

Nachweis der Bromureide in Leichenorganen * **

H. Käferstein und G. Sticht

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

Post Mortem Determination of Bromureides

Summary. Concentrations of carbromal, carbromide and bromisoval are determined in blood, urine, brain, kidney and muscle taken at autopsy from 41 fatal cases after overdosage of bromureides. In addition values of total bromine in blood are presented. Contents of total bromine can only lead to the deduction that a chronical abuse of bromureides is existent or not. Concentrations of bromureides and carbromide show a wide range according to the different time between taking the drug and death particularly in cases of pure carbromal intoxications which sometimes cause death after several days. In such cases quantitative determination of carbromide, a pharmacologically active metabolite of carbromal, is the only way to prove an acute carbromal intoxication. Especially in cases of additional foreign substances death may occur in early the phase of poisoning. Bromureides decompose post mortem by putrefaction a high degree so that the condition of the cadaver is important. Brain tissue is the most usable material for examination but other organs, particularly muscle and kidney, can be analysed with success. For differential diagnosis fatal cases are presented which were not caused by drug intake.

Key words: Poisoning bromureides in cadaver – Bromureides, in cadaver – Bromisoval – Carbromal.

Zusammenfassung. Bei 41 Sektionsfällen mit Einnahme von Bromureiden sind die Konzentrationen von Carbromal, Carbromid und Bromisoval für Blut, Urin, Hirn, Leber, Niere und Muskulatur dargestellt; daneben sind die Gesamtbromgehalte der Blute angegeben. Die Gesamtbrombestimmung erweist sich als nicht sehr aussagekräftig; es kann lediglich hergeleitet werden, ob mit Bromureiden ein chronischer Mißbrauch getrieben wurde oder nicht. Die in den Organen festgestellten Medikamenten- und Metabolitspiegel streuen sehr stark. Dies ist darauf zurückzuführen, daß einerseits — insbesondere bei reinen Carbromalintoxikationen —

* Im Auszug vorgetragen auf dem X. Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Rechtsmedizin und Sozialmedizin, 12.–18. September, München 1976

** Herrn Prof. Dr. G. Dotzauer zum 65. Geburtstag gewidmet

erst nach Tage dauerndem Intoxikationsgeschehen der Tod eintrat. Dann ist nur durch die Bestimmung des pharmakologisch wirksamen Carbromalmetaboliten Carbromid der Nachweis einer akuten Carbromalvergiftung zu führen. Andererseits, besonders bei Mitwirkung weiterer Noxen konnte der Tod in der Medikamentenanflutungsphase eingetreten sein. Zusätzlich sind die Bromureide starken postmortalen Abbauvorgängen unterworfen, so daß der Leichenzustand wichtig für eine Beurteilung ist. Das bestgeeignete Untersuchungsmaterial ist Hirn, jedoch können auch andere Organe, insbesondere Muskulatur und Niere erfolgversprechend analysiert werden. Zur Differentialdiagnose sind Fälle angeführt, bei denen nicht die Medikamenteneinnahme todesursächlich war.

Schlüsselwörter: Vergiftungen, Bromureide – Bromureide in Leichenorganen – Bromisoval – Carbromal.

Die Bromureide Carbromal, Bromisoval und Acecarbromal spielten als Vergiftungsursache jahrzehntelang nur eine untergeordnete Rolle. Erst nachdem fast alle anderen Sedativa und Hypnotika nicht mehr frei käuflich waren, trat eine Änderung ein. Jetzt wird für den Klinikbereich der prozentuale Anteil der Bromureidintoxikationen innerhalb der Schlafmittelvergiftungen mit 42–52 % angegeben (Runge et al., 1972; Grüneberg u. Ibe, 1972; v. Clarmann, 1977). Nach Mallach und Wirth (1973) sowie Klug (1974) sind etwa 20 % aller letal verlaufenden Intoxikationen auf die Einnahme von Bromureiden zurückzuführen. Schwabe (1977) berechnet aufgrund vorliegender Daten eine jährliche Todesrate infolge akuter Bromureidvergiftungen von etwa 1000 für die BRD.

Obwohl somit Intoxikationen mit Bromureiden auch in der Forensik eine große Bedeutung besitzen, sind in der Literatur brauchbare Medikamentenkonzentrationen bei Bromureidvergiftungen bisher kaum zu finden. Zwar hat bereits Takeda (1911) im Tierversuch eine Differenzierung zwischen ätherlöslichem und nichtätherlöslichem Brom im zentralen Nervensystem vorgenommen und Hauck (1968) mittels einer ähnlichen Methode Spiegel für Blut und Urin angegeben, jedoch hat erst Gansert (1974) eine Bestimmung in verschiedenen Leichenorganen versucht. Mit diesen Methoden ist allerdings keine Aussage möglich, ob unveränderte Wirkstoffe oder bromhaltige Metaboliten nachgewiesen werden. Alha u. Korte (1972) geben für zwei Leichen gaschromatographisch bestimmte Blutcarbromalspiegel an, die um den Faktor 10 differieren. Klug publizierte 1974 für Blut, Muskulatur und Leber Minimal- und Maximalwerte von Carbromal und Äthylbutyrylcarbamid, die ebenfalls sehr große Konzentrationsbereiche umfassen. Über die Spiegel bromhaltiger Metaboliten ist bisher nichts veröffentlicht.

Der Carbromalmetabolismus wurde erst in den beiden letzten Jahrzehnten eingehend bearbeitet. Gg. Schmidt (1956) isolierte aus Urin nach Carbromaleinnahme Äthylhydroxybuttersäure (2-Hydroxy-2-äthyl-buttersäure), ein Produkt, das durch hydrolytische Abspaltung der Harnstoffgruppe und Substitution des Broms durch eine Hydroxylgruppe entstehen kann. Tamminen u. Alha (1959) beschrieben erstmals das durch reduktive Debromierung entstehende 2-Äthylbutyrylcarbamid. Butler (1964) gelang als erstem der Nachweis eines bromhaltigen Carbromalmetaboliten; er isolierte aus Hundeharn 3-Hydroxycarbromal (2-Brom-2-äthyl-3-hydroxy-butyrylcarbamid). Nach neueren Untersuchungen – zuerst von Käferstein et al. (1974) und

Sticht u. Käferstein (1976a) – treten zusätzlich Carbromid (2-Brom-2-äthylbutyramid) und Hydroxycarbromid (2-Brom-2-äthyl-3-hydroxybutyramid) auf. Bei Carbromid handelt es sich um einen Metaboliten, der noch hypnotische Wirksamkeit besitzt (Gensler, 1914). Obwohl Bromisoval ähnlich metabolisiert wird, konnte das dem Carbromid entsprechende Bromisovalerylamid bisher nicht nachgewiesen werden. Es erschien sinnvoll, bei Intoxikationen mit Bromureiden neben Carbromal und Bromisoval auch die Carbromidspiegel in Organen und Körperflüssigkeiten quantitativ zu bestimmen.

