

Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie:**Massive Intoxikation mit Doxylamin**

F. Degel¹, A. Finger¹, J. Horn², D. Platt²

Klinikum Nürnberg Nord, ¹Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, ²Medizinische Klinik 2, Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, D-90419 Nürnberg.

Zusammenfassung

Am Beispiel einer massiven Doxylamin-Vergiftung wird gezeigt, dass die heute oftmals praktizierte Vorgehensweise toxikologischer Screeninguntersuchung bei unbekanntem Vergiftungsverdacht ausschließlich mittels immunochemischer Gruppentestverfahren zu gravierenden Fehldiagnosen führen kann. Das aufgrund von Kreuzreaktivität mit der massiv hohen Doxylaminkonzentration falsch positive Ergebnis des immunochemischen Gruppentestes auf trizyklische Antidepressiva hätte die Diagnose eher in eine falsche Richtung lenken können.

Einleitung

Vergiftungen mit doxylaminhaltigen Hypnotika, bzw. Sedativa (z.B. Handelsname Hoggar N, Stada) gehören zu den relativ häufigen Tablettenvergiftungen, da diese Präparate nicht rezeptsondern lediglich apothekenpflichtig sind. Indiziert bei Ein- und Durchschlafstörungen gehören sie somit zur Gruppe der „Schlafmittel“ mit relativ hoher Verfügbarkeit. Über Vergiftungen durch Überdosierung, vor allem in suizidaler Absicht, wurde berichtet [1-3]. Da die Substanz im heute häufig praktizierten „Screening“ mittels Immunoassay nicht erfasst wird, besteht die Gefahr des Nicht-Erkennens selbst massiver Intoxikationen, wenn nur diese Methoden angewandt werden. Der folgende Case-Report beschreibt ein solches Beispiel. Durch Anwendung chromatographischer Verfahren, wie der DC, GC, GC-MS und der HPLC-DAD können solche Intoxikationen leicht erkannt werden.

Die klinische Symptomatik einer Doxylamin-Überdosierung besteht in verschlechterter Bewusstseinslage, Krampfanfällen, Tachykardien, Mydriasis, sowie psychotischen Veränderungen im Sinne eines katatonen Stupors. Rhabdomyolyse mit verschlechterter renaler Funktion oder akutem Nierenversagen wurde beobachtet. Letale Doxylamin-Vergiftungen waren durch Koma, Grand Mal-Anfälle und Herz / Lungenversagen gekennzeichnet. Aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen bei Doxylamin-Vergiftung von Seiten des Herz/Kreislaufsystems und des zentralen Nervensystems ist eine intensivmedizinische Überwachung unabdingbar.

Kasuistik

Eine ca. 50-jährige Frau war von Spaziergängern bewusstlos im Wald aufgefunden worden. Sie lag aufgrund von Schnittverletzungen am linken Arm in einer ausgedehnten Blutlache. Der Notarzt fand sie um 15:15 Uhr in einem noch ausreichend stabilen Kreislaufzustand mit einem Blutdruck von 80/60 mm Hg und einer Tachykardie von 120/min, einer Atemfrequenz von 13/min und einer Sauerstoffsättigung von 90% vor, was zu der Verdachtsdiagnose eines hämorrhagischen Schocks aufgrund der Blutung aus den selbstzugefügten Schnittwunden führte. Sie war zu diesem Zeitpunkt desorientiert, reagierte jedoch gezielt auf Schmerzreize. Der Notarzt stabilisierte die Patientin mit Ringer-Lösung, physiologischer Kochsalzlösung und Hydroxyethylstärke, insgesamt mit 2 Liter Volumen, so dass der Blutdruck bereits während des Transportes auf 120/60 mm Hg anstieg.

Aufgrund der für ihn im Vordergrund stehenden äußeren Verletzungen wies er die Patientin in die unfallchirurgische Ambulanz des Klinikums Nürnberg-Süd ein. Der Bewusstseinszustand hatte sich mittlerweile stark verschlechtert, die Pupillen waren jetzt weitgestellt, die Patientin war kaum noch ansprechbar, weshalb der neurologische Facharzt hinzugezogen wurde. Der Neurostatus war ebenso unauffällig wie das craniale Computertomogramm.

