

Literatur

- Lewin, L.: Die Gifte in der Weltgeschichte, Verlag Julius Springer, Berlin 1920
 Breindl, E.: Das große Gesundheitsbuch der Hl. Hildegard von Bingen, Pattloch Verlag, Augsburg 1992
 Braun, H., D.Frohne: Heilpflanzenlexikon für Ärzte und Apotheker, 5.Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1987
 Grunert, Ch.: Gartenblumen von A bis Z, 7.Aufl. Leipzig, Radebeul 1989
 Issekutz, B.: Die Geschichte der Arzneimittelforschung, Akademiai Kiadó, Budapest 1971
 Teuscher, E., u. U.Lindequist: Biogene Gifte, Akademie-Verlag, Berlin 1988
 Erasmus von Rotterdam: Das Lob der Torheit (dt. H.Hersch u. C.Woyte; Hrsg.: C.Träger), 6.Aufl., Verlag Philipp Reclam jun., Leipzig 1985, S. 72
 Roth, L., M.Daunderser, K.Kormann: Giftpflanzen - Pflanzengifte, 4.Aufl., Nikol, Hamburg 1994

Kasuistik aus dem Arbeitskreis klinische Toxikologie

Suizidversuch mit Bromazepam. Diagnostischer Beitrag des Medizinischen Labors

A.Scholer¹⁾, A. Zanetti²⁾, M. Manz²⁾, R. von Dahlen²⁾, R. Krapf²⁾

¹⁾ Chemielabor DZL, Kantonsspital Basel, Universitätskliniken, CH-4031 Basel

²⁾ Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz, CH-4101 Bruderholz

Zusammenfassung

Mittels Spezialanalytik konnte eine Bromazepam-Intoxikation bestätigt und das Vorhandensein weiterer Noxen ausgeschlossen werden. In der Literatur sind in einem Fall eine Intoxikation mit fatalem Ausgang mit einer Bromazepam Konzentrationen von 5 mg/l im Blutplasma beschrieben. Im aktuellen Fall fanden wir eine Konzentration von 7 mg/l mit gutem Ausgang für den Patienten nach ca. 10 Tagen Spitalaufenthalt.

1. Einleitung

Die Einnahme von Benzodiazepinen in suizidaler Absicht ist in der Schweiz statistisch gesehen eher rückläufig. Trotzdem muss vor allem bei Personen über 40 Jahren diese Substanzklasse als mögliche Ursache von Intoxikationen in Betracht gezogen werden (Tabelle1). Meist werden Benzodiazepin-Intoxikationen für die Behandlung und den Ausgang als unproblematisch betrachtet. Trotzdem kann die Diagnose als auch die Behandlung aufwendig und kritisch sein, wenn anamnestisch zusätzliche Noxen in Betracht zu ziehen sind, die ähnliche Symptome bewirken und unter Umständen zur Verschlechterung des Zustandes der Patientin oder des Patienten führen können (Interaktion u.a.).

Tabelle 1. Toxizität von Benzodiazepinen (Erwachsene)

Akute Toxizität	Chronische Toxizität
↓ Benommenheit	Indolenz
↓ Ataxie	Agitiertheit
↓ Verwirrtheit	Verwirrtheit
↓ Koma	Angst
↓ Ateminsuffizienz (sehr hohe Konzentrationen)	Schlafstörungen

2. Kasuistik

Eine 56 jährige Frau wird in komatösem Zustand auf die Notfallstation eines Kantonsspitals eingewiesen. Anamnestisch konnte die Einnahme von hohen Mengen an Benzodiazepinen (Lexotanil[®]) und eine nicht bekannte Menge an anderen Medikamenten, darunter Opiate (Codein, Fentanyl), trizyklischen Antidepressiva und Paracetamol in suizidaler Absicht ermittelt werden. Die Patientin hatte vermutlich über Jahre Bromazepam Tabletten (Lexotanil[®]) gesammelt und am Ereignistag ca. 500 Tabletten à 3 mg also die Gesamtmenge von ca. 1500 mg, eingenommen.

