

Aus dem Institut für Rechtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Rechtsmedizinische und toxikologische Auswertung von Sterbefällen mit toxikologischem  
Nachweis von Diphenhydramin oder Doxylamin im Zeitraum von 2000 bis 2010 am Institut für  
Rechtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Friederike Eckes

aus Bergisch Gladbach



Gutachter/in:

1. Prof. Dr. med. M. Tsokos
2. Prof. Dr. med. A. Büttner
3. Prof. Dr. rer. nat. F. Mußhoff

Datum der Promotion: 14.02.2014



Meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
Grafik- und Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Problembereich .....	1
1.2 Theoretische Grundlagen.....	2
1.2.1 Einführung .....	2
1.2.2 Medizinische Verwendung .....	3
1.2.3 Pharmakokinetik .....	5
1.2.4 Intoxikation .....	8
1.3 Aktueller Forschungsstand.....	11
1.3.1 Suizide und Intoxikationen .....	11
1.3.2 Altersverteilung und Blutkonzentration.....	13
1.3.3 Chemisch-toxikologische Untersuchung .....	14
1.3.4 Obduktionsbefunde.....	18
1.3.5 Rezeptfreie Verfügbarkeit.....	19
1.4 Fragestellung.....	19
2 Materialien und Methoden.....	21
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Überblick.....	25
3.1.1 Zusammenfassung aller Fälle .....	25
3.1.2 Zusammenfassung aller Suizide .....	28
3.1.3 Zusammenfassung aller suizidalen Vergiftungen.....	33
3.2 Diphenhydramin .....	35
3.2.1 Therapeutische Blutkonzentration .....	35
3.2.2 Toxische Blutkonzentration .....	42

3.2.3	Letale Blutkonzentration.....	49
3.2.4	Fehlende Blutkonzentration.....	54
3.2.5	Letale Monointoxikationen aus der Literatur.....	55
3.3	Doxylamin.....	56
3.3.1	Therapeutische Blutkonzentration.....	57
3.3.2	Qualitativ bestimmte Blutkonzentration.....	59
3.3.3	Toxische Blutkonzentration.....	60
3.3.4	Letale Blutkonzentration.....	61
3.3.5	Letale Monointoxikationen aus der Literatur.....	63
4	Diskussion.....	65
4.1	Bearbeitung eines Falles.....	65
4.2	Häufigkeit der Nachweise von Diphenhydramin und Doxylamin.....	67
4.3	Merkmale der Fälle.....	70
4.3.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	70
4.3.2	Weitere Parameter.....	71
4.3.3	Obduktionsergebnisse.....	72
4.3.4	Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchungen.....	72
4.4	Rezeptpflicht.....	81
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	82
5	Zusammenfassung.....	85
6	Abstract.....	87
	Literaturverzeichnis.....	89
	Danksagung.....	97
	Erklärung an Eides statt.....	99
	Lebenslauf.....	101
	Publikationsliste (Stand 10/13).....	102



## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAPCC	American Association of Poison Control Centers
ADH	Alkoholdehydrogenase
ASS	Acetylsalicylsäure
BDM-DPH	Bis-Desmethyldiphenhydramin
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (= ungefähr)
CO	Kohlenstoffmonooxid
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
DA	Doxylamin
DGHS	Deutsche Gesellschaft für Humanes Sterben
DM-DPH	Desmethyldiphenhydramin
DNDA	Dinordoxylamin
DPH	Diphenhydramin
DPMA	Diphenylmethoxyessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera (= und so weiter)
FDA	Food and Drug Administration
FU	Freie Universität
g	Gramm
GI	Gastrointestinal
HB	Herzblut
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
i. v.	intravenös
J.	Jahre
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
m	männlich
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute/n
ml	Milliliter
NDA	Nordoxylamin
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
ng	Nanogramm
®	Registered
TCA	Tricyclic antidepressant
u. a.	unter anderem
US(A)	United States (of America)
usw.	und so weiter
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
°C	Grad Celcius
>	größer/ mehr als
<	kleiner/ weniger als

## Grafik- und Abbildungsverzeichnis

Grafik 1: Altersverteilung aller Obduktionen, bei denen DPH oder DA nachgewiesen werden konnte.....	26
Grafik 2: Fälle mit Nachweis von DPH.....	27
Grafik 3: Fälle mit Nachweis von DA.....	27
Grafik 4: Todesursachen bei natürlicher Todesart im betrachteten Kollektiv (n=22).....	28
Grafik 5: Aufteilung der Suizide nach Relevanz von DPH (n=44).....	29
Grafik 6: Aufteilung der Suizide nach Relevanz von DA (n=15).....	29
Grafik 7: Altersverteilung der 38 Suizidenten, bei denen DPH oder DA für deren Suizid von Relevanz waren.....	30
Grafik 8: Verwendete Methoden zur Selbsttötung im untersuchten Kollektiv.....	31
Grafik 9: Gründe für den Suizid im untersuchten Kollektiv.....	33
Grafik 10: Altersverteilung der 18 Suizidenten, bei denen eine letale Vergiftung mit DPH oder DA vorlag.....	34
Abbildung 1: Metabolisierung von DPH.....	7
Abbildung 2: Metabolisierung von DA.....	7
Abbildung 3: DPH-Spiegel im Blut nach oraler Gabe von 50 mg DPH.....	16

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suizide in Deutschland 2010 nach Alter (in Jahren) <sup>3</sup> .....	12
Tabelle 2: Meldungen von Intoxikationen mit DPH an die American Association of Poison Control Centers im Jahr 2010 <sup>74</sup> .....	12
Tabelle 3: DPH-Monointoxikationen nach Nine <i>et</i> Rund <sup>9</sup> .....	14
Tabelle 4: Einschätzung des Zeitabstandes seit Einnahme von DPH anhand des Quotienten DPMA/DPH nach Pragst <i>et al.</i> <sup>10</sup> .....	18
Tabelle 5: Vollständige Erfassung der Fälle mit toxikologischem Nachweis von DPH und DA	25
Tabelle 6: Sektionsbefunde bei 18 Vergiftungen, bei denen DPH oder DA für die letale Intoxikation mitverantwortlich waren.....	35
Tabelle 7: Korrelation zwischen Blutkonzentration und Toxizität von DPH.....	35
Tabelle 8: Fälle mit therapeutischer Blutkonzentration von DPH, bei denen der Metabolit DPMA bestimmt wurde.....	37
Tabelle 9: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 64/02.....	38
Tabelle 10: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 319/09.....	39
Tabelle 11: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 105/04.....	40
Tabelle 12: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 634/10.....	41
Tabelle 13: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 134/06.....	45
Tabelle 14: Fälle mit einer toxischen Blutkonzentration von DPH zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt von weniger als 5 µg/ml .....	45
Tabelle 15: Primär kombinierte Suizide mit einer toxischen Blutkonzentration von DPH zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml .....	46
Tabelle 16: Mischintoxikationen mit einer toxischen Blutkonzentration von DPH zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml .....	48
Tabelle 17: Letale Intoxikationen mit DPH bei schlechtem Allgemeinzustand mit konsekutiver toxischer Blutkonzentration zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml .....	48
Tabelle 18: Todesfälle in Folge der Einnahme von DPH mit konsekutiver toxischer Blutkonzentration zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml .....	49
Tabelle 19: Monointoxikationen mit DPH mit konsekutiv komatös-letalener Blutkonzentration...	50
Tabelle 20: Mischintoxikationen mit DPH und DA mit einer komatös-letalener Blutkonzentration von DPH.....	51

Tabelle 21: Intoxikationen mit DPH und weiteren Substanzen außer DA mit einer komatös-letalen Blutkonzentration von DPH.....	52
Tabelle 22: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 685/09.....	54
Tabelle 23: Letale Monointoxikationen mit DPH bei Personen älter als 12 Jahre nach Literaturangaben.....	55
Tabelle 24: Letale Monointoxikationen mit DPH bei Personen jünger als 12 Jahre nach Literaturangaben.....	56
Tabelle 25: Korrelation zwischen Blutkonzentration und Toxizität von DA.....	57
Tabelle 26: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 516/03.....	59
Tabelle 27: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 92/08.....	60
Tabelle 28: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung der Fälle 479/08 und 478/08.....	61
Tabelle 29: Fälle mit einer komatös-letalen Blutkonzentration von DA.....	62
Tabelle 30: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 292/07.....	63
Tabelle 31: Letale Monointoxikationen mit DA bei Personen älter als 12 Jahre nach Literaturangaben.....	63
Tabelle 32: Letale Intoxikationen mit DA bei Personen jünger als 12 Jahre nach Literaturangaben.....	64





# 1 Einleitung

## 1.1 Problembereich

Diphenhydramin (DPH) und Doxylamin (DA) sind Arzneistoffe aus der Substanzklasse der H1-Antihistaminika und werden häufig als Schlafmittel verwendet<sup>1,2</sup>. In hohen Dosierungen aufgenommen bieten sie das Potenzial, den Tod herbeizuführen und zu diesem Zweck missbraucht zu werden. Findet eine toxikologische Untersuchung dieser Suizide statt, so lassen sich heutzutage beide Substanzen qualitativ und quantitativ im Blut bestimmen. Aber auch nach therapeutischer Einnahme oder im Fall von Suiziden, in denen die Selbstvergiftung mit einer anderen Methode der Selbsttötung kombiniert wurde, können nach dem Tod diese Substanzen im Blut nachgewiesen werden, ohne für diesen verantwortlich zu sein. Es sollen in dieser Arbeit die Obduktionen vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 des Institutes für Rechtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin strukturiert und analysiert werden, in denen bei der toxikologischen Untersuchung DPH oder DA festgestellt wurden.

Das Statistische Bundesamt gibt an, dass im Jahr 2010 in Deutschland in 14,1 % der Fälle (absolut 1.419 Selbstbeschädigungen) der Suizid durch eine Vergiftung mit Drogen oder einem Arzneimittel herbeigeführt wurde<sup>3</sup>. Bisher ist wenig über die Häufigkeit der Anwendung von DPH und DA im Rahmen eines Suizides bekannt. Das Vorkommen einer letalen DPH- und DA-Monointoxikation wird als extrem selten angegeben<sup>4-8</sup>. Das schließt beabsichtigte und nicht beabsichtigte Vergiftungen ein. Um einen Überblick über die Situation am Institut zu erhalten, sollen für den betrachteten Zeitraum alle Fälle kategorisiert werden. Die Einteilung wird anhand der gemessenen Blutkonzentration der jeweiligen Substanz erfolgen und die Kategorien „therapeutischer Wirkspiegel“, „toxischer Wirkspiegel“ und „komatös-letaler Wirkspiegel“ umfassen. Des Weiteren gilt es, Monointoxikationen von Intoxikationen mit mehreren Substanzen zu unterscheiden.

In der Literatur sind meist nur Einzelfälle bezüglich der Vergiftungen mit oder ohne tödlichen Ausgang mit DPH oder DA beschrieben und es existieren wenige Übersichtsarbeiten zu diesem Thema. Ein Review bezüglich letaler Monointoxikationen mit DPH stammt von Nine *et* Rund aus dem Jahr 2006 und bezieht sich ausschließlich auf den angloamerikanischen Raum<sup>9</sup>. Pragst *et al.* stellen 55 tödliche DPH-Vergiftungen vor, werten diese jedoch hauptsächlich toxikologisch aus ohne Betrachtung weiterer Parameter wie Alter, Geschlecht oder Obduktionsergebnisse<sup>10</sup>. Für DA existiert keine einzige Übersichtsarbeit auf diesem Gebiet. Es fehlt eine

Zusammenfassung der Literatur inklusive deutschsprachiger Arbeiten zu dem Thema, welche einen Überblick über die Ergebnisse der Obduktionen und der toxikologischen Befunde bei letalen DPH- oder DA-Intoxikationen bietet.

Seit ihrer Einführung sind sowohl DPH als auch DA in Deutschland rezeptfrei in der Apotheke erhältlich. Eine Rezeptpflicht wurde jedoch aufgrund des möglichen Missbrauchs in Bezug auf eine Selbsttötung wiederholt diskutiert. Durch die einfache Verfügbarkeit bieten sich die Substanzen für einen solchen Zweck an und werden durch die schwerere Verfügbarkeit anderer Arzneistoffe, wie z. B. Barbiturate, immer häufiger angewandt<sup>11</sup>. Durch eine Betrachtung von Fällen, in denen intentional eine Überdosis DPH oder DA eingenommen wurde, soll evaluiert werden, ob die untersuchten Intoxikationen durch eine Rezeptpflicht hätten verhindert werden können. Vor diesem Hintergrund soll die mögliche Einführung einer Verschreibungspflicht bewertet und diskutiert werden.

Die Einschätzung von Intoxikationen ist oft stark von der individuellen Situation abhängig und baut auf gut vorbeschriebenen Präzedenzfällen auf. Durch Vergleich der Daten dieser Arbeit mit Literaturdaten soll ein aktueller Überblick über die mögliche Ausprägung einer tödlichen DPH- oder DA-Intoxikation gegeben werden. Außerdem soll eine Referenz zur Erleichterung der Einschätzung von toxikologischen Untersuchungsergebnissen bezüglich dieser Substanzen geschaffen werden.

## **1.2 Theoretische Grundlagen**

### **1.2.1 Einführung**

DPH und DA sind H1-Antihistaminika aus der Gruppe der Ethanolamine, die vor allem der Behandlung von Schlafstörungen sowie von Übelkeit und Erbrechen dienen<sup>1,2,10</sup>. DPH wurde 1946 auf dem Markt eingeführt; drei Jahre später wurde erstmalig von einem Todesfall im Zusammenhang mit dieser Substanz berichtet<sup>9,10</sup>. DA folgte 1948<sup>12</sup>. Beide Arzneistoffe gehören der ersten Generation einer Substanzklasse an, die ursprünglich zur Behandlung allergischer Reaktionen eingesetzt wurde, aber durch das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil an Popularität auf diesem Anwendungsgebiet verloren hat<sup>1,13</sup>. Todesfälle, in denen eine der beiden Substanzen nachzuweisen ist, können u. a. durch Vergiftungen im Rahmen unbeabsichtigter Überdosierungen, Suizidversuche und Verkehrsunfälle, die durch den sedativen Effekt von DPH oder DA hervorgerufen werden, sein<sup>14</sup>.



## 1.2.2 Medizinische Verwendung

### Wirkungsweise und Anwendung

Zu den Präparaten, die DPH enthalten, gehören z. B. Betadorm®, Dolestan®, Sedopretten® und Vivinox Sleep®<sup>15</sup>. DA ist in Gitalun®, Hoggar Night®, SchlafTabs® und Valocordin®-Doxylamin enthalten<sup>16</sup>. Die Darreichungsformen reichen von Kapseln, Tabletten und Saft bis hin zu Cremes für die topische Anwendung<sup>17</sup>.

Ursprünglich wurden DPH und DA zur Behandlung allergischer Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis und Kontaktdermatitis verwendet<sup>18</sup>. Andere Einsatzgebiete waren Pruritus bei Varizellen oder Insektenstichen und Infektionen der oberen Atemwege<sup>1,19,20</sup>. Heutzutage limitiert das große Nebenwirkungsprofil mit ausgeprägten zentralnervösen Wirkkomponenten den unkritischen Gebrauch auf diesem Einsatzgebiet. H1-Antihistaminika der zweiten Generation, wie z. B. Cetirizin, können im Gegensatz zu DPH und DA aufgrund veränderter pharmakokinetischer Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke (BHS) nur limitiert überwinden. Sie sind hochselektiv für H1-Rezeptoren und somit heute besser zur Behandlung von Allergien geeignet<sup>13,21</sup>.

DPH und DA werden heute häufig bei der Behandlung von Schlafstörungen verwendet. In Tablettenform liegt für diese Indikation DPH meist als Hydrochloridsalz vor<sup>22,23</sup>. DA hingegen wird als Succinatsalz hergestellt<sup>12</sup>. DPH wird außerdem in Kombination mit 8-Chlortheophyllin als Dimenhydrinat zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen verwendet<sup>10</sup>. DA ist in manchen Ländern als Kombinationspräparat mit Pyridoxin (Vitamin B6) zur Behandlung von morgendlichem Erbrechen während der Schwangerschaft erhältlich<sup>7</sup>. DPH und DA fallen in die Kategorie B der von der United States Food and Drug Administration (FDA) herausgegebenen Bewertung der Sicherheit von Medikamenten während der Schwangerschaft. Damit gelten sie als nicht teratogen und unbedenklich zur Behandlung von Schwangerschaftsübelkeit<sup>13</sup>. Sowohl die sedierende als auch die antiemetische Wirkkomponente von DPH und DA basieren auf deren Fähigkeit, die BHS zu penetrieren und machen sie bei diesen spezifischen Indikationen den neueren H1-Antihistaminika überlegen. Es ist zu beachten, dass DPH sowohl die Plazentaschranke überquert als auch mit der Muttermilch ausgeschieden wird und es somit kurz nach der Geburt und bei Muttermilchfütterung zu Entzugserscheinungen wie übermäßiger Erregbarkeit und Zittern beim Neugeborenen kommen kann<sup>13,21,23</sup>.

Konkret wirken H1-Antihistaminika nicht als Antagonisten, sondern als inverse Agonisten am H1-Rezeptor, indem sie an ihn binden und ihn in seinem inaktiven Zustand stabilisieren<sup>1</sup>. DPH und DA wirken dabei sowohl auf periphere als auch auf zentrale Histamin-Rezeptoren<sup>7,10,13</sup>. In der Peripherie verhindern sie vor allem die Ausschüttung von Mediatoren durch Mastzellen und basophile Granulozyten. Außerdem kann über die Hemmung der histamininduzierten NF- $\kappa$ B-Genexpression eine chemotaktische Stimulation von eosinophilen Granulozyten sowie eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen durch das Endothel vermindert werden<sup>1</sup>. Die Wirkung dieser Substanzen an den Histamin-Rezeptoren des ZNS schlägt sich in einer Beeinflussung des Schlaf-Wach-Systems nieder. Tagsüber ist Histamin für den Grad der Vigilanz entscheidend<sup>13</sup>. Durch geringe Selektivität wirken diese beiden älteren H1-Antihistaminika auch an muskarinergen,  $\alpha$ -adrenergen und serotonergen Rezeptoren.

Für einen Erwachsenen wird eine tägliche maximale Aufnahme zwischen 75 und 200 mg DPH auf mehrere Einzeldosen verteilt empfohlen<sup>24</sup>. Der Wirkungsbeginn setzt nach 15 bis 45 min ein; eine maximale Aufnahme erfolgt nach einem Zeitraum zwischen 30 min und 4 h<sup>25,26</sup>. Kinder hingegen sollten maximal 12,5 bis 25 mg alle 4 bis 6 h zu sich nehmen und nicht mehr als 150 mg täglich<sup>18</sup>. Für DA sollten Dosen von täglich 150 mg nicht überschritten werden. Zur Schlafinduktion sind 25 mg DA als ausreichend empfohlen<sup>27</sup>.

### **Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen von DPH und DA sind vielfältig. Durch ihre relativ geringe Rezeptorselektivität ergeben sich für das Nebenwirkungsprofil verschiedenste Erscheinungsformen<sup>13</sup>. Sowohl durch zentrale als auch durch periphere Hemmung muskarinerg Acetylcholin-Rezeptoren zeigen sich anticholinerge Effekte wie Mydriasis, Mundtrockenheit, Harnretention, Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Traktes sowie Hypertension<sup>1,11,25,28,29</sup>. Hypotension durch periphere Vasodilatation, Flush und Fieber sind ebenfalls mögliche Nebenwirkungen<sup>30</sup>. Durch die zentrale Hemmung der H1-Rezeptoren kommt es zu Leistungseinschränkungen der Kognition und des Gedächtnisses, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Somnolenz<sup>1,13</sup>. Insbesondere für das Führen von Kraftfahrzeugen oder anderen Maschinen bestehen aufgrund dieser Nebenwirkungen Bedenken<sup>31,32</sup>. Besonders bei Kindern sind Halluzinationen und Agitation möglich<sup>33</sup>. DPH blockiert die schnellen Natriumkanäle am Herzen und verlangsamt dadurch die ventrikuläre Depolarisation. Daraus ergeben sich mögliche Sinustachykardien und ventrikuläre Tachykardien sowie ein vermindertes Herzzeitvolumen einhergehend mit Schwindel<sup>25,34</sup>.

### 1.2.3 Pharmakokinetik

#### Eigenschaften im Körper

##### *Diphenhydramin*

Die Pharmakokinetik von DPH ist typisch für eine lipophile Substanz und entscheidend für die Höhe des Plasmaspiegels und der Organ- und Gewebekonzentrationen. Nach oraler Aufnahme zeigt DPH eine Bioverfügbarkeit von 26 bis 60 %<sup>4,10</sup>. Dieser Umstand erklärt sich vor allem durch den hohen First-Pass-Effekt, dem DPH unterliegt. Blyden *et al.* schätzten mithilfe des hepatischen Blutflusses eine orale Bioverfügbarkeit von 72 %, die sie auch experimentell nachweisen konnten<sup>35</sup>. Die Metabolisierungsrate erreicht bei übertherapeutischer Aufnahme eine Sättigung, die zu einer Verlängerung der Halbwertszeit führt<sup>24</sup>. Die maximale Plasmakonzentration erreicht DPH bei einer Dosierung zwischen 25 und 50 mg nach zwei bis drei Stunden<sup>2,36,37</sup>. Simons *et al.*<sup>38</sup> fanden heraus, dass diese bei einer Dosierung von 1,25 mg/kg bei jungen Erwachsenen bereits nach 1,7 +/- 1 h erreicht wird. DPH zeigt eine sehr hohe Plasmaproteinbindung von 75 bis 85 %<sup>10</sup>. Des Weiteren geben Köppel *et al.* für das scheinbare Verteilungsvolumen 230 l ohne Gewichtsangabe an; Blyden *et al.* hingegen vermuten ein Verteilungsvolumen von 4,5 l/kg und beziehen sich auf weitere Literaturangaben, in denen scheinbare Verteilungsvolumina von 3,29 und 4,17 l/kg gefunden wurden<sup>4,35</sup>. Dieses große Verteilungsvolumen kommt durch die ausgesprochene Lipophilie von DPH zustande, die gleichzeitig eine Anreicherung von DPH im fetthaltigen Gewebe zur Folge hat<sup>10</sup>. Dadurch erfolgt eine rasche Umverteilung von DPH aus dem Plasma in verschiedene Gewebe, sodass relativ niedrige Konzentrationen freien DPHs im Blut gemessen werden können<sup>39</sup>. Eine weitere Eigenschaft, die sich aus der Lipophilie dieser Substanz ergibt, ist die Überwindung der BHS. Diese ergibt sich aus dem geringen Molekulargewicht und dadurch, dass die Pumpen, die solche Substanzen normalerweise aus dem Zytoplasma der Zelle wieder ins Blut zurückbefördern, DPH nicht erkennen können<sup>1</sup>. Die Halbwertszeit von DPH wird zwischen drei und neun Stunden angegeben<sup>10,36,37,40</sup>. Generell gilt, dass sich mit steigendem Alter die Plasmahalbwertszeit verlängert, begründet durch die Verstoffwechslung von DPH über das CYP-System der Leber und dessen nachlassende Effizienz im Alter<sup>38</sup>. Es bleibt anzumerken, dass Scavone *et al.* bei einer Testdosierung von 25 mg keinen signifikanten Unterschied der Plasmahalbwertszeit zwischen alten und jungen Individuen finden konnten. Sie begründen dies mit einer dosierungsabhängigen Metabolisierung der Substanz, da in den Studien, in denen eine verlängerte Halbwertszeit in älteren Individuen gefunden wurde, meist mit 50 mg getestet wurde<sup>2</sup>.

### ***Doxylamin***

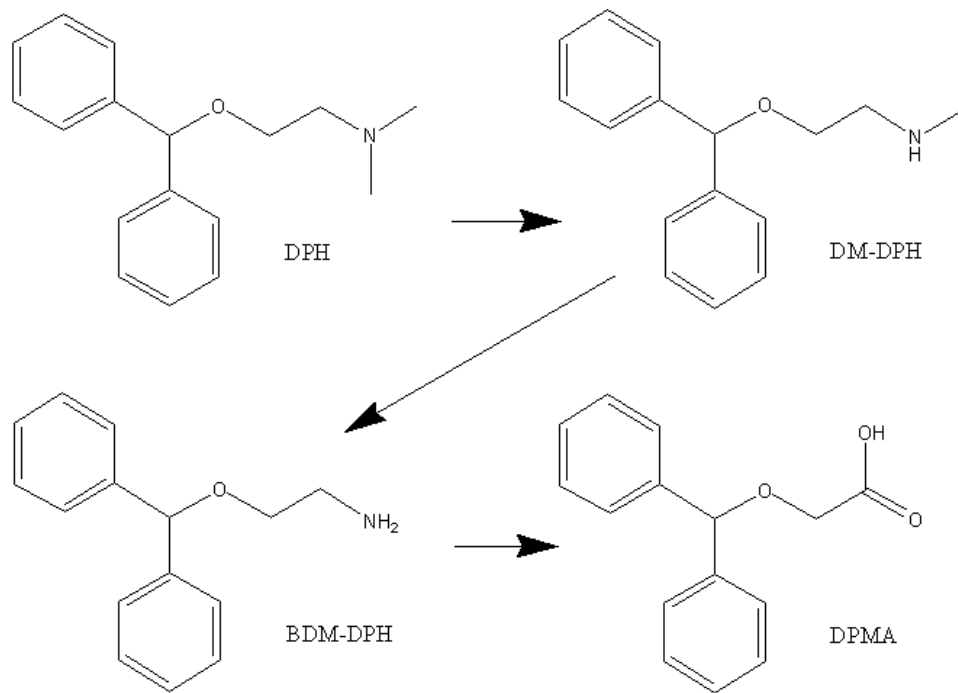
Auch bei DA handelt es sich um eine lipophile Substanz, die in der Lage ist, die BHS zu überwinden. Das scheinbare Verteilungsvolumen ist geringer als bei DPH und liegt bei 2,5 l/kg<sup>12</sup>. Nach Gabe von 25 mg DA wurden maximale Serumspiegel von durchschnittlich 0,099 µg/ml nach 2,4 Stunden erreicht, gemessen bei 16 gesunden, erwachsenen Männern im Alter zwischen 19 und 28 Jahren<sup>12,27,41</sup>. Fast gleiche Ergebnisse erzielte eine Studie von Luna *et al.*, in der u. a. Plasmaspiegel und Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration von DA bei 12 gesunden, erwachsenen Frauen im durchschnittlichen Alter von 29,8 Jahren nach oraler Gabe von 25 mg getestet wurden<sup>36</sup>. Es ergaben sich maximale Plasmaspiegel von 0,1 µg/ml nach 2,4 Stunden. Die Halbwertszeit von DA beträgt ungefähr zehn Stunden<sup>27,28,36</sup>.

### **Metabolisierung**

#### ***Diphenhydramin***

Die Verstoffwechslung von DPH erfolgt überwiegend über die Leber durch das CYP-System, insbesondere durch CYP-2D6<sup>42</sup>. Nur 1 % des Stoffes wird unverändert über die Nieren ausgeschieden<sup>4,10</sup>. Im Rahmen der Metabolisierung findet eine zweifache Demethylierung zu Desmethyldiphenhydramin (DM-DPH) und Bis-Desmethyldiphenhydramin (BDM-DPH) sowie eine anschließende Desaminierung und Oxidation zu Diphenylmethoxyessigsäure (DPMA), dem Hauptmetaboliten, statt (siehe Abbildung 1). Alle drei Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Dabei wird DPMA vorher in der Leber entweder mit Glycin oder Glutamin konjugiert<sup>22,40</sup>. DM-DPH hat eine ähnliche Halbwertszeit wie DPH. Die Umsatzrate entspricht für diesen Metaboliten also der Entstehungsrate. DPMA hingegen erreicht erst nach acht bis zehn Stunden seine maximale Plasmakonzentration und bleibt über mindestens 24 Stunden erhöht. Dabei erreicht DPMA bis zu zehnmal so hohe Plasmalevel wie DPH<sup>40</sup>.

Durch Unterschiede in Plasmaproteinbindung, Metabolisierung und Clearance zwischen verschiedenen ethnischen Subgruppen besteht die Möglichkeit, dass individuell unterschiedlich auf bestimmte Aufnahmemengen von DPH reagiert wird<sup>4</sup>.

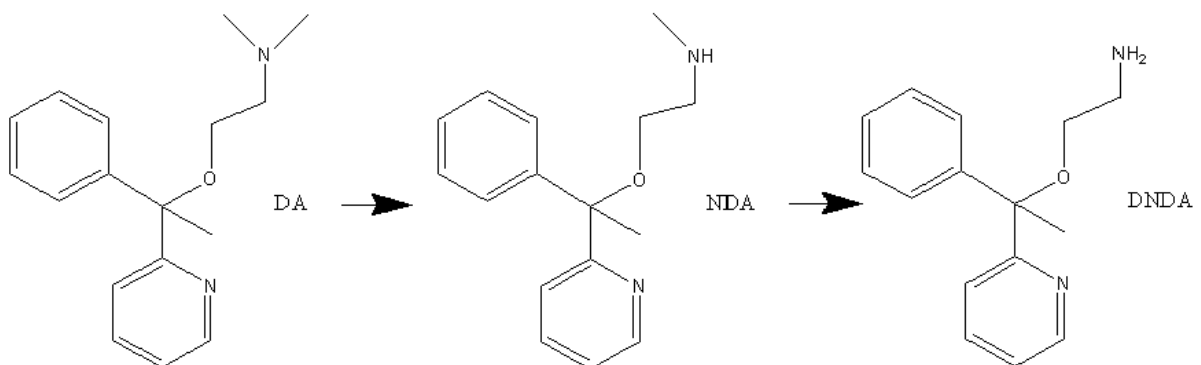


**Abbildung 1: Metabolisierung von DPH**

DPH wird über Desmethyldiphenhydramin (DM-DPH) und Bis-Desmethyldiphenhydramin (BDM-DPH) zu Diphenylmethoxyessigsäure (DPMA) metabolisiert (Abbildung nach Pragst *et al.*<sup>10</sup>)

### ***Doxylamin***

DA wird zu 60 % unverändert im Urin ausgeschieden<sup>29</sup>. Außerdem erfolgt eine Verstoffwechselung durch Demethylierung zu Nordoxylamin (NDA) und Dinordoxylamin (DNDA), dargestellt in Abbildung 2<sup>4,12</sup>.



**Abbildung 2: Metabolisierung von DA**

DA wird über Nordoxylamin (NDA) zu Dinordoxylamin (DNDA) metabolisiert (Abbildung nach Baselt<sup>12</sup>)

## 1.2.4 Intoxikation

### Überdosierung

Generell gelten DPH und auch DA als relativ sichere Arzneistoffe mit weiten therapeutischen Bereichen. DA muss in Dosen zwischen dem 20- und 40-fachen der therapeutischen Dosis eingenommen werden, um den Tod herbeizuführen<sup>29</sup>. Für DPH wird angegeben, erst beim 60-fachen der Einzeldosis letal zu sein<sup>43</sup>. Nicht zuletzt deshalb sind Intoxikationen mit diesen Substanzen selten lebensbedrohlich, sofern sie adäquat therapiert werden. Meist wird eine Beschwerdefreiheit nach 24 bis 48 Stunden erreicht<sup>11</sup>. Dabei sind unbeabsichtigte letale Intoxikationen häufig Fälle, in denen Kinder die Substanz aufgenommen haben<sup>43</sup>.

Mögliche Risikofaktoren zur Potenzierung einer Intoxikation sind organische Psychosen, Epilepsie, chronischer Alkoholabusus, Leberschäden und Nierenschäden<sup>1,30</sup>. Auch bestehende Herzschädigungen können mit einer erhöhten Toxizität einhergehen. Durch die Einnahme anderer anticholinergischer Arzneistoffe kann es zu verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen und Intoxikationserscheinungen kommen<sup>44</sup>. Ähnliches gilt für eine Kombination von DPH- und Alkoholaufnahme. Die Handlungsfähigkeit, die durch diese Substanzen allein schon eingeschränkt sein kann, wird durch eine Kombination der Substanzen potenziert vermindert<sup>45</sup>.

### Symptome

Intoxikationserscheinungen beruhen auf den gleichen Mechanismen wie die Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe.

Viele Patienten entwickeln ein ausgeprägtes anticholinerges Syndrom ähnlich einer Atropin-Vergiftung. Dieses Toxidrom wird im englischen Sprachraum wie folgt beschrieben: "Blind as a bat, mad as a hatter, red as a beet, hot as hell, dry as a bone, the bowel and bladder lose their tone, and the heart runs alone"<sup>46,47</sup>. Die hier aufgezählten zentralen Komponenten des Syndroms sind demnach Mydriasis, Pupillenstarre und eine gestörte Thermoregulation mit einem resultierenden Anstieg der Körpertemperatur. Die peripher ausgelösten Symptome sind Mund- und Schleimhauttrockenheit, eine verminderte Sekretion durch die Schweißdrüsen und eine periphere Vasodilatation, die sich durch eine Rötung des Gesichtes zeigen kann. Harnverhalt, Obstipation und Tachykardie sind ebenfalls Ausdruck dieses Syndroms<sup>25</sup>.

Neben dieser vielgestaltigen Ausprägung der anticholinergen Nebenwirkung von DPH und DA werden auch das Schlaf-Wach-System und vom Kleinhirn gesteuerte Systeme durch diese

Substanzen erheblich beeinflusst: Es kommt zu Bewusstseinsstörungen und, wenn auch seltener, zu Ataxie und Nystagmus<sup>11</sup>. Besonders im Erwachsenenalter sind Schläfrigkeit, Verlangsamung der Kognition, Somnolenz, Delir und Koma je nach aufgenommener Dosis die häufigsten Bewusstseinsstörungen<sup>10</sup>. Dabei ist zu beachten, dass es in manchen Fällen für ca. eine halbe Stunde zunächst zu Exzitation mit erhaltener Handlungsfähigkeit kommt<sup>48,49</sup>. Kinder hingegen reagieren häufig paradox auf Überdosierungen von DPH: Auch bei relativ niedrigen Dosierungen zeigen sich optische und akustische Halluzinationen, Muskelzuckungen und Konvulsionen<sup>33</sup>. Die Kinder sind agitiert, schlaflos und neigen verstärkt zu schwer kontrollierbaren tonisch-klonischen Krampfanfällen<sup>33,50-52</sup>. Der Beginn der Anfälle liegt zwischen einer halben und zwei Stunden nach Substanzaufnahme und endet in schweren Fällen in einem Status epilepticus<sup>50,53</sup>. Dieser ist die häufigste Todesursache im Rahmen von DPH-Intoxikationen bei Kindern<sup>5</sup>. Bei Erwachsenen führt meist die zunehmende ZNS-Depression zu einem progressiven Koma, welches innerhalb von 2 bis 18 Stunden nach Substanzaufnahme mit einem Todeseintritt durch Herz-Kreislauf-Versagen einhergeht<sup>33,54</sup>. Mit steigendem Alter reagieren Kinder dann immer mehr wie Erwachsene<sup>53</sup>. Die ebenfalls zentral regulierte antiemetische Wirkung von DPH kehrt sich in hohen Dosen in einigen Fällen sogar um und löst beim Betroffenen Erbrechen aus<sup>19,30,55</sup>.

