

Tod nach exzessivem Propofol Mißbrauch

S. Iwersen-Bergmann*

P. Rösner†

H.C. Kühnau‡

M. Junge*

A. Schmoltdt*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
2	Falldarstellung	
2.1	Sektionsdiagnose	2
3	Material und Methoden	
3.1	Systematische toxikologische Analyse	2
3.2	Bestimmung des Propofols	2
3.3	Kalibrationskurve	3
4	Ergebnisse	
5	Diskussion	
6	Propofol als Mißbrauchsdroge	

Schlüsselwörter

Chronic propofol abuse, Toxicology, Fatal propofol overdose, Hair analysis, Brain concentration

Keywords

Chronic propofol abuse, Toxicology, Fatal propofol overdose, Hair analysis, Brain concentration

Abstrakt

2 Mißbrauch des Kurzzeitanaesthetikums Propofol (2,6-diisopropylphenol) ist selten. Wir berichten über den Fall eines 26 jährigen Krankenpflegers, bei dessen Obduktion unspezifische Zeichen einer Vergiftung dokumentiert wurden. Die kriminologischen Untersuchungen deuteten in Richtung eines Propofol Mißbrauchs bzw. Überdosis. Intravenös injiziertes Propofol ist ein schnell als auch nur kurze Zeit wirkendes Narkosemittel. Somit erscheint es zweifelhaft ob es dem Verstorbenen überhaupt möglich war, sich vor Einsetzen seiner Bewußtlosigkeit eine tötliche Überdosis zu applizieren. Die im Blut und Gehirn gefundenen Konzentrationen entsprechen denen, die man 1-2min nach Bolusapplikation der Standarddosis von 2.5mg propofol/kg Körpergewicht erwarten würde. Im Urin wurden extrem hohe Propofolkonzentrationen gefunden, die auf einen mehrfachen Propofolmißbrauch vor dem Tode weisen. Aufgrund der geringen Halbwertszeit des Propofols ist der kumulativ-toxische Effekt von wiederholten Injektionen für die Toxizität nicht von Bedeutung, da hieraus nur eine Anstieg des Blutspiegels um 1-2µg/ml resultiert. Die Bestimmung und Quantifizierung von Propofol in 3 verschiedenen Haarsegmenten belegen den chronischen Propofol-Mißbrauch des Verstorbenen. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß der Tod nicht durch eine Propofolüberdosis hervorgerufen wurde, sondern Folge einer zu schnelle Injektion war.

Abstract

Abuse of the anaesthetic agent propofol (2,6-diisopropylphenol) is rare. We report a case of a 26-year-old male nurse in which autopsy showed unspecific signs of intoxication. Criminological evidence pointed towards propofol abuse and/or overdose. Intravenously administered propofol is a fast as well as short acting narcotic agent. Therefore it seemed questionable whether the deceased was able to self-administer a lethal overdose before loosing consciousness. The blood and brain concentrations corresponded to the concentrations found 1-2min after bolus administration of a narcotic standard dose of 2.5mg propofol/kg body weight. Extremely high propofol concentrations were found in urine indicating multiple abuse before death. Due to the short half-life of propofol the cumulative toxic effect of repeated injections should not be relevant for toxicity since this would result in a blood level increase of only 1-2µg/ml. The detection and quantitation of propofol in three different hair segments indicates a chronic propofol abuse of the deceased. The results of the investigation suggest that death was not caused by a propofol overdose but by respiratory depression resulting from too fast an injection.

*Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg, Butenfeld 34, 22529 Hamburg, Germany