Material und Methode

Der quantitative Nachweis von Carbromal, Bromisoval und des bromhaltigen Carbromalmetaboliten Carbromid erfolgt in Anlehnung an die von uns beschriebene dünnschichtchromatographische Methode (Käferstein et al., 1974). Allerdings ist bei Organen und fäulnisverändertem Blut eine Direktextraktion mit Chloroform nicht sinnvoll. Es wird dann folgendermaßen aufgearbeitet: 15 g Organ werden mit 15 ml Wasser mittels eines Ultra-Turrax homogenisiert. Man entnimmt zwei Proben à 10 g und setzt der einen zur Bestimmung der Wiederfindungsrate Bromisoval zu. Das Protein wird sodann mit jeweils 15 ml 4-%iger Perchlorsäure ausgefällt. Nach Zentrifugation werden 5 ml des klaren Überstandes mit 5 ml Chloroform in Schliff-Zentrifugengläschen extrahiert. Die wäßrige Phase wird abgesaugt und die Chloroformphase mit 1 ml 2 M Phosphatpuffer pH 7 gewaschen. Nach erneutem Absaugen der wäßrigen Phase friert man das Zentrifugengläschen bei -20°C ein. Nach Ausfrieren des Wassers wird die organische Phase quantitativ in ein Reagenzglas überführt und durch Überblasen von Luft eingedampft. Es ist darauf zu achten, daß etwa die letzten 50 μl sehr vorsichtig ohne weiteres Überblasen abgedampft werden, da sonst mit sehr beträchtlichem Verlust von Carbromid zu rechnen ist. Der Rückstand wird sodann in 100 μl Chloroform gelöst. 20 und 40 μl werden auf eine Kieselgelplatte (Merck) aufgetragen und mit Carbromid, Carbromal und Bromisoval als Test im Petroläther-Pyridin-System (75 ml + 15 ml) chromatographiert. Laufstrecke ca. 8 cm. Anschließend wird die Platte nach kurzem Ablüften bei Raumtemperatur 1 Stunde auf 150°C erhitzt. Die angegebene Zeit darf nicht wesentlich unterschritten werden, da insbesondere Bromisoval nur langsam debromiert wird. Die noch heiße Platte wird mit 0,2-%iger Fluoresceinlösung, u. U. mit Zwischentrocknung besprüht, bis das Chromatogramm auch bei Betrachtung von der Rückseite her gelb erscheint. Dann wird erneut getrocknet und die Platte mit wenig Eisessig- H_2O_2 -Gemisch 1 : 1 angesprüht; um die Reaktion vollständig zu machen, wird ca. 10 Minuten auf 90°C erwärmt. Die quantitative Messung wird mit einem DC-Scanner (Vitatron U R 400) durchgeführt.

Die Standardabweichung der Bestimmung einschließlich Extraktion aus wäßriger Phase beträgt in der Serie für Bromisoval 5 % und für Carbromal und Carbromid 6 % bzw. 9 %. Die Reproduzierbarkeit des Nachweises einschließlich Aufarbeitung mit HClO_4 ergibt sich aus Paralleluntersuchungen mit einer Stichprobe von 41 Wertepaaren, Carbromal und Carbromid betreffend, und einer Abweichung vom Mittelwert in 90 % der Fälle weniger als 10 %.

Die Wiederfindungsrate liegt für Bromisoval in allen untersuchten Organen bei durchschnittlich 60 %. Die relative Standardabweichung von diesem Mittelwert beträgt 24 %. Carbromal und Carbromid werden wie Bromisoval wiedergefunden.

Der Gesamtbromgehalt des Blutes wurde nach der von Kisser (1967) angegebenen Methode bestimmt. Der quantitative Nachweis der übrigen, unten aufgeführten Medikamentenbestandteile erfolgte spektrophotometrisch, dünnschicht- und hochdruckflüssigkeitschromatographisch. Die Blutalkoholkonzentration wurde gaschromatographisch und – bei meßbaren Äthanolspiegeln – enzymatisch bestimmt. Es wurde auf einen Blutwassergehalt von 80 % umgerechnet.

Der Leichenzustand wurde bei der Sektion beurteilt und folgendermaßen klassifiziert:

- 0 Frisch
- I Beginnende Fäulnis und Autolyse
- II Fortgeschrittene Fäulnis, Epidermiolyse, Durchschlagen des subkutanen Venenplexus, Fäulnisergüsse

Tabelle 1. Außer Carbromal und -metaboliten keine anderen Medikamente und kein Alkohol nachweisbar, keine äußere Gewalteinwirkung, keine andere Noxe in der Vorgeschichte (Alle Konzentrationsangaben in nmol/g)

S. Nr.	Gesamt Brom	Leber	Niere	Muskel	Hirn	Blut	Urin	Intoxika- tionsdauer	Fäul- nisgrad
754/76	1810	Carbromal Carbromid	— 100	— 160	— 160	— 240	— 56	n. u. n. u.	0
775/75	2060	Carbromal Carbromid	— 39	— 83	— 78	— 120	— 6,7	— 13	I k. A.
1066/75	2310	Carbromal Carbromid	12 9	Spur 410	— 100	510 420	— 1,1	— 180	V k. A.
1049/75	2750	Carbromal Carbromid	12 260	55 290	55 250	130 270	84 140	89 150	0
745/76	3060	Carbromal Carbromid	— 72	— 190	Spur 240	Spur 280	— 110	n. u. n. u.	II
927/76	3410	Carbromal Carbromid	n. u. n. u.	n. u. n. u.	90 560	210 580	97 140	200 170	II k. A.
580/76	6380	Carbromal Carbromid	10 11	11 210	18 280	13 340	— —	— 110	I k. A.
1010/74	7040	Carbromal Carbromid	— 110	1,7 310	51 300	270 610	110 130	110 50	I < 14 Std.
214/77	8750	Carbromal Carbromid	4,5 34	31 220	170 350	170 340	Spur 110	110 190	0
877/76	12500	Carbromal Carbromid	n. u. n. u.	n. u. n. u.	170 240	220 330	— 12	n. u. n. u.	I < 5 Std.
341/76	23750	Carbromal Carbromid	— 13	— 210	Spur 100	2,5 190	— 39	3,6 78	I k. A.

a Äthanol < 0,1 ‰
k. A.: Keine Angaben
n. u.: Nicht untersucht

III Starke Fäulnis mit ausgedehnter Gasdurchsetzung des Gewebes, Schaumorgane

IV zusätzlich zu III mit starkem Befall durch Leichenzeherer

V Mumifikation.

