

ALCOHOL AND COCAINE – PRESENTATION OF A FATAL CASE

Marianna KISZKA, Roman MAĐRO

Chair and Department of Forensic Medicine, Medical Academy, Lublin

ABSTRACT: A fatal case of a 44-year-old man is presented. Ethanol was detected in the body (blood alcohol concentration – 2.0 g/l; urine alcohol concentration – 2.3 g/l) and the concentrations (expressed in $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$) of cocaine and its pharmacologically active metabolite – ethylcocaine (cocaethylene) – amounted to: 1.38 and 0.17 in blood, 13.57 and 0.82 in urine, 296.60 and 0.87 in stomach with content, 150.90 and 1.30 in small intestine, 28.86 and 6.64 in liver, 14.24 and 1.47 in kidney and also 13.18 and 0.95 in brain, respectively. Moreover, an inactive metabolite of cocaine, i.e. benzoylecgonine, was detected. Low levels of other drugs were also found and their blood concentrations (in $\mu\text{g/ml}$) were as follows: nordazepam – 0.08, disulfiram – 0.14 and paracetamol – 1.38. The findings indicated that the death of the man was caused by combined cocaine and ethanol poisoning.

KEY WORDS: Alcohol; Cocaine; Cocaethylene; *Post-mortem* material.

Problems of Forensic Sciences, vol. LX, 2004, 117–129

Received 15 September 2004; accepted 28 December 2004

INTRODUCTION

An increase in simultaneous consumption of cocaine and other psychoactive agents has been noted for many years. Beside heroin, ethanol is taken most often with this drug [14, 22, 26, 31].

Cocaine (C) hydrolyses under the influence of carboxyesterase to an inactive agent -benzoylecgonine (BE), but in the presence of ethanol (E) the same enzyme catalyses the conversion of C to cocaethylene (CE, ethylcocaine). The enzymatic reaction of transesterification proceeds mainly in the liver [3, 23].

It was ascertained in studies with use of C and E that CE is a metabolite with pharmacological activity similar to C, because it causes the same feeling of euphoria, but is more intense and long-lasting. For this reason, it is considered to be more addictive than both initial substances, which may be the result of synergistic action with C and also higher stability compared to C. The biological half-life of C varies from 20 to 90 minutes and that of CE from 120 to 150 minutes [1, 10, 13, 22, 23, 26, 27]. Moreover, CE significantly increases the risk of life-threatening complications, especially in the cardiovascular system. In persons with diseases of this system, about a 20-fold

higher mortality after consumption of C and E was ascertained compared to persons that only use C [4, 8, 9, 22, 26, 27].

But the higher toxicity of synthetic CE was not confirmed experimentally. On the contrary, in comparison with the same dose of C, CE showed a weaker influence on cardiac performance, systolic pressure and subjective euphoric emotion. Therefore, Hans et al. [10] suggest that CE only intensifies the toxic synergy of C and E.

CASE REPORT

The dead body of a 44-year-old man was found in a hotel. Two packets of antiasthmatic inhalers, "Serevent" and "Ventylan inhalator" as well as an empty bottle of alcoholic beverage were found at the death scene. It was established that the man was treated for asthma and alcohol addiction and two days before death he underwent alcohol detoxification treatment. The cause of death could not be established at the autopsy. A small cardiovascular sclerosis was ascertained, which was later confirmed by a histological examination, which also indicated the beginnings of early pneumonia and fatty degeneration of hepatocytes with focal necrosis of the central zone. E concentrations of 2.0 g/l in blood and 2.3 g/l in urine were determined by means of the gas chromatographic method.

MATERIAL, METHODS AND RESULTS

The autopsy material (blood, urine and fragments of organs) was subjected to routine toxicological analysis with use of analytical procedures listed below.

I. Liquid-liquid extraction:

1. by the continual system (with use of ether from an acidic solution and chloroform from a basic solution);
2. from a basic solution (pH 9–12) with the use of ether, dichloromethane-ether mixture (1:1) and dichloromethane-iso-propanol mixture (9:1);
3. from a moderate basic solution (pH 8), with use of ether for extraction of C and CE, and then with dichloromethane-iso-propanol mixture (9:1) for extraction of BE. In the case of urine and organs, a preliminary "purifying" extraction in an acidic solution was applied (pH < 3).

II. Identification and determinations:

1. by means of the thin-layer chromatographic method (routine conditions);
2. by means of the UV-spectrophotometric method (routine conditions);
3. by means of the high-performance liquid chromatographic method (with use of liquid chromatograph manufactured by Gilson, equipped with Hypersil ODS column (250 × 4.0 mm, 5 μm), a mobile phase composed of acetonitril and phosphoric buffer pH 3 (0.025 M solution of phosphoric acid with addition of 6 ml of triethylamine per 1 litre), in different proportions (5:95, 10:90, 15:85, 18:82 and 25:75) with a flow rate of 1 ml/min and UV detection at 205, 220, 233, 235 and 240 nm.

