proLékaře.cz | 26.9.2026

Forensic toxicological implications of pleural effusion; an autopsy case of drug overdose

Naoko Tanaka[1], Hiroshi Kinoshita[1], Azumi Kuse[2], Mayo Takatsu[3], Mostofa Jamal[1], Mitsuru Kumihashi[1], Yasushi Nagasaki[3], Migiwa Asano[2], Yasuhiro Ueno[2], Kiyoshi Ameno[1]

[1] Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University, 1750-1, Miki, Kita, Kagawa, 761-0793, Japan
[2] Division of Legal Medicine, Department of Environmental Health and Safety, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650-0017, Japan
[3] Hyogo Medical Examiners Office, Arata-cho 2-1-31, Hyogo-ku, Kobe, 652-0032, Japan

ABSTRACT
A fatal poisoning case involving multiple psychotropic drugs is presented. Quantitative toxicological analysis showed that the concentrations of phenobarbital, promethazine, chlorpromazine, alprazolam and bromazepam in the femoral blood were 69.51μg/ml, 32.73μg/ml 24.76μg/ml, 0.04μg/ml and 0.31μg/ml respectively, and large amounts of drugs were also detected in the stomach contents. We concluded that the cause of death was mainly due to overdose of phenobarbital, promethazine and chlorpromazine by massive ingestion, and we also discuss the value of pleural effusions as an alternative specimen for toxicological examination.

Keywords: multiple drug – poisoning – liquid chromatography mass spectrometry – phenobarbital – pleural effusion

Forenzně toxikologické dopady pleurálního výpotku; autoptický případ předávkování drogami

SOUHRN
Prezentujeme případ smrtelné otravy psychotropními drogami. Kvantitativní toxikologická analýza prokázala ve femorální krvi tyto koncentrace fenobarbitalu, promethazinu, chlorpromazinu, alprazolamu a bromazepamu: 69.51μg/ml, 32.73μg/ml 24.76μg/ml, 0.04μg/ml and 0.31μg/ml; velké množství těchto látek bylo prokázáno i v žaludečním obsahu. Soudíme, že příčinou smrti bylo především předávkování fenobarbitalem, promethazinem a chlorpromazinem při jejich masivní ingesci. Dále diskutujeme přínos pleurálního výpotku jako alternativního vzorku pro toxikologické vyšetření.

Keywords: mnohočetné drogy – otrava – kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií – fenobarbital – pleurální výpotek

Soud Lek 2012; 57(3): 48–50

Toxicity in poisoning cases is usually evaluated from concentrations of the drugs in the blood, based on previous reports of fatal or non-fatal cases (17). Pleural effusions are occasionally collected in forensic practice as alternative specimens in toxicological examination, in cases where clean blood samples are not available (6). Here we report a case of death due to the toxicity of multiple psychotropic drugs, and we discuss the usefulness of pleural effusions as alternative specimens in toxicological examination.

CASE REPORT

A female in her twenties was found dead in her room. The subsequent police investigation revealed that the deceased had been receiving therapy for mental disorder and had been receiving prescribed drugs.

✉ ***Address for correspondence:***
Dr. H. Kinoshita,
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine,
Kagawa University
1750-1, Miki, Kita, Kagawa, 761-0793, Japan
tel: +81-87-891-2140 fax: +81-87-891-2141
e-mail: kinochin@med.kagawa-u.ac.jp

The deceased was 165 cm in height and 45 kg in weight. External examination revealed slight abrasion on her left lower leg. The heart weighed 173g, containing 30ml of blood without coagulum. The brain weighed 1380g and was slightly edematous. The left and right lungs weighed 485g and 504g, respectively, and were moderately congested. The stomach contained approximately 400 ml of brownish fluid with granules. There were no notable changes, other than congestion. Drug screening test using a Triage™ (Biosite Diagnostic Inc, San Diego, USA) panel was positive for barbiturates. Postmortem samples such as femoral venous blood, urine, bilateral pleural effusions and the stomach contents were collected for toxicological examination.

Toxicological analysis was performed using a liquid chromatography-mass spectrometry (Quattro micro® API mass spectrometer in combination with 2695 alliance system®, Waters, Milford, MA, USA). Its operation and the preparation of the samples were in accordance with the manufacturer's specifications (16). Quantitation of ethanol was performed using a head-space gas-chromatography.

