

Kasuistiken / Casuistics

Nachweis von Diphenhydramin im autolytischen Hirngewebe bei toxisch bedingtem Hirntodsyndrom*

W. Vycudilic und St. Pollak

Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Wien, Sensengasse 2, A-1090 Wien,
Österreich

Determination of Diphenhydramine in Autolyzed Brain Tissue in the Course of Cerebral Death Syndrome Caused by Intoxication

Summary. A case of accidental monointoxication caused by diphenhydramine is reported. Having taken 12 dragées of Neo-Emedyl (50 mg diphenhydramine), an 18-month-old girl showed the following symptoms: generalized erythema, dyspnoea, vomiting, hyperpyrexia, tremor, convulsions, coma, respiratory arrest and absence of reflexes. Computed tomography (CT) suggested a massive cerebral oedema. Her electroencephalogram was abnormally diffused at first; later on, it flattened significantly and became isoelectric between the 14th day and the final stoppage of circulation (after 5 weeks).

Autopsy revealed total necrosis of the brain, with the venous cerebral blood vessels being thrombosed (the morphological basis for dissociated cerebral death). In autolysed brain tissue, diphenhydramine was detected at a concentration of 30 ng/g by GC/MS (gas chromatography, mass spectrometry); the concentration of the substance was less than 10 ng/g in the liver. The relatively high concentration in the brain was due to the previous blocking of the circulation.

Cerebral death syndrome caused by intoxication offers the chance of detecting measurable amounts of the unchanged drug in autolysed brain tissue.

Key words: Diphenhydramine, fatal intoxication – Cerebral death syndrome – Detection of drugs in autolytic brain tissue

Zusammenfassung. Bericht über eine akzidentelle Monointoxikation mit Diphenhydramin. Bei einem 18 Monate alten Mädchen traten nach Einnahme von 12 Dragees Neo-Emedyl® (à 50 mg Dimenhydrinat) folgende Symptome auf: generalisiertes Erythem, Dyspnoe, Erbrechen, Hyperpyrexie, Tremor, Krämpfe, Koma, Atemlähmung, Reflexlosigkeit. Der CT-Befund ließ auf ein massives Hirnödem schließen. Das EEG war zunächst

* Herrn Prof. Dr. G. Machata zum 60. Geburtstag gewidmet

diffus abnorm, dann stark abgeflacht und vom 14. Tag bis zum endgültigen Kreislaufstillstand (nach 5 Wochen) isoelektrisch. Autoptisch fand sich eine Totalnekrose des Gehirnes mit thrombotischer Obstruktion der venösen Hirngefäße (als morphologisches Substrat des dissozierten Hirntodes). Im erweichten Hirngewebe wurde mittels kombinierter GC/MS Diphenhydramin in einer Konzentration von 30 ng/g nachgewiesen; in der Leber lag der Wirkstoffspiegel unter 10 ng/g. Die verhältnismäßig hohe Konzentration im Gehirn war auf den frühzeitigen Durchblutungsstop zurückzuführen. Bei toxisch ausgelöstem Hirntodsyndrom besteht also die Möglichkeit, daß die vom übrigen Kreislauf abgegrenzte, autolytische Hirnsubstanz selbst nach einigen Wochen noch meßbare Mengen des unveränderten Arzneimittels enthält.

Schlüsselwörter: Diphenhydramin, tödliche Vergiftung – Hirntodsyndrom – Arzneimittelnachweis im autolytischen Hirngewebe