The results of the analyses are shown in Table I and Figure 1. The percentage participation of C, BE and CE in the analysed *post-mortem* material was taken into consideration in Figure 2. The ratios of C/BE and CE/BE levels in the tested material (shown in Figure 3) are presented, because according to some authors [15, 29] such analysis allow us to distinguish accidental poisonings from overdosing and therefore also to characterise the profile of C use.

TABLE I. CONCENTRATIONS OF XENOBIOTICS IN BLOOD

The examined xenobiotic	Concentration in blood [μg/ml]	
	Fatal case	Range of therapeutic ⁽¹⁾ , toxic ⁽²⁾ , and lethal ⁽³⁾ concentrations
Cocaine	1.38	0.05–0.93 ⁽¹⁾ , 0.25–5.00 ⁽²⁾ , More than 1.00 ⁽³⁾
Benzoylcegonine	0.84	0.05–0.93 ⁽¹⁾ , 0.90 ⁽²⁾
Cocaethylene	0.17	–
Nordazepam	0.08	0.02–2 ⁽¹⁾
Paracetamol	1.38	2.50–25 ⁽¹⁾
Disulfiram	0.14	0.05–2.5 ⁽¹⁾

DISCUSSION

The levels of C (Figure 1) in stomach and small intestine (296.6 and 150.9 μg/g, respectively) were from several to ten times higher than in other tissues and therefore one could conclude that poisoning occurred via oral ingestion. A relatively high concentration of C was determined in the liver – 28.9 μg/g, and two times lower, equilibrated levels of the drug were noted in the brain, kidney and urine (13.2, 14.2 and 13.6 μg/g, respectively). The concentration of C in blood – 1.38 μg/ml – exceeded levels considered toxic or lethal (Table I) [5, 24, 30]. Moreover, therapeutic concentrations of nordazepam, disulfiram and paracetamol were found in the blood (Table I).

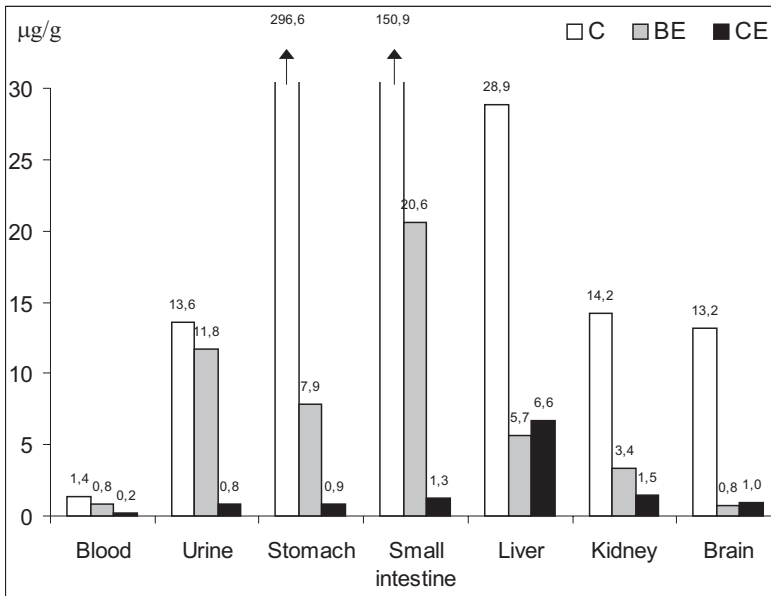


Fig. 1. Concentrations of cocaine (C), benzoylecgonine (BE) and cocaethylene (CE) in *post-mortem* material.

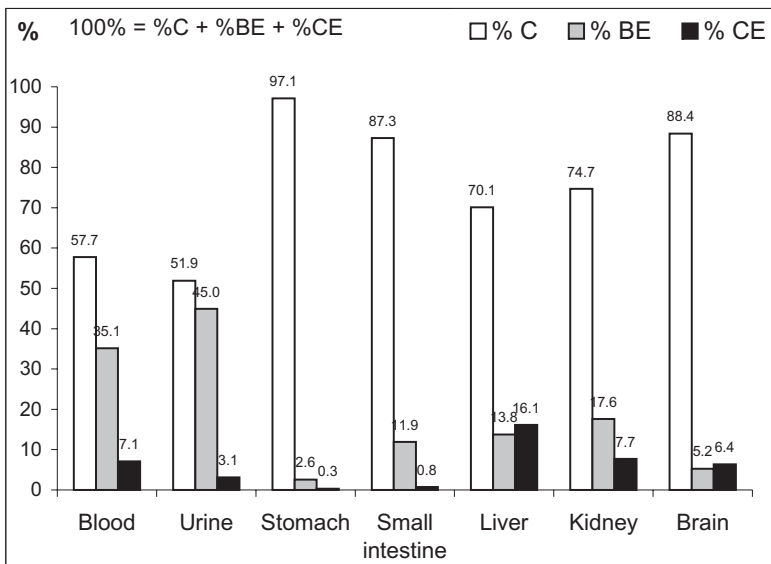


Fig. 2. Percentage distribution of cocaine (C), benzoylecgonine (BE) and cocaethylene (CE) in *post-mortem* material.

