

Delir und Demenz infolge akuter und chronischer Intoxikation mit Nitroverdünnern

Diskussion anhand eines Fallbeispiels

■ J. Strnad^a, G. Missler^b, S. Hänggi^b, M. Bahro^b

^a Service universitaire de psychogériatrie, Nes-03, CHUV, Lausanne

^b Abteilung für Gerontopsychiatrie, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern, Direktion für Klinische Psychiatrie, Bern

Summary

Strnad J, Missler G, Hänggi S, Bahro M. Delirium and dementia following acute and chronic intoxication with organic solvents: discussion illustrated by a case report. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2000;151:190–4.

Intoxication with organic solvents may present with psychotropic effects following occupational exposure or abuse of these agents. Structural damage of the central nervous system may occur in chronic exposure to solvent vapours and lead to symptoms of cognitive dysfunction or dementia. Diagnostic difficulties are due to potential occurrence of combined neurotoxic influence. Also, comorbidity with neurodegenerative disorders has to be considered, particularly in elderly patients. A 66-year-old painter was referred to inpatient psychiatric treatment because of a delirium. Dementia was diagnosed with predominant deficits in short-term memory and frontal-lobe functions. The deleterious effects of organic solvents in this patient with a long history of exposure and occasional abuse of nitrosolvents have probably contributed to the pathogenesis of this disorder. According to the present state of knowledge, there are some hints indicating specific morphological lesions and dysfunctions of the central nervous system following exposure to organic solvents. Cases like this one also implicate issues of prevention, occupational risks and health insurance.

Keywords: delirium; dementia; organic solvents; toluene

Zusammenfassung

Intoxikationen mit organischen Lösungsmitteln treten als Folge gewerblicher Expositionen oder eines Missbrauchs dieser auch psychotrop wirkenden Substanzen auf. Chronische Vergiftungen mit in Nitroverdünnern enthaltenen Lösungsmitteln können strukturelle Schädigungen des zentralen Nervensystems verursachen und dadurch zur Entwicklung kognitiver Defizite und Demenz führen. Kombinierte neurotoxische Einflüsse und zusätzlich gerade bei älteren Patienten neurodegenerative Erkrankungen können die Diagnostik erschweren. Ein 66-jähriger Flächenmaler kam wegen eines Delirs in psychiatrische Behandlung. Die Abklärung ergab eine dem Delir zugrundeliegende Demenz mit vorrangiger Störung des Kurzzeitgedächtnisses und der frontalen Funktionen. Ätiologisch konnte das Leiden dieses Patienten mit jahrzehntelanger Expositionsdauer und zeitweiligem Missbrauch eines Nitroverdünners mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine akute und chronische Lösungsmittelexposition zurückgeführt werden. Die Existenz teilweise spezifischer funktioneller und morphologischer Schädigungsmuster durch organische Lösungsmittel zeichnet sich gemäss dem aktuellen Wissensstand ab. Solche Fälle implizieren weiterhin prophylaktische, arbeitsmedizinische und versicherungsrechtliche Fragestellungen.

Schlüsselwörter: Delir; Demenz; organische Lösungsmittel; Toluol

Einleitung

Handelsübliche «Nitro-» oder «Universalverdünner» enthalten toxikologisch bedenkliche organische Lösungsmittel wie Toluol und Xylol, welche neben Schäden anderer Organsysteme [1, 2] auch neurologische sowie neuropsychiatrische Symptome verursachen können [2–4]. Intensive kurzdauernde Einwirkung verursacht euphorische Rauschzustände, die bei schweren Vergiftungen in ein narkotisches, lebensbedrohliches Stadium

Korrespondenz:

Dr. med. Jindrich Strnad
Service universitaire de psychogériatrie
Nes-03
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CH-1011 Lausanne

einmünden. Unter chronischer Exposition können strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems entstehen. Klinische Korrelate sind dann vegetative und affektive Störungen sowie schliesslich kognitive Defizite bis hin zur Demenz. Mischformen akuter und chronischer Vergiftungen sind möglich.

Die Risikopopulationen für akzidentelle und absichtliche Intoxikationen mit organischen Lösungsmitteln sind heterogen. Überwiegend junge Menschen, die mit dem «glue-» oder «paint-sniffing» experimentieren [5], finden sich neben beruflich exponierten Personen im zumeist mittleren und höheren Lebensalter. Weiter bestehen Hinweise auf vermehrte Inzidenz des Alkoholmissbrauchs unter beruflich stark exponierten gewerblichen Malern [4, 6]. Die pathogenetische Deutung einer neuralen Schädigung ist bei kombinierten Noxen sehr schwierig und im wesentlichen nur in Form einer Gewichtung möglich. Anhand eines Fallbeispiels diskutieren wir die Problematik der Diagnostik und Therapie.

