

P • Rat erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation after chronic ethanol intake. Alcohol. 1998 Nov, 16(4), 311-316. -9. Liu A., Daya B., Mann H.: Methanol related deaths in Ontario. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1999, 37(1), 69-73. 10. Mahieu P., Hassoun A.: Predictors of methanol intoxication with unfavorable outcome. Hum. Toxicol. 1989, 8, 135-137.

11. Misra H.P., Fridovich J.: The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay superoxide dismutase. J. Biol. Chem. 1972, 247, 3170-3173. -12. Nowicka J., Olszowy Z., Sybirska H.: Współczesne zamienniki alkoholu etylowego w praktyce Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Śl. A. M. w latach 1982-1991. Acta. Pol. Toxicol. 1993, 1, 18-23. -13. Pla A., Hernandez AF.: A fatal case of oral ingestion of methanol. Forensic Sci. Int. 1991, 49, 193-196. -14. Placer Z., Cushman L., Johnson B.: Estimation of product of lipid peroxidation malondialdehyde in biochemical systems. Anal. Biochem. 1966, 16, 359-364. -15. Skrzydlewska E., Farbiszewski R.: lipid peroxidation and antioxidant status in the liver. J. of Toxicol. Part A 53, 8. -16. Sozmen E. Y., Tanyalcin T., Onat T., Kutay F., Erlacin S.: Ethanol induced oxidative stress and membrane injury in rat erythrocytes. Eur. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1994, 32(10), 741-744. -17. Sultatos L. G.: Effects of acute ethanol administration on hepatic xantine dehydrogenase/oxidase system in rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246, 946-949. -18. Tephly T. R.: The toxicity of methanol. Life Sci. 1991, 36, 1031.

Adres pierwszego autora:  
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Sędziowska 18a  
91-304 Łódź

**Małgorzata Kłys, Sebastian Rojek, Mariusz Ścisłowski, Filip Bolechała, Adam Gross, Jan Kołodziej, Artur Moskała**

## Znaczenie analizy włosów w ocenie kompleksowych zatruc śmiertelnych lekami dla celów opiniowania sądowo-lekarskiego

### **Significance of hair analysis in the evaluation of complex drug - poisonings for medico-legal purposes**

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej CM UJ  
Kierownik : prof. dr hab. F. Trela

Spośród różnych materiałów alternatywnych wykorzystywanych w ekspertyzie toksykologicznej największe znaczenie mają włosy, w których odkładane ksenobiotyki stwarzają możliwość śledzenia historii ich zażywania w okresie określonym długością włosa. W pracy podjęto próbę nakreślenia kierunków zastosowania analizy włosów w toksykologii sądowej do celów opiniowania sądowo-lekarskiego poprzez ilustrację podjętego tematu czterema przypadkami kompleksowych zatruc śmiertelnych lekami, w których wykorzystano analizę włosów w ocenie toksykologicznej. Wykryte we włosach leki informują o stosowanej terapii farmakologicznej w konfrontacji z dawkami leków zażytych w celach samobójczych, potwierdzają model uzależnienia jak również dowodzą braku wymaganej abstinencji od alkoholu oraz narkotyku w terapii uzależnień.

Among various alternative materials used in toxicological analysis the most important is hair, in which xenobiotics deposited create a possibility to observe the history of their administration in the period determined by the hair - length. In this paper the authors have tried to outline the course of the application of hair analysis in forensic toxicology for medicolegal purposes. The undertaken subject has been recorded in four cases of complex drug poisonings in which hair analysis was used in the toxicological evaluation. Drugs detected in the hair of the examined subjects inform about the history of pharmacological therapy in confrontation with those administered in order to commit suicide. The analysis confirms a model of dependence and proves drinking of alcohol and use of cocaine during the pharmacological therapy of dependence.

Słowa kluczowe : materiały alternatywne, włosy, analiza toksykologiczna

**Key words : alternative material, hair, toxicological analysis**

## WPROWADZENIE

Analiza toksykologiczna zmierzająca do detekcji, identyfikacji i oznaczenia ilościowego ksenobiotyków we krwi i narządach mięszsowych, pobranych w czasie sekcji zwłok, odnosi się do chwili śmierci, stanowiąc podstawę orzeczenia o jej przyczynie. Obserwacja kierunków rozwoju toksykologu wskazuje na zainteresowanie także innymi rodzajami materiału biologicznego do celów ekspertyzy toksykologicznej, takich jak płyn z gałki oka, płyn mózgowo-rdzeniowy, czy płyn błędnikowy (14, 38).

Największe znaczenie spośród materiałów alternatywnych mają jednakże włosy, które dzięki swoim unikalnym właściwościom fizykochemicznym przedstawiają niekwestionowaną wartość, jako źródło informacji w badaniach toksykologicznych, kryminalistycznych i wielu innych dziedzinach. Zaletą tego materiału alternatywnego jest jego trwałość, nieinwazyjność pobierania oraz brak szczególnych wymogów co do jego przechowywania (36).

Retrospektywne spojrzenie na zażywanie leków może mieć znaczenie z różnych punktów widzenia. Z punktu widzenia toksykologii klinicznej można tą metodą kontrolować efekty prowadzonej terapii lekowej, wykrywać uzależnienia od narkotyków, kontrolować terapię w leczeniu różnych form uzależnień od narkotyków (5, 9). Można także kontrolować wymaganą abstynencję od etanolu poprzez oznaczanie odkładającego się we włosach glukuronidu etylu, jako metabolitu etanolu i markera konsumpcji na alkohol (1, 34). Inny kierunek badań umożliwia monitorowanie leczenia schorzeń psychicznych oraz neurologicznych (13), kontrolę narażenia na narkotyki dzieci uzależnionych rodziców (24). Analizę włosów wykorzystują instytucje wydające prawo jazdy, pracodawcy przed zatrudnieniem pracowników. Ma ona zastosowanie w badaniach doping sportowców i zwierząt, w badaniach epidemiologicznych (31, 36), w kontroli zażywania leków i narkotyków przez ludzi wykonujących odpowiedzialne zawody takie jak lekarze, pielęgniarki, piloci, kierowcy, policjanci, żołnierze (31).

