

Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie**Vergiftung mit Methanol unbekannter Herkunft**

 U. Stedtler^{*)***}, M. Ebbecke^{**}, A. Schaper^{**}, H. Neurath^{*}, H. Desel^{*)***}

**) Arbeitsgruppe Klinisch-toxikologische Dienstleistungen, Universität Göttingen - Bereich Humanmedizin, Robert-Koch-Str. 40, D-37075 Göttingen*

****) Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein (GIZ-Nord), Universität Göttingen - Bereich Humanmedizin, Robert-Koch-Str. 40, D-37075 Göttingen*

****) aktuelle Adresse: Informationszentrale für Vergiftungen, Universitätskinderklinik Freiburg, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg*

Zusammenfassung

Beschrieben wird der Fall einer 40-jährigen Patientin, die nach Ingestion von „Frostschutzmittel“ mit einem unklaren Verwirrheitszustand und einer metabolischen Azidose in der Klinik vorstellt wurde. Durch eine klinisch-toxikologische Analytik konnte die erste Verdachtsdiagnose einer Ethylenglykolvergiftung verworfen und stattdessen eine Methanolvergiftung mit einer initialen Serumkonzentration von 3265 mg/l nachgewiesen werden. Die Therapie umfasste Ausgleich der Azidose, Hemmung der Alkoholdehydrogenase mit Ethanol, Hämodialyse und Gabe von Folsäure. Unter dieser spezifischen Therapie besserte sich der Zustand der Patientin schnell und sie konnte am 9. Tag nach der Ingestion beschwerdefrei entlassen werden.

1. Einleitung

In Kriegs- und Nachkriegszeiten des letzten Jahrhunderts waren Vergiftungen mit Methanol sehr häufig; so wurde z.B. im Berliner Universitätsinstitut für gerichtliche Medizin während des zweiten Weltkriegs Methanol als häufigste Ursache nicht-suizidaler letaler Vergiftungen beobachtet (1).

Heute sind Methanolvergiftungen sehr selten: in der Fünfjahresperiode 1997-2001 wurden im Giftinformationszentrum-Nord (GIZ-Nord) bei insgesamt 120.000 Anfragen 44 Methanol-Expositionsfälle beraten, darunter zehn manifeste Methanolvergiftungen, von denen eine tödlich ausging (2). Die schwindende klinische Erfahrung mit dieser Vergiftung kann dazu führen, dass Methanolvergiftungen heute zu spät diagnostiziert und behandelt werden. Dies unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden toxikologischen Suchanalytik bei unklaren Vergiftungsverdachtsfällen, insbesondere solchen mit organischen Lösemitteln.

2. Fallvorstellung

Eine 40-jährige Patientin mit bekannter Alkoholkrankheit wurde mit der Angabe, ein nicht näher bezeichnetes Frostschutzmittel getrunken zu haben, in der Notaufnahme vorgestellt. Die klinische Untersuchung ergab außer einer Trunkenheit ohne *foetor alcoholicus* keinen auffälligen Befund. Mehrere Stunden nach Klinikaufnahme wurde wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes eine Blutgasanalyse durchgeführt und ein Blut-pH-Wert von 7,20 mit deutlich negativem *base excess* festgestellt. Durch intravenöse Gabe von Natriumhydrogencarbonat konnte diese metabolische Azidose ausgeglichen werden. Nach Konsultation des Giftinformationszentrum-Nord (GIZ-Nord) wurde auf Grund des starken Verdachts auf eine Ethylenglykointoxikation sofort eine Hemmung der Alkoholdehydrogenase mittels Ethanol eingeleitet. Zudem war vom GIZ-Nord geraten worden, das Behältnis des besagten Frostschutzmittels zu beschaffen und eine Bestimmung von Glykolen im Serum der Patientin durchzuführen. Hierzu wurden Serum und Urinproben an die Arbeitsgruppe klinisch-toxikologische Analytik in Göttingen geschickt.