Die notfallmäßig bestimmten klinisch-chemischen Messgrößen lagen weitgehend im Normbereich. Auffällig waren lediglich eine Leukozytose von 28,3 Zellen/nL und ein Kaliumspiegel von 3,0 mmol/L. CK und Myoglobin waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht bestimmt worden. Mittlerweile war bei einer eilig angeforderten toxikologischen Analyse aus Urin eine Screeninguntersuchung aufgrund unbekanntes Vergiftungsverdacht mittels immunchemischer Methoden durchgeführt worden. Die Untersuchungen auf Paracetamol, Salicylate, Barbiturate, Opiate und Benzodiazepine ergaben ein negatives Ergebnis. Positiv reagierte lediglich der (unspezifische) Gruppentest auf trizyklische Antidepressiva mit einem Ergebnis im Grenzbereich therapeutisch/toxischer Konzentration, bezogen auf die Referenzsubstanz Nortriptylin.

Da dieser Test von uns nur als Suchtest zur Erkennung massiver Überdosierungen aus dem Bereich trizyklischer Antidepressiva eingesetzt wird und lediglich zur „Weichenstellung“ für weiterführende Untersuchungen dient, wurde dessen Ergebnis nicht mitgeteilt, sondern sofort eine Bestätigungsanalyse mittels chromatographischer Verfahren durchgeführt. Hierbei ergab sich mit GC-MS in kurzer Zeit der Nachweis einer massiven Überdosierung von Doxylamin in der untersuchten Urinprobe. Zum gleichen Ergebnis kommen in ähnlichem Zeitfenster und mit nahezu vergleichbarer Sicherheit der Aussage die weiteren chromatographischen Suchverfahren Dünnschichtchromatographie (DC) (Toxi-Lab[®]-Verfahren) und Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Diodenarray-Detektion (HPLC-DAD) (Methode nach Pragst [5]). Am Morgen nach Einlieferung in die Klinik wurden zur Vervollständigung des Bildes noch weitere toxikologische Untersuchungen durchgeführt. Mit Ausnahme von Metamizol (therapeutisch appliziert) wurden keine weiteren Xenobiotika gefunden. Eine Quantifizierung des Wirkstoffs erfolgte mittels GC/MS (Urinproben) und mittels HPLC-DAD (Serumproben), im Verlauf der Entgiftungsmaßnahmen wurden weitere Bestimmungen vorgenommen.

Aufgrund der Dringlichkeit wurde die Patientin zunächst zur operativen Behandlung der Schnittverletzung in die Abteilung für plastische Chirurgie und anschließend zur weiteren Behandlung auf die toxikologische Intensivstation verlegt, wo sie gegen 02:00 Uhr eintraf. Hier zeigte sich die Patientin noch deutlich benommen, reagierte auf Schmerzreize, die Pupillen waren mittelweit ohne Nachweis einer Pupillendifferenz bei prompter Lichtreaktion. Krampfanfälle waren nicht aufgetreten, die Herz/Kreislaufsituation war unauffällig. Die am Morgen des darauffolgenden Tages bestimmten klinisch-chemischen Messgrößen zeigten bereits wesentlich größere Auffälligkeiten: So war die CK auf 8115 U/L, die GOT auf 80 U/L und die LDH auf 813 U/L erhöht (Enzymaktivitätsbestimmungen bei Messtemperatur 25°C). Der CKMB-Anteil lag unter 6% der Gesamt-CK. Diese erreichte ihr Maximum mit 14615 U/L am darauffolgenden Tag, um danach rasch wieder abzufallen. Das Myoglobin im Serum lag maximal bei 411 µg/L.