W toksykologii sądowej, oprócz wykorzystywania wyników analizy włosów pod kątem oskarżenia w gwałtach czynionych pod wpływem narkotyków i środków obeszładniających (27), czy też w przestępstwach związanych z zażywaniem narkotyków (31), analiza włosów pozwala bardziej wnikliwie rozpoznać przypadek zejścia śmiertelnego. Na jej podstawie można uzyskać dane dotyczące wcześniejszego leczenia farmakologicznego, przeszłości narkotykowej czy alkoholowej. Jak bowiem dowodzi praktyka toksykologiczna sądowa informacje wywiadu nie zawsze są pełne, precyzyjne i wiarygodne. W wielu przypadkach może dojść do wyjaśnienia nieoczekiwanych okoliczności zdarzeń np. ujawnienia dłuższego zażywania narkotyków tłumaczących zmiany osobowości, nietypowe zachowanie osoby, wypadek czy samobójstwo. Istnieje ponadto możliwość badania włosów ekshumowanych pod tym kątem (12, 26).

Jakkolwiek odkładanie się we włosach ksenobiotyków jest znanych zjawiskiem od 100 lat (36) i zostało opisane w literaturze toksykologicznej w licznych pracach, to rutynowe oznaczanie rozmaitych substancji psychoaktywnych, w tym leków, narkotyków, metabolitów alkoholu w ramach ekspertyzy toksykologicznej ma ciągle charakter badań szczególnych. Możliwość oznaczeń ksenobiotyków

we włosach jest uwarunkowana bowiem dostępem do czułych i selektywnych metod analitycznych, takich jak spektrometria mas w sprzężeniu z chromatografią cieczową (LC/MS) czy gazową (GC/MS) (30).

Celem niniejszej pracy jest próba przedstawienia kierunków wykorzystania analizy włosów w badaniach pośmiertnych, jako uzupełnienie ekspertyzy toksykologicznej, w konfrontacji z toksykologicznymi badaniami krwi. Ilustrację podjętego zagadnienia stanowią cztery przypadki kompleksowych zatruc śmiertelnych lekami, w których wnioski pochodzące z analizy włosów wykorzystano do celów opiniowania sądowo-lekarskiego.

## MATERIAŁ I METODY

### Materiał

- Badany: krew żylna (5-10 g) oraz kosmyk włosów (100-200 mg) pobrany z rejonu potylicy,
- Kontrolny: krew pobrano ze zwłok osób nie zatrutych sekcjonowanych w tutejszym zakładzie, włosy „naturalne” od osób nie zażywających leków.

### Metody obróbki materiału

Krew i mocz osób zmarłych poddawano badaniom w kierunku obecności alkoholu etylowego metodą chromatografii gazowej (GC) i enzymatyczną (ADH) zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami w toksykologii sądowej.

Informacje o rodzajach zastosowanych odczynników, wzorcach leków i ich metabolitów oraz szczegóły prowadzonych procedur analitycznych, w tym metod ekstrakcji krwi i włosów, sposoby przygotowania próbek, wzorców analitycznych - przedstawiono szczegółowo w poszczególnych pracach opisujących z detalami prezentowane przypadki zatruc (15, 16, 17).

### Metoda analityczna

We wszystkich przypadkach do oznaczeń zastosowano chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią masową (LC/MS), szczegóły wyposażenia także zamieszczono w pracach (15, 16, 17).

## WYNIKI - OPIS PRZYPADKÓW

### Przypadek I.

Zatrucie kompleksowe mieszaniną leków antydepresyjnych klomipraminą, tianeptyną i hydroksyzyną

Zwłoki 21 letniej kobiety AB. ujawniono w sadzie przy domu, przy zwłokach

znaleziono puste opakowania po lekach - Coaxil, Anafranil SR, Hydroxyzinum, Polopiryna S i Panadol oraz puste butelki po alkoholu. Z wywiadu uzyskano informację, że A.B. była leczona z powodu depresji od kilku lat, a 1.5 roku przed śmiercią podjęła nieudaną próbę samobójczą lekami. Wynik badań sekcyjnych denatki wykluczyły zmiany o charakterze urazowym i chorobowym.

Analiza wstępna wykazała alkohol na poziomie 0.7 promille we krwi i 1.1 promille w moczu. W toku ekspertyzy toksykologicznej oznaczono we krwi następujące ksenobiotyki: klomipraminę i norklomipraminę, tianeptynę i jej trzy metabolity: nortianeptynę, tianeptynę MC5 i MC3, oraz hydroksyzynę i jej dwa metabolity norhydroksyzynę i cetyryzynę. Stężenie w materiale sekcyjnym klomipraminy (2) i tianeptyny (19, 37) wykazano na poziomie tłumaczącym zatrucie śmiertelne, hydroksyzyna zaś została wykazana na poziomie terapeutycznym. Ostatecznie przyjęto hipotezę o przyczynie śmierci jako zgon w mechanizmie interakcji pomiędzy wykazanymi lekami. Wyniki badań toksykologicznych zamieszczono w Tabeli I.

Tabela I. Wyniki badań toksykologicznych - Przypadek I.

