

Kasuistiken / Casuistics

Ungewöhnliche Intima- und Endokardschädigung nach suizidaler Infusion von Thiobutabarbital

K. Lieske, K. Püschel und A. Schmoldt

Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg, Butenfeld 34, D-2000 Hamburg 54,
Bundesrepublik Deutschland

Unusual Lesions in the Intima and Endocardium Caused by a Suicide Carried out by Infusion of Thiobutabarbital

Summary. A suicide is reported that was carried out by i.v. infusion of thiobutabarbital. The most impressive findings were macroscopical alterations in the venous endothelium, the endocardium of the right atrium and ventricle, and the endothelium of the pulmonary artery. The same local cytotoxic side effects could be reproduced in animal experiments. The lesions are most striking after circulatory stagnation in the agonal and supravital period when highly concentrated thiobarbiturates come into contact with the endothelium.

Key words: Thiobutabarbital infusion, Suicide – Thiobutabarbital, cytotoxic side effect – Endothelium, lesions by thiobutabarbital infusion

Zusammenfassung. Nach i.v.-Infusion von Thiobutabarbital bei einem Suizidanten ließen sich bereits makroskopisch auffällige Endothelschäden im Verlaufe der zum Herzen führenden Venen, am Endokard des rechten Vorhofs und Ventrikels so wie am Endothel der A. pulmonalis beobachten. Gleichartige Endothelläsionen konnten im Tierexperiment reproduziert werden. Es handelt sich um eine lokale endothel-toxische Wirkung dieses Thiobarbiturats. Die Läsionen sind besonders ausgeprägt, wenn agonal und in der Supravitalphase bei sistierendem Blutstrom das Barbiturat in relativ hoher Konzentration in intensiven Kontakt mit der Gefäßwand gelangt.

Schlüsselwörter: Thiobutabarbitalinfusion, Suizid – Thiobarbiturate, zytotoxische Wirkung – Endothelschädigung, Thiobutabarbitalinfusion

Einleitung

Zahlreiche Kasuistiken belegen, daß *paravenöse* Injektionen von Ultrakurz-narkotika aus der Reihe der Barbiturate und Thiobarbiturate sehr schmerzhaft

Sonderdruckanfragen an: K. Lieske (Adresse siehe oben)

Gewebsschädigungen hervorrufen. Die versehentliche *intraarterielle* Injektion kann kurzfristig Gefäßspasmen auslösen und zur Entstehung arterieller Thrombosen und peripherer Thrombembolien führen; teilweise sind Amputationen erforderlich. Nach *intravenöser* Injektion wird gelegentlich ein brennendes Gefühl im Verlauf der venösen Strombahn wahrgenommen; in seltenen Fällen entstehen Thrombophlebitiden und Thrombosen (Adams 1944; Clarke 1981; Cohen 1948; Collins 1979; Elder 1944; Fragen et al. 1978; Modig et al. 1983; u. a.). Als schwerwiegende *systemische* Komplikationen nach der Injektion von Thiopental wurden vereinzelt anaphylaktische Reaktionen beschrieben (hierzu z. B. Mattig 1983).

Bei einem Suizid mittels intravenöser Infusion fanden sich bereits makroskopisch auffällige ungewöhnliche Läsionen der Intima im Verlauf der zum Herzen führenden Venen sowie am rechtskardialen Endokard und an der A. pulmonalis. — Der Pathogenese dieser Endothelschäden wurde durch morphologische, chemisch-toxikologische und experimentelle Untersuchungen nachgegangen.

Kasuistik

Auffindungssituation

Ein 43jähriger Arzt wurde im Schlafzimmer tot auf seinem Bett liegend aufgefunden. Von der Zimmerdecke hingen 3 nahezu leere Infusionsflaschen, deren Infusionssysteme sich der Mann fachgerecht am rechten Unterarm angelegt hatte. Neben dem Leichnam lagen eine leere Injektionsflasche Depot-Insulin und 5 leere Ampullen Pancuronium.