Die anfangs aufgefallene Tachykardie war retrospektiv durch den Blutverlust mit nachfolgend beginnendem hämorrhagischen Schock erklärt. Durch Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten und Eisengabe konnte der Serum-Hämoglobinwert auf Dauer stabilisiert werden. Unter einer forcierten Diurese mit hoher Volumenzufuhr konnte ein akutes Nierenversagen durch die stattgefundene Rhabdomyolyse verhindert werden. Ein gleichzeitig auftretender Infekt, vermutlich verletzungsbedingt, konnte mittels Antibiose mit einem Cephalosporin und schließlich Ciprofloxacin beherrscht werden.

Anamnestisch konnten nervenärztliche Vorbehandlungen in den vergangenen Jahren in Erfahrung gebracht werden. Von psychiatrischen Fachkollegen wurde zudem der Verdacht auf paranoide Psychose geäußert, die beobachteten Verhaltensstörungen wurden als beginnende Wahnstimmung interpretiert, so dass nach Bewusstseinsaufklärung und Abklingen der akuten klinischen Symptomatik eine Verlegung in die psychiatrische Klinik aufgrund weiterhin bestehender Suizidalität vorgenommen wurde.

Methoden

Zum raschen qualitativen Giftnachweis wurde die erste Urinprobe nach flüssig/flüssig-Extraktion mittels vorgefertigter Extraktionsröhrchen (alkalische Extraktion, pH 9.0, Toxi-Tubes A¹) mittels GC-MS (Methode nach Pflieger/Maurer/Weber [4]), zunächst ohne Hydrolyse und Derivatisierung und parallel mittels DC (Toxi-Lab[®] Verfahren¹) analysiert. Mit beiden Verfahren wurde eindeutig eine hohe Überdosierung mit Doxylamin detektiert (siehe Abbildungen 1 und 2). Die Identifizierung in der DC erfolgte mittels differenzierender Farbdetektion in 4 sequentiellen Detektionsstadien (Abbildung 2), hierbei zeigt Doxylamin ein sehr charakteristisches Anfärbeverhalten: massiver Substanzspot bei hRfc = 38, Doxylamin-Metabolit bei hRfc = 12, Stadium I (Kombination Marquis/Mandelin's Reagenz): hellblau, Stadium II (H₂O): blaugrau, Stadium III (UV-Detektion): blaugrüne Fluoreszenz, im Kern auslöschend, Stadium IV (Dragendorff's Reagenz): braun. Die (flüssig/flüssig) Extraktion erfolgte mittels vorgefertigter Extraktionsröhrchen (Toxi-Tubes A¹, pH 9.0). Chromatographische Bedingungen nach Bedienungsanleitung des Toxi-Lab[®]-Verfahrens¹.

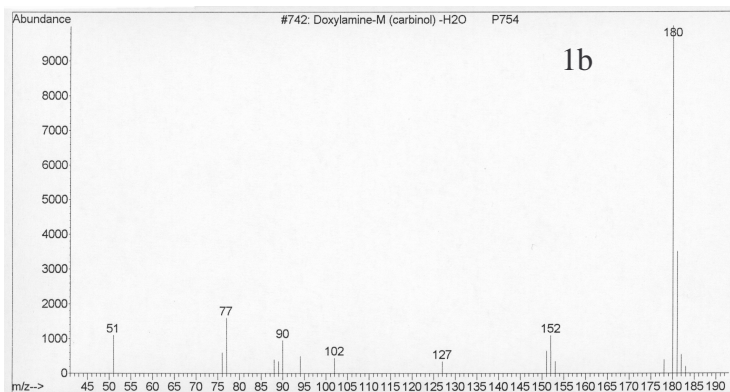
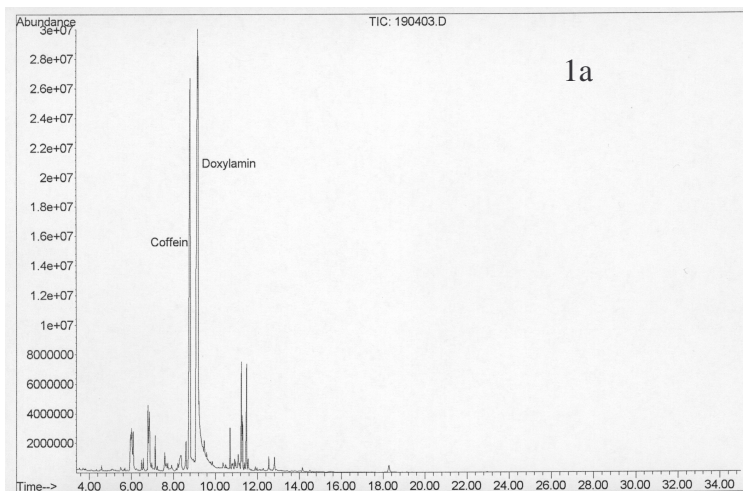