Sowohl DPH- als auch DA-Intoxikationen haben das Potenzial, eine Rhabdomyolyse hervorzurufen. Die meisten der geschilderten Fälle in der Literatur involvieren DA<sup>41,56</sup>. Rhabdomyolyse mündet in 33 % der Fälle in akutem Nierenversagen mit möglichem -aber bei Therapie eher seltenen- letalem Ausgang<sup>29,57</sup>. Pathogenetisch kommen sowohl primäre als auch sekundäre Mechanismen in Betracht, die die Entstehung einer Rhabdomyolyse erklären: H1-Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ verursachen eine vermehrte Durchlässigkeit des Sarkolemm und Veränderung der Natrium- und Kalziumspiegel der Zellen und haben damit einen direkten Einfluss auf die Skelettmuskulatur<sup>28,58</sup>. Es kommen aber auch die von ihnen induzierte Muskelnekrose durch Hyperthermie und Hypokaliämie, die lokale Kompression der Muskeln bei Immobilisation, Krampfanfälle und Muskelischämie bei Schock als Erklärung für die Entstehung in Frage<sup>57,59,60</sup>. Köppel *et al.* berichten von sieben Fällen der Rhabdomyolyse bei 442 untersuchten DA-Intoxikationen in den Jahren 1982 bis 1986<sup>59</sup>. Steinhoff *et al.* berichten ebenfalls über einen Fall mit akutem oligurischem Nierenversagen nach Rhabdomyolyse. Der 25-jährige Patient hatte ein solches nach Ingestion von 5 g DPH entwickelt<sup>61</sup>.

Besonders DPH zeigt bei Überdosierung auch kardiotoxische Effekte, die u. a. durch die Beeinflussung sowohl der schnellen Natriumkanäle und in höheren Dosen auch der verzögerten

Kaliumkanäle entstehen<sup>62</sup>. Der starke anticholinerge Effekt von DPH trägt zusammen mit dieser direkten Wirkung auf Ionenkanäle am Herzen zu den möglichen Veränderungen des EKG bei: Es kommt zur Erweiterung des QRS-Komplexes, einer Verlängerung der QTc-Zeit und einer Abflachung der T-Welle<sup>62-64</sup>. Diese manifestieren sich in Tachykardien mit weitem QRS-Komplex und Störungen der ventrikulären Repolarisation<sup>62,65,66</sup>. Es wurde ebenfalls von einzelnen Fällen von Torsade de Pointes-Tachykardien und EKG-Veränderungen ähnlich denen des Brugada-Syndroms berichtet<sup>62,67</sup>. Bei vorgeschädigtem Herzen liegt eine verstärkte Anfälligkeit für DPH-Intoxikationen vor. Hausmann *et al.* berichten von einer hypoxischen Kardiomyopathie unter DPH-Intoxikation bei vorliegender Herzhypertrophie<sup>55</sup>. Auch Karch berichtet über fünf Fälle von tödlicher DPH-Vergiftung, bei denen in 4 Fällen eine Vergrößerung des Herzgewichtes festgestellt werden konnte und vermutet eine verstärkte Anfälligkeit bezüglich der Auswirkungen der Intoxikation bei diesen Individuen<sup>34</sup>.

Beim Erwachsenen kann sich eine DPH-Intoxikation manchmal zunächst klinisch wie ein katatoner Stupor verbunden mit Ängstlichkeit zeigen und damit vor allem durch die psychische Komponente und weniger durch physische Symptome auffallen<sup>4</sup>. Auch Halluzinationen sind gelegentlich die imponierende Komponente der Intoxikation. Schreiber *et. al* berichten von einer 46-jährigen Patientin, die nach Einnahme von 1,6 g DPH eine akute toxische Psychose mit optischen Halluzinationen entwickelte. Diese klang ohne weitere Behandlung nach acht Stunden wieder ab<sup>68</sup>. Auch Lang *et al.* berichten von einer 27-jährigen Betroffenen, die vor allem durch eine halluzinatorische Psychose auffiel, nachdem sie 1,5 g DPH zu sich genommen hatte. Hier wurde differentialdiagnostisch an eine Enzephalitis und ein Alkoholentzugsdelir gedacht, nicht jedoch an eine Vergiftung<sup>20</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die häufigsten Symptome der DPH-Vergiftung die Somnolenz und die Tachykardie sind<sup>11,19,30</sup>. DA-Vergiftungen zeigen am häufigsten Bewusstseinstörungen<sup>29</sup>.

### **Mögliche Behandlung**

Im Folgenden werden im Rahmen der Vollständigkeit kurz die möglichen Behandlungsformen einer Intoxikation mit den Substanzen angesprochen. Es existiert kein Antidot für DPH oder DA<sup>69,70</sup>. Deshalb sind im Allgemeinen bei Intoxikation symptomorientierte Maßnahmen indiziert und eine Stabilisierung des Kreislaufes und der Atmung sollten im Vordergrund stehen<sup>7,68</sup>. Scharman *et al.* empfehlen bei Patienten älter als sechs Jahre eine Einweisung in ein Krankenhaus bei einer Aufnahme von mehr als 7,5 mg/kg oder mehr als 300 mg DPH absolut<sup>71</sup>.



Eine Dekontamination des Magens wird ab einer Ingestion von 500 mg empfohlen<sup>11</sup>. Sofern eine Magenspülung vorgenommen oder Erbrechen induziert wird, sollte dies innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme der Substanz geschehen, da innerhalb dieses Zeitraumes die Resorption, die vorwiegend im oberen GI-Trakt stattfindet, weitgehend abgeschlossen ist<sup>25,39</sup>. Bei hohen Dosen macht eine Spülung eventuell auch nach einem größeren Zeitabstand zur Einnahme noch Sinn, weil die anticholinergen Effekte eine Störung der Magen- und Darm-Motilität zur Folge haben<sup>11,72</sup>. Des Weiteren sollte die Gabe von Aktivkohle erfolgen<sup>26,69</sup>. Wenig Erfolg zeigen Hämo-perfusion und Hämodialyse. Diese Verfahren werden durch das große Verteilungsvolumen, die schnelle Umverteilung aus dem Blut in verschiedene Gewebe, die hohe Plasmaproteinbindung und die damit niedrigen freien Plasmaspiegel, die DPH und DA zeigen, weitgehend limitiert<sup>39,70</sup>. Elektrolytstörungen und Azidose sollten symptomatisch behandelt werden. Dies gilt auch für Herzrhythmusstörungen und Konvulsionen. Bei letzteren können trotz häufiger Therapieresistenz Barbiturate oder Benzodiazepine versucht werden<sup>26,28</sup>. Hierbei ist auf die zusätzliche Atemdepression und Sedierung zu achten, die diese Medikamente auslösen<sup>18,53</sup>. Es scheint, als könnte eine Behandlung mit Phenobarbital oder Thiobarbital zwar einen Stillstand der Konvulsionen bewirken, jedoch die Überlebenschancen der Patienten nicht verbessern<sup>53</sup>. Neuroleptika sind aufgrund ihrer anticholinergen Wirkkomponente jederzeit kontraindiziert<sup>68</sup>. Die anticholinergen Symptome können mit Physostigmin, einem Acetylcholinesterase-Hemmstoff, welcher die BHS überwinden kann, behandelt werden<sup>4,28,39,44,71,73</sup>. Es erfolgt dann eine parenterale Gabe von 0,5 bis 2 mg über 1 bis 3 min<sup>25</sup>. Diese kann alle 10 min bis zum Sistieren der Symptome wiederholt werden<sup>73</sup>. Aufgrund der Nebenwirkungen wie Hypersalivation, Bradykardie, Hypotonie und Krämpfen bis hin zur cholinergen Krise ist die Indikation für Physostigmin genau abzuwägen, z. B. bei therapierefraktären Anfällen, schweren Bewusstseinsstörungen oder Herzrhythmusstörungen<sup>50,68,69,73</sup>.

### **1.3 Aktueller Forschungsstand**

#### **1.3.1 Suizide und Intoxikationen**

In Tabelle 1 sind alle an das Statistische Bundesamt gemeldeten Suizide für das Jahr 2010 in Deutschland bezüglich ihrer Altersstruktur aufgelistet<sup>3</sup>. 1.419 der 10.021 Suizide (14,1 %) fanden im Rahmen einer Vergiftung mit einem Arzneimittel oder Drogen statt. Es waren 728 Männer betroffen und 691 Frauen. Von allen Suiziden fanden 366 in Berlin statt, das sind 3,7 %

aller in Deutschland gemeldeten Suizide. Zu den Substanzen DPH und DA im Speziellen lassen sich dort keine Angaben finden.

<i>Alter (Jahre)</i>	<b>0-19</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>	<b>80-89</b>	<b>&gt;90</b>	<b>Gesamt</b>
<i>Absolut</i>	217	897	923	1.878	1.907	1.467	1.530	1.056	146	10.021
<i>Prozent</i>	2,2	9,0	9,2	18,7	19,0	14,6	15,3	10,5	1,5	100

**Tabelle 1: Suizide in Deutschland 2010 nach Alter (in Jahren)<sup>3</sup>**

Absolute und prozentuale Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Anzahl der tödlichen Selbstbeschädigungen nach Alter unterteilt in 10-Jahres-Abstände

Statistiken für DPH lassen sich für die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) finden. Der Bericht des American Association of Poison Control Centers' (AAPCC) National Poison Data System geht für das Jahr 2010 genauer auf DPH ein. Für DA finden sich auch hier keine weiteren Angaben. Tabelle 2 bezieht sich auf die bei der AAPCC eingegangenen Meldungen von DPH-Intoxikationen<sup>74</sup>. Es sind hier letale Monointoxikationen und Intoxikationen in Kombination mit mehreren Substanzen zusammengefasst.

	<b>Anzahl</b>	<b>&lt; 5 Jahre</b>	<b>&gt;20 Jahre</b>	<b>beabsichtigt</b>	<b>Todesfälle</b>
<i>rezeptfrei erhalten</i>	6723	4347	638	601	1
<i>auf Rezept</i>	17	9	1	1	0
<i>ohne Angabe</i>	32288	12792	5865	5865	10
<i>Gesamt</i>	39028	17148	6504	6467	11

**Tabelle 2: Meldungen von Intoxikationen mit DPH an die American Association of Poison Control Centers im Jahr 2010<sup>74</sup>**

Auflistung mit Unterscheidung des Erwerbsweges (mit/ohne Rezept/keine Angabe); Betrachtung der relevanten Altersgruppen (< = weniger als; > = mehr als), der Anzahl der beabsichtigt herbeigeführten Intoxikationen und der Todesfälle

Angaben über die Häufigkeit von Intoxikationen mit DPH oder DA sind in der Literatur sehr heterogen. Köppel *et al.* gehen für das Jahr 1987 in Berlin von ca. 4,5 % DPH-Vergiftungen bezogen auf alle Intoxikationen aus<sup>4</sup>. Sie berichten zwar von 136 DPH-Monointoxikationen nach suizidaler Einnahme, die allein in den Jahren 1982 bis 1985 dem Poison Control Center in West-Berlin gemeldet wurden; von diesen endete allerdings nur ein einzelner Fall tödlich<sup>4</sup>. Radovanovic *et al.* analysierten retrospektiv 232 gut dokumentierte von 662 an das Swiss Toxicological Information Centre gemeldeten Monointoxikationen mit DPH aus den Jahren 1984 bis 1996 sowie 50 prospektiv betrachtete Fälle aus den Jahren 1996 bis 1998. Es fanden sich hier keine Angaben bezüglich tödlicher Verläufe<sup>30</sup>. Das Institut für Toxikologie, klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin verzeichnete im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum

31.12.2010 bei 4509 bearbeiteten Fällen 70 Fälle, in denen DPH identifiziert und quantifiziert werden konnte<sup>75</sup>. Pragst *et al.* fanden im Zeitraum von 1992 bis 2004 am Institut für Rechtsmedizin der Charité Berlin 55 letale Intoxikationen mit DPH. Hierbei handelte es sich allerdings nicht nur um Monointoxikationen<sup>10</sup>. Karch gibt an, dass zwar DPH oder seine Metaboliten postmortal im Blut durchaus häufig nachgewiesen werden können, der Tod aber selten auf diese Substanz zurückzuführen ist<sup>34</sup>. Nine *et Rund* fanden nur 25 Fälle in der englischen Literatur von 1946 bis 2003, bei denen es sich um eine letale Monointoxikation mit DPH handelte<sup>9</sup>. Von 1985 bis 2002 wurden 48 tödlich endende Intoxikationen, in denen allein DPH als eingenommene Substanz nachgewiesen werden konnte, an die AAPCC in den USA gemeldet<sup>25,71</sup>.

Für DA schätzen Köppel *et al.* einen Anteil an allen Vergiftungen in Berlin im Jahr 1987 von 3,4 %<sup>29</sup>. Sie berichten von 109 Monointoxikationen mit DA zwischen 1981 und 1986 im Reanimationszentrum und Poison Control Center der Freien Universität (FU) Berlin, die alle durch Einnahme in suizidaler Absicht entstanden sind, von denen aber keine letal verlief<sup>29</sup>. Sie geben auch an, dass 2 bis 3 % der Suizidversuche in Berlin 1987 auf DA entfallen<sup>59</sup>. Für DA konnten 86 Fälle im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2010 durch das Institut für Toxikologie, klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin verzeichnet werden<sup>75</sup>. Nach Bockholdt *et al.* wurden bei 6570 durchgeführten Autopsien am Institut für Rechtsmedizin der FU Berlin im Zeitraum von 1987 bis 1997 in 13 Fällen DA festgestellt. Dabei handelte es sich in 11 Fällen um eine Mischintoxikation mit anderen Substanzen<sup>6</sup>.

Zwischen den Jahren 2007 und 2009 verzeichnete der Giftnotruf Berlin insgesamt rund 1200 Anfragen zu Intoxikationen mit diesen Substanzen<sup>75</sup>.

### **1.3.2 Altersverteilung und Blutkonzentration**

Im Folgenden sind die unterschiedlichen Literaturangaben zur Altersverteilung bei Intoxikationen mit einer der beiden betrachteten Substanzen zusammengefasst. Nine *et Rund* haben eine Zusammenfassung von tödlichen Monointoxikationen mit DPH zum einen mithilfe von englischsprachiger Literatur bei PubMed für die Jahre 1946 bis 2003 und zum anderen mithilfe des jährlichen Berichtes der AAPCC für die Jahre 1983 bis 2002 erstellt. Von insgesamt 75 ermittelten Fällen fanden sich 25 bei PubMed, 19 dieser Fälle wiesen auch toxikologische Daten auf. In den restlichen 50 Fällen aus dem Bericht der AAPCC gab es nur für 16 Fälle auch Altersangaben sowie toxikologische Daten. Tabelle 3 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse für die insgesamt 41 Fälle<sup>9</sup>.

	<b>Erwachsene</b>	<b>Kinder</b>	<b>Säuglinge</b>
<i>Anzahl</i>	20	13	8
<i>Mittleres Alter</i>	34,3 Jahre (18-60)	6,5 Jahre (1,25-17)	12,4 Wochen (6-24)
<i>Blutkonzentration von DPH*</i>	16,14 (0,87-48,5)	6,35 (0,69-13,7)	1,51 (1,1-2,2)

**Tabelle 3: DPH-Monointoxikationen nach Nine et Rund<sup>9</sup>**

Zusammenfassung von 25 Fällen entstammend englischsprachiger Literatur aus PubMed aus den Jahren 1946 bis 2003 und 16 Fällen aus den Berichten des American Association of Poison Control Centers aus den Jahren 1983 bis 2002; Auflistung des mittleren Alters in verschiedenen Altersgruppen mit der mittleren Blutkonzentration von DPH in µg/ml (Bereich in Klammern)

\*Fünf Kinder und ein Säugling wurden aufgrund fehlender toxikologischer Daten nicht mit in die mittlere Blutkonzentration einbezogen

Die Erwachsenen hatten DPH in 19 von 20 Fällen in suizidaler Absicht eingenommen, ein Fall blieb unklar. Wie bereits in Abschnitt 1.3.1 erwähnt, berichten Köppel *et al.* über 136 nicht letale Monointoxikationen, alle in suizidaler Absicht. 66 % der Patienten waren zwischen 14 und 30 Jahren alt<sup>4</sup>. Diese Altersspanne zeigte sich auch bei Altorfer und Benson *et al.*<sup>11,19</sup>.

Im Bezug auf DA wurden von Köppel *et al.* 109 Monointoxikationen untersucht, welche zwischen 1981 und 1986 entweder im Reanimationszentrum behandelt oder im Poison Control Center der FU Berlin gemeldet wurden. Die Patienten waren dabei zwischen 16 und 57 Jahren alt<sup>29</sup>.

### **1.3.3 Chemisch-toxikologische Untersuchung**

#### **Material zur Bestimmung der Konzentration**

Sowohl DPH als auch DA werden bei Verstorbenen normalerweise im Blut des Betroffenen bestimmt. Fakultativ folgen Mageninhalt und Lebergewebe sowie bei speziellen Fragestellungen auch andere Gewebe oder Körperflüssigkeiten wie Liquor und Glaskörperflüssigkeit. DPH verteilt sich nicht gleichmäßig im Körper, sondern weist verschieden hohe Konzentrationen im Blut an verschiedenen Stellen im Körper auf. Dies liegt unter anderem an einer Umverteilung nach dem Tod durch Diffusion von DPH aus den Geweben<sup>76</sup>. DPH sammelt sich in fetthaltigen Geweben und ist in diesen in höheren Konzentrationen als im Blut oder fettärmeren Geweben zu finden<sup>39</sup>. Die höchsten Konzentrationen wurden durch Hausmann *et al.* allerdings in Lungen und Niere gemessen<sup>55</sup>. Zerfallen diese Gewebe nach dem Tod, so stellt sich ein Gradient zwischen Orten mit geringeren Konzentrationen und höheren Konzentrationen ein. Da sich DPH nicht im Skelettmuskel sammelt sollte das Blut der peripheren Blutgefäße am dichtesten an den Blutkonzentrationen zum Zeitpunkt des Todes liegen<sup>76</sup>. Für DA finden aufgrund von dessen

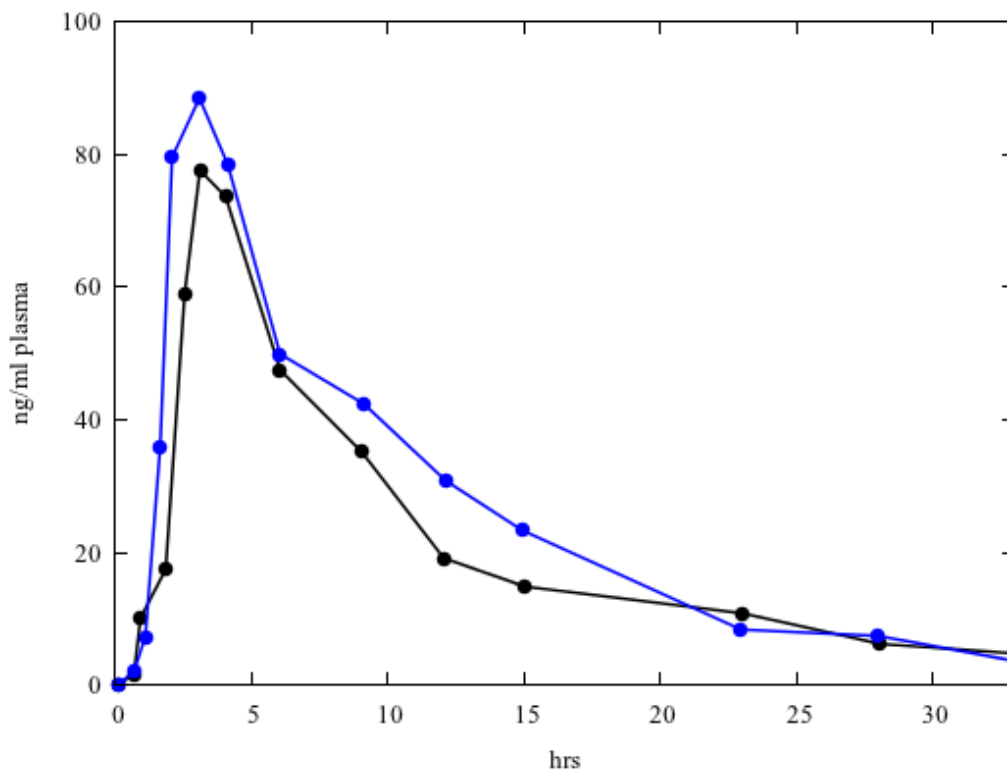
Verteilungsvolumen und seiner Lipophilie ähnliche, wenn auch weniger ausgeprägte Vorgänge statt. Konzentrationen, die im Herzblut gemessen werden, sollten kritisch betrachtet werden. Aufgrund von Diffusionsvorgängen nach dem Tod können Restmengen von DPH im Magen zu erheblich erhöhten Herzblutkonzentrationen im Vergleich zu Venenblutkonzentrationen führen. In den Lungen, die ebenfalls die enge räumliche Nähe zum Herzen aufweisen, können die Konzentrationen durch agonale Aspiration von Mageninhalt erhöht sein und von dort ins Herzblut diffundieren<sup>10,14</sup>. Außerdem gibt das Myokard die aufgenommenen Mengen der Substanzen nach dem Tod durch eine schlechte Barrierefunktion des Endokards relativ schnell wieder ab<sup>77</sup>. Konzentrationen im Liquor und in der Glaskörperflüssigkeit sind aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung geringer als die Blutkonzentrationen<sup>10</sup>.

### **Einschätzung von Dosis und konsekutiver Blutkonzentration**

Plasmakonzentrationen von DPH und DA sind von der aufgenommenen Dosis abhängig. Eine therapeutische Dosierung von 50 bis 200 mg/d zeigt maximale DPH-Plasmakonzentrationen von weniger als 0,1 µg/ml<sup>10</sup>. Bilzer *et* Gundert-Remy beobachteten im zeitlichen Verlauf nach oraler Aufnahme von 50 mg 0,083 µg/ml nach 3 Stunden im Plasma, 0,049 µg/ml nach 6 Stunden und 0,009 µg/ml nach 24 Stunden<sup>4,43,78</sup>. Abbildung 3 zeigt den Verlauf der Plasmaspiegel bei zwei gesunden männlichen Erwachsenen nach oraler Gabe von 50 mg DPH<sup>78</sup>.

Radovanovic *et al.* beschreiben in ihrer Studie, dass ab einer Ingestion von ca. 1 g DPH schwere Intoxikationserscheinungen wie Delir und Koma auftreten<sup>30</sup>. Es wird geschätzt, dass mindestens 3 g DPH nötig sind, um den Tod bei einem gesunden Erwachsenen herbeizuführen<sup>23</sup>. Die Angabe einer letalen Dosierung zwischen 20 und 40 mg/kg wird der unterschiedlichen Konstitution der verschiedenen Betroffenen eher gerecht<sup>11,14,39</sup>. Zur Vollständigkeit soll hier noch erwähnt sein, dass für Dimenhydrinat 25 bis 250 mg/kg als letale Dosierung gelten<sup>14</sup>. Dimenhydrinat besteht aus 53 bis 55,5 % DPH und 44,5 bis 47 % 8-Chlortheophyllin<sup>71</sup>. Übersteigt die DPH-Blutkonzentration postmortal 5 bis 8 µg/ml, so ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Einnahme und Tod wahrscheinlich<sup>4,79</sup>. In der Literatur wird ein therapeutischer Bereich bis 0,1 µg/ml angegeben, Levine *et al.* schlagen jedoch vor, eine Blutkonzentration bis 1 µg/ml postmortal als therapeutisch einzuschätzen, da in denen von ihnen untersuchten 44 Fällen mit Nachweis von DPH die Todesursache nie die Vergiftung war, obwohl eine Konzentration von 0,1 µg/ml deutlich überschritten wurde<sup>80</sup>. Für Kinder sind bereits Bereiche zwischen 0,5 und 1 µg/ml toxisch<sup>18,50</sup>. Man findet Angaben zwischen 1,1 und 1,6 µg/ml, die als tödliche Blutkonzentrationen für Kleinkinder berichtet wurden<sup>17</sup>. Baker *et al.*

halten die tödliche Konzentration bei Kindern ebenfalls für viel niedriger als 5 µg/ml und gehen bei einer Dosierung von 10 bis 15 mg/kg von schweren Intoxikationen aus<sup>19</sup>.



**Abbildung 3: DPH-Spiegel im Blut nach oraler Gabe von 50 mg DPH**

Verlauf der Plasmakonzentrationen bei zwei männlichen Probanden mit Auftragung der Zeit nach Ingestion in Stunden (hrs) auf der Abszisse und der Blutplasmakonzentration in ng/ml auf der Ordinate (Abbildung nach Bilzer *et* Gundert-Remy<sup>78</sup>)

Nach oraler Gabe von 25 mg DA wurden bei einem gesunden Mann 0,15 µg/ml nach 2 Stunden und noch 0,028 µg/ml nach 24 Stunden im Blut gemessen<sup>12</sup>. Die therapeutische Blutkonzentration liegt für DA zwischen 0,05 und 0,2 µg/ml<sup>70</sup>. Levine *et al.* schlagen vor, bei Blutkonzentrationen bis 0,8 µg/ml postmortal nicht von einer Intoxikation auszugehen und keinen kausalen Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme zu folgern<sup>80</sup>. Als komatös-letal gelten Blutkonzentrationen von mehr als 5 µg/ml<sup>70</sup>. Dabei wird von einer letalen Dosis von 25 bis 250 mg/kg ausgegangen, bei Kindern sogar von 1,8 mg/kg<sup>6,29</sup>. Siek *et* Dunn berichten von einer letalen Intoxikation eines Erwachsenen bei einer Blutkonzentration von nur 1,2 µg/ml und damit von der niedrigsten in der Literatur bekannten Angabe<sup>8,27</sup>.

## **Zusammenhang zwischen aufgenommener Dosis und Symptomen**

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Dosis und Symptomen finden sich widersprüchliche Angaben zu DPH und fast keine Angaben zu DA in der durchsuchten Literatur. Es gibt Autoren, die keine Korrelation zwischen eingenommener Dosis von DPH oder DA und dem Auftreten von Symptomen feststellen konnten<sup>4,29,33</sup>. Insbesondere Köppel *et al.* geben an, dass das Ausmaß der Symptome nicht vom Plasmalevel, sondern von der persönlichen Disposition abhängig ist, speziell in Bezug auf Psychosen<sup>4</sup>. Albert *et al.* nennen 0,07 µg/ml als niedrigste Blutkonzentration von DPH, bei der von einer beginnenden Somnolenz ausgegangen werden kann. Bei einer einmaligen Einnahme von 50 mg DPH befinden sich die maximalen Plasmakonzentrationen in diesem Bereich<sup>72</sup>. Pragst *et al.* konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass eine Blutkonzentration von weniger als 0,7 µg/ml eher sedierende Wirkung zeigt, während eine von mehr als 0,7 µg/ml vermehrt mit paradoxer Agitation, Halluzinationen, Tachykardie und Hypertonus einhergeht<sup>10</sup>. Dabei handelte es sich allerdings nicht um absolute Grenzen und es zeigten sich fließende Übergänge. Ähnliche Ergebnisse werden durch Altorfer vorgestellt, beziehen sich jedoch auf die aufgenommene Menge: Bei einer oralen Aufnahme von bis zu 700 mg DPH steht die ZNS-Depression im Vordergrund, ab 750 mg die ZNS Stimulation und bei Dosen höher als 2.250 mg die anticholinergen Symptome<sup>11</sup>. Bei diesen hohen Dosen zeigt sich die ZNS-Depression weniger in Form der Somnolenz, sondern vielmehr im Koma und im Delir. Radovanovic *et al.* geben an, dass bei einer Einnahme von weniger als 300 mg bei einer Intoxikation leichte Symptome wie Somnolenz, Tachykardie, anticholinerge Effekte und Erbrechen auftreten<sup>30</sup>. Bei einer Einnahme von mehr als 300 mg stehen moderate Symptome wie Halluzinationen, Agitation und EEG-Veränderungen im Vordergrund. Von 282 in ihrer Studie untersuchten Monointoxikationen zeigten nur 14 bis 18 % schwere Symptome wie Krampfanfälle, Koma, Delir und Psychose. Während Psychosen und Delir bei steigenden Dosen seltener werden, treten Koma und Krampfanfälle vermehrt insbesondere bei Einnahme von mehr als 1,5 g auf<sup>11,30</sup>.

## **Metaboliten von Diphenhydramin**

Mithilfe der Metaboliten von DPH lässt sich die Überlebenszeit nach Einnahme bei letaler Vergiftung oder der Einnahmezeitpunkt vor Blutabnahme grob einschätzen<sup>24,81</sup>. Bereits Aderjan *et al.* wiesen 1980 auf eine mögliche Verwendung des Metaboliten DPMA zur Einschätzung des Todeszeitpunktes hin<sup>14</sup>. Der primäre Metabolit DM-DPH entsteht bei der ersten Leberpassage und liegt unmittelbar nach der Substanzaufnahme vor. In diesem Zusammenhang ist er zur

Verlaufskontrolle ungeeignet. Bei einem Quotienten der Konzentrationen (DM-DPH/DPH) größer 0,2, welcher in den ersten Stunden nach Einnahme gemessen wurde, kann eher von einer oralen Aufnahme als von einer intravenösen Verabreichung ausgegangen werden<sup>10</sup>. DPMA wird in zwei Schritten aus DPH hergestellt und zeigt dadurch eine verzögerte Entstehung im zeitlichen Verlauf. Berechnet man den Quotienten aus den Konzentrationen von DPMA und DPH (DPMA/DPH), so kann man mit dessen Hilfe den zeitlichen Abstand zwischen Einnahme und Todeseintritt bzw. Blutabnahme bestimmen<sup>10,24</sup>. Tabelle 4 zeigt die Korrelation<sup>10</sup>.

<i>DPMA/DPH</i>	<b>0-0,5</b>	<b>0,5-1</b>	<b>1-10</b>	<b>&gt; 10</b>	<b>&gt; 20</b>
<i>Zeit seit der Einnahme</i>	< 5 h	< 10 h	> 10 h	> 20 h	> 40 h

**Tabelle 4: Einschätzung des Zeitabstandes seit Einnahme von DPH anhand des Quotienten DPMA/DPH nach Pragst *et al.*<sup>10</sup>**

Zuteilung des Quotienten aus den Blutkonzentrationen von DPMA und DPH (DPMA/DPH) zur jeweiligen Zeit zwischen Einnahme und Todeszeitpunkt bzw. bei Überlebenden Zeitpunkt der Materialgewinnung

### 1.3.4 Obduktionsbefunde

Allgemein weist die Vergiftung mit DPH oder DA keine charakteristischen morphologischen Zeichen bei der Sektion auf, sodass eine sichere Aussage bezüglich einer Vergiftung nur aufgrund der Obduktionsergebnisse nicht möglich ist<sup>49</sup>. Aufschluss gibt nur eine chemisch-toxikologische Untersuchung. Es gibt jedoch unspezifische Befunde bei der inneren Leichenbesichtigung, die auf einen zentralen Tod und damit auf eine Vergiftung hinweisen können. Dazu zählen u. a. Blutstauung in Leber, Lungen, Gehirn und Nieren sowie Ödeme von Gehirn und Lungen und eine Weitung der Hohlorgane. Auch Tablettenreste im Magen können einen Hinweis geben<sup>49,82</sup>. Insbesondere für DPH sind in der Literatur einige Einzelfälle mit Obduktionsbefunden dargestellt. Davis *et* Hunt berichten über eine Monointoxikation eines zweijährigen Jungen, bei dem bei der Obduktion Petechien auf Thymus und Epikard, Blutstauung der Lungen und Lungenödem, Gehirnödem sowie eine Blutstauung der Leber und der Nieren festgestellt werden konnten. Außerdem war eine Retention des Mageninhalts auffällig<sup>83</sup>. Turner beschreibt ebenfalls eine Monointoxikation bei einem 17 Monate alten Jungen. Hier fanden sich bei der inneren Besichtigung petechiale Blutungen auf Thymus, Lungen und Herz sowie ein Ödem der Lungen und des Gehirns<sup>17</sup>. Aaron schildert bei einem zwei Jahre alten Jungen in der Obduktion eine venöse Stauung der Milz und massiv verdunkeltes, ödematöses, hämorrhagisches Lungengewebe ähnlich einer Bronchopneumonie<sup>51</sup>. Hausmann *et al.* beschreiben eine akute Kardiomyopathie, ein hämorrhagisches Lungenödem, eine toxische Nekrose der Hepatozyten und eine Schockreaktion der Nieren bei einem 28-jährigen Mann. Des Weiteren konnten im Magen zahlreiche Tablettenreste gefunden werden<sup>55</sup>.



Nach der Aufnahme von Dimenhydrinat berichten Winn *et* McDonnell über ein Gehirn- und Lungenödem sowie eine Blutstauung in beiden Organen, der Leber und der Niere bei einer 19-Jährigen, die noch vier Tage im Krankenhaus überlebt hatte<sup>54</sup>. Auch Backer *et al.*, Lindsay *et al.*, Kamijo *et al.* und Karch beschreiben schwere Lungenödeme nach DPH-Monointoxikation<sup>5,26,34,84</sup>. Eine mögliche Erklärung für das Lungenödem ist das Ungleichgewicht der Aktivierung der Histamin-Rezeptoren. Durch Blockade der H1-Rezeptoren kann Histamin vermehrt an den H2-Rezeptoren wirken. Dadurch kommt es zur Vasodilatation mit vermehrter Gefäßpermeabilität<sup>26</sup>. Es könnte aber auch zusätzlich durch den verminderten kardialen Auswurf zu einem Lungenödem kommen<sup>34</sup>.

### **1.3.5 Rezeptfreie Verfügbarkeit**

In dieser Arbeit wird vor allem Literatur aus dem US-amerikanischen Raum sowie deutschsprachige Literatur aus der Schweiz und Deutschland betrachtet. In diesen Ländern sind beide Substanzen rezeptfrei zu erhalten. DPH und DA sind dabei in Deutschland die einzigen rezeptfreien Schlafmittel auf chemischer Basis<sup>6</sup>. In der Schweiz wird von einer Zunahme der Suizidversuche mit rezeptfreien H1-Antihistaminika seit Einführung der Rezeptpflicht für Barbiturate und bromhaltige Schlafmittel berichtet<sup>11</sup>. Auch in Japan ist DPH zur Behandlung von Schlafstörungen und Übelkeit ohne Rezept zugelassen<sup>5</sup>.

## **1.4 Fragestellung**

Die retrospektive Betrachtung aller Obduktionen des Instituts für Rechtsmedizin der Charité im Zeitraum von 2000 bis 2010, in denen DPH oder DA toxikologisch nachgewiesen werden konnten, erfolgt hier, um auf Basis eines Zehn-Jahres-Zeitraumes einen Überblick über die Anzahl der positiven Messungen von DPH oder DA im Blut oder anderen Geweben zu erhalten und auf dieser Grundlage eine Kategorisierung vornehmen zu können. Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Auswertung der vorhandenen Daten vorzunehmen, diese zu systematisieren und für einen gezielten Vergleich auch mit zukünftigen Fällen zu strukturieren. Dies soll im Hinblick auf die Beurteilung fraglicher sowie eindeutiger DPH- oder DA-Vergiftungen eine Referenz schaffen, welche die zukünftige Beurteilung solcher Fälle vereinfacht.

Durch einen Vergleich der selbst ausgewerteten Fälle mit denen in der Literatur veröffentlichten DPH- und DA-Intoxikationen mit besonderem Augenmerk auf jenen mit tödlichem Ausgang soll eine kritische Überprüfung der eigenen Ergebnisse stattfinden sowie die Plausibilität der in der Literatur diskutierten Ergebnisse der Toxikologie und Obduktion erfolgen. Dazu soll eine

Zusammenfassung der in der Literatur geschilderten letalen Intoxikationen mit DPH und DA erstellt und die verfügbaren Informationen den eigenen Daten gegenüber gestellt werden.

