

Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie

Todesfall nach einer 10 Tage überlebten Amitriptylin-Intoxikation

F. Pragst, S. Herre und M. Rothe

Institut für Rechtsmedizin der Charité der Humboldt-Universität Berlin, Hannoversche Str. 06, D-10245 Berlin

Zusammenfassung

Nach Vergiftung durch Einnahme von 3,75 g Amitriptylin nahm bei einer 51jährigen Patientin die Amitriptylinkonzentration unter intensivmedizinischer Behandlung ungewöhnlich langsam ab. Die Patientin verstarb 10 Tage nach der Einnahme an multiplem Organversagen. Bei der Obduktion wurde neben der bereits früher bekannten eingeschränkten Nierentätigkeit ein weitgehender Darmverschluß als Ursache für die verzögerte Eliminierung festgestellt. Die segmentweise Analyse der Haarprobe ergab im Vergleich zu anderen Amitriptylin-Patienten ein stark erhöhtes Nortriptylin/Amitriptylin-Konzentrationsverhältnis, welches durch die chronisch eingeschränkte renale Elimination erklärt werden kann.

1. Einleitung

Amitriptylin ist bei der Behandlung depressiver Erkrankungen ein weit verbreitetes Medikament. Zur klinisch-chemischen Diagnostik von Intoxikationen mit tricyclischen Antidepressiva und zu Bestimmungsmethoden in Blutproben [1] gib es in der Literatur mehrere Beispiele. Auch wurden durch mehrere Autoren Todesfälle mit Amitriptylin, Nortriptylin und anderen tricyclischen Antidepressiva hinsichtlich der Blut- und Organkonzentrationen ausgewertet und gelegentlich auch Rückschlüsse auf die Überlebenszeit nach Wirkstoffaufnahme aus dem Verhältnis Wirkstoff/Metabolit gezogen [2-7].

Hier soll über den letalen Ausgang einer 10 Tage überlebten Amitriptylin-Intoxikation berichtet werden. Auch in diesem Fall wurde die Betroffene jahrelang mit diesem tricyclischen Antidepressivum behandelt, bevor sie einen Selbsttötungsversuch mit Amitriptylin unternahm. Bekannt war bei ihr außerdem eine Nierenfunktionsstörung.

2. Kasuistik

Die 51jährige Betroffene wurde gegen 20.45 Uhr in die Rettungsstelle eingeliefert, nachdem sie zuvor als hilflose Person in ihrem Zimmer in einem Obdachlosenheim aufgefunden wurde. Sie sollte in suizidaler Absicht 50 Tabletten Saroten (à 75 mg Amitriptylin) eingenommen haben. Bis zum 8. Tag nach der Aufnahme wurde sie auf der Intensivstation behandelt, wo sich ihr Allgemeinzustand so weit verbessert hatte, daß sie auf eine psychiatrische Station verlegt werden konnte. Nach der Verlegung kam es noch am selben Tage während eines selbständigen Ganges zur Toilette zu einem plötzlichen Herz- und Kreislaufstillstand. Nach erfolgreicher Reanimation wurde die Betroffene wieder auf die Intensivstation zurückverlegt, wo sie zwei weitere Tage im Koma lag und am 10. Tage nach der Einlieferung gegen 20.20 Uhr verstarb.

Nach Angabe des Obduzenten habe die Sektion ein vorgeschädigtes Herz und eine zurückliegende Nierenentzündung ergeben. Im Darm seien größere Mengen offenbar von der Entgiftung herrührender Aktivkohle vorhanden gewesen, und es habe ein weitgehender Darmverschluß vorgelegen.

3. Methoden

Die Amitriptylin-Konzentrationen wurde durch HPLC-DAD ermittelt. Die experimentellen Bedingungen wurden bereits an anderer Stelle beschrieben [8]. Die Blutproben wurden sauer und alkalisch mit Methylenchlorid extrahiert und anschließend in der mobilen Phase

(Acetonitril/Phosphatpuffer pH 2,3 600/1020 v/v) aufgenommen. Je nach erwarteter Konzentration wurden zwischen 10 und 50 µl injiziert.

