

Tödliche Vergiftung mit Protriptylin und Haloperidol nach extremer Überdosierung

G. Fechner, I. Magureanu, R. Aderjan und Gg. Schmidt

Institut für Rechtsmedizin der Universität Heidelberg, Voßstraße 2, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Lethal Toxicification with Protriptyline and Haloperidol after Massive Overdose

Summary. In this paper the authors report on a case of lethal suicidal toxicification with protriptyline and haloperidol after oral ingestion. Gas chromatographic and radioimmunologic investigations were used for quantitative determination of protriptyline and haloperidol in blood, urine, and tissues. The highest concentrations were found in lung and liver. These concentrations are discussed with reference to the cause of death.

Key words: Protriptyline, toxicification – Haloperidol, toxicification – Toxicification, protriptyline and haloperidol

Zusammenfassung. Bericht über eine tödliche suizidale Vergiftung mit Protriptylin und Haloperidol nach oraler Aufnahme. Durch gaschromatographische und radioimmunologische Untersuchungen konnten die Wirkstoffe in Organen und Körperflüssigkeiten quantitativ nachgewiesen werden. Die höchsten Konzentrationen fanden sich in Lunge und Leber. Ihre Bedeutung für den Todeseintritt wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Protriptylin, Vergiftung – Haloperidol, Vergiftung – Vergiftung, Protriptylin und Haloperidol

Einleitung

Protriptylin steht den trizyklischen Antidepressiva der Dibenzocyclohepten-Reihe nahe. Die Dibenzocycloheptatrien-Struktur stellt eine Variante dieser

Sonderdruckanfragen an: G. Fechner (Adresse siehe oben)

Verbindungs-klasse dar. Die pharmakologische Wirkung dieser Medikamenten-gruppe beruht auf einem regulativen Eingriff in die zentrale nor-adrenerge und serotoninerge Neurotransmission. Wie alle trizyklischen Antidepressiva besitzt Protriptylin zentrale und periphere anticholinerge Wirkung, die bei vielen Verbindungen mit einer endständigen aliphatischen Dimethylamin-Gruppe auftreten.

Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva sind in der Literatur recht häufig beschrieben [9, 10, 17, 20]. Als Überdosierungssymptome werden Schläfrigkeit, Hypothermie, Blutdruckabfall, tachykarde Herzrhythmusstörungen, aber auch zentralnervöse Störungen wie Verwirrtheit, gesteigerte Reflexe bis zu Krämpfen genannt. Die lebensbedrohliche Gefährdung bei Überdosierung mit trizyklischen Antidepressiva beruht vor allem auf ihrer Kardiotoxizität: Die Herzrhythmusstörungen werden durch die anticholinergen und membranstabilisierenden Wirkungen ausgelöst, die meisten Todesfälle werden als Folge von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Im allgemeinen ist bei den klassischen Thymoleptika die Aufnahme von 7 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht lebensbedrohlich, ab 600 mg Wirkstoff sind tödlich verlaufende Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva aufgetreten [20].

Tödlich verlaufende Monointoxikationen mit Protriptylin wurden in der uns zugänglichen Literatur kaum beschrieben. Bei einem Fall einer tödlich verlaufenden Kombinationswirkung mit Imipramin und Protriptylin wurden die beiden Wirkstoffe hinsichtlich der toxischen Wirkung als gleichwertig eingestuft [8].

Während für Haloperidol zweifelhaft ist, ob in Vergiftungsfällen letal-toxische Wirkungen anzunehmen sind [2, 11], scheint der vorliegende Fall jedoch, wegen der Frage von Kombinationswirkungen und aufgrund der postmortal feststellbaren Konzentrationen der Wirkstoffe in Körperflüssigkeiten und Organen mitteilenswert.