Fallbeispiel

Der Patient F. K., ein 66jähriger alleinstehender Flächenmaler, ist gemäss Aussagen seiner Arbeitskollegen von freundlichem, kontaktfreudigem und meistens zu Spässen aufgelegtem Naturell. Sein Umgang mit den teilweise erheblich toxischen Arbeitsmaterialien wird als unbekümmert geschildert. Seit etwa 5 Jahren wirkt er vermehrt verlangsamt und vermindert belastungsfähig. Er bekundet beispielsweise eine auffallende Mühe bei Planung und Koordination seiner nur noch in beschränktem Umfang praktizierten Arbeit. Im Alltag kommt er zwar ohne Unterstützung zurecht, ist jedoch nicht mehr in der Lage, komplexere administrative Verpflichtungen wie Anmeldungen am Wohnort oder bei der Krankenkasse zu erledigen.

Während einer mehrtägigen Auftragsarbeit gerät der Patient in einen Verwirrheitszustand, trägt sinnlos Arbeitsutensilien am Arbeitsplatz umher, wird unfähig zu arbeiten und irrt schliesslich ziellos durch die Stadt. Seine Gedanken werden zusammenhanglos, und er äussert unverständliche Verfolgungsideen. Schliesslich wird er von seinem Arbeitgeber unter Einbezug der Polizei in eine internistische Notfallaufnahme gebracht. Es wird ein Delirium diagnostiziert ohne Hinweise auf eine akute zerebrovaskuläre oder systemische Kreislaufkomplikation. Häufige metabolische Entgleisungen wie Diabetes mellitus oder Elektrolytverschiebungen können ebenfalls aus-

geschlossen werden. Körperliche Beschwerden wie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Nausea oder Erbrechen werden vom Patienten verneint. Zur weiteren Abklärung und Therapie wird der Patient in psychiatrische Behandlung überwiesen.

Herr F. K. ist bei quantitativ klarem Bewusstsein, euphorisch gestimmt und psychomotorisch angetrieben. Er ist in allen Ebenen desorientiert, blickt staunend umher, ist dabei sehr ablenkbar, suggestibel und scheint auch optische Wahrnehmungsstörungen zu haben. Sein Denken bleibt zunächst beschleunigt und inkohärent. Die wiederholte körperliche Untersuchung ergibt einen internistisch unauffälligen Befund. Im neurologischen Status findet sich ein intakter Hirnnervenbefund. Die motorische Prüfung ist regelrecht. Die Muskeleigenreflexe sind seitengleich mittellebhaft auslösbar. Pyramidenbahnzeichen fehlen. Sensibilität und Koordination sind ohne pathologischen Befund. Unter den Laborbefunden sind eine leichte SGOT-Erhöhung auf 58 U/l und ein leichtgradig erhöhter Blei-Serumspiegel von 1,5 µmol/l auffallend. Eine Hypokaliämie wird ausgeschlossen.

Das Delirium klingt innerhalb der ersten beiden Hospitalisationswochen ab. Nun stehen deutliche Störungen des Kurzzeitgedächtnisses im Vordergrund, gepaart mit Einbussen des abstrakt/logischen Denkvermögens und der praktischen Fähigkeit, Probleme zu lösen. Eine flach euphorische Stimmungslage mit Neigung zum Witzeln persistiert. Neuropsychologische Untersuchungen ergeben schwerpunktmässig Dysfunktionen des verbalen und figuralen Gedächtnisses sowie der Frontalhirn- und Sprachfunktionen. Der verbale Antrieb ist erheblich vermindert und durch Regelbrüche gekennzeichnet. Der figurale Antrieb ist quantitativ besser, allerdings besteht eine deutliche Tendenz zur Perseveration. Bei der Sprachprüfung fällt auf, dass das Nachsprechen erschwert und das Lesen nur buchstabenweise möglich ist. Das Schreiben gelingt nicht. Die MMS-Punktzahl beträgt 20. Die Kriterien einer Demenz – diagnostiziert nach DSM-IV – sind aus klinischer Sicht erfüllt.

