

Vergiftungen mit Diphenhydramin – Forensisch-toxikologische Beurteilung von Analysenbefunden*

R. Aderjan, J. Bösche und G. Schmidt

Institut für Rechtsmedizin der Universität (Leiter: Prof. Dr. G. Schmidt), Voßstr. 2,
D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Poisoning by Diphenhydramine – Forensic-Toxicologic Interpretation of Analytic Results

Summary. Several poisonings by diphenhydramine were reported shortly after it had been introduced as an antihistamine in 1945. In the Federal Republic of Germany its combination with 8-chlorotheophylline (dimenhydrinate) is available as a hypnotic without prescription. Replacing the dangerous diethylpentenamide diphenhydramine is a drug which is also often abused.

Fatal poisonings, suicide attempts, and traffic accidents were increasingly observed. In seven cases drug-influenced road users caused traffic accidents. We observed blood concentrations of diphenhydramine as high as in four cases of clinically treated patients after ingestion of large doses. This indicates a serious drug abuse.

The measurement of the concentration of diphenhydramine and its major metabolite (diphenmethoxy acetic acid) in blood and urine is a means of recognizing chronic use and misuse of diphenhydramine. As the metabolite accumulates in blood one may find an elevated level after multiple dosing. Shortly after taking a single dose no or only low metabolite concentration is found. The concentration of diphenhydramine and its metabolite was measured in several fatal cases. In one of these cases the concentration in body fluids and tissues was in a range not observed until now.

Key words: Diphenhydramine, blood and tissue levels – Poisoning, diphenhydramine

Zusammenfassung. Kurz nach der Einführung des Wirkstoffes (1945) konnten Vergiftungen mit Diphenhydramin beobachtet werden. Seit Diphenhydramin,

* Poster-Demonstration auf der 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Heidelberg, September 1980

Sonderdruckanfragen an: Dr. R. Aderjan (Adresse siehe oben)

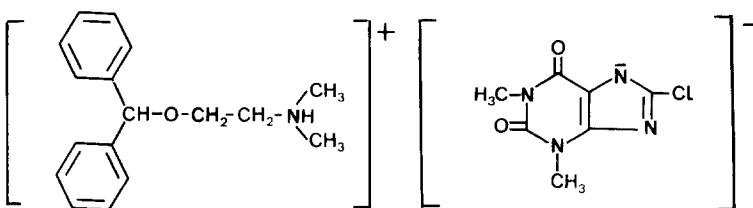


Abb. 1. Dimenhydrinat. Salz von Diphenhydramin mit 8-Chlorophyllin

zusammen mit 8-Chlorophyllin als Dimenhydrinat im Handel, anstelle des gefährlicheren Diethylpentenamid als rezeptfreies Schlafmittel angeboten wird, stiegen auch die Zahlen von Vergiftungen und Verkehrsunfällen unter Diphenhydramin-Einfluß. Der Vergleich von vier klinisch behandelten und überlebenden Patienten mit sieben unter Diphenhydramin-Einfluß verunfallten Verkehrsteilnehmern zeigt, daß hier massive Intoxikationen bei erheblichem Tablettenmißbrauch vorgelegen haben. Aus den Verhältnissen der Diphenhydramin-Konzentration in Blut und Urin sowie den Konzentrationen der als Hauptstoffwechselprodukt entstehenden Diphenmethoxyessigsäure lassen sich wertvolle Hinweise auf chronischen Mißbrauch bzw. den Aufnahmepunkt der Tabletten gewinnen. Bei verschiedenen tödlichen Vergiftungen wurde unter anderem eine massive Vergiftung vorgefunden, die zu bisher noch nicht beschriebenen hohen Konzentrationen von Diphenhydramin in Körperflüssigkeiten und Geweben geführt hat.

Schlüsselwörter: Diphenhydramin, Blut- und Gewebekonzentrationen – Vergiftung, Diphenhydramin

Einleitung

Nach Einführung der Rezeptpflicht für das Schlafmittel Diethylpentenamid war zu erwarten, daß nun Diphenhydraminpräparate zunehmend mißbräuchlich verwendet werden würden.

1945 wurde der Wirkstoff Diphenhydramin (Abb. 1) ursprünglich als Antihistaminikum in den Handel gebracht. Bald darauf wurden auch die ersten Vergiftungen mit diesem Mittel beschrieben (Aaron 1953; Davis und Hunt 1949; Wyngaarden und Seevers 1951). Auch in jüngerer Zeit sind Diphenhydraminvergiftungen beschrieben worden (Hestand und Teske 1977; Borkenstein und Haidvogl 1978; Carlsen 1977). Über Wirkspiegel wurde jedoch nicht berichtet.