Aus logistischen Gründen konnte die Serumanalytik auf Glykole erst am Folgetag durchgeführt werden: Sie ergab *keinen Hinweis* für die Aufnahme niedermolekularer Glykole oder Glykolether. Im Rahmen eines - auf Initiative des Labors - durchgeführten Serum-Lösemittel-Screenings vom Aufnahmetag wurden mit *3265 mg Methanol/l* sowie mit *820 mg/l Aceton* toxische Spiegel dieser Lösemittel gefunden, neben geringen Mengen Isopropanol (65 mg/l).

Unter Weiterführung der Ethanoltherapie und zusätzlicher Gabe von Folsäure wurde die Patientin anschließend zur Dialysebehandlung in eine andere Klinik verlegt. Bei Aufnahme dort wurde eine fortbestehende Trunkenheitssymptomatik festgestellt, weitere pathologische körperliche oder klinisch-chemische Befunde wurden nicht erhoben. Innerhalb von zwei Tagen wurde die Patientin dreimal dialysiert (Abb. 1). Die neurologische Symptomatik war unter dieser Therapie rückläufig; die Patientin konnte nach 6 Tagen auf eine Normalstation verlegt und am Tag 9 nach Ingestion in klinisch unauffälligem Zustand aus der stationären Behandlung entlassen werden.



Abb. 1: Patient mit Augenlichtschutz unter oraler Ethanol-Therapie (Foto: Calvelage)

Die Patientin konnte zu keinem Zeitpunkt angeben, welches Produkt sie aufgenommen hatte. Zwei Produkte (Asservat 1 und Asservat 2) wurden später analysiert, sie enthielten beide kein Methanol, wohl aber Isopropanol.

3. Klinisch-toxikologische Analytik

3.1 Methoden

Glykolanalytik (3)

200 µl Serum wurden mit 200 µl Aceton gemischt und 3 min mit 13 000 U/min zentrifugiert. Ein Aliquot des Überstandes (0,5 µl) wurde mittels Gaschromatographie und Flammenionisationsdetektor (GC/FID) untersucht und die Glykole über die Retentionszeit identifiziert. Bestimmung durch externe Kalibrierung.

Chromatographie: Gaschromatograph Shimadzu GC-9A, Split/Splitless-Einlass, FID-Detektor, Merck D 2500 Integrator. Säule: 15 m x 0,53 mm, 0,5 µm Filmdicke, Nukol (Supelco), Trägergas: Helium 24 ml/min, Ofentemperatur: 110 °C 2 min, Heizrate 30 °/min, 150 °C 4 min, Injektortemperatur: 200 °C, Splitverhältnis 1:2, 0,5 µl Injektionsvolumen; Detektortemperatur: 250 °C.

Lösemittelanalytik

Lösemittel wurden mittels GC/FID nachgewiesen und bestimmt. Die Identifizierung erfolgte über Retentionszeiten, die Bestimmung durch externe Kalibrierung.

Chromatographie: Gaschromatograph HP-5730A, On Column-Injektor, FID-Detektor, Merck D 2500 Integrator. Säule: gepackte 1,8 m x 2 mm, 0,1 % SP1000 auf CarboPack C 80/100, Trägergas: Helium 40 ml/min; Ofentemperatur 70 °C isotherm, Injektortemperatur 250 °C, 0,5 µl Injektionsvolumen, Detektortemperatur 250 °C.

Screening auf unbekannte Substanzen im Urin (4)

3 ml Urin wurden mit 5 ml Diethylether/Ethylacetat 1:1 extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 ml 1 N NaOH alkalisiert und erneut mit Diethylether/Ethylacetat extrahiert und die Extrakte vereinigt. Weitere 5 ml Urin wurden 30 min bei 95 °C hydrolysiert und anschließend mit Dichlormethan/Isopropanol/Ethylacetat 1/1/1 extrahiert. Teile des Extrakts wurden durch Zugabe von 25 µl Pyridin und 25 µl Acetanhydrid 30 min bei 60 °C acetyliert. Alle Extrakte wurden zur Trockene eingedampft und in 100 µl bzw. 50 µl Ethanol aufgenommen.

