

Rechtsmedizinische und toxikologische Aspekte bei Propanol-2-Intoxikationen

T. Petkovits, G. Bohn, und B. Brinkmann

Institut für Rechtsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,
von-Esmarch-Straße 86, D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

Medicolegal and toxicological aspects of propanol-2 intoxication

Summary. Two cases of poisoning with 2-propanol (isopropylalcohol) are reported. In one case, nail polish remover was drunk by a 2-year-old child. The concentration of 2-propanol and its metabolite acetone in the blood could be observed over a period of approximately 50 h. The highest concentration of 2-propanol determined was 4.22 g/l. Acetone reached a maximum value of 2.27 g/l 12 h after ingestion. The child survived without any observable after-effects. In the second case, a 35-year-old man drank ethanol in addition to 2-propanol. The poisoning was lethal. The possible time of intake before death is discussed in relation to the estimated levels of ethanol, 2-propanol and acetone found in the blood and urine. The histomorphological findings are often important as well with regard to time of intake.

Key words: 2-Propanol, intoxication, histology, 2-propanol metabolism

Zusammenfassung. Es wird über 2 Vergiftungsfälle mit Propanol-2 berichtet. In einem Fall hatte ein Zweijähriger Nagellackentferner, der Propanol-2 enthielt, getrunken. Der Verlauf der Blutspiegel von Propanol-2 und des Metaboliten Aceton konnte über einen Zeitraum von etwa 50 Stunden beobachtet werden. Die höchste bestimmte Propanol-2-Konzentration betrug 4,22 g/l. Aceton erreichte 12 Std. nach der Ingestion den Maximalwert von 2,27 g/l. Das Kind überlebte ohne derzeit erkennbare Folgeschäden. Im zweiten Fall hatte ein 35-jähriger Mann neben Ethanol Propanol-2 getrunken. Die Vergiftung endete letal. Anhand der im Leichenblut und Harn nachgewiesenen Ethanol-, Propanol-2- und Aceton-Konzentrationen, und aufgrund der histomorphologischen Befunde mit ausgeprägtem Schocksyndrom wird der mögliche Aufnahmezeitpunkt des Propanol-2 diskutiert.

Schlüsselwörter: Propanol-2, Stoffwechsel – Propanol-2-Intoxikation, Histologie

Einleitung

Gaschromatographisch ist bei der Untersuchung von Leichenblutproben verschiedentlich das Vorliegen von Propanol-2 im Bereich von wenigen mg/l neben Aceton in einem Vielfachen der physiologischen Norm festzustellen. Allgemein weist ein solcher Befund auf eine Stoffwechselentgleisung im Sinne einer „Ketoacidose“ hin. Über die Wechselwirkungen im Aceton-Propanol-2-Stoffwechsel berichteten Davis et al. (1984), Lewis et al. (1984) und Tiess (1986). Denkbar ist ein derartiger gaschromatographischer Befund im Blut allerdings auch bei einem Todeseintritt nach zurückliegender Aufnahme von Propanol-2, also in der Endphase des Stoffwechsels. Denn seit langem ist bekannt, daß Aceton das Hauptstoffwechselprodukt des Propanol-2 ist und wesentlich langsamer aus dem Blut eliminiert wird, als der Alkohol (Albertoni 1884; Rietbrock und Abshagen 1971; Siebert et al. 1972).

Kasuistik

Klinische und forensische Vergiftungsfälle nach oraler Aufnahme von Propanol-2 sind im Untersuchungsmaterial unseres Institutes selten. Kürzlich konnten wir die Spontanelimination von Propanol-2 bei einem Kleinkind (Jorch et al. 1987) sowie einen tödlichen Vergiftungsfall beobachten.

Fall 1

Nach Angaben der Mutter hatte ein 2jähriger Junge Nagellackentferner, der 60 Vol.% Propanol-2 enthielt, getrunken. 3 Std nach dem Trinken wurde das tief komatöse Kind auf der Intensivstation aufgenommen. Es hatte lichtstarre, weite Pupillen, Acetonfoetor, eine Herzfrequenz von 195/min und eine Körpertemperatur von 33,2°C. Schmerzreaktionen waren nicht auszulösen, Pulse nicht tastbar, der Blutdruck nicht meßbar. Es bestand Schnappatmung und Zyanose. Es wurde sogleich künstlich beatmet und der Kreislauf bei Kontrolle des zentralen Venendruckes durch Volumensubstitution und Katecholamingabe stabilisiert. Zudem erfolgte eine milde Hyperventilation. Wegen der bestehenden Hyperglykämie wurde Insulin verabreicht. Unter dieser Therapie kam es zu einer raschen Stabilisierung der Vitalparameter.