Es stehen drei Fragen zur Beantwortung:

1. Es soll festgestellt werden, wie häufig im Obduktionsgut eines großen rechtsmedizinischen Institutes mit einer Vergiftung dieser Art zu rechnen ist und ob es sich in diesen Fällen um einen Suizid handelt oder andere Ursachen für den Tod -trotz Nachweis der Substanzen- verantwortlich sind. Es sollen Zuteilungen gefunden werden, durch welche die Fälle mit Nachweis von DPH bzw. DA kategorisiert werden können.
2. Es sollen in diesem Zusammenhang Grenzen für Blutkonzentrationen sowie Parameter wie Alter und Geschlecht gefunden werden, die die Einschätzung eines individuellen Falls erleichtern. Es soll untersucht werden, inwiefern Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen bestehen und ob man diese Erkenntnisse bei zukünftigen Fällen nutzen kann.
3. Zuletzt soll die Rezeptfreiheit anhand der Häufigkeit tödlicher Intoxikationen mit und ohne suizidalen Hintergrund neu bewertet werden. Es stellt sich die Frage, ob sich die Anzahl an Vergiftungen durch eine Einführung einer Rezeptpflicht verringern ließe.

## 2 Materialien und Methoden

Als Grundlage dieser Arbeit dienten die Obduktionsakten des Institutes für Rechtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin. Diese enthielten das Obduktionsprotokoll, das toxikologische Gutachten sowie die polizeilichen Ermittlungsunterlagen zum jeweiligen Fall.

Zunächst wurden aus den toxikologischen Verzeichnissen des Institutes alle Sektionsfälle aus dem Zeitraum 2000 bis 2010, bei denen in der toxikologischen Aufarbeitung der Proben DPH oder einer seiner Metaboliten nachgewiesen werden konnte, durch einfache Datenbanksuche herausgesucht. Dabei wurde jeder Fall eingeschlossen, unabhängig von weiteren Kriterien wie Gewebeat, in dem der Nachweis gelang, oder Konzentration. In einem zweiten Suchschritt wurden in gleicher Weise sämtliche Nachweise von DA herausgesucht und gleichzeitig überprüft, ob alle Fälle für DPH erfasst wurden. Die Fälle wurden in einer Tabelle gesammelt und zunächst chronologisch sortiert. Insgesamt handelte es sich um 73 Fälle, in denen DPH nachgewiesen werden konnte. In weiteren 19 Fällen konnte DA nachgewiesen werden.

Im nächsten Schritt wurden für diese Fälle die entsprechenden Unterlagen im Archiv des Institutes für Rechtsmedizin und im Universitätsarchiv der Humboldt-Universität zu Berlin eingesehen. Alle benötigten Unterlagen der Jahre 2005 bis 2010 lagen im Archiv des Institutes vor. Im Universitätsarchiv am Eichborndamm waren die Unterlagen aus den Jahren 2000 bis 2004 des Institutes zu finden. Insgesamt 29 Fallakten wurden im Universitätsarchiv gesichtet.

Die Auswertung der Unterlagen erfolgte mithilfe von vorher festgelegten Parametern. Jeder dieser Parameter wurde für jeden Fall tabellarisch erfasst. Dazu zählten Angaben zur Person, wie Name, Geschlecht, Alter und Geburtsdatum. Auch Größe und Gewicht wurden erfasst sowie der BMI errechnet. Sektionsdatum, Datum der toxikologischen Analyse, Todeszeitpunkt sofern vorhanden, Zeitpunkt der Todesfeststellung sowie die auffindende Person und der Fundort wurden zur Determinierung des zeitlichen und örtlichen Rahmens erfasst. 3 wesentliche Gruppen weiterer Kriterien wurden festgelegt:

1. Kriterien wie vorrangegangene Suizidversuche, Äußerungen des Todeswunsches gegenüber Dritten, Fund eines Abschiedsbriefes, psychiatrische Anamnese sowie mögliche Motive für eine Selbstbeschädigung
2. Obduktionsergebnisse unterteilt in die Kriterien: Fund zentraler Todeszeichen, Vorhandensein von Tablettenschlamm im Magen, Blutverlust, Fäulniserscheinungen und Vorerkrankungen, Todesart und Todesursache

3. toxikologische Ergebnisse mit den Parametern: untersuchte Matrix, gemessene Substanzen und deren Konzentration, Tabletten- oder Schachtelfund am Fundort, Alkoholblutkonzentration und vorrangigener Konsum von Alkohol oder Drogen

Anschließend fand eine Analyse der Fälle statt. Dabei wurden verschiedene Subgruppen untereinander verglichen.

Die verwendeten Daten wurden alle durch das Institut für Rechtsmedizin der Charité erhoben. Jeder Fall wurde am Institut obduziert und anschließend toxikologisch mit qualitätsgeprüften Methoden untersucht. Zur Messung der Konzentrationen von DPH und DA in Blut, Mageninhalt und Leber wurde dabei die Methode der High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) angewendet. Zur Bestimmung der Konzentration von Alkohol im Blut, Urin oder Muskel wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse des Alkoholdehydrogenase(ADH)-Verfahrens angegeben.

Es folgte eine Literaturrecherche zur Auffindung der in der deutschsprachigen und englischsprachigen Literatur vorhandenen Veröffentlichungen zu DPH- und DA- Intoxikationen mithilfe von PubMed und MEDPILOT unter den Suchbegriffen „diphenhydramine“, „doxylamine“, „intoxication“, „overdose“, „fatality“ und „suicide“ mit variablen Kombinationen dieser Suchbegriffe sowie deren Übersetzungen auf Deutsch. Dabei wurde zuletzt am 01.03.2012 aktuelle Literatur recherchiert. Ausgewählt wurden alle Publikationen, die sich mit überlebten und letalen Intoxikationen mit einer der beiden Substanzen beschäftigen sowie solche, die potentiell tödliche Nebenwirkungen beschreiben. Zum besseren Verständnis der Substanz sowie zur Erfassung vergleichender Studien von Antihistaminika wurden in ähnlicher Weise zu den Schlagwörtern „pharmacokinetics“, „intoxication“, „side effects“ und „antihistamines“ recherchiert. Eingeschlossen wurden solche Arbeiten, die sich mit der Metabolisierung einer der beiden Substanzen beschäftigen und in denen Angaben zu oraler Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und First-Pass-Effekt gemacht werden. Des Weiteren wurden Arbeiten ausgewählt, die sich zwar nicht alleinig mit DPH oder DA beschäftigen, diese Substanzen aber in den Kontext zu anderen Antihistaminika rücken und dabei auf Nebenwirkungen und Intoxikationen eingehen. Auch wurden die Daten des Statistischen Bundesamtes zu den Todesursachen 2010 und der jährliche Report des American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System zur Analyse herangezogen.

Mithilfe der Literatur konnte eine Tabelle angelegt werden, in denen die dort beschriebenen Fälle letaler Monointoxikationen durch eine der beiden Substanzen mit allen vorhandenen

Angaben erfasst sind. Insgesamt handelt es sich um 35 Fälle für DPH und 4 Fälle für DA, die von 1951 bis 2008 in der Literatur zu finden waren. Die Fälle wurden anschließend kategorisiert und bei Angabe der Blutkonzentration und eindeutiger Monointoxikation ohne konkurrierende Todesursachen tabellarisch dargestellt. Um die Zuordnung der Fälle zu den Akten zu erleichtern, wurden diese im Folgenden mit ihrer Sektionsnummer benannt. Die Tabellen enthalten die jeweils relevanten Informationen für den einzelnen Fall oder die Fallgruppe.

In den Ergebnissen wurden vielfach Fälle vorgestellt, die exemplarisch besonders geeignet waren, wichtige Schlüsse zu bestätigen. In der weiteren Bearbeitung wurden aber auch Kasuistiken eingefügt, um einzelne Punkte zu unterstreichen, die durch diese besonders hervorgehoben wurden. Die Fallvorstellungen, die als solche gekennzeichnet sind, wurden anschließend noch einmal separat diskutiert. Dies gilt jedoch nicht für die Einzelfälle, die innerhalb der Ergebnisse bewertet und kurz diskutiert wurden, um eine bessere Übersichtlichkeit auf Kosten der strikten Trennung zwischen den Bereichen „Ergebnisse“ und „Diskussion“ zu erreichen.

Die Informationen zu denen im Ergebnisteil und in der Diskussion genannten Arzneistoffen, die z. B. im Rahmen von Mischintoxikationen besprochen wurden, fanden sich in den toxikologischen Gutachten der jeweiligen Fälle und sind diesen entnommen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Überblick

In einem ersten Schritt wurde die Gesamtheit der Fälle strukturiert und verschiedene Parameter wie Alter und Geschlecht zusammengefasst. Um einen Überblick über die Art der Todesfälle zu erhalten, wurden diese in die Subgruppen „Suizide“ und „Vergiftungen“, bei denen eine der beiden Substanzen eine Rolle spielte, aufgeteilt.

#### 3.1.1 Zusammenfassung aller Fälle

##### Häufigkeit am Institut

Diphenhydramin (DPH) konnte bei 73 Obduktionen und Doxylamin (DA) bei 19 Obduktionen nachgewiesen werden. Insgesamt fanden zwischen 2000 und 2010 8.131 Sektionen am Institut statt. DPH war damit ungefähr in 1 % aller Sektionen am Institut nachzuweisen, DA hingegen nur in 0,2 % der Fälle.

	Sektions- zahlen	Fallzahlen DPH	in %	Fallzahlen DA	in %
2000	526	3	0,6	0	0,0
2001	565	6	1,1	0	0,0
2002	606	10	1,7	0	0,0
2003	563	2	0,4	1	0,2
2004	519	6	1,2	1	0,2
2005	711	1	0,1	3	0,4
2006	640	7	1,1	0	0,0
2007	927	6	0,6	7	0,8
2008	962	10	1,0	4	0,4
2009	1050	9	0,9	2	0,2
2010	1062	13	1,2	1	0,1
<i>Gesamt/ Durchschnitt</i>	8131	73	0,9	19	0,2

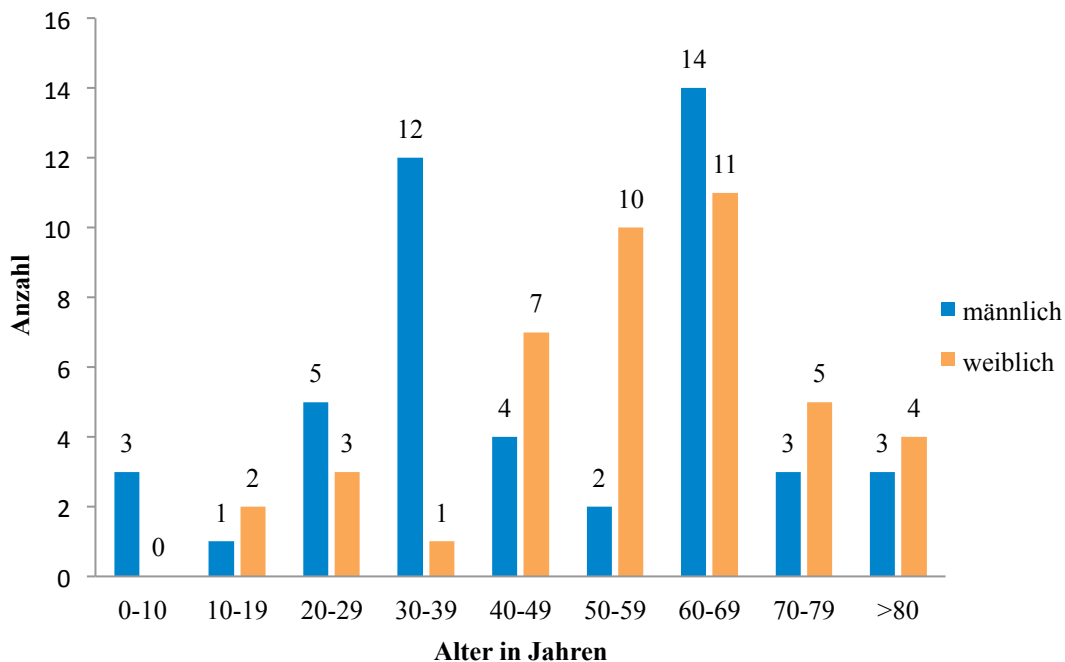
**Tabelle 5: Vollständige Erfassung der Fälle mit toxikologischem Nachweis von DPH und DA**

Zahlen für die Jahre 2000 bis 2010 in Relation zu allen Sektionen am Institut für Rechtsmedizin der Charité Berlin im entsprechenden Jahr; gemessen entweder in Venenblut, Herzblut, Mageninhalt oder Leber inklusive aller Fälle, in denen nur Metaboliten nachgewiesen werden konnten, nicht aber die Muttersubstanz

Tabelle 5 zeigt dabei einen Überblick über die Häufigkeit DPH- oder DA-positiver Blut- oder Gewebeproben im betrachteten Zeitraum und setzt diese in Relation zu den durchgeführten Sektionen am Institut pro Jahr.

## Geschlechter- und Altersverteilung

In 89 der untersuchten 92 Fälle ergab sich sowohl eine relativ ausgeglichene Geschlechterverteilung (45 Betroffene männlichen Geschlechts, 44 Betroffene weiblichen Geschlechts) als auch eine heterogene Altersstruktur zwischen 17 und 92 Jahren. In den übrigen drei Fällen handelte es sich um männliche Kleinkinder im Alter unter drei Jahren. Bei diesen wurde zwar DPH festgestellt, es war aber jeweils nicht todesursächlich.



**Grafik 1: Altersverteilung aller Obduktionen, bei denen DPH oder DA nachgewiesen werden konnte**

Insgesamt 90 Fälle mit Altersangabe; Aufteilung nach Alter und Geschlecht; auf der Abszisse Angabe des Alters in Jahren (in Zehn-Jahres-Abständen beginnend mit Personen unter 10 Jahren und endend bei Personen über 80 Jahren)

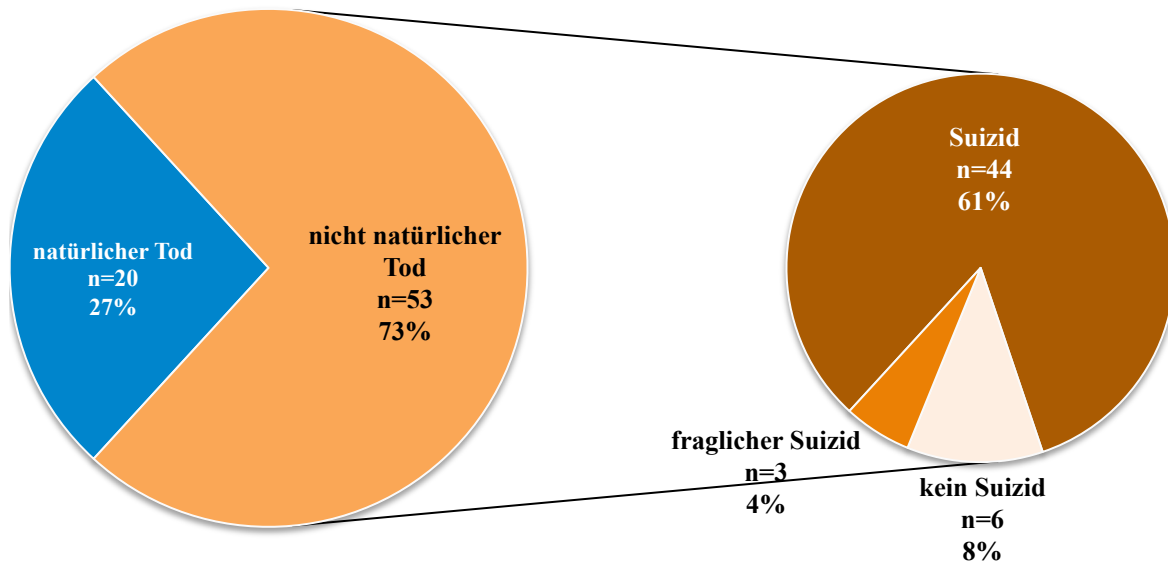
Grafik 1 zeigt die Altersverteilung für alle Obduktionen, in denen eine der beiden untersuchten Substanzen nachgewiesen werden konnte. Für zwei Fälle gab es keine Altersangabe; diese wurden hier nicht aufgeführt. 28 % der Todesfälle fanden sich allein zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr. 32 % der männlichen Betroffenen waren in diesem Alter, 26 % im Alter von 30 bis 39 Jahren. Die weiblichen Betroffenen waren in 25 % zwischen 60 und 69 Jahren alt, in 22 % zwischen 50 und 59 Jahren.

## Einteilung der Fälle nach Todesart

Es findet sich in Grafik 2 und Grafik 3 eine weitere Unterteilung der Fälle nach natürlicher oder nicht natürlicher Todesart. Dabei ist dargestellt, ob es sich im Falle einer nicht natürlichen

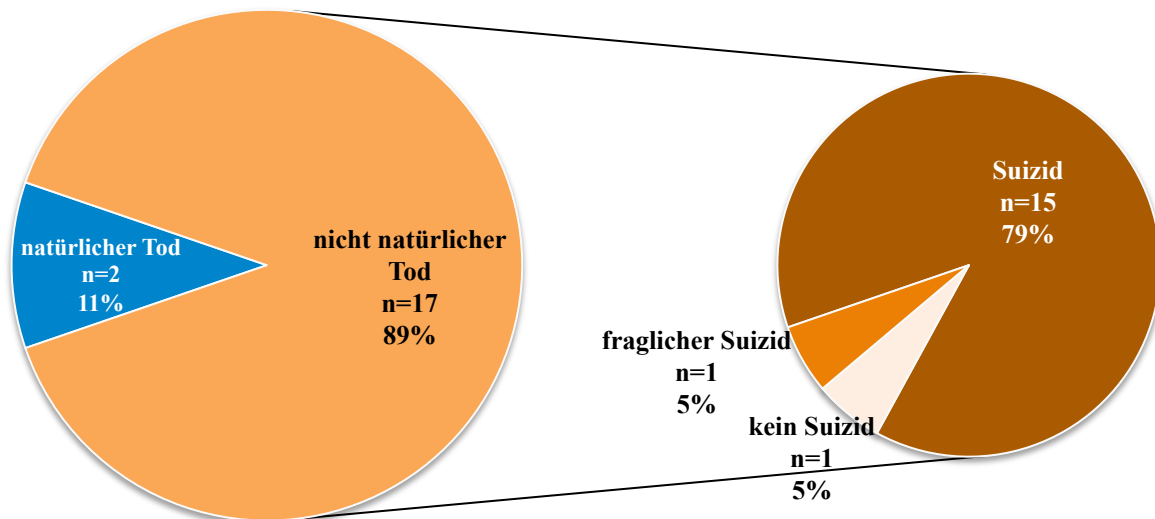


Todesart um einen Suizid handelte. Grafik 2 zeigt dabei die Zahlen für DPH und Grafik 3 für DA. Es starben ca. 76 % einen nicht natürlichen Tod bezogen auf alle 92 Fälle und in 64 % handelte es sich um einen Suizid. In 22 der Fälle lag ein natürlicher Tod vor.



**Grafik 2: Fälle mit Nachweis von DPH unterteilt nach natürlicher oder nicht natürlicher Todesart**

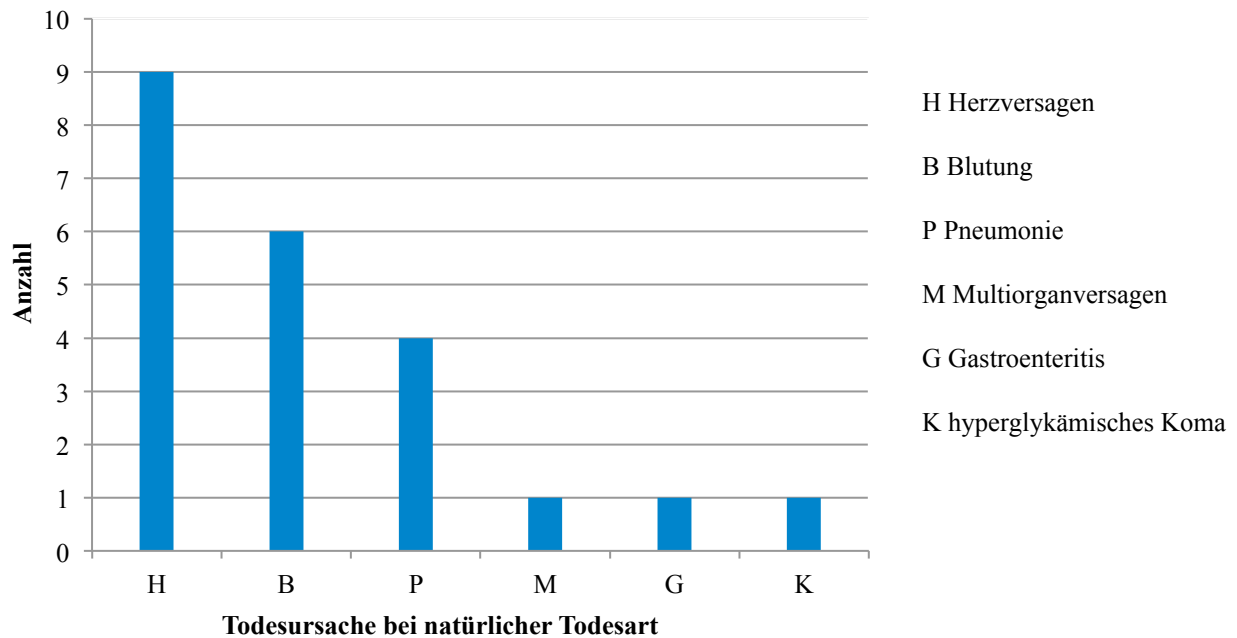
Weitere Unterteilung der nicht natürlichen Todesart nach Suizid, kein Suizid und fraglicher Suizid; jeweils Angabe der absoluten Anzahl und des prozentualen Anteils an der Gesamtzahl



**Grafik 3: Fälle mit Nachweis von DA unterteilt nach natürlicher oder nicht natürlicher Todesart**

Weitere Unterteilung der nicht natürlichen Todesart nach Suizid, kein Suizid und fraglicher Suizid; jeweils Angabe der absoluten Anzahl und des prozentualen Anteils an der Gesamtzahl

Die Todesursachen bei natürlicher Todesart sind in Grafik 4 dargestellt. Dabei sind Herzversagen (u. a. aufgrund von Linksherzinsuffizienz, Myokarditis, Perikarditis etc.) und Blutungen (u. a. aus Tumoren, Ösophagusvarizen etc.) die häufigsten Todesursachen.



**Grafik 4: Todesursachen bei natürlicher Todesart im betrachteten Kollektiv (n=22)**

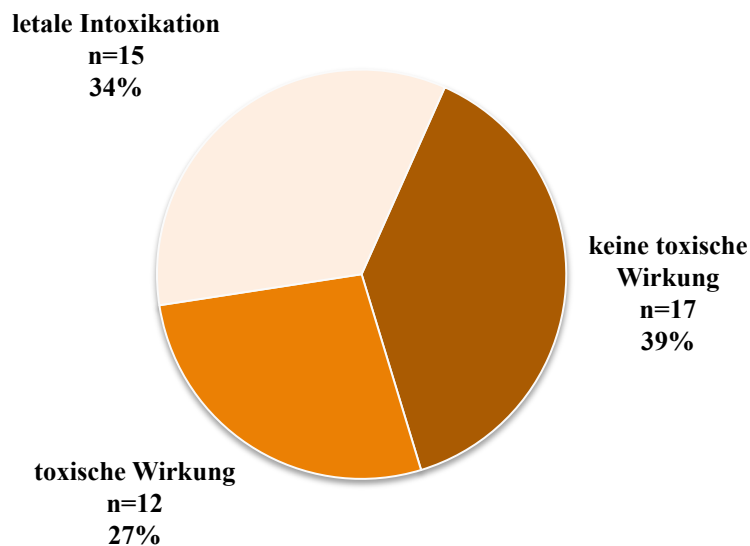
### 3.1.2 Zusammenfassung aller Suizide

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 59 Suizide betrachtet. 40-mal konnte DPH nachgewiesen werden und 15-mal DA. In 4 weiteren Fällen wurden DPH und DA nachgewiesen. Diese Fälle sind in Grafik 2 (siehe Abschnitt 3.1.1; S. 27) als Suizid, in dem DPH nachgewiesen werden konnte, aufgeführt.

#### Relevanz der Substanzen im Rahmen des Suizides

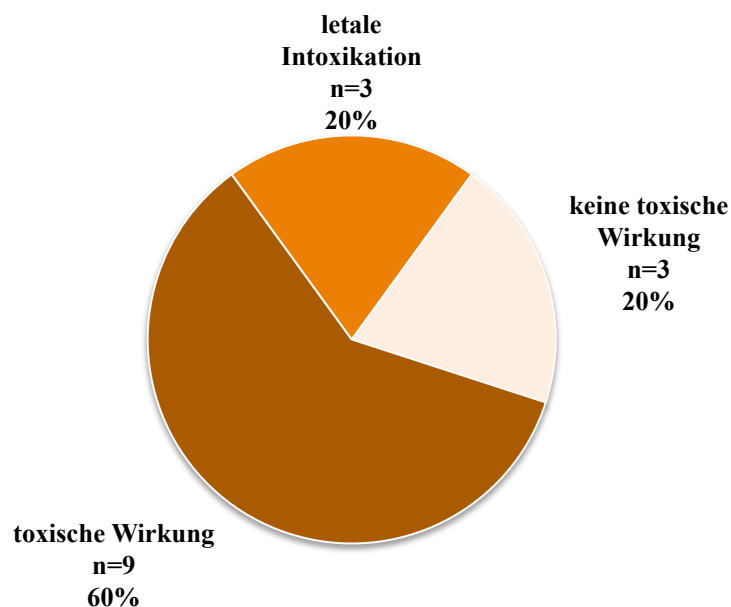
Da in dieser Arbeit absichtliche Vergiftungen mit DPH und DA von besonderem Interesse waren, wurden die Suizide in 3 Kategorien unterteilt, je nachdem, ob DPH oder DA eine Bedeutung für den Todeseintritt hatten oder nicht. Dabei waren die Unterscheidungskriterien wie folgt: Entweder spielten DPH oder DA für den Suizid keine Rolle, das heißt die Blutkonzentration lag unterhalb der als toxisch festgesetzten Blutkonzentration von 1,0 µg/ml für DPH bzw. 0,8 µg/ml für DA. Hier wurden auch Fälle eingeordnet, bei denen man aufgrund der Mageninhaltkonzentration diskutieren könnte, ob DPH bzw. DA kurz vor dem Suizid eingenommen wurde und trotz übertherapeutischer Einnahme zum Zeitpunkt des Todes noch nicht in toxischer Konzentration im Blut vorlag („keine toxische Wirkung“- Grafik 5 bzw.

Grafik 6). Alternativ lagen DPH bzw. DA zwar in toxischen Konzentrationen im Blut vor, aber es konnten entweder konkurrierende Todesursachen oder eine konkrete andere Todesursache festgestellt werden („toxische Wirkung“- Grafik 5 bzw. Grafik 6). Zuletzt wurden die Fälle zusammengefasst, in denen eine Intoxikation mit DPH oder DA, allerdings auch in Kombination mit anderen Substanzen, vorlag („letale Intoxikation“- Grafik 5 bzw. Grafik 6).



**Grafik 5: Aufteilung der Suizide nach Relevanz von DPH (n=44)**

Unterteilung je nach Toxizität der Substanz; jeweils Angabe der absoluten Anzahl und des prozentualen Anteils an der Gesamtzahl



**Grafik 6: Aufteilung der Suizide nach Relevanz von DA (n=15)**

Unterteilung je nach Toxizität der Substanz; jeweils Angabe der absoluten Anzahl und des prozentualen Anteils an der Gesamtzahl

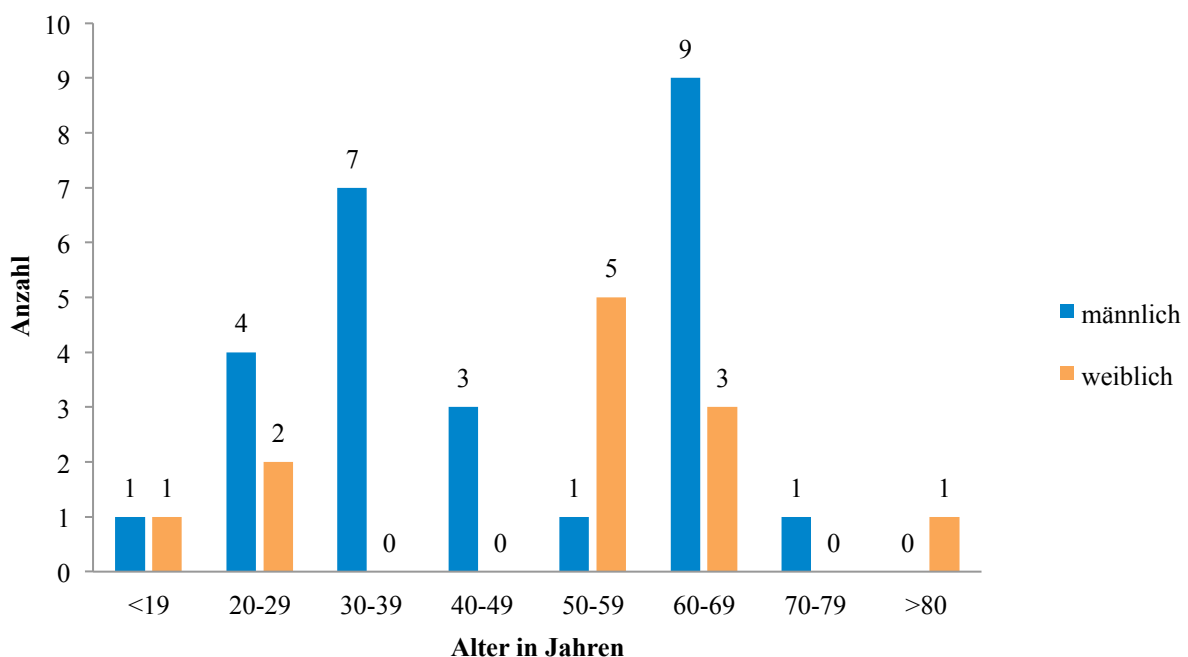
In den folgenden Abschnitten wurden alle Suizide näher betrachtet, in denen entweder DPH oder DA zumindest in toxischen Blutkonzentrationen vorlagen oder sogar für den Tod mitverantwortlich waren.

### **Merkmale der untersuchten Suizide**

In Bezug auf die 39 Suizide, in denen entweder DA oder DPH eine Relevanz besaßen, wurden einige wichtige Parameter näher betrachtet.

#### ***Geschlechter- und Altersverteilung***

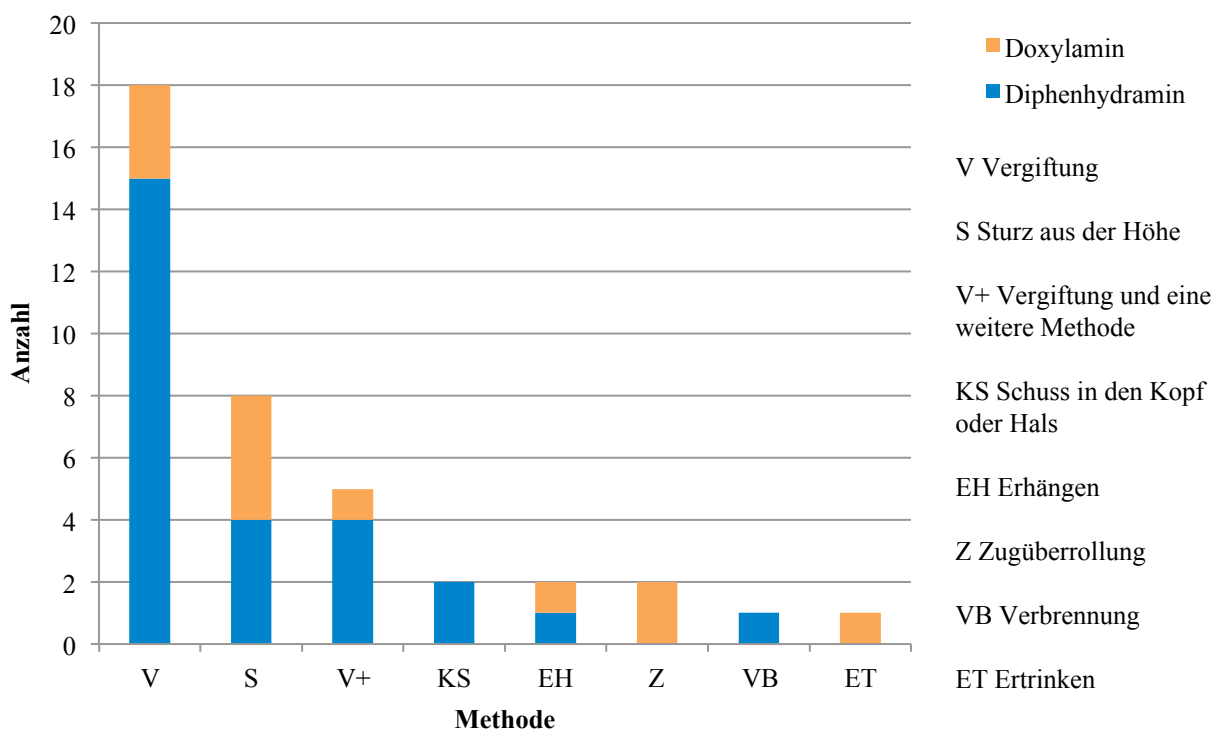
Insgesamt handelte es sich in 27 der Fälle um männliche und in 12 Fällen um weibliche Suizidenten. Grafik 7 zeigt die Altersverteilung für dieses Kollektiv. Für einen Fall fanden sich keine Altersangaben. Der jüngste Betroffene war 17 Jahre alt und die Älteste 81 Jahre. 31 % der Suizide lagen in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren. Des Weiteren sind weniger als halb so viele Frauen wie Männer betroffen. 25 % der Männer waren zwischen 30 und 39 Jahren alt, 33 % zwischen 60 und 69 Jahren. Im Alter zwischen 30 und 50 Jahren war keine Frau betroffen.



**Grafik 7: Altersverteilung der 38 Suizidenten, bei denen DPH oder DA für deren Suizid von Relevanz waren**  
Aufteilung nach Alter und Geschlecht; auf der Abszisse Angabe des Alters in Jahren (in 10-Jahres-Abständen beginnend mit Personen unter 20 Jahren und endend bei Personen über 80 Jahren)

## Methoden

Im untersuchten Kollektiv fand sich ein heterogenes Bild der gewählten Methodik zur Herbeiführung des Todes. Zur Bestimmung dieser wurden sowohl der Befund der Sektion als auch der der Toxikologie ausgewertet. Nicht jeder Suizid, in dem DPH oder DA im Blut in toxischen Konzentrationen nachgewiesen wurde, stand auch im Zusammenhang mit einer tödlichen Vergiftung durch eine der beiden Substanzen. In 16 Fällen war eine Vergiftung nicht die Todesursache. In 5 Fällen wurden neben der festgestellten Vergiftung weitere konkurrierende Todesursachen festgestellt. Dazu zählten u. a. selbstbeigebrachte Verletzungen mit hohem Blutverlust und die Inhalation von Abgasen. In Grafik 8 sind alle verwendeten Methoden dargestellt. Sie stellt bei kombinierten Suiziden die letztlich todesursächliche Methode dar. Die Fälle, in denen eine Vergiftung mit einer weiteren Todesursache konkurrierte und jede Methode für sich genommen tödlich gewesen wäre, wurden gesondert mit der Abkürzung „V+“ angegeben. Die Vergiftung war bei den bearbeiteten Fällen die häufigste gewählte Methode. Immerhin 20 % der Fälle waren solche, in denen der Suizident durch einen Sturz aus großer Höhe gestorben ist und dennoch vorher DPH oder DA in toxischen Dosierungen eingenommen hatte.