†Landeskriminalamt Schleswig-Holstein, Mühlenweg 166, 24116 Kiel, Germany

‡Abteilung für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Germany

1 Einleitung

Propofol ist ein relativ neues, kräftig wirksames Anaesthetikum, das für Einleitung und Unterhaltung einer allgemeinen Narkose benutzt wird. Es besitzt keine Affinität zu Opiat-, Benzodiazepin- oder NDMA-Rezeptoren und sollte somit kein Potential für Mißbrauch oder Sucht bieten, die jeweils, wie z.B. Fentanyl oder Ketamin mit dem Risiko einer Überdosierung verbunden sind [1, 2, 3, 4, 5]. Es gibt nur zwei Publikationen in denen ein Propofolmißbrauch beschrieben ist, in beiden Fällen wurde Propofol aufgrund seiner sedativen und entspannenden Wirkung mißbraucht [6, 7]. Weitere mögliche Motive für Propofol-Abusus sind sexuelle Illusionen und Stimulation während des Erwachens aus Medikamenten/Drogen induziertem Schlaf [8]. In klinischen Studien berichteten 40% der Patienten angenehme Gefühle während des Aufwachens [9]. Das Risiko an einer selbstapplieden Propofol-Intoxikation zu sterben ist sehr gering, der Hauptgrund hierfür liegt in der geringen Konzentration der kommerziell erhältlichen Propofol-Ampullen (20ml enthalten 200mg Propofol). Dies entspricht einer Standarddosis von 2-2.5mg/kg Körpergewicht für die Einleitung einer allgemeinen Anaesthetie innerhalb von 1-2min nach Injektion und Erwachen nach 5-10min. Der schnelle Wirkungseintritt von Propofol verhindert eine Selbstbeibringung von mehr als einer Ampulle. Eine Kumulation von Propofolspiegeln im Gehirn durch wiederholte Injektion nach Erwachen, also nach 20-30min, kann aufgrund der schnellen Redistribution aus dem Gehirn nicht beobachtet werden. Die Pharmakokinetik des Propofols kann mit Hilfe eines 3-Kompartiment Modells mit $t_{1/2}$ of 1.8-8.3min für die Verteilung, $t_{1/2\beta_1}$ of 34-64min und $t_{1/2\beta_2}$ of 184-382min beschrieben werden. Die letzte Halbwertszeit beschreibt die Elimination aus dem Fettgewebe [10], die jedoch aufgrund der schnellen Elimination von Propofol aus dem Blut von untergeordneter Bedeutung ist. Propofol wird hauptsächlich über zwei Pfade metabolisiert: Entweder über Glyconid Konjugation oder p-Hydroxylation mit anschließender Glucuronidation (oder Sulfation) wobei Quinol Glukuronid 20-50% der Dosis ausmacht [12]. Nur geringe Mengen werden unmetabolisiert eliminiert [10, 11].

Wir berichten über einen Krankenpfleger, der in seinem Apartment neben zahlreichen leeren Propofol-Ampullen auf dem Fußboden tot aufgefunden wurde. Sein Partner gab zu Protokoll, daß er über einen jahrelangen Propofol-Abusus des Toten wußte, jedoch sei in den letzten Monaten keines mehr benutzt worden. Aufgrund der hohen Propofolspiegel traten unter Heranziehung der bekannten pharmakologischen Daten Zweifel an der Selbstbeibringung auf.

2 Falldarstellung

Ein 26-jähriger Krankenpfleger wurde morgens um 8:00Uhr tot in seinem Apartment aufgefunden. Um ihn herum lagen zahlreiche teilgeleerte als auch noch verschlossene Propofol Ampullen und zwei Spritzen. Weiterhin wurden Packungen von Diphenhydramin, Amitriptylin, Amoxicillin und Ranitidin gefunden. Sein Partner gab zu Protokoll, daß der Verstorbene seit vielen Jahren Propofol-Mißbrauch betrieb. Es war ihm auch bekannt, daß der Tote andere Medikamente mißbrauchte, die ihm durch seine Arbeit in der Intensivstation

zugänglich waren. Vor 3 Jahren soll bei dem Verstorbenen aufgrund seines intravenösen Medikamentenmißbrauchs ein akutes Nierenversagen aufgetreten sein. Während der letzten 6 Monate war der Krankenpfleger aufgrund der medizinischen Behandlung eines depressiven Leidens krankgeschrieben. Nach Aussage des Partners habe er während dieser Zeit kein Propofol misbraucht. Erst 10 Tage vor seinem Tod sei er wieder zur Arbeit gegangen. Es gab keine Anhaltspunkte, daß er sich das Leben hätte nehmen wollen. Um 16:00Uhr des Vortags hatten der Partner und der Tote miteinander telefoniert und eine Verabredung für den folgenden Tag getroffen.

2.1 Sektionsdiagnose

Aufgrund der Ausprägung der Leichenstarre und der Totenflecke zum Auffindezeitpunkt (8:00Uhr) wurde der Todeszeitpunkt auf den vorherigen Abend bestimmt. Der verstorbene wog 91kg. Lungen und Gehirn waren ödematös und gestaut. Das Herz einschließlich der Koronarien, die Aorta und die Nieren zeigten keine pathologischen Veränderungen. Die Organengewichte betragen: Gehirn 1520g, Herz 385g, Lungen 1780g, Nieren 310g, Leber 2170g, Milz 265g. Die Blase enthielt ca. 250ml Urin.

