

Dichloräthan-Vergiftung mit myoklonischem Syndrom, epileptischen Anfällen und bleibenden cerebralen Defekten

W. Dorndorf, M. Kresse, W. Christian und G. Katritzki

Neurologische Klinik der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. H. Gänshirt)

Eingegangen am 1. Juli 1975

Dichloroethane Poisoning with Myoclonic Syndrome, Seizures and Irreversible Cerebral Defects

Summary. A 48-year-old man, who took by mistake a sip of an ointment containing dichloroethane, survived, and showed a course of two phases of toxic symptoms. After an initial narcosis and an interval with few pathological symptoms seizures, myoclonia and somnolence occurred. Irreversible final disturbances were lasting mental defects, cerebellar dysarthria, ataxia, and hydrocephalus. Concomitant diseases were acute liver dystrophy, nephropathy, and anemia. The clinical picture of dichloroethane poisoning is outlined, the pathogenesis of this particular cerebral lesion described, and the therapy discussed.

Key words: Dichloroethane Poisoning — Myoclonic Syndrome — Epilepsy — Lasting Cerebral Disturbance.

Zusammenfassung. Ein 48jähriger Patient trank versehentlich einen Schluck eines dichloräthanhaltigen Einreibemittels. Die Vergiftung nahm einen zweiphasigen Verlauf und wurde überlebt. Einem symptomarmen Intervall im Anschluß an die initiale Narkosephase folgten epileptische Anfälle, Myoklonien und Somnolenz. Später feststellbare irreversible Befunde waren bleibende *psychische Defektsymptome, cerebelläre Dysarthrie, Ataxie und Hydrocephalus*. Begleitsymptome entsprachen einer akuten Leberdystrophie, Nephropathie und Anämie. Das Krankheitsbild der Dichloräthan-Vergiftung wird geschildert, die Pathogenese der Hirnschädigung diskutiert und die Therapie erörtert.

Schlüsselwörter: Dichloräthan-Vergiftung — Myoklonisches Syndrom — Epilepsie — Cerebrale Defektsymptome.

Dichloräthan ($\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$), eine farblose, flüchtige und chloroformähnlich riechende Substanz, wurde erstmals 1795 von holländischen Chemikern hergestellt (Liquor hollandicus) und 50 Jahre später eine zeitlang als Narkoticum benutzt, bis sich herausstellte, daß es wegen zu geringer Narkosebreite und der Gefahr konsekutiver Hornhautträubungen dafür ungeeignet ist. Auf Grund seiner hyperämisierenden und leicht lokalanästhetischen Wirkung ist es heute noch als *Hauteinreibemittel* im Handel, obwohl es sehr viel harmlosere Medikamente mit etwa demselben Effekt gibt. In der Industrie wird Dichloräthan verwendet als *Lösungsmittel* für Plastik, Öle und Fette, bei der Herstellung von Klebstoff und zur Textilappretur, als Reinigungs- und Desinfektionsmittel, zur Schädlingsbekämpfung und als Feuerlöschmittel [4, 24, 29].

Verschiedene Arbeiten nehmen auf gewerbliche Vergiftungen durch Inhalation Bezug [3, 6, 11, 18, 22, 34]. Menschick hat 27 in der Literatur beschriebene Inhalationsvergiftungen zusammengestellt und 4 eigene Beobachtungen hinzugefügt.

Anlässe für perorale Vergiftungen sind oft Verwechslungen dichloräthanhaltiger Einreibemittel mit anderen Flüssigkeiten [5, 7–9, 13, 16, 17, 19, 20, 25, 28, 31, 32]. Vereinzelt ist Dichloräthan als Rauschmittel [1, 35] oder in suicidaler Absicht [21] eingenommen worden. Der folgenden Mitteilung liegt die Beobachtung eines weiteren Patienten zugrunde, der versehentlich ein dichloräthanhaltiges Haut-einreibemittel trank. Die Vergiftung hinterließ einen irreversiblen Hirnschaden.