Diphenhydramin zeigt als Nebenwirkung ausgeprägte sedierende Eigenschaften (Teutsch et al. 1975), die nunmehr in Schlafmitteln als Hauptwirkung deklariert werden. Hypnotische Wirkungen sind auch von Sunshine et al. (1978) objektiviert worden, wenn auch die hypnotischen Effekte von Antihistaminika bereits seit längerer Zeit bekannt waren. Dementsprechend wurden auch Auswirkungen von Diphenhydramin auf die geistige und psychomotorische Leistungsfähigkeit untersucht (Hughes und Forney 1964; Vaness und Brown 1967; Linnoila

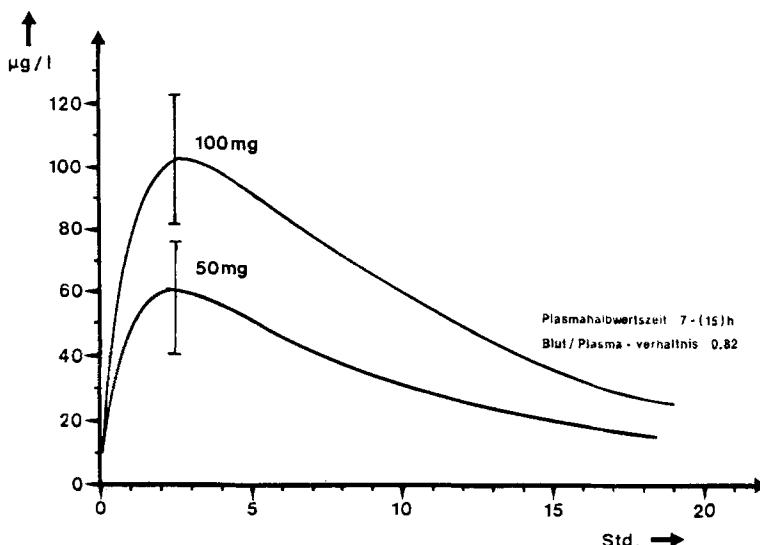


Abb. 2. Diphenhydraminspiegel im Blut nach oraler Gabe von 50 bzw. 100 mg. Exemplarische Darstellung nach Bilzer und Gundert-Remy (1973), Bilzer et al. (1974), Glazko et al. (1974), Albert et al. (1975), Carruthers et al. (1978) und Dadisch und Machata (1978)

1973; Baugh und Calvert 1978; Fink und Irwin 1979; Moser et al. 1979). Eine Beeinträchtigung durch therapeutische Dosen konnte nachgewiesen werden. Harenko (1966) berichtet über Toxikomanie und akute Psychosen, hervorgerufen durch Diphenhydramin. Auch über Halluzinationen bei Diphenhydramin-Vergiftung wurde berichtet (Bakke 1972).

Die wirksame Dosis von Diphenhydramin als Schlafmittel und Antiemetikum liegt zwischen 30 und 60, bis 100 mg. Carruthers et al. (1978) gelang es, eine Korrelation zwischen Diphenhydraminspiegeln im Blut und sedativen sowie antihistaminischen Effekten herzustellen. Auffällig sind die niedrigen Blutspiegel, die sich nach Dosen von 50 bzw. 100 mg bei oraler Gabe einstellen. Durch verschiedene Untersuchungen (Abb. 2) wurden maximal etwa 50 µg pro Liter Serum nach 50 mg bzw. 120 µg pro Liter nach 100 mg erreicht. Pharmakokinetische Untersuchungen durch Albert et al. (1975) haben gezeigt, daß Diphenhydramin aufgrund eines First-Pass-Effektes in der Leber bereits zu 50% metabolisiert wird. Daraus lassen sich die relativ niedrigen Blutspiegel von Diphenhydramin erklären. Gleichzeitig lassen die Daten dieser Untersuchung darauf schließen, daß hypnotische Wirkungen dann auftreten, wenn der Plasmaspiegel 70 µg/l übersteigt. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 8 und 15 h, woraus sich ergibt, daß nur empfindliche gaschromatographische Detektoren, wie z. B. der Phosphorstickstoff-Detektor, in der Lage sind, im späten Intervall nach Aufnahme noch den Nachweis von Diphenhydramin zu ermöglichen. Die letale Dosis für den Menschen beträgt nach Clarke (1969) 40 mg/kg Diphenhydramin-Hydrochlorid bzw. 25–250 mg/kg Dimenhydrinate.