Nadeleinstichstellen wurden an den Unterarmen, in den Ellenbeugen, den Handgelenken sowie auf den Handrücken gefunden, wo sie frisch oder in Abheilung begriffen waren. In den Bereichen, wo das Jochbein den Boden berührte wurden Hautbläschen gefunden. Eine Mageninhaltspirasation wurde während der Obduktion diagnostiziert. In der Routine-Histologie (HE-Färbung) war der einzige pathologische Befund eine verfettete Leber.

3 Material und Methoden

Die Reinsubstanz des Propofols wurde freundlicherweise von der Firma Zeneca zur Verfügung gestellt. Thymol, das als interner Standard benutzt wurde, stammt von Fluka, alle anderen Chemikalien und Reagenzien waren von Analyse-Qualität und wurden wie gekauft benutzt.

3.1 Systematische toxikologische Analyse

Die Urineprobe wurde mit Hilfe von Immunoassays auf Medikamente und Rauschmittel mit CEDIA, Hitachi 911-Analyser (Boehringer Mannheim Mannheim, Germany), Hitachi und FPIA (ADx-System, Abbott, Wiesbaden, Germany) entsprechend den Herstelleranweisungen bzw. -empfehlungen getestet. Weiterhin wurde ein "general unknown" Screening auf sauer-neutrale und basische Medikamente und Rauschmittel nach alkalischer oder saurer flüssig-flüssige oder SPE-Extraktion mit TLC [13] GC, GC/MS [14] und HPLC [15] durchgeführt.

3.2 Bestimmung des Propofols

Die Gewebstücke wurden zerkleinert und 1g wurde mit zwei Teilen Wasser homogenisiert, für 30min in ein Ultraschallbad gestellt und dann zentrifugiert. Die Blutproben wurden nur zentrifugiert. Urin wurde ohne weitere Vorbehandlung analysiert und bei 100°C für 30min sauer hydrolysiert.

Die Überstände der Gewebeproben, des Blutes und des (neutralisierten) Urins wurden mit Tymol gespiked und anschließend mit einem Volumen-Teil KH_2PO_4 Puffer (1.5mol/l, pH 6.8, ein Teil gesättigte KH_2PO_4 Lösung, 3 Teile *aqua dest.*). Die Proben wurden zweimal mit 3ml Cyclohexan extrahiert. Ethanolisches $NaOH$ (100 μ l, 0.1mol/l in Ethanol) wurde zur organischen Phase gegeben und der Extrakt bei 40°C unter einem langsamen Stickstoffstrom getrocknet. Die Proben wurden mit 50 μ l Ethanol rekonstituiert; 1 μ l wurde in einen Hewlett Packard (HP) Gas Chromatographen 5890 series II gekoppelt an ein HP 5972 Massenselektiven Detektor im 'splitless Mode' injiziert. Helium mit einer Flußrate von 1ml/min wurde als Trägergas benutzt. Für die Trennung wurde eine (5% phenyl)-methylpolysiloxane Kapillarsäule (HP-5MS, 30m \times 0.25mm Innendurchmesser, 0.25 μ m Filmdicke) benutzt. Die Betriebstemperaturen für Injektor und Detektor waren 200°C bzw. 280°C. Die Ofentemperatur wurde auf 100°C (1min Hold) mit einem nachfolgenden Anstieg auf 240°C mit 20°C/min, gefolgt von (5min Hold) und einem finalen Anstieg auf 280°C mit 10°C/min und abschließenden (20min Hold) programmiert. Das Massenspektrometer wurde im EI-Mode und im Full-Scan-Mode betrieben.