Makromorphologische Befunde (Sektion 30 Std post mortem)

Zeichen zentraler Dysregulation mit Hirnödem sowie Ektasie von Harnblase und Rektum. Akute biventrikuläre Myocardsuffizienz: Links- und Rechtsherzdilatation, starkes Lungenödem (Schaumpilz vor dem Mund), allgemeine Zyanose, flüssiges Leichenblut, Blutstauung der Bauchorgane. — Diabetes mellitus (gemäß Anamnese insulinpflichtig): Xanthochromie der Schädelkalotte, Steifigkeit des Hirngewebes. Postmortale biochemische Meßwerte: Hämoglobin A₁ 12,2%. Uringlukose 636 mg/dl. Summenwert (nach Traub) aus Glukose und Laktat im Liquor: 300. — Am Infusionsarm im Verlauf der zum Herzen führenden Venen schneeflockenartige nicht abwischbare, leicht erhabene, z. T. knötchenförmige Intimaveränderungen proximal der venösen Zugänge. Gleichartige Läsionen am Endokard des rechten Vorhofes und im rechten Ventrikel sowie in den größeren Ästen der A. pulmonalis (s. Abb. 1–3).

Mikromorphologische Befunde

Die Beurteilung war dadurch weitgehend eingeschränkt, daß sich bei der von uns routinemäßig eingesetzten Formalinfixierung das makroskopisch so auffällig geschädigte Endothel praktisch vollständig ablöste. In den histologischen Schnitten fand sich daher eine allenthalben vom Endothel entblößte Intima. Im Bereich der *Elastica interna* und z. T. in den inneren Mediaschichten fleckförmig unterschiedlich stark ausgeprägte Quellungs- und Auflösungserscheinungen; z. T. knötchenförmige schwach eosinophile (ebenfalls schwach PAS-positive) Verdichtungen der *Elastica* (s. Abb. 4). Tiefreichende Schäden der Venenwand oder der A. pulmonalis waren nicht festzustellen; unter dem Endokard vereinzelt Hyperkontraktionsbanden, Querstreifungsverlust und Kariolysen im Myokard.

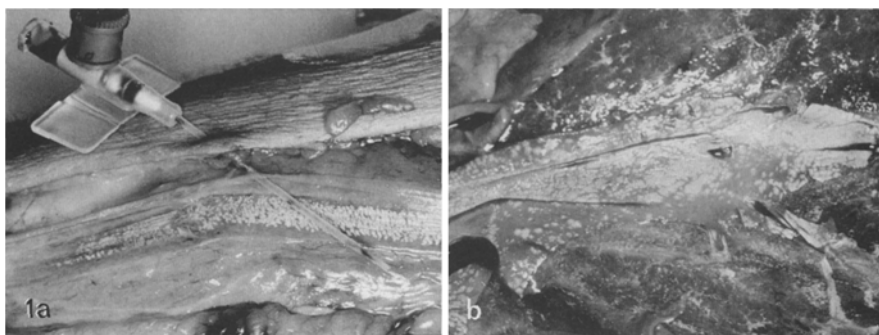


Abb. 1. a Vena cephalica mit Infusionssystem und „schneeflockenartigen“ Intimaläsionen, nach proximal (im Bild rechts) zunehmend, sich distal verlierend. b Gleichartige Veränderungen an der A. pulmonalis