Kasuistik

Vorgeschichte. Der 32jährige arbeitslose, kaufmännische Angestellte (S-Nr.541/83) war 5 Tage vor der Auffindung letztmalig lebend gesehen worden. Er sei Alkoholiker gewesen und habe an jenem Abend einen starken Rausch gehabt. Er wurde tot in seiner Wohnung in Bauchlage aufgefunden. Nach den polizeilichen Ermittlungen ergab sich kein Anhalt für Fremdverschulden oder Suizid.

Obduktion. Bei der Leichenöffnung 6 Tage nach dem Tode ergaben sich keine Hinweise auf einen Tod aus natürlicher Ursache. Wegen des fortgeschrittenen Fäulniszustandes war die pathologisch-anatomische Beurteilbarkeit stark eingeschränkt. Neben einem ausgeprägten hämorrhagischen Lungenödem waren ein Hirnödem und eine Blutfülle der parenchymatösen Organe besonders auffällig. Im Magen waren Tablettenreste nachweisbar. Körpergewicht 93 kg, Körpergröße 180 cm.

Histologie. Teilweise hämorrhagisches Lungenödem, Frakturierung und Einzelfasernekrosen der Herzmuskulatur, nur mäßige läppchenzentrale Leberzellverfettung. Die histologische Beurteilung war wegen der fäulnisbedingten Veränderungen erheblich eingeschränkt.

Tabelle 1. Gaschromatographisch bestimmte Protriptylin-Konzentration in Körperflüssigkeiten und Organen

Untersuchungs- material	Protriptylin- Konzentrationen (mg/kg bzw. mg/l)	Organgewichte (g)
Schenkelvenenblut	20,7	
Herzblut	29,2	
Leber	538,2	1570
Niere	219,2	180 / 170
Gehirn	224,4	1430
Lunge	594,3	890 / 910
Muskel	25,0	
Mageninhalt	624,1	
Urin	157,1	

Material und Methoden

Bei der Sektion des Verstorbenen wurden für chemisch-toxikologische Untersuchungen die aus Tabelle 1 ersichtlichen Körperflüssigkeiten und Organe asserviert.

Beim dünn-schichtchromatographischen Analysenvorgang fand sich in Mageninhalt, Urin, Leber- und Nierengewebe eine uncharakteristische Absorption, deren dünn-schichtchromatographisches Verhalten dem Wirkstoff Protriptylin entsprach (Methanol/Ammoniak 98,5:1,5 Rf-Wert 0,41). Insbesondere aus dem Mageninhalt konnte der unveränderte Wirkstoff dünn-schichtchromatographisch isoliert werden. Extrakte aus Mageninhalt bzw. Urin wurden gaschromatographisch/massenspektroskopisch untersucht (25 m Quarzkapillarsäule, 0,32 mm ID, OV – 1 (chemisch gebunden), Temp.-Programm 100–250°C, 10°/min Rt-Zeit 13,2 min) an einem HP 5992 A – Massenspektrometer, und es ließen sich das dünn-schichtchromatographisch isolierte Protriptylin sowie ein Haloperidol-Metabolit (Spaltprodukt der Butyrophenon-Struktur) aufgrund ihrer charakteristischen EI-Massenspektren, 70 eV, nachweisen:

Protriptylin: M^+ 263 (1%), 191 (15,8%), 191 (93,3%), 190 (9,7%), 189 (27%), 165 (17,5%), 70 (100%)

Haloperidol-Metabolit: M^+ 191 (21%), 189 (100%), 154 (18%), 127 (17,8%)

Die quantitativen Untersuchungen erfolgten mittels eines Batch-Extraktionsverfahrens mit Amberlite-XAD-2, wie es früher für gaschromatographische [18] und radioimmunologische Bestimmungen [1] beschrieben wurde.

