

Vergiftungen durch Clomethiazol

E. Klug und V. Schneider

Institut für Rechtsmedizin der Freien Universität Berlin, Hittorfstr. 18, D-1000 Berlin 33

Intoxication with Clomethiazol

Summary. Clomethiazol can cause addiction, it can cause misbehavior in street traffic, and overdosage can lead to death. This paper presents 18 fatal cases in which clomethiazol played an essential role. This type of intoxication can be indicated by case history, easily identifiable tablets in the stomach contents, and a characteristic odor. Since clomethiazol is easy to overlook during the general chemical analysis, a special gas chromatographical investigation should be made.

Key words: Clomethiazol intoxication, chemical analysis – Poisoning, Clomethiazol

Zusammenfassung. Clomethiazol kann Sucht erzeugen, Ursache eines Fehlverhaltens im Straßenverkehr sein und bei Überdosierungen zum Tode führen. In der Arbeit werden Befunde bei 18 Todesfällen mitgeteilt, bei denen Clomethiazol eine wesentliche Rolle gespielt hat. Vorgeschichte, leicht identifizierbare Tabletten im Mageninhalt und ein charakteristischer Geruch können Hinweise auf die Art der Vergiftung geben. Da Clomethiazol jedoch im allgemeinen Analysengang leicht übersehen werden kann, sollte stets bei unklaren Todesfällen eine gesonderte gaschromatographische Untersuchung des Blutes durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: Clomethiazol-Vergiftung, chemische Analyse – Vergiftung, Clomethiazol

Einleitend soll über einen Fall berichtet werden, der Veranlassung zu einer eingehenderen Beschäftigung mit Clomethiazol gab.

Im September vergangenen Jahres zeigte ein Mann der Polizei an, daß er seinen Freund im alkoholisierten Zustand erschlagen habe. Tatsächlich wurde in seiner Wohnung ein Toter mit multiplen Riß- und Quetschwunden im Gesicht sowie einer großen geschwungenen Wunde unterhalb des linken Ohres aufgefunden. Rippenserienbrüche rechts und links sowie multiple Blutunterlaufungen schienen die Angaben des Täters zu bestätigen, allerdings fanden sich

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. V. Schneider (Adresse siehe oben)

keine Verletzungen der größeren Halsgefäße und keine Anhaltspunkte für eine Kompression der Halsweichteile. Insgesamt erschienen die Befunde nicht ganz befriedigend, um den Tod zu erklären. Die routinemäßig durchgeführte chemische Untersuchung der Leber und des Blutes verlief zunächst negativ. Die Alkoholbestimmungen ergaben im Blut 1,7‰ und 2,2‰ im Harn. Bei der Leichenöffnung war allerdings ein fremdartiger, entfernt an vergällten Alkohol erinnernder Geruch aufgefallen, der daran denken ließ, daß der Verstorbene möglicherweise Brennspritus getrunken hatte. Entsprechende Untersuchungen verliefen jedoch auch negativ; es zeigte sich aber auf dem Chromatogramm ein mit Dragendorff anfärbbarer Fleck, der als Clomethiazol identifiziert werden konnte. Die nunmehr gezielten quantitativen Bestimmungen ergaben Werte (Tabelle 1), die unschwer eine Überdosierung erkennen ließen und zusammen mit der Alkoholisierung ausreichend erschienen, den tödlichen Ausgang zu erklären.

Clomethiazol ist der Wirkstoff des Medikamentes "Distraneurin". Es wird zuweilen in der Geriatrie bei cerebralsklerotisch bedingten Verwirrheitszuständen und Verhaltensstörungen, beim Alkoholismus im Prädelir und Delirium tremens sowie bei Kramp fzuständen, bei Praeklampsien, Status epilepticus und starken Erregungszuständen eingesetzt. Den Gerichtsmediziner interessiert es vor allem aus drei Gründen. Zum einen kann seine Verwendung bei disponierten Personen und unsachgemäßem Einsatz zur Sucht führen, wobei Einnahmen von 40–50 Tabletten „Distraneurin“ pro Tag beschrieben sind [8].

Die Häufung solcher Fälle hat bekanntlich bereits 1977 zur Forderung nach einer strengen Indikationsstellung beim Einsatz von Clomethiazol durch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft geführt.