Table I. Toxicological data - Case I

	Włosy Hair				Krew sekcyjna Autopsy blood
	Segment I	Segment II	Segment III	Segment IV	
	Stężenie (pg/g) Concentration				
Klomipramina Clomipramine	4,76	42,10	46,27	89,64	1,64
Norklomipramina Norclomipramine	0,48 0.10*	2,89 0.07*	3,54 0.08*	8,64 0.10*	0,23 0.14*
Tianeptyna Tianeptine	1,89	6,54	9,69	14,88	8,35
Nortianeptyna Nortianeptine	-	-	-	-	+
Tianeptyna MC5 Tianeptine MC5	0,15 0.08*	0,02 0.003*	0,32 0.03*	0,42 0.03*	2,53 0.30*
Tianeptyna MC3 Tianeptine MC3	-	-	-	-	+
Hydroksyzyna Hydroxizine	0,37	0,55	0,74	0,92	0,66
Norhydroksyzyna Norhydroxizine	-	-	-	-	+
Cetyryzyna Cetirizine	-	-	-	-	0,07

\*Stosunek stężeń metabolit/prekursor

\*Relative concentration metabolite / prekursor

W Tabeli I zamieszczono także wyniki analizy czterech 3-cm segmentów włosów A.B. o sumarycznej długości 12 cm. Ujawniły one ten sam zestaw ksenobiotyków co we krwi, dokumentując równocześnie zażywanie tych leków przez okres co najmniej 12 miesięcy przed śmiercią przez A.B. Analizując szczegółowo wyniki oznaczeń wykazano systematyczny wzrost stężenia leków i ich metabolitów na całej długości włosa, począwszy od cebulki do końca włosa, oraz różnice w stężeniach poszczególnych leków i ich metabolitów we krwi i włosach zmarłej. Otrzymano mianowicie znacząco wyższe stężenia klomipraminy i norklomipraminy we włosach niż we krwi, przy podobnym stężeniu tianeptyny w tych materiałach. Problem różnic w przechodzeniu leków i ich metabolitów do krwi i włosów zilustrowano podając w Tabeli I relatywne stosunki stężeń metabolit / prekursor dla klomipraminy i tianeptyny, Pozostałych czterech metabolitów (nortianeptyny, tianeptyny MC3, norhydroksyzyny i cetyryzyny) wykazanych we krwi, we włosach nie wykryto. Badania, ujawniając istotną różnicę w zawartości tianeptyny MC5 i nieznaczną norklomipraminy w stosunku do ich prekursorów we krwi i włosach.

## Przypadek II

Zatrucie śmiertelne lewomepromazyną epileptyka leczonego okskarbazepiną

Zwłoki mężczyzny M.G. w wieku 58 lat znalezione w łóżku w jego mieszkaniu. Z wywiadu uzyskano informację, że M.G. od wielu lat był leczony psychiatrycznie. Chorował na padaczkę i z tego powodu był leczony okskarbazepiną, miał stany depresyjne. Podejmował wcześniej próby samobójcze przez zatrucie lekami. Okazjonalnie pił alkohol.

W wyniku sekcji zwłok oraz badań dodatkowych, obejmujących również badanie histopatologiczne wycinków narządów, nie znaleziono żadnych śladów obrażeń ani zmian chorobowych samoistnych, które mogłyby tłumaczyć przyczynę śmierci.

Wstępna analiza wykazała zawartość alkoholu 1.9 promille we krwi i 2.5 promille w moczu. W toku kompleksowej analizy toksykologicznej płynów ustrojowych i tkanek denata oznaczono następujące ksenobiotyki: okskarbazepinę (OXCZ) i jej dwa metabolity: 10-hydroksy-10,11-dihydrokarbamazepinę (CBZ-10OH), 10,11-dihydroksy-10,11-dihydrokarbamazepiny (CBZ-diOH) oraz lewomepromazynę. Stężenie lewomepromazyny we krwi denata tłumaczyło przyczynę śmierci (2). Okskarbazepiną została oznaczona na poziomie stężeń terapeutycznych (20, 33). Wyniki badań toksykologicznych we krwi zamieszczono w Tabeli II.

W Tabeli II zamieszczono także wyniki analizy trzech 2-cm segmentów włosów o sumarycznej długości 6 cm, w których oznaczono okskarbazepinę i jej dwa metabolity. Wyniki wskazują na to, że pacjent przez około 6 miesięcy poprzedzający zgon zażywał okskarbazepinę, potwierdzając tym samym historię terapii jako epileptyka.

Tabela II. Wyniki badań toksykologicznych - Przypadek II.

Table II. Toxicological data - Case II

	Włosy Hair			Krew sekcyjna Autopsy blood
	Segment I	Segment II	Segment III	
	Stężenie (pg/g) Concentration			
Okskarbazepiną Oxcarbazepine	3,9	10,4	13,0	0,79
CBZ-10OH	18,4 4.7*	53,9 5.1*	105,9 8.1*	13,96 17.6*
CBZ-diOH	0,5 0.12*	1,2 0.12*	3,0 0.23*	0,23 0.29*
Lewomepromazyna Levomepromazine	-	-	-	1,96

\*Stosunek stężeń metabolit/prekursor

\*Relative concentration metabolite / prekursor

Biorąc pod uwagę bezwzględne stężenia okskarbazepiny i jej metabolitów we włosach i we krwi zauważyć można wyższe wartości tych stężeń w poszczególnych próbkach włosów niż we krwi. W relacji metabolit /prekursor (Tabela II) jednakże wyniki wskazują na wyższe zawartości metabolitu czynnego (CBZ-10OH) niż prekursora we krwi niż we włosach, różnic nie zaobserwowano w stosunku do drugiego nieczynnego metabolitu (CBZ-diOH).