Ergebnisse und Fallbesprechungen

Das hier dargestellte Material ist in 5 Gruppen eingeteilt, wobei die chemisch-toxikologischen Untersuchungsergebnisse sowie ggf. Daten aus der Vorgeschichte mitberücksichtigt sind. Innerhalb jeder Gruppe wird die Reihenfolge durch die Gesamtbromgehalte der Blute bestimmt. Bei den ersten 4 Gruppen handelt es sich um Medikamentenintoxikationen, bei der letzten war eine äußere Gewalteinwirkung todesursächlich.

Nicht immer waren die Körperflüssigkeiten Blut und Urin sowie die Organe Leber, Niere, Muskel und Hirn zu asservieren; eliminiert wurden alle Fälle, bei denen Hirn nicht zur Untersuchung gelangen konnte, so daß insgesamt für diese Darstellung die Ergebnisse von 41 Sektionsfällen berücksichtigt sind.

In Tabelle 1 sind diejenigen Fälle notiert, bei denen außer Carbromal und Carbromid keine anderen Noxen nachgewiesen werden konnten.

Auffällig ist, daß in mehreren Fällen Carbromal nicht oder nur in Spuren nachweisbar war. Dagegen verlief nur einmal (in Blut) die Untersuchung auf Carbromid negativ. Ferner verdient die Tatsache Beachtung, daß im Hirn mit einer Ausnahme (1066/75¹) der Metabolit den unveränderten Wirkstoff — größtenteils deutlich — überwiegt. In 2 Fällen konnte Carbromal weder im Blut noch in den Organen nachgewiesen werden. Aus früheren Untersuchungen (Sticht u. Käferstein, 1976 b; Vohland et al., 1976) ist bekannt, daß in Blut und Urin — in Abhängigkeit von der Dosis — nach Stunden bis Tagen der Metabolit Carbromid den unveränderten Wirkstoff deutlich überwiegt, bis schließlich in einem Spätstadium nur noch der Metabolit nachgewiesen werden kann. Die maximal erreichte Carbromidkonzentration liegt dabei unter dem höchsten Carbromalspiegel. Somit handelt es sich bei den meisten aufgeführten Fällen um längerdauernde Intoxikationsgeschehen.

Im allgemeinen liegen zwar nur wenig verlässliche Angaben über den Zeitraum zwischen Tabletteneinnahme und Todeseintritt vor, jedoch ist für 2 Vergiftete die Dauer der Bewußtlosigkeit vor dem Todeseintritt recht gut bekannt. Bei 754/76 lag der Patient 5 Tage bewußtlos in der Klinik, in dem anderen Fall (745/76) ist aus der Vorgeschichte zu entnehmen, daß der Patient sogar 6 Tage ohne das Bewußtsein wiederzuerlangen im Krankenhaus gelegen hat. Es wurde übereinstimmend die Sektionsdiagnose „Lungenentzündung“ gestellt.

Durch hohe Carbromid-Konzentrationen bei nicht mehr oder nur noch in Spuren nachweisbarem Carbromal wird auch für 775/75, 580/76 und 341/76 ein mehrere Tage dauerndes Intoxikationsgeschehen nachgewiesen. Zum Fall 775/75 ist aus dem Sektionsprotokoll eine Lungenentzündung zu entnehmen. Noch ein weiterer Fall der Gruppe I weist diesen Befund auf. Der Tod war hier allerdings, im Gegensatz zu den zuvor besprochenen Fällen, in einem Maximalzeitraum von 25 Stunden nach Aspiration eingetreten (1049/75). Der Carbromalspiegel lag in allen Organen relativ hoch.

In 3 Fällen sollte nach der Vorgeschichte die Zeitspanne zwischen letztmaligem Sehen zu Lebzeiten und Todeseintritt nicht mehr als 14 Stunden (1010/74), 7 Stunden (214/77) bzw. 5 Stunden (877/76) betragen haben. Ein jeweils relativ kurz dauerndes Intoxikationsgeschehen wird chemisch-toxikologisch durch die hohen Carbromalkonzentrationen (zumindest in Hirn und Muskulatur) bewiesen. Allerdings überwiegen die Carbromidspiegel eindeutig. Das nachgewiesene Carbromid muß in diesen Fällen jedoch nicht ausschließlich auf die akute Tabletteneinnahme zurückgeführt werden, da die hohen Gesamtbromgehalte eine chronische Einnahme bromhaltiger Medikamente beweisen. Bei im Straßenverkehr auffällig Gewordenen wurde im Blut ein Carbromidspiegel bis 180 $\mu\text{Mol/ml}$ gemessen (Sticht u. Käferstein, 1976 b). Zumindest ein Teil des nachgewiesenen Carbromids könnte daher auf eine vorangegangene Einnahme zurückgeführt werden, so daß eine größere Zeitspanne zwischen akuter Tabletteneinnahme und Todeseintritt vorgetäuscht würde.

¹ Sektionsnummer 1066/75

Tabelle 2. Nur Carbromal, -metaboliten und Bromisoval nachweisbar, keine äußere Gewalt

S. Nr.	Gesamt Brom	Leber	Niere	Muskel	Hirn	Blut	Urin	Intoxika- tionsdauer	Fäul- nisgrad
595/77	750	Carbromal 68 Carbromid Spur Bromisoval 7,5	82 Spur 170	380 Spur 140	210 48 160	— — —	n. u. n. u. n. u.	k. A.	IV
42/77	1630	Carbromal — Carbromid — Bromisoval 4,5	14 2,8 20	8 2,8 11	46 5,6 67	Spur Spur 7,2	2,1 Spur 4,5	k. A.	I
659/77	1750	Carbromal 300 Carbromid Spur Bromisoval 610	60 8,3 60	26 2,8 40	260 8,3 100	180 5,6 270	n. u. n. u. n. u.	k. A.	I
696/77	1810	Carbromal Spur Carbromid 350 Bromisoval 2,2	n. u. n. u. n. u.	61 160 11	180 200 28	46 110 —	140 140 —	k. A.	0
733/75	2440	Carbromal 6,7 Carbromid 130 Bromisoval —	490 84 72	150 72 85	320 51 54	25 83 27	6,3 130 34	< 27 Std.	0
932/74	5000	Carbromal 1,7 Carbromid 100 Bromisoval 10	15 110 32	110 430 160	330 420 170	23 61 38	72 72 85	k. A.	I
374/76	9880	Carbromal — Carbromid — Bromisoval —	32 83 —	Spur 170 21	250 330 180	— 27 Spur	n. u. n. u. n. u.	k. A.	IV
977/75	18750	Carbromal — Carbromid 2,2 Bromisoval 1,3	1,7 100 100	46 160 130	46 130 170	1,7 33 49	5,1 3,3 49	< 8 Std.	0
1007/74	22500	Carbromal — Carbromid 14 Bromisoval 1,3	11 180 1,3	21 260 40	84 330 27	19 3,3 16	n. u. n. u. n. u.	< 6 Std.	III

k. A. = Keine Angaben

n. u. = nicht untersucht

(Konzentrationsangaben in nMol/g)

Ohne daß den Vorgeschichten Zeitangaben zu entnehmen wären, ist aus den Ergebnissen zu folgern, daß auch in den Fällen 927/76 und 1066/75 der Tod relativ kurze Zeit nach der Tabletteneinnahme eingetreten sein muß.

