

## **Toxikologische Untersuchungsbefunde bei Vesparax-Intoxikationen**

G. Sticht und H. Käferstein

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

### **Results of Toxicological Investigations on Vesparax-Poisonings**

**Summary.** Concentrations of brallobarbital and secobarbital in 10 cases of acute Vesparax-intoxications are listed for blood, brain, liver, kidney, and muscle. Quantitative determinations in brain give information as to the time of acute poisoning. Muscle is a suitable organ to determine the resorbed quantity of the drug. As few as 10 Vesparax-tablets are enough to produce lethal poisonings.

**Key words:** Vesparax-intoxications, quantitative determination in organs – Poisoning, Vesparax

**Zusammenfassung.** Es werden die Brallobarbital- und Secobarbitol-Konzentrationen in Blut, Urin, Hirn, Leber, Niere und Muskulatur bei 10 akuten Vesparax-Vergiftungen dargestellt. Quantitative Bestimmungen im Hirngewebe vermitteln Anhalte für die Intoxikationsdauer. Muskulatur eignet sich zum Abschätzen der resorbierten Pharmakamenge. Bereits 10 Tabletten Vesparax können zum Tode führende Intoxikationen hervorrufen.

**Schlüsselwörter:** Vesparax-Vergiftungen, quantitative Bestimmung in Organen – Vergiftung, Vesparax

In der Literatur finden sich bisher bei akut zum Tode führenden Barbituratvergiftungen fast ausschließlich Blut- und Urinspiegel. Stehen diese Körperflüssigkeiten nicht zur Verfügung, können sich Beurteilungsschwierigkeiten ergeben, wenn keine Gewebskonzentrationen zu Vergleichszwecken vorliegen. Eine quantitative Bestimmung in den Organen ist ebenso wünschenswert, weil dadurch z. B. die resorbierten Pharmakamengen sicherer abgeschätzt werden können und eine Differenzierung zwischen akuten Vergiftungen und chronischen Medikamenteneinnahmen möglich wird. Interessanter als Intoxikationen mit nur einem Wirkstoff sind solche, bei denen mehrere Barbitursäurederivate in einem Medikament vorliegen, sofern getrennte qualitative und quantitative Bestimmungen möglich sind. Pollak u. Vycudilik (1976) konnten bei einem zweiphasigen

Schlafmittel, insbesondere durch Untersuchungen von Hirngewebe, wichtige Aufschlüsse über die Intoxikationsdauer erzielen. In unserem Sektionsgut sind akute Vergiftungen mit Vesparax, das die Barbitursäurederivate Brallobarbitol und Secobarbitol sowie Etodroxizin enthält, relativ häufig. Organkonzentrationen sind bisher nur von wenigen Fällen beschrieben (Gg. Schmidt u. Bösche 1979). Daher schien es bedeutsam, die in Geweben auftretenden Brallobarbitol- und Secobarbitolspiegel einiger weiterer Fälle darzustellen.

### Material und Methode

Um größere postmortale Veränderungen der Gewebkonzentrationen durch Fäulnis auszuschließen, wurde nur frisches Organmaterial sofort nach der Sektion oder nach Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  analysiert. Zur quantitativen Bestimmung wird von 4 g Körperflüssigkeit oder Organhomogenat ausgegangen. Um die Ausbeuten zu bestimmen, werden Parallelproben mit Zusatz von Brallobarbitol und Secobarbitol mitgeführt. Es wird mit 4 ml Wasser homogenisiert, anschließend fällt man mit 12 ml 4%iger Perchlorsäure das Protein und zentrifugiert. 15 ml Überstand werden mit 25 ml Chloroform einmal extrahiert, 30 g der organischen Phase nach Trocknen über Natriumsulfat an einem Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in 1 ml Chloroform gelöst und mit 8 ml Boratpuffer pH 10 1 min ausgeschüttelt. In dem Puffer kann spektrophotometrisch das Gesamtbarbiturat nach Lous (1950) bestimmt werden. Zur hochdruckflüssigkeitschromatographischen Analyse werden 6 ml Pufferphase mit 0,5 ml 5 N HCl angesäuert und mit 15 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird nach Trocknen am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in 100  $\mu\text{l}$  Acetonitril gelöst, jeweils 5  $\mu\text{l}$  werden in den Flüssigkeitschromatographen gespritzt.