### Przypadek III

Zatrucie kompleksowe klomipraminą osoby uzależnionej od alkoholu

Zwłoki mężczyzny J.B. w wieku 26 lat zostały znalezione w łóżku w jego mieszkaniu. Z wywiadu uzyskano informację, że J.B. od wielu lat był leczony psychiatrycznie. Chorował na depresję i był w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Podejmował wcześniej próby samobójcze przez zatrucie lekami. Pił alkohol dużo i często, także w trakcie leczenia.

W wyniku sekcji zwłok oraz badań dodatkowych, obejmujących również badanie histopatologiczne wycinków narządów, nie znaleziono żadnych śladów obrażeń ani zmian chorobowych samoistnych, które mogłyby tłumaczyć przyczynę śmierci.

W rutynowej analizie wstępnej wykazano 2.5 promille alkoholu we krwi i 3.2 alkoholu w moczu. W toku całościowej analizy toksykologicznej natomiast ujawniono klomipraminę i norklomipraminę w materiale pośmiertnym oraz we włosach zmarłego. Jakkolwiek stężenie klomipraminy we krwi tłumaczy przyczynę śmierci (24, 25), to obecność alkoholu we krwi i moczu denata przemawiając także za zgonem w interakcji z alkoholem (4, 22, 23) wskazała na przyczynę śmierci. Wyniki tych badań zamieszczono w Tabeli III.

Tabela III. Wyniki badań toksykologicznych - Przypadek III.

Table III. Toxicological data - Case III

	Włosy Hair			Krew sekcyjna Autopsy blood
	Segment I	Segment II	Segment III	
	Stężenie (pg/g) Concentration			
Klomipraminą Clomipramine	7,60	4,19	1,86	9,49
Norklomipramina Norclomipramine	5,71 0.75*	9,71 2.08*	4,13 2.22*	1,10 0.11*
Glukuronid etylu Ethyl glucuronide	0,44	0,07	n.d.	n.d.

Stosunek stężeń metabolit/prekursor

\*Relative concentration metabolite / prekursor

n.d. nie wykryty

n.d. not detected

Analiza włosów, wykazała obecność klomipraminy i norklomipraminy we wszystkich trzech 4-cm segmentach włosów (12 cm) na niższym poziomie stężeń jak w pozostałym materiale. Wyniki potwierdzają informacje wywiadu o zażywaniu leku przez okres około 12 miesięcy przed śmiercią przez J.B.

Stosunki stężeń metabolit /prekursor (norclomipramine /clomipramine) zamieszczone w Tabeli III, wskazując na różnice w zawartości tych związków we krwi i włosach, sugerują możliwość blokowania biotransformacji leku przez alkohol, szczególnie w okresie nieznacznie poprzedzającym zgon J.B. Za wpływem możliwej interakcji na zgon przemawia wykazany badaniami glukuronid etylu we dwóch (nr I i II) fragmentach włosów denata oraz etanol we krwi sekcyjnej i moczu w fazie eliminacji w chwili śmierci. Obecność glukuronidu etylu we włosach denata dowodzi zresztą nie zachowywania przez niego wymaganej w leczeniu alkoholizmu abstynencji od alkoholu.

Relatywne stężenia norklomipraminy do klomipraminy we krwi oraz we włosach, zwłaszcza w I segmencie, zamieszczone w Tabeli III, wskazują na możliwą inhibicję metabolizmu klomipraminy (22), przejawiającą się obniżonym stężeniem metabolitu w stosunku do prekursora w porównaniu z zawartością tych ksenobiotyków poza mechanizmem interakcji.

### Przypadek IV

Zatrucie lekami antydepresyjnymi wenlafaksyną i moklobemidem osoby uzależnionej od kokainy

Zwłoki 20-letniej kobiety K.R. przywieziono ze szpitala, w którym przebywała na intensywnej terapii przez 8 godzin, tam też nastąpił zgon. Z wywiadu

uzyskano informację, że K.R. była leczona z powodu depresji od kilku lat, w przeszłości była również uzależniona od kokainy, zerwała jednakże z nałogiem i nie zażywała narkotyku przez trzy miesiące przed śmiercią.

Wyniki badań sekcyjnych denatki wykluczyły zmiany o charakterze urazowym i chorobowym. Wstępna analiza krwi w kierunku obecności narkotyków z zastosowaniem testów immunochemicznych nie wykazała obecności podstawowych grup narkotyków, w tym także kokainy.

W toku badań materiału pośmiertnego wykazano we krwi zmarłej wenlafaksyny na poziomie toksycznym (7, 21, 28, 29) oraz moklobemid na poziomie terapeutycznym (6, 25). W sekwencji opinii o przyczynie śmierci medyk sądowy przyjął zatrucie lekami antydepresyjnymi moklobemidem i wenlafaksyną, w mechanizmie ciężkiego toksycznego zespołu serotoninowego.

Analiza włosów, oprócz leków wykrytych w materiale sekcyjnym wykazała w 10-ciu 2-cm segmentach włosów o sumarycznej długości 20 cm, także kokainę. Poziom kokainy we włosach zmarłej układał się w zakresie stężeń spotykanych u osób zażywających permanentnie ten narkotyk (11, 35). Wyniki uzyskanych badań toksykologicznych zamieszczono w Tabeli IV.