Da die zur Verfügung stehende Haarmenge begrenzt war wurde keine spezielle Methode für den Nachweis von Propofol in den Haaren entwickelt. Es wurde die Routinemethode des "Gernal Unknown" Screening der Haare für ein breites Spektrum an Substanzen benutzt. Die Haare wurden so nahe am Skalp wie möglich abgeschnitten. Beginnend am Skalp (0cm) wurden sie in 2cm lange Segmente geschnitten und 3 mal gewaschen (*aqua dest.*, Aceton, CH_2Cl_2) und getrocknet. Danach wurden die Haarsegmente einzeln in einer Kugelmühle pulverisiert. Zu 50mg pulverisiertem Haar wurden 2ml Methanol und 200ng Interner Standard Methaqualon gegeben. Die Mischung wurde 4h in einem Ultraschallbad inkubiert. Nach Zentrifugieren wurde der Überstand in saubere Gefäße gegeben, weitere 2ml Methanol pipettiert und für weitere 4h im Ultraschallbad inkubiert. Nach Zentrifugieren wurden die zwei Überstände kombiniert und mit 100 μ l alkoholischem $NaOH$ versetzt. Unter einem Stickstoffstrom von 40°C wurden die Proben eingetrocknet. Die rekonstituierten Proben wurden mit den etablierten Methoden für die Körperflüssigkeiten auf einem GC/MS ausgewertet.

3.3 Kalibrationskurve

Eine Standard 6-Punkte Kalibrationskurve wurde für einen Bereich von 0.01–10 μ g Propofol/ml Leerserum und für 0.01 μ g - 0.5 μ g Propofol/50mg "Leer-Haare" bestimmt. Die Nachweisgrenze wurde entsprechend DIN 32645 [16] bestimmt: Sie beträgt 0.04 μ g Propofol/ml Serum und 0.2 μ g Propofol/g bei Benutzung von 50mg Haaren. Die Kalibrationskurven waren über den gesamten Meß- bzw. Kalibrationsbereich linear. Die Ausbeute der gespikten Serum Proben betrug 65% (bei 0.1 μ g/ml) und 65% (3 μ g/ml).

Präzisionsmessungen zeigten eine Inter-Assay Varianz von Propofol im Serum (n = 6) von 4.7% (bei 0.1 μ g/ml) bzw. 4.3% (bei 3 μ g/ml). Die an 5 verschiedenen Tagen bestimmte Inter-Assay Varianz betrug 6.9% (0.1 μ g/ml) bzw. 6.7% (3 μ g/ml). Die Ausbeute für gespikte, zerkleinerte Leberproben wurde zu 65% bei 3 μ g/ml und 54% für Haar bei 0.1 μ g

Propofol/g bestimmt.

4 Ergebnisse

Die toxikologische Untersuchung stellte das Vorhandensein von Propofol und Diphenhydramin fest. Weitere pharmakologisch relevante Substanzen oder Alkohol wurden nicht festgestellt. Die Blutkonzentration des Diphenhydramine war vernachlässigbar (0.09 μ g/ml). Die analytischen Ergebnisse der Propofolbestimmung von Blut, Urin und den verschiedenen Organen ist in Tabelle 1 zusammengefaßt. Das Propofol wurde hauptsächlich durch zwei Wege metabolisiert: Entweder durch direkte Glucuronid-Konjugation oder p-Hydroxylation mit anschließender Glucuronidierung (oder Sulfatierung) [11]. Nur geringe Anteile wurden unmetabolisiert eliminiert [10, 11]. Saure Urin Hydrolyse erhöhte die Propofolkonzentration von 5.4 μ g/ml auf 8900 μ g/ml. Da die Harnblase 250ml Urin enthielt, entsprach das eliminierte Propofol 2225mg; andere Hydroxy-Metabolite konnten hierbei aufgrund der fehlenden Standards nicht quantifiziert und somit nicht mit berücksichtigt werden. Es müssen also mehr als 11 Ampullen je 20ml Propofol Emulsion in den letzten Stunden vor dem Tod appliziert worden sein.

Hydrolyse von Quinol-Konjugaten aus dem Urin ergab aufgrund der schnellen Oxidation des freigesetzten Quinol-Aglycon, 2,6-diisopropyl-1,4-quinone. Auch ohne Hydrolyse konnten kleiner Mengen von oxidierten Metaboliten in allen Körperflüssigkeiten, Geweben und sogar in den Haaren festgestellt werden. Aufgrund des nicht Vorhandenseins von Standards für Quinol und andere nicht identifizierte Metabolite war eine Quantifizierung nicht möglich. Nach Vree et.al. [12] entspricht das Quinol-Glucuronid 20-50% der Dosis.

Die Quantifikation des Propofols in 3 verschiedenen Haarabschnitten zeigte einen Konzentrationsanstieg zum Skalp, dem proximalen Ende.