Chromatographiebedingungen: Gerät von Hewlett Packard 1010 B, Säulenmaterial RP 8, 10  $\mu$  (Macherey u. Nagel), Säulenlänge 250 mm, innerer Durchmesser 4 mm. Acetonitril (azeotrop), 1 mMol Schwefelsäure 0,7 + 1,0 ml pro min, zur Differenzierung von Brallobarbitol und Pheno-barbitol (Fall 10) Acetonitril (azeotrop) 0,06 M Phosphatpuffer pH 7,0 0,5 + 1,2 ml pro min, Säulentemperatur  $40^{\circ}\text{C}$ , Detektion 220 nm.

### Falldarstellungen

1. S.-Nr. 930/76, I. K., weibl., 48 Jahre, 50 kg, 161 cm. Frau K. sei am 18. 11. 1976 zuletzt lebend gehört und 4 Tage später im Bett liegend tot aufgefunden worden. Bei der Leiche sei ein Abschiedsbrief gefunden worden. Es wurde der Verdacht auf Cyanid- bzw. E 605-Vergiftung geäußert.

Bei der Sektion am 25. 11. 1976 wurden keine chronischen Organerkrankungen sowie keine äußeren Gewalteinwirkungen festgestellt. Es ergab sich auch kein Hinweis auf eine Tablettenintoxikation.

2. S.-Nr. 75/77, E. E., weibl., 63 Jahre, 47 kg, 160 cm. Frau E. sei am 23. 1. 1977 zuletzt lebend gesehen und 13 h später im Bett liegend tot aufgefunden worden. Es seien leere Tablettenbehältnisse für 20 Dolestan-Tabletten und 10 Vesparax-Tabletten in der Nähe der Leiche gefunden worden.

Bei der Sektion am 26. 1. 1977 wurde im mittleren Dünndarm auf Tablettenschlamm verdächtiges Material festgestellt. Sektionsdiagnose: Lungenödem, mäßige diffuse akute Hirn-schwellung, Pulmonalsklerose. Wahrscheinlich Tablettenvergiftung.

3. S.-Nr. 86/77, K. F., männl., 38 Jahre, 86 kg, 177 cm. Herr M. sei zuletzt am 24. 1. 1977 lebend gesehen und am 26. 1. 1977 tot aufgefunden worden. In der Wohnung seien leere Tablettenbehältnisse Limbatriol und Tavor gefunden worden.

Bei der Sektion am 28. 1. 1977 waren chronische Organerkrankungen nicht festzustellen. Es wurden auf Tablettenreste verdächtige Partikel nur im Mageninhalt festgestellt.

4. S.-Nr. 419/77, J. G., weibl., 50 Jahre, 52 kg, 167 cm. Am 2. 5. 1977 wurde Frau G. in der Wohnung auf dem Boden liegend tot aufgefunden. Angeblich sei sie seit Jahren tablettensüchtig (Vesparax) gewesen. Leere Tablettenbehältnisse dieses Medikamentes, entsprechend 40 Tabletten, wurden gesichert.

Bei der Sektion am 3. 5. 1977 fanden sich im Magen und oberen Dünndarm reichlich auf Tablettenreste verdächtige Partikel. Sektionsdiagnose: Hämorrhagisches Lungenödem, wahrscheinlich unnatürlicher Tod durch Tablettenintoxikation.

5. S.-Nr. 29/78, V. M., weibl., 25 Jahre, 55 kg, 167 cm. Angeblich habe Frau M. am 7. 1. 1978, kurz nach Mitternacht, ihren Ehemann angerufen und gesagt, daß sie etwas eingenommen habe. Um 00.30 h habe der herbeigerufene Arzt nur noch den Tod feststellen können. Es seien eine leere Packung Vesparax (10 Tabletten) und eine angebrochene Packung Valium aufgefunden worden.

Bei der Sektion am 10. 1. 1978 wurde ein wesentlicher krankhafter Befund nicht erhoben, jedoch fand sich in der Luftröhre reichlich schleimiger Inhalt, in Beschaffenheit und Farbe stellenweise gleich dem Mageninhalt; somit Verdacht auf Aspiration. In Magen- und Darminhalt wurden keine typischen tablettenverdächtigen Rückstände festgestellt, lediglich im Enddarm zäpfchenverdächtige Kotbeimengungen.

6. S.-Nr. 793/78, Ch. M., weibl., 50 Jahre, 76 kg, 162 cm. Der Sohn von Frau M. habe um 09.00 Uhr am 8. 9. 1978 bemerkt, daß die Mutter geschlafen und dabei geschnarcht habe. Etwa 3 h später habe er festgestellt, daß sie nicht mehr geatmet habe. Es sind bereits fünf frühere Suizidversuche bekannt. Ein Anhaltspunkt für eine akute Intoxikation ergab sich jetzt nicht.