Tabela IV. Wyniki badań toksykologicznych - Przypadek IV.  
Table IV. Toxicological data - Case IV

	Włosy Hair Segment:										Krew sekcyjna Autopsy blood
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
	Stężenie (pg/g) Concentration										
Moklobemid Moclobemide	170,95	226,07	165,58	47,69	32,50	30,80	30,94	22,58	21,93	14,39	1,38
Wenlafaksyna Venlafaxine	7,12	5,90	5,65	2,35	1,90	1,81	1,85	1,21	1,68	1,01	7,87
Norwenlafaksyna Norvenlafaxine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+
Kokaina Cocaine	1,09	2,05	5,65	4,03	4,95	3,82	3,89	2,99	5,06	2,98	n.d.
Benzoilecgonine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

\*Stosunek stężeń metabolit/prekursor

\*Relative concentration metabolite / prekursor

n.d. nie wykryty

n.d. not detected

Analizując wyniki badań ilościowych we włosach można zauważyć znacząco wyższe stężenia zarówno moklobemidu jak i wenlafaksyny w segmentach włosów pochodzących z okresu bliżej chwili śmierci, co przemawia za terapią w depresji wykazanymi lekami, niewykluczone, że w zwiększających się

dawkach. Obecność kokainy potwierdza informacje z wywiadu, że K.R. była w przeszłości uzależniona od kokainy w okresie co najmniej 20 miesięcy przed śmiercią. Informacja zaś, że od trzech miesięcy nie brała narkotyku nie znalazła potwierdzenia w badaniach. W pierwszym segmencie jednak wykazano mniejsze stężenia kokainy niż w dalszych segmentach włosów i może to wskazywać na mniejsze dawki przyjmowanego narkotyku lub niższą częstotliwość zażywania.

## DYSKUSJA

Jakkolwiek przedstawione przypadki nie wzbudzają wątpliwości co do interpretacji wyników będących podstawą opinii o przyczynie śmierci, to przyciągają one uwagę toksykologa ze względu na kompleksowość stawianych problemów. Analiza włosów, w istocie nie pomaga w ustalaniu przyczyny śmierci, ale kieruje uwagę opiniującego i odbierającego opinię prawnika na elementy towarzyszące zdarzeniu, co podnosi poziom opracowywanych opinii i pośrednio ma wpływ na poziom orzecznictwa.

Wielokierunkowa analiza przedstawionego powyższej materiału doświadczalnego w postaci przypadków zatruc śmiertelnych wytycza kierunki zastosowania w opiniowaniu. Można je pogrupować w trzy kategorie:

1. Wyniki analizy we włosach i materiale sekcyjnym potwierdzają dane wywiadu o historii prowadzonej terapii farmakologicznej.
2. Wyniki analizy w materiale sekcyjnym wykazują inny rodzaj ksenobiotyku (ów) niż we włosach, wskazując na inne aspekty przyczyny śmierci niż sugerowałby wywiad.
3. Wyniki analizy we włosach potwierdzają lub ujawniają przeszłość badanego w aspekcie uzależnień (od narkotyków, alkoholu)

Proces wbudowywania się ksenobiotyków do włosa ma złożony charakter i zależy od wielu czynników. Modele obrazujące to zjawisko oraz czynniki egzogenne wpływające na te procesy, dylematy związane z wpływem zanieczyszczeń zewnętrznych włosa, zabiegów kosmetycznych (3), problemy analityki badawczej, zostały opisane w licznych publikacjach (36). Wydawałoby się zatem, że mając dostęp do wysoce specyficznej i wiarygodnej metodyki, jaką niewątpliwie jest spektrometria mas w sprzężeniu z chromatografią ciecząową i gazową, uzyskuje się wszystko, czego może oczekiwać analityk, analizując przypadki zatruc. Tymczasem pozostało wiele nie rozstrzygniętych problemów interpretacji wyników, obrazujących zawartość ksenobiotyków we włosach.

Jednym z podstawowych dylematów jest interpretacja analizy ilościowej. Ciągłe nie wiadomo czy istnieje korelacja pomiędzy przyjętą dawką ksenobiotyku, a jego stężeniem we włosach. Z tą kwestią zaś ściśle łączy się problem stabilności miejsca wbudowania się w strukturę włosa (36).

Problem interpretacji ilościowej zawartości ksenobiotyków we włosach dotyczy właściwie wszystkich czterech przypadków prezentowanych w niniejszej pracy.

W I i II przypadku obserwuje się systematycznie wzrastające stężenia wykazanych ksenobiotyków. Dotyczy to, zarówno prekursorów leków jak i ich

metabolitów w poszczególnych segmentach włosów, w kolejności od cebulki do końca włosa. Zakładając korelację pomiędzy dawką przyjmowanego leku, a jego stężeniem we włosach można by przypuszczać, że dawki przyjmowanych leków zmniejszały się systematycznie bliżej momentu śmierci. Z kolei w III i IV przypadku obserwujemy przeciwne zjawisko, czyli zwiększające się stężenia leków we włosach, przyjmując tę samą sekwencję, co sugerowałoby zwiększające się dawki leków bliżej momentu śmierci. Przyjmując taką interpretację trzeba założyć, że proces wbudowywania się ksenobiotyku w keratynę, melaninę czy lipidy włosa ma charakter trwałej struktury. Znawcy tematu jednakże przestrzegają przed kategorycznym twierdzeniem w tym względzie, wskazując na ostrożniejszą interpretację. Mechanizm wbudowywania się ksenobiotyków we włosy nie został jeszcze wystarczająco poznany i nie można wykluczyć, że tworzący się na drodze oddziaływań elektrostatycznych, przeniesienia ładunku czy też reakcji kwasowo-zasadowych kompleks ksenobiotyku we włosie ma charakter mniej trwałej struktury. Można się w takim razie w pewnych przypadkach spodziewać migracji ksenobiotyku wzdłuż włosa (12, 30, 36).

Analizując ten problem w odniesieniu do klomipraminy, która została wykryta w dwóch przypadkach (I i III), a wzrastające stężenia leku i metabolitu przebiegały w dwóch przeciwnych kierunkach, można by w odniesieniu do tego leku przypuszczać, że jego zawartość w przybliżeniu korelowała z przyjmowanymi dawkami.