Very differentiated, but, in most cases, high concentrations of C in blood (0.2–330 µg/ml), urine and tissues were noted in the fatal poisonings by oral

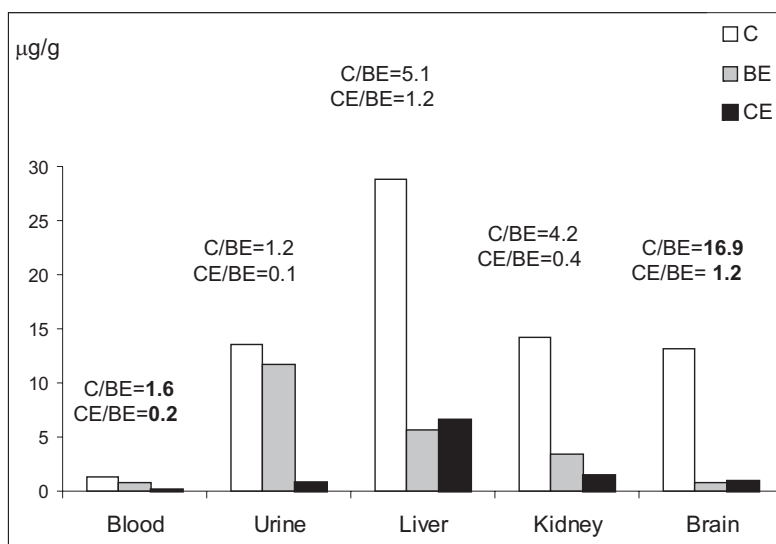


Fig. 3. C/BE and CE/BE concentration ratios in postmortem material (C – cocaine, BE – benzoylcegonine, CE – cocaethylene).

ingestion described in the literature [24]. In the case of cocaine there is overlapping of “therapeutic”, toxic and lethal concentrations and this stems from, amongst other things, different individuals’ tolerances of C and its instability in biological material. Therefore, Karch [15] even believes that there is no cut-off value of C concentration exceeding of which indicates unambiguously that death was caused by poisoning by this xenobiotic. Thus, besides determined C concentrations, all circumstances of death and information about earlier drugs use should be taken into consideration when the cause of death is deliberated.

However, in the presented case there was no data as to whether the deceased was a cocaine-user. Some information in this field was obtained by comparison of distribution of concentrations of C and its metabolites in post-mortem material with data taken from the subject literature, because in post-mortem samples, except the stomach, intestine and brain, concentrations of C do not usually exceed concentrations of its metabolite – BE [14, 17, 24, 29]. In 13 cases of death presented by Jenkins and Goldberger [14], the concentrations of C and BE in blood were e.g. 0.023–2.088 µg/ml and 0.215–9.195 µg/ml, respectively, whereas in urine: 1–199 µg/ml and 4–300 µg/ml. The C/BE concentrations ratio was lower than 1. Spiehler and Reed [29] noticed that in 37 cases of poisoning by drug overdosing the mean value of the C/BE ratio amounted to 0.64, whereas in 46 cases of deaths incidentally connected with cocaine, i.e. where there was no poisoning by this drug, it was significantly lower – 0.27.

Therefore there are grounds for treating the discussed case of death as the result of C overdosing, especially if one leaves aside the possibility that the transformation of C to BE in the corpse, in the collected biological material and even during toxicological analysis could influence the results presented above [16]. The fact that in the presented case of death in all *post-mortem* samples the concentration of C was higher than BE could be explained by the influence of disulfiram, which inhibits the metabolism of C and therefore raises its concentration in blood several times [19, 20], and also by the application of procedures [16] that maximally reduce the *post-mortem* decomposition of C to BE.

The value of the ratio of C/BE concentrations in the blood of the man, 1.6, (cf. Figure 3) can also be linked to the co-existing alcohol intoxication. For the experimental studies showed that the simultaneous consumption of C and E in blood raises the concentration of C in blood and lowers the level of BE. The authors of these observations explain this phenomenon by the competitive influence of ethanol on the metabolism of C in the liver by inhibition of enzymatic hydrolysis of C to inactive BE, with simultaneous formation of active CE [7, 22, 26]. Confirmation of the influence of ethanol can also be found in the collaborative study of Musshoff et al. [24]. They noticed C/BE blood concentrations ratio > 1 in only 4 cases out of 11 poisonings. One case concerned a drunk person (1.8 g/l), where C/BE was 1.7, another – a 2-month-old child and the remaining two, very high concentrations of C in blood (107 and 330 $\mu\text{g/ml}$). Hernandez et al [11] listed three cases where C/BE amounted to 0.4, 1.1 and 1.4. They noted that ethanol was present in the two last cases (0.5 and 1.7 g/l).