Bei der Sektion am 11. 9. 1978 waren keine schwerwiegenden krankhaften Veränderungen sowie keine Zeichen äußerer mechanischer Gewalteinwirkungen festzustellen.

7. S.-Nr. 1029/78, H. M., weibl., 25 Jahre, 171 cm, 61 kg. Am 26. 11. 1978 sei Frau M. zuletzt lebend gesehen und 4 h später in der Wohnung vor dem Bett liegend tot aufgefunden worden. Es seien mehrere Packungen Vesparax vorhanden gewesen, insgesamt 14 Tabletten fehlten. Nach den Ermittlungen habe die Tabletteneinnahme nach einer Feier stattgefunden.

Bei der Sektion am 27. 11. 1978 konnten chronische oder akute Organerkrankungen nicht festgestellt werden. Es lag jedoch eine Aspiration von Mageninhalt in die Luftwege und die Lungen vor.

8. S.-Nr. 12/79, H. H., männl., 28 Jahre, 60 kg, 180 cm. Herr H. sei am 1. 1. 1979, 12.00 h, zuletzt lebend gesehen und am 2. 1. 1979, 15.00 h, tot im Bett liegend mit einem großen Schaumpilz vor dem Mund aufgefunden worden.

Bei der Sektion am 3. 1. 1979 wurden in der Lunge Befunde erhoben, die für eine hämorrhagische Grippepneumonie sprechen konnten. Ferner fanden sich Zeichen eines Hirnödems. Größere äußere mechanische Gewalteinwirkungen waren nicht festzustellen. In Magen- und Darminhalt konnten keine auf Tablettenreste verdächtige Partikel gefunden werden.

9. S.-Nr. 600/79, E. W., weibl., 62 Jahre, 40 kg, 179 cm. Frau W. sei am 27. 6. 1979 um 00.15 h in ihrer Wohnung zuletzt lebend gesehen und 4 h später in ihrem Bett tot aufgefunden worden. Von insgesamt 70 Vesparax-Tabletten fehlten 10. Frau W. sei früher mehrfach wegen Tablettenmißbrauch in stationärer Behandlung gewesen.

Bei der Sektion am 28. 6. 1979 wurden relativ weit fortgeschrittene sklerotische Veränderungen der Körperschlagader festgestellt. Die Lungen zeigten reichlich Einlagerung von schaumig rötlicher Flüssigkeit. Im Mageninhalt fanden sich zahlreiche weißlich-graue Partikel.

10. S.-Nr. 831/79, P. M., weibl., 45 Jahre, 54 kg, 174 cm. Frau M. sei am 23. 9. 1979 um 01.30 h zuletzt lebend gesehen und am selben Tage um 08.00 h auf der Bettkante sitzend tot aufgefunden worden. Frau M. habe chronisch Vesparax eingenommen.

Bei der Sektion am 25. 9. 1979 konnten chronische oder akute Organerkrankungen, die zum Tode geführt haben könnten, nicht festgestellt werden. Der Mageninhalt war durchsetzt von weißen sandartigen Partikeln, ferner fand sich noch eine ganze Tablette von 0,6 cm Durchmesser und 0,4 cm Dicke. Auf Tablettenreste verdächtige Partikel waren ebenfalls noch im Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm zu finden.

## Ergebnisse und Diskussion

Die chemisch-toxikologischen Untersuchungsergebnisse geben Konzentrationen wieder, die mit Hilfe der Wiederfindungsraten berechnet wurden. Durchschnittlich

Tabelle 1. Berechnete Brallobarbitol- und Secobarbitalkonzentrationen in Körperflüssigkeiten und Organen, Konzentration in nMol/g

Fall	Blut		Urin		Leber		Niere		Hirn		Oberschenkelmuskel		BAK %
	Brallo- barbital	Seco- barbital	Brallo- barbital	Seco- barbital	Brallo- barbital	Seco- barbital	Brallo- barbital	Seco- barbital	Brallo- barbital	Seco- barbital	Brallo- barbital	Seco- barbital	
1	87	84	10	4,2	110	190	98	110	84	160	n. u.	n. u.	n. u.
2	59	59	700	30	80	97	77	67	70	88	38	34	Ø
3	42	55	24	17	80	330	31	71	35	120	31	50	3,04
4	52	84	21	10	840	970	94	150	45	100	56	76	Ø
5	87	140	n. u.	n. u.	140	760	73	170	45	170	66	50	Ø
6	100		n. u.	n. u.	100	290	70	130	70	210	70	100	Ø
7	35	67	n. u.	n. u.	52	230	31	100	38	130	24	67	1,43
8	77	42	91	34	87	200	87	76	24	54	42	76	Ø
9	38	88	n. u.	n. u.	140	710	96	350	26	160	29	60	Ø
10	34	50	6,3	4,5	120	240	52	61	6,7	36	35	76	1,54

n. u. = nicht untersucht;