Z kolei, analizując otrzymane dane w przypadku IV obserwowano zwiększające się stężenia zarówno wenlafaksyny jak i moklobemidu we włosach bliżej cebulki włosa. Wysokie stężenia przyjmowanego moklobemidu w okresie przed śmiercią mogły sugerować przedawkowanie tym lekiem. Analiza materiału pośmiertnego wskazała jednakże na toksyczny poziom wenlafaksyny, przy terapeutycznym poziomie moklobemidu. Trzeba jednakże wziąć pod uwagę fakt, iż okres przeżycia pacjentki K.R. w szpitalu wynosił 8 godzin i wiele mogło się zdarzyć w tym czasie, w tym także mogło dojść do przemieszczeń molekuł leków we krwi zmarłej.

Analizując zaś szczegółowo stężenie kokainy w poszczególnych segmentach włosów K.R. obserwuje się najpierw narastające dawki i potem zmniejszające się przed śmiercią. Wynik ten koreluje z informacjami zawartymi w wywiadzie o tym, że w bliskim okresie przed śmiercią dawki przyjmowanego narkotyku mogły się zmniejszyć. Podobnie zresztą jak analiza glukuronidu etylu pozwala przypuszczać zgodnie zresztą z wywiadem, że dawki alkoholu w okresie bliżej śmierci mogły się powiększyć (Przypadek III).

Inny aspekt przeprowadzonych badań dotyczy różnic w przenikaniu do struktury włosa prekursorów i metabolitów. Przeprowadzone badania analityczne wskazują na mniej efektywny proces wbudowywania się niektórych metabolitów niż ich prekursorów we włosy niż w innym materiale biologicznym, w tym krew.

Analizując ten problem w oparciu o przedstawione przypadki, można zauważyć na podstawie liczb obrazujących stosunek wytworzonego metabolitu do prekursora zamieszczonych w Tabelach I, II i III, że istotne różnice w mechanizmie przenikania tych ksenobiotyków do tkanek dotyczyły metabolitu tianeptyny MC5 oraz metabolitu aktywnego okskarbazepiny CBZ-100H, podczas gdy norklomipramina (metabolit klomipraminy) i dihydroksykarbamazepina (nieak-

tywny metabolit okskarbazepiny) nie wykazywały różnic w tym względzie. Warto zauważyć, że niektórych metabolitów (przypadek I i IV) we włosach nie wykryto, chociaż we krwi stwierdzono ich obecność.

Proces wbudowywania się ksenobiotyku do włosów jest zależny od wielu czynników m.in. fizykochemicznych właściwości danej substancji i jej metabolitów. Wśród nich ważną rolę odgrywa lipofilność. W biotransformacji z reguły powstają bardziej polarne metabolity, łatwiej wydalane z moczem, które mogą występować w wyższym stężeniu w tkankach niż ich prekursorzy. We włosach może dochodzić do przeciwnej reakcji, gdyż wskutek większej lipofilności, niektóre związki, także o mniejszej polarności, mogą łatwiej przechodzić przez membranę naczynia krwionośnego do cebulki włosa i mogą być wykrywane w większym stężeniu w porównaniu z bardziej polarnymi metabolitami (9, 5, 12, 26, 30).

W jednej z nielicznych prac na ten temat, według Pragst i wsp. (29) proces wbudowywania się metabolitów trójcyklicznych leków antydepresyjnych trzeba traktować jako mniej efektywny w porównaniu z metabolitami.

Jeszcze innym ważnym problemem toksykologicznym został wyłoniony w przypadku III. Oznaczone stężenie glukuronidu etylu, jako późnego markera konsumpcji alkoholu pozwoliło przypuszczać, że - z jednej strony - zmarły J.B. leczony z powodu alkoholizmu nie zachowywał, przynajmniej w okresie niedługim przed śmiercią, wymaganej w leczeniu abstynencji od alkoholu, z drugiej zaś - marker ten w segmencie pochodzącym z najbliższego okresu przed śmiercią oraz obecność alkoholu w chwili śmierci w znacznych stężeniach i fazie eliminacji przemawiała za wystąpieniem reakcji synergistycznej. Dowodem tej reakcji może być stwierdzona inhibicja metabolizmu klomipraminy (Tabela III) we krwi, gdyż stosunek stężeń metabolit/prekursor był niski. We włosach natomiast, w segmencie pochodzącym z okresu blisko poprzedzającego śmierć stosunek ten też był niski, zawartość glukuronidu zaś w włosach była na podobnym poziomie, jaki stwierdzano u nałogowych alkoholików (1, 34). W pozostałych segmentach stosunek ów był wyższy, co świadczyło raczej przeciw inhibicji, gdyż również zawartość glukuronidu etylu w II segmencie była śladowa, a w ostatnim nie wykrywalna.

Kompleksowe interakcje ksenobiotyków z etanolem, jako niezwykle złożone zjawisko były przedmiotem badań niektórych autorów (22). Z jednej strony indukcja aktywności MEOS po chronicznym picu alkoholu może powodować generalnie przyspieszenie metabolizmu wielu leków. Alkoholicy, w wielu przypadkach, w tym kontekście potrzebują większych dawek stosowanych leków niż abstynenci, aby uzyskać wymagany w terapii poziom. Z drugiej strony, podstawowy efekt wynikający z obecności alkoholu to inhibicja metabolizmu leków. Główny mechanizm tego zjawiska wskazuje na rolę cytochromu P-450, z w szczególności P<sup>450</sup>E1 jako czynnika biorącego udział w procesie detoksykacji. Najważniejszą właściwością tego cytochromu polega nie tylko na jego znaczącym udziale w utlenianiu alkoholu, ale także w przemianie metabolicznej wielu ksenobiotyków w wysoce toksyczne metabolity. Tym tłumaczy się szczególną wrażliwość alkoholików na wiele ksenobiotyków.