**Grafik 8: Verwendete Methoden zur Selbsttötung im untersuchten Kollektiv**

Farbliche Unterscheidung zwischen DPH und DA; Mischintoxikationen mit DPH und DA finden sich bei den DPH-Fällen

### ***Fundort und Fundumstände***

Häufig bedingten die gewählten Methoden den Fundort in spezifischer Weise. In 23 der 39 Fälle wurde der Suizid in der eigenen Wohnung vollzogen und zwar mit Methoden, die eher ortsunabhängig waren wie z. B. Vergiftung, Schuss in den Kopf, Verbrennen und das Beibringen von Schnittverletzungen. Die Voraussetzungen, die hier erfüllt sein mussten, waren eher das Vorhandensein bestimmter Materialien. Im untersuchten Kollektiv waren 8 Suizidenten von in Berlin befindlichen Hochhäusern gestürzt. Das Stockwerk variierte stark zwischen dem 2. und 16. Stock. Weitere Methoden, die den Ort diktierten, waren die Inhalation von Abgasen (Auto - 1 Fall) und die Überrollung durch einen Zug (Gleisbett - 2 Fälle). In 4 Fällen wurden die Leichen in Wäldern oder auf unbebauten Grundstücken gefunden, die sich aufgrund der Abgeschlossenheit dann ebenfalls für z. B. Vergiftungen eigneten. Ein Mann fand sich in einem fremden Keller.

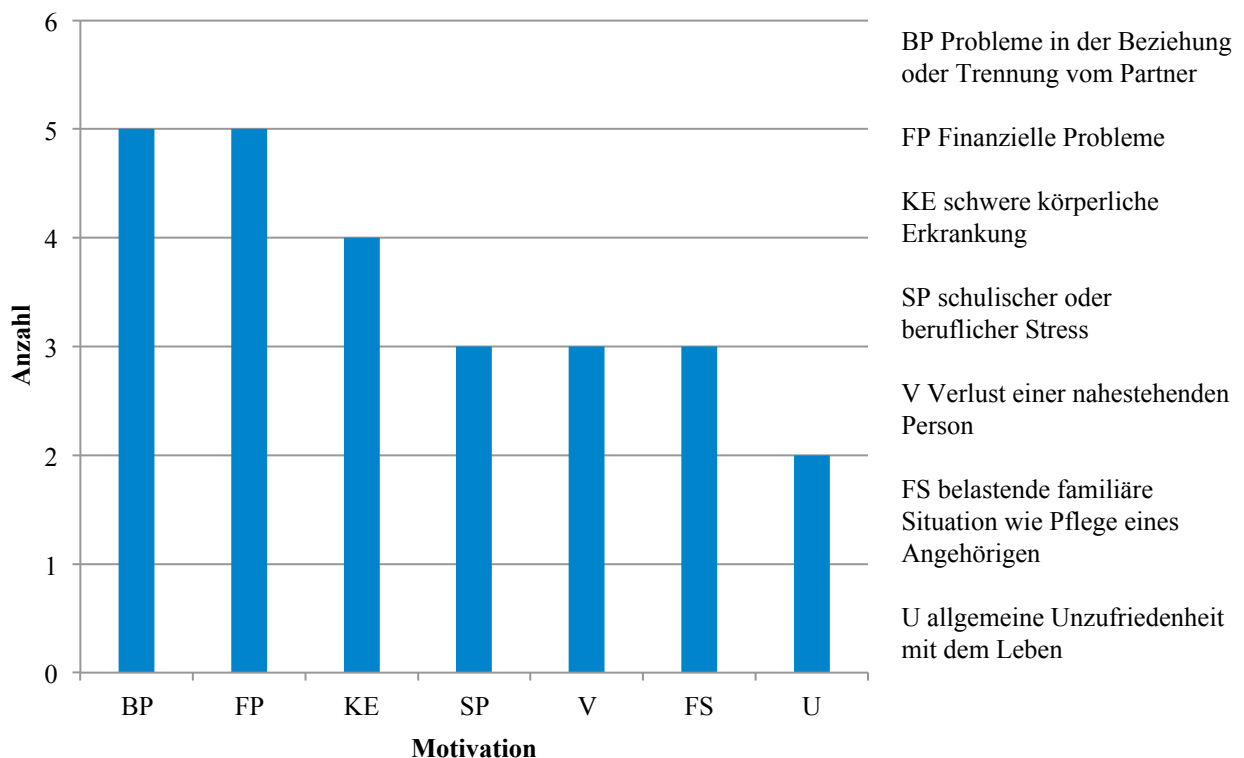
### ***Ankündigung des bevorstehenden Suizides***

Es konnten mehrere Vorboten im Kontext der untersuchten Suizide in den Unterlagen gefunden werden, die rückwirkend auf den geplanten Suizid schließen ließen. Betrachtet wurden vorangegangene Suizidversuche, welche häufig zu einem weiteren Versuch prädisponierten. Es wurde ebenfalls erfasst, wenn Personen vorherig den Todeswunsch geäußert oder einen Abschiedsbrief hinterlassen hatten. Nicht in jedem Fall war es jedoch möglich, entsprechende Informationen den Akten zu entnehmen.

In 13 Fällen konnte ein vorheriger Suizidversuch durch die polizeiliche Ermittlung festgehalten werden. Von diesen war in 8 Fällen von mehreren vorangegangenen Suizidversuchen die Rede. 5 der Betroffenen hinterließen einen Abschiedsbrief und äußerten ihren Todeswunsch einem Dritten gegenüber. In 13 Fällen wurde ausschließlich ein Abschiedsbrief hinterlassen und in weiteren 5 Fällen nur der Todeswunsch geäußert. In knapp 60 % der relevanten Suizide fanden sich also starke Hinweise auf einen Suizid. Zu beachten waren die individuellen Unterschiede zwischen den Einzelfällen. Der Todeswunsch wurde zum Teil an Familienmitglieder herangetragen, zum Teil an weniger nahe stehende Personen wie den Hausarzt oder Arbeitskollegen. Unter dem Begriff Abschiedsbrief wurden hier alle schriftlichen Hinterlassenschaften zusammengefasst, die mit dem geplanten Tod in engem Zusammenhang standen. Dazu zählten z. B. auch ein kurzfristig erstelltes Testament oder ein vorgefertigtes Formular der Deutschen Gesellschaft für Humanes Sterben (DGHS), welches von der betreffenden Person ausgefüllt worden war.

## Motivation

Die Motivation für einen Suizid war stark von den Umständen, in denen sich die Einzelpersonen befanden sowie vom subjektiven Empfinden dieser Umstände abhängig. Dennoch gab es Überschneidungen zwischen den einzelnen Fällen, die eine gewisse Kategorisierung möglich machten. In 25 der 39 untersuchten Suizide waren die Gründe für den Freitod aus Abschiedsbriefen oder Befragungen von Angehörigen und Freunden durch die Polizei ersichtlich. Diese sind in Grafik 9 zusammengestellt.



**Grafik 9: Gründe für den Suizid im untersuchten Kollektiv**

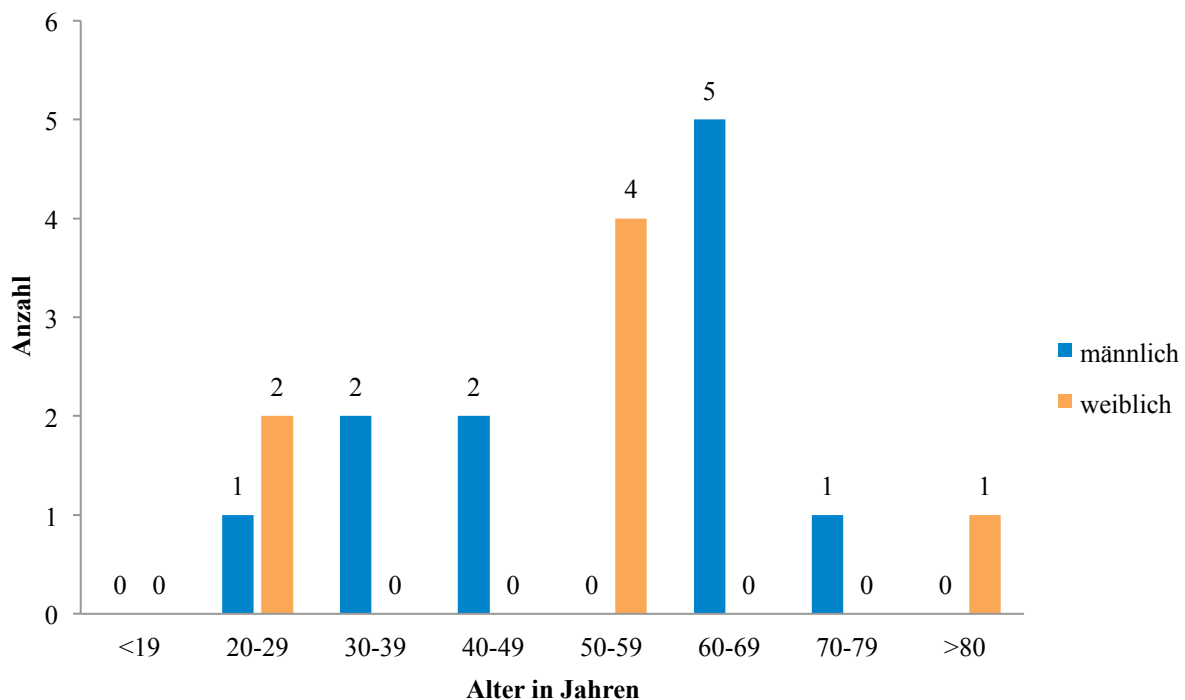
Motive für 25 der 39 betrachteten Suizide nach den Aussagen von Familienangehörigen, Freunden oder Dritten sowie, sofern vorhanden, den Abschiedsbriefen entnommen

### 3.1.3 Zusammenfassung aller suizidalen Vergiftungen

Unter allen 92 Fällen fanden sich 27 Vergiftungen, die aufgrund der Intoxikation tödlich verliefen. In 4 dieser Vergiftungen konnte DA im Blut nachgewiesen werden und in 23 der Vergiftungen DPH. Bei 6 der Vergiftungen handelte es sich nicht oder nur fraglich um einen Suizid. 3 dieser Fälle waren Personen, die durch Drogen umgekommen sind. Im Folgenden wurden für diese 18 Vergiftungen, in denen die beiden untersuchten Substanzen für den Tod mitverantwortlich waren, einige Parameter näher untersucht. Dabei war DA in 3 Fällen für den Tod von Bedeutung, DPH hingegen in 15 Fällen.

## Geschlechter- und Altersverteilung

Von den insgesamt 18 hier dargestellten Vergiftungen waren in 11 Fällen Männer betroffen und in 7 Fällen Frauen. 22 % der Frauen waren zwischen 50 und 59 Jahren alt, während 27 % der Männer in der Spanne zwischen 60 und 69 Lebensjahren lagen. Eine Übersicht findet sich in Grafik 10.



**Grafik 10: Altersverteilung der 18 Suizidenten, bei denen eine letale Vergiftung mit DPH oder DA vorlag**

Auch Kombinationsvergiftungen mit mehreren Substanzen; Aufteilung nach Alter und Geschlecht; auf der Abszisse Angabe des Alters in Jahren (in 10-Jahres-Abständen beginnend mit Personen unter 20 Jahren und endend mit Personen über 80 Jahren)

## Sektionsergebnisse

Für die Vergiftungen mit H1-Antihistaminika gibt es keine spezifischen Sektionsbefunde. Lediglich unspezifische Vergiftungszeichen wie Tablettenreste im Magen und Zeichen des zentralen Todes können auf eine DPH- oder DA-Vergiftung hinweisen. In diesem Abschnitt wurden die Sektionsbefunde zusammengestellt, welche bei den Obduktionen der Verstorbenen gefunden werden konnten. Dabei wurden nur die Fälle ausgewertet, bei denen eine letale Vergiftung vorlag, für die DPH oder DA mitverantwortlich war. Allgemein handelte es sich dabei um folgende Befunde: Gehirn- und Lungenödem, prall gefüllte Harnblase, flüssiges Leichenblut und venöse Blutstauung der inneren Organe. Die Frequenz, mit der diese Befunde



bei den betrachteten 18 Vergiftungen auffällig wurden, ist in Tabelle 6 aufgelistet. In den hier beschriebenen Fällen wurden immer mindestens 3 der Befunde als Komplex bei der Obduktion nachgewiesen. In 13 Fällen, also in etwa 70 % der Fälle, in denen durch die chemisch-toxikologische Untersuchung eine Vergiftung festgestellt werden konnte, wurden auch entsprechende Hinweise bei der Obduktion gefunden. Tablettenreste im Magen konnten in 5 der 18 Fälle entdeckt werden.

Blutstauung der Organe	Lungenödem	Gehirnödem	gefüllte Harnblase	flüssiges Leichenblut
11	10	9	7	6

**Tabelle 6: Sektionsbefunde bei 18 Vergiftungen, bei denen DPH oder DA für die letale Intoxikation mitverantwortlich waren**

5 Kriterien des zentralen Todes, aufgelistet nach der Häufigkeit des Vorkommens, die für eine Vergiftung hinweisend sind und im Kollektiv bei der Obduktion festgestellt werden konnten

### 3.2 Diphenhydramin

Zur Bewertung der Fälle, in denen DPH toxikologisch nachgewiesen werden konnte, wurde zunächst der Blutkonzentration Beachtung geschenkt. Gemäß den in Abschnitt 1.3.3 genannten Literaturangaben für Konzentrationsgrenzen der jeweiligen Bereiche wurden die Fälle für diese Arbeit nach den Vorschlägen von Levine *et al.*, wie in Tabelle 7 gezeigt, aufgeteilt<sup>80</sup>. Dort ist auch die jeweilige Fallzahl aufgelistet, die der entsprechenden Kategorie zugeordnet werden konnte. Insgesamt war in 73 Fällen DPH toxikologisch nachzuweisen, in 4 Fällen konnte jedoch kein Blut asserviert werden. Diese Fälle wurden gesondert betrachtet. In 3 Fällen konnte bei Kindern DPH nachgewiesen werden.

Therapeutische Blutkonzentration	Toxische Blutkonzentration	Komatös-letale Blutkonzentration
< 1 µg/ml	1 - 5 µg/ml	> 5 µg/ml
41 x	18 x	10 x

**Tabelle 7: Korrelation zwischen Blutkonzentration und Toxizität von DPH**

Jeweiliger Bereich der Blutkonzentration, der entweder als therapeutisch, toxisch oder komatös-letal eingeschätzt wurde sowie die Anzahl der Fälle in den einzelnen Kategorien

#### 3.2.1 Therapeutische Blutkonzentration

In 41 von 73 Fällen, in denen DPH nachgewiesen wurde, konnte eine Blutkonzentration von unter 1 µg/ml gemessen werden. Davon lagen 9 unterhalb einer Konzentration von 0,1 µg/ml. Obwohl es sich um den hier festgelegten therapeutischen Bereich handelte, konnte nicht ohne weitere Prüfung davon ausgegangen werden, dass DPH in diesen Fällen zu therapeutischen

Zwecken aufgenommen wurde. In einem 2. Schritt wurde deshalb nach Bewertung der Blutkonzentration die Konzentration von DPH im Mageninhalt beurteilt. In der Literatur fanden sich keine Angaben bezüglich kritischer Konzentrationen von DPH im Mageninhalt. In dieser Arbeit wurde eine willkürlich festgesetzte Grenze von 5 µg/ml geschaffen, die anschließend diskutiert wurde. Von den 24 Fällen, in denen im Mageninhalt DPH gemessen werden konnte, wurde in 16 eine Mageninhaltskonzentration von maximal 4,33 µg/ml gemessen. Die restlichen 8 Fälle wiesen Konzentrationen von mehr als 12,7 µg/ml auf. Welche Aussagen sich aufgrund der Konzentration im Mageninhalt treffen lassen, wird am Ende dieser Arbeit diskutiert. Es fand außerdem mithilfe der Metaboliten, insbesondere DPMA, eine Abschätzung des Zeitabstandes zwischen Einnahme und Blutabnahme bzw. Todeszeitpunkt statt. Es konnte so auch beurteilt werden, ob es zu einer Kumulation bei vermuteter längerfristiger Einnahme gekommen war.

### **Konzentration im Mageninhalt kleiner als 5 µg/ml**

In 16 Fällen lag sowohl eine therapeutische Blutkonzentration vor als auch eine Konzentration im Mageninhalt von weniger als 5 µg/ml. Es wurde vermutet, dass es sich daher um eine Aufnahme mit einem gewissen Zeitabstand zum Todeszeitpunkt oder um eine geringe Aufnahmemenge handelte. Bei fehlendem Nachweis im Mageninhalt konnte auch eine parenterale Aufnahme erfolgt sein. Diese Annahmen wurden anhand der zusammengetragenen Informationen aus polizeilichen Unterlagen, toxikologischen Gutachten und Sektionsbefunden überprüft.

In den 16 betrachteten Fällen fanden sich durchschnittlich 0,33 µg/ml DPH im Blut mit einer Spannbreite von 0,015 bis 0,64 µg/ml. Die Mageninhaltskonzentrationen lagen zwischen 0,14 und 4,33 µg/ml. Meistens handelte es sich um eine therapeutische Einnahme, bestätigt durch die Kombination niedriger Blut- und Mageninhaltskonzentrationen. DPH konnte in dieser Kategorie für keinen Tod verantwortlich gemacht werden, unterstützt dadurch, dass in 15 von 16 Fällen durch die Obduktion eine eindeutige Todesursache festgestellt werden konnte. Unter den betrachteten Fällen fanden sich 5 Suizide, welche jedoch nicht durch eine Intoxikation erfolgten.

Besonders betrachtet wurden die Fälle, in denen zusätzlich der Metabolit DPMA beurteilt werden konnte. Diese sind mit Ausnahme der darauf folgenden Fallvorstellung in Tabelle 8 zusammengefasst. DPH sollte in keinem dieser Fälle eine Rolle für den Todeseintritt gespielt haben. Lag der geschätzte Zeitpunkt der Einnahme weniger als 5 h vor dem Tod, so konnten in den beiden dargestellten Fällen plausible Erklärungen gefunden werden, die zu der therapeutischen Blutkonzentration passten. Eine Einnahme von Dimenhydrinat, einem

Arzneistoff, welcher DPH enthält und ein potentes Mittel gegen Übelkeit ist, kam jeweils als Begründung in Betracht. Durch DPMA und den so errechenbaren Quotienten kann aber auch bei sehr geringen Mengen im Magen und niedrigen Blutkonzentrationen beurteilt werden, wie kurz zuvor die Einnahme stattfand.

<i>Fall- #</i>	<b>DPH (Blut)</b>	<b>DPMA (Blut)</b>	<b>DPMA/ DPH</b>	<b>mögliche Aufnahme</b>	<b>Todesursache</b>	<b>möglicher Einnahmegrund</b>
116/ 03	0,38	0,48	1,26	vor > 10 h	Sturz aus der Höhe	?
612/ 06	0,26	0,71	2,73	vor > 10 h	Schuss in den Kopf	zur Medikation gehörte Dimenhydrinat
416/ 08	0,32	0,15	0,47	vor < 5 h	unklar; ev. Herzversagen	hatte bis kurz vor dem Tod an Übelkeit und Erbrechen gelitten
816/ 08	0,61	0,17	0,28	vor < 5 h	inneres Verbluten	in der Nacht vor dem Tod zwei Zäpfchen gegen Übelkeit; um 06:45 Uhr tot aufgefunden
866/ 09	0,23	0,6	2,6	vor > 10 h	Herzversagen bei schwer geschädigtem Herzen	?
970/ 10	0,33	0,75	2,27	vor > 10 h	Verbluten aus selbstbeigebrachten Schnittverletzungen	?

**Tabelle 8: Fälle mit therapeutischer Blutkonzentration von DPH, bei denen der Metabolit DPMA bestimmt wurde**

Vorliegen einer therapeutischen Blutkonzentration von DPH und einer Mageninhaltkonzentration unter 5 µg/ml; Angabe aller Konzentrationen in µg/ml gemessen im Blut mit Einschätzung des möglichen Zeitpunktes der Einnahme (> = mehr als; < = weniger als) anhand des Quotienten aus DPMA und DPH, des Weiteren der Todesursache und des möglichen Einnahmegrundes

Die erste Fallvorstellung betrifft einen 3 Jahre alten Jungen, der von seinen Eltern misshandelt worden war. Sie kann noch einmal besonders die Rolle von DPMA zur Einschätzung der Aufnahmezeit unterstreichen:

*Fallvorstellung Y. I., 3 J., m (64/02)<sup>1</sup>*

Es handelte sich in diesem Fall um einen 3 Jahre alten Jungen, der aufgrund von Misshandlung durch den Lebensgefährten der Mutter an einem Subduralhämatom am Tag der Krankenhausaufnahme verstarb. Im Blut konnten Midazolam, Thiopental und DPH nachgewiesen werden.

<sup>1</sup> Publiziert bei Pragst, F., Herre, S. & Bakdash, A. Poisonings with diphenhydramine--a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* **161**, 189–197 (2006)<sup>10</sup>

DPH (HB)	DPMA(HB)	DPMA/DPH	DPH (Magen)	DPMA (Magen)
0,02	1,6	80	0,14	0,78

**Tabelle 9: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 64/02**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Herzblut (HB) und Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchung für DPH in Herzblut und Mageninhalt gezeigt. Midazolam und Thiopental wurden im Rahmen der Therapie während der medizinischen Behandlung verabreicht. DPH lag im Blut und im Mageninhalt nur in ausgesprochen geringen Konzentrationen vor. DPMA hingegen konnte in relativ dazu hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. DPH sollte also mindestens 40 h vor Todeseintritt aufgenommen worden sein.

### **Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml**

In 8 Fällen wurde bei therapeutischer Blutkonzentration (kleiner als 1 µg/ml) im Mageninhalt eine Konzentration größer als 5 µg/ml gemessen. In 6 der 8 Fälle handelte es sich um einen Suizid. 3 der Suizide waren Vergiftungen mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen. Durchschnittlich lag die Konzentration von DPH im Blut bei 0,57 µg/ml (0,24 bis 0,89 µg/ml) mit einer Mageninhaltkonzentration von 73,8 µg/ml (12,7 bis 298 µg/ml). Ein Ausreißer von 5.880 µg/ml im Magen wurde nicht mit in die Rechnung einbezogen (siehe Fallvorstellung C. B., 36 J., w (105/04); S. 39).

Zuerst wurden die Vergiftungen näher beleuchtet: Bei den Fällen 157/01 und 158/01 handelte es sich um Vergiftungen mit 4 verschiedenen Substanzen eines HIV-infizierten, homosexuellen Paares (40 und 31 Jahre). Im Blut waren Propranolol, Amitriptylin, Diazepam und DPH nachzuweisen. In letalen Konzentrationen lagen Propranolol, ein Betablocker, und Amitriptylin, ein trizyklisches Antidepressivum, vor. Obwohl DPH bei 0,89 bzw. 0,39 µg/ml im Blut der Vena femoralis gemessen werden konnte und damit selbst noch nicht im komatös-letalen Bereich lag, konnte aufgrund der Umstände angenommen werden, dass ein Zusammenhang zwischen Aufnahme und Suizid bestand. Die Konzentration von DPMA zur Bewertung des Einnahmezeitpunktes stand nicht zur Verfügung. Vor dem suizidalen Hintergrund könnte man die Mageninhaltkonzentrationen von 27,3 bzw. 69 µg/ml als erhöht bewerten. Die 3. Vergiftung, Fall 157/02 (w; 54 Jahre), erfolgte -ebenfalls intentional- mit Chloroquin. DPH wurde gegen die Übelkeit, die bei einer solchen Vergiftung entsteht, aufgrund einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Humanes Sterben (DGHS) eingenommen. Dementsprechend

könnte die erhöht erscheinende Mageninhaltkonzentration von 32 µg/ml bei einer Blutkonzentration von 0,67 µg/ml als Einnahme sehr kurz vor dem Tod gewertet werden.

Bei 2 weiteren Suiziden handelte es sich um Schüsse in den Kopf. Während die in Fall 936/08 stark erhöht erscheinende Mageninhaltkonzentration von 298 µg/ml bei einer Blutkonzentration von 0,24 µg/ml für eine zusätzliche Einnahme von DPH im Rahmen eines kombinierten Suizides kurz vor dem Schuss in den Kopf sprach, stellte sich der 2. Fall mit einer sehr viel geringeren Mageninhaltkonzentration anders dar:

*Fallvorstellung H. R., 74 J., m (319/09)*

Der männliche Betroffene wurde am 11.04.2009 mit einem Kopfschuss in seinem Krankenbett in einem Klinikum in Berlin um 22:50 Uhr aufgefunden. Der Mann litt an einem schweren Krebsleiden und hatte sich selbst erschossen, um einer weiteren Chemotherapie zu entgehen. Er befand sich seit dem 30.03.2009 auf Station. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchung dargestellt. Der Quotient aus DPMA und DPH sprach für eine Einnahme, die vor mehr als 10 h lag; die Mageninhaltkonzentration deutete auf eine Aufnahme vor kürzerer Zeit hin, lag aber noch in relativ niedrigen Bereichen.

DPH (Blut)	DPMA (Blut)	DPMA/DPH	DPH (Magen)
0,67	0,65	0,97	12,7

**Tabelle 10: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 319/09**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Blut und Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

Der folgende Fall, gleichzeitig der letzte Suizid dieser Kategorie, ermöglichte einen Vergleich durch Konzentrationsmessungen sowohl im Herzblut als auch im Venenblut:

*Fallvorstellung C. B., 36 J., w (105/04)*

Die Verstorbene wurde am 18.03.2004 leblos in der Nähe des Hintereingangs eines Wohnhauses in Berlin von Anwohnern aufgefunden. Durch die Obduktion wurde als Todesursache ein Polytrauma durch einen Sturz aus dem 10. Obergeschoss festgestellt. Anschließende toxikologische Untersuchungen ergaben Konzentrationen von DPH sowohl im Herzblut als auch im Venenblut wie in Tabelle 11 angegeben. Weitere Substanzen konnten nicht nachgewiesen werden. Beachtlich ist die Mageninhaltkonzentration von 5,8 mg/ml. Ein Fund von 6 Schachteln Sedopretten® 50 mit je 20 Tabletten (Wirkstoff DPH), davon 10 leere Blister und 2 mit je einer Tablette

im Tablettenfach, erklärten diesen Befund bei einer somit vermuteten Aufnahme von 5,9 g DPH ohne Weiteres. Im Venenblut wurde eine Konzentration von 0,5 µg/ml festgestellt. Zum Zeitpunkt des Todes war die im Blut vorhandene Menge DPH also noch nicht toxisch und durch die sehr hohe Mageninhaltskonzentration und den Quotient aus DPMA und DPH ließ sich eine Einnahme weniger als 5 h zurückliegend vermuten. Die Aufnahme im Magen-Darm-Trakt wurde durch den Sturz terminiert. Im Herzblut wurde eine Konzentration von 54 µg/ml gemessen. Diese lag damit 108-fach über der im Venenblut gemessenen. Relativ dazu war DPMA im Herzblut gegenüber dem Venenblut nur 4-fach erhöht.

	<b>DPH</b>	<b>DPMA</b>	<b>DPMA/DPH</b>
<i>Venenblut</i>	0,5	0,14	0,28
<i>Herzblut</i>	54	0,56	0,01
<i>Mageninhalt</i>	5.880	-	-

**Tabelle 11: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 105/04**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Venenblut, Herzblut und Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

Es gab 2 weitere Fälle, in denen es sich nicht eindeutig um einen Suizid handelte, sich aber Mageninhaltskonzentrationen größer als 5 µg/ml nachweisen ließen. In Fall 20/04 handelt es sich um eine 83 Jahre alt gewordene Frau, die nachts bei minus 10°C halb entkleidet auf dem Balkon ihres Zimmers im Seniorenheim aufgefunden wurde und später an Unterkühlung verstarb. Die Frau hatte gelegentlich den Wunsch geäußert, sterben zu wollen. Psychiatrisch war sie bisher unauffällig gewesen. DPH (0,41 µg/ml) und Zolpidem (0,21 µg/ml) lagen im Blut noch nicht im toxischen Bereich, die Mageninhaltskonzentration von DPH lag allerdings bei 40 µg/ml. Diese war bei der geschilderten Vorgeschichte möglicherweise aufgrund einer suizidalen Absicht als akute Einnahme einzuschätzen. Dadurch konnten eine intentionale Aufnahme und ein Suizid zumindest nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen könnten in der jeweiligen Konzentration bei Unterkühlung noch verstärkend auf die Herabsetzung der Handlungsfähigkeit gewirkt haben. Eine therapeutische Aufnahme aufgrund von Einschlafstörungen bei einer vermehrten toxischen Wirkung aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Frau bot ebenfalls einen Erklärungsansatz für die Befunde. Für eine kurzfristige Einnahme sprach der Quotient aus DPMA und DPH von 0,6. Im letzten Fall (672/09) verstarb die Betreffende an schwerwiegenden Organveränderungen. Sedopretten® mit dem Inhaltsstoff DPH hatten zu ihrer Medikation gehört und auch der Quotient aus DPMA und DPH von 5,3 sprach für eine längerfristige Einnahme.

Wahrscheinlich erfolgte die letzte Einnahme kurz vor ihrem Tod, wodurch sich die Mageninhaltskonzentration von 37,3 µg/ml erklären ließe.

### Kein Nachweis im Mageninhalt

In 11 Fällen konnte im Mageninhalt kein DPH nachgewiesen werden. In 6 Fällen handelte es sich um einen Suizid. Allgemein ließ sich sagen, dass in keinem der Fälle DPH todesursächlich gewesen sein sollte. Durchschnittlich lag die Konzentration von DPH im Blut bei 0,11 µg/ml (0 bis 0,56 µg/ml). In Fall 510/00 fiel auf, dass bei einer Blutkonzentration von 0,56 µg/ml im Magen kein DPH nachgewiesen werden konnte. Hier wurde aufgrund einer relativ hohen DPMA-Konzentration von 0,79 µg/ml eine häufige Aufnahme mit Kumulation und verlangsamter Metabolisierung vermutet.

In 2 Fällen konnte nur noch der Metabolit DPMA im Blut der Betroffenen festgestellt werden. In diesen Fällen musste die Aufnahme also weit vor dem Tod gelegen haben und hing mit diesem keinesfalls zusammen. Ähnliches galt für 2 Fälle, in denen weder DPH noch seine Metaboliten im Blut oder Mageninhalt nachgewiesen werden konnten. Allein im Lebergewebe war DPH nachzuweisen. Auch in diesen Fällen gab es also keinen direkten Zusammenhang zwischen Aufnahme der Substanzen und dem Todeseintritt.

Auch wenn kein DPH im Mageninhalt nachzuweisen ist, kann dies für Beurteilung wichtig sein:

#### *Fallvorstellung U. G., 71 J., w (634/10)*

Die Betroffene begab sich am Morgen aus ihrer Gartenkolonie in die Stadtwohnung und wurde gegen Mittag von ihrer Lebensgefährtin vermisst, da sie nicht zurückgekehrt war. Diese fand die Verstorbene in der Badewanne der gemeinsamen Wohnung, mit einem eingesteckten Fön im Wasser. Dort fand sich ebenfalls ein Skalpell und eine Kaffeetasse mit einem Rest klarer Flüssigkeit sowie etwas bläulichem Pulver stand im Wohnzimmer. Die Obduktion ergab einen Tod durch elektrischen Strom. Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung finden sich in Tabelle 12.

	<b>Diazepam</b>	<b>Nordiazepam</b>	<b>DPH</b>	<b>DPMA</b>
<i>Blut</i>	0,11	0,13	0,08	-
<i>Mageninhalt</i>	10,7	0,31	-	-

**Tabelle 12: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 634/10**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von Diazepam, Nordiazepam, DPH und DPMA im Venenblut und Mageninhalt

Es ließen sich Diazepam und DPH im Blut feststellen. Im Mageninhalt war allerdings nur Diazepam zu finden. DPMA lag im Blut nicht vor, deshalb sollte die Einnahme sehr kurz vor dem Tod gelegen haben.

### **Kein Mageninhalt vorhanden**

In 6 Fällen konnte kein Mageninhalt untersucht werden. Durchschnittlich wurden 0,24 µg/ml DPH im Blut festgestellt (0,03 bis 0,59 µg/ml). Nur bei einem Fall handelte es sich um einen Suizid, ein Polytrauma nach Sturz aus der Höhe. Dort lag der Quotient aus DPMA und DPH bei 47 und damit der Einnahmezeitpunkt mindestens 40 h vor dem Todeseintritt. Somit sollte DPH für diesen Suizid nicht von Bedeutung gewesen sein.

2 der oben genannten Todesfälle betrafen Kinder unter 3 Jahren. Keines der Kinder hatte DPH versehentlich aufgenommen. Ein 1-jähriger Junge (Fall 73/06) hatte aufgrund eines Infektes mit Übelkeit und Erbrechen therapeutisch Vomacur®-Zäpfchen, welche DPH und 8-Chlortheophyllin enthalten, verabreicht bekommen. DPH wurde mit 0,59 µg/ml gemessen und lag damit an der oberen Grenze des therapeutischen Bereiches für Kinder. Todesursächlich war hier eine histologisch gesicherte floride Myokarditis bei generalisierter Infektion des Respirationstraktes und des GI-Traktes. Der 2. Junge (Fall 129/08), ebenfalls 1 Jahr alt, verstarb an einem Volumenmangel durch Gastroenteritis. Auch hier könnte, wenn auch nicht anamnestisch gesichert, eine therapeutische Gabe von DPH (Herzblutkonzentration 0,03 µg/ml) zur Behandlung von Erbrechen und Übelkeit erfolgt sein. Der Quotient aus DPMA und DPH lag bei 63 und sprach für eine Gabe mindestens 40 h vor dem Tod. Ebenso besteht die Möglichkeit der Ruhigstellung durch die Eltern wie in Fallvorstellung Y. I., 3 J., m (64/02); S. 37. Todesursächlich sollte DPH in beiden Fällen nicht gewesen sein.

### **3.2.2 Toxische Blutkonzentration**

Insgesamt konnten in 18 Fällen im Blut toxische Konzentrationen von DPH festgestellt werden. Zunächst wurden die Fälle ein weiteres Mal unterteilt in die Gruppen „1 bis 2 µg/ml“ und „2 bis 5 µg/ml“. Es ging um eine Unterscheidung von Fällen, in denen eine eindeutig toxische Konzentration vorlag, von Fällen, in denen die toxische Grenze nur knapp überschritten wurde.



## **Konzentration im Blut zwischen 1 und 2 µg/ml**

### ***Mageninhalt vorhanden***

In 4 Fällen wurden Blutkonzentrationen für DPH zwischen 1 und 2 µg/ml gemessen und es konnte auch Mageninhalt untersucht werden. Diese Fälle werden alle kurz dargestellt, da insbesondere Blutkonzentrationen zwischen 1 und 2 µg/ml schwieriger einzuschätzen waren.

Eine 92-jährige Frau (Fall 396/01) verstarb aufgrund einer Bronchopneumonie. Bei einem natürlichen Tod waren toxische Konzentrationen von DPH im Blut nicht zu erwarten. Der erhöhte DPH-Spiegel (1,1 µg/ml) im Blut ließ sich bei therapeutischer Einnahme aufgrund ihrer stark eingeschränkten Nierenfunktion, die sich bei der Obduktion durch ausgeprägte Schrumpfnieren darstellte, erklären. Diese Vermutung ließ sich auch durch die relativ niedrige Mageninhaltkonzentration von 2,2 µg/ml stützen.