Abb. 1a-b.
GC-MS-Chromatogramm einer Urinprobe nach akuter Doxylaminvergiftung. Totalionenstrom-Chromatogramm (Abb 1a), und Massenspektren von Doxylamin (Stammsubstanz, Abb 1b). Chromatographische Bedingungen siehe bei Methoden.

¹ DRG Instruments GmbH, Frauenbergstraße 18, D-35039 Marburg

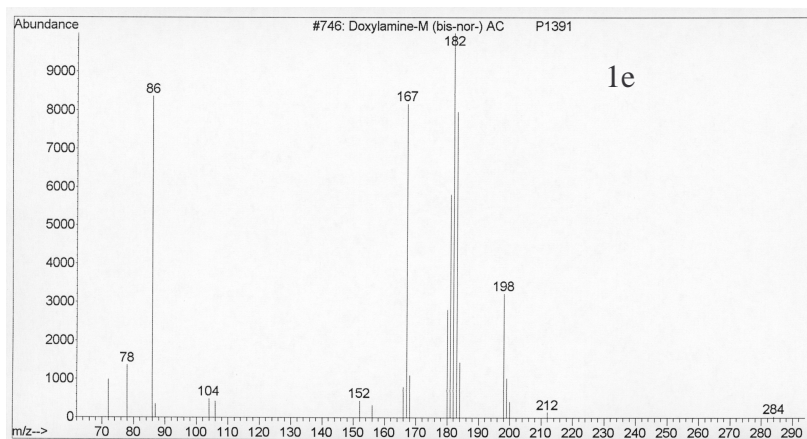
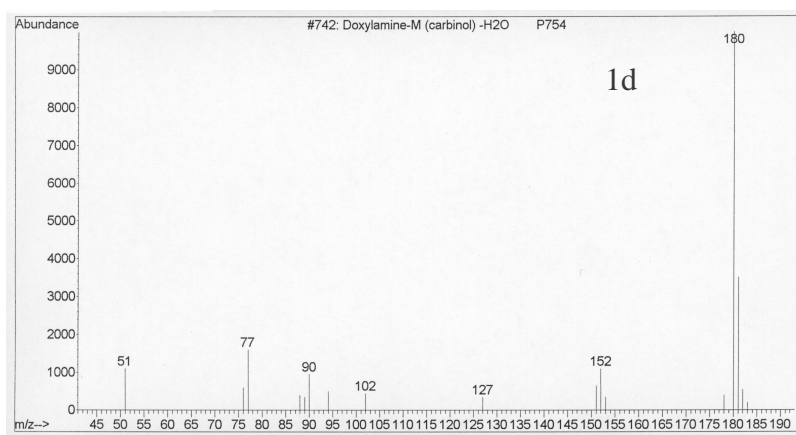
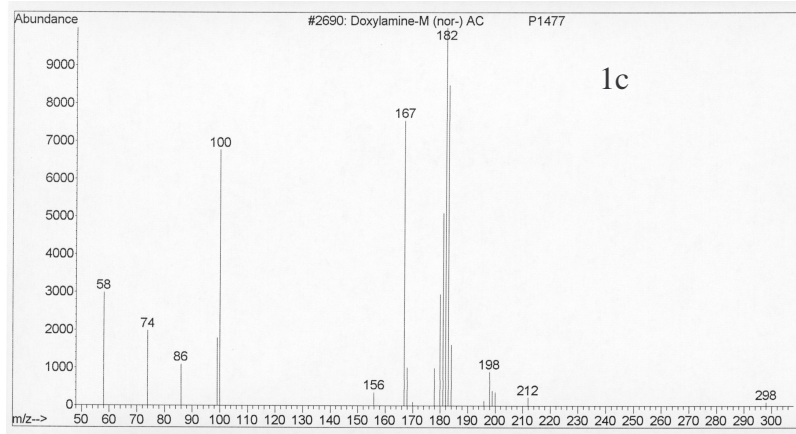