Die Bestimmung der Konzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin in der Haarprobe erfolgte durch GC/MS im SIM-Modus nach Derivatisierung mit Pentafluorpropionsäureanhydrid und mit Tetraphenylethylen als innerem Standard. Die detaillierten Bedingungen wurden bereits früher beschrieben [8].

3. Ergebnisse

Während des Klinikaufenthaltes wurden die in Tabelle 1 angegebenen Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentrationen bestimmt. Zusätzlich wurden die Konzentrationen der Wirkstoffe Midazolam und Metronidazol ermittelt, welche der Betroffenen während der letzten Tage der intensivmedizinischen Behandlung verabreicht worden waren. Amitriptylin metabolisiert nach oraler Aufnahme relativ schnell zu seinem Hauptmetaboliten Nortriptylin, dem Didesmethylamitriptylin, seinem 10-Hydroxyderivat und teilweise auch zum Amitriptylin-N-oxid. Sowohl in den Vitalproben aus der Klinik als auch in den postmortalen Asservaten ließen sich diese Abbauprodukte qualitativ durch HPLC/DAD nachweisen.

Tab. 1. Während des Klinikaufenthaltes ermittelte Konzentrationen nach einer Amitriptylin-Überdosis

Abnahme Tag, Uhrzeit	Konzentrationen im Blut, µg/ml			
	Amitriptylin	Nortriptylin	Midazolam	Metronidazol
1.Tag, 20.30	1,4	0,6		
2. Tag, 06.00	0,59	0,52		
2.Tag, 10.30	0,46	0,37		
2.Tag, 13.00	0,50	0,36		
3. Tag, 06.30	0,58	0,57		
5. Tag	0,65	0,67	0,19	2,2
7. Tag	0,16	0,44	0,56	5,4
9. Tag	0,06	0,52	0,27	3,2

Die toxikologisch-chemische Untersuchung der bei der Obduktion asservierten Organe und Körperflüssigkeiten erbrachte in bezug auf Amitriptylin und Nortriptylin die in Tab. 2 aufgeführten Ergebnisse.

Tab. 2. Konzentrationen am Amitriptylin und Nortriptylin in den Postmortalproben einer 10 Tage überlebten Amitriptylinvergiftung

Asservat	Konzentrationen in µg/ml bzw. µg/g	
	Amitriptylin	Nortriptylin
Blut	0,38	0,77
Mageninhalt	0,73	1,30
Glaskörperflüssigkeit	0,14	0,40
Liquor	-----	0,18
Hirn	0,06	0,22
Lunge	1,78	10,1
Dünndarminhalt	0,50	1,58
Leber	0,20	0,70
Niere	0,18	0,41

Die Ergebnisse der segmentweisen Untersuchung der 19 cm langen Haarprobe sind in Abb. 1 dargestellt. Wegen der nur kurze Zeit zurückliegenden Intoxikation wurde für das kopfnah Segment inclusive der Haarwurzeln nur eine Länge von 1 cm gewählt, während die anderen Segmente eine Länge von 3 cm bzw. 6 cm hatten. Bedingt durch die 10 Tage vor dem Tode eingenommene Überdosis weist das proximale Segment deutlich höhere Konzentrationen der beiden Wirkstoffe auf. Gleichzeitig ist hier der Nortriptylin-Überschuß wesentlich geringer als bei den anderen Segmenten.