RESULTS AND DISCUSSION

Toxicological analysis identified the presence of phenobarbital, promethazine, chlorpromazine, alprazolam and bromazepam.

proLékaře.cz | 26.9.2026

Table 1. Drug concentrations in each sample (μg/ml or μg/g) and their fatal and therapeutic levels.

Specimen	Phenobarbital	Promethazine	Chlorpromazine	Alprazolam	Bromazepam
Femoral blood	69,51	32,73	24,76	0,04	0,31
Left pleural effusion	144,62	324,81	260,60	0,04	0,22
Right pleural effusion	109,62	255,72	250,14	0,04	0,48
Urine	22,83	6,65	4,99	0,10	0,11
Stomach contents	601,81	1195,37	724,27	0,08	0,33
	(241)*	(478)*	(290)*	(0.032)*	(0.132)*
Therapeutic levels					
in blood	4.5-24.3 (15)	0.006-0.099 (17)	0.01-0.5 (17)	0.005-0.08 (13)	0.08-0.2 (13)
Fatal levels in blood	2-239 (14)	2.4-12 (17)	3-12 (17)	0.21 (13)	1-2 (13)
N.D.: Not detected.					

* Each figure in parentheses represents the total amount of drug in the stomach (mg).

However, no ethanol was detected in the blood or urine. Table 1 shows the quantitation of each drug in the victim's blood, urine, left/right pleural effusion and stomach contents, and also summarizes their fatal and therapeutic levels (13,14,15,17). The victim's femoral blood concentrations of phenobarbital, promethazine, chlorpromazine, alprazolam and bromazepam were 69.51μg/ml, 32.73μg/ml 24.76μg/ml, 0.04μg/ml and 0.31μg/ml, respectively. The concentration of phenobarbital, promethazine and chlorpromazine exceeded fatal levels (15,17), and the victim died during the absorption phase of these drugs, as large amount of these drugs were detected in the stomach. The concentration of alprazolam and bromazepam are around the therapeutic levels (13,17), and were found in the elimination phase, as the concentration of each drug in stomach contents is similar to these in blood. From the autopsy findings and the results of the toxicological examination, we concluded that death was mainly due to the combined toxicity of phenobarbital, promethazine and chlorpromazine by massive ingestion, while alprazolam and bromazepam may also have made a small contribution to her death.

As shown in Table 1, the concentrations of promethazine and chlorpromazine in the pleural effusion were over 7.8 and about 10 times higher than those in the femoral blood, while the concentration of phenobarbital in the samples of the pleural effusion were about 1.5-2 times higher than in the femoral blood. These phenomena may have been due to the postmortem redistribution of the drugs from lung or liver, and postmortem diffusion of drugs from the stomach (3,5,9,11,12). On the other hand, the concentrations of alprazolam and bromazepam in pleural effusions were similar to those found in the femoral blood.

We should to pay attention to the pharmacokinetic properties of each drug. Drugs which have large distribution volume (Vd) value, are also distributed in surrounding tissue (1). The Vd values of drugs detected in the present case were as follows; phenobarbital (0.5L/kg), promethazine (13L/kg), chlorpromazine (21L/kg), alprazolam (0.7L/kg), bromazepam (0.9L/kg) (8). Pleural effusions are formed by exudation from the edematous and congestive lungs. Both promethazine and chlorpromazine are basic drugs with large Vd values, and the concentration of promethazine and chlorpromazine in the lungs were higher than in the blood, respectively (4,7). Diffusion of promethazine and chlorpromazine from the lungs to the pleural effusions may be observed during the postmortem period, as reported previously (9,10). On the other hand, as the Vd values of phenobarbital, alprazolam and bromazepam were relatively small, their concentrations in the pleural effusion may not have been highly increment. The apparent Vd of more than 3-4L/kg is a good predictor that a drug is liable to cause postmortem redistribution (2). These pharmacokinetic properties of each drug may cause significant postmortem redistribution to pleural effusions.

The concentration of phenobarbital, promethazine and chlorpromazine in the pleural effusion in the left thoracic cavity were higher than those in the right thoracic cavity. Since higher concentration of these drugs were detected in the stomach contents, and in consideration of the anatomical structure and relationship of the organs, postmortem diffusion from the stomach should also be considered (12).