5 Diskussion

Zur Einordnung der Relevanz der gemessenen Propofol-Spiegel dieses Falles, wurden diese mit zwei in der Literatur beschriebenen Todesfällen aufgrund von Propofolmißbrauch verglichen (Tabelle 1). Der erste Fall handelt von einer Radiologin, von der berichtet wurde, daß sie Propofol über einen längeren Zeitraum mißbraucht hat [17]. Der zweite Fall beschreibt den Selbstmord eines Arztes, der über zwei Injektionsnadeln in seinem Handrücken Propofol in suizidaler Absicht infundierte [18]. Die von uns gefundenen Propofol-Konzentrationen waren um den Faktor 24 bzw. 2 höher. Diese Konzentrationen, sowie die hohen Propofol-Spiegel im Gehirngewebe zeigen, wie hoch die Konzentrationen des Pflegers wirklich waren. Es wird im allgemeinen gesagt, daß solche hohe Propofol-Konzentrationen nicht selbst-begebracht sein können, woraus sich – auf den ersten Blick – auf eine Fremdbeibringung schließen läßt. Betrachtet man jedoch alle Fakten des Falles, so kann diese Schlußfolgerung nicht aufrecht erhalten werden.

Nach Bolus-Injektion verlieren Patienten bei Blut Propofol-Konzentrationen von 1.3-6.8 μ g/ml das Bewußtsein. Das

	Dieser Fall		Fall 1 [16]	Fall 2 [12]
	Propofol [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Diphen- hydramin [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Propofol [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Propofol [$\mu\text{g}/\text{ml}$]
Blut	5.3	0.09	0.22	2.5
Gehirn				11.3
Medulla	8.1	n.b.	n.b.	
Cerebellum	7.6	n.b.	n.b.	n.b.
Urin	5.4	0.1	5.4	n.b.
hydrol.	8900	n.b.	94	n.b.
Leber	27	0.13	1.4	22
Haar segment				
0-2cm	3.5	Spur	n.b.	n.b.
2-4cm	1.4	Spur	n.b.	n.b.
4-6cm	1.05	Spur	n.b.	n.b.

n.b. nicht bestimmt

Tabelle 1: Vergleich der Ergebnisse der toxikologischen Analyse mit zwei tödlichen Propofol Überdosen aus der Literatur ([16, 12]).

(2,6-diisopropyl-1,4-quinol und 2,6-diisopropyl-1,4-quinon wurden in allen unseren Proben nachgewiesen.)

Bewußtsein wird nach 8-10min bei Konzentrationen von 1-2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ wiedererlangt [19, 20, 21, 22, 23]. Somit ist die gemessene Propofol-Konzentration von 5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sicher in dem Bereich von Konzentrationen, die in der Anaestesia während der Nakose-Einleitung benutzt werden, was den Schluß nahelegt, daß der Tod unmittelbar nach der Propofol-Injektion eintrat. Im Fall der Röntgenassistentin muß von einer längeren Überlebenszeit ausgegangen werden, im Fall des Arztes muß aufgrund der fehlenden Bolus-Injektion eine unterschiedliche Pharmakokinetik berücksichtigt werden. Somit würden die hohen Konzentrationen im Gehirn in bezug auf den Blut-Plasma-Spiegel eine Ausgleichsverteilung zwischen Gehirn und Blut darstellen. Aufgrund der Redistribution aus dem zentralen Kompartiment, das das ZNS mit einschließt, in die peripheren Kompartimente, kommt es zu einem starken Abfall des Propofol-Blut-Spiegels, der dazu führt, daß der Patient wieder aus der Narkose aufwacht. Auch während der Dispositions-Phase kommt es durch die schnelle Verstoffwechslung des Propofols zu einem starken Abfall der Propofol-Blut-Spiegels. Bei der Sektion wurde der Harnblaseninhalte zu ca 250ml bestimmt. Unter Voraussetzung einer Urin-Produktion von 40-50ml/h währe der Blaseninhalt in den letzten 6h produziert worden. Hieraus folgt, daß in dieser Zeit mindestens 12 Injektionen von jeweils einer Ampulle Propofol appliziert wurden. Eine so hohe Injektions-Frequenz in den letzten 6h premortal macht eine Berücksichtigung von kumulativen Effekten des Propofols im Blut nötig. Setzt man $t_{1/2}$ zu 30min, ein Verteilungsvolumen von 2l/kg und die Annahme einer Injektion alle 30min, so ergibt sich ein Blut-Propofol-Spiegel von 1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ zum Zeitpunkt der letzten Injektion. Für die Bestimmung der Blut-Konzentration, die aus der letzten Injektion resultiert muß der postmortal gemessene

Propofol Blut-Spiegel um 1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ reduziert werden. Aufgrund der schnellen Redistribution hat diese Kumulation keinen Einfluß auf die Propofol-Spiegel im ZNS.