Auch bei dem 2. Fall (8/02), einem Suizid, fand sich eine Mageninhaltkonzentration von 2,1 µg/ml bei einer Blutkonzentration von 1,8 µg/ml. Es handelte sich um einen 20-jährigen Mann, der sich durch einen Sturz aus der Höhe das Leben nahm. Er hatte bereits 2 Wochen zuvor einen Suizidversuch mit Tabletten unternommen. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Mageninhaltkonzentration wäre eine Einnahme der Substanz einige Zeit vor dem Tod gewesen, eventuell im Rahmen eines erneuten Suizidversuches. Die Bedeutung von DPH für diesen Suizid blieb somit unklar, todesursächlich war es jedoch nicht.

Bei einem 2. Suizid (461/09) wurde ein 50 Jahre alter Mann mit einem Kopfschuss gegen 13:00 Uhr bei seinem Eigenheim aufgefunden. Zum Zeitpunkt der Auffindung lebte der Betroffene noch. Im Blut konnten 1,12 µg/ml DPH festgestellt werden. Die Metabolisierungsrate (DPMA/DPH 0,7) sprach in diesem Fall für eine Einnahme, die zwischen 5 und 10 h zurücklag, also zwischen 03:00 und 08:00 Uhr. Bei einer Konzentration im Mageninhalt von 14,6 µg/ml und der bereits erfolgten Metabolisierung, war eine Aufnahme sehr kurz vor dem Tod unwahrscheinlich. Eventuell wurde die Substanz nachts zur Schlafinduktion eingenommen.

Der Fall 460/10 war ein tödlicher Ausgang der Narkose bei einer 46-jährigen Frau im Rahmen einer kosmetischen Operation. Im Blut wurden 1,15 µg/ml gemessen. Da DPH im Magen mit 6,7 µg/ml nachgewiesen wurde, war eine orale Aufnahme sehr wahrscheinlich. Der Grund der Aufnahme konnte nur vermutet werden. Da die Blutkonzentration bereits im toxischen Bereich lag, es sich hier aber sehr unwahrscheinlich um eine beabsichtigte Überdosierung handelte,

könnte man eine chronische Einnahme vermuten, die zur Kumulation geführt hat. Die Metaboliten wurden nicht bestimmt und ließen sich deshalb nicht zur Einschätzung hinzuziehen.

### ***Kein Mageninhalt vorhanden***

In 2 Fällen lag die Blutkonzentration zwischen 1 und 2 µg/ml, es war aber kein Mageninhalt vorhanden, der überprüft werden konnte. In Fall 543/07 handelte es sich um einen Suizid eines 65 Jahre alten Mannes durch einen Schuss in den Hals aufgrund eines infausten Tumorleidens. Es wurde im Herzblut eine DPH-Konzentration von 1,62 µg/ml gemessen. Diese lag bereits deutlich im toxischen Bereich, allerdings sollte Herzblut nicht zur quantitativen Bewertung von Konzentrationen herangezogen werden. Hier sollte eher nicht von einer toxischen Wirkung von DPH ausgegangen werden, dennoch kann das Handlungsvermögen des Betroffenen durchaus auch bei geringeren Blutkonzentrationen bereits beeinträchtigt gewesen sein. Im 2. Fall kann es sich womöglich um Fremdverschulden in Bezug auf den Tod gehandelt haben:

#### *Fallvorstellung F. D., 69 J., w (134/06)*

Die Betroffene wurde mit Verdacht auf Schlaganfall am 04.03.2006 in ein Krankenhaus in Berlin eingeliefert. Man konnte eine Azidose mit einem pH von 6,9 feststellen. F. D. war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr ansprechbar. Die Frau wies ein erhebliches Pflegedefizit sowie zahlreiche Decubiti auf. Der Body-Mass-Index lag bei 38 kg/m<sup>2</sup>. Am 03.03.2006 hatte der Bereitschaftsarzt bei einem Hausbesuch eine Injektion gegen Übelkeit verabreicht. Danach war sie schwer erweckbar gewesen und hatte sich anschließend erbrochen. Um die Frage einer Fremdschuld am Ableben der Betroffenen zu klären, wurde nach deren Tod am 06.03.2006 eine Obduktion angeordnet. Diese ergab eine Herzvergrößerung und Zeichen einer chronischen Herzschwäche, eine länger bestehende Nierenschwäche sowie eine beginnende Lungenentzündung in Kombination mit einem beidseitigen Pleuraerguss. Des Weiteren fanden sich auf der gesamten Leiche Hautablösungen sowie ein chirurgisch versorgter Defekt am linken Oberschenkel, der bis zur Muskulatur reichte. Diese waren jedoch nicht todesursächlich. Laut Befund verstarb die Betroffene an einem Multiorganversagen. Die toxikologische Untersuchung ergab die in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse für DPH. Der Quotient aus DPMA und DPH hatte einen Einnahmezeitpunkt zwischen 5 und 10 h vor der Messung annehmen lassen. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die Betroffene allerdings bereits im Krankenhaus befunden und dort kein DPH erhalten.

DPH (Blut)	DPMA (Blut)	DPMA/DPH
1,5	1	0,7

**Tabelle 13: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 134/06**

Alle Konzentrationsangaben in  $\mu\text{g/ml}$ ; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Blut sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

### **Konzentrationen im Blut zwischen 2 und 5 $\mu\text{g/ml}$**

In 12 Fällen wurden toxische Blutkonzentrationen zwischen 2 und 5  $\mu\text{g/ml}$  gemessen. In allen Fällen konnte Mageninhalt asserviert werden. Dabei handelte es sich in 9 Fällen sicher um einen Suizid. In 4 der 9 Suizide wurde DPH im Rahmen eines primär kombinierten Suizides eingenommen und war zusammen mit anderen Methoden todesursächlich. In weiteren 2 Suiziden lagen Vergiftungen mit DPH und weiteren Substanzen vor. 2 Fälle waren Vergiftungen mit DPH, die durch die Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens zu einem tödlichen Unfall führten. Nur in einem Fall spielte die Vergiftung für den Tod keine Rolle.

### **Konzentration im Mageninhalt kleiner als 5 $\mu\text{g/ml}$**

In 2 Fällen wurden Konzentrationen von DPH im Mageninhalt kleiner als 5  $\mu\text{g/ml}$  gemessen. Diese finden sich in Tabelle 14.

Fall- #	Todesursache	Suizid	DPH (Blut)	DPMA (Blut)	DPMA/ DPH	DPH (Magen)
97/02	Verbrennen/ Intoxikation (DPH)	ja	2,8 (HB)	1,3 (HB)	0,46	1,3
549/02	Polytrauma nach Sturz aus der Höhe	ja	2,27	1,75	0,77	2,28

**Tabelle 14: Fälle mit einer toxischen Blutkonzentration von DPH zwischen 2 und 5  $\mu\text{g/ml}$  sowie einer Konzentration im Mageninhalt von weniger als 5  $\mu\text{g/ml}$**

Angabe der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in  $\mu\text{g/ml}$ ; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Venenblut oder Herzblut (HB) und von DPH im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

Im ersten Fall (97/02), einem 61-jährigen Mann, der Verbrennungen 2. und 3. Grades an ca. 35 % seiner Körperoberfläche aufwies, handelte es sich um einen Suizid. Der Betroffene hatte einen Brand in seiner Wohnung ausgelöst. Er soll außerdem an einem schweren Asthma gelitten haben und starker Raucher gewesen sein. Es konnte eine DPH-Konzentration von 2,8  $\mu\text{g/ml}$ , allerdings im Herzblut, festgestellt werden. Die chemisch-toxikologische Untersuchung ergab nur ein CO-Anteil des Hämoglobins im Blut von 7,4 % zum Zeitpunkt des Todes. Dies ließ vermuten, dass die Atmung, vielleicht aufgrund von stärkerer Sedierung durch DPH, zum

Zeitpunkt des Brandes insuffizient gewesen sein kann. DPH könnte das Reaktions- und Handlungsvermögen des Mannes herabgesetzt haben. Retrospektiv war es nicht möglich, einzuschätzen, ob es sich um eine DPH-Intoxikation handelte oder um eine Sauerstoffunterversorgung aufgrund einer Kombination aus Rauchgasinhalation und Ateminsuffizienz. Die Mageninhaltkonzentration wäre jedoch für eine Intoxikation ausgesprochen niedrig. In Fall 549/02 verstarb eine 57-jährige Frau nach einem Sturz aus dem 3. Obergeschoss eines Hotels. Bei der Frau sei in der Klinik Darmkrebs diagnostiziert worden, der sich bei der Obduktion makroskopisch nicht bestätigen ließ. DPH war hier nicht todesursächlich, kann aber das Reaktionsvermögen der Betroffenen stark beeinflusst haben. Bei einer Einnahme kurz vor dem Sprung wäre eine Mageninhaltkonzentration größer 5 µg/ml zu erwarten gewesen. Es könnten eine Einnahme in suizidaler Absicht einige Zeit vor dem Tod vermutet werden oder eine kumulative Einnahme.

***Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml***

In dieser Gruppe von 10 Fällen fanden sich Mageninhaltkonzentrationen zwischen 7,6 µg/ml und 1,78 mg/ml (durchschnittlich 303,76 µg/ml). DPH lag im Blut durchschnittlich mit 3,54 µg/ml vor (2,02 bis 4,60 µg/ml). Einige Fälle ließen sich aufgrund ähnlicher Charakteristika zusammenfassen und wurden gemeinsam diskutiert.

<b>Fall-#</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Suizid</b>	<b>DPH (Blut)</b>	<b>DPMA (Blut)</b>	<b>DPMA/DPH</b>	<b>DPH (Magen)</b>
191/01	Ersticken unter einer Plastiktüte/Intoxikation (DPH; Codein)	ja	4,6	0,07	0,02	650
137/02	Stichverletzungen und Mischintoxikation (DPH; Morphinum)	ja	3,8	0,24	0,06	180
225/10	Erfrieren/ Intoxikation (DPH)	ja	3,59	1,13	0,31	30
263/10	Abgasinhalation/ Intoxikation (DPH; Alkohol)	ja	2,7	0	0,00	34,6

**Tabelle 15: Primär kombinierte Suizide mit einer toxischen Blutkonzentration von DPH zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml**

Angabe der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Venenblut und von DPH im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

Die Fälle, bei denen es sich um einen primär kombinierten Suizid, also eine Suizidhandlung, die von vornerein 2 Methoden zur Absicherung des Erfolges kombiniert, handelte, wurden in

Tabelle 15 erfasst. In allen Fällen lagen die Konzentrationen von DPH im toxischen Bereich und sollten Symptome einer Vergiftung ausgelöst haben. Der Quotient aus DPMA/DPH deutete in allen Fällen auf Einnahmezeiten unter 5 h vor Todeseintritt hin. Zusätzlich waren die Wirkstoffkonzentrationen im Mageninhalt sehr hoch und sprachen somit ebenfalls für eine Aufnahme kurz vor dem Tod.

Im anschließend dargestellten primär kombinierten Suizid wurde trotz der Obduktion und der toxikologischen Untersuchung nicht klar, durch welche Methode der Betroffene letztlich verstorben war:

*Fallvorstellung H. B., 61 J., m (137/02)*

H. B. hatte in mehreren Abschiedsbriefen und auch seiner Frau, die sich von ihm trennen wollte, gegenüber erwähnt, sich das Leben mit Morphinum, welches er auf dem Dachboden gefunden hatte, nehmen zu wollen. Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung finden sich in Tabelle 15. Bei der Obduktion zeigten sich multiple Messerstichverletzungen in den Brustkorb mit Perforation der linken Lunge. Es wurden am Fundort sowohl das dazu benutzte Küchenmesser als auch 7 leere zerbrochene Ampullen mit der Aufschrift "Sanitätsdepot des Gardekorps Berlin Morph. Hydrochl. 0,02 g keimfrei 1916" sowie diverse leere Medikamentenpackungen, u. a. Sedopretten®, welche den Wirkstoff DPH enthalten, gefunden. Im Blut konnten die Substanzen Morphinum, DPH, Propyphenazon, Salicylsäure und Paracetamol festgestellt werden. Morphinum lag mit einer Konzentration von 0,094 µg/ml noch im therapeutischen Bereich. Allein DPH lag im toxischen Bereich.

Die beiden Fälle, in denen Mischintoxikationen als Todesursache identifiziert werden konnten, fielen durch die sehr hohen Konzentrationen von DPH im Mageninhalt auf (siehe Tabelle 16). Der Betroffene in Fall 587/07 nahm Trimipramin und DPH ein. Trimipramin ist ein Antidepressivum aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva (TCA). Dieses lag mit 6,51 µg/ml weit über dem mit 0,25 µg/ml angegebenen therapeutischen Bereich und sollte bereits komatös-letal gewirkt haben. Die beiden Substanzen sollten sich in der anticholinergen Wirkung gegenseitig verstärkt haben. Der Quotient aus DPMA und DPH ließ vermuten, dass die Vergiftung mehrere Stunden überlebt wurde. Im Fall 946/10 wurde von einem 33 Jahre alten Mann DPH mit Metoprolol (17,0 µg/ml), einem Betablocker, und Amlodipin (0,37 µg/ml), einem Kalziumkanalblocker, kombiniert. Die Messung der Blutkonzentration erfolgte im Herzblut. Es war in diesem Fall von einer Mischintoxikation mit Metoprolol als dominanter

Komponente auszugehen, verstärkt durch die Alkoholintoxikation mit einer Blutkonzentration von 1,8 mg/g. Der Tod könnte verzögert eingetreten sein, da es bereits zu einem Abbau des Alkohols gekommen war.

<i>Fall- #</i>	<b>Todesursache</b>	<b>Suizid</b>	<b>DPH (Blut)</b>	<b>DPMA (Blut)</b>	<b>DPMA/ DPH</b>	<b>DPH (Magen)</b>
587/07	Intoxikation (DPH; Trimipramin)	ja	2,02	2,44	1,21	302
946/10	Intoxikation (Metoprolol; DPH Amlodipin; Alkohol)	ja	3,4 (HB)	1,52 (HB)	0,45	1,78 mg/ml

**Tabelle 16: Mischintoxikationen mit einer toxischen Blutkonzentration von DPH zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml**

Angabe der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in µg/ml außer anders angegeben; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Venenblut oder Herzblut (HB) und von DPH im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

In 2 Fällen bestand ein sehr schlechter Allgemeinzustand, der eine letale Vergiftung mit DPH schon bei Konzentrationen erklären würde, die noch nicht als komatös-letal gelten. Tabelle 17 zeigt dabei die toxikologischen Ergebnisse für diese beiden Fälle.

<i>Fall- #</i>	<b>Todesursache</b>	<b>Suizid</b>	<b>DPH (Blut)</b>	<b>DPMA (Blut)</b>	<b>DPMA/ DPH</b>	<b>DPH (Magen)</b>
37/02	Intoxikation (DPH; Clobutinol; Alkohol) bei schlechtem Allgemeinzustand	?	3,8 (HB)	2,5 (HB)	0,66	9,8
441/04	Intoxikation (DPH) bei schlechtem Allgemeinzustand	ja	2,7	0,32	0,12	29

**Tabelle 17: Letale Intoxikationen mit DPH bei schlechtem Allgemeinzustand mit konsekutiver toxischer Blutkonzentration zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml**

Angabe der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Venenblut oder Herzblut (HB) und von DPH im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

Im ersten Fall verstarb eine 50-Jährige mit einer DPH-Blutkonzentration von 2,7 µg/ml. Die Obduktion hatte keine eindeutige Todesursache ergeben, lediglich ein muskelkräftiges Herz von 440 g bei einem Körpergewicht von 63 kg, mäßige arteriosklerotische Veränderungen der Aorta, eine Fettzirrhose sowie Schwund und Bindegewebsvermehrung des Pankreas bei bekanntem Alkoholabusus. Im Blut konnte zum Zeitpunkt des Todes kein Alkohol nachgewiesen werden. Anamnestisch waren Herzrhythmusstörungen bekannt, die in Verbindung mit der toxischen

Konzentration von DPH im Blut den Tod erklären könnten. Der zweite Fall soll verdeutlichen, dass durch Organschäden eine erhöhte Toxizität von DPH besteht.

*Fallvorstellung M. S., 42 J., w (37/02)*

Eine 42-jährige Frau hatte in den letzten Tagen vor ihrem Tod wegen Übelkeit und Erbrechen Emesan®-Zäpfchen genommen, in denen der Wirkstoff DPH enthalten ist. DPH war aber auch im Magen nachzuweisen. Des Weiteren litt die Frau unter einer Alkoholkrankheit verbunden mit Leberzirrhose und einer tubulär interstitiellen Nephritis. DPH lag im Blut in hochtoxischen Konzentrationen (3,8 µg/ml, siehe Tabelle 17) vor, die aber im Herzblut gemessen wurden. Des Weiteren konnte Clobutinol, ein inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen seit 2007 nicht mehr zugelassenes Arzneimittel gegen Reizhusten, in übertherapeutischen Konzentrationen von 0,77 µg/ml festgestellt werden. Der Alkoholspiegel lag im Blut bei 0,5 und im Urin bei 1,0 mg/g. Damit befand sich der Alkohol im Blut schon in der Eliminationsphase. Das toxikologische Gutachten ergab eine kombinierte DPH-Clobutinol-Alkohol-Vergiftung.

Bei 2 Intoxikationen kam es sekundär aufgrund der Herabsetzung des Reaktionsvermögens durch DPH und in dem anderen Fall durch eine Mischintoxikation zu tödlichen Verletzungen aufgrund von Stürzen (siehe Tabelle 18).

<b>Fall- #</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Suizid</b>	<b>DPH (Blut)</b>	<b>DPMA (Blut)</b>	<b>DPMA/ DPH</b>	<b>DPH (Magen)</b>
245/08	Polytrauma als Folge der Handlungsunfähigkeit nach Intoxikation (DPH)	ja	4,3	9,1	2,12	7,6
884/08	Verbluten aus einer Quetsch-Riss-Wunde der Kopfschwarte/ Intoxikation (DPH; Trimipramin; Alkohol)	ja	4,49	1,2	0,27	14,6

**Tabelle 18: Todesfälle in Folge der Einnahme von DPH mit konsekutiver toxischer Blutkonzentration zwischen 2 und 5 µg/ml sowie einer Konzentration im Mageninhalt größer als 5 µg/ml**

Angabe der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH und DPMA im Blut und von DPH im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

### **3.2.3 Letale Blutkonzentration**

Letale Blutkonzentrationen lagen im betrachteten Zeitraum in 10 Fällen vor, welche alle Suizide waren. Dabei handelte es sich bei 9 davon um Vergiftungen und in einem Fall erhängte sich die Betroffene. Durchschnittlich lag DPH im Blut bei 19,76 µg/ml (5,4 bis 70 µg/ml) und im Mageninhalt zwischen 56,4 und 5440 µg/ml (durchschnittlich 1.502,7 µg/ml).

## Alleiniger Nachweis von Diphenhydramin

In 2 Fällen konnte als einzige körperfremde Substanz DPH festgestellt werden, und zwar in komatös-letalen Konzentrationen. Die toxikologischen Ergebnisse sind in Tabelle 19 gezeigt. In Fall 554/06 wurde eine 57-jährige Frau erhängt an einem Schrank in ihrer Wohnung aufgefunden. Der Anbindepunkt lag in 2,1 Meter Höhe. Während der Vorbereitungen für den Suizid sollte die Frau bei Bewusstsein gewesen sein. Vielleicht hatte sie die Tabletten kurz vorher genommen und befand sich in einem Exzitationsstadium vor dem Eintreten der Bewusstseinsstörungen. Die komatös-letalen Konzentrationen im Blut könnten durch die einige Zeit erhaltene Kreislauffunktion nach dem Erhängen simultan zu diesem Vorgang entstanden sein. DPH wird ausgesprochen schnell im oberen GI-Trakt aufgenommen, ob jedoch eine Zeitspanne von ca. 15 min für solche Konzentrationen ausreichen kann, ist fraglich.

<i>Fall- #</i>	<b>Geschlecht und Alter</b>	<b>DPH (Blut) in µg/ml</b>	<b>DPH (Magen) in mg/ml</b>	<b>DPMA/ DPH</b>	<b>Alkohol im Blut und Urin</b>
170/01	w; 21	28,5	3,39	0,07	Kein Nachweis
554/06	w; 57	5,4	1,08		Kein Nachweis

**Tabelle 19: Monointoxikationen mit DPH mit konsekutiv komatös-letaler Blutkonzentration**

Alter in Jahren, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich); Konzentrationsangaben wie angegeben; jeweils Konzentrationen von DPH im Blut und im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH, falls möglich; des Weiteren Alkoholkonzentration im Blut und Urin

Der 2. Fall war die einzige Monointoxikation dieses Kollektivs, bei der komatös-letale Wirkspiegel von DPH zum Tod führten:

### *Fallvorstellung A. F., 21 J., w (170/01)*

In Fall 170/01 handelte es sich um den einzigen Fall von 2000 bis 2010 der am Institut für Rechtsmedizin der Charité obduziert wurde, in dem die Betroffene an einer Monointoxikation mit DPH verstarb. Sie wurde durch ihren Vater auf dem Bett ihres Zimmers gefunden. Dort fanden sich 3 leere Schachteln à 20 Tabletten Moradorm® mit dem Inhaltsstoff DPH. Die Obduktion ergab Zeichen des zentralen Todes, unter anderem flüssiges Leichenblut, ein Gehirnödem und eine venöse Blutstauung der inneren Organe. Die toxikologische Untersuchung brachte die in Tabelle 19 gezeigten Ergebnisse. Im Magen fanden sich reichliche Tablettenreste.



## Mischintoxikationen

### *Mischintoxikationen mit Diphenhydramin und Doxylamin*

Durch die ähnliche Wirkweise von DPH und Doxylamin (DA) addieren sich die hervorgerufenen Effekte. In 3 Fällen konnte eine Mischintoxikation mit DPH, DA und weiteren Substanzen nachgewiesen werden. Eine genaue Auflistung der Fälle mit Substanzen und Konzentrationen findet sich in Tabelle 20. In Fall 483/00 handelte es sich um einen 32-jährigen Mann, der seit seiner Jugend manisch-depressiv war. DA und DPH lagen jeweils im komatös-letalen Bereich. Die beiden anderen Substanzen Zolpidem, ein Schlafmittel, welches nicht zu den Benzodiazepinen gehört, und Phenobarbital, ein Barbiturat, lagen noch im therapeutischen Bereich und sollten für den Todeseintritt von untergeordneter Bedeutung gewesen sein. Sowohl Mageninhaltskonzentration als auch Metabolisierungsgrad sprachen für ein kurzes Überleben nach massiver Intoxikation. In Fall 61/06 hingegen lag nur DPH im komatös-letalen Bereich, DA war zwar in übertherapeutischer Konzentration zu messen, überschritt aber nicht die in dieser Arbeit angenommene toxische Grenze von 0,8 µg/ml. Auch hier konnte aufgrund der Metabolisierung von einer kurzen Überlebensdauer ausgegangen werden.

Fall-#	Geschlecht und Alter	Substanzen	DPH (Blut)	DPH (Magen)	DPMA/DPH	Alkohol in Blut und Urin
483/00	m; 32	DA DPH Zolpidem Phenobarbital	77,5 12,2 0,02 5,4	930 647 3,4 15,2	0,18	Kein Nachweis
448/04	m; 73 (HB)	DA DPH Diazepam Amitriptylin	13,9 5,44 0,19 0,14	42,7 99,6 14,3 -	-	Blut: 0,8 Urin: 0,9
61/06	m; 61	DA DPH	0,65 8,8	Positiv 608	0,17	Blut: 0,4

**Tabelle 20: Mischintoxikationen mit DPH und DA mit einer komatös-letalen Blutkonzentration von DPH**

Alter in Jahren, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich); Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH im Venenblut oder Herzblut (HB) und im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH, falls möglich; des Weiteren Alkoholkonzentration im Blut und Urin

Im 3. Fall (448/04) mussten die Konzentrationen aufgrund von Messungen, die mit Herzblut durchgeführt wurden, zurückhaltend betrachtet werden. Es handelte sich um einen 61 Jahre alten Mann, der von seiner Tochter in einer mit Wasser gefüllten Badewanne gefunden wurde. Er wies Pulsaderschnitte auf, aber die Leiche zeigte bei der Obduktion weder Zeichen des Ertrinkens noch des Verblutens. Die toxikologische Untersuchung ergab komatös-letale Konzentrationen für DA und DPH sowie therapeutische Konzentrationen für Diazepam, ein Benzodiazepin, und

Amitriptylin, ein TCA. Amitriptylin wurde wahrscheinlich aufgrund der anamnestisch ermittelten Depression eingenommen und sollte aufgrund des fehlenden Nachweises im Mageninhalt nicht akut eingenommen worden sein. Diazepam war zwar bezüglich der Blutkonzentration noch im therapeutischen Bereich, lag aber im Mageninhalt erhöht vor. Des Weiteren konnte eine erhebliche alkoholische Beeinflussung nachgewiesen werden.

### ***Mischintoxikationen mit Diphenhydramin und weiteren Substanzen***

In 5 Fällen lag DPH zwar in komatös-letalen Bereichen im Blut vor, aber es konnten außerdem gleichzeitig andere Substanzen festgestellt werden. Diese Fälle sind in Tabelle 21 aufgeführt. In 3 Fällen erfolgte eine Kombination mit einem Schlafmittel, entweder einem Benzodiazepin oder Zolpidem. Diese konnten auch in 2 der Mischintoxikationen mit DPH und DA nachgewiesen werden. In 3 dieser 5 Fälle hatten die Betroffenen auch Alkohol zu sich genommen.

<b>Fall-#</b>	<b>Geschlecht und Alter</b>	<b>Substanzen</b>	<b>Blut</b>	<b>Magen</b>	<b>DPMA/DPH</b>	<b>Alkohol in Blut und Urin</b>
321/02	w; 22	DPH Lormetazepam	70 0,1	2,55mg/ml -	0,03	Blut: 0,8 Urin: 1,1
130/04	m; 27	DPH Zolpidem	41 (HB) 3,75 (HB)	5,54mg/ml 684mg/ml	-	Blut: 0,6 Urin: 0,9
736/08	m; 63	DPH Diazepam Temazepam	8,30 0,19 0,03	56,40 0,84 -	2,53	Blut: 1,1 Urin: 2,1
685/09	w; 53	DPH Clozapin Salicylsäure	9,99 3,17 2,95	903 395 116	0,06	Kein Nachweis
1029/10	m; 68	DPH Ibuprofen Phenprocoumon	8,0 34,9 1,12	153 966 -	0,22	Kein Nachweis

**Tabelle 21: Intoxikationen mit DPH und weiteren Substanzen außer DA mit einer komatös-letalen Blutkonzentration von DPH**

Alter in Jahren, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich); Konzentrationsangaben in µg/ml außer anders angegeben; jeweils Konzentrationen von DPH im Venenblut oder Herzblut (HB) und im Mageninhalt sowie Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH, falls möglich; des Weiteren Alkoholkonzentration im Blut und Urin

Bei der 22-jährigen Betroffenen aus Fall 321/02 wurden 21 leere Blisterpackungen Sedopretten®, die jeweils 10 Tabletten mit je 50 mg DPH enthielten, 4 leere Blisterpackungen Lormetazepam und eine leere Flasche Rotwein gefunden. Die Mageninhaltskonzentration für DPH passte zu einer massiven Überdosierung entsprechend dem Fund der Packungen, jedoch konnte kein Lormetazepam nachgewiesen werden. Es wäre möglich, dass diese Tabletten nicht suizidal, sondern therapeutisch eingenommen wurden. Im Blut lag passend dazu nur DPH in komatös-letalener Konzentration vor. Die Überlebenszeit kann, korrelierend mit der großen aufgenommenen Menge, durch den Quotienten DPMA/DPH (0,03) auf weit unter 5 h geschätzt

werden. In Fall 736/08 wurden von einem 63-Jährigen mit Diazepam und Temazepam gleich 2 weitere Benzodiazepine eingenommen. Beide lagen jedoch im therapeutischen Bereich und dürften kaum, im Gegensatz zu der vorliegenden Alkoholintoxikation, verstärkend auf die DPH-Vergiftung gewirkt haben. Der Betroffene wurde auf einem entlegenen Teil eines Güterbahnhofes gefunden und sollte aufgrund der Metabolisierung von DPH (DPMA/DPH 2,5) dort noch einige Stunden überlebt haben. Auch die beginnende Elimination des Alkohols über den Urin sprach für eine Situation, in der der Betroffene komatös auf dem Gelände lag und einige Stunden nach Aufnahme der Substanzen verstorben ist. Fall 130/04 war eine kombinierte Intoxikation mit DPH und Zolpidem. Beide Substanzen lagen im Herzblut im letalen Bereich vor. Trotz der Konzentrationsmessung im Herzblut erschien bei einer so hohen Mageninhaltkonzentration für beide Substanzen ein schneller Tod wahrscheinlich. In Fall 1029/10 wurde von einem 68-Jährigen zusätzlich zu DPH Ibuprofen genommen. Des Weiteren wurde Phenprocoumon im Blut gefunden, allerdings nicht im Mageninhalt. Hier war eine therapeutische Einnahme wahrscheinlich, zumal es laut Anamnese auch zur Medikation des Betroffenen gehörte. Ibuprofen ist in den aufgenommenen Dosen nicht letal für einen Erwachsenen. Der Betroffene wies neben den ausgeprägten Zeichen eines zentralen Todes einen mehrfachen frischen Herzinfarkt auf. Am Tag zuvor hatte er bei seiner Schwester einen Suizid angekündigt. Bei der Obduktion wurden eine KHK mit 3 betroffenen Gefäßen, eine chronische Rechtsherzbelastung und eine massive Herzverfettung festgestellt. DPH sollte bei den schweren Herzvorerkrankungen den Tod ausgelöst haben, aber auch ohne diese wäre es wahrscheinlich in dieser Konzentration tödlich gewesen. Im Falle der letzten Mischintoxikation (685/09) wurde sowohl vital als auch postmortal Blut gewonnen:

*Fallvorstellung M. G., 53 J., w (685/09)*

Es handelte sich um eine 53-jährige Frau, die am 17.08.2009 gegen 21:10 Uhr aufgrund eines epileptiformen Anfalls in einer Berliner Rettungsstelle aufgenommen wurde und anschließend um 22:10 Uhr verstarb. Anamnestisch waren eine paranoide Schizophrenie und mehrere Suizidversuche mit Tabletten bekannt. Während der Rettungsmaßnahmen wurde auch Blut für die chemisch-toxikologische Untersuchung abgenommen. Zwischen Abnahme des Vitalbluts und Gewinnung des postmortalen Venenbluts lagen ungefähr 35 h. Die Zeit zwischen Abnahme des Vitalbluts und dem Todeszeitpunkt war nicht bekannt. Außerdem ist nicht bekannt, in welcher Form das Blut in der Klinik gewonnen wurde. Postmortal wird Vollblut als Matrix verwendet. Im Falle des Blutes aus der Klinik kann es sich auch um z. B. EDTA-Blut oder Serum gehandelt haben.

	<b>DPH</b>	<b>DM-DPH</b>	<b>DPMA</b>	<b>DPMA/DPH</b>	<b>Clozapin</b>	<b>Salizylsäure</b>
<i>Venenblut (vital)</i>	11,6	0,85	1,9	0,16	4,58	3,27
<i>Venenblut (postmortal)</i>	9,99	0,57	0,63	0,06	3,17	2,95
<i>Prozent</i>	86	67	33	-	69	90

**Tabelle 22: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 685/09**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DPH, DM-DPH, DPMA, Clozapin und Salizylsäure in vital gewonnenen Venenblut sowie in postmortal gewonnenen Venenblut und Mageninhalt und der prozentualer Anteil der Konzentrationen des postmortal gewonnenen vom vital gewonnenen Blut; Angabe des Quotienten aus DPMA und DPH

Für die Intoxikation waren hier die Substanzen DPH und Clozapin entscheidend, die sich beide im komatös-letalen Bereich befanden. Clozapin gehörte in Form von Leponex® zu den verordneten Medikamenten der Frau. Die bestimmten Konzentrationen für DPH lagen so deutlich im komatös-letalen Bereich, dass eine Intoxikation auf jeden Fall vorgelegen haben sollte. Clozapin, ein atypisches Neuroleptikum, zeigt ebenfalls anticholinerge Nebenwirkungen und könnte sich in seiner Wirkung mit DPH gegenseitig verstärkt haben.

### **3.2.4 Fehlende Blutkonzentration**

In 4 Fällen konnte kein Blut gewonnen werden und der Nachweis erfolgte entweder im Mageninhalt oder im Lebergewebe. Fehlende Blutkonzentrationen erschweren die Einschätzung des jeweiligen Falles. In einem Fall (340/07) stürzte der Betroffene aus großer Höhe und es konnte aufgrund des schweren Polytraumas mit starkem Blutverlust nach außen kein Blut mehr gewonnen werden. Die Mageninhaltkonzentration lag bei 55,7 µg/ml und könnte für eine Einnahme im Rahmen des Suizides sprechen. Die Todesursache war in diesem Fall jedoch bereits autoptisch geklärt. In den folgenden Fällen konnte das Blut aufgrund von massiver Fäulnis nicht mehr gewonnen werden. In Fall 266/10 lagen bei einem 62-Jährigen sowohl DPH als auch DA im Mageninhalt in ausgesprochen hohen Konzentrationen vor. Bei der Obduktion fanden sich aufgrund der fortgeschrittenen Fäulnis keine hinweisenden Befunde auf die Todesursache, aber im toxikologischen Gutachten wurde eine Intoxikation für wahrscheinlich gehalten und auch die Fundumstände – er war allein in seiner Wohnung und es wurde ein Abschiedsbrief gefunden- sprachen dafür. In Fall 250/10 zeigte sich wie in 266/10 eine hohe Konzentration im Mageninhalt, welche allerdings nur die Einnahme bestätigte und nicht die Intoxikation. Im Mülleimer fanden sich 2 leere Blister Sedopretten® mit dem Inhaltstoff DPH. Es könnte sich also um einen Suizid mit Tabletten gehandelt haben. Im letzten Fall (631/10), in dem wie in den anderen beiden Fällen keine Todesursache bei der Obduktion gefunden werden

konnte, war der Mageninhalt negativ für DPH, lediglich in der Leber fand sich die Substanz. Somit sollte eine Vergiftung mit dieser Substanz weitestgehend ausgeschlossen sein.

### 3.2.5 Letale Monointoxikationen aus der Literatur

Es konnten in der durchsuchten Literatur insgesamt 35 Fälle gefunden werden, in denen eine DPH-Monointoxikation vorlag.