The present case indicates that we have to consider the postmortem diffusion or redistribution of drugs when evaluating postmortem data. Since the pleural effusion is easily collected at the time of autopsy or inspection, and contains relatively high concentration of drugs, it would be a good predictor for the toxicological screening. As like alprazolam and bromazepam in this case, drugs with low Vd value and death during elimination phase, the drug concentrations in the pleural effusion may be applicable to estimate the blood levels at the time of death. However, it may not be suitable for quantitative analysis, especially in some basic drugs. Concentration of the pleural effusion is rarely related to the ranges of blood concentration (6). In the present case, concentration of phenobarbital, promethazine and chlorpromazine, in pleural effusion are inapplicable to the estimation of the concentration in femoral blood. The role of pharmacokinetic properties of drugs may be an interesting target for the study of postmortem redistribution. The usefulness of the pleural effusion in toxicological examination is not clear and additional studies and case report will be required.

REFERENCES

1. **Ellenhorn MJ, Barceloux DG.** Medical Toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier; 1988, pp 104-130.
2. **Hilberg T, Ripel Å, Slørdal L, Bjørneboe A, MŅrland J.** The extent of postmortem drug redistribution in a rat model. *J Forensic Sci* 1999; 44: 956-962.
3. **Jones GR, Pounder DJ.** Site dependence of drug concentrations in postmortem blood – a case study. *J Anal Toxicol* 1987; 11: 186-190.
4. **Kageura M, Hara K, Hieda Y, Takamoto M, Fukuma Y, Kashimura S.** Forensic toxicological findings in a death from combined drug comprised of Phenobarbital, promethazine and chlorpromazine. *Res Pract Fortens Med* 1987; 30: 83-87.
5. **Kinoshita H, Nishiguchi M, Kasuda S, et al.** Forensic toxicological implication of an autopsy case of mixed drug overdose involving clomipramine, chlorpromazine and flunitrazepam. *Soud Lek.* 2008; 53: 28-30.
6. **Knight B.** Forensic Pathology (2nd ed). London: Arnold; 1996, pp.531-541.
7. **Koreeda A, Yonemitsu K, Ng'walali PM,**

proLékaře.cz | 26.9.2026

Muraoka N, Tsunenari S. Clocapramine -related fatality postmortem drug levels in multiple psychoactive drug poisoning. *Forensic Sci Int* 2001; 122: 48-51.
8. **Moffat AC, Osselton MD, Widdop B**, editors. Clark's analysis of drug and poisons, 3rd edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2004.
9. **Moriya F, Hashimoto Y.** Redistribution of basic drugs into cardiac blood from surrounding tissues during early-stages postmortem. *J Forensic Sci* 1999; 44: 10-16.
10. **Moriya F.** Pitfalls and cautions in analysis of drug and poisons. In: Suzuki O and Watanabe K. eds. Drugs and poisons in humans. A handbook of practical analysis. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005, pp17-24.
11. **Pounder DJ, Jones GR.** Post-mortem drug redistribution – a toxicological nightmare. *Forensic Sci Int* 1990; 45: 253-263.
12. **Pounder DJ, Fuke C, Cox DE, Smith D, Kuroda N.** Postmortem diffusion of drugs from gastric residue an experimental study. *Am J Forensic Med Pathol* 1996; 17: 1-7.
13. **Schulz M, Schmoldt A.** Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 2003; 58: 447-474.
14. **Stead AH, Moffat AC.** Interpretation of therapeutic, toxic and fatal phenobarbitone blood concentrations by the use of concentration-response and toxicity probability curves. *J Forens Sci Soc* 1982; 22: 47-56.
15. **Stead AH, Hook W, Moffat AC, Berry D.** Therapeutic, toxic and fatal blood concentration ranges of antiepileptic drugs as an aid to the interpretation of analytical data. *Hum Toxicol* 1983; 2: 135-147.
16. **Tanaka N, Kinoshita H, Takatsu M, et al.** A fatal case of butane gas inhalation. *Current Studies of Environmental and Medical Sciences* 2010; 3: 15-16.
17. **Winek CL, Wahba WW, Winek CL Jr, Balzer TW.** Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic Sci Int* 2001; 122: 107-123.

