

IR-Nachweis von Coffein im Gehirn nach Vertebran®-Vergiftung

S. GOENECHEA

Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Bonn

(Direktor: Prof. Dr. med. H. ELBEL)

Forensisch-toxikologisches Laboratorium (Prof. Dr. W. PAULUS)

Eingegangen am 2. Dezember 1966

Über den Krankheitsverlauf einer Vertebran®-Vergiftung berichtete MOHLL [3] eingehend. Vor kurzem hatten wir eine fragliche Intoxikation mit diesem Kombinationspräparat zu untersuchen; dabei handelte es sich um ein 16 Monate altes Kind, das in Abwesenheit der Mutter 8—10 Vertebran®-Dragees genommen haben soll. Das Kind verstarb etwa 5 Std nach der Einnahme des Präparates; vor der Einlieferung in die Klinik hat das Kind mehrmals erbrochen. Die Leichenöffnung (Obduzent: Doz. Dr. K. SELLIER) ergab: flüssiges Blut, Hirnschwellung, keine grobsichtigen Organveränderungen, keine Mißbildungen, etwas Speisebrei in der Luftröhre. Eine Todesursache konnte bei der Leichenöffnung nicht gefunden werden.

Vertebran®-Dragees enthalten pro Dosis: Dihydroergocristin (0,12 mg), Atropinsulfat (0,125 mg), Strychninsulfat (0,100 mg), Coffein (15,0 mg), Isopropylphenazon (200,0 mg) und Prednison (0,25 mg).

Zur chemisch-toxikologischen Untersuchung gelangen Gehirn, Leber, Niere, Mageninhalt und Blut. Das biologische Material wurde (mit Ausnahme von Blut) nach der üblichen Methode aufgearbeitet, die Extraktion erfolgte nach STAS-OTTO.

Der Nachweis von Strychnin und Atropin gelang wegen der sehr geringen eingenommenen Mengen (bei 10 Dragees 1 mg Strychninsulfat und 1,25 mg Atropinsulfat) nicht. Wir wandten uns nun der Bestimmung von Coffein und Isopropylphenazon zu.

Der Chloroformextrakt des Gehirns (bei weinsaurer Reaktion) hinterließ nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen amorphen Rückstand von 45 mg. Die analytische Dünnschichtchromatographie mit dem Fließmittel dest. Wasser und mit Jodreagens [4] als Sprühmittel zeigte einen Fleck mit der Laufstrecke und Färbung des Coffeins; der erhaltene Rückstand gab außerdem eine deutlich positive Murexid-Reaktion [1].

Der restliche Rückstand wurde sodann dünnschichtchromatographisch präparativ [2] auf einer Platte von $11,5 \times 8$ cm, die mit 3 g Kieselgel HF₂₅₆₊₃₆₆ beschichtet war, aufgetrennt und gereinigt; als Laufmittel diente dest. Wasser. Die Lokalisation der Substanz auf dem Chromato-