Zum zweiten besitzt Clomethiazol eine große verkehrsmedizinische Bedeutung. Als sedativ wirkende Substanz kann es das Reaktionsvermögen vor allem in Verbindung mit Alkohol entscheidend beeinflussen. Ein Mißverständnis, das mehrfach zu schweren Unfällen geführt hat, ist hier besonders erwähnenswert: in Laienkreisen hat sich, möglicherweise bedingt durch die erstaunliche Wirkung des „Distraneurin“ beim Delirium tremens die Meinung gebildet, daß man mit einigen Tabletten die Folgen eines Alkoholkonsums beseitigen und ungefährdet mit dem eigenen Wagen nach Hause fahren könne [4]. Dies ist natürlich falsch, es entsteht im Gegenteil ein Summationseffekt zwischen Alkohol und „Distraneurin“ mit entsprechender Wirkungssteigerung. Die gleichen additiven Wirkungen liegen sicherlich auch vielen tödlichen Vergiftungen zugrunde, auf die im 3. Punkt eingegangen werden soll.

In der uns zugänglichen Literatur sind bislang ca. 38 Todesfälle durch Clomethiazol als Hauptnoxe beschrieben worden [1–3, 6, 7, 10, 12–15, 18].

LL 372/83 41 ♂	Clomethiazol	Alkohol
Mageninhalt	3,3 g	BA: 1,7‰
Blut	220 mg/l	HA: 2,2‰
Leber	440 mg/kg	

Tabelle 1. Chemische Befunde bei einem „Erschlagenen“

Seine toxikologische Bedeutung wird dabei ganz unterschiedlich eingeschätzt. Girwood [5] hat z.B. für England einen sog. „Index of fatal toxicity“ definiert, der die Zahl der Todesfälle durch eine Substanz mit der Anzahl ihrer Verschreibungen korreliert. Als Bezugspunkt wurde Secobarbital mit 100 Punkten eingesetzt. In diesem System erhielt Clomethiazol für 1977/1978 nach King und Moffat [11] die Stellenzahl 79,6 und lag damit noch vor Pentobarbital mit 65,8 Punkten an zweiter Stelle. Gleichfalls aus Großbritannien berichten aber Roberts et al. [17] für die etwa gleiche Zeit nur von ganz vereinzelt Todesfällen durch das Mittel.

Verlauf und Bild der Clomethiazol-Intoxikation ähneln dem einer schweren Barbituratvergiftung mit tiefem Koma, Atemdepression, Hypotension und Hypothermie. Es tritt allerdings verstärkter Speichelfluß auf, der bei dem bewußlosen Patienten die Gefahr einer Pneumonie ganz erheblich vergrößert [9]. Die chemischen Befunde bei Todesfällen sind recht uniform: Hier sind Blutspiegel ab 10 mg/l und hohe Konzentrationen bis in den g-Bereich im Mageninhalt sowie eine häufig vorhandene ausgeprägte Alkoholisierung die Regel. Stead und Moffat [29] geben in einer neueren Übersicht für tödliche Zwischenfälle 8–170 mg/l mit einem Mittelwert von 50 mg/l und als therapeutische Befunde Werte zwischen 0,1–2,8 mit einem Mittelwert von 0,73 mg/l Clomethiazol im Blut an.

Wir überblicken z.Zt. 18 Todesfälle aus den Jahren 1978–1983, bei denen Clomethiazol eine wesentliche Rolle gespielt hat (Tabelle 2). Die nähere Differenzierung ergab nun, daß in 12 Fällen eine Überdosierung meist in Verbindung mit Alkohol vorgelegen hatte. Dreimal wurden schwere Organschäden mit einer Alkoholisierung und der Einnahme von Clomethiazol festgestellt. In drei weiteren Fällen war eine entscheidende Beeinflussung durch das Mittel anzunehmen (Tabelle 3).

Zusammenfassend ergeben sich bei den Überdosierungen folgende Befunde (Tabelle 4): Die Blutspiegel lagen zwischen 20- und 220 mg/l mit einem Mittelwert von 94 mg/l. Im Mageninhalt fanden sich Mengen zwischen 10 mg und 5,6 g mit einem Mittelwert von 1,4 g. Die Blutalkoholkonzentrationen lagen in 9 Fällen über 1‰ und betrugen im Mittel 1,62‰ bei einem Maximalwert von 2,27‰; im Harn fanden sich entsprechend 1,8–3‰ und ein Mittelwert von 2,5‰. In allen Urinproben war neben unverändertem Clomethiazol Methylthiazolessigsäure als Hauptmetabolit in Konzentrationen zwischen 8 und 300 mg nachzuweisen.

In Tabelle 5 sind die Fälle mit Organschäden bzw. schweren Krankheiten aufgeführt. Wie ersichtlich lag auch hier stets eine vielleicht noch entscheidendere Alkoholisierung vor.