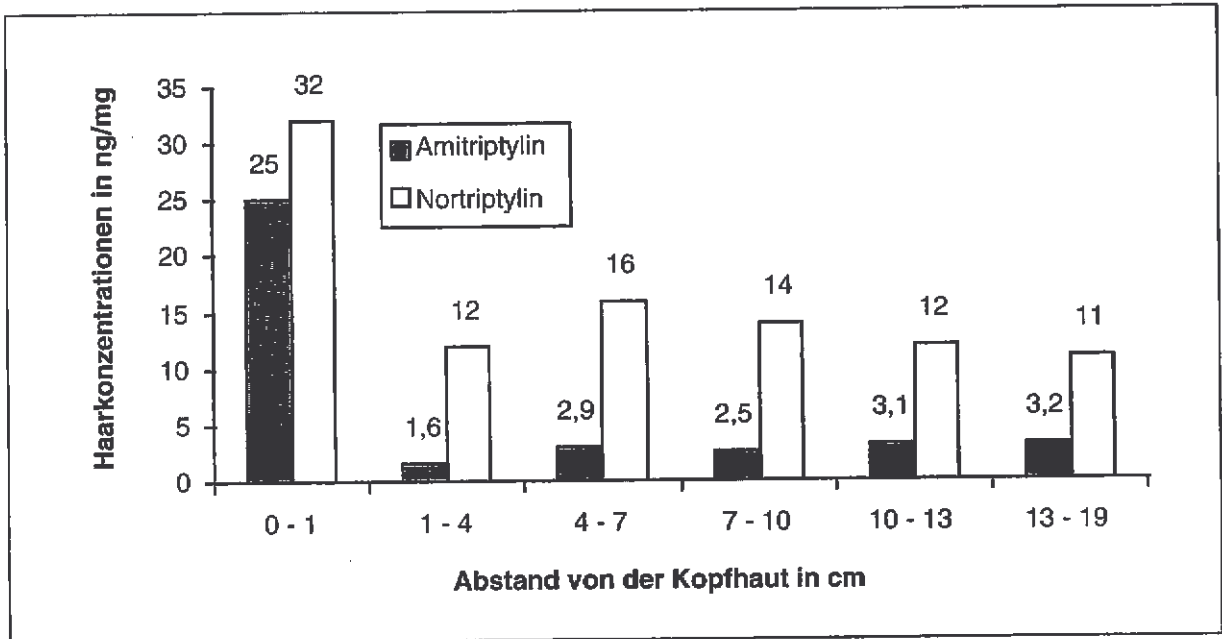


Abb. 1. Konzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin in der postmortal einschließlich der Wurzeln entnommenen Haarprobe der langjährig mit Amitriptylin behandelten Betroffenen, die einen Suizidversuch mit dieser Substanz 10 Tage überlebte.

4. Diskussion

Die postmortal erhaltenen Analysenergebnisse sind im Zusammenhang mit den zu Lebzeiten festgestellten Konzentrationen zu bewerten. Danach wurde das bei Klinikaufnahme am 1. Tag in hochtoxischer Konzentration vorliegende Amitriptylin, das normalerweise eine Halbwertszeit von 17 - 40 Stunden besitzt, trotz primärer Entgiftungsmaßnahmen ungewöhnlich langsam abgebaut, so daß selbst nach 7 Tagen noch erhebliche Konzentrationen vorhanden waren (Amitriptylin 0,16 µg/ml, Nortriptylin 0,44 µg/ml). Die postmortal ermittelten Konzentrationen liegen zwar etwas oberhalb der letzten vital ermittelten Analysenwerte, jedoch noch im therapeutischen bzw. unteren toxischen Bereich. Eine erneute Aufnahme einer Überdosis ist daher nicht anzunehmen. Dieses ist auch wegen der vergleichsweise niedrigen Konzentrationen im Magen- und Dünndarminhalt unwahrscheinlich. Vielmehr kann dieser geringe Anstieg durch eine Entspeicherung aus den Geweben noch zu Lebzeiten oder auch teilweise postmortal begründet sein.