Die gaschromatographische Bestimmung erfolgte aus jeweils 1 ml Körperflüssigkeit oder aus Anteilen wäßriger Gewebemogenate entsprechend 1 g Gewebe. Die Chromatographie erfolgte an einer gepackten Säule mit 1,5% OV-17 auf Chromosorb W/AW DAMCS mit einem Phosphor-Stickstoff-Detektor. Die Standardmeßreihe wurde mittels Wirkstoffzusätzen zu arzneistoff-freiem Blut oder entsprechenden Geweben erstellt. Die Meßwerte sind Mittelwerte aus zwei Bestimmungen (einschließlich Extraktion).

Die radioimmunologische Untersuchung auf Haloperidol erfolgte mit einem Testbesteck der Firma IRE (6220 Fleurus, Belgien).

Das für Serumbestimmungen geeignete Verfahren wurde für die Analyse aus Körperflüssigkeiten und Geweben modifiziert. Die Standardmeßreihen wurden aus den jeweiligen arzneistofffreien Gewebetypen durch Zusatz des Wirkstoffs erstellt. Haloperidol-Metabolite, die sich nach Spaltung der Butyrophenonstruktur bilden, werden nicht erfaßt.

Ergebnisse und Diskussion

Blut und Urin waren nach der ADH- und GC-Methode alkoholfrei, der bei den Verstorbenen beobachtete Rauschzustand war der Arzneistoff-Vergiftung zuzuschreiben. Die bei der gaschromatographischen Untersuchung erhaltenen Protriptylin-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Geweben sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Als therapeutische Plasmakonzentrationen gelten Werte zwischen 0,07 und 0,25 mg/l [15, 16, 22]. Als Dosierung bei klinischer Therapie werden 30–100 mg/Tag per os angegeben. Im Vergleich zu anderen trizyklischen Antidepressiva weist Protriptylin eine auffallend hohe Eliminationshalbwertszeit von 54–198 Std auf [5, 15, 21].

Die metabolische Umwandlung in der Leber erfolgt langsam, und ein „first-pass“-Metabolismus liegt nur in geringem Umfang vor (10–25%). Therapeutische Mengen werden praktisch vollständig absorbiert. Als Metaboliten werden am Stickstoff desmethylierte, bzw. an der Doppelbindung des Trien-Ringes hydroxylierte Verbindungen beschrieben, die als Glucuronide zur Ausscheidung gelangen [7]. Gegenüber anderen Antidepressiva liegen die therapeutischen Plasmaspiegel geringfügig höher. Die Körperverteilung erfolgt allerdings relativ langsam: Maximale Plasmaspiegel nach therapeutischer Dosierung wurden im Mittel nach 8,5 Std (6–12 Std) erreicht.

Die im vorliegenden Fall nachgewiesenen Protriptylin-Konzentrationen liegen weit über dem therapeutischen, aber noch nicht als letal-toxisch einzustufenden Konzentrationsbereich. Die Verteilung von Protriptylin in den einzelnen Organen entspricht denen anderer trizyklischer Antidepressiva [6, 9] und spricht dafür, daß sie, wie auch die Resorption, bereits weitgehend abgeschlossen gewesen sein dürfte. Im Magen waren nur noch ca. 93 mg unveränderte Substanz aus ca. 150 ml Mageninhalt nachweisbar.

Berücksichtigt man die Organgewichte und nimmt die Muskelmasse als ca. 43% des Körpergewichts an, so sind in 55% des Körpergewichts ca. 3,1 g Wirkstoff errechenbar. Auf das gesamte Körpergewicht bezogen, ergäbe sich eine aufgenommene Menge von ca. 5,5 g.