In dem von uns beschriebenen Fall wäre die Todesursache nicht multiple Propofol-Überdosierung, sondern eine zufällige Komplikation, wie z.B. eine Apnoe oder ein Blutdruckabfall [24, 25]. Komplikationen aufgrund des 3 Jahre zurückliegenden Nierenversagens konnten durch histologische Untersuchungen ausgeschlossen werden – sie waren jedoch durch die hepatische Metabolisierung des Propofols eher unwahrscheinlich.

Blutdruckabfall sowie Apnoe sind relevante Nebenwirkungen von Propofol [24], die auch bei anderen anesthesiologischen Pharmaka zu beobachten sind [25] und wahrscheinlich von der Dosis sowie der Geschwindigkeit der Propofol-Injektion abhängen. Apnoe während der Einleitungs-Phase einer Anaestesia tritt bei Propofol häufiger als bei anderen Anaesthetica auf. Die Apnoe-Phase ist im allgemeinen kurz, kann jedoch bis zu 3min anhalten [24]. Bei Kindern sind mehrere Todesfälle nach kontinuierlicher Propofol-Infusion oder -Sedierung beschrieben [26, 27]. Einige Autoren bringen Propofol mit der malignen Hyperthermie bei Kindern in Verbindung. Weitere Todesfälle nach Propofol-Einleitung sind bei Hoch-Risiko Patienten beschrieben, die einen Kardiovaskulären Zusammenbruch erlitten hatten [28].

Berücksichtigt man diese Erkenntnisse, sowie die Blutspiegel in einer normalen Propofol Resitributions-Phase, so ist es wahrscheinlicher, daß die Todesursache in einer zu schnellen Injektion einer 'normalen' Propofoldosis als in einer Propofol Überdosis zu sehen ist.

6 Propofol als Mißbrauchsdroge

Es ist bekannt, daß Haaranalysen mit Zurückhaltung bewertet werden müssen [29, 30, 31] Durch die Analyse von Haarsegmenten konnten wir zeigen, daß der Propofolmißbrauch des Krankenpflegers keine einmalige Episode war, sondern ein chronisch ansteigender.

Ein ähnliches Muster fand sich im Falle des Anaesthesisten, der zuerst Propofol sporadisch mißbrauchte und dann für ungefähr ein Jahr abhängig davon war. Er konnte die Menge Pharmakon pro Injektion (immer 100mg) nicht steigern, jedoch die Frequenz (bis zu 15 mal pro Tag [6]. Ein anderes Mißbrauchsmuster fand sich in dem Fall eines trockenen Alkoholikers, der sich 9 Tage lang, dreimal täglich Propofoldosen von 50mg injizierte [7].

Durch seine kurze Wirkungsdauer ist Propofolmißbrauch besonders einfach zu verbergen. Im vorgestellten Fall von Propofolmißbrauch wurde ein chronischer Konsum mit einer exzessiven Injektionsfrequenz dokumentiert, die deutlich macht, daß sich das Mißbrauchsverhalten von Krankenhauspersonal deutlich von dem 'normaler' Abhängiger unterscheiden kann.