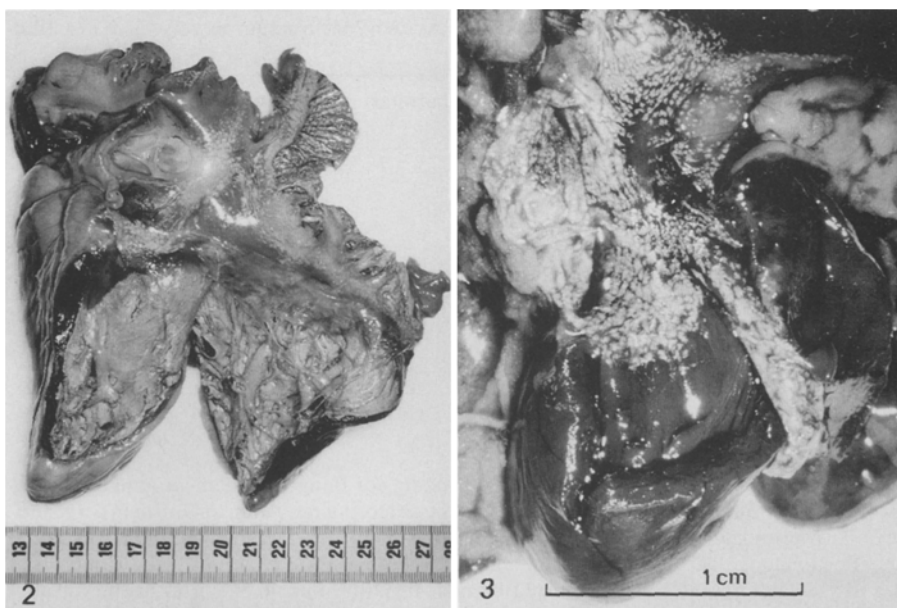


Abb. 2. Endokard des rechten Vorhofes und des rechten Ventrikels nach Suicid mit Thiobutabarbitol und Pancuronium

Abb. 3. „Schneeflockenartige“ Endokardläsionen am Rattenherz nach Einwirkung von Thiobutabarbitol

Chemisch-toxikologische Untersuchungen

Verschiedene Blutproben (s. Tabelle 1) sowie die Flüssigkeiten aus den drei Infusionsschläuchen wurden bei pH-4 und pH-9 mit Ether bzw. Chloroform extrahiert; die Analyse der Extrakte erfolgte dünnschichtchromatographisch, gaschromatographisch und hochdruckflüssigkeitschromatographisch. — Zum Nachweis von Pancuronium in Blut und Infusionslösungen nach Zusatz von 100 µg Bengalrosa/ml Flüssigkeit Extraktion in Anlehnung an die Methode von Kersten et al. (1973) mit 7fachem Volumen einer Lösung von 2,5g Phenol in Ethanol/Chloroform (5 + 95, v/v). Danach Zentrifugation. Pipettierung von 0.5 ml der organischen

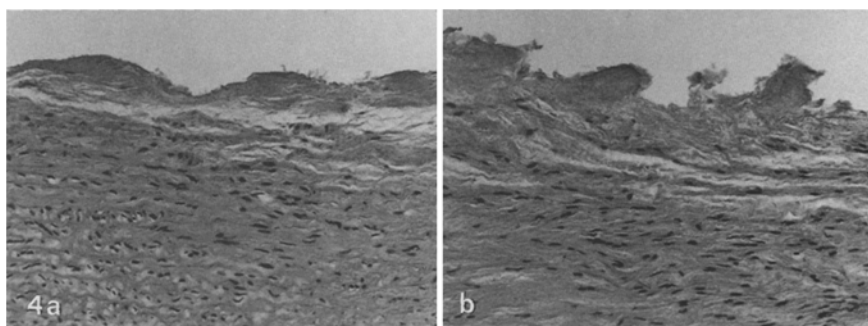


Abb. 4a, b. A. pulmonalis; Abschilferung des Endothels, unterschiedlich stark ausgeprägte Quellung und Auflösung der Elastica interna und der inneren Mediaanteile; H.E.-Färbung

Tabelle 1. Konzentrationen von Thiobutabarbitol und Pancuronium in verschiedenen Blutproben sowie in den Infusionsschläuchen

Untersuchungsmaterial	Thiobutabarbitol ($\mu\text{g/ml}$)	Pancuronium ($\mu\text{g/ml}$)
V. subclavia rechts	348,0	0,91
Rechter Ventrikel	178,0	1,64
A. pulmonalis	—	0,91
V. subclavia links	82,4	1,14
V. femoralis	12,3	0,09
Infusion "Ringer Lactat"	0,0	300,0
Infusion 0,9% NaCl	42000,0	0,0