Krankengeschichte

Ein 48-jähriger jugoslawischer Gastarbeiter (Kr.-Nr. 5489), aus dessen Anamnese eine Magenresektion erwähnenswert ist, nahm am 15. 11. 1973 versehentlich einen Schluck des Einreibemittels „Marament“ (Dichloräthan), wurde kurze Zeit später benommen vorgefunden und vom Hausarzt sofort in ein Krankenhaus eingewiesen. Als er dort eintraf, war er bereits somnolent, erbrach mehrfach nach Phenol riechenden Mageninhalt, hatte starken Hustenreiz und schaumigen Auswurf. Eine Magenspülung unterblieb wegen ausgeprägter Schleimhautschwellungen in Mund und Rachen. Nach 12 Std ging es ihm besser. Er war wach und konnte Auskunft geben. 24 Std nach Einnahme des Mittels kam es jedoch erstmals zu einem generalisierten epileptischen Krampfanfall, der eine Verschlechterung des Krankheitsbildes einleitete. Im Anschluß daran wurden myoklonische Zuckungen beobachtet. Trotz antiepileptischer Behandlung traten in den folgenden Tagen wiederholte Anfälle auf. Außerdem entwickelte sich ein Papillenödem. 2 Wochen lang blieb der Kranke nicht ansprechbar. Dann dauerte es noch weitere 14 Tage, bis er wieder ein paar Worte sprach.

Im auswärtigen Krankenhaus wurde als Zeichen einer akuten Leberdystrophie Anstiege der SGOT bis auf 4680 mU, der SGPT auf 1570 mU und der LDH auf 4890 mU (am 4. Krankheitstag) bzw. des Bilirubins auf 8,3 mg-% (am 19. Krankheitstag) beobachtet sowie ein Quick-Wert von 12% (4. Tag nach der Vergiftung). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit erreichte 112/137 n. W. Ferner fielen das Hämoglobin auf 9,7 g-%, die Erythrocyten auf 3,36 Mill. und der Hämatokrit auf 33%. Der Harnstoff war normal, das Kreatinin mit 2,3 mg leicht erhöht. Alle genannten Laborwerte normalisierten sich innerhalb von 7 Wochen.

Bei der Aufnahme in die Neurologische Klinik der Universität Heidelberg am 19. 3. 1974 war der Patient zeitlich und örtlich disorientiert, ohne jeden Antrieb und allgemein verlangsamt. Er hatte eine cerebelläre Dysarthrie. Eindrucksvollster Befund im Wachzustand waren komplexe serienhafte Myoklonien, die sich verstärkten auf äußere Reize, innere Erregung und bei intendierten Bewegungen (Aktionsmyoklonus). Sie betrafen vor allem die Arme und Beine, griffen aber auch manchmal auf die Kopf-, Hals- und Rumpfmuskulatur über. Zielgerichtete Bewegungen nahmen den Aspekt eines groben Intentionswackelns an, das sich dem Rumpf mitteilte, wenn versucht wurde, den Kranken hinzustellen. Er konnte weder alleine stehen noch gehen, hatte aber keine Paresen oder Sensibilitätsstörungen. Der Muskeltonus war allgemein erniedrigt, der Reflexbefund normal. An beiden Händen und an den Hüft- und Kniegelenken hatten sich Kontrakturen gebildet.

Blutbild, Blutsenkung, Urinstatus, Serummineralien, Glukose, Harnstoff und Harnsäure, Kreatinin, Bilirubin und alkalische Phosphatase im Serum sowie SGPT und SGOT waren normal, die luesspezifischen Reaktionen negativ. Der Liquor cerebrospinalis wies keine Veränderungen auf. Röntgennativaufnahmen des Schädels zeigten keine Besonderheiten. Im Pneumencephalogramm vom 22. 4. 1974 (Abb. 1) kam ein besonders frontal ausgeprägter Hydrocephalus externus zur Darstellung. Das Ventrikelsystem war nur geringfügig erweitert. Myoklonien erschwerten die Untersuchung.