Chromatographie: Gaschromatograph HP 6890, EPC-Split/Splitless-Kapillareinlaß, Massenselektiver Detektor (MSD) HP 5973, Direkt-Interface, Säule: 30 m x 0,25 mm, 0,25 µm; HP-5MS, Trägergas: Helium, 1ml/min Constant Flow-Modus; Temperaturzonen: Ofentemperatur: 100°C 2 min, 30°C/min auf 310°C, 8 min, Injektortemperatur: 270°C, Splitless: 0,75 min, Splitflow: 50 ml/min, 1 µl Injektionsvolumen. MS-Parameter: EI-Scan-Modus, Autotune mit PFTB, Scanbereich 50 - 550 amu, Temperaturzonen: Interface 300°C, Quelle 230 °C, Quadrupol 150 °C.

3.2 Befunde der klinisch-toxikologischen Analytik

Glykole im Serum

In den Serumproben vom Aufnahmetag und vom Folgetag waren keine niedermolekularen Glykole oder Glykolether nachweisbar (Nachweisgrenze 10 mg/l).

Leichtflüchtige Lösemittel im Serum

In der Untersuchung auf leichtflüchtige Lösemittel wurden in 6 Serumproben die in Tab. 1 angegebenen Stoffkonzentrationen gefunden (s. Fallvorstellung). Der Zeitverlauf der Untersuchungsergebnisse ist in Abb. 2 dargestellt.

Screeninguntersuchung im Urin

Urin der Patientin vom Tag 2 wurde mittels massenspektrometrischer Detektion (GC/MS) nach organischer Extraktion und gaschromatographischer Trennung auf Fremdstoffe untersucht. Es wurde gefunden:

- Coffein und Coffein-Metabolite Theobromin und 1,7-Dimethylxanthin
- 2-Amino-5-chlorbenzophenon und 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon als Reaktionsprodukte eines monochlorierten Benzodiazepins (z.B. Diazepam)
- 2-(5'-Amino-3'-brombenzyl)pyridin als Reaktionsprodukt von Bromazepam, sowie
- Triclosan

Tab. 1: Serumspiegelbestimmungen leichtflüchtiger Lösemittel

Probenahme-zeitpunkt	Methanol [mg/l]	Ethanol [g/l]	Isopropanol [mg/l]	Aceton [mg/l]
Tag 1, 11 Uhr	3265	< 0,01	65	822
Tag 2, 07 Uhr	1930	1,0	91	254
Tag 3, vor 2. Dialyse	561	0,9	39	97
Tag 3, nach 2. Dialyse	246	0,3	12	47
Tag 3, 23 Uhr	99	1,8	8	19
Tag 4, 7 Uhr	118	2,3	8	21

Damit wurde also die Aufnahme und Resorption von Coffein, einem monochlorierten Benzodiazepin, Bromazepam und Triclosan nachgewiesen.

Untersuchung der Asservate

Die Asservate wurden mittels GC/MS und GC-FID auf organische Lösemittel untersucht (Ergebnisse als Gewichtsprozent angegeben):

Asservat 1 (Enteiserspray): 39 % Ethanol, 22 % Isopropanol, 12 % Ethylenglykol, < 0,001 % Methanol

Asservat 2 (Frostschutz-Scheibenreiniger): 49 % Ethanol, 19 % 1,2-Propandiol, < 0,001 % Methanol.