Phase in 3,5 ml Aceton. Fluorimetrische Bestimmung des Bengalrosa-Pancuronium-Komplexes (Exzitation 545 nm, Emission 565 nm, Spektralfluorimeter Aminco-Bowman). Quantitative Auswertung anhand von Eichkurven im Bereich von 0,1–5 μg Pancuronium/ml Blut. — Zur Bestimmung des Thiobutabarbitolgehaltes Festphasenextraktion mit Bond Elut (ICT)RP18 Säulen bei pH 6,0 von 0,5 ml Blut oder Injektionsflüssigkeit nach Zugabe von gleichen Mengen an Barbitol als innerem Standard. Elution mit Aceton. Trocknung des Eluates. Aufnahme mit Laufmittel für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie. Quantitative Bestimmung durch HPLC (Bedingungen: 25 \times 0,3 cm LiChrosorb® RP18-Säule, Laufmittel: Acetonitril/50 mmol Phosphatpuffer/1 (pH 3,2) (30 + 70, v/v) nach Daldrup et al. (1981), Flußgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektion 220 nm, Peakflächenintegration mit Barbitol als innerem Standard. HPLC-Geräte: Constametric-Pumpe, Spectromonitor D-UV-Photometer, CCM-control modul und Integrator der Firma LDC Milton-Roy (Hasselroth).

Tabelle 1 zeigt die Konzentration von Thiobutabarbitol und Pancuronium in den verschiedenen Blutproben und Infusionen. Es handelte sich um hochgradig toxische Konzentrationen beider Substanzen. Andere Arzneistoffe aus der Reihe der Benzodiazepine, Opiate, Weckamine, Phenothiazine, tricyclischen Antidepressiva, Hypnotika (Diphenhydramin, Doxylamin, Methaqualon, andere Barbiturate) oder schwache Analgetika wurden nicht aufgefunden. — Die Blutalkoholkonzentration war 0,0‰. Die Insulinkonzentrationen betrugen in allen Blutproben weniger als 1 $\mu\text{U/ml}$.

Die Untersuchung der abgeschabten bzw. durch Formalin abgelösten Intima der Blutgefäße ergab keine meßbaren Konzentrationen an Thiobutabarbitol oder Pancuronium.

Experimentelle Untersuchungen

Unmittelbar nach Tötung von 3 männlichen Wistar-Ratten (Versuchstierzucht Hagemann, Hannover; 250 gr Körpergewicht) durch Ether wurden nach Laparotomie in die Vena cava inferior bei 2 Ratten je 2 ml Inactin® (Byk Gulden, Konstanz) und bei der 3. Ratte 2 ml 6%ige Natriumkarbonat-Lösung (pH 11,5) injiziert. Die nachfolgende Sektion und histologische Aufarbeitung erfolgte zeitlich und präparatorisch in Analogie zum geschilderten Suizidfall. Es wurden makroskopisch und mikroskopisch nach Inactin – nicht jedoch im Kontroll-experiment mit Alkalilösung – gleichartige Veränderungen wie bei dem Suizidfall festgestellt (s. Abb. 3).

Diskussion

Die bisher bekannten oder postulierten Mechanismen der Gefäßschädigung durch Thiobarbiturate (z.B. Thiopental) lassen prinzipiell die gleichen morphologischen Schädigungen durch das homologe Thiobutabarbitol erwarten. Diskutiert wurden Gefäßspasmen (insbesondere bei intrarterieller Injektion) und Endothelschädigungen durch die Substanzen selbst oder durch den alkalischen pH-Wert der Injektionslösungen sowie nachfolgende Thrombosierungen, weiterhin auch eine Noradrenalinfreisetzung.