Die Bestimmung von Propanol-2 und Aceton erfolgte gaschromatographisch nach der Head-Space-Gas-Methode (Machata 1967).

In der etwa 30 Min nach der Klinikaufnahme asservierten Blutprobe wurden 4,22 g Propanol-2 neben 1,02 g Aceton, jeweils bezogen auf einen Liter Blut, nachgewiesen. 2½ Std später waren es noch 2,28 g Propanol-2/l bei gleichzeitigem Anstieg des Acetongehaltes auf 1,58 g/l Blut. Für die Intensivtherapie war ein zentraler Venenkatheter notwendig. Dieser erlaubte in der Folgezeit die stündliche Entnahme von Blutproben.

Die Propanol-2-Konzentration fiel innerhalb von 10 Std exponentiell rasch auf unterhalb von 0,1 g/l ab (s. Abb. 1). Dagegen erreichte der Metabolit Aceton etwa 12 Std nach der Ingestion den Maximalwert von 2,27 g/l. Etwa 2 Tage

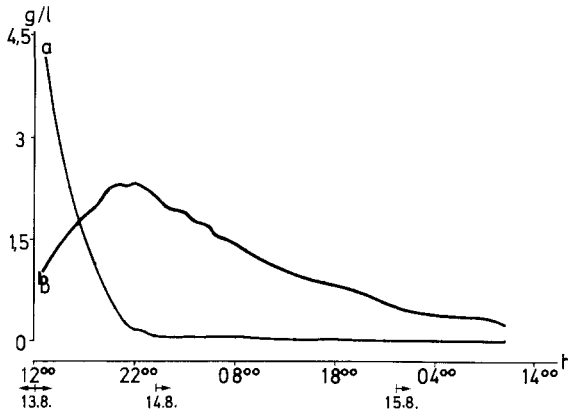


Abb. 1. Verlauf des Stoffwechsels von Propanol-2 (a) und Aceton (b) – Fall 1

später betrug die Aceton-Konzentration noch etwa 0,3 g/l, während die von Propanol-2 bei etwa 0,05 g/l lag. Der nach Erreichen der maximalen Acetonkonzentration in der nachfolgenden Ausscheidungsphase in etwa gleichbleibende Propanol-2-Blutspiegel belegt die Wechselwirkung Aceton/Propanol-2 im Stoffwechsel. In gleichzeitig entnommenen Harnproben entsprachen die Konzentrationsbestimmungen beider Substanzen in ihrer zeitlichen Dynamik den Blutspiegeln. Im Verhältnis zu den im Organismus vorliegenden Wirkstoffkonzentrationen war die Gesamtausscheidung von Propanol-2 und Aceton über den Harn nur sehr gering.

Aus den Blutspiegelbestimmungen errechnet sich im vorliegenden Fall für Propanol-2 eine Eliminationshalbwertszeit von 150 Min. Diese ist mit tierexperimentellen Befunden (Rietbrock und Abshagen 1971; Siebert et al. 1972) und auch mit Stoffwechselraten bei Erwachsenen vergleichbar, die kürzlich Daniel et al. (1981) mitteilten. Hier betrugen die Halbwertszeiten 155 bzw. 187 Min. Aufgrund experimenteller Befunde bei verschiedenen Tierspezies sollte im Hinblick auf die Halbwertszeit berücksichtigt werden, daß diese von der resorbierten Propanol-2-Menge abhängig ist und sich entsprechend dieser verlängert. Gleiches gilt für die Zeitspanne bis zum Erreichen des maximalen Aceton-Blutspiegels. Als biologische Halbwertszeit des Aceton sind nach unseren Befunden etwa 11 bis 12 Std anzusetzen. Im Gegensatz zu Vermutungen in der Literatur (Daniel et al. 1981) bestimmte die langsame Ausscheidung des Metaboliten Aceton den klinischen Verlauf der Vergiftung nicht prägend. Das Kind überlebte die Vergiftung ohne derzeit erkennbare Folgeschäden.

Der im vorliegenden Fall zu vermutende höchste Propanol-2-Blutspiegel sollte entsprechend der ermittelten maximalen Aceton-Konzentration in einer Größenordnung gelegen haben, wie er in der bei der Klinikaufnahme asservierten Blutprobe mit 4,2 g/l nachgewiesen wurde. Eine solche Aussage würde sich aus tierexperimentellen Befunden herleiten (Rietbrock u. Abshagen 1971).

Fall 2

Dieser betrifft eine tödlich verlaufene Intoxikation mit Propanol-2. Vor der Aufnahme des Propanol-2 lag ein Ethanolkonsum in Form von Bier vor.