Wydaje się, że problem wbudowywania się ksenobiotyków do włosa w kontekście korelacji dawka - stężenie we włosach oraz relacja metabolit/prekursor

przewija się przez całą problematykę przedstawioną w niniejszej pracy. Jakkolwiek pewne uzyskane dane fragmentaryczne pozwalają kojarzyć wyniki badań ilościowych z pewnymi wnioskami, to wobec braku wystarczających dowodów jeszcze nie czas na kategoryczne twierdzenia dotyczące tych kwestii. Problem ten w przyszłości powinien być zweryfikowany przez praktykę toksykologiczną. Przynajmniej częściowe rozwiązanie tego problemu można by uzyskać przez badania osób w farmakoterapii poprzez śledzenie zawartości poszczególnych leków i ich metabolitów we włosach przy dokładnej znajomości zażywanych dawek.

Podjmując jednakże praktyczne zastosowania diskutowanych kwestii, nie można pominąć teoretycznych aspektów mechanizmu przenikania molekuł ksenobiotyku do włosa, który nie został do końca poznany, a to między innymi przemawia za jego złożonym charakterem. W mechanizmie przenikania istotną rolę odgrywają nie tylko polarność czy lipofilność ksenobiotyku, ale także inne jego właściwości fizykochemiczne takie jak charakter chemiczny (zasadowe ksenobiotyki lepiej przenikają), powinowactwo do połączeń z białkami krwi, szybkość przepływu krwi i inne (36).

Pomijając toksykologiczne dylematy podjętego tematu analiza włosów w medycynie sądowej ma szansę stać się komplementarną częścią opinii sądowo-lekarskiej. Uchwycenie historii terapii może potwierdzić znane w orzecznictwie sądowym fakty, że stosowane w terapii leki mogą w pewnym momencie życia stać się przyczyną zatrucia prowadzącym do zejścia śmiertelnego (8, 10, 18). Może jednakże ujawnić całkiem inny patomechanizm śmierci niż wskazywałby wywiad i badania podstawowe.

## PIŚMIENNICTWO

1. Alt A., Janda I., Seidl S., Wurst F.M. : Determination of ethyl glucuronide in hair samples. *Alcohol*. 2000, 35, 313-314. - 2. Baselt R.C. and Cravey R.H. *Disposition of toxic drugs and Chemicals in man*, 4th ed. Ch Toxicology Institute. Foster City, CA, 1995. - 3. Baumgartner W.A. : Discussion of hair analysis for drugs of abuse. *J.Forensic. Sci.*, 1990, 35, 778-779. - 4. Fraser A.D., Isner A.F., and Moss M.: A fatality involving clomipramine, *J. For.Sci* 1986, 31, 762-767. - 5. Gaillard Y., Pepin G.: Testing hair for pharmaceuticals, *J. Chromatogr. B*, 1999, 733, 231-246. - 6. Giroud G., Horisberger B., Eap C. Augsburger M., Menetrey A., Baumann P., Mangin P.: Death following acute poisoning by moclobemide, *For Sci Internat.*2004, 140, 101-107. - 7. Goeringer K.E., McIntyre I.M., Drummer O.H., Postmortem tissue concentrations of venlafaxine, *For. Sci. Internat.*, 2001, 121, 70-75. - 8. Goszcz H., Społeczne uwarunkowania zatruc samobójczych (Social conditioning of suicidal poisonings), *Przeg. Lek.* 1999, 56/6, 422-425. - 9. Ishiyama I., Nagai T., and Toshiba S.: Detection of basie drugs (methamphetamine, antidepressants, nicotine) from human hair, *J. Forensic Sci.*, 1983, 28, 380-385. - 10. Jaraczewska W., Kotwica M.: Acute poisonings with drugs. A review of the data collected at the National Poison Information Centre during period1991-1995, *Przeg. Lek.* 1997, 54, 737-740.

11. Kidwell D.A., Blanco MA, Smith F.P.: Cocaine detection in a university population by hair analysis and skin swab testing, *For. Sci Internat.*, 1997, 84, 75-86. -12. Kintz P., Tracqui A., Mangin P.: Detection of drugs in human hair for clinical and forensic applications, *Int J. Leg Med*, 1992, 105. ^-A. - 13. Kintz P., Marescaux A., Mangin P.: Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients, is hair investigation suitable for drug monitoring? *Hum. Exp. Toxicol.* 1995, 14, 812-815. - 14. Kłys M., Klementowicz W., Bujak-Giżycka B., Kołodziej J., Trela F.: Opiniowanie sądowo-lekarskie w narkomanii w świetle nowoczesnej analityki toksykologicznej, *Przeg. Lek.*, 2000, 57/10, 272-576. - 15. Kłys M., Rojek S.: Znaczenie materiałów alternatywnych w ocenie śmiertelnego zatrucia wielolekowego klomipraminą, tianeptyna i hydroksyzyna z zastosowaniem metody LC/APCI/MS, *Z Zagadnień Nauk Sądowych*, 2004, (w druku) - 16. Kłys M., Rojek S., Klementowicz W., Bolechała F. : Analiza włosów jako dokument historii zażywania oxkarbazepiny w terapii w następstwie lekowego zatrucia śmiertelnego lewomepromazyną, *Przeg. Lek.* 2004, 61/4, (w druku) - 17. Kłys M., Ściśłowski M., Rojek S., Kołodziej J. : Postmortem hair analysis using the LC/APCI/MS method in fatality involving clomipramine-ethanol, *Int J. Legal Med.* 2004 (w druku) - 18. Kłys M., Rutkiewicz A., Szkolnicka B., Bujak-Giżycka B.: Fatal and non-fatal poisonings with drugs in a medico - legal aspect in the material of the Institute of Forensic Medicine and Toxicological Clinic Collegium Medicum Jagiellonian University in the years 1987-1998. *Acta Poloniae Toxicologica*, 2000, 8, 101-111.- 19. Lechowicz W.: Complex intoxication by tramadol and tianeptine : a case report, *Z Zagadnień nauk Sądowych*, 2000, XLIV, 130-139. - 20. Levert H., Odou P., Robert H. : LC determination of carbazepine and its active metabolite in human serum, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002, 28, 517-525.