Diphenhydramin wird auf zwei Wegen metabolisiert (Abb. 3). Zwei desmethylierte Metaboliten werden zusammen mit der Muttersubstanz im alkalischen

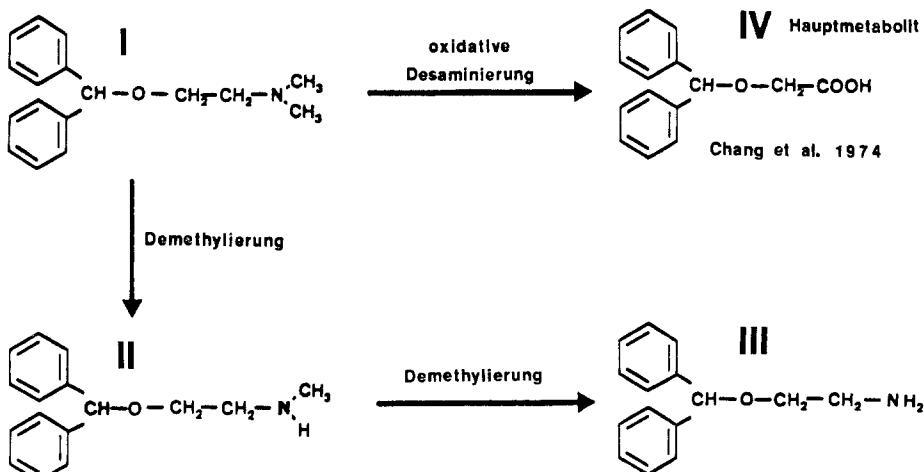


Abb. 3. Stoffwechselweg von Diphenhydramin beim Menschen

Extrakt gefunden. Der Hauptmetabolit von Diphenhydramin beim Menschen wurde von Chang et al. (1974) als eine Diphenylmethoxyessigsäure (s. IV in Abb. 3) charakterisiert, die durch oxidative Desaminierung entsteht. Dieser im sauren Bereich zu extrahierende Metabolit wurde beim Diphenhydramin-Nachweis bisher vernachlässigt. Aufgrund seines besonderen pharmakokinetischen Verhaltens kann er jedoch wichtige Zusatzinformationen liefern:

Die Säure erreicht nach oraler Gabe von 100 mg ein Plateau, welches nach Glazko et al. (1974) zehnfach höher liegt als der therapeutische Maximalspiegel der Muttersubstanz. Drach et al. (1970) haben für diese Säure eine extrem starke Plasma-Proteinbindung, 40fach stärker als die von Diphenhydramin, gefunden. Aufgrund dieser Befunde dürfte die Analyse dieser Substanz unter günstigen Bedingungen zusätzliche Hinweise für die Abschätzung der Zeit zwischen Tablettenaufnahme und Blutentnahme bzw. dem Todeszeitpunkt oder als Hinweis auf chronische Einnahme von Bedeutung sein.

Methodik

Blut- und Urinproben von vier klinisch behandelten Patienten sowie von sieben im Rahmen polizeilicher Ermittlungen untersuchten Verkehrsteilnehmern wurden ebenso wie die Blut- und Gewebeproben von den fünf tödlichen Vergiftungsfällen mit einem Amberlite-XAD-2-Batchverfahren (Schlicht und Gelbke 1978) extrahiert (1 ml Blut oder Urin pro Extraktion).

Die Gewebeproben wurden in einer Größenordnung von 1–2 g mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung homogenisiert — davon wurde 1 ml für die Extraktion verwendet.

Für die Extraktion wurde das mit Essigester und Methanol vorgereinigte Amberlite-Harz in sauren Acetat-Puffer pH 4,62 bzw. 5% ammoniakalische Lösung suspendiert, wie früher beschrieben (Schlicht und Gelbke 1978). Diphenhydramin wurde bei basischem, die Diphenylmethoxyessigsäure bei saurem pH-Wert extrahiert. Die Rückstände des sauren Extraktes wurden mit Diazomethan methyliert, um den Metaboliten zur gaschromatographischen Bestimmung als Methylester zu erhalten (Ausbeute jeweils 60–70%).