Bei Eintritt war die Patientin komatös mit einem Glasgow Coma Scale von 3 und zeigte als Folge einer zentralen Hypoventilation eine schwere respiratorische Insuffizienz mit Hyperkapnie, sodass sie intubiert werden musste. Eine probatorische Gabe von Anexate (Flumazenil, 4 mg) und Narcan (0,4 mg) brachte keine eindeutige Verbesserung des zerebralen Zustandes und respiratorischen Insuffizienz. Im Neurostatus konnten keine fokalen neurologischen Defizite nachgewiesen werden, die Pupillen waren miotisch und auf Licht nur träge reagierend, die Muskeleigenreflexe waren symmetrisch schwach auslösbar und der Babinsky beidseitig negativ. Im EKG zeigte sich ein normokarder Sinusrhythmus mit verlängerter QT-Zeit bei sonst unauffälliger Repolarisation. Im Verlauf unter Intubation konnte die respiratorische Azidose rasch korrigiert werden. Die Extubation erfolgte bereits 12 Stunden später, nachdem die spontane Atmung wieder eingesetzt hatte und die Patientin wieder zu Bewusstsein gekommen war. Die labormedizinischen Parameter bei der Aufnahme und im Zeitverlauf sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2. Labormedizinische Parameter

Parameter	Bei Eintritt	Nach 24 h	Nach 48 h	Referenzwerte	Einheit
Kalium	3.0	3.3	3.6	3.6 – 5.0	mmol/l
Glucose	6.4	10.7	7.0	3.8 – 6.2	mmol/l
Harnstoff	2.6	--	--	3.0 – 7.8	mmol/l
pH	6.88	7.34	7.43	7.35 – 7.43	
PCO ₂	152.2 (20.2)	42.7 (5.7)	36.6 (4.9)	38 – 42 (5.0 – 5.6)	mmHg (kPa)
BE	- 9.7	-3.0	-0.2	-2.3 - +2.3	

Kurze zusätzliche anamnestische Daten:

Bei der Patientin sind seit Jahren rezidivierende depressive Verstimmungen und rezidivierende Suizidversuche bekannt (zuletzt 1989 sowie im Januar 2001). Aus diesem Grunde war sie auch während einem ganzen Jahr in einer psychiatrischen Klinik hospitalisiert und wurde über Jahre ambulant psychotherapeutisch behandelt. Damals wurde die Diagnose eine Borderline-Persönlichkeit mit histrionischen Zügen bei rezidivierender Depression gestellt.

Als weitere wichtige Diagnose besteht ein Status nach verschiedenen orthopädischen Eingriffen (Discushernien Operation (L5/S1) re 1994, St. nach Spondylodese L5/S1 re mit M. gastrocnemiusparese 6/2001, St. nach Metallentfernung und Redekompression L5-S1 am 27.6.2002). In der Folge bestehen seit Jahre chronische neuropathische Schmerzen, welche die Patientin nicht mehr ertragen konnte, und als Auslöser für den Suizidversuch angegeben wurden. Die Medikation bei Eintritt bestand aus Durogesic-Pflaster (100 µg/h) und Neurontin, eine Antidepressiva Therapie war nicht etabliert.

3. Auftrag an das Labor, Methoden

Der Auftrag lautete: Abklärung einer Intoxikation mit unbekannter Noxe. Sowohl im Urin als auch im Serum wurde ein allgemeines immunchemisches Screening durchgeführt. Das chromatographische Screening im Urin zeigte Bromazepam und den Hauptmetabolit 3-Hydroxibromazepam. Auf Grund der hohen, für Urin ungewöhnlichen Bromazepam Konzentration (2% unverändert), wurde beim Auftraggeber ein Serum aus der Eintrittszeit nachverlangt.

In der Serum Probe bestimmten wir die Bromazepam Konzentration mittels HPLC DAD (Hochdruck Flüssig-Chromatographie mit **Dioden Array Detektion**) und suchten nach weiteren Substanzen mittels eines HPLC Screenings (Coffein, Tramadol, Cimetidin und Opiat). Der Opiat Befund war nicht eindeutig und wir analysierten sowohl das Serum als auch den Urin mittels LC-MS (Hochdruck Flüssig-Chromatographie mit Massen Detektion). Der Befund war in beiden Probenmaterialien Codein und Codein-Glucuronid in subtherapeutischen Mengen. Die Ergebnisse sind in Tabell 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Toxikologische Analyse: Screening Urin und Serum mit Immunoassays und Chromatographie

	Urin Eintritt	Serum Eintritt	Urin Eintritt Chromat.	Serum Eintritt Chromat.
Ethanol	negativ	negativ	----	----
Acetaminophen	positiv (3.7 g/l)	6.6 mg/l	----	----
Benzodiazepine	<i>positiv</i>	<i>positiv</i>	<i>Viel Bromaz. + Metabolit*</i>	<i>Bromazepam 7 mg/l (tox >0.4 mg/l)</i>
Trizycl. Antid.	negativ	negativ	Clomipramin Metabolit	negativ
Weitere	---	---	Tramadol-Metabolit, Cimetidin	Tramadol, Coffein

*Auf Grund dieses Befundes wurde ein Serum für die Bestimmung der Konzentration verlangt. *Erhalten nach 24h: Serum bei Eintritt*

Analysen die für den Befund nicht massgebend waren, im allgemeinen Screening jedoch mitanalysiert wurden, sind hier nicht notiert.