BAK = Blutalkoholkonzentration;

Ø = Äthanol &lt; 0,01‰;

Fall 2: Carbromal und Carbomid in geringen Konzentrationen in Blut und Urin;

Fall 5: Aminophenazon in geringer Konzentration;

Fall 6: Benzodiazepine in geringer Konzentration Blut nur Gesamtbarbiturat (photometrisch)  $M = 250$  angenommen;

Fall 10: Phenobarbital nachweisbar. In allen Organen höhere Spiegel als Brallobarbitol

**Tabelle 2.** Secobarbital/Brallobarbital-Quotienten in Hirn und Leber

Fall	Hirn	Leber	Intoxikationsdauer
9	6,25	5,0	max. 4 h
10	5,37	2,0	max. 6,5 h
5	3,85	5,55	30 min
7	3,45	4,35	max. 4 h
3	3,45	4,17	?
6	3,03	2,94	mehr als 3 h?
8	2,27	2,27	max. 27 h
4	2,22	1,15	?
1	1,89	1,72	?
2	1,25	1,22	max. 13 h

wurden 67% der Brallobarbital- und 55% der Secobarbitalzusätze zurückerhalten. Die Streuung war erheblich, sichere Unterschiede zwischen Hirn, Leber, Niere, Muskulatur und Blut hinsichtlich der Ausbeuten ließen sich nicht feststellen.

Die höchsten Spiegel (Tabelle 1) beider Barbitursäurederivate ließen sich jeweils in Lebergewebe nachweisen. Ordnet man den Organkonzentrationen eines Falles jeweils Rangzahlen zu, so ergibt sich durchschnittlich für Secobarbital die Reihenfolge Leber, Niere, Hirn, Blut und Muskulatur. Brallobarbital zeigt nach Leber ebenfalls in der Niere die höchste Konzentration, dann jedoch gefolgt von Blut, Muskel und Hirn.

Zumeist lag in Blut und Gewebe die Konzentration von Secobarbital deutlich höher als die von Brallobarbital. Insbesondere in Leber und Hirn waren die Secobarbital/Brallobarbital-Quotienten mit durchschnittlich 3,0 bzw. 2,8 sehr nahe dem in Vesparax vorliegenden Mengenverhältnis der freien Säuren von 3,1 : 1.

In sämtlichen untersuchten Urinen war dagegen ein Secobarbital/Brallobarbital-Quotient unter 1 zu bestimmen. Brallobarbital wird somit relativ gut mit dem Urin ausgeschieden. Das hat offenbar seine Ursache in der wesentlich besseren Wasserlöslichkeit dieses Barbitursäurederivates gegenüber Secobarbital.

Beim Vergleich der Mengenverhältnisse beider Barbitursäurederivate im Hirn fällt auf, daß relativ große Secobarbital-Konzentrationen bei den Fällen 3, 5, 6, 7, 9 und 10 beobachtet werden. Die Quotienten liegen zwischen 3,0 und 6,25 (Tabelle 2). Einmal (Fall 3) lag gleichzeitig ein starker Alkoholrausch vor (3,04‰). In einem anderen Fall ist bei geringerer Alkoholisierung eine Aspiration nachgewiesen (Fall 7). Der Tod soll hier und ebenfalls bei Fall 9 innerhalb von 4 h eingetreten sein. Eine noch kürzere Zeitspanne zwischen Medikamenteneinnahme und Todeseintritt hat offenbar bei Fall 5 vorgelegen, auch hier Aspiration von Mageninhalt. Von einer geringen Überlebenszeit nach Vesparax-Einnahme muß gleichfalls in Fall 6 ausgegangen werden; allerdings wird insgesamt eine längere Intoxikationsdauer als 3 h anzunehmen sein. Der Tod sollte auch im Fall 10 rasch eingetreten sein; nach der Vorgeschichte innerhalb von 6½ h. Neben einer mittelgradigen Alkoholisierung lag eine nicht unerhebliche Beeinflussung durch Phenobarbital vor. Die Verteilung dieser Noxe in den untersuchten Organen, insbeson-

Fall	Secobarbital (mg)	Brallobarbital (mg)
1	n. u.	n. u.
2	150	210
3	410	310
4	380	340
5	260	420
6	750	600
7	380	170
8	430	290
9	230	130
10	390	220

**Tabelle 3.** mg Brallobarbital und Secobarbital in der Muskulatur bei einem Muskelanteil von 40% der Körpermasse

n. u. = nicht untersucht

dere die vergleichsweise niedrige Konzentration in der Leber, spricht für eine länger zurückliegende — chronische — Einnahme des phenobarbitalhaltigen Medikamentes.

