

Unterschiedliche Konzentrationen von Schlafmitteln in Atem- und Skelettmuskulatur bei tödlichen Vergiftungen*

A. Klöppel, G. Adebahr und G. Weiler

Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikum Essen — GHS, Hufelandstr. 55,
D-4300 Essen I, Bundesrepublik Deutschland

Different Concentrations of Drugs in Respiratory and Skeleton Muscles in Cases of Lethal Intoxications

Summary. The quantitative distribution of drugs in seven cases of intoxication has been investigated especially in different muscles distinguished by their functions. The analyses have been verified in two respiratory muscles (m. intercostalis and diaphragma) and two skeletal muscles, being inactive during unconsciousness (m. psoas major and m. quadriceps). In all cases, higher concentrations of drugs have been found in the respiratory muscles than in the skeletal muscles. During the acute phase of intoxication an enhanced quantity of drugs is stored in the active respiratory muscles. The skeletal muscle shows reduced metabolism activities with lowered storage of drugs.

Key words: Concentrations of drugs in muscles – Intoxication with drugs, distributions in organs

Zusammenfassung. Bei sieben Schlafmittelvergiftungen wurde die quantitative Verteilung der Wirkstoffe in funktionell unterschiedlichen Muskelgruppen untersucht. Die Bestimmungen erfolgten in zwei Atemmuskeln (M. intercostalis und Diaphragma) und zwei in der Bewußtlosigkeit ruhenden Skelettmuskeln (M. psoas major und M. quadriceps). In allen untersuchten Vergiftungsfällen waren die Schlafmittelkonzentrationen in den Atemmuskeln deutlich höher als in den aufgrund der Bewußtlosigkeit ruhenden Skelettmuskeln. In der akuten Vergiftungsphase werden die Schlafmittelwirkstoffe vermehrt in die aktiven Atemmuskeln eingelagert, während dies in den Skelettmuskeln durch reduzierte Stoffwechselfvorgänge nur vermindert erfolgt.

Schlüsselwörter: Schlafmittelkonzentrationen im Muskelgewebe – Vergiftung mit Schlafmitteln, Verteilung in den Organen

* Auszugsweise als Vortrag gehalten auf der 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin vom 18.–22.9.1979 in Münster

Sonderdruckanfragen an: Dr. A. Klöppel (Adresse siehe oben)

In der forensischen Toxikologie werden üblicherweise zur Abklärung von tödlichen Vergiftungen die quantitativen Verteilungsmuster der ermittelten Gifte in verschiedenen Organen und Körperflüssigkeiten bestimmt. Dies geschieht u. a. zur Erstellung einer Stoffbilanz sowie zur Abschätzung des zeitlichen Ablaufs einer Vergiftung, gegebenenfalls auch, um Hinweise auf Suicid oder Giftbeibringung durch fremde Hand zu erhalten.

Eine genauere Erstellung einer Stoffbilanz erfordert quantitative Analysen in solchen Geweben, die in der Zusammensetzung des Gesamtorganismus prozentual erheblich ins Gewicht fallen und einen sicheren Nachweis der Giftstoffe gestatten. Weinig wies bereits 1939 darauf hin, daß z. B. im Falle einer Barbituratvergiftung ein qualitativ einfacher Nachweis im Muskelgewebe möglich ist, welches in reichem Maße vorhanden ist und in welchem Barbiturate über einen langen Zeitraum selbst beim Auftreten von Fäulnis erfaßbar bleiben. Paulus u. Pribilla (1953) befassen sich mit dem quantitativen Barbituratnachweis bei Schlafmittelvergiftungen und kommen zu dem Schluß, daß eine quantitative Analyse nur sinnvoll zu erfüllen ist, wenn die Muskulatur Berücksichtigung findet. Da die Muskulatur nach ihren Angaben mit 30–35% am Gesamtkörpergewicht beteiligt ist, sind die Analysenwerte in diesem Gewebe für eine Bilanzierung des im Körper resorbierten Giftstoffes entscheidend. Auf die Skelettmuskulatur entfallen etwa 30% (Weinig 1965; Rauen 1964) bzw. 43% (Geigy-Tabellen 1968) des gesamten Körpergewichts eines Erwachsenen, bei Neugeborenen lediglich 25% (Geigy). Im Vergleich hierzu entfallen beim Erwachsenen nach Weinig auf die Haut 17% und auf das Knochengewebe 11%, während das Blut nur etwa 7%, die Leber 3% und das Gehirn nur etwa 2% ausmachen.