Im Elektroenzephalogramm fand sich bei mehrfacher Registrierung stets eine verlangsamte, unregelmäßige Grundaktivität mit einem breiten Frequenzspektrum (Abb. 2a). Nur parieto-occipital waren α -Wellen spärlich vertreten. Sonst dominierten δ -Wellen um 6–7/sec. Öfter war ihre Frequenz auch langsamer. Über den vorderen Hirnregionen wurden gelegentlich kleine β -Wellen eingestreut. Selten erschienen flache δ -Wellen. Occipital links war der Kurvenablauf gegenüber rechts mitunter etwas abgeflacht. Die Seitendifferenzen erwiesen sich aber als instabil, so daß man hieraus keine herdförmige Störung ableiten konnte. Verschiedentlich zeigten sich weitgehend seitengleiche überhöhte Abläufe mit nicht allzu hohem Steilheitsgrad. Aus der verlangsamten unregelmäßigen Grundaktivität hoben sich als auffälligstes Merkmal –



Abb. 1. Frontal ausgeprägter Hydrocephalus externus im Pneumencephalogramm 5 Monate nach Dichloräthan-Vergiftung (Rö.-Nr. K 19.150)

entweder in ungleichmäßigen Abständen oder auch in rhythmischer Abfolge — generalisierte, bilateral-synchrone komplexe Paroxysmen heraus, die 1–3 Spitzen und eine nachfolgende hohe träge Welle beinhalteten und meist mit den klinisch erkennbaren myoklonischen Zuckungen korrespondierten (Abb. 2b).

Während des weiteren Verlaufs wurden unter antiepileptischer Medikation noch vereinzelt große Anfälle beobachtet. Die myoklonischen Zuckungen waren weder mit 1500 mg Primidon noch mit 80 mg Diazepam pro Tag zu unterdrücken. Sie hinderten den Patienten daran, alleine zu essen oder sinnvolle Handlungen auszuführen. Er konnte nur mühsam mit doppelseitiger Unterstützung wenige Schritte gehen und war dabei grob-ataktisch. Seine Sprache blieb dysarthrisch gestört. 1 Jahr nach der Vergiftung mit Dichloräthan war er immer noch *desorientiert* und *affektinkontinent*, vermochte einfache Rechenaufgaben nicht zu lösen und entwickelte keinerlei Initiative. Er wurde am 17. 12. 1974 in sein Heimatkrankenhaus verlegt. Die Fingerkontrakturen konnten durch konservative Maßnahmen nicht mehr beseitigt werden.

Diskussion

Die akute Dichloräthan-Vergiftung verläuft typischerweise in *zwei Phasen*, unterbrochen von einem symptomarmen Intervall, wie bei unserem Patienten. Das symptomarme Intervall kann maximal 24 Std dauern. Für das initiale Nar-kosestadium sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Verhalten wie im Rausch und Somnolenz bezeichnend, ferner Hautblässe und Cyanose der Schleim-