<i>Publikation</i>	<b>Geschlecht und Alter</b>	<b>Suizid</b>	<b>Menge (mg)</b>	<b>Matrix</b>	<b>DPH (Blut)</b>	<b>DPH (Magen)</b>	<b>DPMA/DPH</b>
<i>Backer et al.</i> <sup>84</sup>	m; 37	ja			31	total 554 mg	
<i>Aderjan et al.</i> <sup>14</sup>		?		Venenblut Herzblut	19,7 50	total 4,2 mg	0,15
		ja		Venenblut Herzblut	6,9 14,7	total 0,82 mg	2,22
<i>Hausmann et al.</i> <sup>55</sup>	m; 28	ja			5		
<i>Köppel et al.</i> <sup>4</sup>	w; 30	ja		Vitalblut	4,7		
<i>Shkrum et al. (aus Nine et Rund</i> <sup>9</sup> )	w; 60	ja			26		
	w; 20	ja			16		
	m; 25	ja			8,7		
	m; 17	ja			6,9		
<i>Karch</i> <sup>34</sup>	w; 18	ja	1200		24,88	40 µg/ml	
	m; 57	ja			31,44	2,8 mg/ml	
	w; 35	ja			35,08	0,6 mg/ml	
	w; 49	ja			14,64	0,24 mg/ml	
<i>Nine et Rund</i> <sup>9</sup>	m; 20	ja			12,2		
<i>Kamijo et al.</i> <sup>5</sup>	m; 39	ja		Vitalblut	0,65		

**Tabelle 23: Letale Monointoxikationen mit DPH bei Personen älter als 12 Jahre nach Literaturangaben**

Alle Angaben mit Publikation, Alter in Jahren, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), Suizid (ja/nein), aufgenommener Menge in mg, Matrix, sowie Konzentration von DPH im Blut in µg/ml und im Magen wie angegeben, falls möglich Quotient aus DPMA und DPH; alle Angaben soweit vorhanden

Es wurden nur diejenigen aufgelistet, bei denen zum einen die Blutkonzentration von DPH angegeben war und zum anderen keine konkurrierenden Todesursachen vorlagen. 23 Fälle konnten diese Kriterien erfüllen, in 15 Fällen waren Erwachsene betroffen und in 8 Fällen Kinder bis 12 Jahre. Die Fälle sind jeweils in den Tabelle 23 und Tabelle 24 zusammengefasst.

Die publizierten Fälle ließen sich in 2 große Gruppen einteilen. Eine umfasst vor allem Erwachsene, die DPH in suizidaler Absicht eingenommen haben, während die andere Kinder umfasst, die DPH unabsichtlich aufgenommen hatten. Letztere Fälle sind vor allem in den USA publiziert worden. Durchschnittlich erreichten die Erwachsenen ein Alter von 33 Jahren. Es waren 7 Männer betroffen und 6 Frauen, in 2 Fällen war das Geschlecht nicht angegeben. Die mittlere Blutkonzentration für DPH in dieser Gruppe betrug 16,3 µg/ml. Im Gegensatz dazu zeigten sich für die Gruppe der Kinder (Alter zwischen 6 Wochen und fast 4 Jahre) deutlich geringere Konzentrationen im Blut, die eine tödliche Intoxikation hervorgerufen haben. Hier schienen Alter und Körpergewicht für die Verträglichkeit eine Rolle zu spielen.

<b>Publikation</b>	<b>Alter und Geschlecht</b>	<b>Gewicht in kg</b>	<b>Menge in mg</b>	<b>Matrix</b>	<b>DPH (Blut)</b>
<i>Goetz et al.</i> <sup>50</sup>	m; 1J 3M	15	495		1,0
<i>Lindsay et al.</i> <sup>26</sup>	w; 3J 10M	13	ca. 750		12,8
<i>Baker et al.</i> <sup>18</sup>	w; 6W	3,6			1,6
	w; 8W	4,5		Herzblut	1,5
	m; 12W	7,2			1,1
	m; 9W	5,4	62,5		1,6
	w; 12W	7,3			1,1
<i>Turner</i> <sup>17</sup>	m; 1J 5M	13		Vitalblut	1,03

**Tabelle 24: Letale Monointoxikationen mit DPH bei Personen jünger als 12 Jahre nach Literaturangaben**

Alle Angaben mit Publikation, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), Alter (J=Jahre, M=Monate, W=Wochen), Gewicht in kg, aufgenommener Menge in mg, Matrix, sowie Konzentration von DPH im Blut in µg/ml, alle Angaben soweit vorhanden

### 3.3 Doxylamin

DA wurde nur in 19 Fällen im Vergleich zu DPH mit 73 Fällen gemessen. Es waren 13-mal ein Mann betroffen und 6-mal eine Frau. Bei 17 von 19 Fällen wurde ein nicht natürlicher Tod festgestellt. 15 davon wurden als Suizid eingeordnet. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes betrug 51,1 Jahre (Spannbreite von 17 bis 90 Jahre). Im Vergleich zu DPH mit einem Anteil an Suiziden von ca. 60 % der Gesamtzahl ergab sich für DA ein relativer Anteil von 80 %. Auch für diese Substanz fand zunächst eine Einteilung bezüglich der Blutkonzentrationen statt. Diese ist in Tabelle 25 aufgelistet. Es wurde die von Levine *et al.* in der Literatur empfohlene therapeutische Blutkonzentration für diese Einteilung verwendet<sup>80</sup> (siehe Abschnitt 1.3.3). In 3 Fällen konnte DA nur qualitativ nachgewiesen werden. DA wurde im betrachteten Zeitraum nicht bei Kindern gemessen. Für DA existiert kein Metabolit, den man zur

Zeitabschätzung des Einnahmezeitpunktes heranziehen könnte. Hier wurde die Mageninhaltskonzentration zur Abschätzung der Aufnahmemenge herangezogen.

<b>Therapeutische Blutkonzentration</b>	<b>Toxische Blutkonzentration</b>	<b>Komatös-letale Blutkonzentration</b>
< 0,8 µg/ml	0,8 - 5 µg/ml	> 5 µg/ml
6 x	3 x	7 x

**Tabelle 25: Korrelation zwischen Blutkonzentration und Toxizität von DA**

Jeweiliger Bereich der Blutkonzentration, der entweder als therapeutisch, toxisch oder komatös-letal eingeschätzt wurde sowie Anzahl der Fälle in den einzelnen Kategorien

### 3.3.1 Therapeutische Blutkonzentration

DA wurde in 6 Fällen in therapeutischer Blutkonzentration nachgewiesen. Alle diese Fälle waren in ihrer Art sehr unterschiedlich zu bewerten. Es handelte sich um 2 Fälle, in denen ein natürlicher Tod vorlag, um einen Unfalltod und um 3 Suizide. Durchschnittlich lag DA mit einer Konzentration von 0,2 µg/ml im Blut vor (0 bis 0,55 µg/ml). Es wurde die Mageninhaltskonzentration zur Bewertung der Fälle hinzugezogen. Diese reichte von 0 bis 560 µg/ml. Die Grenze zur Bewertung der Mageninhaltskonzentration wurde aufgrund der ähnlichen Pharmakokinetik wie bei DPH festgelegt und im Anschluss diskutiert.

#### DA im Mageninhalt kleiner als 5 µg/ml

In 3 Fällen lag die Konzentration im Mageninhalt unter 5 µg/ml. Im Fall 522/05 verstarb der Betroffene an einer fibrinösen Perikarditis. Weder im Blut noch im Mageninhalt konnte DA nachgewiesen werden. Lediglich die Urinprobe war positiv für DA. Das Präparat Hoggar Night® mit dem Inhaltsstoff DA gehörte zu seiner Abendmedikation; dies ließ die Einnahme zu therapeutischen Zwecken wahrscheinlich erscheinen. In Fall 862/07 handelte es sich um eine akute Intoxikation eines 90-jährigen Mannes mit Acetyldigoxin in suizidaler Absicht. Es wurde zusätzlich ein Blister SchlafTabs® mit dem Inhaltsstoff DA gefunden, aus dem 7 Tabletten fehlten. Die Blutkonzentration lag bei 0,39 µg/ml und damit an der oberen therapeutischen Grenze. Dadurch, dass DA im Magen nicht mehr nachgewiesen werden konnte, sollte es sich in diesem Fall nicht um eine akute Einnahme der Substanz gehandelt haben. Im 3. Fall (866/07) wurde eine 77-jährige Frau atypisch erhängt aufgefunden. Der Sohn hatte der pflegebedürftigen Mutter, welche an einer Wirbelsäulendeformation litt und sich aufgrund dessen regelmäßig nachts ihre Unterlippe über ihre Nase stülpte, eine Konstruktion erstellt, die den Kopf in einer „guten Atemlage“ fixieren sollte. Er hatte eine Nacht bei der Mutter übernachtet, um sich von der Effektivität der Konstruktion sowie deren Sicherheit zu überzeugen. In der folgenden Nacht hatte die Frau versucht, den Hausrufnotdienst des Malteser Hilfsdienstes zu kontaktieren. Der

auf den Ruf reagierende Notpfleger konnte die Frau nur noch atypisch in dieser Konstruktion erhängt neben ihrem Bett vorfinden. DA lag mit 0,24 µg/ml im therapeutischen Bereich. Im Mageninhalt konnte DA in einer Konzentration von 0,92 µg/ml gemessen werden. Es sollte sich in diesem Fall also um eine therapeutische Gabe der Substanz gehandelt haben.

### **DA im Mageninhalt größer als 5 µg/ml**

In 3 Fällen konnte eine Konzentration im Mageninhalt von mehr als 5 µg/ml nachgewiesen werden. In Fall 428/08 verstarb ein 85 Jahre alter Mann an einer eitrigen Tracheobronchitis und Pneumonie. In seinem Blut konnten in therapeutischen Konzentrationen die Stoffe Salicylsäure, Zolpidem, DA und Codein nachgewiesen werden. ASS gehörte zu der täglichen Medikation des Mannes und bei den restlichen Substanzen war eine therapeutische Einnahme im Rahmen der Lungenerkrankung möglich. DA lag mit 0,55 µg/ml oberhalb der Blutkonzentration, die nach Einnahme von 25 mg DA entsteht. Im Magen konnte eine Konzentration von 9,2 µg/ml festgestellt werden, die damit in niedrigere Bereichen lag und gegen eine akute, überdosierte Einnahme sprach. Es könnte also zur Kumulation gekommen sein. Im Fall 35/08 handelte es sich um einen Tod durch elektrischen Strom eines 81-jährigen Mannes. Er wurde in der Badewanne aufgefunden und auf der dort befindlichen Waschmaschine konnte eine Packung Hoggar Night® mit dem Inhaltsstoff DA sichergestellt werden. In dem 8-Tabletten-Blister war nur noch eine Tablette vorhanden. Im Blut konnte allerdings kein DA nachgewiesen werden, lediglich im Mageninhalt lag DA mit 14 µg/ml vor. Die Einnahme sollte sehr kurz vor Einleitung des Suizides gelegen haben. Der letzte Fall wird im Folgenden näher vorgestellt, da es sich hier laut toxikologischem Gutachten um eine Intoxikation mit DA und Diazepam handelte, obwohl beide Arzneistoffe im Blut in therapeutischen Konzentrationen vorlagen:

#### *Fallvorstellung M. G., 59 J., w (516/03)*

Die Betroffene litt unter starker Atemnot aufgrund eines bei der Obduktion bestätigten chronischen Lungenemphysems sowie einer chronischen Bronchitis. Des Weiteren waren eine Leberzirrhose und ein hypertrophes Herz vorbeschrieben. Sie wurde in ihrer Wohnung im Schlafzimmer von der Tochter tot aufgefunden. Es konnte ein Abschiedsschreiben sichergestellt werden, in dem die Betroffene angab, die ständige Atemnot nicht mehr auszuhalten und in dem Zustand, sich selber nicht mehr richtig versorgen zu können, nicht mehr leben zu wollen.



	<b>Diazepam</b>	<b>Verapamil</b>	<b>DA</b>
<i>Blut</i>	0,1	0,27	Spuren
<i>Mageninhalt</i>	106	2,3	560

**Tabelle 26: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 516/03**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von Diazepam, Verapamil und DA im Blut und Mageninhalt

In der Wohnung konnten große Mengen Faustan® mit dem Wirkstoff Diazepam und Hoggar Night® mit dem Wirkstoff DA gefunden werden. Teilweise waren die Packungen noch gefüllt. In Tabelle 26 sind die Konzentrationen für die im Blut und im Mageninhalt festgestellten Stoffe angegeben. Alle 3 Substanzen lagen im therapeutischen Bereich. Für Diazepam und DA ließen die sehr hohen Werte im Mageninhalt jedoch eine weit übertherapeutische Aufnahme vermuten. Aufgrund des Abschiedsbriefes war in diesem Fall ein Selbstmord sehr wahrscheinlich. Die Umstände legten eine Vergiftung mit Tabletten nahe.

### 3.3.2 Qualitativ bestimmte Blutkonzentration

In 3 Fällen konnte DA nur qualitativ nachgewiesen werden. Die Einschätzung der Rolle von DA musste sich in solchen Fällen auf die Umstände sowie die vermutete Todesursache durch die Obduktion stützen. In Fall 704/08 starb eine 18-Jährige durch einen Sprung aus dem 16. Obergeschoss eines Wohnhauses. Zudem fanden sich zahlreiche Probierschnitte an den Beugeseiten des Unterarms und den Handgelenken. Am geöffneten Fenster im 16. Obergeschoss lagen u. a. eine leere Packung Hoggar Night® (7 von 8 Tabletten fehlten) mit dem Wirkstoff DA und mehrere Flaschen mit alkoholischen Getränken. Das Mitführen des Arzneistoffes zum Suizidort ließ eine Einnahme kurz zuvor vermuten. Der Fall 215/09 bezog sich auf einen 37-jährigen Mann, bei dem eine letale Opiat-Intoxikation bei Heroinabhängigkeit vorlag. Zusätzlich lagen die Blutwerte für das aufgrund einer Lungenentzündung therapeutisch verordnete Dihydrocodein im komatös-letalen Bereich. Die Obduktion ergab eine Pneumonie in beiden Unterlappen der Lungen und schwere vorbestehende Herzveränderungen, die eine Intoxikation durch die körperliche Schwächung und strukturellen Organveränderungen begünstigen können. Durch eine fehlende Quantifizierung ließ sich zur Bedeutung von DA in diesem Fall keine Aussage treffen. Im letzten Fall (652/07) wurde eine Frau tot in ihrer Badewanne gefunden. Am Beckenrand stand ein Glas mit weißlichem Pulver als Bodensatz, der die Inhaltsstoffe Ibuprofen, ein nichtsteroidales Antirheumatikum, und DA enthielt. Mund und Nase befanden sich oberhalb des Wasserspiegels. In einem Abfalleimer fanden sich leere Packungen Hoggar Night® mit dem Inhaltsstoff DA. Im Mageninhalt konnten DA mit 106 µg/ml, Ibuprofen

mit 610 µg/ml und Zaleplon, ein Schlafmittel, mit 268 µg/ml nachgewiesen werden. Lediglich DA war im Blut quantitativ zu bestimmen, da dieses schon sehr fäulnisverändert war. Des Weiteren bestand eine Alkoholkonzentration im Blut von 1,2 mg/g. Es könnte sich um eine letale Intoxikation mit den genannten Stoffen gehandelt haben, die sich hier aber durch fehlende Quantifizierung der Substanzen im Blut nicht ausreichend bestätigen ließ.

### 3.3.3 Toxische Blutkonzentration

In 3 Fällen lag DA zwischen 0,8 und 5 µg/ml und damit im toxischen Bereich dieser Substanz. In allen Fällen lag ein Suizid vor, davon war einer eine Vergiftung. In Fall 351/07 wurde ein 22 Jahre alter Mann auf dem Dachboden erhängt aufgefunden. Zu seinen Füßen lag ein Abschiedsbrief. Die Blutkonzentration von DA lag bei 1,67 µg/ml und die Konzentration im Mageninhalt bei 70 µg/ml. Es konnte in seiner Umgebung eine leere Packung Schlafsterne® mit dem Inhaltsstoff DA gefunden werden. Dennoch sollte die Handlungsfähigkeit des Mannes nicht vollständig eingeschränkt gewesen sein, sodass ein Erhängen noch möglich war. Dies ließe sich durch ein Exzitationsstadium, welches vor der Sedierung eintritt und für DPH bereits beschrieben ist, erklären. Im Falle der Vergiftung (329/04) handelte es sich laut toxikologischem Gutachten um eine kombinierte DA-Phenobarbital-Vergiftung in suizidaler Absicht. Die Messung der Blutkonzentrationen von DA mit 2,18 µg/ml erfolgte im Herzblut. Phenobarbital, ein Barbiturat, lag mit 46,7 µg/ml im unteren toxischen Bereich. Des Weiteren konnte Citalopram, ein Antidepressivum vom Serotonin-Wiederaufnahmehemmer-Typ, in therapeutischer Konzentration nachgewiesen werden. Die Mageninhaltkonzentration lag für DA bei 16 µg/ml, welche für eine Vergiftung relativ gesehen niedrig erschien. Die zum Zeitpunkt des Todes vorliegenden Blutkonzentrationen waren aufgrund der Messung im Herzblut schwierig abzuschätzen. Hier könnte jedoch -wie schon in der Fallvorstellung M. G., 59 J., w (516/03); S. 53- die gegenseitige Verstärkung der verschiedenen Substanzen zum Tode geführt haben. Im letzten Fall (92/08) wurde eine 65 Jahre alte Frau in der Badewanne gefunden. Sie hatte sich einen Bademantelgürtel um den Hals und um eine Gehwegplatte geschlungen, sodass sich Nase und Mund unter Wasser befanden. Die Obduktion ergab Zeichen des Ertrinkens.

	DA	Trimipramin	Citalopram	Alkohol
<i>Blut</i>	5	0,77	0,27	1,7 mg/g
<i>Mageninhalt</i>	137	756	1,85	Nicht gemessen

**Tabelle 27: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 92/08**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DA, Trimipramin und Citalopram im Blut und Mageninhalt; außerdem Alkohol im Blut wie angegeben

In Tabelle 27 sind die im Blut vorhandenen Substanzen gezeigt. Die Konzentrationen von DA und Trimipramin lagen jeweils im toxischen Bereich, Citalopram im therapeutischen Bereich. Es war möglich, dass eine Bewusstlosigkeit aufgrund der Intoxikation vorlag, vor allem aufgrund der verstärkten Wirkung durch starke alkoholische Beeinflussung.

### 3.3.4 Letale Blutkonzentration

In 7 Fällen konnte eine letale Blutkonzentration für DA im Blut festgestellt werden. Alle Messungen fanden im Herzblut statt. In allen Fällen handelte es sich um einen Suizid, nur in einem Fall konnte eine Vergiftung als Todesursache diskutiert werden. Die gemessenen Mageninhaltkonzentrationen lagen alle in Bereichen, die sich aufgrund einer komatös-letalen Blutkonzentration erwarten ließen. Lediglich in den im Folgenden vorgestellten beiden Fällen waren die Mageninhaltkonzentrationen niedriger:

*Fallvorstellung T. V., 18 J., w (479/08) & M. B., 17 J., m (478/08)*

Am 24.06.2007 um 18:05 Uhr wurden die beiden Verstorbenen auf dem Gleisbett der U8 bei Wittenau in Berlin aufgefunden. Kurz zuvor hatte sie ein Zug überrollt. Aus zahlreichen SMS und Abschiedsbriefen der T.V. ergab sich eine relativ genaue Rekonstruktion der Ereignisse. Am Vortag hatten die beiden Jugendlichen, die sich über das Internet kannten und zu einem gemeinsamen Suizid verabredet hatten, ein Zimmer in einer Jugendherberge genommen, da die Pflegemutter des M. B., der aus Berlin kam, T. V. aus Hamburg nicht bei sich übernachten lassen wollte. Dort wurde der gemeinsame Versuch unternommen, sich mit Schlaftabletten das Leben zu nehmen. In der Nacht mussten die beiden Jugendlichen sich mehrfach übergeben. Nach diesem erfolglosen Versuch der Intoxikation suchten sie am nächsten Tag die Gleise der U8 auf und ließen sich von einem Zug überrollen. Bei der toxikologischen Untersuchung ergaben sich folgende Messwerte:

<i>Fall-#</i>	<b>DA (Herzblut)</b>	<b>DA (Mageninhalt)</b>
<i>479/08 [T. V.]</i>	18,8	39
<i>478/08 [M. B.]</i>	16,3	25,5

**Tabelle 28: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung der Fälle 479/08 und 478/08**

Alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DA im Herzblut und Mageninhalt

In beiden Fällen konnte nur Herzblut für die Untersuchung gewonnen werden. Die Werte, die dort gemessen wurden, lagen weit im komatös-letalen Bereich.

In Tabelle 29 wurden die übrigen Fälle aufgelistet, in denen komatös-letale Konzentrationen von DA im Blut nachgewiesen werden konnten und es sich bei der Todesursache nicht um eine Vergiftung handelte.

<i>Fall-#</i>	<b>Geschlecht und Alter</b>	<b>Todesursache</b>	<b>DA (HB)</b>	<b>DA (Magen)</b>	<b>Alkohol</b>
62/05	m; 43	Polytrauma nach Sturz aus großer Höhe	31	70	Kein Nachweis
498/05	m; 32	Polytrauma nach Sturz aus großer Höhe	9,6	Nicht vorhanden	Kein Nachweis
563/09	m; 35	Polytrauma nach Sturz aus großer Höhe	23,1	633	Blut: 0,3 Urin: 0,4
48/10	m; 38	Polytrauma nach Sturz aus großer Höhe	34,2	96,2	Muskel: 0,1

**Tabelle 29: Fälle mit einer komatös-letalen Blutkonzentration von DA**

Angabe von Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), Alter in Jahren und der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DA im Herzblut (HB) und Mageninhalt (sofern vorhanden) sowie Angabe der Alkoholkonzentration im Blut, Urin oder Muskel in mg/g

In keinem der Fälle konnten weitere Substanzen im toxischen Bereich gefunden werden. Aufgrund der agonalen Aspiration bei den genannten Traumata und den Diffusionsvorgängen zwischen Herz und Magen nach dem Tod sollten die Konzentrationen im Herzblut fälschlich hoch gemessen worden sein. Dennoch war in allen Fällen von einer Einnahme der Tabletten im Rahmen des Suizides auszugehen. Die große Ähnlichkeit der Fälle war auffällig. Es waren ausschließlich Männer im Alter zwischen 32 und 43 Jahren betroffen.

Der 7. Fall, in dem eine komatös-letale Konzentration festgestellt wurde, soll im Folgenden diskutiert werden:

*Fallvorstellung W-D. M., 66 J., m (292/07)<sup>2</sup>*

W-D. M. wurde tot in einer Regentonne auf dem Grundstück seiner Familie gefunden, nachdem er 8 Tage lang vermisst worden war. In der Tonne befanden sich ein Messer und Rasierklingen sowie ein Trinkglas. Die Obduktion ergab mehrfache, parallele, teils überkreuzende, oberflächliche und tiefe Schnittverletzungen an den Beugeseiten beider Handgelenke sowie eine Durchtrennung der Ellenschlagadern rechts. Es waren nur spärlich Totenflecke und flüssiges Leichenblut vorhanden. Die Obduktion ergab ein

<sup>2</sup> Publiziert bei Hartwig, S. & Tsokos, M. [Suicidal burrowing behavior--a special kind of the 'hide-and-die-syndrome']. *Arch Kriminol* **220**, 152–158 (2007)<sup>85</sup>

Verbluten aus den oben beschriebenen Verletzungen. In Tabelle 30 sind die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung dargestellt.

Geschlecht und Alter	Todesursache	DA (Herzblut)	DA (Magen)	Alkohol
m; 66	Verbluten aus Schnittverletzungen/ Intoxikation	14,2	793	Blut: 0,5 Urin: 0

**Tabelle 30: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung des Falles 292/07**

Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Alter in Jahren; Angabe der Todesursache; alle Konzentrationsangaben in µg/ml; jeweils Konzentrationen von DA im Herzblut und Mageninhalt sowie Angabe der Alkoholblutkonzentration in mg/g

### 3.3.5 Letale Monointoxikationen aus der Literatur

Auch für DA wurde in der Literatur nach letalen Monointoxikationen gesucht. Es wurden 4 Monointoxikationen gefunden, für die auch die Konzentration für DA im Blut angegeben wurde. In Tabelle 31 wurden alle Fälle aufgelistet, die Erwachsene betrafen.

Publikation	Geschlecht und Alter	Suizid	DA (Blut)	DA (Magen)
<i>Bockholdt et al.</i> <sup>6</sup>	m; 54	ja	140	total 500 mg
	w; 55	ja	100	total 900 mg
<i>Siek et Dunn</i> <sup>8</sup>	m; 45	ja	1,2	

**Tabelle 31: Letale Monointoxikationen mit DA bei Personen älter als 12 Jahre nach Literaturangaben**

Alle Angaben mit Publikation, Alter in Jahren, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), Suizid (ja/nein), sowie Konzentration von DA im Blut in µg/ml und im Magen wie angegeben, alle Angaben soweit vorhanden

*Bockholdt et al.* berichten über 2 weitere Publikationen, in denen 4 weitere Monointoxikationen mit DA vorgestellt wurden. Es fanden sich keine Angaben über den Ausgang der Intoxikationen. Die Blutkonzentrationen für DA sind mit 15,8, 22,3, 59,2 und 165 µg/ml angegeben. Die Blutkonzentrationen bei letalen DA-Monointoxikationen aus der Literatur schwankten stark zwischen 1,2 und 140 µg/ml, für den Fall mit einer Blutkonzentration von 165 µg/ml erschien ein letaler Ausgang ebenfalls wahrscheinlich.

In Tabelle 32 wurde der einzige Fall, der für Intoxikationen mit DA bei Kindern gefunden werden konnte, dargestellt. Es handelte sich hier um eine Aufnahme von Bendectin®, ein Medikament gegen Übelkeit in der Schwangerschaft, welches außer DA auch Dicyclomin und Pyridoxin (Vitamin B6) enthält. Ersteres ist ein Antispasmodikum, welches bei Überdosierung durchaus anticholinerge Nebenwirkungen zeigen kann. Vitamin B6 sollte in den Dosierungen nicht toxisch gewesen sein. Die beiden letzteren Substanzen konnten im Blut nicht nachgewiesen werden.

<b>Publikation</b>	<b>Geschlecht und Alter</b>	<b>Gewicht in kg</b>	<b>Menge (mg)</b>	<b>DA (Blut)</b>
<i>Bayley et al.</i> <sup>86</sup>	m; 3J	13,6	1000	12

**Tabelle 32: Letale Intoxikationen mit DA bei Personen jünger als 12 Jahre nach Literaturangaben**

Alle Angaben mit Publikation, Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), Alter (J=Jahre), Gewicht in kg, aufgenommener Menge in mg sowie Konzentration von DA im Blut in µg/ml

## 4 Diskussion

Das in dieser Arbeit betrachtete Kollektiv war durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zunächst wurden am Institut überwiegend die von der Staatsanwaltschaft in Auftrag gegebenen Fälle seziert. Nur in einem Fall handelte es sich um eine Privatsektion. Hinzu kam, dass neben dem universitären Institut auch das Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin im Untersuchungszeitraum Sektionen vorgenommen hat. Insbesondere Vergiftungen werden bei der Leichenschau aufgrund der unspezifischen Zeichen, falls überhaupt vorhanden, häufig übersehen. Außerdem wurde nicht bei jeder Sektion in diesem Zeitraum eine chemisch-toxikologische Untersuchung durchgeführt. Dementsprechend lassen die hier erhobenen Daten keine Aussagen zu absoluten Zahlen in Berlin zu. Sie können jedoch eine Tendenz geben, die eine Charakterisierung der Fälle, besonders jener, die im Institut für Rechtsmedizin gesehen wurden und werden, möglich macht. Dazu wurden im Folgenden verschiedene Parameter diskutiert, die in Bezug auf die Fälle relevant waren, und diese mit Literaturangaben verglichen.

### 4.1 Bearbeitung eines Falles

Erfolgt eine toxikologische Untersuchung, bei der DPH oder DA nachgewiesen werden kann, müssen einige Fragen im Kontext des Falles beantwortet werden. Zum einen stellt sich die Frage, inwiefern diese Substanzen für den Tod mitverantwortlich waren. Zum anderen muss geklärt werden, ob eine Überdosierung erfolgte und in welchem zeitlichen Abstand diese zum Tod lag. Von der Überdosierung ist eine Kumulation der Substanzen im Blut abzugrenzen. Zur Beantwortung dieser Fragen sollten möglichst peripheres Venenblut und Mageninhalt zur toxikologischen Untersuchung zur Verfügung stehen. Die wichtigsten Konzentrationen, welche bestimmt werden sollten, sind die Blutkonzentrationen von DPH bzw. DA sowie bei DPH die des Metaboliten DPMA. Eine weitere wichtige Entscheidungshilfe ist die Konzentration der Substanzen im Mageninhalt. Die Messungen des Metaboliten Desmethyl-Diphenhydramin (DM-DPH) waren in dieser Arbeit ebenso wie die Routinemessung im Lebergewebe meist wenig hilfreich, da für diese wie für die Mageninhaltkonzentration keine Literaturangaben bezüglich der Einschätzung existieren. Während für DM-DPH zumindest am Lebenden bei Aufnahmen therapeutischer Konzentrationen Messungen angestellt werden könnten, so verbieten sich solche Messungen aufgrund medizinisch-ethischer Grundsätze für Lebergewebe. Postmortal ist es meist schwer, die nötigen Informationen wie z. B. die aufgenommene Menge näher zu bestimmen.

Mithilfe der Blutkonzentrationen kann zunächst eingeschätzt werden, ob es sich um eine therapeutische, toxische oder komatös-letale Blutkonzentration handelt. Dabei sollte beachtet

werden, dass diese Einteilung nicht als absolut anzusehen ist. Die Blutkonzentration ist durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Es gibt interindividuelle Unterschiede in der Metabolisierung der Substanzen sowie der Effektivität der Ausscheidung. Durch die Lipophilie der Substanzen sollte der Fettanteil des Körpers eine Rolle spielen. Außerdem reagiert der einzelne Betroffene unterschiedlich auf verschiedenen hohe Blutkonzentrationen. Die vorgegebenen Grenzen lassen jedoch eine erste Einschätzung zu, inwiefern DPH oder DA für den Tod relevant sein könnten.

Vor allem für die Beurteilung einer therapeutischen Blutkonzentration ist die Bestimmung der Mageninhaltkonzentration von Relevanz. An dieser kann bei niedrigen Konzentrationen im Blut eine übertherapeutische Einnahme abgeschätzt werden und sie hilft so bei der Einschätzung, ob die Substanz im Zusammenhang mit einem Suizid eingenommen wurde. Auch bei toxischen Blutkonzentrationen hilft die Mageninhaltkonzentration bei der Einschätzung des Falles. Toxische Blutkonzentrationen können insbesondere in Bereichen zwischen 1 und 2 µg/ml auch aufgrund von Kumulation bei längerer Einnahme entstanden sein. Hier kann man aufgrund der Mageninhaltkonzentration entscheiden, ob es sich um eine akute orale Aufnahme handelt. Bei komatös-letalen Blutkonzentrationen entsprechen die Mageninhaltkonzentrationen meist dieser und liegen in dementsprechend hohen Bereichen. Allerdings verwundert es insbesondere bei derart hohen Blutkonzentrationen, wenn die Mageninhaltkonzentrationen niedrig sind. Findet sich die Substanz nicht im Mageninhalt, so sollte an eine parenterale Gabe gedacht werden.

Bei DPH dient die Bestimmung des Metaboliten DPMA der Einschätzung der Zeit zwischen Einnahme der Substanz und Tod. Damit kann eingeschätzt werden, wie lange eine Vergiftung überlebt wurde. Nicht zuletzt deshalb ist DPMA vor allem bei suizidalen Vergiftungen von Bedeutung.

Mithilfe dieser toxikologischen Daten sollte jeder Fall individuell betrachtet und bewertet werden, um die Besonderheiten zu berücksichtigen. Dies war für jeden der 92 Fälle nötig, die hier betrachtet wurden. Als Beispiel für die Bedeutsamkeit der Bewertung der gesamten Umstände eines Vergiftungsfalles seien an dieser Stelle die Fälle 157/02 und 319/09 genannt (siehe Abschnitt 3.2.1; S. 38f). In beiden Fällen lag die Blutkonzentration für DPH bei 0,67 µg/ml. Die Mageninhaltkonzentration lag bei ca. 30 bzw. 10 µg/ml. Tendenziell waren diese Fälle von den chemisch-toxikologischen Befunden zunächst ähnlich zu bewerten. Im ersten Fall wurde DPH kurz vor dem Suizid eingenommen, um ein Erbrechen von Chloroquin, der in diesem Fall zum Suizid genutzten Substanz, zu verhindern. In dem anderen Fall handelte es sich



aufgrund der Bewertung des Metaboliten DPMA eher um eine Kumulation als um eine akute Vergiftung.

#### **4.2 Häufigkeit der Nachweise von Diphenhydramin und Doxylamin**

DPH spielte in der überwiegenden Anzahl der Fälle, in denen es nachgewiesen werden konnte, keine Rolle für den Todeseintritt. Im gesamten betrachteten Zeitraum konnte nur eine Monointoxikation mit komatös-letalen Blutkonzentrationen festgestellt werden, in der die Substanzaufnahme auch todesursächlich war. In einem weiteren Fall war DPH bereits bei toxischen Blutkonzentrationen aufgrund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes tödlich. Dies passt zur allgemeinen Einschätzung in der Literatur, dass letale Monointoxikationen mit DPH ausgesprochen selten sind. Anders verhält es sich mit Mehrfachintoxikationen bzw. überlebten Intoxikationen. Mehrfachintoxikationen sind häufiger, liegen auf den 10-Jahres-Zeitraum betrachtet aber auch nur 1- bis 2-mal pro Jahr vor. Mit Anfragen zu Intoxikationen mit den Substanzen konnte dagegen in den Jahren 2007 bis 2009 im Berliner Giftnotruf fast täglich gerechnet werden.

In den USA konnten 2010 bei 39.028 gemeldeten Intoxikationen 11 Todesfälle verzeichnet werden (siehe Tabelle 2; Abschnitt 1.3.1; S. 12). Bei 8.131 Sektionen für den gesamten 10-Jahres-Zeitraum konnten am Institut für Rechtsmedizin der Charité 13 Todesfälle, ausschließlich Suizide, mit DPH als (mit-) todesursächliche Substanz festgestellt werden. In weiteren 11 Fällen, bei denen es sich um Suizide handelte, spielte DPH eine Rolle für den Todeseintritt. Die Substanz wurde jeweils im Sinne eines primär kombinierten Suizides zur Absicherung einer weiteren Suizidmethode eingenommen. Dabei konnte man nur in einigen Fällen die intentionale Überdosierung an der stark erhöhten Mageninhaltkonzentration festmachen. Häufig waren auch die Umstände und Rahmenbedingungen des Falles von Relevanz, um einzuschätzen, ob es sich um eine beabsichtigte übermäßige Einnahme handelte. In Fall 20/04 (Abschnitt 3.2.1; S. 40) konnte nicht bewertet werden, ob ein Suizid vorlag, da der Grund der Einnahme nicht zu ermitteln war und die Mageninhaltkonzentration zwar hoch, aber nicht entsprechend eindeutig wie eine beabsichtigte Überdosierung zu bewerten war.

