

Kasuistik / Casuistry

Tödliche Vergiftung mit Acebutolol (Prent)

E. Klug und V. Schneider

Institut für Rechtsmedizin der Freien Universität Berlin, Hittorfstr. 18, D-1000 Berlin 33

Lethal Intoxication by Acebutolol

Summary. Report on suicidal intoxication by acebutolol (prent). Thin-layer and gas chromatography as well as spectrophotometry were used to show the presence of and to determine acebutolol and its aniline derivative arising from hydrolysis in all tissues. The highest concentrations were found in urine and liver.

Key words: Suicidal intoxication, acebutolol (prent) – Acebutolol, suicidal intoxication – Prent, suicidal intoxication

Zusammenfassung. Bericht über eine suizidale Vergiftung mit Acebutolol (Prent). Durch dünnschicht- und gaschromatographische sowie spektrophotometrische Untersuchungen konnten Acebutolol und das durch Hydrolyse entstehende Anilinderivat in allen Asservaten nachgewiesen und bestimmt werden. Die höchsten Konzentrationen fanden sich im Harn und in der Leber.

Schlüsselwörter: Suizidale Vergiftung, Acebutolol (Prent) – Suizidale Acebutolol-Vergiftung – Prent, suizidale Vergiftung

Beta-Rezeptorenblocker werden seit etwa 14 Jahren in zunehmendem Maße vor allem zur Behandlung der Angina pectoris, von cardialen Arrhythmien und Hypertonie eingesetzt, wobei sich das Indikationsfeld ständig erweitert und u. a. auch Migräne und akute phobische Ängste umfaßt. Nachdem auch die breite Öffentlichkeit auf diese „Angstpillen“ hingewiesen worden ist¹, sollten Beta-Rezeptorenblocker routinemäßig in die toxikologischen Analysengänge und Fragestellungen mit einbezogen werden.

¹ Z.B. Funkuhr, Heft 46 (1978): Neues von der Angst, und wie man sie besiegt

Todesfälle durch diese Substanzen sind in der Literatur verhältnismäßig selten beschrieben worden, so daß es auch aus diesem Grunde gerechtfertigt erscheint, über eine kürzlich beobachtete Vergiftung durch Acebutolol, dem Wirkstoff des Medikamentes Prent, zu berichten.

Vorgeschichte

Der 32 Jahre alte kaufmännische Angestellte R. B. (L-Nr. 174/79) wurde am frühen Morgen von seiner Ehefrau in der gemeinsamen Wohnung leblos aufgefunden. Er lag im Wohnzimmer vor einer Couch auf dem Rücken und war vollständig bekleidet. Kurz vor Mitternacht ist er letztmalig von seiner Frau lebend gesehen worden. Zuvor soll es zu einem Ehestreit gekommen sein. Nach den polizeilichen Ermittlungen haben sich weder Anhaltspunkte für ein Fremdverschulden noch solche für das Vorliegen einer Selbsttötung ergeben. Hierzu heißt es u. a. im Ermittlungsbericht: Gegen eine Selbsttötung spricht nach landläufiger Erfahrung auch die Lage des Toten auf dem Teppich statt auf der Couch oder im Sessel. Weitere Ermittlungen haben dann allerdings ergeben, daß R. B. schon viermal versucht habe, sich das Leben zu nehmen (Erhängen, zweimal Tabletteneinnahme, Leuchtgas). Ferner konnte in Erfahrung gebracht werden, daß er Anfang des Jahres einen Arzt aufgesucht hat (Herzstiche), der lediglich eine Neigung zu Bluthochdruck infolge Übergewichts festgestellt habe, das EKG sei unauffällig gewesen.

Obduktion

Bei der Leichenöffnung, die drei Tage nach dem Tode stattfand, waren Veränderungen, die einen Tod aus krankheitsbedingter Ursache ohne weiteres hätten erklären können, nicht festzustellen. Es fanden sich lediglich Zeichen einer stenosierenden Coronarsklerose, das Herzgewicht betrug 400 g, Herzschielen waren aber auch auf Flachschnitten nicht zu erkennen. Weitere Befunde: Hirn- und Lungenödem, Blutfülle der inneren Organe. Im Mageninhalt (180 g) keine erkennbaren Tablettenreste. Thymuspersistenz. Körpergröße 175 cm, Körpergewicht 80 kg.

Histologie

Lungenödem, stellenweise etwas hämorrhagisch, starke Frakturierung der Herzmuskelfasern, die stärksten atheromatösen Veränderungen im Bereich des absteigenden Astes der linken Herzkranzschlagader (Restlichtung ca. $\frac{1}{3}$ der ursprünglichen Gefäßlichtung), keine Herzschielen, mäßige läppchenzentrale Leberzellverfettung.

Chemische Analyse

Nach diesen Ergebnissen erschien eine chemisch-toxikologische Analyse erforderlich. Zur Untersuchung standen Mageninhalt, Harn, Blut, Leber, Niere und Muskulatur zur Verfügung.