Verfälscht werden kann das durch die toxikologischen Untersuchungen gewonnene Bild zwar durch Veränderungen der Medikamenten- und Metabolitenkonzentrationen infolge Fäulnis. Hirn scheint jedoch relativ wenig tangiert zu werden. Selbst bei einer überaus stark durch Fäulnis veränderten Leiche, die im Freien aufgefunden wurde (1066/75), war im Hirn noch ein sehr hoher Carbromalspiegel zu messen, während diesbezügliche Analysen in den übrigen Organen — außer Leber — negativ verliefen. Gerade dieser Fall scheint zusätzlich zu beweisen, daß Carbromid der Fäulnis besser widersteht als Carbromal, da hier außer im Hirn auch in Niere, Muskel und Urin hohe Metabolitenkonzentrationen nachweisbar waren.

Tabelle 3. Bromureide und Alkohol nachweisbar (Alle Konzentrationsangaben in nMol/g)

S. Nr.	Gesamt-Brom	Leber	Niere	Muskel	Hirn	Blut	Urin	% EtOH	Intoxika- tionsdauer	Fäulnis- grad
226/77	430	Carbromal 1,7 Carbromid 17 Bromisoval	97 10	190 3,9	340 28	— —	— —	— 3,59	— k. A.	— ?
312/76	900	Carbromal 6,3 Carbromid 12 Bromisoval	97 11 33	42 — 49	130 17 35	6,3 5,6 90	16 2,8 27	— 2,24	— k. A.	— 0
598/76	2130	Carbromal 68 Carbromid 11 Bromisoval	68 41	— 210	11 360	— 61	— 120	— 0,40	— k. A.	— IV
935/74	2630	Carbromal 1,7 Carbromid 26 Bromisoval	170 12 200	41 2,2 36	180 16 110	38 12 54	n. u. n. u. n. u.	— 3,12	— k. A.	— 0
559/76	2750	Carbromal — Carbromid 8,3 Bromisoval	3,8 72	8,0 94	16 100	— 22	— 47	— 2,5 4,22	— 10 Std.	— 0
400/76	3630	Carbromal — Carbromid 32 Bromisoval	— 130	35 290 35	460 530 90	— — —	— 78 15	— 8,4 0,58 Galle	— k. A.	— II
602/77	6560	Carbromal — Carbromid 0,6 Bromisoval	— 260	34 360	60 390	n. u. n. u. n. u.	n. u. n. u. n. u.	— 0,30	— k. A.	— III

n. u. = nicht untersucht

k. A. = keine Angaben

Ein deutlich anderes Bild zeigen die in Tabelle 2 dargestellten Fälle, bei denen neben Carbromal und Carbromid auch Bromisoval nachgewiesen werden konnte. Der Tod muß nach kürzer dauerndem Intoxikationsgeschehen eingetreten sein: Zumindest in Hirn, Muskulatur sowie Niere war Carbromal immer nachweisbar.

Als Extremfall ist 659/77 anzusehen. Hier wurde bei der Sektion eine Speisebreiaspiration in die Luftröhre festgestellt. Der Tod trat sehr kurze Zeit nach Tableteneinnahme ein. Ebenfalls gering war die Zeitspanne offenbar im Fall 595/77 zwischen Medikamenteneinnahme und Todeseintritt. Trotz weit fortgeschrittener Fäulnis ist aus den nachgewiesenen Konzentrationen zu schließen, daß in der An-

flutungsphase verstorben wurde. Für einen vergleichbar kurzen Zeitraum sprechen die Spiegel bei 733/75. Nach der Vorgeschichte muß der Tod in weniger als 27 Stunden eingetreten sein; die Untersuchungsergebnisse sprechen für eine wesentlich kürzere Zeitspanne.

Die Fälle 374/76, 932/74 und 696/77 weisen Carbromal/Carbromid-Quotienten im Hirn von 0,8–0,9 auf, wodurch ein mittellang andauerndes Intoxikationsgeschehen bewiesen wird. Aus den Vorgeschichten wurde in dieser Hinsicht jedoch nichts bekannt.

Aus dem Rahmen fällt 1007/74 mit hohen Carbromidspiegeln und niedrigen Carbromalkonzentrationen. Zu beachten ist ein ganz extremer chronischer Mißbrauch von bromhaltigen Pharmaka, so daß – wie bei 3 Fällen der Gruppe I – ein Teil des Carbromids aus vorhergehender Carbromaleinnahme stammen müßte. Nur so wäre mit maximal 7 Stunden die kurze Dauer der akuten Intoxikation mit den Meßdaten in Einklang zu bringen.

Auffälligerweise übertrifft nur in 2 Fällen (977/75 und 42/77) der Gruppe II im Hirn der Bromisoval- den Carbromalspiegel. Weitergehende Schlüsse werden daraus allerdings nicht zu ziehen sein, weil das Carbromal-Bromisoval-Verhältnis der eingenommenen Schlafmittel nicht konstant ist und auch aus einer Untersuchung des Mageninhaltes nicht mehr hergeleitet werden kann, da Bromisoval infolge seiner besseren Wasserlöslichkeit schneller als Carbromal resorbiert wird.

In Tabelle 3 sind die Fälle aufgelistet, bei denen Äthanol am Intoxikationsgeschehen mitbeteiligt war oder sogar die Hauptrolle spielte.

Besonders interessant sind die 4 Fälle mit Alkoholkonzentrationen über 2 ‰, von denen zumindest 2 mit 4,22 ‰ (559/76) und 3,59 ‰ (226/77) so hoch liegen, daß eine akute Alkoholintoxikation diagnostiziert werden könnte. Hier darf jedoch die zusätzliche Wirkung des Schlafmittels nicht unberücksichtigt bleiben.

Dreimal ist der Tod offenbar sehr kurze Zeit nach der Tabletteneinnahme eingetreten, da nur äußerst niedrige Carbromidspiegel in Gehirn und den übrigen Organen ausgebildet wurden. Die Blutalkoholkonzentration zur Zeit der Entnahme wurden mit 3,59, 2,24 und 3,12 ‰ (226/77, 312/76, 935/74) bestimmt. Es erscheint gesichert, daß die Medikamenteneinnahme nach oder während des Alkoholkonsums erfolgte.