In the presented case, the concentration of CE in blood amounted to 0.17 $\mu\text{g/ml}$ (which constitutes 7.1% of the sum of C + CE + BE) and it was 8 times lower than the level of C (Figures 1 and 2). These values do not deviate from values obtained experimentally and observed in cases of fatal poisoning. After single doses of C and E, the concentrations of CE in blood were approximately five times lower than the concentration of C [8, 22, 26], but it was also shown that multiple dosing of C could raise the level of CE [21]. In *post-mortem* blood, concentrations of CE in the range of 0.03–3.50 $\mu\text{g/ml}$ and a C/CE coefficient of 1.0–11.0 [11, 12, 13, 18] were observed, but cases where C/CE = 0.5–0.8 were also noted [13]. However, in the range of 0.1–1.9 g/l, a clear correlation between the level of E and the concentration of CE in *post-mortem* blood was not observed. It was only established that the concentrations of E in blood of patients with CE detected in urine were significantly higher compared to those without CE in urine [2]. It was also noticed that in the discussed case (Figure 1 and 2) the highest concentration of CE (6.6 $\mu\text{g/g}$) was present in the tissue where it is produced, i.e. in the liver (this constitutes 16.1% of the sum of C+ CE + BE), and several times lower in kid-

ney, brain and urine. The ratio CE/BE was equal to 1.2 (Figure 3) only in the liver and in the brain, i.e. similar to values observed in brain tissue (0.8–1.1) by Hernandez et al [11].

The fact that the levels of C and CE in brain were several times higher than the concentrations in blood (10 and 6 times, respectively) and the level of BE in blood was higher than in the brain (0.84 and 0.78 µg/ml, respectively) indicate a single drug overdose rather than use by an addicted person. C and CE cross the blood/brain barrier very easily, whereas this barrier is efficient against BE. This means that in acute poisonings, the level of BE in the brain is usually low, because only to an insignificant degree is it the effect of a general metabolic transformation of C in the body. Therefore, high concentrations of BE in the brain should be treated as the result of accumulation of the product of successive doses of C [15, 29]. Thus there are reasons to treat the discussed death of the man (with C/BE = 16.9 in brain and 1.6 in blood – cf. Figure 3) as lethal poisoning by an individual, occasionally taken, dose of C. Spiehler and Reed's observations [29] confirm this conclusion: they found that very similar C/BE concentration ratios in the brain and blood (14.7 and 0.64, respectively) were typical for deaths from overdosing in persons taking C occasionally.

The comprehensive toxicological analysis and interpretation allowed us to accept the hypothesis that the death of the man was probably caused by an overdose of C, and the role of the interaction between C and E should also be noted. Moreover, the influence of low levels of other drugs was not omitted in the discussion on the mechanism of the death, especially disulfiram, because it intensifies the toxic action of C on the cardiovascular system [19, 20]. The focal necrosis of the central zone of hepatic lobules was treated as being due to the hepatotoxic action of cocaine [25, 28] or alcohol in conjunction with paracetamol [6].

References:

1. Bailey D. N., Bessler J. B., Sawrey B. A., Cocaine- and cocaethylene – creatinine clearance ratios in humans, *Journal of Analytical Toxicology* 1997, vol. 21, pp. 41–43.
2. Bailey D. N., Cocaethylene (ethylcocaine) detection during toxicological screening of a University Medical Center patient population, *Journal of Analytical Toxicology* 1995, vol. 19, pp. 247–250.
3. Bailey D. N., Studies of cocaethylene (ethylcocaine) formation by human tissues, *Journal of Analytical Toxicology* 1994, vol. 18, pp. 13–15.
4. Caughlin L. J., O'Halloran R. L., An accidental death related to cocaine, cocaethylene, and caffeine, *Journal of Forensic Sciences* 1993, vol. 38, pp. 1513–1515.