RECENZE

Straka L, Hirt M, Novomeský F, Krajčovič J, Štuller F: Alkohologie v soudním lékařství. Martin, Osveta, 2011, 182 stran, ISBN 978-0340981931.

MUDr. Petr Hejna, Ph.D.

Ústav soudního lékařství FN a LF UK, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Forenzní alkohologie tvoří nedílnou součást oboru soudního lékařství, a to jak z diachronního, tak ze synchronního hlediska. Odborných publikací, které by komplexně pojímaly tuto velmi důležitou oblast soudního lékařství, je však málo. Od posledního vydání přehledového díla *Lékařské vyšetřování a posuzování alkoholického ovlivnění* z pera Karla Pitra v roce 1987 uběhlo již čtvrt století. Po tomto velmi dlouhém hiátu vychází v nakladatelství Osveta v Martině odborná knižní publikace *Alkohologie v soudním lékařství*. Představovanou monografii sestavil česko-slovenský autorský kolektiv soudních lékařů pod vedením Lubomíra Straky z Ústavu soudního lékařství a medicínských expertíz v Martině. K dalším autorům patří přednosta Ústavu soudního lékařství v Brně prof. Miroslav Hirt, přednosta Ústavu soudního lékařství v Martině prof. František Novomeský a jeho kolegové Jozef Krajčovič a František Štuller.

Představovaná monografie *Alkohologie v soudním lékařství* je rozvržena do základních 12 kapitol. Úvodní dvě kapitoly pojednávají o historických souvislostech zneužívání alkoholu a o represi alkoholizmu v novodobých dějinách Slovenské republiky. Navazující kapitola charakterizuje alkohol jako chemické individuum. Čtvrtá a pátá kapitola pojednávají o farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech alkoholu. Další dvě kapitoly se zabývají vnějšími projevy alkoholového ovlivnění a vlivem alkoholu na neuropsychické funkce člověka. Osmá kapitola rozebírá možnosti detekce alkoholového ovlivnění, devátá kapitola se pak zabývá tvorbou alkoholu v živém organizmu. Ze soudnělékařského hlediska je zásadní desátá kapitola, která se věnuje forenzním aspektům hodnocení a posuzování alkoholického ovlivnění. Předposlední jedenáctá kapitola hodnotí interakce jiných alkoholů s lidským organizmem. Konečně poslední dvanáctá kapitola se věnuje sociálním dopadům zneužívání alkoholických nápojů.

Přehledová monografie *Alkohologie v soudním lékařství* naplňuje nejvyšší kritéria, která lze u odborné knižní publikace stanovit. Z pohledu obsahové stránky je v knize rozebrána celá šíře forenzní alkohologie s relevantními přesahy do jiných oborů, kterých se problematika zneužívání alkoholických nápojů dotýká. Text obsahuje velké množství citací a odkazů na klasické i nejnovější publikace z oboru alkohologie (celkem 250 literárních odkazů). V kontextu Střední Evropy se dosud nikdo v takové hloubce a šíři problematikou alkohologie v soudním lékařství nezabýval.

V rovině čtenářského komfortu je potěšující, že i přes mezinárodní autorský kolektiv je celá kniha napsána v češtině. Text jednotlivých kapitol je charakterizovaný jednotným a vyváženým odborným stylem, ale zároveň značnou dynamikou a čtenářskou přitažlivostí. Velkou devízou knihy je i její příjemný uživatelský formát a vysoká kvalita její vazby. Tyto vlastnosti jen potrhují vysokou úroveň celého díla a zhodnocují jej v estetické rovině.

Odbornou knižní publikaci *Alkohologie v soudním lékařství* mohu vřele doporučit soudním lékařům, toxikologům, klinickým biochemikům a všem odborným lékařům s vazbou na problematiku alkoholu a jeho konzumace (např. z oborů hepatologie, gastroenterologie, psychiatrie, sociální lékařství apod.). S ohledem na forenzní kontext celé monografie může být kniha bezesporu zdrojem cenných informací rovněž pro příslušníky policie, státní zástupce a soudce.

✉ ***Adresa pro korespondenci:***
MUDr. Petr Hejna, Ph.D.
Ústav soudního lékařství FN a LF UK
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové
e-mail: hejnap@lfhk.cuni.cz
www.uslhk.cz