰}$, in 17 Fällen, entsprechend 24%, sogar von $> 0,8\text{‰}$.

Schließlich wurde die Frage nach der Häufigkeit einer gleichzeitigen Aufnahme von Alkohol und Diazepam überprüft. Unter den 371 Diazepam-negativen Proben fand sich in 133 Fällen, entsprechend 36%, eine Blutalkoholkonzentration von $> 0,2\text{‰}$. Bei den 18 D^+ -Proben waren es hingegen 11 Fälle mit einer Blutalkoholkonzentration von $> 0,2\text{‰}$, entsprechend 61%. Bei der statistischen Überprüfung ergab sich für das gleichzeitige Auftreten von Diazepam und Alkohol ein signifikanter Zusammenhang auf dem 5% Niveau. Dagegen ließ sich eine Korrelation zwischen der Höhe der Diazepam- und Alkoholspiegel nicht nachweisen (Abb. 3).

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß bei den 389 untersuchten Fällen nur einmal aus den Unterlagen ein Hinweis auf die vorangegangene Einnahme von Diazepam erhalten wurde. Bedenkt man außerdem, daß im Falle des 11-jährigen Jungen wohl niemand eine Diazepam-Einnahme vermuten konnte, so zeigt sich deutlich, daß eine breit angelegte Untersuchung von Sektionsfällen auf Diazepam ein wertvoller und aufschlußreicher Bestandteil chemisch-toxikologischer Untersuchungen im forensischen Umfeld sein kann.

Danksagung. Der Dank der Autoren gilt Herrn Diplom-Mathematiker Dr. G. Helmstädter für die eingehende Beratung bezüglich statistischer Probleme

Literatur

1. Parry, H.J.: Use of psychotropic drugs by U.S. adults. Public Health Reports 83, 799–809 (1968)
2. Roth, M., Schapira, K.: Social implications of recent advances in psychopharmacology. Br. Med. Bull. 26, 197–202 (1970)
3. Blackwell, B.: Psychotropic Drugs in use today. The role of diazepam in medical practice. JAMA 225, 1637–1641 (1973)
4. Kaldor, A.: Pattern and problems of drug consumption in a developing country. Clin. Pharmacol. Ther. 19, 657–662 (1976)
5. Linnoila, M., Mattila, J.: Drug interaction on psychomotor skills related to driving: diazepam and alcohol. Eur. J. Clin. Pharmacol. 5, 186–194 (1973)
6. Linnoila, M.: Tranquilizers and driving. Accid. Anal. Prev. 8, 15–19 (1976)
7. Linnoila, M., Häkkinen, S.: Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. Clin. Pharmacol. Ther. 15, 368–373 (1974)
8. Wretling, M., Pilbrant, A., Sundwell, A., Vessman, J.: Disposition of three benzodiazepines after single oral administration in man. Acta Pharmacol. Toxicol. 40, Suppl. 1, 28–39 (1977)
9. Hayes, S.L., Pablo, G., Radomski, T., Palmer R.F.: Ethanol and oral diazepam absorption. New Engl. J. Med. 296, 186–189 (1977)
10. Peters, U.H., Seidel, M.: Medikamentenmißbrauch und Sucht beim Diazepam. Arzneim.-Forsch. 20, 876–877 (1970)
11. Whitehouse, L.W., Paul, C.J., Coldwell, B.B., Thomas, B.H.: Effect of ethanol on diazepam distribution in rats. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 12, 221–242 (1975)
12. Linnoila, M.: Tranquilizers and driving. Accid. Anal. Prev. 8, 15–19 (1976)
13. Greenblatt, D.J., Shader, R.J.: Benzodiazepines (First of two Parts). New Engl. J. Med. 291, 1011–1015 (1974)