Methodik

1. Extraktion

- a) Mageninhalt und Harn: Aufarbeitung nach Stas-Otto.
- b) Hydrolyse der Harnprobe mit Salzsäure.
- c) Organe: Modifiziertes Acetonverfahren. Ultraschallextraktion [1].
- d) Enzymatischer Aufschluß der Organe mit Subtilisin-Carlsberg [2].

2. Identifizierung

- a) Dünnschichtchromatographie: Kieselgel GF 254. LM u. a. Methanol-Ammoniak (100/1,5) Acebutolol hRF: 47. Metabolit hRF: 40, bezogen auf Codein 36 und Diphenhydramin 56.
- b) Gaschromatographie: 2 m Glassäule. Ø 2,4 mm. 2,5% OV-1. OT: 250°. Kovats-Index für Acebutolol 2075.
- c) UV-Spektroskopie in 1 n-Salzsäure. Maximum bei 232 und 321 nm. Die Extinktionen betragen für 232 nm (1 cm, 1%): 586 und 321 nm (1 cm, 1%): 80 (Acebutolol-hydrochlorid).

3. Quantitative Bestimmung

- a) Halbquantitative Bestimmungen von Acebutolol durch Vergleich der Fleckengröße und der Fleckenintensität auf der DC-Platte. Quantitative Bestimmung durch UV-Spektroskopie in 1 n-Salzsäure.
- b) Quantitative Bestimmung des Metaboliten nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung durch Diazotierung und Reaktion mit N-Naphtyläthylen-diamin zu einer blauen Verbindung mit dem Maximum bei 572 nm [3].

Ergebnisse

Die Alkoholbestimmungen in Blut und Harn verliefen negativ. In den sauren Extrakten fanden sich keine Anhaltspunkte für Schlafmittel und neutrale Stoffe. In den basischen Auszügen konnten jedoch folgende Konzentrationen an Acebutolol und einem Metaboliten bestimmt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1

	Acebutolol	Metabolit
Mageninhalt (175 g):	0,66 g	Spur
Harn ^a (24 ml):	133	63
Blut ^a :	3,3	15
Leber ^a :	4	125
Niere ^a :	14	25
Muskulatur ^a :	1,8	2,9

^a Alle Werte in mg/100 ml bzw. g

Die Wiederfindungsraten von Acebutolol aus Blut (Zusatz: 1 mg/100 g) betragen nach dem Ultraschallverfahren ca. 90%. Vergleichende Bestimmungen in der Leber und der Niere mit dem von Osselton angegebenen enzymatischen Aufschluß ergaben annähernd gleiche Konzentrationen. Allerdings waren die nach dieser Methode erhaltenen Extrakte stark verunreinigt und machten eine mehrfache Reinigung erforderlich, so daß von ihrer weiteren Anwendung abgesehen wurde.

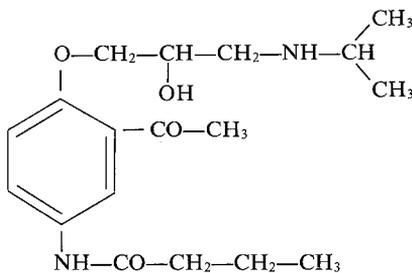
Die Zusatzversuche von Acebutolol zu Blutproben zeigten weiterhin, daß bei den angewandten Extraktions- und Aufarbeitungsbedingungen keine Hydrolyse der Verbindungen eintritt.

Der in allen Asservaten nachgewiesene Metabolit entsprach in seinen Eigenschaften der aus Acebutolol durch milde, salzsaure Hydrolyse entstehenden Verbindung 3'-Acetyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamin-propoxy)-anilin. Hydrolysereaktionen dieser Art sind typisch für die Metabolisierung von Amidinen; sie werden u. a. durch Amidasen herbeigeführt [4].

Hinweise auf andere Metabolite, insbesondere auf das in der Literatur als Hauptmetabolit beschriebene Acetylanalogon des Acebutolols, haben sich bei der Untersuchung nicht ergeben.

Diskussion

Acebutolol, chemische Bezeichnung: 3'-Acetyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-butyranylid-hydrochlorid, ist ein ausgeprägt cardioselektiver Beta-Rezeptorenblocker, der in Tabletten zu 200 mg bzw. in gelöster Form (25 mg/5 ml) unter dem Namen Prent im Handel ist.



Acebutolol

Beta-Rezeptorenblocker sind Pharmaka, welche spezifisch die Beta-Rezeptoren der sympathisch innervierten Organe kompetitiv hemmen. Als Indikationen gelten Coronarinsuffizienz, Stenokardien, hyperkinetisches Herzsyndrom, idiopathische subvalvuläre hypertrophische Aortenstenose, thyreotoxische Krise, Herzrhythmusstörungen. Die Kontraindikationen ergeben sich aus den Nebenwirkungen: Asthma bronchiale, Lungenemphysem, Bradykardie, Herzinsuffizienz, AV-Block, Hypotonie. Bei akuten Vergiftungen liegt es somit nahe anzunehmen, daß der Tod über eine Herzinsuffizienz bei gleichzeitigen Überleitungsstörungen, verbunden mit einem Blutdruckabfall, eintritt.