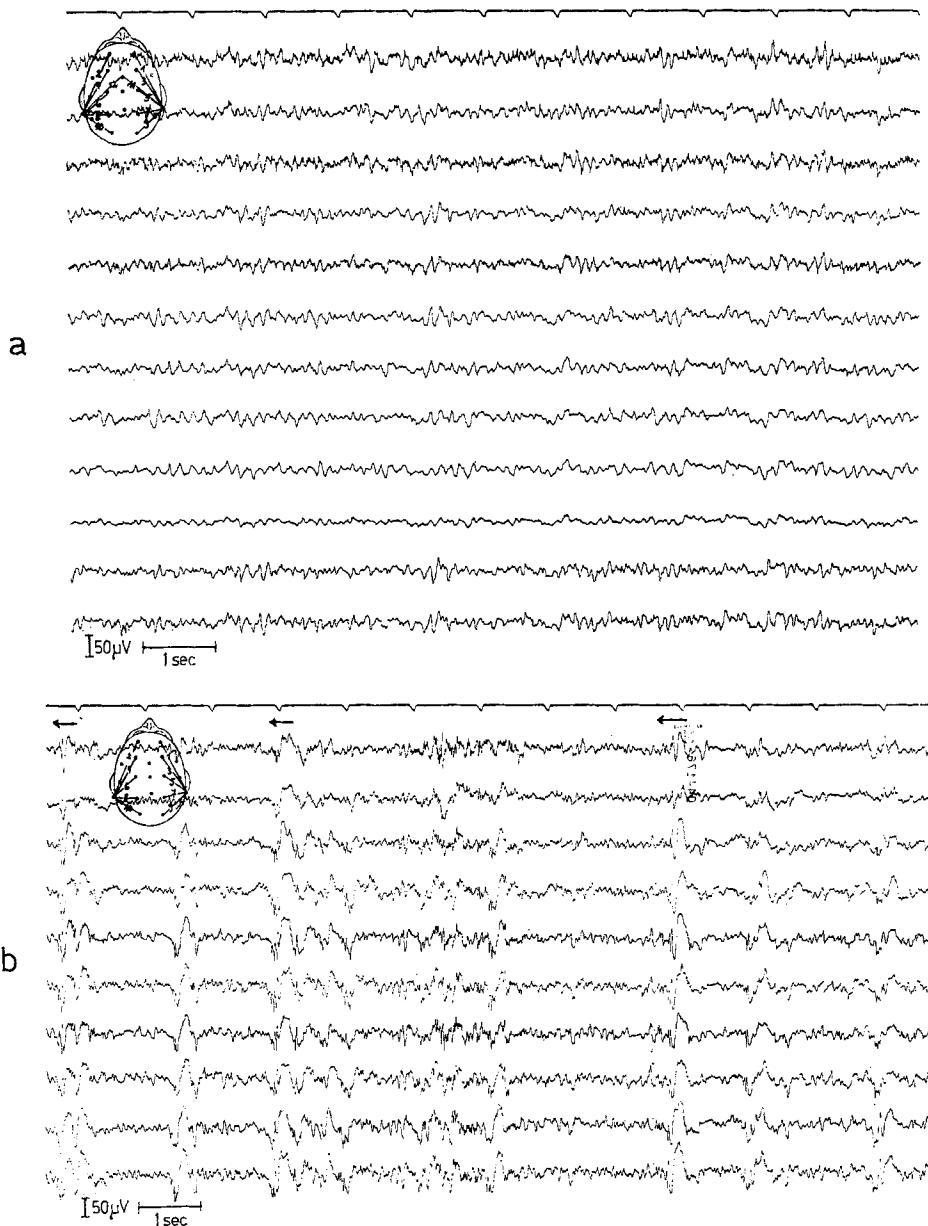


Abb. 2. (a) Verlangsamte Grundaktivität. Parieto-occipital überwiegend kleine δ -Wellen meist um 6–7/sec. Über den vorderen Hirnregionen Einstreuung von α - und β -Wellen. Occipital li. leichte Kurvenabflachung gegenüber re. (EEG Nr. 479/74). (b) Häufige generalisierte bilaterale-synchrone Komplexe mit meist 2–3 Spitzen und einer nachfolgenden hohen langsamten Welle. ← Myoklon. Zuckungen (EEG Nr. 583/74)

häute, sowie Schleimhautschwellungen im Mund und Rachen. Selten kommt es zu Hornhautträubungen [31]; Bewußtlosigkeit und Atemstörungen mit tödlichem Ausgang sind bereits in dieser Phase möglich.