14. Jick, H.: Drugs – remarkably nontoxic. *New Engl. J. Med.* **291**, 824–828 (1974)
15. Lasagna, L.: The role of benzodiazepine in nonpsychiatric medical practice. *Am. J. Psychiat.* **134**, 656–658 (1977)
16. Preskorn, S.H., Denner, L.J.: Benzodiazepines and withdrawal psychosis, report of three cases. *JAMA* **237**, 36–38 (1977)
17. Winstead, D.K., Lawson, T., Abbott, D.: Diazepam use in military sick call. *Military Med.* **141**, 180–181 (1976)
18. Stika, L.: Arzneimittelverbrauch und pharmakotherapeutische Gruppen. *Pharmazie (Pharmazeutische Praxis)*, 38–42 (1977)
19. Westerholm, B.: Sources of information on drug usage in Sweden. *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 644–650 (1976)
20. Boethius, G., Wiman, F.: Recording of drug prescriptions in the country of Jämtland, Sweden. I. Methodological aspects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **12**, 31–35 (1977)
21. Smith, J. S., Davison, K.: Changes in the pattern of admission for attempted suicide in Newcastle Upon Tyne during the 1960s. *Brit. Med. J.* **4**, 412–415 (1971)
22. Lawson, A.A.H., Mitchell, I.: Patients with acute poisoning seen in a general medical unit (1960–1971). *Brit. Med. J.* **4**, 153–156 (1972)
23. Smith, J.A.: Self-poisoning with drugs: A worsening situation. *Brit. Med. J.* **4**, 157–159 (1972)
24. Tulloch, J.A.: Self-poisoning. A 10-year review of patients admitted to Stracathro Hospital. *Scot. Med. J.* **17**, 278–281 (1972)
25. Ruedy, J.: Acute drug poisoning in the adult. *Canad. Med. Assoc. J.* **109**, 603–608 (1973)
26. Bean, P.: Patterns of self poisoning. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* **28**, 24–31 (1974)
27. Ghodse, A.H.: Deliberate self-poisoning: A study in London casualty departments. *Brit. Med. J.* **1**, 805–808 (1977)
28. Petersen, H., Brosstad, F.: Pattern of acute drug poisoning in Oslo. *Acta Med. Scand.* **201**, 233–237 (1977)
29. Kessel, N.: Self-poisoning. Part I. *Brit. Med. J.* **2**, 1265–1270 (1965)
30. Morgan, H.G., Burns-Cox, C.J., Pocock, H., Pottle, S.: Deliberate self-harm: Clinical and socio-economic characteristics of 368 patients. *Brit. J. Psychiat.* **127**, 564–574 (1975)
31. Rejent, T.A., Wahl, K.C.: Diazepam abuse: Incidence, rapid screening, and confirming methods. *Clin. Chem.* **22**, 889–891 (1976)
32. Elmes, P.C.: The contribution of prescribed drugs to the incidence of accidental and deliberate poisoning in the community. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **41**, 517–521 (1977)
33. Burston, G.R.: Severe self-poisoning in Sunderland. *Brit. Med. J.* **1**, 679–681 (1969)
34. Ianzito, B.M.: Attempted suicide by drug ingestion. *Dis. Nerv. Syst.* **31**, 453–458 (1970)
35. Jensen, K.: Epidemiology of poisoning. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **41**, 437–442 (1977)
36. Milla, J., Camp, J., Borrás, A., Munné, P., Anguita, A.: Epidemiology of the acute intoxication in Barcelona. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **41**, 562–569 (1977)
37. Velvart, J., Lorent, J.P., Nisoli, A.: Epidemiology of serious and fatal cases of poisoning in Switzerland. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **41**, 459–469 (1977)
38. Greenblatt, D.J., Allen, M.D., Noel, B.J., Shader, R.I.: Acute overdose with benzodiazepine derivatives. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 497–514 (1977)
39. Vialatte, J., Paupe, J., Housset, M.F.: 530 Intoxications d'Enfants a l'Hospital des Enfants Malades. *Ann. Pédiat.* **24**, 263–271 (1977)
40. Gelbke, H.P., Schlicht, H.J., Schmidt, Gg.: Häufigkeit positiver Diazepambefunde in Blutproben alkoholisierter Verkehrsteilnehmer. *Z. Rechtsmed.* **80**, 319–328 (1978)

Eingegangen am 25. Oktober 1978