In Tabelle 6 sind Fälle mit anderen Todesursachen aufgelistet. Auch bei diesen war eine z.T. sehr starke Beeinflussung durch das Mittel anzunehmen.

Abschließend sei noch kurz auf die Analytik eingegangen: Die chemische Bestimmung des Clomethiazol macht keine besonderen Schwierigkeiten; man muß nur daran denken. Bedingt durch die sehr große Flüchtigkeit der Substanz ist sie im normalen Analysengang nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu finden und kann sich hier, wie das eingangs erwähnte Beispiel zeigt, zunächst dem Nachweis ganz entziehen. Schon beim Eindampfen der organischen

Tabelle 2. Statistik des Institutes für Rechtsmedizin der FU Berlin (1978–1983)

	Obduk- tionen	Chem. Unter- suchg.	Vergif- tungen	Opiate	Barbi- turate	Clomethiazol
1978	723	461	137	29	14	1
1979	627	391	141	42	41	1
1980	647	375	78	27	16	3
1981	605	365	83	25	16	3
1982	615	349	88	19	25	5
1983	576	361	101	40	24	5

Tabelle 3. Todesfälle mit Beteiligung von Clomethiazol

<i>n</i> = 18	Clomethiazol	+ Alkohol	Σ
Überdosierung	3	9	12
Clomethiazol + Organschäden	1	2	3
Clomethiazol + andere Todesursachen	–	3	3

Tabelle 4. Clomethiazol (+ Alkohol) als Todesursache

	Clomethiazol		Alkohol (‰)	
	Spanne	MW	Spanne	MW
Mageninhalt (<i>n</i> = 12)	0,01–5,6 g	1,4		
Blut (<i>n</i> = 12)	20–220 mg/l	94	1,01–2,27	1,62
Harn (<i>n</i> = 8)	Spur bis 210 mg/l		1,82–3,28	2,49

Tabelle 5. Clomethiazol und Krankheit

	Clomethiazol		Alkohol (‰)		Krankheit
	Magen- inhalt (g)	Blut (mg/l)	Blut	Harn	
L 293/82	0,1	8	0,4	1,04	Herzschäden
L 159/82	0,01	1	1,1	2,7	Herzschäden
L 89/82	0,004	0,1	2,4	2,7	Asthma bronchiale

Extrakte bei Zimmertemperatur können unkontrollierte Verluste eintreten, so daß die Stoffe stets in Lösung gehalten werden müssen [2]. Allerdings können schon Ermittlungen und Ergebnisse der Leichenöffnung zu ersten Hinweisen für den Chemiker führen (Tabelle 7). In unseren Fällen wurden 5 × leere Tablettenröhrchen gefunden, 1 × war das Vorliegen einer Sucht bekannt und in zwei Fällen wurden im Mageninhalt eine große Zahl charakteristischer Tabletten gefunden. Letzteres ist ein oft beobachtetes Phänomen bei der Distraneurinvergiftung. In der Literatur sind immer wieder Beispiele mit 10,

Tabelle 6. Clomethiazol und andere Todesursachen

	Clomethiazol		Alkohol %		
	Magen- inhalt (g)	Blut (mg/l)	Blut	Harn	
L 354/80	0,1	62	1,5	2,12	Ertrinken
L 36/83	0,7	17	1,95	2,99	Bolustod
L 152/83	0,01	0,4	0,00	0,00	Therapeutisch Vesparax CO-Vergiftung (72%) Verbrennungen

Tabelle 7. Zur Aufklärung
der Clomethiazolvergiftung

Vorgeschichte	1
Tablettenröhrchen	5
Tabletten im Mageninhalt bzw. Geruch	3
Keinerlei Hinweise	9

20, 50 und 60 gut erhaltenen Tabletten im Mageninhalt beschrieben. Auch in eigenen Fällen konnten ähnlich große Tablettenzahlen beobachtet werden. Es erscheint hier allerdings bemerkenswert, daß der Wirkstoff stets fast vollständig aus den Tabletten in den Mageninhalt ausgetreten war, so daß die Untersuchung der Tabletten oft negativ verlief [19]. Die Form und Beschaffenheit der Asservate lassen allerdings für den Kundigen wenig Zweifel aufkommen.

Wird Clomethiazol gelöst in Kapselform eingenommen, kann der charakteristische Geruch der freien Verbindung die Analyse in die richtige Richtung lenken, worauf Robinson [18] bereits 1979 hingewiesen hat.