Abb. 1c-e.
Massenspektren der Metaboliten Nordoxylamin (oben), Doxylamin-carbinol (-H₂O, Mitte), und Bis-nordoxylamin (unten).

Zur Quantifizierung des in hoher Konzentration vorliegenden Wirkstoffes mittels GC-MS musste mit 100-facher Verdünnung der Urinprobe gearbeitet werden. Die Extraktion erfolgte ebenfalls mittels vorgefertigter Extraktionsröhrchen (Toxi-Tubes A¹, pH 9.0). Als stationäre Phase wurde eine Kapillarsäule HP-5MS (Agilent), I.D. 0,25 mm, Filmdicke 0,25 µm, l = 30 m eingesetzt. Temperaturprogramm: 90°C (1 min), 40°C/min bis 130°C, 15°C/min bis 280°C (20 min). Total flow: 25,5 mL/min. Die Quantifizierung erfolgte nach der Methode des internen Standards (Ethenzamid, Endkonzentration: 1 mg/L) mit Hilfe der Massenzahlen m/e = 58 (Target) sowie 71, 167 und 182 (Qualifier)(Abbildung 1b). Zusätzlich zur massiv auftretenden Stammsubstanz Doxylamin wurden in der Urinprobe die Metaboliten Doxylamin-

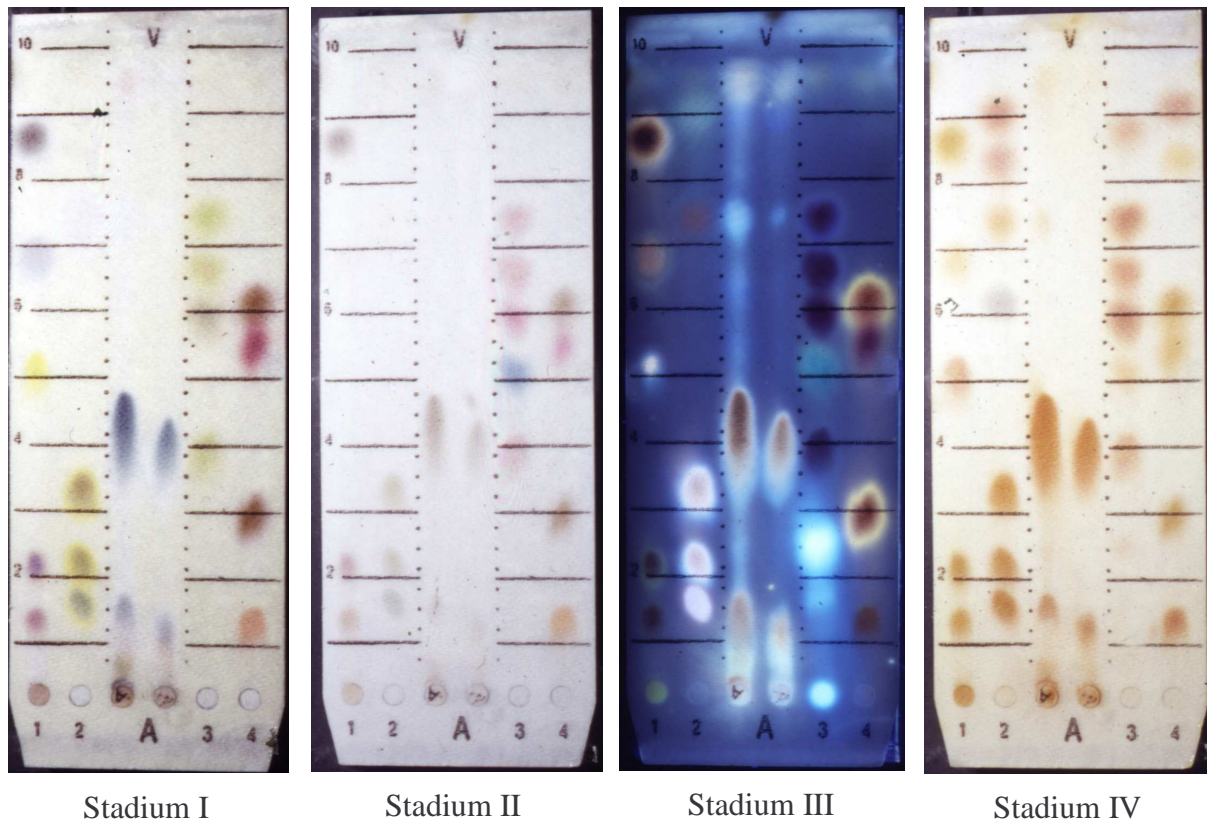


Abb. 2. Dünnschichtchromatogramm einer Urinprobe nach akuter Doxylaminvergiftung. Auftrennung und Farbdetektion in 4 Tauchstadien (differenzierende Detektion). Spur 1, 2, 3 und 4: 26 mitlaufende Standardsubstanzen, mittlere Spuren A: Extrakte aus Urinprobe, Verdünnung 1 + 6 und 1 + 10 mit mobiler Phase, D = Doxylamin (Stammsubstanz); d = Doxylamin-Metabolit. Chromatographische Bedingungen siehe Abschnitt Methoden.

(-carbinol)-H₂O, Doxylamin (nor-), Doxylamin (bis-nor-) sowie weitere, nicht näher identifizierte Doxylamin-Metaboliten gefunden (Abbildung 1 c,d,e).