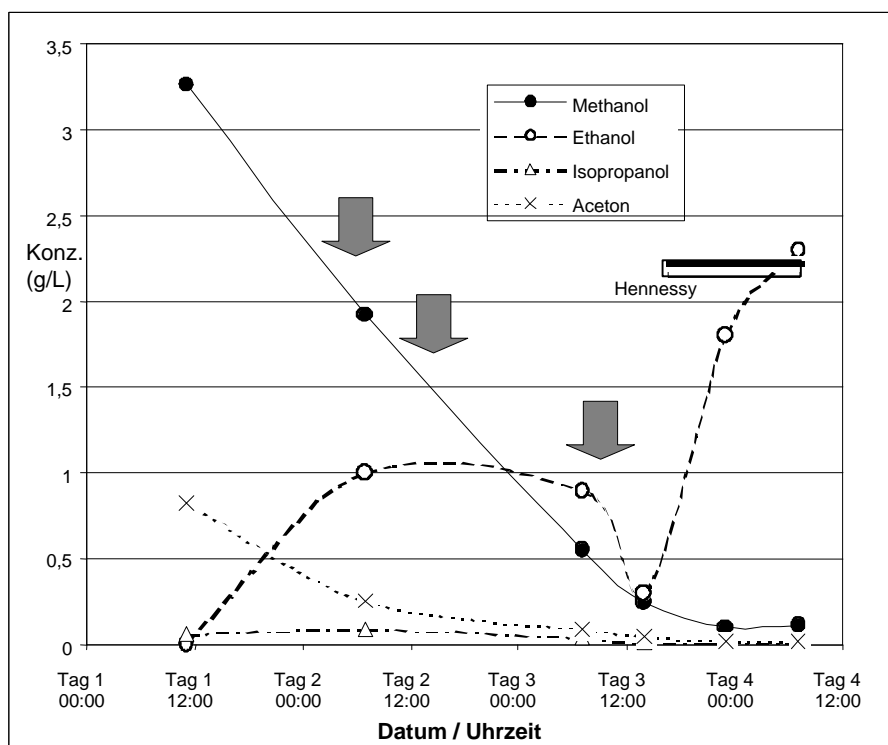




Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von Methanol, Ethanol, Isopropanol und Aceton

 Hämodialyse
  Ethanolzufuhr durch orale Gabe von Cognac (Hennessy)

4. Diskussion

Die Patientin wurde zunächst unter der Verdachtsdiagnose einer Ethanolvergiftung symptomorientiert behandelt. Nach einigen Stunden fiel eine metabolische Azidose auf. Auf Grund dieser Symptomatik und der Frostschutzmittel-Anamnese wurde eine Ethylenglykolvergiftung vermutet. Da die stoffspezifischen Wirkungen bei der Ethylenglykol-Vergiftung (metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen) über eine Giftung mittels der Alkoholdehydrogenase (ADH) von den Metaboliten Glykolsäure und Oxalsäure verursacht werden, stellt die Hemmung dieser primären Giftungsreaktion eine effektive Behandlung dar. Therapeutisch werden dazu Ethanol oder Fomepizol als kompetitive ADH-Hemmer genutzt; hier wurde eine Therapie mit Ethanol eingeleitet. Zusätzlich wurde die Sicherung der Diagnose durch toxikologische Analytik angestrebt. Dabei konnten keine Glykole oder Glykoether nachgewiesen werden, überraschenderweise aber hohe Methanol- und Acetonsерumkonzentrationen. Auch die stoffspezifisch-toxischen Wirkungen von Methanol werden von dessen Metabolit, Ameisensäure, wesentlich mitbestimmt, deren Bildung ebenfalls mittels ADH katalysiert und mittels Ethanol (oder Fomepizol) gehemmt werden kann. Die Ethanoltherapie wurde daher unverändert fortgesetzt. Aceton zeigt im Wesentlichen nur die typischen toxischen Wirkungen, die allen leichtflüchtigen Lösemitteln gemeinsam sind, nämlich Schleimhautreizung und vorübergehende Störung verschiedener ZNS-Funktionen. Eine spezifische Antidotbehandlung hierfür ist nicht bekannt.

Bei hohen Methanol-Serumkonzentrationen ist eine kompetitive ADH-Hemmung mittels toxikologisch vertretbarer Dosen an Ethanol nicht ausreichend, um die Giftung im notwendigen Ausmaß zu hemmen. Es wurde daher mehrfach eine Hämodialyse durchgeführt, wodurch jeweils ein deutlicher Rückgang der Methanolspiegel erreicht werden konnte. Unterstützend wurde Folinsäure zur Förderung des Formiatabbaus gegeben (5). Nach Beginn der Ethanoltherapie trat keine Azidose mehr auf.

Am Tag 4 musste die Ethanoltherapie (aus logistischem Grund) mit Cognac (Marke "Hennessy") durchgeführt werden. In derartigen Bränden sind oft geringe Mengen Methanol enthalten. Der geringgradige, toxikologisch nicht relevante Anstieg der Methankonzentration zu diesem Zeitpunkt ist wahrscheinlich auf diese erneute Zufuhr zurückzuführen.

Ethanol ist wie Methanol dialysierbar. Der niedrige Ethanolspiegel an Tag 3 ist wahrscheinlich Ausdruck einer mangelhaften Anpassung der Ethanoldosis an die Eliminationsverhältnisse unter der Dialysebehandlung.