Anders liegt dagegen 559/76. Der Carbromal/Carbromid-Quotient deutet – gleichsinnig in allen untersuchten Organen – auf einen langen Zeitraum zwischen Tabletteneinnahme und Todeseintritt hin. Es ist daher anzunehmen, daß der Alkohol in diesem Fall erst nach dem Medikament konsumiert wurde. Der Tod ist bei einer Blutalkoholkonzentration von 4,22 ‰ und einem hohen Carbromidspiegel (Hirn, Muskulatur und Niere) bei relativ geringer Carbromal-Konzentration eingetreten. Nach unserer Überzeugung ist die Bromureideinnahme hier – obwohl länger zurückliegend – als mitursächlich für den Tod anzusehen.

In den übrigen 3 Fällen dieser Gruppe hat der Alkohol offenbar eine weniger bedeutende Rolle gespielt. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß das Äthanol durch Fäulnis entstanden ist. Bei den Fällen ohne Bromisoval (598/76 und 602/77) überwiegt Carbromid Carbromal sehr deutlich; Fall 400/76 zeichnet sich besonders durch hohe Carbromal- und Carbromidspiegel im Hirn aus; die Konzentrationen dieser Wirkstoffe liegen sogar höher als bei allen Fällen der Tabelle 2.

In Tabelle 4 sind diejenigen Fälle aufgeführt, bei denen neben Bromureiden andere Medikamente nachweisbar waren, gegebenenfalls auch Äthanol. Es fällt auf, daß die

Tabelle 4. Mischintoxikationen mit anderen Medikamenten und Alkohol (Konzentrationsangaben in nMol/g)

S. Nr.	Gesamt-Brom	Leber	Niere	Muskel	Hirn	Blut	Urin	anderes Medikam.	%o EtOH	Fäulnis-grad
639/77	150	Carbromal Carbromid Bromisoval	6,1 Spur —	15 Spur —	76 Spur —	4,2 Spur —	n. u. n. u. n. u.	Somnu- pan	2,05	I
264/76	180	Carbromal Carbromid Bromisoval	5,1 — —	— — Spur	130 — 16	— — —	5,5 — 1,9	Metha- qualon	4,23	0
515/77	780 ^a	Carbromal Carbromid Bromisoval	Spur — —	— — —	Spur — —	n. u. n. u. n. u.	n. u. n. u. n. u.	Valium	1,54 (Mus- kel)	IV
1084/75	1060	Carbromal Carbromid Bromisoval	— 140 —	1,7 140 —	1,7 130 —	0,8 56 —	2,5 89 —	Novo- nal	0,60	0
751/77	1250	Carbromal Carbromid Bromisoval	— — —	49 170 —	27 240 —	— 13 —	47 92 —	Valium	0,01	I
293/77	6880	Carbromal Carbromid Bromisoval	— 7,8 —	— 43 —	— 54 —	5,3 4,3 —	6,8 6,7 —	Valium Valoron	0,01	0
344/77	8630	Carbromal Carbromid Bromisoval	42 13 290	72 130 140	180 130 170	4,2 13 24	5,9 27 11	Valium	0,01	0
75/77	9090	Carbromal Carbromid Bromisoval	— 10 —	— 67 —	— 61 —	— 3,3 —	14 25 —	Ves- parax	0,00	II

^a Leber

n. u. = nicht untersucht

Carbromal- und auch die Carbromidspiegel oft relativ niedrig liegen. Ferner ist bemerkenswert, daß viermal Valium nachgewiesen werden konnte. Die Sektionsfälle 751/77 und 344/77 sind jedoch anscheinend in erster Linie Bromureidvergiftungen, die gut zu den in Tabelle 1 und 2 dargestellten Fällen passen würden. Der Benzodiazepineinnahme kommt nur geringe Bedeutung zu. Im ersten Fall lag 2-Methylamino-5-Chlorbenzophenon im Urin in einer Konzentration von 3 mg/kg vor, 2-Amino-5-Chlorbenzophenon in einer Konzentration von 3–4 mg/kg. Im zweiten Fall betrug die Konzentration von 2-Methylamino-5-Chlorbenzophenon im Urin 0,06 mg/kg, die von 2-Amino-5-Chlorbenzophenon ca. 0,2 mg/kg.

Anders zu beurteilen sind dagegen die folgenden Beispiele. Der Sektionsfall 75/77 ist offenbar als akute Vesparax^R-Intoxikation zu deuten. Im Blut wurde — wie bei vergleichbaren reinen Vesparax-Vergiftungen — eine Vesperone-Konzentration von 20 mg/kg bestimmt, der Seconalspiegel lag bei 16 mg/kg. Der hohe Gesamtbromspiegel von 9,1 μ Val/g beweist einen chronischen Mißbrauch von bromhaltigen Medikamenten, wahrscheinlich von Bromureiden. Die letztmalige Carbromaleinnahme muß längere Zeit vor Todeseintritt stattgefunden haben, möglicherweise gleichzeitig mit dem Vesparax^R, allerdings in relativ geringer Dosierung.

In einem sehr frühen Stadium nach Einnahme eines carbromalhaltigen Medikamentes muß der Tod im Sektionsfall 264/76 eingetreten sein. Der hauptsächliche Alkoholkonsum (4,23 ‰ zur Untersuchungszeit) lag offenbar vor der Medikamenteneinnahme, die möglicherweise eine therapeutische Dosierung nicht wesentlich überschritt. Es könnte sich um die Einnahme von Staurodorm^R handeln, da neben Carbromal Methaqualon nachgewiesen werden konnte.

Bei 293/77 ist der Tod lt. Vorgeschichte innerhalb einer Stunde eingetreten. Der hohe Bromwert beweist eine mißbräuchliche Einnahme bromhaltiger Medikamente, jedoch lag die letzte Carbromaleinnahme längere Zeit vor dem akuten Geschehen. Im Vordergrund der Intoxikation stand auf Grund der toxikologischen Untersuchungen eine akute starke Überdosierung von Valoron^R.

Die folgenden Beispiele zählen zu den Mischintoxikationen ohne eindeutiges Überwiegen der einen oder der anderen Noxe. Für 639/77 muß eine Somnupan^R/Alkohol-Vergiftung (2,05 ‰) diagnostiziert werden. Der spektrophotometrisch bestimmte Barbiturat Spiegel des Blutes lag bei 22 mg/kg. Der Tod ist in der Medikamentenauflutungsphase eingetreten, da Carbromid nur in Spuren nachgewiesen werden konnte.