Tabelle 1. Blut- und Urinkonzentrationen von Diphenhydramin und Diphenmethoxyessigsäure bei auffälligen Verkehrsteilnehmern

| Fall-Nr. | Untersucht | Diphenhydramin (mg/l) | Säure-Metabolit IV (mg/l) | BAK UAK % | Bemerkungen |
|----------|------------|-----------------------|---------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|
| 1 | Blut | 0,7 | 1,0 | 0,68 | Anflutungsphase und Benzodiazepine in Urin Verkehrsunfall |
| | Urin | 1,2 | 0,0 | 0,83 | |
| 2 | Blut | 0,7 | 0,7 | 2,01 | Anflutungsphase Verkehrsunfall |
| | Urin | 1,0 | 0,0 | 2,90 | |
| 3 | Blut | 0,8 | 16,7 | 0,00 | Diethylpentenamid Morphin Verkehrsunfall |
| | Urin | 38,0 | 60,7 | 0,00 | |
| 4 | Blut | 2,7 | 5,2 | 0,00 | Mandrax Methaqualon i.B.: 1 mg/l Verkehrsunfall n. 2 h |
| | Urin | 46,0 | 0,9 | 0,00 | |
| 5 | Blut | — | — | — | Verkehrsunfall ca. 2,5 h nach Tabletteneinnahme |
| | Urin | 31,2 | 0,8 | 0,00 | |
| 6 | Blut | — | — | — | Guaifenesin-Kombinationswirkung Verkehrsunfall |
| | Urin | 107,0 | 0,7 | 0,11 | |
| 7 | Blut | 1,3 | — | 0,32 | Verkehrsunfall |
| | Urin | 75,0 | — | 0,91 | |

— = nicht untersucht; BAK = Blutalkoholkonzentration; UAK = Urinalkoholkonzentration

Die quantitative Bestimmung wurde gaschromatographisch/massenspektroskopisch durchgeführt: MID-Technik mit den Massenbruchstücken m/e 105, 165, 167, 183 und 256 (letztere Massenzahl entspricht dem Molekulargewicht des Methylesters) Säulentypen: Dexsil; OV 101; OV 17 und Sp 2250 DB. Temperaturen: 200–220°C.

Ergebnisse und Diskussion

Aus dem eigenen Probengut bei den klinisch behandelten und überlebten Vergiftungen sind die relativ niedrigen Blutspiegel auffällig (Tabelle 2). Bis zu 2 mg Diphenhydramin/l, also bis 20fach gegenüber dem therapeutischen Maximalspiegel erhöht, weisen diese Werte auf massive Vergiftungen hin. Fall 8 und Fall 11 dürften weniger gravierend verlaufen sein. Entsprechend der hohen Proteinbindung wird der Säuremetabolit im Urin nur relativ schwach ausgeschieden. Aus Fall 8 und Fall 9 sind Hinweise auf längere Intoxikationsdauer bzw. chronischen Gebrauch des Wirkstoffes zu gewinnen.

Bei den Verkehrsteilnehmern unter Diphenhydramin-Einfluß (Tabelle 1) fällt auf, daß sich die Blutspiegel kaum von denen klinisch behandelter Vergiftungen

| Fall | Untersucht | Diphenhydramin | Säure-Metabolit IV |
|------|------------|----------------|--------------------|
| 8 | Blut | 0,7 | 15,2 |
| | Urin | 24,0 | 4,3 |
| 9 | Blut | 1,85 | 10,5 |
| | Urin | 22,4 | 13,5 |
| 10 | Blut | 2,0 | 4,5 |
| | Urin | 22,4 | 0,1 |
| 11 | Blut | 0,3 | 2,7 |
| | Urin | 7,4 | 2,5 |

Tabelle 2. Konzentrationen im Blut von Diphenhydramin und des Metaboliten Diphenmethoxyessigsäure bei klinisch behandelten und überlebten Vergiftungen (in mg/l)