Die Quantifizierung des Wirkstoffes im Serum erfolgte mittels HPLC-DAD nach Modifizierung des Verfahrens nach Pragst [5] (Abbildung 3). Da sich mit den mobilen Phasen A und B und C dieses Verfahrens nur sehr kurze Retentionszeiten ergeben und die Substanz sich damit nur schlecht vom Einspritzpeak abtrennt, musste der Acetonitrilgehalt der Phase C weiter verringert werden.

Zur Extraktion wurden 500 µL Serum mit 50 µL interner Standardlösung (Ethenzamid, 5 mg/L in Methanol), 100 µL Trispuffer (pH 8) und 400 µL Methylenchlorid versetzt. Nach Mischen am Vortex-Mischer und Zentrifugation wurden 300 µL der (unteren) Methylenchlorid-Phase entnommen, mit Stickstoff bis zur Trockene eingeeengt und in 75 µL mobiler Phase wiederaufgenommen. Als stationäre Phase wurde Lichrospher 100 (Merck), RP8, 5 µm, l = 25 cm eingesetzt. Die mobile Phase bestand aus 200 mL Phosphatpuffer (6,66 g KH₂PO₄ + 2,8 mL H₃PO₄ ad 1 L Aqua bidest, pH 2,3) / 50 mL Acetonitril. Fluss: 0,6 mL/min, T = 20°C, Probenvolumen: 50 µL, Detektion mittels Diodenarray-Detektor (Agilent G1315A) bei 264 und 205 nm (Abbildung 3).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der quantitativen Bestimmung des Wirkstoffes finden sich in Tabelle 1. Auffallend ist die außerordentlich hohe Doxylamin-Konzentration der ersten Urinprobe (1990 mg/L). In der zwei Tage später entnommenen Probe war der Wert bereits auf 200 mg/L abgefallen. Auch die bei Aufnahme entnommene Serumprobe weist mit 15 mg/L eine deutlich im