5. Clarke's isolation and identification of drugs, The Pharmaceutical Press, London 1986.
6. Dragonow P., Durrence H., Cox C. [et al.], Alcohol-acetaminophen syndrome, *Postgraduate Medicine* 2000, vol. 107, pp. 189–195.
7. Farre M., De La Torre R., Gonzalez M. L. [et al.], Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997, vol. 283, pp. 164–176.
8. Farre M., De La Torre R., Llorente M. [et al.], Alcohol and cocaine interactions in humans, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993, vol. 266, pp. 1364–1373.
9. Garfia A., Valverde J. L., Borondo J. C. [et al.], Vascular lesions in intestinal ischemia induced by cocaine-alcohol abuse: report of a fatal case due to overdose, *Journal of Forensic Sciences* 1990, vol. 35, pp. 740–745.
10. Hart C. L., Jatlow P., Sevarino K. A. [et al.], Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans, *Psychopharmacology* 2000, vol. 149, pp. 135–142.
11. Hernandez A., Andollo W., Hearn W. L., Analysis of cocaine and metabolites in brain using solid phase extraction and full-scanning gas chromatography/ion trap mass spectrometry, *Forensic Science International* 1994, vol. 65, pp. 149–156.
12. Hime G. W., Heam W. L., Rose S. [et al.], Analysis of cocaine and cocaethylene in blood and tissues by GC-NPD and GC-ion trap mass spectrometry, *Journal of Analytical Toxicology* 1991, vol. 15, pp. 241–245.
13. Jatlow P., Elsworth J. D., Bradberry C. W. [et al.], Cocaethylene: a neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine – ethanol ingestion, *Life Sciences* 1991, vol. 48, pp. 1787–1794.
14. Jenkins A. J., Goldberger B. A., Identification of unique cocaine metabolites and smoking by-products in postmortem blood and urine specimens, *Journal of Forensic Sciences* 1997, vol. 42, pp. 824–827.
15. Karch S. B., Introduction to the forensic pathology of cocaine, *American Journal of Forensic Medicine & Pathology* 1991, vol. 12, pp. 126–131.
16. Kiszka M., Buszewicz G., Mądro R., Stability of cocaine in blood and other tissues, *Problems of Forensic Sciences* 2001, vol. 45, pp. 9–28.
17. Kiszka M., Śmiertelne zatrucie kokainą, *Archiwum medycyny sądowej i kryminologii* 2001, t. 51, s. 279–286.
18. Logan B. K., Smirnow D., Gullberg R. G., Lack of predictable site-dependent differences and time-dependent changes in post-mortem concentrations of cocaine, benzoylecgonine and cocaethylene in humans, *Journal of Analytical Toxicology* 1997, vol. 21, pp. 23–31.
19. McCance-Katz E. F., Kosten T. R., Jatlow P., Chronic disulfiram treatment on intranasal cocaine administration: initial results, *Biological Psychiatry* 1998, vol. 43, pp. 540–543.

20. McCance-Katz E. F., Kosten T. R., Jatlow P., Disulfiram effects on acute cocaine administration, *Drug and Alcohol Dependence* 1998, vol. 52, pp. 27–39.
21. McCance-Katz E. F., Kosten T. R., Jatlow P. I., Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone – a multiple-dose study, *Biological Psychiatry* 1998, vol. 44, pp. 250–259.
22. McCance-Katz E. F., Price L. H., McDougle C. J. [et al.], Concurrent cocaine-ethanol ingestion in humans: pharmacology, physiology, behavior, and the role of cocaethylene, *Psychopharmacology* 1993, vol. 111, pp. 39–46.
23. Moriya F., Hashimoto Y., Ishizu H., Effects of cocaine administration route on the formation of cocaethylene in drinkers: an experiment using rats, *Forensic Science International* 1995, vol. 76, pp. 189–197.
24. Musshoff F., Padosch S., Steinborn B. [et al.], Fatal blood and tissue concentrations of more than 200 drugs, *Forensic Science International* 2004, vol. 142, pp. 161–210.
25. Ndikum-Moffor F. M., Schoeb T. R., Roberts S. M., Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998, vol. 284, pp. 413–419.
26. Perez-Reyes M., Jeffcoat A. R., Ethanol/cocaine interaction: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects, *Life Sciences* 1992, vol. 51, pp. 553–563.
27. Randall T., Cocaine, alcohol mix in body to form even longer lasting, more lethal drug, *The Journal of the American Medical Association* 1992, vol. 267, pp. 1043–1044.
28. Selim K, Kaplowitz N., Hepatotoxicity of psychotropic drugs, *Hepatology* 1999, vol. 29, pp. 1347–1351.
29. Spiehler V., Reed D., Brain concentrations of cocaine and benzoylecgonine in fatal cases, *Journal of Forensic Sciences* 1985, vol. 30, pp. 1003–1011.
30. Winek C. L., Wahba W. W., Winek C. L. Jr. [et al.], Drug and chemical blood-level data 2001, *Forensic Science International* 2001, vol. 122, pp. 107–123.
31. Wu A. H. B., Onigbinde T. A., Jonson K. G. [et al.], Alcohol – specific cocaine metabolites in serum and urine of hospitalized patients, *Journal of Analytical Toxicology* 1992, vol. 16, pp. 132–136.