Tabelle 3. Tödliche Vergiftungsfälle mit Diphenhydramin bzw. Diphenhydramin-Beteiligung

| Fall-Nr. | Untersucht | Diphenhydramin (mg/l bzw. kg) | Säure-Metabolit IV (mg/l bzw. kg) | BAK UAK % | Bemerkungen |
|----------|------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 | OV-Blut | 19,7 | 3,0 | 0,00 | Monointoxikation, nur sehr kurz überlebt (3 h) |
| | H-Blut | 50,0 | 3,6 | | |
| | Urin | 34,9 | 0,3 | | |
| | Leber | 260 | — | | |
| | Lunge | 460 | — | | |
| | Niere | 114 | — | | |
| 13 | Magen | 4,2 mg | | | Mischintoxikation, fremdbeigebrachte Arzneistoffe Cyclobarbital, 7 mg/l Herzblut, 5,4 mg/l Venenblut, Kombinationswirkung todesursächlich |
| | OV-Blut | 1,3 | 4,3 | 0,84 | |
| | H-Blut | 5,8 | 5,2 | | |
| | Urin | 28,9 | 4,9 | 1,29 | |
| | Leber | 10 | — | | |
| | Lunge | 22,8 | — | | |
| 14 | Niere | 4,4 | — | | länger überlebt (12 h), vorangegangener häufiger Gebrauch von Diphenhydramin anamnestisch bekannt |
| | OV-Blut | 6,9 | 15,3 | 0,00 | |
| | H-Blut | 14,7 | 19,0 | | |
| | Urin | 376,0 | 20,4 | | |
| 15 | Magen | 0,82 mg | — | | CO-Vergiftung 65% CO-Hb im Blut, vorangegangene Überdosis von Dimenhydrinat + (8-Chlortheophyllin 49 mg/l Blut) |
| | H-Blut | 12,1 | — | 0,00 | |

H-Blut = Herzblut; OV-Blut = Oberschenkelvenenblut; BAK = Blutalkoholkonzentration; UAK = Urinalkoholkonzentration; — = nicht untersucht

unterscheiden. Es ist auf erhebliche Überdosierungen (auch aus den Urin-Konzentrationen) zu schließen, die jeweils zu Verkehrsunfällen geführt haben. In den Fällen 1 und 2 zeigt die geringe Konzentration der Diphenmethoxyessigsäure das Vorliegen der Anflutungsphase an. Auch bei den anderen Probanden mit Ausnahme des Falles 3 wurde die Säure jedoch nur wenig im Urin ausgeschieden. Die Werte des Falles 3 betreffen einen Drogenabhängigen, der Diphenhydramin in chronischem Dauermißbrauch eingenommen hat. Das Vorliegen der Anflutungsphase ist im übrigen auch aus dem Verhältnis der Diphenhydramin-Konzentration in Blut und Urin ablesbar.

Eine dritte Gruppe umfaßt tödliche Vergiftungen (Tabelle 3), von denen jedoch nur zwei direkt auf Diphenhydramin-Wirkungen zurückzuführen sind. Im Fall 12 war die Vergiftung sehr rasch, wahrscheinlich innerhalb von 2 h abgelaufen. Auffällig sind die im Herzblut gegenüber Schenkelvenenblut ca. 2-3fach erhöht gefundenen Konzentrationen. Unklar ist, inwieweit hierfür die in der Lunge am höchsten gefundene Gewebskonzentration oder auch Diffusionseffekte aus dem Magen verantwortlich sein können. Circa 1 g Diphenhydramin dürfte, zusammen mit Cyclobarbital fremd beigebracht, in Fall 13 den tödlichen Verlauf der Vergiftung bewirkt haben.

Fall 14 zeigt die Konzentrationsmessungen in einem Fall einer suicidalen Vergiftung, die nicht näher eingrenzbar, jedoch mehr als 12 h überlebt wurde. Anamnestisch war ein häufiger Gebrauch von Diphenhydramin als Schlafmittel bekannt.

Fall 15 stellte sich toxikologisch als eine CO-Vergiftung heraus (65% CO-Hb im Blut, nach spektrophotometrischer Bestimmung). Nach dem Blutspiegel von Diphenhydramin (12,1 mg/l) ist jedoch auch eine potentiell letal-toxische Diphenhydramin-Dosis aufgenommen worden. Der rasche Ablauf der CO-Vergiftung dürfte allerdings für den Eintritt des Todes primär maßgebend sein.

Aus den beschriebenen Fällen kann einerseits geschlossen werden, daß Mittel mißbräuchlich benutzt wurden, die entsprechend dem Wechsel der Inhaltsstoffe von Präparaten zur Anwendung gelangten. Andererseits ist Diphenhydramin auch als Suicidmittel geeignet. Ob der beobachtete Trend beibehalten wird, ob solche Fälle weniger werden, nachdem der Wechsel der Inhaltsstoffe den Anwendern von der Wirkung her bewußter wird und Diphenhydramin weniger benutzt wird, kann erst der weitere Verlauf der Entwicklung zeigen.