Tabelle 2. Tödliche Vergiftungen durch Beta-Rezeptorenblocker

	Mageninhalt	Urin	Blut	Leber	Gehirn	Niere	Lunge
alle Werte in mg/100 ml bzw. g							
Propranolol Robinson (1973) [5]	40 mg		0,8	13,8			
Propranolol Turner u. Crave (1975) [6]	320 mg	0,2	1,6	25,4	4,1	7,1	6,2
Propranolol Piper u. Smith (1976) [7] (2 Fälle)	130 mg 390 mg		0,9 0,4	14 17			2,9 ^{0/100} Äthanol
Alprenolol Alha et al. (1976) [8] (2 Fälle)	1,5 g —	— 1,9	4,1 4,8	32,4 32,3	1,6 3,3	11,9 22,8	0,94 ^{0/100} Äthanol
Alprenolol Dickson et al. (1978) [9] (2 Fälle)			4,0 4,3	7,2 25,2			1,76 ^{0/100} Äthanol
Oxprenolol Oliver u. Watson (1977) [10]				5,8			
Acebutolol Harzer (1979) [11]			Herzblut 2,5				

Tödliche Vergiftungen durch Beta-Rezeptorenblocker sind nur vereinzelt in der Literatur beschrieben worden. Die uns bekanntgewordenen Fälle sind in der zweiten Tabelle zusammengestellt. Wie ersichtlich, sind die Nachweismöglichkeiten in der Leber und der Niere wie bei vielen basischen Arzneistoffen am günstigsten.

Angaben über die zugeführten Mengen liegen nur selten vor. So war den Umständen nach bei dem Fall von Harzer die Einnahme von 30 Tabletten Prent, in dem von Robinson die Zufuhr von 90 Tabletten à 40 mg Propranolol anzunehmen, während bei den von Dickson beschriebenen Suiciden allein in den Mageninhalten noch 40 Tabletten Aptin Durules (à 100 mg) bzw. 111 Aptin-Tabletten à 200 mg nachgewiesen werden konnten. Auch in unserem Falle gab es keinerlei Hinweise aus der Vorgeschichte oder dem Umfeld des Verstorbenen über die eingenommene Menge. Nimmt man jedoch eine annähernd gleiche Verteilung des Wirkstoffes und des gefundenen Metaboliten in den untersuchten Organen an, so errechnen sich aus den anhand des Körpergewichtes geschätzten Organgesamtgewichten mit allen Einschränkungen eine Menge von mindestens 5,6 g Acebutolol, entsprechend 30 Tabletten Prent.

Nach Abschluß der Nachuntersuchung wurde bekannt, daß in der Wohnung des Verstorbenen entgegen dem Ermittlungsergebnis der Polizei doch noch eine leere Tablettschachtel des Herzmittels Prent (60 Tabletten) aufgefunden wurde. Die Verschreibung erfolgte durch den Hausarzt wegen vegetativer Störungen.

Literatur

1. Klug, E.: Ultraschallextraktion biologischer Proben. Beitr. Gerichtl. Med. **28**, 333 (1971)
2. Osselton, M. D.: The release of basic drugs by the enzymic digestion of tissues in cases of poisoning. J. Forens. Sci. Soc. **17**, 189 (1977)
3. Bratton, A. C., Marshall, E. K.: A new coupling component for sulfanilamide determination. J. Biol. Chem. **128**, 538 (1939)
4. Z.B. Bonse, G., Metzler, M.: Biotransformationen organischer Fremdstoffen. Stuttgart 1978
5. Robinson, R.: TIAFT 1973. Persönliche Mitteilung
6. Turner, J. E., Carvey, R. H.: A fatal case involving propranolol and codeine. Clin. Toxicol. **8**, 271 (1975)
7. Piper, N., Smith, D.: TIAFT 1976. Persönliche Mitteilung
8. Alha, A., Korte, T., Koskinen, K.: TIAFT 1976. Persönliche Mitteilung
9. Dickson, S. J., Muirhead, J. M., Nelson, P. E.: The gas chromatographic determination of alprenolol in human postmortem liver and blood samples. J. Anal. Toxicol. **2**, 242 (1978)
10. Oliver, J. S., Watson, A. A.: Oxprenolol (Transicor) poisoning. Med. Sci. Law **17**, 279 (1977)
11. Harzer, K.: Tödliche Vergiftung mit Acebutolol (Prent). Toxichem. **7** (1979)

Eingegangen am 4. Mai 1979