Ein 35-jähriger Krankenpfleger kam gegen 19.00 h nach Hause, schaute sich das Fernsehprogramm an und trank Bier. Nach Angabe der Ehefrau soll er etwa gegen 21.00 h zu Bett gegangen sein. Am nächsten Morgen wurde er gegen 5.45 h in der Küche auf dem Fußboden liegend aufgefunden, machte einen betrunkenen Eindruck, habe noch gesprochen und wurde auf eine Schlafmatte gelegt. Nachdem er gegen 11.45 h noch ansprechbar gewesen war, wurde gegen 15.00 h sein Tod festgestellt. In der Wohnung wurden 4 leere Flaschen Bier à 0,33 l gefunden. Weitere Erkenntnisse zu seinem Alkoholkonsum lagen nicht vor.

Die Obduktion wurde 1 Tag nach dem Tode durchgeführt. Äußere Verletzungen waren nicht nachweisbar. An inneren Befunden wurde festgestellt: Punktförmige und flächenhafte subepikardiale Blutungen, multiple Erosionsblutungen in der Magen- und Duodenalschleimhaut, Stauung und Hyperämie der parenchymatösen Organe, Hirnödem, Lungenödem, extrem gefüllte Harnblase.

Histologische Untersuchung

Gehirn. Ausgeprägtes peri- und intrazelluläres Ödem, perivaskuläres Ödem, vereinzelte kleinherdige Blutungen.

Herz. Intrazelluläres und interstitielles Ödem, einzelne kleinherdige Blutungen. Multiple disseminierte Fasereosinophilien mit Fluoreszenzphänomen (Carle 1981; Fechner und Sivaloganathan 1987) – beginnende Sarkolysen (s. Abb. 2a).

Lunge. Ausgeprägtes, fibrinreiches intraalveoläres Ödem. Interstitielles Ödem des septalen, zentralen und alveolären Interstitium (s. Abb. 2b). Beginnende Bronchiolitis (s. Abb. 2c).

Niere. Vakuolige Degeneration der Hauptstücksepitelien, periglomeruläre Blutungen, Hyperämie.

Leber. Kleintropfige Leberzellverfettung, akute Hyperämie. Ödem der Dissechen Räume. Besonders läppchenzentrales Ödem der Hepatozyten mit disseminierten Zytolysen (s. Abb. 2d).

In den asservierten Körperflüssigkeiten und Organteilen waren nach extraktiver Aufbereitung dünnschicht- sowie gaschromatographisch/massenspektrometrisch keine organischen Giftstoffe, insbesondere keine Arzneistoffe bzw. deren Metaboliten nachweisbar.

Bei der gaschromatographischen Untersuchung nach der Head-Space-Gas-Methode auf Alkohole wurden folgende Befunde erhalten:

	Propanol-2	Aceton	Ethanol
Venenblut:	3150 mg/kg	470 mg/kg	50 mg/kg
Harn:	1860 mg/kg	235 mg/kg	700 mg/kg
Mageninhalt:	4,7 mg/g	0,6 mg/g	0,3 mg/g