Verschiedene Autoren (z.B. Collins 1979; Elder 1944; Gottlob und Zinner 1965) führen die Gefäßschädigung (und insbesondere auch die Gefäßspasmen bei intraarterieller Injektion) auf den alkalischen pH-Wert zurück. Je nach Konzentration der Barbituratlösung liegen diese Werte zwischen pH 10,5 und 11,5 für Thiobutabarbitol (eigene Messungen an einer 10%igen Lösung). – In unserem Pilot-Tierexperiment konnten durch eine entsprechende Natriumkarbonat-Lösung (pH 11,5) keine makroskopisch erkennbaren Schäden an der Intima oder am Endokard hervorgerufen werden.

Andererseits wurden zytotoxische Eigenschaften der Thiobarbiturate als Ursache für Endothelschäden angesehen (z.B. Collins 1979); Cohen (1948) spricht in diesem Zusammenhang von einer „chemischen Endarteriitis“. Gottlob et al. (1965) sahen schwerste Endothelschäden nach Durchströmung der Rattenaorta mit Thiopental (allerdings auch nach Einwirkung alkalischer Pufferlösungen von pH 9 aufwärts); es kam zu fleckweise verschieden stark ausgeprägten Auflösungen der Kittlinien und nachfolgender Abschlüpfung des Endothels; die lokalen toxischen Effekte des Barbiturats waren besonders ausgeprägt, wenn die Substanz bei sistierendem Blutstrom in intensiven Kontakt mit der Gefäßwand gelangte. – Diese aus der Literatur bekannten zytotoxischen Effekte von Thiobarbituraten werden durch die eindrucksvollen Befunde des hier dargestellten Sektionsfalles und die tierexperimentellen Untersuchungen untermauert: die von uns festgestellten „schneeflockenartigen“ Läsionen der Intima und des Endokard beruhen eindeutig auf lokal-toxischen Effekten des Thiobutabarbitols. Allein durch Einwirkung alkalischer Lösungen waren die Endothelschädigungen nicht hervorgerufen. Bemerkenswert ist, daß diese Läsionen auch supravital in der frühen Postmortalphase entstehen können; dies ist zugleich die Erklärung dafür, daß sie bei diesem ungewöhnlichen Suizidfall

so auffällig ins Auge sprangen. Die chemisch-toxikologischen Untersuchungen (s. Tabelle 1) belegen, daß hier auch nach dem Kreislaufstillstand noch Thiobutabarbitol aus den Infusionsflaschen ins Venensystem einfloß (dem hydrostatischen Druck folgend), so daß hohe Blutspiegel in der ipsilateralen V. subclavia und im rechten Ventrikel resultierten; der Konzentrationsunterschied zwischen der linken V. subclavia und der V. femoralis beruht wahrscheinlich auf einem postmortalen retrograden Einstrom von Infusionsflüssigkeit aus der V. cava sup. in die linke V. subclavia.

Nach den vorliegenden Befunden – Entstehung bzw. Perpetuierung der Endothelschäden in der frühen Supravitalphase im topographischen Zusammenhang mit hohen Thiobutabarbitolkonzentrationen – scheidet ein durch Noradrenalinausschüttung verursachter Gefäßspasmus als Ursache der Veränderungen aus. – Andererseits erscheint es angesichts des Ausmaßes der Endothelläsionen durchaus verständlich, daß sich hier bei klinischen Fällen gelegentlich zeitlich versetzt eine Thrombophlebitis und Thrombosen entwickeln.

Die Beobachtung, daß Barbiturat-Lösungen ausfallen, wenn sie mit Blut zusammenkommen (Gottlob und Zinner 1965; Waters 1966; Wiedemann et al. 1977) wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich bewertet. Gottlob und Zinner erklären dadurch eine Abnahme der Toxizität, während Wiedemann et al. Mikroembolisationen z.T. auf dieses Phänomen zurückführen. Für die „schneeflockenartigen“ Endothelschäden spielen derartige Kristallisationen keine Rolle, da sich hier keine meßbaren Konzentrationen von Barbituraten nachweisen ließen.