Unter den umfangreichen Untersuchungen an Organmaterialien zum qualitativen und quantitativen Nachweis von Medikamenten existieren unseres Wissens keine systematischen Analysen über die Konzentrationsverhältnisse von Wirkstoffen in verschiedenartigen Muskelgruppen, die sich in der Vergiftungsphase aufgrund ihrer voneinander abweichenden Funktion unterscheiden lassen. Unsere Untersuchungen galten daher der Frage, ob und in welchem Maße Konzentrationsunterschiede der Wirkstoffe bei tödlichen Schlafmittelvergiftungen zwischen den auch in Bewußtlosigkeit und Coma bewegten Atemmuskeln und den ruhenden Skelettmuskeln zu beobachten sind.

Material und Methode

Als Atemmuskeln wurden Intercostalmuskulatur und Zwerchfell gewählt, als ruhende Skelettmuskeln Lenden- und Oberschenkelmuskulatur. Aus dem Obduktionsgut des Essener Instituts wurden sieben Fälle ausgewählt, bei denen nach dem Obduktionsbefund und den chemisch-toxikologischen Untersuchungen eine Intoxikation mit Schlafmitteln feststand, keine ärztliche Behandlung erfolgte und mindestens 12 Stunden zwischen Tabletteneinnahme und Todeseintritt vergangen waren, so daß davon ausgegangen werden kann, daß es sich um eine akute Schlafmittelintoxikation handelt. Neben den vier obengenannten Muskeln wurden außerdem die Asservate Mageninhalt, Blut, Urin, Leber, Niere und Gehirn untersucht. Die Konzentrationen der erfaßten Schlafmittel lagen im Blut durchschnittlich 50% über der maximalen Muskelkonzentration.

Zur Ermittlung der Analysenwerte und deren Fehlerbreite wurden jeweils zwei Muskelstücke derselben Muskelart unabhängig voneinander aufgearbeitet. Die Extrakte aus diesen

Materialien wurden mit Hilfe des Stas-Otto-Verfahrens gewonnen. Zur direkten Erfassung der qualitativen und quantitativen Analysendaten wurde ein kombiniertes System aus Gaschromatograph, Massenspektrometer und Datenverarbeitung benutzt. Es handelt sich um das System der Firma Hewlett-Packard 5985 mit Multidrive und 21 MXE-Rechner. Die Messungen erfolgten im EI-Bereich. Als Säulen für die Gaschromatographie wurden OVI und OV17 eingesetzt.

Ergebnisse

In den sieben untersuchten Fällen bot sich ein einheitliches Verteilungsmuster der erfaßten Schlafmittelkomponenten. In den Atemmuskeln waren die Schlafmittelkonzentrationen deutlich höher, zum Teil bis zu 100%, als in den während der Bewußtlosigkeit ruhenden Skelettmuskeln. Diese Verteilungsmuster wurden für

Tabelle 1. Konzentrationen der Schlafmittel (mg/kg) in den vier Muskelarten

Fall	Schlafmittel	M. intercostalis	Dia-phragma	Psoas	M. quadri-ceps
1	Barbiturat	30	40	15	10
	Doriden	15	20	5	5
	Carbromal	40	50	25	25
	Diäthylpentenamid	70	88	40	30
2	Diäthylpentenamid	60	55	40	30
	Barbiturat	50	50	10	20
	Carbromal	90	80	40	30
	Methaqualon	50	45	15	20
3	Carbromal	100	85	30	35
	Diphenhydramin	20	15	5	5
	Methaqualon	40	25	10	5
	Diäthylpentenamid	65	75	50	45
4	Diäthylpentenamid	55	65	30	30
	Diphenhydramin	20	30	15	10
	Carbromal	95	80	40	40
5	Diäthylpentenamid	10	12	5	6
	Diphenhydramin	3	3	1	1
	Barbiturat	80	100	30	45
6	Doriden	20	30	5	10
	Barbiturat	40	50	30	20
	Methaqualon	70	85	25	35
7	Carbromal	110	125	60	70
	Diphenhydramin	20	15	5	5

Fall	M. intercostalis	Dia-phragma	Psoas	M. quadri-ceps
1	70	88	40	30
2	60	55	40	30
3	65	75	50	45
4	55	65	30	40
5	10	12	5	6

Tabelle 2. Konzentrationen von 2,2-Diäthyl-4-pentenamid (mg/kg) in den vier Muskelarten

die Schlafmittelwirkstoffe Barbiturat¹, Carbromal, Diäthylpentenamid, Methaqualon, Diphenhydramin und Doriden beobachtet.