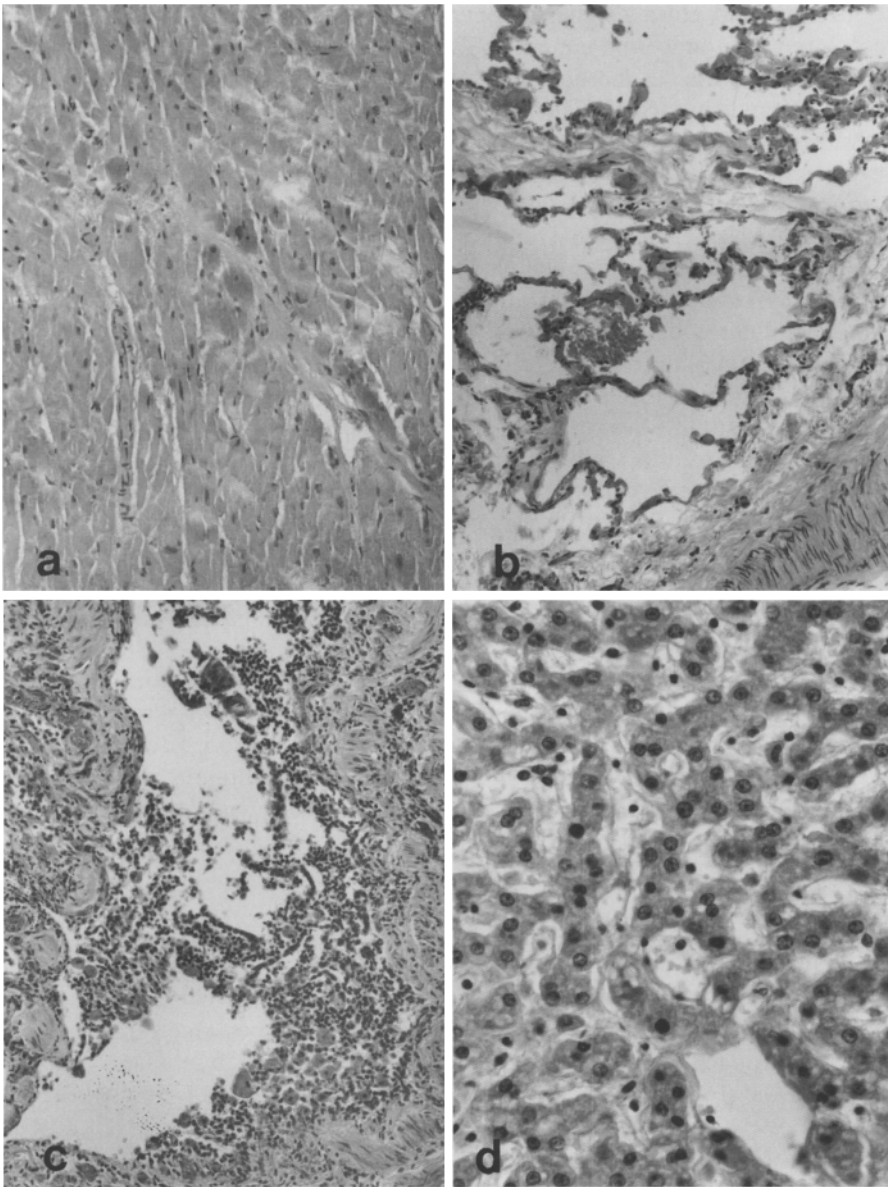


Abb. 2a. *Herz.* Intrazelluläres und interstitielles Ödem, einzelne kleinherdige Blutungen. Multiple disseminierte Fasereosinophilien, beginnende Sarkolysen (HE, 200mal)

Abb. 2b. *Lunge.* Interstitielles Ödem des septalen, zentralen und alveolären Interstitium, intraalveoläre Blutungen und Ödem (HE, 250mal)

Abb. 2c. *Lunge.* Bronchitis und Bronchiolitis (HE, 150mal)

Abb. 2d. *Leber.* Kleintropfige Leberzellverfettung. Disseminierte Zytolysen. Schwellungen der Leberzellen und Ödem der Disse'schen Räume (HE, 400mal)

Die im Blut und Harn nachgewiesenen Konzentrationsverhältnisse von Propanol-2 und Aceton weisen auf einen Todeseintritt in der ersten Phase des Propanol-2-Abbaus hin. In diesem Fall ist jedoch zu berücksichtigen, daß im Leichenblut zusätzlich noch ein sehr geringer Ethanolgehalt nachweisbar war. Aus tierexperimentellen Untersuchungen an verschiedenen Spezies (Rietbrock und Abshagen 1971; Siebert et al. 1972) ist bekannt, daß der Propanol-2-Abbau schon bei Vorliegen geringer Ethanolgehalte deutlich gehemmt wird. Die maximale Stoffwechselleistung im Hinblick auf Propanol-2 beginnt erst nach der vollständigen Elimination des Ethanols. Die Abfallraten lagen während des gemeinsamen Abbaus um bis zur Hälfte niedriger als nach alleiniger Propanol-2-Aufnahme. Dieses bedeutet, daß in dieser Phase auch nur eine äquivalente Menge des Metaboliten Aceton gebildet wird. Eindeutige Rückschlüsse auf den Aufnahmezeitpunkt von Propanol-2 sind demzufolge aus dem Konzentrationsverhältnis Propanol-2/Aceton nicht abzuleiten.

In diesem Vergiftungsfall ist somit eine Aufnahme von Propanol-2 kurzzeitig vor der ersten Auffindungssituation am Morgen des Todestages um 05.45 h nicht auszuschließen. Einige Aspekte der Auffindungssituation könnten sogar hierfür sprechen. Ermittelt man jedoch den Quotienten der Konzentrationen Propanol-2/Aceton und vergleicht diesen vorsichtig mit dem eingangs beschriebenen Fall, so spricht dies eher für einen relativ späten Aufnahmezeitpunkt, also etwa 2–3 Std vor dem Tode. — Die letztere Hypothese steht jedoch in einem gewissen Widerspruch zu dem recht ausgeprägten und fortgeschrittenen Schocksyndrom. Die referierten Befunde mit schwerem Myokardschaden, disseminierten Sarkolysen, einer Schocklunge mit beginnender Bronchitis, zentroacinären Leberzelluntergängen lassen unter Berücksichtigung der Literatur den Schluß auf eine mehrstündige Agonie zu, auf jeden Fall von mehr als 2–3 Std (Janssen 1977; Müller et al. 1970).