Das dargestellte ungewöhnliche morphologische Befundmuster im Bereich der Gefäße und des Endokard stellt gleichsam eine Wegspur des Pharmakons und seiner zytotoxischen Effekte dar. Inwieweit diese Endothelschäden substanzspezifisch für Thiobutabarbitol sind, müßte durch weitere experimentelle Untersuchungen abgeklärt werden. – Es scheint sicher, daß derartig ausgeprägte zytotoxische Wirkungen des Thiobarbiturates am Endothel nur unter dieser besonderen Konstellation einer hochkonzentrierten Einwirkung entstehen. Für die klinische Praxis bei Barbituratinjektionen im Rahmen der Narkose sind u.E. aus dem ungewöhnlichen Suizidfall keine weitergehenden Konsequenzen abzuleiten; allenfalls ist erneut der Hinweis zu geben, daß ein unter (fehlerhafter) Injektion eines Thiobarbiturats auftretender Gefäßverschluß unter allen Umständen sofort behoben werden muß. – Aus rechtsmedizinischer Sicht könnten die dargestellten Endothelveränderungen für die Begutachtung der zeitlichen und topographischen Verhältnisse von (Thiobarbiturat-)Injektionen bedeutungsvoll sein.

Danksagung. Gedankt sei Herrn Prof.Dr.Kühnau (Insulinlabor) und Herrn Prof.Dr.Voigt (Zentrallabor) der Medizinischen Klinik des Universitäts-Krankenhauses Hamburg Eppendorf für die Durchführung der postmortalen Laboranalysen zum Glukosestoffwechsel.

Literatur

1. Adams RC (1944) Intravenous Anesthesia. Paul B Hoeber, New York
2. Burn JH (1960) Why thiopentone injected into an artery may cause gangrene. Brit Med J II: 414–416

3. Clarke RSJ (1981) Adverse effects of intravenously administered drugs used in anaesthetic practice. *Drugs* 22:26–41
4. Cohen SM (1948) Accidental intra-arterial injection of drugs. *Lancet* II:409–417
5. Collins VJ (1976) Principles of anesthesiology. Lea & Febiger, Philadelphia (USA)
6. Daldrop T, Susanto F, Michalke P (1981) Kombination von D C, G C (OV1 and OV17) und HPLC (RP18) zur schnellen Erkennung von Arzneimitteln, Rauschmitteln und verwandten Verbindungen. *Fresenius Z Anal Chem* 308:413–427
7. Dujovny M, Rozario R, Munoz L, Segal R, McBride D, Kossovsky N (1981) Antiplatelet properties of thiopental in microvascular surgery. *Clin Res* 29:649 A
8. Elder CK (1944) Pentothal sodium slough. *JAMA* 125:116–117
9. Fragen RJ, Gahl F, Caldwell N (1978) A water-soluble benzodiazepine, RO 21–3981, for induction anesthesia. *Anesthesiology* 49:41–43
10. Gottlob R, Zinner G (1965) Die Bestimmung der endothelschädigenden Wirkung intravenös injizierbarer Narkosemittel. *Arzneim-Forsch* 15:679–681
11. Kersten UW, Mijer OKF, Agoston S (1973) Fluorimetric and chromatographic determination of pancuronium bromide and its metabolites in biological materials. *Clin Chim Acta* 44:59–66
12. Mattig W (1983) Komplikationsdichte ärztlicher Eingriffe. VEB Verlag, Berlin
13. Modig J, Borg T, Karlstrom G, Maripuu E, Sahlstedt B (1983) Thrombembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 62:174–180
14. Waters DJ (1966) Intra-arterial thiopentone. *Anaesthesia* 21:346–356
15. Wiedemann MP, Tuma RF, Mayrovitz HN (1977) In vivo microscopic observations of intra-arterial injections of barbiturates. *J Surg Res* 22:97–108

Eingegangen am 13. Juli 1987