Literatur

- Aaron FE (1953) A case of acute diphenhydramine hydrochloride poisoning. Br Med J 2:24-26
Albert KS, Hallmark MR, Sakmar E, Weidler DJ, Wagner JG (1975) Pharmacokinetics of diphenhydramine in man. J Pharmacokinet Biopharm 3:159-170
Bakke OM (1972) Halluzinationen bei Diphenhydraminvergiftungen (in Norwegisch). Tidsskr Nor Laegeforen 92:252-253
Baugh R, Calvert RT (1977) The effect of ethanol and diphenhydramine on histamine antagonism and mental performance tests in man. J Pharm Pharmacol [Suppl] 28:41
Baugh R, Calvert RT (1978) The effect of diphenhydramine alone and in combination with ethanol on histamine skin response and mental performance. Eur J Clin Pharmacol 12: 201-204

- Bilzer W, Gundert-Remy U (1973) Determination of nanogram quantities of diphenhydramine and orphenadrine in human plasma using gas liquid chromatography. *Eur J Clin Pharmacol* 6:268-270
- Bilzer W, Gundert-Remy U, Weber E (1974) Relationship between antihistaminic activity and plasma level of diphenhydramine. *Eur J Clin Pharmacol* 7:393-395
- Borkenstein M, Haidvogl M (1978) Treatment of ingestion of diphenhydramine (Letter). *J Pediatr* 92:167-168
- Carlsen KH (1977) Vergiftung mit Antihistaminika (in Norwegisch). *Tidsskr Nor Laegeforen* 25:1262-1263
- Carruthers SG, Shoeman DW, Hignite CE, Azarnoff DL (1978) Correlation between plasma diphenhydramine level and sedative and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther* 23: 375-382
- Chang T, Okerholm RA, Glazko AJ (1974) Identification of diphenhydramine (Benadryl) metabolites in human subjects. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 9:391-404
- Clarke EGC (1969) Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London
- Dadisch Gl, Machata G (1978) Resorption von Diphenhydramin durch die Harnröhre. *Wien Klin Wochenschr* 90: 206-207
- Davis JH, Hunt HH (1949) Accidental benadryl poisoning report of fatal case. *J Pediatr* 34: 358-360
- Drach JC, Howell JP, Borondy PE, Glazko AJ (1970) Species differences in the metabolism of diphenhydramine. *Proc Soc Exp Biol Med* 135:849-853
- Fink M, Irwin P (1979) CNS-effects of antihistamines diphenhydramine and terfenadine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 12:35-44
- Glazko AJ, Dill WA, Yoeng RM, Smith TC, Ogilvie RI (1974) Metabolic disposition of diphenhydramine. *Clin Pharmacol Ther* 16:1066-1070
- Harenko A (1966) Cough syrup containing diphenhydramine causing toxicomania and acute psychosis. *Suom Laakarilehti* 20:1100-1103
- Hestand HE, Teske PW (1977) Diphenhydramine hydrochloride intoxication. *J Pediatr* 90: 1017-1018
- Hughes FW, Forney RB (1964) Comparative effect of three antihistamines and ethanol on mental and motor performance. *Clin Pharmacol Ther* 5:417-421
- Linnoila M (1973) Effects of antihistamines, chlormezanone and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Eur J Clin Pharmacol* 5:247-254
- Moser L, Huether KJ, Koch-Weser J, Lundt PV (1979) Effects of terfenadine and diphenhydramine alone or in combination with diazepam or alcohol on psychomotor performance and subjective feelings. *Eur J Clin Pharmacol* 14:417-423
- Schllicht HJ, Gelbke HP (1978) A micromethod for the isolation of drugs from blood using Amberlite XAD-2. *Z Rechtsmed* 81:25-30
- Sunshine A, Zighelboim T, Saska E (1978) Hypnotic activity of diphenhydramine, methapyrilene and placebo. *J Clin Pharmacol* 18:425-431
- Teutsch G, Mahler DL, Brown CR, Forrest WH Jr, James KE, Brown BW (1975) Hypnotic efficacy of diphenhydramine, methapyrilene and pentobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 17: 195-201
- Vaness NL, Brown R (1967) The effect of intellectuel performance of minimal dosage of a depressant (Benadryl 50 mg) and of a stimulant (Dextro-amphetamine 5 mg). *Med Serv J Can* 22:361-367
- Wyngaarden JB, Seevers MH (1951) The toxic effects of antihistamine drugs. *JAMA* 145: 277-282