Eine maximale Intoxikationsdauer von 13 h kann in Fall 2 vorgelegen haben, der Secobarbital/Brallobarbital-Quotient im Hirn von 1,25 liegt sehr deutlich unter 3,1. Die anderen Quotienten liegen zwischen diesen Werten, über die Zeitspanne zwischen Tabletteneinnahme und Todeseintritt waren keine konkreten Angaben zu erhalten.

Bei sehr kurz dauerndem Intoxikationsgeschehen liegt offensichtlich der Secobarbital/Brallobarbital-Quotient im Hirngewebe deutlich über dem Mengenverhältnis in dem Medikament. Das lipidlöslichere Barbiturat (Secobarbital) wird schneller resorbiert als das hydrophilere (Brallobarbital). Dies wird durch die Quotienten in der Leber bestätigt, die bei den Fällen 3, 5, 7 und 9 größer als 4 sind. Als Extrem ist Fall 1 von Gg. Schmidt u. Bösche (1979) anzusehen, da in den Organen nur Secobarbital nachgewiesen werden konnte.

Ist der Tod dagegen erst längere Zeit nach der Medikamenteneinnahme eingetreten, liegen die Quotienten in Hirn und Leber unter 3. Dann machen sich die unterschiedlichen Metabolisierungsraten bemerkbar; denn nach den Untersuchungen von Yih u. van Rossum (1977) wird Secobarbital in der Ratte und der perfundierten Rattenleber wesentlich rascher als Brallobarbital eliminiert, bei letzterer siebenmal so schnell; ähnliches ist für den Menschen anzunehmen.

Durch die unterschiedlichen Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeiten erscheint bei Vesparax-Vergiftungen somit eine Möglichkeit gegeben, die Intoxikationsdauer abzuschätzen. Hirn- und Lebergewebe sind besonders geeignet, nicht brauchbar dagegen ist für diesen Zweck die Skelettmuskulatur, sofern Oberschenkelmuskel als repräsentativ angesehen werden kann. Die festgestellten Konzentrationsverhältnisse ließen keinen Schluß auf die Intoxikationsdauer zu.

Muskulatur ist jedoch für eine annähernde Bestimmung der resorbierten Giftmenge wichtig (Paulus u. Pribilla 1952). Bei einem Muskelanteil von 40% des Gesamtkörpergewichts (Kolb 1964) befinden sich in diesem Organ bei Gleichverteilung die in Tabelle 3 aufgeführten Seco- und Brallobarbitalmengen.

Schätzt man aus den Brallobarbital-Konzentrationen die gesamte resorbierte Menge ab und gibt zu den für Muskel erhaltenen Werten einen Zuschlag von 50% für die übrigen Körperorgane, so ergäben sich zwischen 5 und 21 Vesparax-Tabletten. Somit sind die für eine akut zum Tode führende Vergiftung benötigten Tablettenmengen gering. Dies ergibt sich auch aus den Vorgeschichten und der Angabe von Gg. Schmidt u. Bösche (1979). Bei der offenbar geringen therapeutischen Breite dieses Medikamentes ruft in vielen Fällen die Einnahme eines Röhrcheninhaltes (10 Tabletten) oder weniger eine tödliche Vesparax-Intoxikation hervor, dies auch ohne Mitwirkung einer weiteren Noxe.

*Danksagung.* Wir danken allen Kollegen, die die Sektionen durchführten.

## Literatur

- Kolb E (1964) In: Biochemisches Taschenbuch, Teil 2, 2. Aufl. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg New York, S 331
- Lous P (1950) Quantitative determination of barbiturates. A modified spectrophotometric method for clinical use. *Acta Pharmacol* 6:227-234
- Paulus W, Pribilla O (1952) Die Bedeutung des quantitativen Barbituratnachweises in der Muskulatur bei Schlafmittelvergiftungen. *Arch Toxikol* 14:284-287
- Pollak S, Vycudilik W (1976) Das Mengenverhältnis der Komponenten eines Zweiphasenschlafmittels in Abhängigkeit von der Vergiftungsdauer. *Z Rechtsmed* 78:167-171
- Schmidt Gg, Bösche J (1979) In: Preuß FR (Hrsg) Gadamers Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte. 3. Aufl, Bd I/2. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, S 177ff
- Yih TD, Rossum JM van (1977) Pharmacokinetics of some homologous series of barbiturates in the intact rat and in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Therap* 203:184-192

Eingegangen am 7. Januar 1980