Die während der Behandlung festgestellte ungewöhnlich langsame Elimination kann durch die Nierenschädigung erklärt werden, die eine Ausscheidung mit dem Urin stark eingeschränkt hat. Weiterhin kann wegen des weitgehenden Darmverschlusses und den dadurch begünstigten enterohepatischen Kreislauf eine Verzögerung der Elimination erfolgt sein.

Die bereits vor diesem Vorfall durch die eingeschränkte Nierenfunktion verzögerte Ausscheidung von Amitriptylin und damit erhöhte metabolische Bildung von Nortriptylin wird auch anhand der Haarkonzentrationen im Vergleich mit anderen Patienten nach längerer Amitriptylintherapie deutlich, wie Tabelle 3 zeigt. Im vorliegenden Fall ist das Konzentrationsverhältnis Nortriptylin/Amitriptylin für die älteren Segmente 2 - 5 wesentlich höher, und nur im proximalen Segment, welches die akute Überdosis charakterisiert, erreicht die Amitriptylinkonzentration annähernd die des Metaboliten.

Tabelle 3. Vergleich der Haarkonzentrationen an Amitriptylin und Nortriptylin im vorliegenden Fall mit denen von 25 anderen Patienten nach längerer Amitriptylin-Behandlung

Haarproben	Haarkonzentrationen in µg/mg: Bereich (Mittelwert)		Konzentrationsverhältnis Nortriptylin/Amitriptylin
	Amitriptylin	Nortriptylin	
25 Patienten [9]	0,6 - 11 (4,0)	0,05 - 7,9 (1,7)	0,18-1,80 (0,55)
Dieser Fall, prox. Segment	25	32	1,28
Dieser Fall, Segmente 2-6	1,6-3,2	11 - 16	3,4-12 (6,0)

Insgesamt ergibt sich, daß für eine erneute Medikamentenaufnahme 2 Tage vor Todeseintritt als Todesursache keine Anhaltspunkte vorliegen. Jedoch kann die 10 Tage überlebte Aufnahme einer Amitriptylin-Überdosis angesichts der vorbestehenden Nieren- und Herzschäden den Todeseintritt erheblich begünstigt haben.

Literatur

1. K.Weingärtner, F. A. Wallenstein: Klinisch-chemische Diagnostik von Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva. GIT Labor-Medizin 5: 267-270 (1988).
2. Hughes, D. M: Osselton: Comparison of Methods for the Analysis of Tricyclic Antidepressants in Small Whole Blood Samples. J. Anal. Toxicol. 13: 77-83 (1989).
3. Spiehler, E. Spiehler, D. M.Osselton: Application of expert systems analysis to interpretation of fatal cases involving amitriptyline. J. Anal. Toxicol. 12: 216-224 (1988).
4. Rohrig, R. W. Prouty: A nortriptyline death with unusually high tissue concentrations. J. Anal. Toxicol. 13: 303-304 (1989).
5. Hebb, Jr., Y. H. Caplan, R. C. Crooks, W. J. Mergner: Blood and tissue concentrations of tricyclic antidepressant drugs in post mortem cases: Literature survey and a study of forty deaths. J. of Anal. Toxicol. 6: 209-216 (1982).
6. Baily: Tricyclic antidepressants: Interpretation of blood and tissue levels in fatal overdose. J. Anal. Toxicol. 3: 43 - 46 (1979).
7. S. Apple: Postmortem Tricyclic Antidepressant Concentrations: Assessing Cause of Death Using Parent Drug to Metabolite Ratio. J. Anal. Toxicol. 13: 197 - 198 (1989).
8. F. Pragst, B.-T. Erxleben, S. Herre: UV-Spektren toxischer Verbindungen. Photodiodenarray-UV-Spektrenbibliothek, Version I/97, Humboldt-Universität Berlin 1997.
9. F. Pragst, M. Rothe, J. Hunger und S. Thor: Structural and concentration effects on the deposition of tricyclic antidepressants in human hair. Forensic Sci. Int. 84 (1997) 225 - 236.