Im Fall 1084/75 trat der Tod in einem späten Stadium nach Carbromaleinnahme mit relativ niedriger Carbromidkonzentration in den Organen ein. Zusätzlich konnten im Blut ein Diäthylpentenamid-(Novonal)-Spiegel von 62 mg/kg sowie eine BAK von 0,6 ‰ bestimmt werden. Bei Vergiftungen mit Novonal allein wurden deutlich höhere Konzentrationen bis 180 mg/kg gemessen (Käferstein u. Sticht, 1977).

Weiterhin von besonderem Interesse ist Fall 515/77. Im Mageninhalt der hochgradig fäulnisveränderten Leiche waren Carbromal und Valium in hohen Konzentrationen nachzuweisen. Während die relativ hohe Carbromalkonzentration der Leber auf Fäulnisveränderungen (Diffusion aus dem Magen-Darm-Trakt) zurückgeführt werden kann, ist der qualitative Nachweis von Carbromal im Hirn ein Beweis dafür, daß das Bromureid vor Eintritt des Todes noch resorbiert wurde. Da Carbromid in keinem Organ festgestellt wurde, könnte der Tod relativ kurze Zeit nach der Einnahme eingetreten sein. 2-Methylamino-5-Chlorbenzophenon und 2-Amino-5-Chlorbezophenon wurden in allen untersuchten Organen eindeutig nachgewiesen. Daneben lag im Muskel für den Zeitpunkt der Sektion eine Äthanolkonzentration von 1,54 ‰ vor; Fäulnisalkohole waren nicht nachweisbar. Da in der Nähe der Leiche außer leeren Tablettenröhrchen eine geleerte Brantweinflasche aufgefunden wurde, erscheint es wahrscheinlich, daß eine Intoxikation unter Beteiligung von Carbromal, Valium und Alkohol vorgelegen hat. Insgesamt führt dieser Fall jedoch den Analytiker nicht nur bezüglich der Beurteilung der Alkoholkonzentration bei fäulnisveränderten Leichen an seine Grenzen. Bei sehr weit vorgeschrittener Fäulnis kann der Zustand erreicht sein, wo die relativ instabilen Bromureide und Carbromid in keinem Organ mehr nachge-

Tabelle 5. Gewaltsamer Tod bei Bromureideinnahme (Alle Konzentrationsangaben in nMol/g)

S. Nr.	Gesamt-Brom	Leber	Niere	Muskel	Hirn	Blut	Urin	%o EtOH	Todesart	Fäulnisgrad
285/76	710	Carbromal Carbromid Bromisoval	6,3 8,3 —	84 Spur 40	11 Spur 15	42 7,8 17	— 8,3 12	n. u. n. u. n. u.	Ertrinken	I
526/76	2130	Carbromal Carbromid Bromisoval	— 74 —	21 440 —	120 600 —	210 400 —	38 180 —	89 130 —	Erwürgen	I
507/77	4380	Carbromal Carbromid Bromisoval	— 2,2 —	— 21 —	— 31 —	2,1 53 —	— 6,1 —	n. u. n. u. n. u.	Verbluten	0
853/76	6380	Carbromal Carbromid Bromisoval	— 26 —	8,7 280 —	6,9 280 —	78 230 —	— 23 —	n. u. n. u. n. u.	Sturz	I
523/76	15250	Carbromal Carbromid Bromisoval	— — —	19 170 —	15 140 2,7	76 150 4,9	34 140 3,1	14 130 —	Sturz	0
887/76	17500	Carbromal Carbromid Bromisoval	n. u. n. u. n. u.	6,0 56 —	n. u. n. u. n. u.	110 110 —	10 14 —	8,9 36 —	Stromtod	I

n. u. = nicht untersucht

wiesen werden können. Andere Medikamente, wie z. B. im vorliegenden Fall die Benzodiazepine, sind dagegen offenbar noch länger zu identifizieren.

Bisher wurden nur Fälle mit todesursächlichem Intoxikationsgeschehen behandelt. Im Gegensatz dazu stehen die in Tabelle 5 zusammengefaßten Fälle, bei denen der Tod durch akute äußere Gewalteinwirkung eintrat. Eine Bromureideinnahme hat hier ebenfalls vor Todeseintritt stattgefunden; zusätzlich ist z. T. ein chronischer Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten eindeutig nachweisbar. Bis auf 526/76, der gesondert besprochen werden muß — waren die Verstorbenen trotz der zum Teil sehr

hohen Medikamenten- und Metabolitenspiegel im Hirn noch handlungsfähig. Allerdings fällt auf, daß zweimal Stürze zum Tode führten (853/76 und 523/76) und daß dem Ertrinkungstod (285/76) ein Sturz in einen Wassergraben vorausging.

Anders gelagert ist 526/76. Hier wurde eine bereits tief bewußtlose Frau erwürgt. Es spricht vieles dafür, daß der Tod auch ohne diese mechanische Gewalteinwirkung infolge der Intoxikation eingetreten wäre. Augenscheinlich sind die nachgewiesenen Medikament- und Metabolitspiegel ohne weiteres vergleichbar mit denen der Tabelle 1.