In allen Serumproben wurden, wie erwähnt, Aceton und zudem Isopropanol gefunden. In niedriger Konzentration entsteht Aceton endogen im Kohlenhydratstoffwechsel. Während des Fastens werden Serumkonzentrationen bis maximal 100 mg/l erreicht (6). In diesem Fall kann Aceton oral aufgenommen oder als Metabolit von (oral aufgenommenen) Isopropanol interpretiert werden. Andererseits könnte Isopropanol, das in nicht toxischen Konzentrationen im Serum des Patienten nachgewiesen wurde, auch metabolisch aus Aceton entstanden sein (7).

Im Urin der Patientin wurden außerdem Benzodiazepine gefunden, die die Wirkungen des Methanols und Acetons verstärken konnten. Triclosan ist als Konservierungsmittel in vielen Kosmetika enthalten und wird häufig im toxikologischen Urinscreening nachgewiesen.

Es ist davon auszugehen, dass die Patientin ein Gemisch aus Methanol und Isopropanol oder Aceton zu sich genommen hat. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik ergab sich kein Anhalt für die Aufnahme von Ethanol. Das aufgenommene Produkt konnte von der Patientin auch im Nachhinein nicht näher bezeichnet werden. Zwei nach ihren Angaben evtl. in Frage kommende Asservate wurden untersucht, enthielten aber kein Methanol. Die Quelle der Vergiftung bleibt damit unklar, zumal den Autoren kein Frostschutzmittel mit der in Frage kom-

menden Zusammensetzung (Hauptbestandteil Methanol, geringerer Anteil Isopropanol oder Aceton, kein Ethanol, keine Glykole) bekannt ist und - zumindest in Deutschland - nur sehr wenige im Haushalt genutzte Produkte einen toxikologisch relevanten Anteil an Methanol enthalten.

Trotz des initial hohen Methanolspiegels und der verspätet begonnenen spezifischen Therapie war der Verlauf erfreulicherweise komplikationslos.

5. Schlußfolgerungen:

- Methanolintoxikationen treten heute selten auf, dennoch sollte sowohl bei der ärztlichen Diagnostik und als auch bei einer toxikologischen Laboruntersuchung an die Möglichkeit einer solchen Vergiftung gedacht werden. Dies ist umso wichtiger, als heute bei rechtzeitiger sachgerechter Antidot- und Gifteliminierungstherapie die Prognose auch schwerer Methanolvergiftungen gut ist.
- Die Anamnese bei Verdacht auf eine Vergiftung mit organischen Lösemitteln kann lückenhaft und irreführend sein; eine sichere Diagnose kann dann nur durch gezielte klinisch-toxikologische Analytik gestellt werden.

Die Autoren danken Herrn Dr. Calwelage, Osnabrück, für die freundliche Überlassung der Photographie.

Literatur

1. H. Orthner (1951) Die Methylalkohol-Vergiftung mit besonderer Berücksichtigung neuartiger Hirnbefunde. Berlin: Springer
2. H. Desel (2002) Auswertung der GIZiNDEX-Falldatenbank des GIZ-Nord, Stand 08.05.2002, unveröffentlicht.
3. H. Desel & H.Neurath (1999) Bestimmung von Glycolethern mittels GC/FID. In: Beiträge z. XI. Symposium der GTFCh in Mosbach 1999 (F. Pragst, Hrsg.), Heppenheim, S. 233-237
4. K. Pfleger, H.H.Maurer & A. Weber (1992): Mass spectral and GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants, and their metabolites. 2nd ed. Weinheim: VCH, Part 1, p. 6
5. P. E. Noker et al. (1980) Methanol toxicity: treatment with folic acid and 5-formyl tetrahydrofolic acid. Alcoholism 4, 378-383
6. POISINDEX® Editorial Staff: Acetone (Management/Treatment Protocol). In: B. Rumack et al. (Eds): POISINDEX® System.MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires 12/2001)
7. G.D. Lewis et al. (1984) Metabolism of acetone to isopropyl alcohol in rats and humans. J. Forensic Sci. 29, 541-549