In 9 unserer Fälle war jedoch kein Anhaltspunkt auf ein Mittel vorhanden. Ihre Aufklärung war nur dadurch möglich, daß wir routinemäßig bei jedem unklaren Todesfall eine Blutprobe auf Clomethiazol untersuchen, ein Vorgehen, das wir aufgrund der eigenen Erfahrungen nur weiterempfehlen möchten.

Nachweismethodik

Zur Überprüfung einer Clomethiazoleinnahme werden in einem Schliffreagenzglas 2 ml Blut/Serum mit 0,5 ml einer 10%igen Natriumcarbonat/-bicarbonatpufferlösung (pH 8,9) versetzt und mit 2 ml Heptan extrahiert. Nach dem Zentrifugieren werden 2 µl dieses Extraktes direkt gaschromatographisch untersucht.

Bedingungen

Perkin Elmer F 42. NFID. Säule: 2 m Glassäule, 2,5% OV-1. Chrom. G. Säulentemperatur 150°, Injektor- und Detektortemperatur 280°. Eine Eichkurve wird durch Untersuchung von eingestellten Blutproben in gleicher Weise hergestellt.

Bestätigung einer positiven Analyse durch UV-Messungen [2] bzw. HPLC.

Bedingungen

Perkin Elmer Serie 2. LC. Säule: C₁₈-SiL- \times -10, 25 cm. Eluent: Methanol/angesäuertes Wasser 90/10 (Wasser: 1000 ml bidestilliertes Wasser + 0,5 ml H₃PO₄. Detektion bei 220 nm. Perkin Elmer LC 75.

GC und HPLC erlauben den Nachweis von weniger als 10 ng Clomethiazol und sind somit ausreichend, auch therapeutische Gaben zu ermitteln.

Literatur

1. Alha A, Korte T (1972) Gas chromatographic determination of drugs in post mortem blood. *Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae* 50:175–179
2. Bösch J, Haag W, Schlicht HJ (1978) Akute Vergiftungsfälle mit Clomethiazol. 3. Symp Reinhardsbrunn/Thüringen, pp 224:238
3. Bonnicksen R, Hjälm R, Mårde Y, Möller M, Ryhage R (1973) Metabolism studies of chlormethiazole by gas chromatography-mass-spectrometry. *Z Rechtsmed* 73:225–233
4. Distraneurin (o.J.) Firmenschrift Pharma-Stern GmbH
5. Girdwood RH (1974) Death after taking medicaments. *Br Med J* 1:501–504
6. Horder JM (1977) Fatal clormethiazole poisoning in chronic alcoholics. *Br Med J* 1:614
7. Humphreys IJ (1974) Persönliche Mitteilung
8. Iffland R (1977) Zum Nachweis therapeutischer Konzentrationen Chlormethiazol im Blut. *Z Rechtsmed* 80:27–33
9. Illingworth RN, Steward MJ, Jarvie DR (1979) Severe poisoning with chlormethiazole. *Br Med J* 2:902–903
10. Jakobsson ST, Möller M (1972) Deaths due to Chlormethiazole. *Forensic Sci* 1:114
11. King LA, Moffat AC (1981) Hypnotics and sedatives: an index of fatal toxicity. *Lancet* 8216:387–388
12. Müller RK, Wehran HJ (1971) Persönliche Mitteilung
13. Oliver JS, Stewart PD (1975) Chlormethiazole Poisoning (A case Report). *Med Sci Law* 1:67–68
14. Pentikäinen PJ, Valtonen VV, Miettinen TA (1976) Deaths in connection with chlormethiazole (heminevrin) therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 14:225–230
15. Pöhlmann E (1972) Gaschromatographischer Nachweis von Chlormethiazol. *Beitr Gerichtl Med* 29:414–416
16. Richardson A (1972) Persönliche Mitteilung
17. Roberts CJ, Shrosbree E, Daneshmend TK, Young CJ (1981) Toxicity of sedative and hypnotic drugs. *Lancet* 8220:611
18. Robinson AE, McDowall RD (1979) Toxicological investigations of six chlormethiazole-related deaths. *Forensic Sci Int* 14:49–55
19. Schneider V, Klug E (1983) Wirkstofffreie Tabletten im Mageninhalt bei tödlichen Vergiftungen. *Berl Ärzteblatt* 96:57–69
20. Stead AH, Moffat AC (1983) A collection of therapeutic, toxic and fatal blood drug concentration in man. *Hum Toxicol* 3:437–464

Eingegangen am 12. April 1984