Diskussion

Sowohl bei den Medikament- und Metabolitkonzentrationen als auch besonders bei den Gesamtbromspiegeln des Blutes ist die überaus große Streubreite auffällig. Für eine Beurteilung sind die Gesamtbromwerte am wenigsten aussagekräftig. Aus der Abbildung 1 ergibt sich, daß eine Beziehung zwischen den Blutbromidspiegeln und dem akuten Ereignis nicht besteht. Bemerkenswert ist allerdings, daß die Bromidspiegel bei reinen Carbromalintoxikationen immer über $1,75 \mu \text{ Mol/ml}$ liegen. Bei Carbromal- und gleichzeitiger Bromisovaleinnahme können die Bromidwerte etwas niedriger sein; mit einer Ausnahme liegen die Spiegel über $1,5 \mu \text{ Mol/ml}$. — Mischintoxikationen finden sich dagegen häufig auch mit Spiegeln unter $1,25 \mu \text{ Mol/ml}$ bis herunter in Bereiche, wo von einer Erhöhung des Bromspiegels über den Normbereich nicht mehr gesprochen werden kann. Die geringe Aussagekraft der Gesamtbrombestimmung ist auf die hohe Debromierungsrate der Bromureide im Organismus und auf die lange Halbwertszeit des anorganischen Bromids von etwa 12 Tagen zurückzuführen. Dadurch kumuliert bei chronischen Einnahmen Bromid im Körper. Im konkreten Fall ist es dann nicht möglich zu entscheiden, ob das nachgewiesene Bromid ganz oder nur teilweise aus der akuten Einnahme stammt. Bei Konzentrationen unter $1,25 \mu \text{ Mol/ml}$ ist jedoch mit Sicherheit davon auszugehen, daß ein chronischer Mißbrauch nicht vorgelegen hat. Andererseits ist in allen Fällen mit über $4 \mu \text{ Mol/ml}$ Bromid auf eine chronische Medikamenteneinnahme zu schließen. Im Bereich bis etwa $3 \mu \text{ Mol/ml}$ kann die nachgewiesene Bromidkonzentration allein auf das akute, zum Tode führende Ereignis zurückgeführt werden. Unterstellt man dies, kann für einige Fälle die Menge des resorbierten Bromureids abgeschätzt werden, da das abgespaltene Bromid sich im Chloridraum verteilt und bei einem lang dauernden Intoxikationsgeschehen von einer weitgehenden Gleichverteilung auszugehen sein wird. Die Werte, die sich bei Zugrundelegung der Chloridkonzentration in Blut und Körper nach den Geigy-Tabellen für einige Fälle einer Carbromal- bzw. Carbromal-Bromisoval-Vergiftung ergeben, sind in Tabelle 6 dargestellt. Danach wären 6 mal mindestens zwischen 9 und 20 g Bromureid resorbiert. Dies läge in dem Bereich, der häufig in der Literatur als tödliche Dosis genannt wird (z. B. Gg. Schmidt, 1967). Nur ein Wert ist mit 4,4 g deutlich niedriger. Hier kann eine Unterkühlung für einen schnellen Todeseintritt in der Bromureidintoxikation mitverantwortlich gewesen sein, da bei Bromureidvergiftungen in 89 % der Fälle eine Hypothermie beobachtet wird (Späth, 1975) und die Leiche im Freien aufgefunden wurde. Vergleichbar niedrige tödliche Dosen werden von Mallach und Wirth (1973) angegeben.

In Fällen mit einer resorbierten Bromureidmenge, die sogar nur ein bis zwei Tabletten entspricht, kann u. U. eine erhebliche Mitbeteiligung der Bromureide am Intoxikationsgeschehen nicht ausgeschlossen werden, wenn in einer starken Medikamentenanflutung im Hirn und minimalen Blutspiegeln der Tod eintrat.

Tabelle 6. Abschätzung der resorbierten Bromureidmenge aus dem Bromidgehalt des Blutes

S. Nr.	Geschl.	Gewicht	Konstitu- tion	mVal/kg Blut ^a	mVal/kg Körpergew.	mVal i. Körper	Medikament ^b
595/77	m	69 kg	normal	0,69	0,28	19,3	4,4 g
659/77	m	67 kg	hager	1,69	0,69	46,2	10,6 g
754/76	m	76 kg	normal	1,75	0,72	54,7	13,0 g
775/75	m	47 kg	hager	2,0	0,82	38,5	9,1 g
1066/75	m	65 kg	normal	2,25	0,92	59,8	14,2 g
733/75	m	77 kg	normal	2,38	0,98	75,5	17,4 g
1049/75	w	77 kg	fettl.	2,69	1,10	84,7	10,1 g

^a Es wird ein Nullwert von 5 mg/kg = 0,06 mVal/kg abgezogen

^b Für Carbromal und Bromisoval wird von einem durchschnittlichen Molekulargewicht 230 ausgegangen

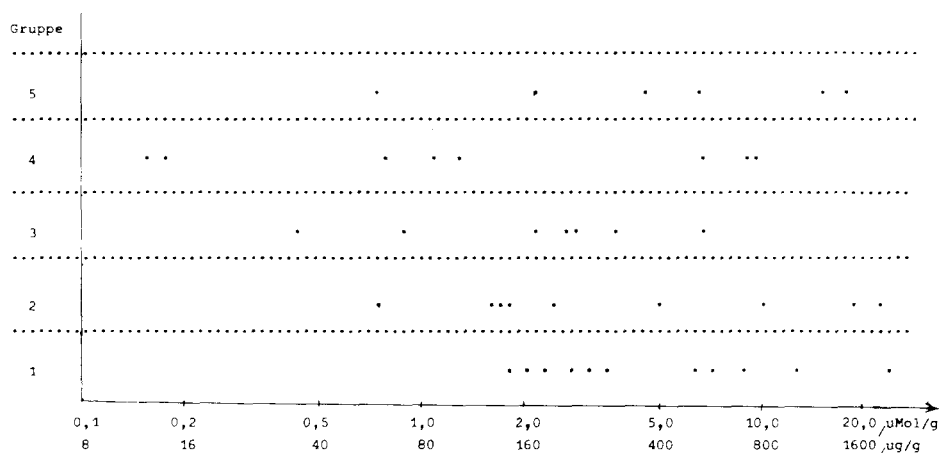


Abb. 1. Gesamtbromgehalte der untersuchten Fälle. *Gruppe 1:* Carbromal und -metaboliten; *Gruppe 2:* Carbromal und -metaboliten sowie Bromisoval; *Gruppe 3:* Bromureide und Alkohol; *Gruppe 4:* Mischintoxikationen; *Gruppe 5:* Gewaltsamer Tod bei Bromureideinnahme

Sind neben den Bromureiden weitere Noxen beteiligt, kann der Tod in sehr kurzer Zeit eintreten. Bereits Mallach und Wirth haben darauf hingewiesen, daß je höher der Alkoholeinfluß, desto kürzer die Überlebenszeit sei. Bei reinen Carbromalvergiftungen ist – nach unserem Untersuchungsgut – dagegen sehr häufig von langdauernden Intoxikationsgeschehen auszugehen. Nicht selten tritt der Tod dann infolge respiratorischer Insuffizienz ein. Dies steht in Einklang mit klinischen Daten. Auch in der Klinik treten nach Bromureidintoxikationen Todesfälle infolge behandlungsresistenter Lungenveränderungen ein (Späth, 1975). In unserem Material sind 2 Fälle enthalten, die mehrere Tage vor Todeseintritt im Krankenhaus behandelt wurden. Andererseits ist in unserem Untersuchungsgut manchmal von nur kurzen Intoxikationszeiten auch bei reinen Carbromalintoxikationen auszugehen. Es kann zum akuten Herzkreislaufstillstand gekommen sein. Auch diese Befunde stehen in Einklang mit den Angaben von Späth.

Die häufig lange Intoxikationsdauer bei Carbromalvergiftungen kann, zumindest teilweise, mit der schlechten Wasserlöslichkeit von Carbromal und der dadurch bedingten langsamen Resorption sowie der hohen Debromierungsrate begründet werden. Intoxikationen ausschließlich mit Bromisoval konnten wir zwar nicht beobachten, jedoch ist auffällig, daß bei gleichzeitiger Carbromal- und Bromisovaleinnahme der Tod im Verhältnis zur reinen Carbromalintoxikation in vielen Fällen nach kürzeren Zeitspannen eintreten kann. Bromisoval wird zwar ebenfalls schnell debromiert, doch sehr viel schneller als Carbromal resorbiert, da die Wasserlöslichkeit weit besser ist. Darauf kann die in der Literatur angegebene größere Toxizität von Bromisoval, verglichen mit Carbromal (Gg. Schmidt, 1967), zumindest teilweise zurückgeführt werden.