Zu beachten sind die Screening Tests auf Opiate – positiv, jedoch nach chromatographischer Analyse Bestätigung einer subtherapeutischen Menge Codein und Codeinglucuronid und der negative Befund des trizyklischen Antidepressiva Screening weil die Clomipramin Metaboliten in Konzentrationen unter dem Cutoff des Screeningtests waren

4. Befund und Interpretation

Der Befund lautete: Bromazepam Intoxikation. Dass die Patientin auf Anexas Gabe nicht reagierte, kann damit erklärt werden, dass die Konzentration im Blut so hoch war (7 mg/l, geschätzte Dosis 1500 mg), dass die Verabreichte Menge von 4 mg nicht ausreichten. Für die Erst-Diagnose verwirrend waren folgende Ereignisse bei Eintritt:

Die Pupillen waren miotisch und träg reagierend. Auf eine Flumazenil-Gabe erfolgte keine Reaktion. Dies verleitete zur Annahme, dass die Noxe Bromazepam zwar vorhanden, jedoch nicht die Ursache der Atemdepression und damit der respiratorischen Azidose sowie des komatösen Zustandes sei. Diese Annahme wurde noch dadurch verstärkt, dass die Gabe von Narcan (Naloxon) zu einer Erweiterung der Pupillen führte. In der Anamnese wurde noch die Aufnahme von Codein und ein Fentanyl Pflaster festgestellt werden. Alle diese Indizien trugen vermutlich zu einer anfänglich falschen Interpretation der Intoxikations-Ursache bei.

5. Beitrag des Labors

Erst der quantitative chromatographisch ermittelte toxikologische Laborbefund konnte die Ursache der Intoxikation klären. Leider war dies erst nach 24 h möglich, da das Spezialisierte Labor die Blutprobe der ersten Blutentnahme bei Eintritt erst dann erhielt. Aus den ersten,

sofort zugesandten Urinproben konnten lediglich spekulative Informationen über welche Substanzen in toxischen und welche in niederen Mengen vorhanden waren, weitergeleitet werden.

CAVE!: Für eine umfassende und aussagekräftige Abklärung mit quantitativer Bestimmung benötigt das spezialisierte toxikologische Labor sowohl Blut (Nativ Blut, EDTA Blut je nach Fragestellung und Urin, wenn vorhanden, Mageninhalt).

Für eine Nach-Bestätigung einer leichten Intoxikation oder bei Suchtmittel-Abusus, genügt die Urinprobe.

Die üblichen klinisch chemischen, hämatologischen, hämostasiologischen und allenfalls bakteriologischen Befunde sind für die Zustandsabklärung und den Verlauf nach Intoxikationen unverzichtbar. Sie sollten bei der umfassenden Interpretation einer Intoxikation in die Diagnosestellung mit einbezogen werden. Zur Unterstützung der Interpretation sind einige Daten über die festgestellten Wirkstoffe in den Tabelle 4 und 5 angegeben.

Tabelle 4. Pharmakokinetische Eigenschaften der im vorliegenden Fall gefundenen Substanzen

Substanz	$t_{1/2}$ h	Vd l/kg	f_b	Metabolite
Bromazepam	8 - 19	0.9	0.7	3-Hydroxibromazepam, Glucuronid
Codein	2 - 4	3.5	0.07-0.25	Glucuronid, Norcod., Morphin + Met.
Tramadol	4 - 7	2.6 - 2.9	0.2	Nortramadol, +~ 7 weitere
Cimetidin	1 - 4	1.4	0.18 - 0.26	Hydroxi-Cimetidin, N-Gluc., Sulfoxid
Paracetamol	1 - 3	0.8 - 1.0	0.25	Konjugate, Cystein Kon., Mercapt. Konj.

Tabelle 5. Metabolisierung und mögliche Interaktionen im Zusammenhang mit dem Fall

Substanz	Metabolisierung	Komplikationen durch	Komplikationen durch
Bromazepam	CYP 3A	Cimetidin	Verstärkte Wirkung
		Antidepressiva	verst. Depression des ZNS
Codein	CYP 2D6		
Tramadol	CYP 2D6, 3A	Opiate	verst. Depression des ZNS
		Antidepressiva	Risiko für epilept. Anfälle
Cimetidin	Hemmer vieler CYP		
Paracetamol	CYP 1A2, 2A6, 2E1, 3A		