Im zweiten Stadium machen sich bei oraler Vergiftung meistens gastroenteritische Symptome bemerkbar mit kolikartigen Leibscherzen und Durchfällen. Zeichen einer akuten Leberdystrophie treten hinzu. Dann stellen sich oft Somnolenz, Bewußtlosigkeit, motorische Unruhe und manchmal auch Konvulsionen ein. Gelegentlich sind Hautblutungen im Rahmen einer hämorrhagischen Diathese zu beobachten. Herzrhythmusstörungen [1, 21] können zum kardiogenen Schock führen. Außerdem ist mit einer Nephropathie zu rechnen. Seltene Symptome sind Hypoglykämie [34, 35] und Hypercalcämie [35]. Ein rascher Tod ist bei schwerer Vergiftung fast die Regel, entweder im Leberkoma oder infolge Urämie oder unter dem Bild eines irreversiblen Herz-Kreislaufversagens.

Unser Patient hat die Dichloräthan-Intoxikation überlebt, aber einen *irreparablen Hirnschaden* erlitten mit anhaltenden psychischen Defektsymptomen, myoklonischem Syndrom, Grand mal-Anfällen, cerebellärer Dysarthrie und Ataxie. Eine ähnliche Symptomatik, hervorgerufen durch Dichloräthan, ist im internationalen Schrifttum noch nicht mitgeteilt worden.

Neurologische Symptome durch Vergiftung mit Dichloräthan werden in der Literatur nur spärlich erwähnt. Beschrieben worden sind als initiale neurologische Krankheitsscheinungen Stehunfähigkeit [17], taumeliger Gang [13, 35] und Ataxie, im weiteren Verlauf starke motorische Unruhe [6, 25, 28], epileptische Anfälle [5, 14, 27, 31], tonische Krämpfe [31], transitorische Hemiparese [30] und bei chronischer Vergiftung bzw. als Residualsymptome Nystagmus und Zungen-tremor [22]. Bei überlebenden Kindern sind noch nach Jahren Verhaltensstörungen und EEG-Veränderungen in Form einer paroxysmalen δ-Tätigkeit, gelegentlicher herdförmiger Störungen und selten auch einer nicht näher beschriebenen „Krampfaktivität“ festgestellt worden. Unser Fall bot im EEG bilateralsynchrone komplexe Paroxysmen, die 1—3 Spitzen sowie eine nachfolgende hohe träge Welle umfaßten und meistens mit den klinisch erkennbaren myoklonischen Zuckungen korrespondierten. Diese Entladungen ähneln sehr den Spurze-Welle-Komplexen bei den zentrencephalen Epilepsien, teilweise aber auch den komplexen paroxysmalen Mustern bei der Leukoencephalitis van Bogaert, der Panencephalitis, der Creuzfeldt-Jakobschen Krankheit, den diffusen familiären Sklerosen sowie der progressiven Myoklonus-Epilepsie. Bei unserem Kranken traten sie während einer etwa 20 min dauernden Ableitung entweder in rhythmischer Abfolge mit geringen, nur 2—3 sec dauernden Pausen auf oder aber in ganz unregelmäßigen Abständen, oder sie blieben 5—6 min völlig aus. Es fehlt ihnen also Regelmäßigkeit, die für die komplexen Ausbrüche bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis so charakteristisch ist.

Als morphologisches Substrat der cerebralen Krankheitsscheinungen kommen in Betracht Endothelschäden mit anschließendem Blutaustritt in das Gewebe und/oder ein im Verlauf der Vergiftung entstandenes Hirnödem mit sekundären Gewebsschäden. Für beides gibt es konkrete Anhaltspunkte. Verschiedene Autoren haben bei der Hirnsektion mehr oder weniger zahlreiche kleine perivasculäre Blutungen gefunden [4, 9, 10, 12, 17, 20, 26, 28]. Die Blutungen waren laut Hueper u. Smith [17] im Stammgangliengebiet lokalisiert, der Mitteilung von Lochhead u. Close [20] zufolge in der Brücke. Die Pathogenese der oft auch an der Haut zu beobachtenden hämorrhagischen Diathese im Rahmen der Dichloräthan-Vergiftung ist unklar. Martin *et al.* [21] interpretierten kürzlich die von einem Thrombo-