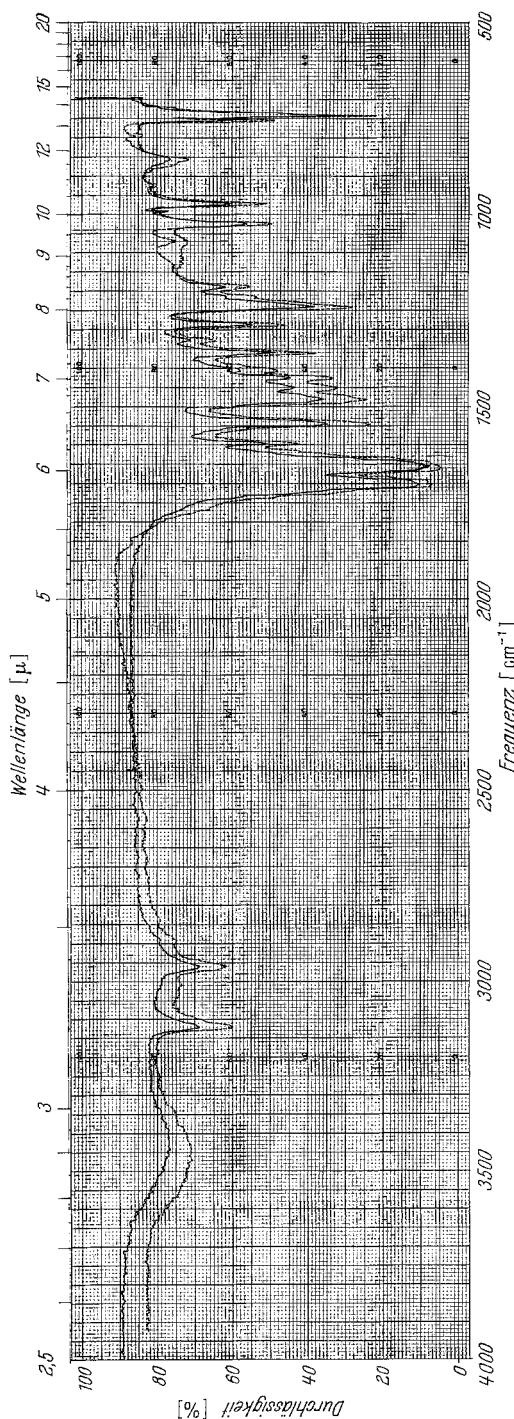


Abb. 1. —— Aus dem Gehirn isolierte Substanz; ----- reines Coffein. Die Aufnahme des Spektrums erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 221 mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit

gramm erfolgte unter der UV-Lampe. Nach Abschaben der fraglichen Zone wurde die Substanz aus dem Kieselgel mit Chloroform herausgelöst, die Lösung abfiltriert, das Chloroform im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert; dabei entstanden Kristalle, die bei 225—232°C schmolzen (Literaturschmelzpunkt des Coffeins 235—237°C). Diese Kristalle ergaben ein Infrarotspektrum (Abb., durchzogene Linie), das mit dem Spektrum des reinen Coffeins (Abb., gestrichelte Linie) identisch ist. Wir wandten hier die KBr-Preßtechnik an.

In Leber, Niere und Mageninhalt war Coffein nicht nachweisbar.

Daneben konnte im Blut (von dem 5 ml zur Verfügung standen) unverändertes Isopropylphenazon nachgewiesen werden. Die Extraktion erfolgte im sauren Medium (pH 3) mit Chloroform und der Nachweis dünnenschichtchromatographisch, wobei als Laufmittel Chloroform/Aceton = 90:10 und als Sprühmittel Eisentrichlorid (5%ig im Wasser) genommen wurden. Isopropylphenazon färbt sich mit diesem Sprühreagens rosarot. Dieses Phenazonerivat war in Leber, Niere, Gehirn und Mageninhalt nicht feststellbar.

Von SCHMIDT und R. SCHOYERER [5] und von uns [4] wurde kürzlich auf die toxikologische Bedeutung des Coffeinnachweises hingewiesen, da diese Substanz in zahlreichen Kombinationspräparaten vorkommt. In dem hier beschriebenen Fall machte die eindeutige Identifizierung von Coffein im Gehirn die Annahme einer Vergiftung mit Vertebran® sehr wahrscheinlich; eine Bestätigung erhielten wir durch den Nachweis von Isopropylphenazon im Blut.

Zusammenfassung

Es wird über die chemisch-toxikologische Untersuchung der Leichenreste eines 16 Monate alten Kindes, das an einer Vergiftung mit dem Kombinationspräparat Vertebran® gestorben ist, berichtet. Coffein konnte im Gehirn infrarotspektroskopisch nachgewiesen werden; im Blut gelang der dünnenschichtchromatographische Nachweis von Isopropylphenazon. Andere Bestandteile des Vertebrans® waren nicht nachweisbar. Auf die toxikologische Bedeutung des Coffeinnachweises wird hingewiesen.

Summary

It is reported chemical-toxicological investigation in the tissues, stomach contents and blood of a 16 months old child, who had died of a poisoning with the combination-drug Vertebran.

Caffeine was identificated in brain by infrared spectroscopy; in blood isopropylphenazone was found by thin layer chromatography. Other components of Vertebran couldn't be found. It is pointed to be toxicological importance of the caffeine identification.

Literatur

- [1] BAMANN, E., u. E. ULLMANN: Chemische Untersuchung von Arzneigemischen, Arzneispezialitäten und Giftstoffen, 2. Aufl., S. 164. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart: 1960.
- [2] GOENECHEA, S.: Über die Anwendung der präparativen Dünnschichtchromatographie an Schlafmittelgemischen als Voraussetzung zur IR-spektroskopischen Identifizierung. *Z. anal. Chem.* **225**, 30 (1967).
- [3] MOHL, W.: Intoxikation mit dem Kombinationspräparat Vertebran. *Arch. Toxikol.* **20**, 79 (1963).
- [4] PAULUS, W., S. GOENECHEA u. G. WIENERT: Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Coffein, Theophyllin, Theobromin und einiger ihrer Derivate. *Arch. Toxikol.* **21**, 362 (1966).
- [5] SCHMIDT, Gg., u. R. SCHOYERER: Zum Nachweis von Coffein und seinen Metaboliten im Harn. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **57**, 402 (1966).

Dr. rer. nat. S. GOENECHEA
Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Bonn
53 Bonn, Stiftsplatz 12