Bei lang überlebten Vergiftungen stößt der Nachweis der ursprünglich zugeführten Wirksubstanz auf Schwierigkeiten, wenn die Blut-, Harn- und Gewebskonzentrationen durch Stoffwechselvorgänge (Ausscheidung, Metabolisierung) unter die Erfassungsgrenze abgesunken sind. Unter den besonderen Bedingungen des enterohepatischen Kreislaufs können Arzneimittel und Suchtgifte noch nach Tagen als Konjugate in der Galle und im Harn aufscheinen. Die Möglichkeit, Haare segmentweise zu analysieren und damit eine länger zurückliegende Giftaufnahme auf nicht invasivem Weg nachzuweisen, haben Klug (1980) sowie Arnold und Püschel (1980) aufgezeigt. Eine weitere Nachweismöglichkeit ergibt sich, wenn anatomische Bereiche oder Kompartimente durch pathophysiologische Vorgänge vom Kreislauf abgegrenzt werden, z.B. intrakranielle oder subkutane Hämatome (Iffland und Staak 1981). Bei thrombotischen Gefäßverschlüssen kann die Analyse des betroffenen (vor- oder nachgeschalteten) Organes erfolgversprechend sein, sofern die Verluste durch aktiven und/oder passiven Abtransport nur geringfügig sind. Im nachstehend geschilderten Fall ist es durch ein toxisch ausgelöstes Hirnödem zur Unterbrechung der Hirndurchblutung und zur Totalnekrose des Gehirnes gekommen. Trotz fünfwochiger Kreislaufüberlebenszeit wurde der Versuch unternommen, das ursprünglich zugeführte Arzneimittel (Diphenhydramin) im Hirngewebe zu identifizieren.

Kasuistik

Klinischer Verlauf

Ein 18 Monate altes, gesundes Mädchen verschaffte sich während des Spielens unbemerkt Zutritt zu einem Medikamentenschrank, in dem unter anderem eine Durchdrückpackung mit 12 orangefarbten Neo-Emedyl®-Dragees aufbewahrt wurde. Die Mutter fand das Kind mit auffallend geröteter Haut vor. Das eindrucksvollste Symptom war zunächst hochgradige Atemnot. Dazu kam ein psychomotorischer Erregungszustand (lautes Schreien, Tremor). Zwischenzeitlich mußte das Kind auch erbrechen. Zum Zeitpunkt der Spitalsaufnahme bestand bereits ein Koma mit insuffizienter Spontanatmung und weiten, lichtstarren Pupillen. Die Körpertemperatur war auf 41,6°C angestiegen. Kurz nach Beginn der maschinellen Beatmung setzten generalisierte tonisch-klonische Krämpfe ein. Außer den üblichen Behandlungsmaß-

nahmen (Magenspülung, antikonvulsive Medikation, forcierte Diurese) wurde auch eine Hämoperfusion durchgeführt. Ein Therapieversuch mit Physostigmin-Salicylat (Antagonist der anticholinergischen Wirkung von Diphenhydramin; Rumack 1973; Borkenstein und Haid-vogl 1978) brachte keine Änderung der Symptomatik. Am zweiten Behandlungstag ging die Krampfneigung in eine schlaffe Lähmung über. Die CT-Untersuchung ergab ein massives Hirnödem mit vollständig kollabierteem Ventrikelsystem. Nach 9 Tagen trat ein Herzstillstand auf, der durch Reanimationsmaßnahmen behoben werden konnte. Das EEG war während der ersten Tage diffus abnorm, nach einer Woche weitgehend abgeflacht und am 14. Tag erstmals isoelektrisch. Trotz fortgesetzter Beatmung und Kreislaufstützung blieb der neurologische Zustand (Koma, Fehlen der Spontanatmung und der zerebralen Reflexe, weite und reaktionslose Pupillen, schlaffer Muskeltonus, keine Spontanmotorik) in der Folgezeit unverändert. Am 35. Behandlungstag führte eine therapieresistente Bradykardie zum endgültigen Kreislaufversagen.

Obduktionsbefund

81 cm lange, 11,2 kg schwere Leiche eines altersentsprechend entwickelten Mädchens; generalisierte Ödeme; Tracheostoma. Das Gehirn zur Gänze matschig erweicht, stellenweise ver-