Pragst *et al.* untersuchten für den Zeitraum von 1992 bis 2004 das gleiche Kollektiv mit Fällen des Instituts für Rechtsmedizin der Charité und fanden 55 Fälle mit dem Nachweis von DPH im Blut<sup>10</sup>. 35 der Fälle lagen dabei in den 8 untersuchten Jahren vor dem Jahr 2000. Demnach ist es in den folgenden 10 Jahren fast zu einer Verdopplung der Fälle gekommen. Diese kann z. B. durch verbesserte Messmethoden zustande gekommen sein oder durch die höhere Zahl der

durchgeführten Sektionen. Vor 2000 wurden von Pragst *et al.* 10 Monointoxikationen mit DPH festgestellt, allerdings konnte beim Vergleich der überschneidenden Fälle festgestellt werden, dass Mischintoxikationen mit Alkohol in dieser Publikation wie Monointoxikationen behandelt wurden, ebenso wie Mischintoxikationen, bei denen die 2. Substanz im therapeutischen Bereich lag. Nine *et al.* fanden 14 Fälle letaler Monointoxikationen bei PubMed, in denen die Betroffenen älter als 12 Jahre waren, davon waren in 11 Fällen die Blutkonzentrationen angegeben<sup>9</sup>. Diese Fallsammlung konnte hier durch weitere 4 Fälle ergänzt werden. Durchschnittlich ergab sich eine DPH-Blutkonzentration von 16,3 µg/ml. Die letalen Monointoxikationen scheinen also mit den DPH-Blutkonzentrationen im Mittel weit über der unteren komatös-letalen Grenze von 5 µg/ml zu liegen. Kamijo *et al.* berichten von einer letalen Monointoxikation bereits bei einer Blutkonzentration von 0,65 µg/ml, allerdings ist nicht bekannt, wie viele Stunden zuvor die Substanz aufgenommen wurde<sup>5</sup>. Eventuell lagen die Plasmakonzentrationen vor dieser ersten Messung im vital gewonnenen Blut weit über der hier dokumentierten. Zu den eventuell bestehenden Vorerkrankungen des 39-Jährigen im von ihnen beschriebenen Fall wurden keine Angaben gemacht. Für eventuelle Intoxikationen, in denen nur sehr niedrige DPH-Konzentrationen gemessen werden, könnten ähnliche Bedingungen gelten und die Überlebenszeit der Intoxikation sehr lang sowie die Metabolisierung sehr weit fortgeschritten sein. Karch berichtet von einer letalen Monointoxikation mit der höchsten publizierten Blutkonzentration im peripheren Venenblut (35,08 µg/ml)<sup>34</sup>. Auch die in Fallvorstellung A. F., 21 J., w (170/01) gemessene Blutkonzentration liegt mit 28,5 µg/ml unter den höchsten berichteten (siehe Fallvorstellung A. F., 21 J., w (170/01); S. 50 und Falldiskussion A. F., 21 J., w (170/01); S. 74). Im Fall 321/02, in dem eine Mischintoxikation vorlag, wurde die höchste, der Autorin bekannte Konzentration von DPH mit 70 µg/ml im peripheren Venenblut gemessen (siehe Tabelle 16; Abschnitt 3.2.3; S. 48).

Auffällig war, dass DPH ausgesprochen selten bei Kindern nachgewiesen werden konnte, wenn man die eigenen Zahlen im Vergleich zu denen aus den USA und der Literatur betrachtet. Im Jahr 2010 vergifteten sich in den USA allein 17.148 Kinder unter 5 Jahren mit DPH (siehe Tabelle 2; Abschnitt 1.3.1; S. 12). Wie viele dieser Fälle letal endeten, ist nicht bekannt, doch viele Fallbeschreibungen in der Literatur behandeln unbeabsichtigte letale Überdosierungen von Kleinkindern. In der Literatur konnten 12 Fälle gefunden werden, in denen Kinder an einer letalen Überdosis verstarben, entweder aufgrund von unbeabsichtigter Aufnahme oder durch Zuführung durch Dritte. Der letzte Bericht stammt aus dem Jahr 2009 von Turner<sup>17</sup>. Es wurden in dieser Arbeit nur 3 Fälle ermittelt, in denen bei Kindern DPH im Blut nachgewiesen werden

konnte. In keinem dieser Fälle war DPH tödlich. Unbeabsichtigte bzw. durch Dritte verursachte letale Intoxikationen durch diese Substanz bei Kindern scheinen in Berlin extrem selten zu sein, zumal man davon ausgehen sollte, dass der größte Teil ungeklärter Kindstode in dieser Zeit rechtsmedizinisch untersucht wurde. Gründe dafür könnten sein, dass die Behandlung der Vergiftung mit diesen Substanzen immer besser wird sowie DPH und DA durch die Indikationseinschränkung mit Einführung anderer Antiallergika, die besser verträglich sind, seltener in den Haushalten zu finden sind und deshalb nicht von kleinen Kindern akzidentell aufgenommen werden. Einer der untersuchten Fälle (siehe Fall 73/06; Abschnitt 3.2.1; S. 41f) wies eine Konzentration im Blut von 0,59 µg/ml auf und liegt damit laut Baker *et al.* sowie Goetz *et al.* bereits im toxischen Bereich für Kinder (ab 0,5 µg/ml)<sup>18,50</sup>. Die Todesursache war eine floride Myokarditis, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass DPH einen toxischen Effekt auf den Jungen hatte, obwohl er die Substanz mit therapeutischer Indikation erhalten hatte. Die in der Literatur angegebenen letalen Blutkonzentrationen bei Kindern unter 12 Jahren lagen zwischen 1,0 und 12,8 µg/ml. Bei Kindern sollte man demnach sehr vorsichtig sein, wenn es um die Dosierung DPH-haltiger Arzneistoffe geht. Dieses wird dadurch unterstützt, dass Baker *et al.* von einem Fall berichten, in dem schon 11 mg/kg bei einem 9 Wochen alten Säugling zu einer tödlichen Intoxikation führten<sup>18</sup>. Dementsprechend müssen bei Gabe speziell an Säuglinge, aber auch an Kleinkinder, die Dosierungen gewichtsadaptiert werden. Generell sollte die Indikation für diese Präparate genau geprüft und mögliche Alternativen abgewogen werden.

Es handelte sich bei keinem der Fälle der Studie um einen tödlichen Verkehrsunfall, wie die Literatur vielleicht vermuten ließe. Es bestehen Bedenken bezüglich einer verminderten Reaktionsfähigkeit nach Einnahme der Substanzen aufgrund von Allergien beim Führen von Kraftfahrzeugen (siehe Abschnitt 1.2.2). Eine relevante Aufnahme der Substanzen mit vermindertem Reaktionsvermögen scheint in Berlin zumindest bei tödlichen Verkehrsunfällen nicht vorzukommen. Es stellt sich dagegen die Frage nach der Regelmäßigkeit der gerichtlichen Obduktionen und der chemisch-toxikologischen Untersuchungen bei Verkehrsunfällen.

DA findet sich bei deutlich weniger Fällen als DPH. Die Einschätzung von Köppel *et al.*, dass DA in 2 bis 3 % aller Suizidversuche 1987 in Berlin verwendet wurde, ließe bei den gewonnenen Ergebnissen eine sehr niedrige „Erfolgsquote“ vermuten sowie, dass diese Intoxikationen häufig überlebt werden<sup>29</sup>. In keinem der untersuchten Fälle lag eine Monointoxikation mit DA vor. In einem Fall handelte es sich um eine Mischintoxikation mit Phenobarbital und Alkohol, allerdings lag DA hier nur im toxischen Bereich (siehe Fall 329/04; Abschnitt 3.3.3; S. 60). In einem

weiteren Fall wurde bei einer therapeutischen Konzentration von DA im Blut aufgrund der Mageninhaltkonzentration und der Fundumstände von einer letalen Mischintoxikation mit DA und Diazepam ausgegangen (siehe Fallvorstellung M. G., 59 J., w (516/03); S. 58 und Falldiskussion M. G., 59 J., w (516/03) S. 73). Eine Mischintoxikation mit Ibuprofen und Alkohol konnte in Fall 652/07 (siehe Abschnitt 3.3.2; S. 59) aufgrund einer alleinigen Messung im Mageninhalt bei fortgeschrittener Fäulnis nur vermutet werden. In weiteren 10 Fällen war DA relevant für den Todeseintritt; es handelte sich ausschließlich um Suizide. In keinem der Fälle konnte eine Blutkonzentration höher als 40 µg/ml gemessen werden, obwohl die Mageninhaltkonzentrationen sehr hohe Einnahmemengen implizierten und die meisten der Messungen im Herzblut stattfanden. Die ausgesprochen hohen Blutkonzentrationen, die durch Bockholdt *et al.* gefunden wurden, konnten so nicht bestätigt werden, allerdings war auch keine Monointoxikation unter den Fällen<sup>6</sup>. Bockholdt *et al.* fanden unter 6.570 Autopsien der Freien Universität (FU) in Berlin von 1987 bis 1997 13 Fälle, in denen DA nachgewiesen werden konnte. Neben 2 letalen Monointoxikationen fanden sich 11 Mischintoxikationen. Es wurden also ähnlich viele Fälle gefunden, allerdings war die Todesursache in den hier beschriebenen Fällen wesentlich öfter ein Polytrauma und eher selten eine Intoxikation. In keinem der untersuchten Fälle war ein Kind betroffen. Auch in der Literatur sind solche Fälle ausgesprochen selten beschrieben und sollten deshalb eher zu den Raritäten gehören. Anscheinend wird DA weniger verwendet als DPH und deshalb auch seltener versehentlich durch Kinder aufgenommen. Auch bezüglich seiner therapeutischen Anwendung scheint es weniger verbreitet zu sein als DPH.

Interessanterweise konnte der Giftnotruf in den Jahren 2008 bis 2010 bei 70 Intoxikationen DPH und bei 86 Intoxikationen DA nachweisen. Am Institut wurden für denselben Zeitraum 32 Fälle für DPH und 7 Fälle für DA gefunden. Es scheint sehr viel mehr DA-Vergiftungen zu geben, die überlebt werden als DPH-Intoxikationen. Dies könnte mit der unterschiedlichen Popularität der Substanzen zusammenhängen. Während DPH eher eine Substanz ist, die intentional überdosiert eingenommen wird, könnte es bei der Masse der DA-Intoxikationen um unbeabsichtigte vermehrte Aufnahme handeln.

### **4.3 Merkmale der Fälle**

#### **4.3.1 Geschlechter- und Altersverteilung**

Betrachtet man alle Fälle, in denen DPH oder DA nachgewiesen werden konnten, so fällt eine Häufung der Fälle im Alter zwischen 60 und 69 Jahren auf. Männliche Betroffene dominieren in

den Altersgruppen von 30 bis 39 Jahren und 60 bis 69 Jahren. Weibliche Betroffene hingegen zeigen einen gleichmäßigeren Anstieg des Anteils mit steigendem Lebensalter bis zur Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren. Im betrachteten Kollektiv nahmen sich weniger als halb so viele Frauen wie Männer das Leben. Auch in den Daten des Statistischen Bundesamtes wurden mehr erfolgreiche Suizide durch Männer als durch Frauen verzeichnet. Für die Vergiftungen, bei denen DPH oder DA zumindest mit todesursächlich waren, zeigt sich eine Häufung der Fälle für Frauen zwischen 50 und 59 Jahren und für Männer zwischen 60 und 69 Jahren. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2010, so entspricht die Häufung zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr dessen Ergebnissen. Die starke Abnahme der Fälle in den Altersgruppen über 70 Jahren könnte an einer selteneren Anwendung der Substanzen in diesem Lebensalter liegen, jedoch auch damit zusammenhängen, dass bei alten Menschen seltener ein nicht natürlicher Tod vermutet wird und deshalb diese auch seltener obduziert wurden und werden, zumal sich eine Vergiftung in der Regel dem Nachweis bei der ärztlichen Leichenschau entzieht.

#### **4.3.2 Weitere Parameter**

Der nicht natürliche Tod war im behandelten Kollektiv weitaus häufiger als der natürliche Tod. Dies liegt darin begründet, dass hauptsächlich Personen gerichtlich obduziert werden, deren Leichenschauschein auf „nicht natürlichen Tod“ oder „ungewisse Todesart“ ausgestellt ist. In über der Hälfte der Fälle handelte es sich um einen Suizid und in nur einem Fall wurde ein Fremdverschulden am Tod nachgewiesen, in dem DPH allerdings nicht todesursächlich war (siehe Fallvorstellung Y. I., 3 J., m (64/02); S. 37 und Falldiskussion Y. I., 3 J., m (64/02); S. 79). Die natürlichen Todesursachen, die in diesem Kollektiv zum Tod führten, betrafen die großen Organsysteme, meist das Herz. Auch Blutungen waren relativ häufig. Beide Todesursachen erklären ein relativ plötzliches und überraschendes Ableben, welches unter anderem eine Indikation für eine gerichtliche Sektion sein kann. Erstaunlicherweise waren nur etwas mehr als die Hälfte der Fälle, in denen DPH oder DA im Rahmen des Suizides eingenommen wurden, tatsächlich letale Intoxikationen. Besonders häufig waren Stürze aus der Höhe, insbesondere in Kombination mit DA. Die Gründe für die Kombination einer Vergiftung mit einem H1-Antihistaminikum und einer weiteren, an sich schon sehr wahrscheinlich erfolgreichen Methode wie einem Schuss in den Kopf oder einem Sprung aus großer Höhe, können wie folgt gemutmaßt werden: Zum einen werden DPH oder DA in diesen Fällen unter dem Verständnis eingenommen, dass es sich bei diesen Substanzen um ein Schlafmittel handelt. Schlafmittel gelten allgemein hin als Substanzen, die den Tod verursachen können und

erscheinen als relativ sanfte Methode in Bezug auf einen Suizid. Die mögliche Beruhigung könnte eine Motivation für eine Einnahme kurz vor dem Suizid sein. Den Vorgang des Sterbens wollen viele nicht im Detail erleben und hoffen durch die Einnahme dieser Substanzen auf ein eingeschränktes Wahrnehmungsvermögen. Zum anderen können die Betroffenen so sicher gehen wollen, dass im Falle eines Überlebens, z. B. nach Sprung aus großer Höhe, aufgrund der Vergiftung der Tod doch noch eintritt. In den 4 Fällen, in denen nachträglich nicht mehr beurteilt werden konnte, welche Methode letzten Endes todesursächlich war, könnte auf diese Rückversicherung zurückzuführen sein (siehe Tabelle 15; Abschnitt 3.2.2; S. 46).

Die Vergiftungen fanden überwiegend in Wohnungen statt. Dieser Ort eignet sich besonders für Vergiftungen, vorausgesetzt die Person ist lange genug allein, da es sich hier nicht immer um einen plötzlichen Todeseintritt handelt. Immerhin in einem Drittel der Fälle handelte es sich für die Verstorbenen nicht um den ersten Suizidversuch. Vor allem vorhandene Abschiedsbriefe können es erleichtern, bei einem Todesfall zu entscheiden, ob es sich um einen Suizid handelt. Ebenfalls zur Einordnung des Sterbefalles trägt eine Motivsuche bei. Besteht ein begründeter Verdacht auf einen Suizid, sollte in jedem Fall eine toxikologische Untersuchung angestrebt werden.

### **4.3.3 Obduktionsergebnisse**

Erwartungsgemäß konnten keine Obduktionsergebnisse gefunden werden, die für eine Intoxikation mit einem H1-Antihistaminikum typisch sind. Bei der inneren Besichtigung stimmten die Ergebnisse der Literaturrecherche überwiegend mit denen der eigenen Fälle überein. In 70 % der Fälle fanden sich Zeichen des zentralen Todes und Hauptmerkmale schienen eine Blutstauung im Lungengewebe und ein Lungenödem zu sein, wie auch schon in der Literatur angegeben. Die in der Literatur genannten möglichen Tablettenreste, die auf eine solche Vergiftung hinweisen können, konnten nicht regelmäßig nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Vergiftungen anhand der Obduktion nur vermutet werden können. Besonders bei unklarer Todesursache sollten jedoch Lungenödeme und eine Blutstauung der inneren Organe ohne natürliche Ursache an eine Vergiftung denken lassen und eine toxikologische Untersuchung bedingen.

### **4.3.4 Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchungen**

Im untersuchten Kollektiv sind die Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchungen entscheidend für die Bewertung der Fälle. Insbesondere bei diesen Vergiftungen ist es von zentraler Bedeutung, eine Vielzahl von Fällen zu kennen, da je nach Alter und Zustand des

Individuums völlig verschiedene Intoxikationsgrenzen gelten können und diese nur schwer auf einen Grenzwert festzulegen sind.

Die ohne die Anpassung durch Levine *et al.* als therapeutisch geltenden Grenzwerte für DPH und DA mit 0,1 µg/ml für DPH und 0,2 µg/ml für DA konnten so in dieser Arbeit nicht als sinnvoll bestätigt werden<sup>80</sup>. Zumindest postmortal zeigen sich selten derart niedrige Werte für diese Substanzen, auch wenn es sich eindeutig um eine Einnahme aus therapeutischen Gründen handelte. Nur in 9 Fällen lag die gemessene Konzentration für DPH unter der angegebenen, obwohl es sich in 32 Fällen um eine eindeutige therapeutische Einnahme handelte. DA wurde in 4 Fällen eindeutig in therapeutischer Absicht aufgenommen, aber nur in 2 Fällen lag es unterhalb von 0,2 µg/ml. Umgekehrt lagen unterhalb der von Levine *et al.* vorgeschlagenen Grenze von 1,0 µg/ml für DPH bzw. 0,8 µg/ml für DA nur 9 Fälle mit DPH und ein Fall mit DA, bei denen die Substanzen in suizidaler Absicht zu sich genommen wurden oder bei denen nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob eine therapeutische Aufnahme vorlag. In keinem der Fälle war DPH todesursächlich. Allerdings lag bei einem Fall für DA mit therapeutischer Blutkonzentration eine tödliche Vergiftung mit der Substanz vor (siehe Fallvorstellung M. G., 59 J., w (516/03); S. 58):

*Falldiskussion M. G., 59 J., w (516/03)*

M. G. hatte sich aufgrund von zunehmender Atemnot selbst das Leben genommen. Obwohl Diazepam und DA nur in geringen Konzentrationen im Blut nachzuweisen waren, lag in diesem Fall eine letale Intoxikation mit den beiden Substanzen vor. Man konnte eine gegenseitige Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkungen von Diazepam und DA auch schon in sehr geringen Dosierungen in Kombination mit den Vorerkrankungen (chronische Bronchitis, Leberzirrhose, Herzhypertrophie) der Frau als Todesursache annehmen. Bei besonders hohen Einnahmemengen kann die Vergiftung einen so rapiden Verlauf nehmen, dass die Stoffe nach Aufnahme noch nicht bis in die Peripherie verteilt werden und deshalb nur sehr niedrige Blutkonzentrationen zu messen sind. DA war im Blut nur in Spuren nachzuweisen, wäre also auch bei einer therapeutischen Grenze von 0,2 µg/ml als therapeutisch eingeordnet worden. Dies spricht in diesem Fall also nicht gegen eine Einordnung, wie sie Levine *et al.* vorschlagen, könnte sich jedoch in anderen Fällen auch anders darstellen.

Richtet man sich also, wie in dieser Arbeit, nach dem von Levine *et al.* vorgeschlagenen Grenzwert, so ist es wichtig, für alle Fälle auch die Mageninhaltkonzentration zu kennen, um eine akute, übertherapeutische Aufnahme beurteilen zu können. Der oben geschilderte Fall zeigt

eindrücklich, dass für tödliche Vergiftungen nicht immer komatös-letale Blutkonzentrationen vorhanden sein müssen. Die einzige Monointoxikation mit einer tatsächlich komatös-letalen Blutkonzentration zeigt ein typisches Bild (siehe Fallvorstellung A. F., 21 J., w (170/01); S. 50):

*Falldiskussion A. F., 21 J., w (170/01)*

Die Fundsituation entsprach dem typischen Bild. Es ergaben sich ausgesprochen hohe Konzentrationen von DPH im Mageninhalt, wie sie bei einer solchen Vergiftung zu erwarten waren. Auch der Nachweis von Tablettenresten und die Vergiftungszeichen in der Obduktion deuteten stark auf die Vergiftung hin. Aufgrund der sehr geringen DPMA-Konzentration war von einer sehr kurzen Überlebenszeit auszugehen. Die Blutkonzentration lag weit über der toxischen Konzentration im komatös-letalen Bereich. Es konnte keine alkoholische Beeinflussung festgestellt werden, weshalb in diesem Fall von einer reinen DPH-Monointoxikation auszugehen ist.

Im anschließend diskutierten Fall lag sowohl vital als auch postmortal gewonnenes Venenblut vor (siehe Fallvorstellung M. G., 53 J., w (685/09); S. 53):

*Falldiskussion M. G., 53 J., w (685/09)*

M. G. wurde mit einem epileptiformen Anfall nach Aufnahme von Tabletten in suizidaler Absicht in die Rettungsstelle gebracht. Aufgrund des geringen Zeitabstandes zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Versterben wäre normalerweise durch fehlende weitere Metabolisierung nach dem Tod die Messung einer ähnlichen Konzentration im vital und postmortal gewonnenen Blut zu erwarten. Der Vergleich der Messwerte zeigte eine verminderte Konzentration aller Substanzen im postmortal gewonnenen Blut. Problematisch ist die Frage nach der Vergleichbarkeit der Messungen, da nicht bekannt ist, in welchem Zustand sich das Blut aus der Klinik zum Zeitpunkt der Messung befand (EDTA-Blut, Serum...). Die Konzentrationen in beiden Medien bestätigen, dass eine komatös-letale Intoxikation mit DPH vorlag. Es wäre erstrebenswert, in einer prospektiven Studie mit vergleichbaren Proben zu evaluieren, inwiefern Unterschiede zwischen dem jeweiligen Venenblut bestehen, wie sich die Parameter über die Zeit verändern und wie diese zum jeweiligen Zeitpunkt zu bewerten sind.

Messungen im Herzblut sind äußerst kritisch zu betrachten. Herzblut repräsentiert zum Zeitpunkt der Messung postmortal meist nicht mehr adäquat die Konzentration, die zum Zeitpunkt des Todes im Kreislauf vorgelegen hat. Für DPH und DA wird die Konzentration im Herzblut häufig



fälschlich hoch gemessen. Aderjan *et al.* diskutieren in diesem Zusammenhang Diffusionsvorgänge aus Magen oder Lungen<sup>14</sup>. Sie geben einen 2- bis 3-fachen Unterschied zwischen den beiden Konzentrationen an. In folgendem Beispiel konnten in dieser Arbeit Herzblut und peripheres Venenblut verglichen werden (siehe Fallvorstellung C. B., 36 J., w (105/04); S. 39):

*Falldiskussion C. B., 36 J., w (105/04)*

C. B. hatte vor Sturz aus dem 10. Obergeschoss eines Wohnhauses eine ausgesprochen große Menge der Tabletten aufgenommen, bestätigt durch die Mageninhaltkonzentration. Errechnet man mithilfe der leeren Blisterpackungen die Gesamtmenge der möglicherweise aufgenommenen Menge DPH auf Grundlage der fehlenden Tabletten, so ergibt sich eine Menge von 5,9 g. Ginge man von dieser Menge als Einnahmemenge und von einer vollständigen Resorption aus, so käme es bei ihrem Körpergewicht von 77 kg zu einer Konzentration von ca. 75 µg/kg. Das entspräche dem 2- bis 3-fachen der letalen Konzentration. Die Konzentrationen im Herzblut erreichten Werte, die mit dieser ausgesprochen hohen Aufnahme korrelieren. Wäre jedoch die Konzentration im Herzblut (54 µg/ml) tatsächlich zum Zeitpunkt des Todes im Blut vorhanden gewesen, so hätte sehr wahrscheinlich ein komatöser Zustand bei der Betroffenen vorgelegen und es müsste die Frage nach der Handlungsfähigkeit zum Zeitpunkt des Sturzes gestellt werden. Allerdings könnte sich die Betroffene auch noch im Exzitationsstadium befunden haben, dann müsste die gastrointestinale Aufnahme solch hoher Mengen aber innerhalb der ersten halben Stunde gelegen haben. Die Venenblutkonzentration (0,5 µg/ml) zeigt, dass zum Zeitpunkt des Todes die freie Blutkonzentration sehr viel geringer gewesen sein sollte. Die Konzentration im Herzblut ist tatsächlich 108-mal so hoch wie die im Blut der Vena femoralis gemessene. Mögliche Gründe für diese Diskrepanz wären agonale Aspiration durch den Aufschlag auf den Boden und die massiv erhöhte Konzentration im Magen, die nach dem Tod durch Diffusionsvorgänge zu einer Erhöhung der Konzentration im räumlich nahen Herzen führte.

Der vorgestellte Fall zeigt sicherlich einen Extremfall. Dennoch sollte Herzblut immer, aber insbesondere bei sehr hohen Mageninhaltkonzentrationen, nur zur qualitativen Analyse verwendet werden. Es bliebe zu evaluieren, inwiefern Herzblut bei niedrigen Mageninhaltkonzentrationen und fehlender bzw. verminderter Diffusion aus diesem

Kompartiment erhöht ist und mit welchem Faktor der Erhöhung zu rechnen ist. Eine weitere Schwierigkeit stellt die Bewertung des Metaboliten DPMA in diesem Zusammenhang dar. In dem genannten konkreten Beispiel zeigten sich unterschiedliche Faktoren, um die die DPH- und DPMA-Konzentrationen im Herzblut erhöht waren und es ergaben sich somit unterschiedliche Quotienten. Dadurch ergäben sich verschiedene Schätzungen der Einnahmezeiten. Bei einer Messung im Herzblut kann der Quotient also nicht unkritisch gebraucht werden. Dass es zu Schwierigkeiten bei der Bewertung eines Falles bei fehlendem peripheren Venenblut kommen kann, zeigt der folgende Fall (siehe Fallvorstellung H. B., 61 J., m (137/02); S. 47):

*Falldiskussion H. B., 61 J., m (137/02)*

Anhand des folgenden Falles wird gezeigt, dass in Fällen, bei denen es sich um einen primär kombinierten Suizid handelt, nicht immer nur eine der beiden Methoden als potenziell todesursächlich angeschuldigt werden kann. H. B. hatte in suizidaler Absicht unter anderem Morphium und DPH genommen sowie sich selbst mehrere Messerstichverletzungen zugefügt. Da die Messung im Herzblut erfolgte, sollte die Konzentration aufgrund der hohen Konzentration im Magen verfälscht gewesen sein. Dadurch ist der toxische Wert für DPH kritisch zu bewerten. Morphium, der Arzneistoff, mit welchem der Betroffene sich eigentlich hatte das Leben nehmen wollen, liegt trotz der parenteralen Gabe im therapeutischen Bereich. Abschließend lässt sich also nicht beurteilen, ob die Stichverletzungen in den linken Thorax oder die Mischintoxikation todesursächlich waren, wohingegen dies mit der Möglichkeit einer Messung im peripheren Venenblut vielleicht möglich gewesen wäre.

Ähnliches gilt für den Fall 292/07. Auch hier kann die eigentliche Todesursache nicht eindeutig bestimmt werden (siehe auch Fallvorstellung W-D. M., 66 J., m (292/07); S. 62):

*Falldiskussion W-D. M., 66 J., m (292/07)*

W-D. M. hatte sich auf dem Grundstück der Familie in eine Regentonnen zurückgezogen, um sich das Leben mit einer Kombination aus Tabletten und Pulsaderschnitten zu nehmen. Dieser Fall zeigt noch einmal, dass in manchen Fällen verschiedene Methoden gewählt werden, um den Tod auf jeden Fall herbeizuführen. Die Messung im Herzblut erschwert die Einschätzung der tatsächlich im Kreislauf wirksamen Menge. Dadurch kann nicht genau bestimmt werden, ob die Schnittverletzungen alleine oder die Vergiftung anteilig den Tod herbeigeführt haben. Der fehlende Nachweis von Alkohol im Urin lässt auf ein schnelles Ableben schließen.

Nicht nur, dass die Grenzen für die Blutkonzentration kritisch betrachtet werden müssen, auch bei der Eingrenzung der Mageninhaltkonzentration ist es schwierig, einen fixen Rahmen zu finden. In der Literatur finden sich hierzu keinerlei Angaben. Zunächst sollte bei der Bewertung eines Falles versucht werden, eine Korrelation zwischen Mageninhaltkonzentration und Blutkonzentration herzustellen, wie in folgendem Beispiel (siehe Fallvorstellung U. G., 71 J., w (634/10); S. 41):

*Falldiskussion U. G., 71 J., w (634/10)*

U. G. war durch ihre Lebensgefährtin in der gemeinsamen Wohnung in der Badewanne tot aufgefunden worden. Diazepam war in hohen Konzentrationen im Mageninhalt nachzuweisen, was für eine kurzfristige Aufnahme sprach. DPH hingegen konnte im Mageninhalt nicht festgestellt werden, wodurch eine Einnahme längere Zeit vor dem Tode wahrscheinlich war. Eventuell wurde aber auch nur sehr wenig DPH aufgenommen. Für die gemessene Blutkonzentration würden laut Literatur bereits 50 mg reichen, also eine Tablette. Durch schlechte Durchmischung des Mageninhalts oder zügigen Weitertransport der Tablette und Aufnahme der Substanz lag zum Zeitpunkt der Messung die Konzentration im Mageninhalt deshalb vielleicht schon unter der Nachweisgrenze. Es könnte sich aber auch um eine therapeutische Aufnahme einige Zeit vor dem Tode gehandelt haben. In jeden Fall wurde DPH in diesem Fall nicht mit einer Intoxikationsabsicht eingenommen.

Für eine Bestimmung der absoluten Menge einer betroffenen Substanz im Mageninhalt muss die Gesamtmenge des Mageninhalts bekannt sein. Nicht immer ist eine exakte Messung während der Obduktion möglich. Hinzu kommt, dass die Konzentrationsmessung besonders bei der Mageninhaltkonzentration einige Schwierigkeiten aufweist. Es ist möglich, dass der Mageninhalt zum Zeitpunkt des Todes noch nicht komplett durchmischt wurde und so eventuell falsch hohe oder niedrige Konzentrationen nachgewiesen werden können. Auch kann die Mageninhaltkonzentration nichts über die Menge der Tabletten aussagen, die sich bereits distal des Magens befinden. Falls zusammen mit den Tabletten große Mengen Flüssigkeiten aufgenommen wurden, können die Tabletten bereits aufgelöst und weitertransportiert oder zumindest die Konzentration dadurch verdünnt worden sein. Dennoch können hohe Mageninhaltkonzentrationen aussagen, dass große Mengen aufgenommen worden sein müssen oder es zu einer Retention des Weitertransportes gekommen ist und damit wichtige Informationen zur Beurteilung eines solchen Falles geben. In Fallvorstellung M. G., 59 J., w

(516/03); S. 58 hätte man aufgrund der Blutkonzentrationen nicht von einer Vergiftung ausgehen können. Diese ließ sich vor allem an den Mageninhaltkonzentrationen der 3 Substanzen und an den Umständen festmachen. In dieser Arbeit wurde zunächst eine fixe Grenze der Mageninhaltkonzentration bei 5 µg/ml gesetzt und anschließend jeder Fall mit fraglich hohen Konzentrationen diskutiert. Als geeignetes Beispiel erscheinen die Fälle 157/01 und 158/01 (siehe Abschnitt 3.3.1; S. 38). Ein Pärchen hatte sich mit verschiedenen Substanzen das Leben genommen, unter anderem DPH: Dieses lag im Blut noch in therapeutischen Konzentrationen vor, im Magen jedoch mit Werten um 30 und 70 µg/ml. Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass DPH im Rahmen des Suizides akut aufgenommen wurde und dementsprechend sollten diese Konzentrationen auch bewertet werden. Umgekehrt sind in den folgenden beiden Fällen Mageninhaltkonzentrationen von DA mit ungefähr 35 bzw. 40 µg/ml nicht als akute Aufnahme zu werten (siehe Fallvorstellung T. V., 18 J., w (479/08) & M. B., 17 J., m (478/08); S. 61):

*Falldiskussion T. V., 18 J., w (479/08) & M. B., 17 J., m (478/08)*

Die beiden Jugendlichen hatten sich zum Suizid verabredet und ihn zunächst durch eine Vergiftung herbeizuführen versucht. In der Nacht, in der sich die beiden Jugendlichen mit Tabletten das Leben nehmen wollten, hatten sie sich mehrfach übergeben. Dadurch sollte die Mageninhaltkonzentration massiv gesunken sein. Trotz der Messung im Herzblut erschienen die Blutkonzentrationen im Vergleich zur Mageninhaltkonzentration zu hoch, zumal durch die geringe Konzentration im Magen die Diffusionsvorgänge weniger ausgeprägt gewesen sein sollten. Insgesamt war die Beeinflussung, die durch DA vorgelegen hat, durch das fehlende periphere Blut schwer abzuschätzen. Eigentlich müssten T. V. und M. B. zum Zeitpunkt des Todes handlungsfähig gewesen sein. Daher ist von zu hoch gemessenen Herzblutkonzentrationen auszugehen oder von einer ausgeprägten Toleranz der beiden gegenüber der Substanz. Es lässt sich aufgrund der Werte bestätigen, dass sie ihren ersten Suizidversuch mit DA unternommen haben, allerdings bleibt die Frage, warum dieser nicht erfolgreich war, offen.

Generell gilt also, dass die Konzentration im Mageninhalt individuell abgewogen werden muss. Sie muss im Zusammenhang mit den Umständen und der Blutkonzentration bewertet werden, kann aber entscheidende Hinweise bei der Aufklärung des Falles geben. Besonders Werte im zweistelligen Bereich sind dabei kritisch zu betrachten.

Der Quotient aus DPMA und DPH wurde für jeden Nachweis für DPH bestimmt, in dem dies möglich war und nach den Ergebnissen von Pragst *et al.* (siehe Abschnitt 1.3.3) eingeteilt. In den

in dieser Arbeit untersuchten Fällen korrelierte die dadurch eingeschätzte Zeit der Einnahme meist gut mit den Ergebnissen der Ermittlungen. Auch dieser Wert ist immer im Zusammenhang mit den Befunden der Obduktion und den Umständen zu sehen. Der folgende Fall zeigt, dass in manchen Fällen die Beurteilung der Metaboliten von großer Wichtigkeit ist (siehe Fallvorstellung Y. I., 3 J., m (64/02); S. 37):

*Falldiskussion Y. I., 3 J., m (64/02)*

Y. I. war ein 3-jähriger Junge, der durch den Lebensgefährten der Mutter misshandelt wurde. Obwohl die Konzentration im Herzblut im therapeutischen Bereich lag und die Konzentration im Mageninhalt niedrig erschien, ließ sich durch die Höhe des Metaboliten eine höhere verabreichte Dosis durch die Eltern vermuten, die der Sedierung des Kindes dienen sollte. Diese Einschätzung wurde später vor Gericht durch die Eltern bestätigt. Dementsprechend müssen in einem bestimmten Kontext auch therapeutische Konzentrationen kritisch bewertet werden und können wie hier im Fall der Kindesmisshandlung von entscheidender Bedeutung sein. Ohne DPMA wäre die Blutkonzentration wahrscheinlich einfach als therapeutisch bewertet worden.

Auch bei Kumulation kann die Konzentration des Metaboliten betrachtet werden und bei der Bewertung einer solchen hilfreich sein. Dies kann der folgende Fall illustrieren (siehe Fallvorstellung H. R., 74 J., m (319/09); S. 39):

*Falldiskussion H. R., 74 J., m (319/09)*

H. R. hatte sich in einem Klinikum in Berlin selber erschossen. Der Quotient DPMA/DPH lag bei 0,97 und ließ deshalb eine Einnahme länger als 10 h zurückliegend vermuten. Dabei lag die Blutkonzentration im oberen therapeutischen Bereich. Es könnte sich um eine Kumulation der Metaboliten gehandelt haben, zu der es im Rahmen einer im Krankenhaus verordneten therapeutischen Medikation zur Schlafinduktion oder gegen Übelkeit gekommen war. Die Konzentration im Mageninhalt (12,7 µg/ml) liegt in einem Graubereich, bei dem schwer abzuschätzen ist, wie viel Zeit seit der letzten Einnahme vergangen ist. Es ist denkbar, dass der Betroffene DPH deshalb einige Zeit regelmäßig vor seinem Tod eingenommen hat und gleichzeitig an dem Abend im Rahmen der Medikation. Letztlich dürfte DPH aber für den Todeseintritt keine Rolle gespielt haben.