cytensturz und einer Fibrinogenopenie begleitete Blutungsneigung ihres Patienten, bei dem sich später auch Thromben in den kleinen Lungengefäßen herausstellten, als Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie. In vielen anderen Fällen ist darüber hinaus bei der Obduktion ein Hirnödem festgestellt worden [5, 13, 16, 25, 28, 31, 35]. Histopathologische Befunde waren vereinzelt Ganglienzellverfettungen [15] bzw. -degenerationen [14], Markscheidenzerfall [14] und Gliazellvermehrung [16].

Sicher wird der Ausgang der Vergiftung von der Menge der einverleibten Substanz abhängen, ob sie nun inhaliert oder geschluckt worden ist. Die genaue Dosis ist aber in der Regel nicht zu ermitteln. Da bereits wenige Milliliter tödlich wirken können, erfordert schon der Verdacht auf eine Dichloräthan-Vergiftung höchste Aufmerksamkeit und unverzügliche Gegenmaßnahmen. Im Zweifelsfall kann Dichloräthan mit einem Gasspürgerät in der Ausatmungsluft nachgewiesen werden.

Therapeutisch ist bei oraler Giftaufnahme eine sofortige Magenspülung mit anschließender Gabe von 100—150 ml Paraffinöl ratsam, sofern keine Kontraindikationen gegen die Magenspülung bestehen. *Paraffinöl* löst Dichloräthan, verhindert dessen Resorption und sollte 48 Std lang in 6—8 stündigen Intervallen verabreicht werden. Martin *et al.* [21] rechnen ferner zum Behandlungsprogramm eine sofortige Leberschutztherapie unter ständiger Laborkontrolle, die Überwachung des Säure-Basen-, Wasser- und Elektrolythaushalts, die kontinuierliche Kontrolle der Blutgerinnung und des Herzkreislaufsystems einschließlich fortlaufender EKG-Registrierung und schließlich Maßnahmen gegen das drohende Nierenversagen. Eine sich durch Thrombocytensturz und Defibrinierung abzeichnende Verbrauchskoagulopathie wird mit Heparin-Infusionen und ggf. Fibrinogensubstitution behandelt. Zu diesen allgemeinen Behandlungsmaßnahmen kommt die Bekämpfung des Hirnödems mit Mannit (Osmofundin 20%), Sorbit (Tutofusin S40) oder Dexamethason (Fortecortin) und der Einsatz von Antiepileptika bei Konvulsionen.

Literatur

1. Bloch, W.: Zwei Intoxikationen durch Dichloraethan bei Verwendung als Berauschungsmittel. Schweiz. med. Wschr. **76**, 1078 (1946)
2. Borbely, F.: Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen. Bern: Huber 1946
3. Brass, K.: Über tödliche Dichloräthanvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **74**, 553 (1949)
4. Browning, E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam-London-New York: Elsevier Publ. 1965
5. Dürwald, W.: Eine tödliche Dichloräthanvergiftung. Arch. Toxikol. **15**, 144 (1954/55)
6. Flury, F., Neumann, W.: Naturforsch. u. Med. **63**, 205 (1948)
7. Freundt, K., Eberhard, H., Walz, U. M.: Tödliche perorale Vergiftungen mit 1,2-Dichloraethan und 2,2-Dichloridaethyläther. Arch. Gewerbepath. **20**, 41 (1963)
8. Friese, G., Sessner, H. H.: Tödliche Vergiftungen mit „Mikranol R“. Med. Welt (Stuttg.) **30**, 102 (1961)
9. Garrison, S. C., Leadingham, R. S.: Fatal case of ethylene dichloride poisoning in occupational therapy department of neuropsychiatric hospital. Amer. J. phys. Med. **33**, 230 (1954)
10. Hadengue u. Martin: zit. nach Browning
11. Hamilton, A., Hardy, H. L.: Industrial Toxicology. New York: Hoeber 1949
12. Hardmeier: zit. nach Bloch