Zur Frage, welche Organe bei Verdacht auf eine Intoxikation unter Beteiligung von Bromureiden untersucht werden sollten, ist den dargestellten Fällen eindeutig zu entnehmen, daß Hirn das am besten geeignete Untersuchungsmaterial ist. Insbesondere die Carbromalkonzentrationen liegen hier, verglichen mit den übrigen von uns untersuchten Organen, bei weitem am höchsten, jedoch finden sich im Durchschnitt auch für Carbromid und Bromisoval im Hirn die größten Spiegel. Diese Aussage gilt sowohl für frische als auch für fäulnisveränderte Leichen. Zudem scheinen Konzentrationsabnahmen durch Fäulnis im Hirn relativ geringer als in den übrigen Organen ausgeprägt zu sein. Dennoch sollte unserer Meinung nach nicht nur Hirn analysiert werden. Möglichst viele Organe müssen zur Untersuchung gelangen, um zu eindeutigen Beurteilungsmöglichkeiten zu kommen. Ungeeignet ist allerdings Leber für einen Bromureidnachweis. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu anderen Schlafmitteln, beispielsweise Barbituraten (Curry, 1969), aber auch Diäthylpentenamid (Käferstein u. Sticht, 1977). Der Grund für die abweichenden Befunde bei Bromureiden könnte in der hohen Metabolisierungsrate zu suchen sein. Die Debromierung dürfte dann allerdings postmortal nicht sofort zum Erliegen kommen.

Auch bei Vorliegen vieler chemisch-toxikologisch gewonnener Daten ist ohne weitere Feststellungen eine zweifelsfreie Beurteilung nicht möglich. Die verschiedenen individuellen Voraussetzungen und – dadurch bedingt – eine sehr unterschiedliche Dauer des Intoxikationsgeschehens sowie mehr oder minder starke postmortale Veränderungen erschweren das Urteil in hohem Maße. Zur Beantwortung der Frage, wie weit Bromureide an der Todesursache beteiligt oder mitbeteiligt waren, müssen somit alle Informationsmöglichkeiten ausgeschöpft werden. Dazu zählen Vorgeschichte, Sektionsergebnis und feingewebliche Untersuchungen genauso wie die toxikologischen Analysen.

Frau Ursel Stein und Herrn Johannes Detmer danken wir für die präzise Durchführung der Analysen

Literatur

- Alha, L., Korte, T.: Gas Chromatographic Determination of Drugs in post-mortem Blood. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 50, 175–179 (1972)
- Butler, T. C.: The metabolic fate of carbromal (2-bromo-2-ethyl-butyrylurea). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 143, 23–29 (1964)
- Clarmann, M. v.: Übersicht der häufigsten Vergiftungen und ihre Differentialdiagnostik. *Intensivbehandlung* 2, 1–6 (1977)

- Curry, A.: Poison Detection in Human Organs, p. 126–128, Springfield, Ill., U.S.A.: Charles C. Thomas Publisher 1969
- Documenta Geigy, S. 514 (1975)
- Gansert, K.: Über die Verteilung von Bromid und Bromharnstoffderivaten im Körper nach letaler Intoxikation. In: Diss. Med. Köln 1974
- Gensler, P.: Über die Wirkung der Hypnotika (Neuronal) bei normalen und bei psychisch erregten Zuständen. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 77, 161–182 (1914)
- Grüneberg, F., Ibe, K.: Suicidversuche mit Hypnotika, Psychopharmaka und Analgetika. Internist (Berl.) 13, 209–215 (1972)
- Hauck, G.: Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten in Blut, Urin und Gewebe. Arch. Toxikol. 23, 273–282 (1968)
- Käferstein, H., Sticht, G.: Intoxikationen mit Novonal. Festschrift zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. W. Krauland, S. 391–394, Berlin 1977
- Käferstein, H., Detmer, J., Sticht, G.: Empfindlicher dünnstschichtchromatographischer Nachweis der Bromharnstoffderivate in Körperflüssigkeiten. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 178–179 (1974)
- Kisser, W.: Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie. Arch. Toxikol. 22, 404–409 (1967)
- Klug, E.: Chemische Befunde bei Vergiftungen durch Bromharnstoffderivate. Beitr. ger. Med. 32, 173–180 (1974)
- Mallach, H. J., Wirth, E.: Über tödliche Vergiftungen mit Carbromal und Bromisoval. Med. Welt 24, 212–214 (1973)
- Runge, M., Dörner, V., Ossenbier, F. W., Martin, W., Haan, D.: Akute exogene Intoxikationen. Intensivmedizin 9, 201 (1972)
- Späth, G.: Bromcarbamid-Vergiftungen. Diagnostik 8, 606–609 (1975)
- Schmidt, Gg.: Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 229, 67–74 (1956)
- Schmidt, Gg.: Lehrbuch der gerichtl. Medizin. In: A. Ponsold, S. 422, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1967
- Schwabe, U.: Jährlich 1000 Todesfälle durch rezeptfreie bromcarbamidhaltige Schlafmittel in der Bundesrepublik? DMW 102, 885–888 (1977)
- Sticht, G., Käferstein, H.: Strukturnachweis von bromhaltigen Carbromalmetaboliten. Arch. Toxikol. 35, 263–273 (1976a)
- Sticht, G., Käferstein, H.: Ausfallserscheinungen im Straßenverkehr durch Bromharnstoffderivate – Arzneimittelnachweis und Beurteilungsmöglichkeiten. Verkehrssicherheit durch Technik und Medizin. Schrift. Dtsch. Verk. wiss. Ges. e.V. Köln, 259–268 (1976b)
- Takeda, S.: Untersuchung über das Bromural, in Bezug auf seine Verteilung und Zersetzung im tierischen Organismus. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 21, 203–211 (1911)
- Tamminen, V., Alha, A. R.: 2-Äthylbutyrylurea, a metabolite of 2-bromo-2-ethyl-butylurea (Carbromal, Adalin) Suom. Kemistilehti B 32, 119 (1959)
- Vohland, H.-W., Hadisoemarto, S., Wanke, B.: Zur Toxikologie von Carbromal. I. Erfassung von Carbromal und wirksamen Metaboliten bei Ratte und Mensch. Arch. Toxikol. 36, 31–42 (1976)

Eingegangen am 30. März 1978