Im Schädel-CT werden multiple flauere, rund einen Zentimeter grosse abgegrenzte Herde in beiden Marklagern festgestellt. Das Schädel-MRI lässt hyperdense periventriculär und subkortikal lokalisierte Veränderungen erkennen ohne Hinweise auf Blutungen bei unauffälligen Blutleitern.

Der Patient gibt einen einmaligen Missbrauch des Nitroverdünners an, welchen er am Arbeitsplatz inhaliert habe. Er verneint jedoch einen regelmässigen Missbrauch der Lösungsmittel und negiert auch regelmässigen Alkoholkonsum. Seine

Arbeitskollegen haben ihn jedoch auch schon beim absichtlichen Einatmen konzentrierter Nitroverdünnerdämpfe beobachtet. Sechs Wochen nach Hospitalisationsbeginn ist beim Patienten klinisch eine leichte Verbesserung der kognitiven Funktionen zu beobachten. Vorbeugenden Ratschlägen gegenüber bleibt der Patient indifferent und bagatellisiert die ihm geschilderten Gefahren. Zur vorgesehenen ambulanten Kontrolle erscheint er nicht. Einige Monate später wird er zufällig von Klinikmitarbeitern bei neuen Malerarbeiten beobachtet.

Diskussion

«Nitroverdünner» oder «Universalverdünner» sind ein in der Zusammensetzung nicht eindeutig definiertes Gemisch verschiedener organischer Lösungsmittel. Gemäss Auskunft des Schweizerischen Toxikologiezentrums in Zürich enthalten solche frei erhältlichen Produkte zumeist Xylol und Toluol, Aceton, Methanol und Äthanol, oft Terpentin, und in geringen Mengen auch das hochgiftige Benzol. Maler verwenden das Gemisch zum Verdünnen synthetischer Anstriche und als Reinigungsmittel. Dabei werden die flüchtigen Lösungsmittel bei ungeschützter Arbeit in Form von Dämpfen über die Atemwege und allenfalls in geringeren Mengen auch in flüssiger Form perkutan resorbiert. Die lipophilen Eigenschaften der Lösungsmittel begünstigen deren Resorption und auch Kumulation im Körperfettgewebe, darunter somit auch im zentralen Nervensystem. Über noch weitgehend ungeklärte Wege, die jedoch teilweise Parallelen zu Vorgängen bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen aufweisen [7, 8], werden nach Überschreitung kritischer Mengen neurotoxische Mechanismen in Gang gesetzt. Die Folgen sind die Demyelinisierung der Axone und schliesslich der Untergang von Neuronen [5, 8, 9]. MRI-Untersuchungen des Schädels zeigen beispielsweise gemäss Filley und Mitautoren bei Personen mit chronischem Missbrauch von Toluol eine verstärkte Signalgebung in der weissen Hirnsubstanz und Verwischung der Grenze zwischen weisser und grauer Substanz [10]. Solche Befunde wurden zum Beispiel von Caldemeyer und Mitarbeitern reproduziert, ergänzt um beobachtete Veränderungen der Basalganglien und kortikale Atrophien [7]. Es gibt klare Hinweise auf Korrelationen zwischen der Ausprägung dieser Befunde, kognitiven Defiziten und pathologisch-anatomisch nachgewiesenem Verlust von Axonen und Neuronen [7, 10].

Dass Studienresultate, die bei toxikomanen Patienten mit einer Exposition [5], welche unter normalen Bedingungen bei Arbeiten mit Lösungsmitteln bei weitem nicht erreicht wird [11], nicht ohne weiteres auf beruflich exponierte Personen übertragen werden können, ist naheliegend. Dennoch haben epidemiologische Untersuchungen eindeutige Zusammenhänge zwischen Expositionsdauer, Kumulation der Stoffe im Organismus sowie neuropsychiatrischer Morbidität gezeigt [4, 12]. Entsprechende Arbeiten weisen auf eine erhöhte psychiatrische Morbidität von Personen mit einer langjährigen beruflichen Lösungsmittelexposition hin [4, 6, 9, 12]. Teilweise sind die Resultate jedoch kontrovers. So fanden O'Flynn und Mitautoren bei der Durchsicht von Todesbescheinigungen, bei denen die Todesursache einer präsenilen Demenz deklariert worden war, keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Gruppe von männlichen Patienten, die organischen Lösungsmitteln ausgesetzt war, und einer Kontrollgruppe, die keinen Kontakt mit diesen Substanzen gehabt hatte, bezüglich der mutmasslichen Noxe [13]. Neben methodologischen Schwierigkeiten kompromittieren begleitende potentiell neurotoxische Einflüsse wie Alkoholismus oder Risikofaktoren für andere neurodegenerative Leiden die Interpretation der Befunde [4, 9]. Gerade die Berufsgruppe der Maler könnte eine erhöhte Alkoholismusgefährdung haben, wie beispielsweise auch Gubéran und seine Gruppe beim Vergleich Genfer Maler und Elektriker feststellten [1]. Wahrscheinlich erhöht Alkoholmissbrauch die Neurotoxizität verschiedener Lösungsmittel [6].