ALKOHOL I KOKAINA – PREZENTACJA PRZYPADKU ZGONU

Marianna KISZKA, Roman MAĐRO

WSTĘP

Od lat notuje się wzrost równoczesnego przyjmowania kokainy z innymi środkami psychoaktywnymi, a etanol obok heroiny jest substancją najczęściej kojarzoną z tym narkotykiem [14, 22, 26, 31].

Kokaina (C) pod wpływem karboksylolizy hydrolyzuje do nieaktywnej benzoilokgoniny (BE), ale w obecności etanolu (E) ten sam enzym katalizuje przemianę C do kokaetylu (CE, etylokokainy). Enzymatyczna reakcja transestryfikacji przebiega głównie w wątrobie [3, 23].

W badaniach z zastosowaniem C wraz z E stwierdzono, że CE jest metabolitem o farmakologicznej aktywności zbliżonej do C, gdyż wywołuje takie same uczucie euforii, ale bardziej intensywne i długotrwałe. Uznawany jest z tego powodu za bardziej uzależniający niż obie substancje wyjściowe, co może wynikać zarówno z jego synergicznego działania z C, jak i większej od C stabilności. Biologiczny okres półtrwania C waha się bowiem od 20 do 90 minut, natomiast CE od 120 do 150 minut [1, 10, 13, 22, 23, 26, 27]. Ponadto CE znacznie podnosi ryzyko niebezpiecznych dla życia powikłań, zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego. U osób ze schorzeniami tego układu po spożyciu C z E stwierdzono bowiem około 20-krotnie wyższą śmiertelność niż u tych, które zażywały tylko C [4, 8, 9, 22, 26, 27].

Doświadczalnie nie potwierdzono jednak większej toksyczności syntetycznego CE. Przeciwnie, w porównaniu z taką samą dawką C, wykazywał on słabszy wpływ na pracę serca, ciśnienie skurczowe oraz subiektywne odczucie euforii. Hart i in. [10] uważają więc, że CE jedynie nasila toksyczny synergizm C z E.

OPIS PRZYPADKU ZGONU

Zwłoki 44-letniego mężczyzny znaleziono w hotelu. Na miejscu zgonu ujawniono dwa opakowania inhalatorów przeciwastmatycznych „Serevent” i „Ventylan” oraz pustą butelkę po alkoholu. Ustalono, że mężczyzna leczył się z powodu astmy oraz uzależnienia od alkoholu, a dwa dni przed zgonem przeszedł zabieg odtrucenia alkoholowego. Sekcja zwłok nie pozwoliła na ustalenie przyczyny zgonu. Stwierdzono niewielkie włóknienie mięśnia sercowego, potwierdzone później badaniem histologicznym, które wykazało również rozpoczynające się zapalenie płuc oraz stłuszczenie hepatocytów z ogniskową martwicą strefy centralnej. Metodą chromatografii gazowej wykazano 2,0‰ E we krwi oraz 2,3‰ w moczu.

MATERIAŁ, METODY I WYNIKI BADAŃ

Materiał sekcyjny (krew, mocz i wycinki narządów) poddano rutynowej analizie toksykologicznej z zastosowaniem przedstawionych niżej procedur analitycznych.

I. Ekstrakcja typu ciecz-ciecz:

1. systemem ciągłym (eterowa ze środowiska kwaśnego i chloroformowa ze środowiska alkalicznego);
2. ze środowiska zasadowego (pH 9–12) eterem, mieszaniną dichlorometan-eter (1:1) oraz mieszaniną dichlorometan-izopropanol (9:1);
3. ze środowiska umiarkowanie alkalicznego (pH 8) eterem (do ekstrakcji C i CE), a następnie (do ekstrakcji BE) mieszaniną dichlorometan-izopropanol (9:1), przy czym w przypadku moczu i tkanek stosowano wstępną „oczyszczającą” ekstrakcję w środowisku kwaśnym (pH < 3).

II. Identyfikacja i oznaczanie:

1. metodą chromatografii cienkowarstwowej (warunki rutynowe);
2. metodą spektrofotometrii w UV (warunki rutynowe);
3. metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (z zastosowaniem chromatografu cieczowego firmy Gilson, kolumny Hypersil ODS (250 × 4,0 mm, 5 µm), fazy ruchomej złożonej z acetonitrylu i buforu fosforanowego, pH 3 (0,025 M roztwór kwasu fosforowego z dodatkiem 6 ml trietylaminy na 1 litr), w różnych proporcjach (5:95, 10:90, 15:85, 18:82 i 25:75) o przepływie 1 ml/min i detekcji UV przy 205, 220, 233, 235 i 240 nm.