Tabelle 1 gibt die Konzentrationsverteilung der Schlafmittelwirkstoffe der untersuchten Vergiftungsfälle in den vier Muskelarten wieder. Wie zu erkennen ist, sind die Konzentrationen in den auch in der Bewußtlosigkeit tätigen Atemmuskeln deutlich höher als in den ruhenden Skelettmuskeln. Die Konzentrationen in den beiden jeweils gleichartigen Muskeln sind fast identisch. Selbst unter Berücksichtigung eines Analysenfehlers von ca. 20% bleiben die Unterschiede signifikant.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Schlafmittelwirksubstanz 2,2-Diäthyl-4-pentenamid, die in fünf der untersuchten Fälle an der Schlafmittelintoxikation beteiligt war. In allen fünf Fällen bietet sich das analoge Verteilungsschema einer deutlich erhöhten Konzentration in den bewegten Atemmuskeln gegenüber den ruhenden Skelettmuskeln.

Diskussion

Die für die Untersuchung ausgewählten Muskelgruppen unterscheiden sich während des mit mehrstündiger Bewußtlosigkeit einhergehenden Vergiftungsverlaufs in ihrem Aktivitätsgrad. Für die funktionell unterschiedlichen Muskelgruppen ist daher eine voneinander abweichende Stoffwechsel- und Durchblutungsgröße anzunehmen. Da die Verteilung der aus dem Magen- Darmbereich resorbierten Schlafmittelwirkstoffe in einem Organ entscheidend von den genannten Größen abhängen wird, sind auch unterschiedliche Konzentrationen in aktiven und inaktiven Muskeln zu erwarten. Die ruhenden Skelettmuskeln werden in der akuten Vergiftungsphase stärker von einer Verringerung der Stoffwechsel- und Durchblutungsgrößen betroffen, so daß hier geringere Schlafmittelmengen eingelagert werden. Eine Umkehrung dieser Wirkung könnte bei einer lange überlebten Intoxikation gegeben sein, wenn mit dem Einsetzen einer vermehrten Eliminierung und Metabolisierung der Arzneimittel bei abgeschlossener Resorption die aktiven Atemmuskeln schneller entgiftet werden als die ruhenden Skelettmuskeln. In den Skelettmuskeln wäre in solchen Fällen mit einer längeren

¹ Phenobarbital; Secobarbital; Brallobarbitol

Nachweiszeit von Wirkstoffen zu rechnen. Adäquate Fälle konnten bisher jedoch noch nicht untersucht werden.

Der deutliche Unterschied der Schlafmittelkonzentration zwischen Atemmuskulatur und ruhendem Muskel läßt den Schluß zu, daß die muskelabhängige Atemfunktion bei der Schlafmittelvergiftung stärker als zu vermuten gefährdet ist. Damit kommt den Schlafmittelkonzentrationen in der Atemmuskulatur hinsichtlich der Vitalfunktionen während einer Vergiftung eine funktionell größere Bedeutung zu, als aus den quantitativen Werten der allgemeinen Skelettmuskulatur abzuleiten wäre. Weniger bedeutsam ist die Atemmuskulatur für die Berechnung der gesamten im Körper vorhandenen Giftmenge, da sie nur einen geringen Gewichtsanteil an der gesamten Skelettmuskulatur ausmacht.

Literatur

- Paulus W, Pribilla O (1953) Die Bedeutung des quantitativen Barbituratnachweises in der Muskulatur bei Schlafmittelvergiftungen. *Samml Vergiftungsf* 14:284–287
- Rauen AM (1964) *Biochemisches Taschenbuch*, 2. Aufl, 2. Teil. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
- Weinig E (1939) Der Nachweis von Barbitalen in faulen und exhumierten Leichen. *Dtsch Z Gerichtl Med* 31:189–193
- Weinig E (1965) Probleme der forensischen Toxikologie. *Dtsch Z Gerichtl Med* 56:125–142

Eingegangen am 5. Februar 1980