Bei einem in der Literatur mitgeteilten Verteilungsvolumen der Substanz (mittlerer Verteilungsquotient 22,5 l/kg) würde die aus der Blutkonzentration berechnete Dosis wesentlich überschätzt. Offenbar ist bei einer derartigen Überdosierung das unter therapeutischen Bedingungen zu erwartende Verteilungsgleichgewicht verschoben. Stoffwechselprodukte sind in diese Berechnung nicht einbezogen. Nach Literaturangaben ist eine langsamere Verstoff-

Tabelle 2. Haloperidol-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Organen. Die Bestimmung erfolgte mittels Radioimmunoassay

Untersuchungsmaterial	Haloperidol-Konzentrationen
Urin	3,30 mg/l
Schenkelvenenblut	29,5 µg/l
Herzblut	19,0 µg/l
Augenflüssigkeit	28,0 µg/l
Liquor	5,7 µg/l
Galle	9,00 mg/l
Leber	1,50 mg/kg
Niere	0,82 mg/kg
Muskel	31,0 µg/kg
Gehirn	0,66 mg/kg
Lunge	4,10 mg/kg
Mageninhalt	4,00 mg/l

wechslung im Vergleich mit anderen trizyklischen Antidepressiva zu erwarten, Stoffwechselprodukte konnten bei der gaschromatographischen Analyse nicht nachgewiesen werden. Fraglich ist, ob bei derartig massiver Anflutung des Wirkstoffs ein „first-pass“-Metabolismus überhaupt auftreten kann.

Haloperidol, dessen nachgewiesene Konzentrationen in der Tabelle 2 dargestellt sind, besitzt als Neuroleptikum eine große therapeutische Breite. Nach therapeutischer Dosierung wurden Blutspiegel von 0,5–9 µg/l (bis 0,12 mg/l) nachgewiesen [4, 19]. Als toxischer Konzentrationsbereich im Blut werden 10–40 mg/l angenommen [12]. An toxischen Erscheinungen stehen extrapyramidale Symptome im Vordergrund. Im Hinblick auf tödlich verlaufende Vergiftungen hat Haloperidol als Butyrophenon-Derivat wie andere Neuroleptika dieser Stoffklasse aber nur eine geringe Bedeutung.

Tödlich verlaufende suizidale Intoxikationen sind bislang noch nicht zweifelsfrei belegt [2, 3, 10, 14, 20]. Manche Autoren halten es nahezu für unmöglich, daß mit Medikamenten dieser Wirkstoffklasse eine Suizidabsicht erfolgreich ausgeführt werden kann.

Über plötzliche Todesfälle unter hoch dosierter Haloperidol-Medikation (insgesamt 6) berichten 2 Arbeiten [3, 14]. Nach Herstellerangaben sollen jedoch auch nach Gabe von 25–35 mg Haloperidol über 4 Tage Fälle dokumentiert sein, deren Tod nicht auf andere Weise zu erklären war (zitiert nach [14]). Bei der verbreiteten Verwendung von Haloperidol bei oft extrem hohen Tagesdosen von 200–1000 mg bleibt der ursächliche Zusammenhang zwischen Toxizität und Letalität zweifelhaft, zumal derartige Einzelfälle nicht aussagekräftig chemisch-toxikologisch belegt sind.

Von den im vorliegenden Falle gemessenen Haloperidol-Konzentrationen liegt die Schenkelvenenblut-Konzentration durchaus noch im oberen therapeutischen Bereich. Eine Berechnung des im Körper vorhandenen Haloperidols

führt, auf das gesamte Körpergewicht bezogen, zu einer Menge von 12–15 mg. Diese ist nur ein Bruchteil der maximal empfohlenen Tagesdosierung von 100 mg.

Bei der Überlegung, welche Rangfolge den beiden aufgenommenen Wirkstoffen zukommt, ist davon auszugehen, daß die Protriptylin-Wirkung allein den tödlichen Verlauf der Vergiftung erklärt. Eine mögliche Interaktion des Haloperidols mit trizyklischen Antidepressiva ist die Wirkungspotenzierung und/oder ein schnellerer Wirkungseintritt des Antidepressivums [8, 13]. Angesichts der erheblichen Unterschiede der aufgenommenen Stoffmengen dürfte diesem Zusammenhang im Ergebnis untergeordnete Bedeutung zukommen.