21. Levine B., Jenkins A.J., Queen M., Jufer R., Śmiałek J.E.: Distribution of venlafaxine in three postmortem cases, *J.Anal. Toxicol.*, 1996, 20, 501-505 - 22. Lieber Ch. S. : Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clinica Chimica Acta*, 1997, 257, 59-84. - 23. McIntyre L.M., King CV., Corder S.M., Drummer O.H.: Postmortem clomipramine: therapeutic or toxic concentrations. *J. For. Sci.*1994, 39, 486-493. - 24. Mieczkowski T.: Distinguishing passive contamination from active cocaine consumption : assessing the occupational exposure of narcotics officers to cocaine. *For. Sci. Internat.* 1997, 84, 87-111. - 25. Misztal G., Skibiński R., Olajossy M., Paw B.: LC determination of moclobemide and three metabolites in plasma., *J. Pharmaceut. and Biomed. Anal.* 2002, 30, 1277-1285. - 26. Nakahara Y.: Hair analysis for abused and therapeutic drugs, *J. Chromatogr. B*, 1999, 733, 161-180. - 27. Negrusz A., Moore C.M., Kern J.Janicak G., Strong M.J., Levy NA: Quantitation of clonazepam and its major metabolite 7-aminoclonazepam in hair, *A. Anal. Toxicol.*, 2000, 24, 614 - 620. - 28. Parsons A.T., Anthony R.M., Meeker J.E. :Two fatal cases of venlafaxine poisoning, *J.Anal Toxicol.*, 1996, 20, 366-368. - 29. Pragst F., Rothe M., Hunger J., Thor S.: Structural and concentration effects on the deposition of tricyclic antidepressants in human hair. *Forensic Sci. Internat*, 1997, 84, 225-236. - 30. Sachs H., Kintz P.: Testing for drugs in hair. Critical review of chromatographic procedures since 1992, *J. Chromatogr B*, 1998, 713, 147-161.

31. Sachs H. : Forensic applications of hair analysis. W "drug testing in hair" Kintz P.(ed). CRC Press, 1996, 211-222. - 32. Selavka C.M., Rieders F. : The

determination of cocaine in hair: a review, *For Sci. Internat.*, 1995, 70, 155-164. - 33. Shorvon S.: Oxcarbazepine ; a review, *Seizure*, 2000, 9, 75-79. - 34. Skopp G., Schmitt G., Potsch L, Drooner P., Aderjan R., Mattern R.: Ethyl glucuronide in human hair. *Alcohol*, 2000, 35, 283-285. - 35. Smith F.P., Kidwell D.A. : Cocaine in hair, saliva, skin swabs, and urine of cocaine users' children, *For. Sci. Internat* 1996, 83, 179-189. - 36. Stanaszek R.: Włosy jako materiał badawczy w analizie środków uzależniających, Praca doktorska, 2001, Wydział Chemii UJ - 37. Wilde M.I., Benfield P. : Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression, <http://biopsychiatry.com/tianeptine.htm> - 38. Wójcikiewicz J., (red.) *Chemia Sądowa*. Wyd. Instytutu Ekspertyz Sądowych, Kraków, 2002.

Adres pierwszego autora:

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej CM UJ  
ul. Grzegórzecka 16  
31-531 Kraków

**Elżbieta Bloch-Bogusławska, Ewa Wolska**

## Rozbieżności pomiędzy kliniczną i sądowo-lekarską oceną wstrząśnienia mózgu na podstawie materiału własnego Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Bydgoszczy

**Inconsistencies between clinical and forensic recognition of brain concussion in own material**

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Bydgoszczy  
Kierownik: prof. dr hab. K. Śliwka

Materiał obejmuje 128 przypadków klinicznie rozpoznanego wstrząśnienia mózgu w latach 1995-2000 r. Na podstawie obserwowanych przypadków omówiono zasady diagnostyki oraz opiniowania pourazowego wstrząśnienia mózgu. Zaobserwowano rozbieżności pomiędzy klinicznym a sądowo-lekarskim rozpoznawaniem tej jednostki sięgające średnio 69,53%. W grupie osób pozostających pod wpływem alkoholu w chwili doznanego urazu, rozbieżności te osiągnęły wartość 91,30%.

The material contains 128 cases of brain concussion diagnosed by physicians since 1995 to 2000. The bases of diagnosing and the rules of opinionating of brain concussion after trauma of the head were discussed. Inconsistencies between clinical diagnosis and forensic medical opinionating were observed in 69,53%. In the group of patients who were intoxicated at the moment of head trauma disagreement was observed in 91,30%.

Słowa kluczowe: wstrząśnienie mózgu, opiniowanie sądowo-lekarskie

**Key words: brain concussion, forensic opinion**

### WSTĘP

W piśmiennictwie spotyka się wiele teorii dotyczących mechanizmu powstania wstrząśnienia mózgu (1, 2, 5, 6, 7, 15, 18). Najwięcej zwolenników ma teoria mówiąca, iż do wstrząśnienia mózgu dochodzi na drodze czasowego, uogólnionego wyłączenia czynności nerwowej związanej z rozległymi obszarami