Wyniki badań zawiera tabela I oraz rycina 1, natomiast na rycinie 2 uwzględniono procentowy udział C, BE i CE w analizowanym materiale sekcyjnym. Relacje poziomów C/BE i CE/BE w przebadanym materiale (widoczne na rycinie 3) przedstawiono ze względu na to, iż zdaniem niektórych autorów [15, 29], tego rodzaju analiza umożliwia różnicowanie zatruc przypadkowych od przedawkowania, a więc także określenie profilu zażywania C.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Poziomy C (rycina 1) w żołądku i jelicie cienkim (odpowiednio 296,6 i 150,9 µg/g) były od kilku do kilkudziesięciu razy wyższe niż w innych tkankach, stąd wniosek, że zatrucie nastąpiło drogą pokarmową. Dość wysokie stężenie C oznaczono w wątrobie – 28,9 µg/g, a dwukrotnie niższe, wyrównane poziomy narkotyku, odnotowano w mózgu, nerce i moczu (odpowiednio 13,2, 14,2 i 13,6 µg/g). Stężenie C we krwi – 1,38 µg/ml – przekraczało poziomy uznawane za toksyczne lub śmiertelne (tabela I) [5, 24, 30]. We krwi stwierdzono ponadto terapeutyczne stężenia nordazepamu, disulfiramu i paracetamolu (tabela I).

W opisanych w literaturze śmiertelnych zatruciach drogą doustną odnotowano bardzo zróżnicowane, chociaż w większości wysokie stężenia C zarówno we krwi (0,2–330 µg/ml), jak i w moczu oraz narządach [24]. W przypadku kokainy występuje bowiem duże nakładanie się stężeń „terapeutycznych”, toksycznych i śmiertelnych, co wynika m.in. z tolerancji oraz niestabilności C w materiale biologicznym. W związku z tym Karch [15] uważa nawet, że nie istnieje takie stężenie C, po przekroczeniu którego można jednoznacznie przyjąć, iż zgon nastąpił w wyniku zatrucia tym ksenobiotykiem. Przy rozważaniach na temat przyczyny zgonu, oprócz oznaczonych stężeń C, powinny być zatem brane pod uwagę wszystkie jego okoliczności oraz informacje o wcześniejszym zażywaniu narkotyków.

W prezentowanym przypadku nie dysponowano jednak danymi, czy zmarły był kokainistą, ale pewnych informacji w tym zakresie dostarczyła konfrontacja rozkładu stężeń C i jej metabolitów w materiale sekcyjnym z danymi na ten temat zaczerpniętymi z literatury przedmiotu, gdyż w próbkach materiału sekcyjnego (z wyjątkiem żołądka, jelit oraz mózgu) stężenia C nie przekraczają zazwyczaj stężeń jej metabolitu BE [14, 17, 24, 29]. W 13 przypadkach zgonów przedstawionych przez Jenkins i Goldbergera [14] stężenia C i BE we krwi wynosiły np. odpowiednio: 0,023–2,088 $\mu\text{g/ml}$ oraz 0,215–9,195 $\mu\text{g/ml}$, natomiast w moczu 1–199 $\mu\text{g/ml}$ oraz 4–300 $\mu\text{g/ml}$, a stosunek stężeń C/BE był mniejszy od 1. Spiehler i Reed [29] zwrócili przy tym uwagę, że w 37 przypadkach zatruc w wyniku przedawkowania narkotyku średnia wartość relacji C/BE wynosiła 0,64, podczas gdy w 46 przypadkach zgonów tylko incydentalnie związanych z kokainą (tj. wówczas, gdy nie było zatrucia tym narkotykiem) była znacznie mniejsza (0,27).

Istnieją zatem przesłanki, by omawiany zgon traktować jako efekt przedawkowania C, zwłaszcza jeżeli pominiemy ewentualność, że na prezentowane wyżej wyniki mogła wpływać przemiana C do BE w zwłokach, w zabezpieczonym z nich materiale biologicznym, a nawet w trakcie analizy toksykologicznej [16]. Fakt, że w prezentowanym przypadku zgonu we wszystkich próbkach materiału sekcyjnego stwierdzono $C > BE$, można również tłumaczyć wpływem disulfiramu, który hamuje metabolizm C i kilkakrotnie podnosi jej stężenie we krwi [19, 20] oraz zastosowaniem procedur [16] maksymalnie redukujących pośmiertny rozkład C do BE.