Aufgrund der Verteilung beider aufgenommenen Wirkstoffe kann die Vergiftung im Bereich von Stunden überlebt worden sein. Bei Herzrhythmusstörungen als todesursächlichem Mechanismus läßt sich jedoch über die Todeszeit nur spekulieren.

Literaturverzeichnis

1. Aderjan R (1981) Tödliche Vergiftungen mit Herzglykosiden. Habil.-Schrift Universität Heidelberg
2. Ayd FJ jr (1972) Haloperidol: Fifteen years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 43: 459–469
3. Baden MM, Blaustein A, Ferraro LR, Goessel EA, Herman M, Sommers SC, Stein AA, Weinberg S, Zaino E, Sundram CJ, Harris IJ, Shapiro M (1981) Sudden death after haloperidol. *Can Soc For Sci* 14: 70–72
4. Baselt RC (1978) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, Bd II. Biomedical Publications, Canton
5. Biggs JT, Ziegler VE (1977) Protriptyline plasma levels and antidepressant response. *Clin Pharmacol Ther* 22: 269–273
6. Breyer U, Remmer H (1971) Bestimmung von Amitriptylin und Metaboliten in verschiedenen Organen nach einer tödlichen Vergiftung. *Arch Toxikol* 28: 176–181
7. Charalampous KD, Johnson PC (1967) Studies of C-14-protriptyline in man: Plasma levels and excretion. *J Clin Pharmacol* 7: 93–96
8. Gaultieri CT, Powell SF (1978) Psychoactive drug interactions. *J Clin Psychiatry* 39: 720–729
9. Gottschalk LA, Cravey RH (1980) Toxicological and pathological studies on psychoactive drug-involved deaths. Biomedical Publications, Davis
10. Hebb JH jr, Caplan YH, Crooks CR, Mergner WJ (1982) Blood and tissue concentrations of tricyclic antidepressant drugs in post mortem cases: literature survey and a study of forty deaths. *J Anal Toxicol* 6: 209–216
11. Hollister LE (1966) Overdoses of psychotherapeutic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 7: 142–146
12. Lewis AJ (1981) Modern drug encyclopedia and therapeutic index. York Medical Books, New York
13. Linnoila M, George L, Guthrie S (1982) Interaction between antidepressants and perphenazine in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 139: 1329–1331
14. Ketai R, Matthews J, Mozden JJ (1979) Sudden death in a patient taking haloperidol. *Am J Psychiatry* 136: 112–113
15. Moody JP, Whyte SG, MacDonald AJ (1977) Pharmacokinetic aspects of protriptyline plasma levels. *Eur J Clin Pharmacol* 11: 51–56
16. Nies A, Robinson DS, Friedman MJ (1977) Relationship between age and tricyclic antidepressant plasma levels. *Am J Psychiatry* 134: 790–793
17. Robinson AE, Coffey AI, McDowall RD (1974) Toxicology of some autopsy cases involving tricyclic antidepressant drugs. *Z Rechtsmed* 74: 261–266

18. Schlicht HJ, Gelbke HP (1978) A micromethod for the isolation of drugs from blood using Amberlite XAD-2. *Z Rechtsmed* 81:25–30
19. Smith RC, Crayton J, Dekirmenjian H, Klass D, Davis JM (1979) Blood levels of neuroleptic drugs in nonresponding chronic schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 36:579–584
20. Späth G (1982) Vergiftungen und akute Arzneimittelüberdosierungen. de Gruyter, Berlin New York, S 256–274
21. Ziegler VE, Biggs JT, Wylie LT, Coryell WH, Hanifl KM, Hawf DJ, Rosen SH (1978) Protriptyline kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 23:580–584
22. White SJ, MacDonald AJ, Naylor GJ, Moody JP (1976) Concentrations of protriptyline and clinical effects in depressed women. *Br J Psychiatry* 128:384–390

Eingegangen am 14. März 1986