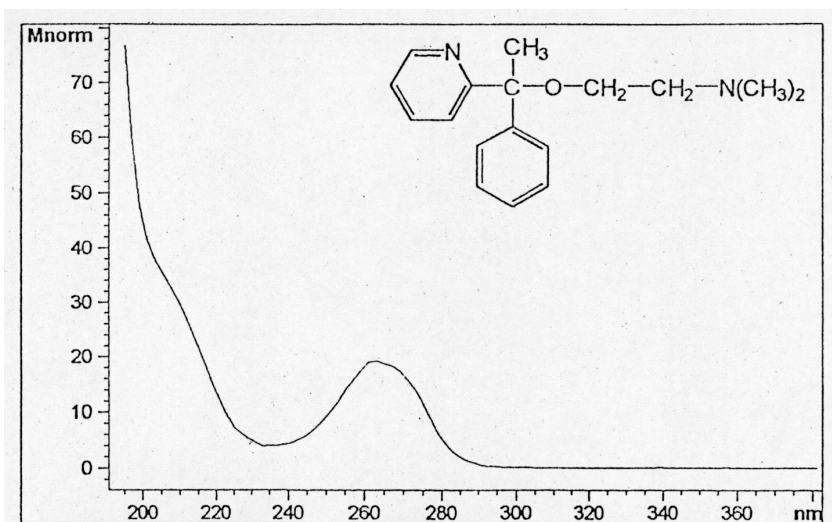
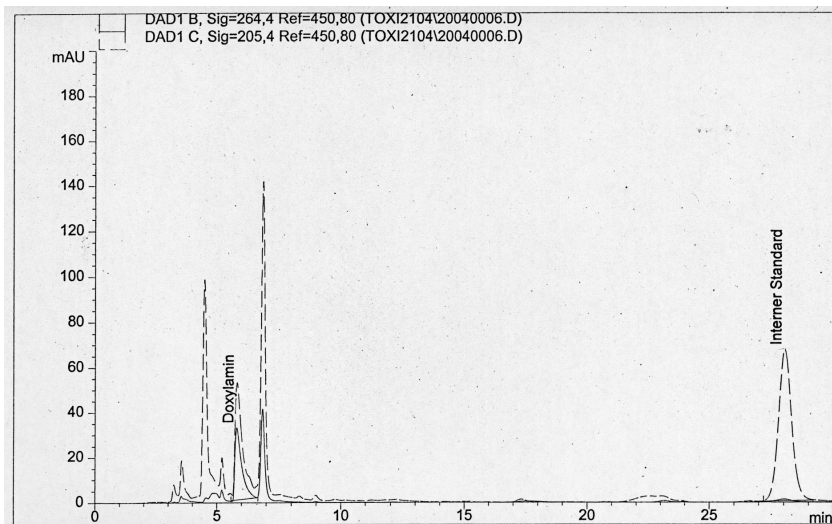


Abb. 3.
HPLC/DAD-Chromatogramm einer Serumprobe nach akuter Doxylaminvergiftung. Chromatogramm (Abb. 3a) bei Wellenlänge 264 nm (gestrichelte Linie) und 205 nm und UV/DAD-Spektrum von Doxylamin (Stammsubstanz, Abb. 3b). Chromatographische Bedingungen siehe bei Methoden.

toxischen Bereich liegende Konzentration auf. Entsprechend der in der Literatur [6] beschriebenen Eliminations-Halbwertszeit von 10 Stunden ergaben sich nach 36 bzw. 72 Stunden bereits stark reduzierte Werte (Tabelle 2).