Wie weit das in Skandinavien bislang häufiger festgestellte und als Berufskrankheit akzeptierte «painters' syndrome» [1] auf einen Bias zurückzuführen ist, lässt sich aus der Literatur nicht ersehen. Auffallend ist, dass zahlreiche epidemiologische Studien aus Skandinavien stammen und mithin eine erhöhte Sensibilisierung für gesundheitliche Lösungsmittelschäden in diesen Ländern angenommen werden darf. Jedoch gibt es Hinweise auf eine Angleichung der diagnostischen und versicherungsrechtlichen Praxis in verschiedenen Ländern während der letzten Jahre [3].

Der Patient in unserem Fallbeispiel war als Zimmermaler einer jahrzehntelangen gewerblichen Exposition mit diversen Lösungsmitteln ausgesetzt, zuletzt offenbar vor allem Nitroverdünnerdämpfen mit den oben beschriebenen Inhaltsstoffen. Soweit bekannt verzichtete er auf Schutzmassnahmen, wie sie beispielsweise von der SUVA empfohlen werden [11], und inhalierte zumindest vereinzelt konzentrierte Nitroverdün-

nerdämpfe. Das Intoxikationsmuster kann somit als einerseits chronisch und schleichend, andererseits als akut-intermittierend infolge der beruflichen Expositionsspitzen und des Missbrauchs bezeichnet werden. In der Vorgeschichte war eine zunehmende Wesensänderung auffällig, und fremdanamnestic Angaben liessen auf kognitive Defizite seit mehreren Jahren schliessen. Die kognitiven Einbussen waren begleitet von funktionalen Defiziten, das heisst, Defiziten in der Alltagsbewältigung. Kognitive und funktionale Einbussen als definitionsbildende Merkmale einer Demenz waren im Falle dieses Patienten wegweisend für die klinische Einschätzung des Krankheitsbildes. Gestützt wurde diese Diagnose durch neuropsychologische und bildgebende Zusatzuntersuchungen.

Das Delirium als eine akute neuropsychiatrische Komplikation entwickelte sich wahrscheinlich auf dem Boden der vorbestehenden zerebralen Schädigung nach erneuter konzentrierter Einwirkung der Noxen. Die beobachtete Symptomatik ist mit den bekannten klinischen Auswirkungen organischer Lösungsmittel vereinbar [2, 4, 6, 10]. Der klinische Verlauf mit partieller Erholung unter Ausbleiben weiterer Gifteinwirkung stützt schliesslich ebenfalls die Annahme einer vorrangigen Verursachung der Symptome durch organische Lösungsmittel [2, 11], dabei wahrscheinlich überwiegend durch die Benzolhomologe Toluol und Xylol [12].

Auch die Resultate der CT- und MRI-Untersuchungen des Schädels haben deutliche Ähnlichkeiten mit Befunden bei Personen mit inhalativem Toluolmissbrauch und können bei diesem Patienten nicht zwingend durch eine andere häufigere Ursache erklärt werden [7, 10]. Wir konnten in diesem Fall keine erhöhte Gefährdung für zerebrovaskuläre Komplikationen eruieren, und auch ein Alkoholismus war nicht bekannt.

Bemerkenswert erscheint uns auch ein Missbrauch der Lösungsmittel im Alter des Patienten zu sein, da dieses Phänomen epidemiologisch ganz überwiegend jungen Populationen zugeordnet wird [5]. Wie weit es sich um ein unter exponierten Personen im fortgeschrittenen Lebensalter allenfalls häufigeres Suchtverhalten handeln könnte, entzieht sich bislang unserer Kenntnis.

Die Bleibestimmung im Serum wurde vorgenommen, um Hinweise auf eine allfällige zusätzliche Vergiftung mit diesem neurotoxischen Schwermetall zu erhalten. Der nur geringfügig erhöhte Basiswert liess uns jedoch von weiteren Analysen absehen, wobei die Möglichkeit einer kumulativen Schädigung im strengen Sinne nicht ausgeschlossen ist.