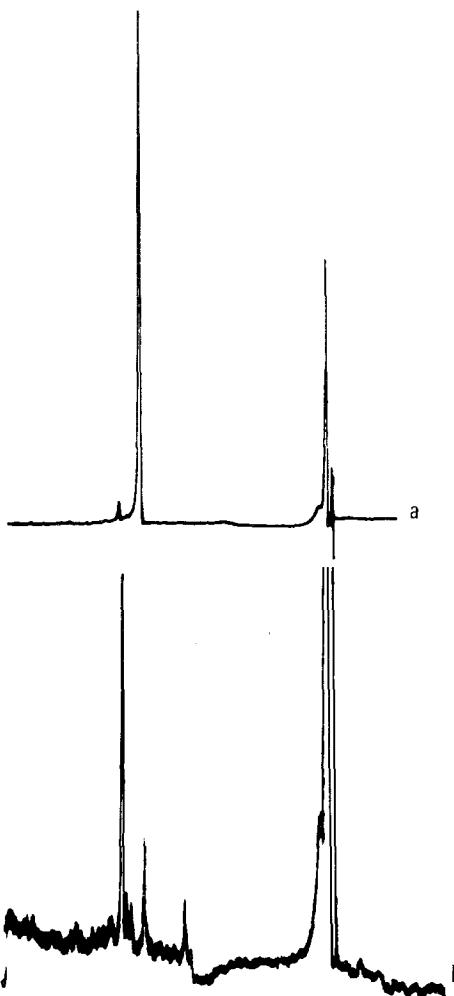


Abb. 1a, b. Massenfragmentogramme
m/e = 58, Varian MAT 112 Massenspektrometer, Perkin Elmer Quarzkapillare SE-54 Permaphase, Temperaturprogramm: 150°/20° min⁻¹/250°C.
a Gehirnextrakt (Schreiberausgang 0,1 Volt); **b** Leberextrakt (Schreiberausgang 0,01 Volt)

flüssigt und mißfarbig-gelblich; Dura und Meningen schmutzig-graurot imbibiert; Verlagerung von nekrotischem Kleinhirngewebe in den spinalen Subarachnoidalraum („cerebelläre Herniation“); Dehiszenz der Sutura sagittalis; thrombotische Obstruktion der Hirnvenen, der venösen Sinus und der Jugularvenen. Dilatation der Herzhöhlen; Lungenödem; eitrige Tracheobronchitis; Teilatektasen der Lungen; eitrige Tonsillitis; feintropfige Verfettung der Leber; Delipidose der Nebennierenrinden; Urocystitis und Pyelonephritis.

Chemische Analyse

20 g Organmaterial wurden in 100 ml wäßriger Pufferlösung (pH 7,4) mechanisch mit einem Ultraturrax zerkleinert und die grobkörnigen Gewebsreste durch Zentrifugieren abgetrennt.

Die niedermolekularen lipophilen Stoffe wurden aus der überstehenden, wäßrig-kolloidalen Lösung an 5 g Amberlite XAD-4-Harz eine Stunde lang adsorbiert. Das Harz wurde unter Zuhilfenahme eines Siebes (Maschenweite 0,5 mm) isoliert und danach mit destilliertem Wasser gewaschen. Das Adsorbens wurde in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und durch Hinzugabe einer geringen Menge Natriumsulfat vom überschüssigen Wasser befreit. Nach halbstündiger Extraktions- bzw. Eluationszeit am mechanischen Schüttelbrett wurde die organische Phase gesammelt, mit einem Milliliter 10%iger Weinsäure versetzt und bei 15 Torr auf insgesamt zirka 5 ml eingeengt. Die weinsaure Lösung wurde von der organischen Phase durch Zentrifugieren in einem passenden Gefäß abgetrennt. Für die Extraktion der basischen Sub-

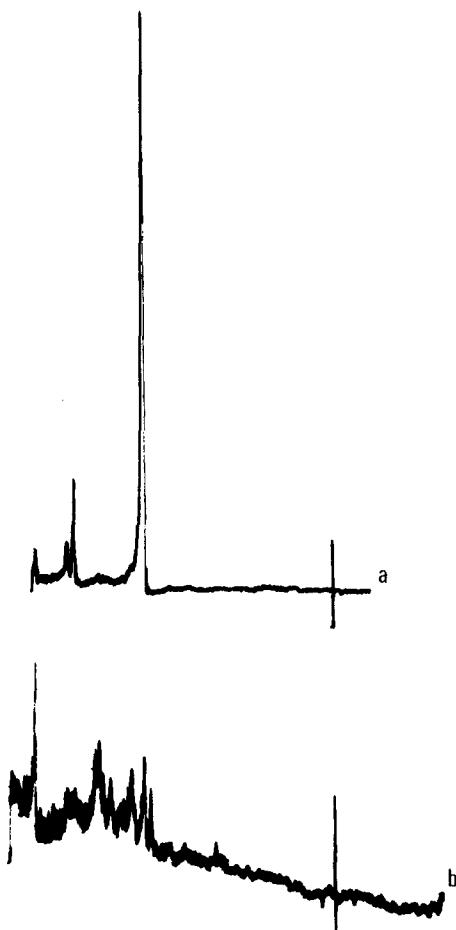


Abb. 2a, b. Massenfragmentogramme
m/e = 167, Bedingungen wie oben.
a Gehirnextrakt (Schreiberausgang
0,03 Volt); **b** Leberextrakt (Schreiber-
ausgang 0,01 Volt)