Relację stężeń $C/BE = 1,6$ we krwi mężczyzny (por. rycina 3) można ponadto wiązać ze współistniejącym u niego stanem nietrzeźwości. Badania doświadczalne wykazały bowiem, że równoczesne spożycie C i E podnosi stężenie C we krwi, a obniża poziom BE, co autorzy tych obserwacji tłumaczą konkurencyjnym wpływem etanolu na wątrobowy metabolizm C przez hamowanie enzymatycznej hydrolizy C do nieaktywnej BE z równoczesnym tworzeniem aktywnego CE [7, 22, 26]. Potwierdzenia wpływu etanolu można doszukać się również w zbiorczym opracowaniu Musshoffa i in. [24]. Odnotowali oni bowiem we krwi $C/BE > 1$ tylko w 4 z 11 zatruc, z których jedno dotyczyło osoby nietrzeźwej (1,8%), gdzie $C/BE = 1,7$, a trzy pozostałe 2-miesięcznego dziecka i bardzo wysokich stężeń C we krwi (107 i 330 $\mu\text{g/ml}$). Hernandez i in. [11] zestawili zaś trzy przypadki, gdzie C/BE wynosiło 0,4; 1,1 oraz 1,4 i odnotowali, że w dwóch ostatnich obecny był etanol (odpowiednio 0,5 i 1,7%).

W prezentowanym przypadku stężenie CE we krwi wynosiło 0,17 $\mu\text{g/ml}$ (co stanowi 7,1% sumy $C + CE + BE$) i było ośmiokrotnie niższe od poziomu C (rycina 1 i 2), które to wartości nie odbiegają od uzyskanych eksperymentalnie oraz obserwowanych w przypadkach zatruc śmiertelnych. Po pojedynczych dawkach C i E stężenia CE we krwi były bowiem w przybliżeniu pięciokrotnie niższe od stężeń C [8, 22, 26], ale wykazano również, że wielokrotnie powtarzane dawki C mogą podnosić poziom CE [21]. We krwi sekcyjnej obserwowano stężenia CE w zakresie 0,03–3,50 $\mu\text{g/ml}$ oraz współczynnik C/CE 1,0–11,0 [11, 12, 13, 18], aczkolwiek odnotowano również przypadki, gdzie $C/CE = 0,5–0,8$ [13]. W zakresie 0,1–1,9‰ nie obserwowano jednak wyraźnej korelacji między poziomem E a stężeniem CE we krwi sekcyjnej. Ustalono jedynie, że stężenia E we krwi pacjentów, u których w moczu wykryto CE, były znacząco wyższe od tych, które stwierdzano wówczas, gdy CE w moczu nie występował [2]. Zwrócono uwagę również to, że w omawianym przypadku (rycina 1 i 2) najwyższe stężenie CE (6,6 $\mu\text{g/g}$) wykazano w miejscu wytwarzania, tj. w wątrobie

(co stanowi 16,1% sumy C+ CE + BE), a kilkakrotnie mniej w nerce, mózgu i moczu, przy czym tylko w wątrobie i mózgu relacje CE/BE = 1,2 (rycina 3), czyli były zbliżone do obserwowanego przez Hernandeza i in. [11] w tkance mózgowej (0,8–1,1).

Fakt, iż poziomy C i CE w mózgu były wielokrotnie wyższe (odpowiednio dziesięcio- i sześciokrotnie) od stężeń we krwi, a poziom BE we krwi wyższy niż w mózgu (odpowiednio 0,84 i 0,78 µg/ml), wskazuje natomiast bardziej na jednorazowe przedawkowanie narkotyku niż na zażywanie go przez osobę uzależnioną. C i CE przechodzą bowiem łatwo przez barierę krew/mózg, podczas gdy bariera ta jest skuteczna względem BE, co sprawia, że w ostrych zatruciach poziom BE w mózgu jest zwykle niski, gdyż tylko w niewielkim stopniu jest efektem ogólnej przemiany metabolicznej C w organizmie. Wysokie stężenia BE w mózgu traktować więc należy jako efekt kumulowania się w nim produktu przemiany kolejnych porcji C [15, 29], co sprawia, że istnieją powody, by omawiany zgon mężczyzny (w którego mózgu C/BE = 16,9, a we krwi 1,6 – por. rycina 3) traktować jako śmiertelne zatrucie jednorazową, okazjonalnie przyjętą dawką C. Potwierdzenie takiego wniosku stanowią zaś informacje Spiehlera i Reeda [29], którzy uznali, że bardzo zbliżony układ stężeń C/BE w mózgu i krwi (odpowiednio 14,7 i 0,64) jest typowy dla zgonów z przedawkowania u osób przyjmujących C okazyjnie.

Kompleksowa analiza toksykologiczna oraz interpretacyjna pozwoliła zatem na przyjęcie hipotezy, że zgon mężczyzny nastąpił prawdopodobnie w wyniku przedawkowania C, przy czym zwrócono uwagę na rolę interakcji C z E. W omawianiu mechanizmu tego zgonu nie pominięto także wpływu niewielkich ilości innych leków, zwłaszcza disulfiramu, gdyż nasila on toksyczne działanie C na układ sercowo-naczyniowy [19, 20]. Ogniskową martwicę strefy centralnej zrazików wątroby potraktowano natomiast jako efekt hepatotoksycznego działania kokainy [25, 28] lub alkoholu w połączeniu z paracetamolem [6].