Literatur

- [1] Poklis A (1995) Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *Clin Toxicol* 33(5):429–447
- [2] Hendersson GL (1991) Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *J Forensic Sci* (36):422–433
- [3] Sachs H, Uhl M, Hege-Scheuing G, Schneider E (1996) Analysis of fentanyl and sufentanil in hair by GC/MS/MS. *Int J Legal Med* 109:213–215
- [4] Peyton SH, Couch AT, Bost RO (1988) Tissue distribution of ketamine: two case reports. *J Anal Toxicol* 12:268–269
- [5] Licata M, Pierini G, Popoli G (1994) A fatal ketamine poisoning. *J Forensic Sci* (39):1314–1320
- [6] Follette JW, Farley WJ (1992) Anaesthesiologist addicted to propofol. *Anaesthesiology* 77: 817–818
- [7] Gründel H, Kuhs H (1992) Kasuistische Mitteilung über neuntägigen Propofol-Mißbrauch. *Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 27:181–182
- [8] Hunter DN, Thornily A, Whitburn R (1987) Arousal from propofol. *Anaesthesia* (42):1128–1129
- [9] Brazalotto I (1989) Effects of propofol. *Ann J Anaesth Reanim* (8):388
- [10] Cockshott ID (1985) Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism—an overview. *Postgrad Med J* 61 (Suppl 3):45–50
- [11] Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M (1988) Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica* 18(4):429–440
- [12] Vree TB, Baars AM, De Grood PMRM (1987) High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *J Chromatogr* 417:458–464
- [13] De Zeeuw RA, Franke JP, Degel F, Machbert G, Schütz H, Wijsbeek (1992) Thin-layer chromatographic Rf values of toxicologically relevant substances on standardized systems. Report XVII of the DFG commission for clinical-toxicological analysis. Special issue of the TIAFT Bulletin; VCH, Weinheim, New York Basel Cambridge
- [14] Pflieger K, Maurer HH, Weber A (1992) Mass spectral and GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants and their metabolites, 2nd edn. VCH Weinheim, New York Basel Cambridge
- [15] Daldrup T, Susanto F, Michalke P (1981) Kombination von DC, GC (OV1 und OV17) und HPLC (RP18) zur schnellen Erkennung von Arzneimitteln, Rauschmitteln und verwandten Verbindungen. *Fresenius Z Anal Chem* 308: 413–427
- [16] Kolb M, Bahr A, Hippich S, Schulz W (1993) Calculation of detection limit, identification limit and determination limit according to DIN 32645 with the aid of a computer program. *Acta Hydrochim Hydrobiol* 21:308–311
- [17] Drummer OH (1992) A fatality due to propofol poisoning. *J Forensic Sci* 37(4):1186–1189
- [18] Chao TC, Lo DST, Chui PPS, Koh TH (1994) The first fatal 2,6-diisopropylphenol (propofol) poisoning in Singapore: a case report. *Forensic Sci Int* 66:1–7
- [19] Kenny GNC, Sutcliffe MP (1996) Target controlled infusions: Stress free anaesthesia? *J Clin Anaesth* (8):155–295
- [20] Guitton J, Desage M, Lepape A, Degoute CS, Manchon M, Btazier JL (1995) Quantitation of propofol in whole blood by gas chromatography - mass spectrometry. *J Chromatogr B* 669:358–365
- [21] Maitre PO (1994) Diprivan: efficient concentrations in relation to physiological parameters and associated drugs. *Ann Fr Anaesth Reanim* 13(4):505–509
- [22] Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H (1985) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 61 (Suppl 3):53–54
- [23] Reed MD, Yamashita TS, Marx CM, Myers CM, Blumer JL (1996) A pharmacokinetically based propofol dosing strategy for sedation of the critically ill, mechanically ventilated pediatric patient. *Crit Care Med* 24(9):1473–1481
- [24] Langley MS, Heel RC (1988) Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as intravenous anaesthetic. *Drugs* 35(4):334–72.
- [25] Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB (1985) A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 61 (Suppl 3): 152–156
- [26] Plötz FB, Waalkens HJ, Verkade HJ, Strengers JLM, Knoester H, Mandema JM (1996) Fatal side-effects of continuous propofol infusion in children may be related to malignant hyperthermia. *Anaesthesia and Intensive Care* 24: 724
- [27] Neff SPW, Futter ME, Anderson BJ (1997) Fatal outcome after propofol sedation in children. *Anaesthesia and Intensive Care* 25: 581–582
- [28] Mackay P (1996) Fatal cardiovascular collapse following propofol induction in high-risk patients. *Anaesthesia and Intensive Care* 24:125–126
- [29] Pötsch L (1996) A discourse on human hair fibers and reflections on the conservation of drug molecules. *Int J Legal Med* 108:285–293
- [30] Jurado C, Kintz P, Menedez M, Repetto M (1997) Influence of the cosmetic treatment of hair on drug testing. *Int J Legal Med* 110:159–163
- [31] Pötsch L, Skopp G, Rippin G (1997) A comparison of 3 H-cocaine binding on melanin granules and human hair in vitro. *Int J Legal Med* 110:55–62