stanzen aus der wäßrigen Lösung verwendeten wir 0,5 ml Ethylacetat, 1 ml wäßrige Ammoniaklösung und reichlich festes Ammoniumsulfat. Die Ethylacetatphase wurde wieder durch Zentrifugieren isoliert, auf 0,5 ml gestellt und der massenspektroskopischen Analyse zugeführt.

Die Extrakte aus Gehirn und Leber wurden durch Detektion der Massenbruchstücke 58 und 167, welche das EI-Massenspektrum von Diphenhydramin charakterisieren, nach gaschromatographischer Trennung auf einer Quarzkapillare analysiert (Perkin-Elmer, SE-54, Permaphase, 15 m × 0,32 mm).

Im Leberextrakt fand sich nur bei Detektion der Masse 58 ein vom Untergrund signifikant unterschiedenes Signal, das einer Konzentration von weniger als 10 Nanogramm Diphenhydramin pro Gramm Leber entspräche. Die quantitative Bestimmung des spezifischen Massenbruchstücks 167 war wegen der großen Zahl von Begleitstoffen nicht mehr möglich.

Im Gehirnextrakt war die Konzentration wesentlich höher, so daß die Ermittlung auch über das Massenfragment m/e 167 erfolgen konnte. Durch Vergleich mit einer entsprechend konzentrierten Standardlösung wurde für beide Massenfragmente ein Gehalt von 30 Nanogramm pro Gramm Gehirn ermittelt. Die Fragmentogramme der Leber- und Gehirnextrakte sind in den Abb. 1 und 2 einander gegenübergestellt.

Diskussion

Die Besonderheit des referierten Falles liegt darin, daß zwischen dem Eintritt des Hirntodes und dem Sistieren der Kreislauffunktion etwa 3 Wochen verstrichen sind. Ursache des dissozierten Hirntodes war ein Hirnödem, das zur intrakraniellen Drucksteigerung und zur Unterbrechung der zerebralen Durchblutung geführt hat. Bei Intoxikationen sind es – generell betrachtet – meist hypoxisch-ischämische Komplikationen, die ein Hirntodsyndrom auslösen (Schneider und Matakas 1973). Daß auch Vergiftungen mit Antihistaminika häufig ein (tödliches) Hirnödem zur Folge haben, beweisen die in der Literatur mitgeteilten Obduktionsbefunde (Davis und Hunt 1949; Wölkart 1955; Jochum et al. 1957; Lembeck et al. 1960; Gibb et al. 1964; Reyes-Jacang und Wenzl 1969). Wyngaarden und Seevers (1951) vertraten sogar die Auffassung, daß Hyperthermie und Hirnödem die wesentlichsten Todesursachen seien. Wölkart (1955) führte das Hirnödem auf einen direkt-toxischen Effekt der Antihistaminika und auf eine indirekte Schädigung durch die Hypoxie zurück. Die ödematösen Veränderungen in zahlreichen Organen weisen nach den Untersuchungen von Lembeck et al. (1960) auf eine allgemeine Permeabilitätsstörung hin. Gibb et al. (1964) faßten das Hirnödem als Ausdruck der Hypoxie auf.

Die Intensivmedizin hat uns in die Lage versetzt, versagende Organfunktionen zu substituieren, so daß der Partialtod eines lebenswichtigen Organes „dissoziiert“ in Erscheinung treten kann. Beim dissozierten Hirntod ermöglicht die künstliche Beatmung ein zeitlich limitiertes Weiterleben des Restorganismus, auch wenn der zerebrale Kreislauf bereits zum Stillstand gekommen ist – in unserem Fall durch das toxisch ausgelöste Hirnödem und die daraus resultierende Steigerung des intrakraniellen Drucks. Nach dem Sistieren der Hirndurchblutung unterbleibt der aktive Abtransport von Arzneimitteln aus dem Gehirn. Der Konzentrationsabfall durch reine Diffusion spielt im Vergleich dazu eine untergeordnete Rolle. In einem Gehirn, das der Totalnekrose anheim gefallen ist, sinkt daher die Wirkstoffkonzentration nur sehr langsam ab. Die Metabolisierung der Antihistaminika findet zum überwiegenden Teil in