Eine Reihe weiterer Faktoren spielen in ihrer Gesamtheit bei der Bewertung eines Falles eine Rolle, sind aber häufig schwer zu quantifizieren. Sie können jedoch mit in die Überlegungen

einbezogen werden, wenn es um die Toxizität in einem bestimmten Individuum geht. Es bestehen interindividuelle Unterschiede, die zu zum Teil sehr unterschiedliche Reaktionen des Körpers auf einen Wirkspiegel hervorrufen. Außerdem können gehemmte Aufnahmemechanismen durch Überdosierung und Sättigungsphänomene der verstoffwechselnden Enzyme die Wirkkonzentration entscheidend beeinflussen. Durch bestimmte Organschäden können sowohl die Aufnahme als auch die Metabolisierung gestört sein. Im Fall von DPH und DA spielen Leber- und Niereninsuffizienz eine entscheidende Rolle, wie der folgende Fall zeigen kann (siehe Fallvorstellung M. S., 42 J., w (37/02); S. 49):

*Falldiskussion M. S., 42 J., w (37/02)*

In diesem Fall handelte es sich um einen fraglichen Suizid durch Vergiftung mit DPH, Clobutinol und Alkohol bei sehr schlechtem Allgemeinzustand. Die Mageninhaltkonzentration von DPH deutet nicht auf eine suizidale, akute Einnahme hin, zumal die Messung der toxischen Konzentration von DPH im Herzblut stattfand. Die Frau hatte aufgrund ihrer Beschwerden Suppositorien mit den Inhaltsstoff DPH genommen. Da DPH aber auch im Magen vorhanden war, sollte es ebenfalls oral aufgenommen worden sein. Durch die bestehenden Gesundheitsschäden könnte in diesem Fall der Metabolismus von DPH eingeschränkt gewesen sein. Dadurch erhöht sich auch bei niedriger Dosierung die Blutkonzentration. Es könnte durch die kombinierte Anwendung von Suppositorien und Tabletten zu einer Kumulation der Substanz gekommen sein. Eine letale Intoxikation mit DPH ließ sich aufgrund der Kombination mit Clobutinol und Alkohol und dem sehr schlechten Allgemeinzustand plausibel erklären.

Individuell spielt außerdem der Fettanteil eine Rolle. Bei großem Körperfettanteil könnte es zu kurzzeitiger Speicherung und anschließender langsamer Abgabe aus dem Gewebe in das Blut kommen. Dies kann im folgenden Fall diskutiert werden (siehe Fallvorstellung F. D., 69 J., w (134/06); S. 44):

*Falldiskussion F. D., 69 J., w (134/06)*

F. D. wurde mit großflächigen Hautdefekten und zunehmender Somnolenz in ein Berliner Krankenhaus eingeliefert. In diesem Fall wurde durch die Staatsanwaltschaft ein Verfahren gegen die Töchter eingeleitet. Es wurde wegen Körperverletzung aufgrund der zahlreichen Wundflächen ermittelt. Das Verfahren wurde jedoch eingestellt und die Akten der Staatsanwaltschaft zu diesem Fall konnten nicht eingesehen werden. Die

Blutkonzentration lag im toxischen Bereich, obwohl seit Einlieferung in das Krankenhaus dieser Arzneistoff nicht verabreicht worden war. Geht man von einer übertherapeutischen Aufnahme von DPH vor Aufnahme in das Krankenhaus aus, so ließe sich der im Vergleich zu den Metaboliten relativ erhöhte Blutspiegel durch eine Umverteilung in das Fettgewebe aufgrund der Lipophilie der Substanz erklären. Nach und nach würde dann DPH wieder in das Blut abgegeben. DPH kann also in diesem Fall durchaus kumuliert sein und durch die Umverteilung nach dem Tod im toxischen Bereich gelegen haben. Dies schließt jedoch weder eine fremdbeigebrachte Überdosierung vor Krankenhausaufenthalt noch eine Beeinträchtigung der Betroffenen durch diese Substanz aus. Aufgrund der massiven Organschäden kann auch eine geringe Metabolisierung durch reduzierte Enzymaktivität diskutiert werden.

#### **4.4 Rezeptpflicht**

Da sowohl DPH als auch DA in der Apotheke in Deutschland frei verkäuflich sind, stellte sich die Frage, ob durch Einführung einer Rezeptpflicht vor allem die intentionale Einnahme in suizidaler Absicht verringert werden kann. Es wurde schon seit Bekanntwerden der ersten Todesfälle durch diese Substanzen immer wieder die freie Zugänglichkeit hinterfragt. Diese bedingt sich u. a. durch das ursprüngliche Anwendungsgebiet. Als Mittel zur Allergiebehandlung erschienen diese Arzneistoffe dem Laien ohne medizinische Vorbildung zur Selbsttötung wenig geeignet. Durch die Entwicklung neuerer H1-Antihistaminika und der Indikationsänderung für DPH und DA, welche nun als Schlafmittel verkauft werden, hat sich dies geändert. Dennoch sind Fälle, in denen allein DPH oder DA genutzt werden, um den Tod herbeizuführen, ausgesprochen selten. In Berlin gab es im Kollektiv des untersuchten 10-Jahres-Zeitraumes nur 2 Monointoxikationen mit DPH, in denen dieses allein todesursächlich gewesen sein sollte. Bei jeder Mischintoxikation müsste man diskutieren, inwiefern DPH oder DA die Hauptkomponenten der Vergiftungen waren und ob diese auch ohne die Substanzen tödlich verlaufen wären. Es stellt sich also die Frage nach dem Nutzen einer Rezeptpflicht. Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass es wenige Gründe gibt, Schlafmittel frei zu verkaufen. Personen mit Schlafproblemen sollten einen Arzt aufsuchen, damit die Ursache ergründet werden kann. Wären die Arzneistoffe nicht frei verkäuflich, hätten diese Menschen vielleicht einen größeren Anreiz, sich ihrem Arzt vorzustellen. Da es kaum unbeabsichtigte tödliche Vergiftungen bei Kindern in Berlin zu geben scheint, würde eine Rezeptpflicht diesbezüglich keinen Vorteil bringen. Es müsste allerdings evaluiert werden, wie viele Vergiftungen im Krankenhaus behandelt werden und ob es sich nicht deren wegen von Vorteil erweisen würde,

diese Substanzen nur noch auf Rezept erhältlich zu machen. Auch müsste evaluiert werden, wie häufig diese Vergiftungen in anderen Regionen in Deutschland vorliegen, um eine situationsgerechte Einschätzung abzugeben.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

In dieser Dissertation wurde ein Überblick über Nachweise der Substanzen DPH und DA bei postmortalen chemisch-toxikologischen Untersuchungen gegeben. Dabei konnten folgende Punkte geschlussfolgert werden und können bei der zukünftigen Bewertung von letalen Intoxikationen mit einem der beiden Stoffe hilfreich sein:

1. Von besonderer Wichtigkeit ist die Blutkonzentration, die der Einschätzung dient, wie die Wirkspiegel zum Zeitpunkt des Todes waren. Dabei sollte nur Blut der peripheren Venen zur quantitativen Bewertung herangezogen werden. Herzblut sollte möglichst nur dem qualitativen Nachweis dienen, kann aber je nach Fall auch für eine grobe quantitative Orientierung von Nutzen sein.

2. Der weiteren Einschätzung dienen vor allem die Konzentrationen der Substanzen im Mageninhalt sowie, im Falle von DPH, des Metaboliten DPMA im Blut. Diese erlauben eine orientierende Bewertung bezüglich des Aufnahmezeitpunktes und der Häufigkeit der Einnahme.

3. Für keinen dieser in der toxikologischen Untersuchung gemessenen Parameter lassen sich konkrete Grenzen festlegen. Jeder Fall ist unterschiedlich und individuell zu bewerten. Dazu müssen auch die Umstände und die individuelle körperliche Konstitution des Einzelnen in die Bewertung mit einbezogen werden. Für Blutkonzentrationen werden die von Levine *et. al* vorgegebenen Grenzen der Blutkonzentrationen zwischen therapeutischen und toxischen Wirkspiegeln postmortal für sinnvoll angesehen.

4. Letale Monointoxikationen mit einer dieser beiden Substanzen sind ausgesprochen selten. Meistens handelt es sich um Mischintoxikationen mit anderen Substanzen oder um primär kombinierte Suizide, bei denen eine Vergiftung mit einer anderen Methode zusammen den Tod herbeiführen soll.

Um die Einschätzung von Intoxikationen mit DPH oder DA weiter zu verbessern, könnten verschiedene Ansatzpunkte von Interesse sein. Ein Vergleich zwischen tödlichen und nicht tödlichen Verläufen könnte helfen, die Momentaufnahme, die sich aus dem Befund der einzelnen Blutprobe nach dem Tod ergibt, besser in einen zeitlichen Kontext einzuordnen. Außerdem



könnten so die tödlichen Blutspiegel eventuell besser abgegrenzt und auf bestimmte Gruppen, wie z. B. Personen mit Niereninsuffizienz, angepasst werden. Auch wäre es von Vorteil, die Konzentration im Mageninhalt besser mit der aufgenommenen Menge korrelieren zu können. Zukünftige Studien könnten sich auf eine Verbesserung der Einschätzbarkeit von Mageninhaltkonzentrationen und der Aussagekraft der Metaboliten konzentrieren. Dies könnte bei Intoxikationen möglich sein, die im Krankenhaus mit forciertem Erbrechen behandelt werden und bei denen die aufgenommene Menge ermittelt werden kann.

Sicherlich sind besonders auf dem Gebiet der Toxikologie ethisch unbedenkliche Studien schwierig zu realisieren. Die Einschätzung der gemessenen Konzentrationen muss sich auf Erfahrungswerte stützen und auf Fallreferenzen, wie sie in dieser Arbeit zu finden sind.

Bislang gab es keine aktuelle Zusammenfassung zu diesem Thema. Die vorliegende Dissertation fasst die Literatur zusammen und ermöglicht zusammen mit den dargestellten Ergebnissen eine Einschätzung von Vergiftungen mit DPH und DA nach neuesten Erkenntnissen. Dadurch gewinnt diese Arbeit eine relevante praktische Anwendung für den rechtsmedizinischen Alltag.



## 5 Zusammenfassung

Diphenhydramin (DPH) und Doxylamin (DA) sind Arzneistoffe aus der Gruppe der H1-Antihistaminika und kommen heutzutage meist als Schlafmittel zum Einsatz. Beide sind seit über 60 Jahren auf dem Markt und seitdem in Deutschland ohne Rezept in der Apotheke frei verkäuflich. Man kann sowohl mit DPH als auch DA eine starke Intoxikation mit möglichem letalem Ausgang herbeizuführen. Aufgrund dessen und der einfachen Verfügbarkeit können die Substanzen häufig bei Obduktionen mit suizidalem Hintergrund festgestellt werden. Es existieren verschiedene Angaben für Grenzparameter zur Abschätzung der toxischen und letalen Blutkonzentrationen postmortal und keinerlei Angaben zur Einschätzung der postmortalen Mageninhaltkonzentration. Anhand eines bestimmten Fallkollektivs sowie der Literatur zu diesem Thema soll die Kategorisierung solcher Vergiftungen vereinfacht werden.

Deshalb wurden in dieser Arbeit alle Fälle am Institut für Rechtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, in denen durch die postautoptische toxikologische Untersuchung DPH oder DA nachgewiesen werden konnten, vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 retrospektiv untersucht. Es wurde eine Einteilung der Fälle nach Blutkonzentration und Mageninhaltkonzentration vorgenommen und mithilfe des Metaboliten Diphenylmethoxyessigsäure, sofern dieser vorhanden war, die Zeit zwischen Einnahme und Todeszeitpunkt abgeschätzt. Die Grenzwerte der Blutkonzentrationen zur Unterscheidung zwischen therapeutischer, toxischer und letaler Beeinflussung wurden nach Auswertung der Literatur festgesetzt und anschließend auf Plausibilität im Einzelfall überprüft.

In 73 Fällen wurde in dem angegebenen Zeitraum DPH nachgewiesen, in 19 Fällen DA. Dies entsprach ca. 1 % der Sektionen für DPH und 0,2 % für DA. 59 der untersuchten 92 Fälle waren Suizide, von denen in 39 toxische oder letale Blutkonzentrationen für diese Substanzen nachgewiesen werden konnten. In 18 dieser Fälle lag eine Vergiftung vor und eine der beiden Substanzen war mit für den Tod verantwortlich. Das sind 19,5 % aller Fälle mit Nachweis der Substanzen. Nur bei einer Vergiftung lag eine tödliche Monointoxikation mit DPH vor, bei der die Blutkonzentration mit 28,5 µg/ml im letalen Bereich lag und keine weiteren Substanzen oder Alkohol aufgenommen wurden. Die 21-jährige Frau hatte 60 Tabletten Moradorm® mit dem Inhaltsstoff DPH zu sich genommen. Eine weitere letale Intoxikation mit dieser Substanz wurde aufgrund des sehr schlechten Allgemeinzustandes bei einer 42-Jährigen bei toxischem -und nicht letalem- Wirkspiegel von DPH im Blut vermutet. Es gab im betrachteten Zeitraum keine letale Monointoxikation mit DA.

Somit sind für beide Substanzen letale Monointoxikationen im ausgewählten Kollektiv als Rarität anzusehen. Die höchste postmortal im peripheren Blut nachgewiesene Konzentration von DPH lag bei 70 µg/ml. Dabei handelt es sich um die höchste -der Autorin bekannte- bisher bestimmte Blutkonzentration in der Literatur. Es wurde eine bis zu 108-fach erhöhte Konzentration beim Vergleich von Messungen im Herzblut mit solchen im Blut einer peripheren Vene nachgewiesen, wodurch eindrücklich gezeigt werden konnte, dass Herzblut für eine qualitative Einschätzung der Blutwirkstoffkonzentration in der Regel nicht geeignet ist. DA wurde maximal mit einer Konzentration von 34,2 µg/ml im Herzblut bestimmt. Die höchste Konzentration im peripheren Blut wurde mit 5 µg/ml gemessen. Es handelte sich im letzteren Fall um eine kombinierte Vergiftung mit mehreren Substanzen zusammen mit Zeichen des Ertrinkens. Die Mageninhaltkonzentration lag bei letalen Blutkonzentrationen von DPH durchschnittlich bei 1.502,7 µg/ml, im Vergleich dazu bei therapeutischen Blutkonzentrationen bei 23,2 µg/ml. Sie ist jeweils im Zusammenhang mit den Umständen des Einzelfalles zu bewerten.

Die Literatur ließ 2 Kategorien von Fällen erwarten: Zum einen Erwachsene, die die Substanzen in suizidaler Absicht einnahmen, und zum anderen Kinder, die unbeabsichtigt oder durch elterliche Hand diese Substanzen aufgenommen haben. Im gewählten Kollektiv konnte kein Fall mit letalem Ausgang der letzteren Gruppe verzeichnet werden. Während die in der Literatur berichteten letalen Monointoxikationen Blutkonzentrationen für DPH in ähnlichen Größenordnungen aufwiesen wie die in dieser Arbeit gefundenen, konnten diese für die wenigen Fälle von DA-Vergiftungen teilweise sehr hohen Konzentrationsangaben nicht bestätigt werden. Die auf eine Intoxikation unspezifisch hinweisenden Ergebnisse der Obduktion waren vor allem ein Lungenödem und eine Blutstauung der Lungen. Dies ließ sich auch in 10 bzw. 11 Fällen der 18 hier betrachteten Vergiftungen nachweisen.

Bisher existierten keine aktuelle Zusammenfassung der Literatur zu diesem Thema und kein Gesamtüberblick über mögliche Ausprägungen der DPH- bzw. DA-Aufnahme. Durch diese Arbeit wird die rechtsmedizinisch-toxikologische Einschätzung von Nachweisen einer der beiden Substanzen im Blut erleichtert und zugleich entstand ein Referenzwerk zum Vergleich von Einzelfällen. Dadurch besteht eine relevante praktische Anwendung für die Ergebnisse dieser Arbeit im rechtsmedizinischen Alltag.

## 6 Abstract

Diphenhydramine (DPH) and doxylamine (DA) are H1-antihistamines that are nowadays used as sleeping aids. They have been established for use over 60 years ago and are available in Germany without prescription ever since. Both substances can potentially be used for committing suicide and are frequently found in blood analysis during forensic autopsy. For interpretation of toxic and lethal blood concentrations, preset concentration boundaries are differing widely in literature; furthermore, for postmortem concentrations in gastric content there are no such interpretation aids. This work aims to categorize intoxications with DPH or DA and compare them to given case reports in literature.

All cases at the Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences in Berlin, Germany with toxicological identification of DPH or DA from 01.01.2000 to 31.12.2010 were evaluated. They were classified using blood and gastric content concentration. The metabolite diphenylmethoxyacetic acid was used for estimation of time between intake and death. Blood concentrations found in literature were used for differentiation between therapeutic, toxic and lethal substance effect.

DPH was identified 73 cases (1% of the autopsies in this time), DA in 19 cases (0.2%). 59 of these fatalities involved suicidal intentions; in 39 of these cases blood concentrations were toxic or lethal. Interestingly, only 18 cases were intoxications with involvement of DPH or DA. Only one case was a proven monointoxication with DPH (blood concentration 28.5 µg/ml), in which neither other substances nor alcohol were found beside DPH. A 21-year old had taken 60 tablets Moradorm®, which contain 50 mg DPH each. In the given time period, there were no lethal monointoxications with DA. Therefore, for the given collective, monointoxications with these substances are a rather rare occurrence.

Besides that, in one of the cases with substance combination, a postmortal DPH concentration of 70 µg/ml was measured and is the highest concentration stated in literature so far. Measurements taken in cardiac blood are not suitable for quantitative analysis proven by the fact that cardiac blood concentrations reached a value 108 times higher than in blood from a peripheral vein. The maximum concentration measured for DA in cardiac blood was 34.2 µg/ml. The highest DA concentration in peripheral vein blood was 5 µg/ml.

Mean concentrations of DPH in gastric content for cases with lethal DPH blood concentrations were measured with 1,502,7 µg/ml, for therapeutic DPH blood concentrations with 23.2 µg/ml. Here it is especially important to evaluate the individual situation of the given case.

Literature suggested cases divided in two main categories: On the one hand adults that had taken the substances in suicidal intention, and on the other hand children that had taken tablets by accident or where these had been given by their parents. The latter group was not found in the evaluated collective. The blood concentrations in DPH monointoxications found in literature compared to the one found in this work, which was not the case for DA. Its blood concentrations were many times higher in literature. Autopsy showed edema of the lung and blood congestion, as frequently found in intoxications, in 10 and 11 of the 18 evaluated intoxications with these substances.

Up to today, there is no summary of literature concerning intoxications with these substances. This work gives an overview over possible characteristics of DPH and DA intoxications and helps with forensic-toxicological evaluation in cases with toxicological evidence of one of them. This is why this thesis has a practical application in forensic work on a daily basis.

## Literaturverzeichnis

1. Simons, F. E. R. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* **351**, 2203–2217 (2004).
2. Scavone, J. M., Greenblatt, D. J., Harmatz, J. S., Engelhardt, N. & Shader, R. I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of diphenhydramine 25 mg in young and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* **38**, 603–609 (1998).
3. Todesursachen in Deutschland 2010. 1–51 (*Statistisches Bundesamt*: Wiesbaden, 2011). at <<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen,templateId=renderPrint.psml>> (23.02.2012).
4. Köppel, C., Ibe, K. & Tenczer, J. Clinical symptomatology of diphenhydramine overdose: an evaluation of 136 cases in 1982 to 1985. *J Toxicol Clin Toxicol* **25**, 53–70 (1987).
5. Kamijo, Y., Soma, K., Sato, C. & Kurihara, K. Fatal diphenhydramine poisoning with increased vascular permeability including late pulmonary congestion refractory to percutaneous cardiovascular support. *Clin Toxicol (Phila)* **46**, 864–868 (2008).
6. Bockholdt, B., Klug, E. & Schneider, V. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int* **119**, 138–140 (2001).
7. Soyuncu, S., Cete, Y. & Aydrin, A. Doxylamine succinate overdose: case report and literature review. *Erciyes Medical Journal* **33**, 141–144 (2011).
8. Siek, T. J. & Dunn, W. A. Documentation of a doxylamine overdose death: quantitation by standard addition and use of three instrumental techniques. *J Forensic Sci* **38**, 713–720 (1993).
9. Nine, J. S. & Rund, C. R. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature. *Am J Forensic Med Pathol* **27**, 36–41 (2006).
10. Pragst, F., Herre, S. & Bakdash, A. Poisonings with diphenhydramine--a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* **161**, 189–197 (2006).
11. Altorfer, R. [Diphenhydramine poisoning]. *Schweiz Rundsch Med Prax* **70**, 711–716 (1981).
12. Baselt, R. C. (ed). Doxylamine. *Disposition of Toxic Drugs And Chemicals in Man*. 6<sup>th</sup> ed. Foster City, California: Biomed. Publ., 367–368 (2002).
13. Church, M. K. *et al.* Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* **65**, 459–466 (2010).

14. Aderjan, R., Bösche, J. & Schmidt, G. [Poisoning by diphenhydramine--forensic-toxicologic interpretation of analytic results ]. *Z Rechtsmed* **88**, 263–270 (1982).
15. Diphenhydramin: Präparate. *Rote Liste® online* at <[http://www.roteliste.de/Online/stoffe/d/diphenhydramin/viewWirkstoff\\_n](http://www.roteliste.de/Online/stoffe/d/diphenhydramin/viewWirkstoff_n)> (20.03.2012).
16. Doxylamin: Präparate. *Rote Liste® online* at <[http://www.roteliste.de/Online/stoffe/d/doxylamin/viewWirkstoff\\_n](http://www.roteliste.de/Online/stoffe/d/doxylamin/viewWirkstoff_n)> (20.03.2012).
17. Turner, J. W. Death of a child from topical diphenhydramine. *Am J Forensic Med Pathol* **30**, 380–381 (2009).
18. Baker, A. M. *et al.* Fatal diphenhydramine intoxication in infants. *J Forensic Sci* **48**, 425–428 (2003).
19. Benson, B. E. *et al.* Diphenhydramine dose-response: a novel approach to determine triage thresholds. *Clin Toxicol (Phila)* **48**, 820–831 (2010).
20. Lang, K., Sigusch, H. & Müller, S. [An anticholinergic syndrome with hallucinatory psychosis after diphenhydramine poisoning]. *Dtsch Med Wochenschr* **120**, 1695–1698 (1995).
21. Estelle, F. & Simons, R. H1-receptor antagonists: safety issues. *Ann Allergy Asthma Immunol* **83**, 481–488 (1999).
22. Baldacci, A., Prost, F. & Thormann, W. Identification of diphenhydramine metabolites in human urine by capillary electrophoresis-ion trap-mass spectrometry. *Electrophoresis* **25**, 1607–1614 (2004).
23. Moffat, A. C., Osselton, M. D. & Widdop, B. (eds). Diphenhydramine. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania: Pharmaceutical Press, 935–936 (2004).
24. Herre, S., Pragst, F. & Otto, K. Analytische Befunde bei überlebten und tödlichen Diphenhydramin-Vergiftungen. *Z Rechtsmed* **6**, 88–91 (1996).
25. Jeffery, A. D. & Lytle-Saddler, T. Diphenhydramine overdose in a 26-year-old woman. *J Emerg Nurs* **34**, 543–544 (2008).
26. Lindsay, C. A., Williams, G. D. & Levin, D. L. Fatal adult respiratory distress syndrome after diphenhydramine toxicity in a child: a case report. *Crit Care Med* **23**, 777–781 (1995).
27. Moffat, A. C., Osselton, M. D. & Widdop, B. (eds). Doxylamine. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania: Pharmaceutical Press, 962–963 (2004).



28. Syed, H., Som, S., Khan, N. & Faltas, W. Doxylamine toxicity: seizure, rhabdomyolysis and false positive urine drug screen for methadone. *BMJ Case Rep*, (2009).
29. Köppel, C., Tenczer, J. & Ibe, K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* **6**, 355–359 (1987).
30. Radovanovic, D., Meier, P. J., Guirguis, M., Lorent, J. P. & Kupferschmidt, H. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol* **19**, 489–495 (2000).
31. Madea, B. & Brinkmann, B. (eds). Antihistaminika. *Handbuch gerichtliche Medizin Band 2*. Berlin, Germany: Springer, 307–308 (2003).
32. Hartwig, S. Verkehrsmedizin. In Paul, B., Peters, M. & Ekkernkamp, A. (eds). *Kompendium der medizinischen Begutachtung - effektiv und rechtssicher*. Balingen, Germany: Spitta Verlag, 11.1-11.10 (2011).
33. Hestand, H. E. & Teske, D. W. Diphenhydramine hydrochloride intoxication. *J Pediatr.* **90**, 1017–1018 (1977).
34. Karch, S. B. Diphenhydramine toxicity: comparisons of postmortem findings in diphenhydramine-, cocaine-, and heroin-related deaths. *Am J Forensic Med Pathol* **19**, 143–147 (1998).
35. Blyden, G. T., Greenblatt, D. J., Scavone, J. M. & Shader, R. I. Pharmacokinetics of diphenhydramine and a demethylated metabolite following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* **26**, 529–533 (1986).
36. Luna, B. G., Scavone, J. M. & Greenblatt, D. J. Doxylamine and diphenhydramine pharmacokinetics in women on low-dose estrogen oral contraceptives. *J Clin Pharmacol* **29**, 257–260 (1989).
37. Scavone, J. M., Luna, B. G., Harmatz, J. S., von Moltke, L. & Greenblatt, D. J. Diphenhydramine kinetics following intravenous, oral, and sublingual dimenhydrinate administration. *Biopharm Drug Dispos* **11**, 185–189 (1990).
38. Simons, K. J., Watson, W. T., Martin, T. J., Chen, X. Y. & Simons, F. E. Diphenhydramine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children. *J Clin Pharmacol* **30**, 665–671 (1990).
39. Krenzelok, E. P., Anderson, G. M. & Mirick, M. Massive diphenhydramine overdose resulting in death. *Ann Emerg Med* **11**, 212–213 (1982).
40. Chang, T., Okerholm, R. A. & Glazko, A. J. Identification of diphenhydramine (Benadryl) metabolites in human subjects. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **9**, 391–404 (1974).

41. Leybishkis, B., Fasseas, P. & Ryan, K. F. Doxylamine overdose as a potential cause of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* **322**, 48–49 (2001).
42. Akutsu, T. *et al.* Identification of human cytochrome p450 isozymes involved in diphenhydramine N-demethylation. *Drug Metab Dispos* **35**, 72–78 (2007).
43. Baselt, R. C. (ed). Diphenhydramine. *Disposition of Toxic Drugs And Chemicals in Man* 6<sup>th</sup> ed. Foster City, California: Biomed. Publ., 346–348 (2002).
44. Jones, J., Dougherty, J. & Cannon, L. Diphenhydramine-induced toxic psychosis. *Am J Emerg Med* **4**, 369–371 (1986).
45. Burns, M. & Moskowitz, H. Effects of diphenhydramine and alcohol on skills performance. *Eur J Clin Pharmacol* **17**, 259–266 (1980).
46. Ramjan, K. A., Williams, A. J., Isbister, G. K. & Elliott, E. J. ‘Red as a beet and blind as a bat’ Anticholinergic delirium in adolescents: lessons for the paediatrician. *J Paediatr Child Health* **43**, 779–780 (2007).
47. Stead, L., Stead, S. M., Kaufman, M. & McFarlane, S. *First Aid for the® Medicine Clerkship*. 2<sup>nd</sup> ed. USA: McGraw-Hill Medical, 395-396 (2005).
48. Madea, B. & Brinkmann, B. (eds). Diphenylmethanderivate als Schlafmittel. *Handbuch gerichtliche Medizin Band 2*. Berlin, Germany: Springer, 307–308 (2003).
49. Penning, R. (ed). Akute Vergiftungen. *Rechtsmedizin systematisch*. Bremen, Germany: UNI-MED, 185–193 (2005).
50. Goetz, C. M., Lopez, G., Dean, B. S. & Krenzelok, E. P. Accidental childhood death from diphenhydramine overdosage. *Am J Emerg Med* **8**, 321–322 (1990).
51. Aaron, F. E. A case of acute diphenhydramine hydrochloride poisoning. *Br Med J* **2**, 24 (1953).
52. Simons, F. E. R. Diphenhydramine in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* **161**, 105; author reply 105 (2007).
53. Wyngaarden, J. B. & Seevers, M. H. The toxic effects of anti-histaminic drugs. *J Am Med Assoc* **145**, 277–282 (1951).
54. Winn, R. E. & McDonnell, K. P. Fatality secondary to massive overdose of dimenhydrinate. *Ann Emerg Med* **22**, 1481–1484 (1993).
55. Hausmann, E., Wewer, H., Wellhöner, H. H. & Weller, J. P. Lethal intoxication with diphenhydramine. Report of a case with analytical follow-up. *Arch Toxicol* **53**, 33–39 (1983).
56. Kim, H. J. *et al.* The associative factors of delayed-onset rhabdomyolysis in patients with doxylamine overdose. *Am J Emerg Med* **29**, 903–907 (2011).

57. Haas, C. E., Magram, Y. & Mishra, A. Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother* **37**, 538–542 (2003).
58. Khosla, U., Ruel, K. S. & Hunt, D. P. Antihistamine-induced rhabdomyolysis. *South Med J* **96**, 1023–1026 (2003).
59. Köppel, C., Ibe, K. & Oberdisse, U. Rhabdomyolysis in doxylamine overdose. *Lancet* **1**, 442–443 (1987).
60. Emadian, S. M., Caravati, E. M. & Herr, R. D. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* **14**, 574–576 (1996).
61. Steinhoff, J., Kirschstein, M., Castan, H. & Sack, K. [Acute oliguric kidney failure after rhabdomyolysis caused by diphenhydramine]. *Dtsch Med Wochenschr* **110**, 2000 (1985).
62. Husain, Z., Hussain, K., Nair, R. & Steinman, R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: an uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* **17**, 509–511 (2010).
63. Zareba, W. *et al.* Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. *Am J Cardiol* **80**, 1168–1173 (1997).
64. Thakur, A. C. *et al.* QT interval prolongation in diphenhydramine toxicity. *Int J Cardiol* **98**, 341–343 (2005).
65. Cole, J. B., Stellpflug, S. J., Gross, E. A. & Smith, S. W. Wide complex tachycardia in a pediatric diphenhydramine overdose treated with sodium bicarbonate. *Pediatr Emerg Care* **27**, 1175–1177 (2011).
66. Jang, D. H. *et al.* Status epilepticus and wide-complex tachycardia secondary to diphenhydramine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* **48**, 945–948 (2010).
67. Levine, M. & Lovecchio, F. Diphenhydramine-induced Brugada pattern. *Resuscitation* **81**, 503–504 (2010).
68. Schreiber, W., Pauls, A. M. & Krieg, J. C. [Toxic psychosis as an acute manifestation of diphenhydramine poisoning]. *Dtsch Med Wochenschr* **113**, 180–183 (1988).
69. Girisch, M., Hofbeck, M., Rauch, R., Apitz, C. & Sieverding, L. [Dimenhydrinate overdosage in a 3(1/2) year-old-girl with dilative cardiomyopathy]. *Klin Padiatr* **221**, 44–45 (2009).
70. Degel, F., Finger, A., Horn, J. & Platt, D. Massive Intoxikation mit Doxylamin. *T + K* **70**, 99–105 (2003).
71. Scharman, E. J. *et al.* Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* **44**, 205–223 (2006).

72. Albert, K. S., Hallmark, M. R., Sakmar, E., Weidler, D. J. & Wagner, J. G. Pharmacokinetics of diphenhydramine in man. *J Pharmacokinet Biopharm* **3**, 159–170 (1975).
73. Padilla, R. B. & Pollack, M. L. The use of physostigmine in diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* **20**, 569–570 (2002).
74. Bronstein, A. C. *et al.* 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol* **49**, 910–941 (2011).
75. Grobosch, Thomas. DOX - Daten. *Schriftliche Mitteilung vom 15.05.2012*. Berlin, Germany: Institut für Toxikologie, klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin.
76. Jones, G. R. & Pounder, D. J. Site dependence of drug concentrations in postmortem blood--a case study. *J Anal Toxicol* **11**, 186–190 (1987).
77. Madea, B. & Brinkmann, B. (eds). Toxikologische Besonderheiten - Postmortale Veränderungen. *Handbuch gerichtliche Medizin Band 2*. Berlin, Germany: Springer, 22–23 (2003).
78. Bilzer, W. & Gundert-Remy, U. Determination of nanogram quantities of diphenhydramine and orphenadrine in human plasma using gas-liquid chromatography. *Eur J Clin Pharmacol* **6**, 268–270 (1973).
79. Winek, C. L., Wahba, W. W., Winek Jr., C. L. & Balzer, T. W. Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic Sci Int* **122**, 107–123 (2001).
80. Levine, B., Klette, K., Radentz, S., Smith, M. L. & Smialek, J. E. Antihistamine concentrations in postmortem blood and liver specimens. *Forensic Sci Int* **81**, 73–76 (1996).
81. Herre, S. Untersuchungen zur Rolle der Wirkstoffmetabolite in der HPLC-Analyse und Bewertung von Medikamentenvergiftungen. *Dissertation*. Berlin, Germany (1995).
82. Madea, B. (ed). Leichentoxikologie. *Basiswissen Rechtsmedizin*. Berlin, Germany: Springer, 186–188 (2007).
83. Davis, J. H. & Hunt, H. H. Accidental benadryl poisoning: report of a fatal case. *J Pediatr* **34**, 358–361 (1949).
84. Backer, R. C., Pisano, R. V. & Sopher, I. M. Diphenhydramine suicide—case report. *J Anal Toxicol* **1**, 227–228 (1977).
85. Hartwig, S. & Tsokos, M. [Suicidal burrowing behavior--a special kind of the 'hide-and-die-syndrome']. *Arch Kriminol* **220**, 152–158 (2007).

86. Bayley, M., Walsh, F. M. & Valaske, M. J. Fatal overdose from Bendeclin. *Clin Pediatr (Phila)* **14**, 507–509, 514 (1975).



## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Michael Tsokos, Leiter des Instituts für Rechtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Institut durchzuführen, recht herzlich bedanken. Dadurch wurden mir ganz besondere Einblicke in das spannende Feld der Rechtsmedizin ermöglicht.

Mein ganz besonderer Dank geht auch an Dr. med. Sven Hartwig, der mir während der Verfassung dieser Promotion stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich konnte stets auf große Unterstützung seinerseits bauen und fand für alle meine Fragen immer ein offenes Ohr.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle Mitarbeiter des Institutes für den kollegialen Umgang, die konstante Hilfsbereitschaft und die vielen netten Worte, die wesentlich für ein Gelingen dieser Arbeit waren.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte und stetige Unterstützung während meines Studiums bedanken, die es mir möglich gemacht hat, diese Arbeit zu verfassen. Außerdem gilt mein Dank meinen Freunden, die sich die Zeit genommen haben, die Arbeit in ihrer Gänze zu lesen.





## **Erklärung an Eides statt**

Hiermit erkläre ich, Lena Friederike Eckes, an Eides statt, dass die vorgelegte Promotionsarbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Lena Eckes

Berlin, den 21.10.2013



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Berlin, den 21.10.2013

Lena Eckes

## **Publikationsliste (Stand 10/13)**

### Wissenschaftliche Veröffentlichungen

1. Eckes, L., Tsokos, M., Herre, S., Gapert, R. & Hartwig, S. Toxicological identification of diphenhydramine (DPH) in suicide. *Forensic Sci Med Pathol* **9**[2],145-53 (2012).