Schlussfolgerungen

Das Fallbeispiel skizziert Kontroversen der Diagnostik einer neuralen Schädigung durch organische Lösungsmittel. Im Vergleich zu Demenzen häufiger Genese stellen solche Fälle in der psychiatrischen Praxis und Klinik sicher seltene Ausnahmen dar. Dennoch sollte in Anbetracht der Korrelation zwischen Kumulation und Auswirkung an die Differentialdiagnose einer Lösungsmittelschädigung bei entsprechender langjähriger Expositionsanamnese gedacht werden. Das Potential einer partiellen Reversibilität der Symptome bei Vermeidung weiteren Kontaktes mit den Noxen rechtfertigt eine gezielte Abklärung und Einleitung prophylaktischer Massnahmen [14]. Praxisrelevant können damit auch Fragen eines Berufswechsels bei symptomatischen exponierten Personen und versicherungsrechtliche Fragestellungen an den Arzt sein.

Die genauere Eingrenzung allenfalls typischer morphologischer Schädigungsmuster sowie charakteristischer Symptom-Cluster und die mögliche Modellfunktion dieser Noxen im Rahmen der Erforschung neurodegenerativer Prozesse wird in der Literatur diskutiert [15].

Die bereits jetzt bekannten gesundheitlichen Auswirkungen organischer Lösungsmittel sind unseres Erachtens konsistent genug, um von ärztlicher Seite her energischer vor einem weiterhin sorglosen Umgang mit diesen Stoffen zu warnen. Es ist zu erwarten, dass die aktuell festgelegten Expositionsgrenzwerte an Arbeitsplätzen, gestützt auf die neueren Untersuchungsergebnisse, überdacht werden müssen [3, 12]. Die breite Verwendung potentiell hochtoxischer Stoffe in Haushalten, die freie Vermarktung vieler Lösungsmittel ohne genauere Deklaration drohender Gefahren sowie deren Missbrauch auch durch sozial wenig auffällige Mitglieder der Gesellschaft sollten vermehrt kritisch untersucht und öffentlichkeitswirksam diskutiert werden.

Literatur

- 1 Gubéran E, Usel M, Raymond L, Tissot R, Sweetnam PM. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: a historical prospective study. *Br J Ind Med* 1989;46:101-12.
- 2 Moeschlin S. *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. 5 Aufl. Stuttgart: Thieme; 1972.
- 3 Hogstedt C. Has the scandinavian solvent syndrome controversy been solved? *Scand J Work Environ Health* 1994;20(Special No):59-64.
- 4 Mikkelsen S. Epidemiological update on solvent neurotoxicity. *Environ Res* 1997;73:101-12.

-
- 5 Dittmer DK, Jhamandas JH, Johnson ES. Glue-sniffing neuropathies. *Can Fam Physician* 1993;39:1965-71.
-
- 6 Cherry NM. Neurobehavioural effects of solvents: the role of alcohol. *Environ Res* 1993;62:155-8.
-
- 7 Caldemeyer KS, Armstrong SW, George KK, Moran CC, Pascuzzi RM. The spectrum of neuroimaging abnormalities in solvent abuse and their clinical correlation. *J Neuroimaging* 1996;6:167-73.
-
- 8 Wilson SP, Al Sarraj S, Bridges LR. Rosenthal fiber encephalopathy presenting with demyelination and Rosenthal fibers in a solvent abuser: adult Alexander's disease? *Clin Neuropathol* 1996;15:13-6.
-
- 9 Rasmussen K, Jeppesen HJ, Sabroe S. Solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Am J Ind Med* 1993;23:779-92.
-
- 10 Filley CM, Heaton RK, Rosenberg NL. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 1990;40:532-4.
-
- 11 Hofmann M. Erkrankungen durch Lösungsmittel. *SUVA, Arbeitsmedizin Nr. 17. 1. Auflage; 1988.*
-
- 12 Cherry NM, Labrèche FP, Mc Donald JC. Organic brain damage and occupational solvent exposure. *Br J Ind Med* 1992;49:776-81.
-
- 13 O'Flynn RR, Monkman SM, Waldron HA. Organic solvents and presenile dementia: a case referent study using death certificates. *Br J Ind Med* 1987;44:259-62.
-
- 14 Nolan KA, Blass JP. Preventing cognitive decline. *Clin Geriatr Med* 1992;8:19-34.
-
- 15 Verity MA. Environmental neurotoxicity of chemicals and radiation. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:437-42.