der Leber statt; Diphenhydramin wird dort durch oxidative Desaminierung zu Diphenylmethoxyessigsäure abgebaut (Chang et al. 1974). Im zirkulierenden Blut liegt die Plasmahalbwertszeit von Diphenhydramin zwischen 7 und 15 Std (Glazko et al. 1974; Aderjan et al. 1982). Wenn ein Kompartiment des Körpers – in unserem Beispiel das autolytische Gehirn – vom übrigen Kreislauf abgegrenzt ist, dann kann die darin verbliebene Muttersubstanz kaum noch metabolisiert werden.

Der klinische Verlauf unseres Vergiftungsfalles unterschied sich kaum von den bisherigen Beobachtungen (Aaron 1953; Judge und Dumars 1953; Gill-Carey 1954; Schebeck 1954; Oberst 1955; Reichelderfer et al. 1955; Haveric und Stern 1956; Köhler 1957; Flechsig 1959; Huxtable und Landwirth 1963; Schipior 1967; Moldenhauer und Kupatz 1970; Hestand und Teske 1977; Hausmann et al. 1983; weitere Literatur bei Wölkart 1955 sowie Brugsch und Klimmer 1966). Mehrere Autoren haben darauf hingewiesen, daß die farbige Drajierung vieler Antihistaminika auf Kinder eine große Anziehungskraft ausübt (Wölkart 1955; Lembeck et al. 1960; Giertz et al. 1975; Oehme 1984). Machata hat 1960 über einen Antihistaminikanachweis, zwei Kleinkinder betreffend, berichtet. Bei diesen treten die zentralerregenden und anticholinergischen Wirkungskomponenten stärker in Erscheinung als im Erwachsenenalter. Zu den zentralnervösen Vergiftungszeichen gehören gesteigerte Erregbarkeit, Unruhe, Koordinationsstörungen, Tremor, Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, Koma und Atemlähmung. Das periphere anticholinergische Syndrom ist gekennzeichnet durch Mydriasis, Hautrötung, Mundtrockenheit und Hyperpyrexie. Bei Erwachsenen kann auch ein delirantes Zustandsbild im Sinne einer akuten toxischen Psychose auftreten (Nigro 1968; Altorfer 1981; Hladny 1982). Über eine Diphenhydramin-Vergiftung mit dissoziertem Hirntod ist in dem uns zugänglichen Schrifttum noch nicht berichtet worden. Es erschien uns daher gerechtfertigt, die klinisch-toxikologischen und chemisch-analytischen Aspekte eines solchen Falles zu beleuchten, insbesondere im Hinblick auf die Nachweismöglichkeit bei langer Überlebenszeit.

Literatur

- Aaron FE (1953) A case of acute diphenhydramine hydrochloride poisoning. *Br Med J* 2:24
 Aderjan R, Bösche J, Schmidt G (1982) Vergiftungen mit Diphenhydramin – Forensisch-toxikologische Beurteilung von Analysenbefunden. *Z Rechtsmed* 88:263–270
 Altorfer R (1981) Vergiftungen mit Diphenhydramin. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 70:711–716
 Arnold W, Püschel K (1980) Toxicological findings after abuse of narcotics. In: Kovatsis A (ed) *Toxicological aspects*. Proc 9th Int Congr of the European Ass of Poison Control Centers and the European Meeting of the Int Ass of Forensic Toxicologists (Thessaloniki 24.–27. 8. 1980), pp 248–251
 Borkenstein M, Haidvogl M (1978) Treatment of ingestion of diphenhydramine. *J Pediat* 92:167
 Brugsch H, Klimmer OR (1966) Vergiftungen im Kindesalter. Enke, Stuttgart, S 51–53
 Chang T, Okerholm RA, Glazko AJ (1974) Identification of diphenhydramine (Benadryl) metabolites in human subjects. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 9:391–404
 Davis JH, Hunt HH (1949) Accidental Benadryl poisoning: report of a fatal case. *J Pediat* 34:358–361