Tabelle 1: Verlauf der Doxylamin-Konzentration im Urin und Serum nach akuter Intoxikation

| Analyt / Abnahmezeit | Nach Aufnahme [mg/L] | 36 Stunden [mg/L] | 84 Stunden [mg/L] |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Doxylamin im Urin (GC-MS) | 1990 | | 200 |
| Doxylamin im Serum (HPLC-DAD) | 14.9 | 4.0 | 0.25 |

Diskussion:

Die gefundenen Doxylamin-Konzentrationen im Serum und Urin sowie die sehr ausgeprägte Symptomatik der Patientin (schwere Somnolenz bis Koma, Rhabdomyolyse) lassen auf eine sehr große Menge suizidal eingenommener Tabletten schließen. Vermutlich waren dies insgesamt 150 Tabletten Hoggar N (retrospektive Aussagen der Patientin), so dass von 3750 mg

Tabelle 2: Referenzwerte von Doxylamin im Serum / Plasma (nach Schulz und Schmoldt [6])

| | Therapeutisch [mg/L] | Toxisch ab [mg/L] | Komatös-letal ab [mg/L] | Halbwertszeit [h] |
|--------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| Doxylamin im Serum | 0.05 – 0.2 | 1 – 2 | 5 | 10 |

resorbierten Wirkstoffes ausgegangen werden kann, falls die Patientin nicht vorher zum Erbrechen gelangte. Dies ist eine weit höhere Dosis als von Köppel et al. [2] berichtet, der bereits nach Einnahme von 2250 mg bei einem erwachsenen Patienten Rhabdomyolyse beobachtete. Köppel konnte jedoch keine Korrelation zwischen eingenommener Doxylaminmenge und Doxylamin-Plasmaspiegeln, sowie klinischer Symptomatik feststellen. Oftmals, wie auch im vorliegenden Fall, wurden höhere Urin- als Plasmaspiegel gefunden. Im klinischen Verlauf wurde auf eine primäre Detoxikation mittels Magenspülung oder wiederholter Kohlegabe verzichtet, da Doxylamin leicht und schnell bereits im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert wird (Peak-Konzentration nach 2.4 Stunden). Aufgrund des hohen Verteilvolumens von 2.5 L/kg sind sekundäre Eliminationsverfahren wie Hämodialyse, Hämofiltration oder Peritonealdialyse bereits vom Ansatz her nicht effektiv. Ein spezifisches Antidot ist ebenfalls nicht verfügbar. Die Wirksamkeit der forcierten Diurese wurde bislang nicht untersucht, war bei der Patientin jedoch zur Prophylaxe des akuten Nierenversagens in abgeänderter Form durchgeführt worden. Aufgrund einer Myoglobulinämie und -urie wurde die Diurese in alkalischer Form durchgeführt. Insgesamt lag bei der Patientin eine schwere Doxylamin-Vergiftung mit einer Komplikation vor: die Rhabdomyolyse wurde engmaschig kontrolliert, ein akutes Nierenversagen konnte prophylaktisch vermieden werden, zentrale Krampfanfälle oder kardiovaskuläre Störungen traten nicht auf.

Literatur

- Köppel C, Tenzer J, Ibe K. Poisoning with over the counter doxylamine preparations: An evaluation of 109 cases. *J. Anal. Toxicol.* 1987; 6: 355 – 359
- Köppel C, Ibe K, Oberdisse U. Rhabdomyolysis in doxylamine overdose. *Lancet.* 1987; 1: 442 – 443
- Mendoza FS, Atiba JO, Krensky AM, Scandell LM. Rhabdomyolysis complicating doxylamine overdose. *Clin. pediatr. (Phila)* 1987; 26: 595 – 597
- Pfleger K, Maurer HH, Weber A. *Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and their Metabolites*, 2nd, revised and enlarged edition, Wiley-VCH-Verlags GmbH, Weinheim (2000)
- Pragst F, Herzler, F, Herre S, Erxleben BT, Rothe M. *UV-Spectra of Toxic Compounds. Database of Photodiode Array UV spectra of illegal and therapeutic drugs, pesticides, ecotoxic substances and other poisons.* Edition 2001. Verlag Dr. Dieter Helm, Heppenheim (2001)
- Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs. *Pharmazie* 52, 1997, 12: 895 – 911