13. Hinkel, G. K.: Orale Dichloräthanvergiftungen bei Kindern. Dtsch. Gesundh.-Wesen **20**, 1327 (1965)
14. Hinkel, G. K., Munde, B.: Zerebrale Restschäden nach akuten Dichloraethanvergiftungen bei Kindern. Kinderärztl. Prax. **37**, 343 (1969)
15. Holtzmann, zit. n. Bloch
16. Hubbs, R. S., Prusmack, J. J.: Ethylene dichloride poisoning. J. Amer. med. Ass. **159**, 673 (1955)
17. Hueper, W. C., Smith, C.: Fatal ethylene dichloride poisoning. Amer. J. med. Sci. **189**, 778 (1935)
18. Jordi, A.: Gewerbliche Vergiftungen durch symm. Dichloräthan-1,2. Z. Unfallmed. Berufskr. **37**, 131 (1944)
19. Kolp, I.: Dichloraethanvergiftungen bei einem zwei- und einem vierjährigen Kind. Dtsch. Gesundh.-Wes. **18**, 1628 (1963)
20. Lochhead, H. B., Close, H. P.: Ethylene dichloride plastic cement: a case of fatal poisoning. J. Amer. med. Ass. **146**, 1323 (1951)
21. Martin, G., Knorpp, K., Hutz, K., Heinrich, F., Mittermayer, C.: Zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Dichloräthanvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **93**, 2002 (1968)
22. McNally, W. D., Fostvedt, G.: Ethylene dichloride poisoning. Industr. Med. **10**, 373 (1941)
23. Menschick, H.: Akute Inhalationsvergiftungen mit symmetrischem Dichloraethan. Arch. Gewerbeopath. Gewerbehyg. **15**, 241 (1957)
24. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart: Thieme 1952
25. Reinfried, H.: Über tödliche Vergiftungen durch Trinken 1,2-dichloräthanhaltiger Einreibemittel. Dtsch. Gesundh.-Wes. **13**, 778 (1958)
26. Rossmann; zit. nach Bloch
27. Sayers, R. R., Yant, W. P., Waite, C. P., Patty, F. A.: The pharmacology of ethylene dichloride. Publ. Hlth Rep. **45**, 225 (1930)
28. Stahlert, H.: Tödliche Vergiftung durch Äthylenchlorid. Dtsch. med. Wschr. **74**, 1542 (1949)
29. Teleky, L.: Gewerbliche Vergiftungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955
30. Wehrli: zit. nach Borbely
31. Weiss, F.: Tödliche orale Vergiftungen durch Dichloräthan. Arch. Gewerbeopath. Gewerbehyg. **15**, 252 (1957)
32. Weiss, F.: Über tödliche Vergiftungen durch Trinken 1,2-dichloraethanhaltiger Einreibemittel. Dtsch. Gesundh.-Wes. **13**, 185 (1958)
33. von Wendel, H.: Tödliche Vergiftung durch Dichloräthan (Äthylenchlorid). Pharmazie (Berl.) **3**, 398 (1948)
34. Wirtschafter, Z. T., Schwarz, W.: Acute ethylene dichloride poisoning. J. indust. Hyg. **21**, 126 (1939)
35. Yodaiken, R. E., Babcock, J. R.: 1,2-Dichloroethane poisoning. Arch. environm. Hlth **26**, 281 (1973)

Prof. Dr. Wolfgang Dorndorf
Neurologische Klinik der Universität
D-6900 Heidelberg
Voßstr. 2
Bundesrepublik Deutschland