Schlußbemerkung

Vergleicht man die in den von uns beschriebenen Vergiftungsfällen festgestellten Propanol-2-Blutspiegel mit Angaben in der Literatur (Iffland 1983), so zeigen auch diese, daß es keinen Hinweis darauf gibt, daß bestimmte Konzentrationen von Propanol-2 im Blut zwangsläufig zum Tode führen müssen. Von Bedeutung ist die Frage, ob während der Vergiftungsphase eine klinische Therapie erfolgt oder nicht. Auch ist noch nicht hinreichend geklärt, inwieweit tierexperimentelle Befunde über die Hemmung des Propanol-2-Stoffwechsels durch gleichzeitigen Abbau von Ethanol auf den Menschen zu übertragen sind.

Forensische Aspekte spielten darüberhinaus in beiden Fällen eine nicht unwesentliche Rolle. Im Fall 1 besteht der nicht unbegründete Verdacht, daß dem Kind das Propanol-2 in mißhandlerischer Absicht bzw. in Tötungsabsicht beigebracht wurde. Das Kind war wegen eindeutiger Mißhandlungen bereits zweimal ärztlich bzw. rechtsmedizinisch untersucht worden. Dies bedeutet, daß auch nach scheinbarer akzidenteller Vergiftung die Differentialdiagnose der homizidalen Beibringung sehr zu beachten ist.

Im Fall 2 war die Zeitdauer der Agonie, u. a. wegen der Frage der unterlassenen Hilfeleistung auch forensisch bedeutsam. Anhaltspunkte für eine Fremd-

beibringung waren hier nicht gegeben. Auch hier ist der vorsichtige Schluß erlaubt, daß Stellungnahmen zur Agoniedauer nie monokausal abgegeben werden dürfen. Die Zusammenschau aller Anknüpfungspunkte einschließlich der vorgeschichtlichen Alternativen und der Histomorphologie erlaubt erst eine einigermaßen verlässliche Abschätzung.

Literatur

- Albertoni P (1884) Action et métamorphoses de quelques substances dans l'organisme. Arch Ital de Biol 5/1:75
- Carle BN (1981) Autofluorescence in the identification of myocardial infarcts. Hum Pathol 12:643–646
- Daniel DR, McAnalley BH, Garriot JC (1981) Isopropyl alcohol metabolism after acute intoxication in humans. J Anal Toxicol 5:110–112
- Davis PL, Dal Cortivo, Maturo J (1984) Endogenous isopropanol: forensic and biochemical implications. J Anal Toxicol 8:209
- Fechner G, Sivaloganathan S (1987) Demonstration of myocardial infarction in putrefying bodies. J Clin Pathol 40:922–924
- Iffland R (1983) Tödliche Isopropanolvergiftung. Fortschritte der Rechtsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, 324–328
- Janssen W (1977) Forensische Histologie. Schmid-Römhild, Lübeck
- Jorch G, Ullrich K, Bohn G (1987) Akute Isopropanol ingestion. Pädiatrische Intensivmedizin VII, INA Bd. 60, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart New York: 154–156
- Lewis GD, Laufmann AG, McAnalley BH, Garriott JC (1984) Metabolism of acetone to isopropyl alcohol in rats and humans. J Forensic Sci 29:541
- Machata G (1967) Über die gaschromatographische Blutalkoholbestimmung. Blutalkohol 4:252
- Müller R, Korb G, Gedigk P (1970) Über zentrale Nekrosen in der Leber nach einem Schock. Verl Dtsch Ges Pathol 54:511–513
- Rietbrock N, Abshagen U (1971) Pharmakokinetik und Stoffwechsel aliphatischer Alkohole. Arzneimittelforschung (Drug Res) 21:1309
- Siebert H, Siebert G, Bohn G (1972) Tierexperimentelle Untersuchungen zum Stoffwechsel von Propanol-2. Dtsch Apoth Ztg 112:1040
- Tiess D (1986) Endogenes Isopropanol (Propan-2-ol). Gegenwärtiger Erkenntnisstand und forensisch toxikologische Bedeutung. Krimin Forens Wiss 64/64:161

Eingegangen am 23. Juni 1988