- Flechsig W (1959) Zur Antihistamin-Vergiftung. Kinderärztl Prax 27:280–282
- Gibb B, Giebelmann R, Maier E (1964) Tödliche Vergiftung mit dem Antihistaminikum AH3. Dtsch Gesundheitswes 19:1289–1293
- Giertz H (1975) Vergiftung durch Antihistaminika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg) Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich, S 153
- Gill-Carey MC (1954) Chlorcyclizine hydrochloride poisoning in an infant. Br Med J 1:687–688
- Glazko AJ, Dill WA, Young RM, Smith TC, Ogivie RI (1974) Metabolic disposition of diphenhydramine. Clin Pharmacol Ther 16:1066–1076
- Hausmann E, Wewer H, Wellhöner HH, Weller JP (1983) Lethal intoxication with diphenhydramine. Report of a case with analytical follow-up. Arch Toxicol 53:33–39
- Haeveric D, Stern P (1956) Vergiftungen mit Antihistaminica. Arch Toxikol 16:139–142
- Hestand HE, Teske DW (1977) Diphenhydramine hydrochloride intoxication. J Pediatr 90:1017–1018
- Hladny J (1982) Akute Psychosen durch Intoxikation mit Diphenhydramin. MMW 124:977–978
- Huxtable RF, Landwirth J (1963) Diphenhydramine poisoning treated by exchange transfusion. Am J Dis Child 106:496–500
- Iffland R, Staak M (1981) Zum Aussagewert der Alkoholbestimmung im Hämatomblut. Blutalkohol 18:341–353
- Jochum K, Patscheider H, Scheibl F (1957) Tödliche Vergiftung mit Neo-Antergan bei einem Kleinkind. Der Nachweis von Antibiotikkörpern in faulenden Organteilen. Arch Toxikol 16:237–242
- Judge DJ, Dumars KW (1953) Diphenhydramine (Benadryl) and tripelenamine (Pyribenzamine) intoxication in children. Am J Dis Child 85:545–550
- Klug E (1980) Zur Morphinbestimmung in Kopfhaaren. Z Rechtsmed 84:189–193
- Köhler HJ (1957) Beitrag zur akuten Antihistamin-Vergiftung. MMW 99:1705–1706
- Lembeck F, Lipp W, Maresch W (1960) Vergiftungen durch Neo-Antergan im Kleinkindesalter. Arch Toxikol 18:93–106
- Machata G (1960) Über den Antihistaminnachweis in Leichenorganen. Arch Toxikol 18:124–130
- Moldenhauer E, Kupatz H (1970) Intoxikation durch antihistaminhaltiges Gelee bei einem Kind. Dtsch Gesundheitswes 25:231–233
- Nigro SA (1968) Toxic psychosis due to diphenhydramine hydrochloride. JAMA 203:139–140
- Oberst BB (1955) Accidental fatal Dibestine poisoning. J Pediatr 46:451–452
- Oehme J (1984) Säuglings- und Kindesalter. In: Kuemmerle HP, Goossens N (Hrsg) Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Thieme, Stuttgart New York, S 913
- Reichelderfer ThE, Livingston S, Auld RMCG, Peck JL (1955) Treatment of acute Benadryl (diphenhydramine hydrochloride) intoxication with severe central nervous system changes and recovery. J Pediatr 46:303–307
- Reyes-Jacang A, Wenzl JE (1969) Antihistamine toxicity in children. Clin Pediat 8:297–299
- Rumack BH (1973) Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine. Pediatrics 52:449–451
- Schebeck K (1954) Atosilvergiftung bei einem Kinde. Kinderärztl Prax 22:543–548
- Schipior PG (1967) An unusual case of antihistamine intoxication. J Pediatr 71:589–591
- Schneider H, Matakas F (1973) Zur Morphologie des Hirntodes. In: Krösl W, Scherzer E (Hrsg) Die Bestimmung des Todeszeitpunktes. Maudrich, Wien, S 213–221
- Wölkart N (1955) Über den Tod durch Antihistaminica. Beitr Gerichtl Med 20:74–80
- Wyngaarden JB, Seevers MH (1951) The toxic effects of antihistaminic drugs. JAMA 145:277–282