

Ethylenglykol

Synonyme

deutsch:

Glykol

Monoethylenglykol

1,2-Ethandiol

Ethlyenalkohol

Ethylenoxidhydrat

"Glystantin"

"Genantin"

engl./amerik.:

Glycol

Ethylene Glycol

Monoethylene Glycol

Ethandiol

1,2-Ethandiol

Ethylene Alkohol

Glycol Alkohol

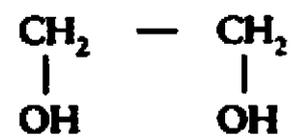
Dihydroxy ethane

Glycohol Alkohol

"MEG"

"Prestone"

Chemische Formel



Verwendung/Vorkommen

Ethylenglykol wird hauptsächlich in der Kraftfahrzeug- und in der Flugzeugindustrie als Hauptbestandteil frostsicherer Kühflüssigkeiten verwendet. Relativ weite Verbreitung findet es auch als Lösemittel für synthetische Harze, Cellulosefarben und Celluloselacke, als Füllmittel für Hydraulik- und Bremssysteme, als Weichmacher bei der Herstellung von Cellophan, Preßkorkscheiben und Papier, als Elektrolyt in Elektrolytkondensoren und als Großraumdesinfektionsmittel. In unterschiedlicher Konzentration ist Ethylenglykol auch in Kosmetika, Schmiermitteln, Antischaummitteln, Tinten, Heizbadflüssigkeiten und in Lösemitteln für Fruchtgeschmackstoffe enthalten.

Beschaffenheit

Ethylenglykol ist eine farb- und geruchlose, angenehm bittersüß schmeckende, stark wasseranziehende, viskose Flüssigkeit. Bezüglich seines chemischen Verhaltens nimmt es eine Mittelstellung zwischen dem trivalenten Alkohol Glycerin und dem univalenten Alkohol Ethanol ein. Beim Mischen mit Wasser, mit dem es sich ebenso wie mit Ethanol in jedem beliebigen Verhältnis mischen läßt, wird Wärme frei. Ethylenglykol vermischt sich nicht mit Diethylether, Benzol, Chloroform und Petrolether. Weitere physikalische und chemische Eigenschaften des Ethylenglykol sind nachfolgend zusammengestellt.

Molekulargewicht: 62,4

spezifisches Gewicht: 1,1176/15 °C

Dichte: 1,1131/20 °C

Refraktion: $n^{22} = 1,4212$

Dampfdruck: 0,09 Torr/20 °C

Siedepunkt: 197,2 °C

Gefrierpunkt: -13 °C

Flammpunkt: 111 °C

Zündtemperatur: 410 °C

Wirkungscharakter

Vergiftungen mit Ethylenglykol beruhen auf Unfällen oder erfolgen in Selbstmordabsicht. Ethylenglykol selbst ist ungiftig. Erst nach Resorption entstehen toxische Metaboliten. Klinisch wird die Ethylenglykolvergiftung nach zeitlichem Ablauf und nach der Wirkung der Metaboliten in drei Stadien eingeteilt.

Das *erste Stadium*, die metabolische und zentralnervöse Manifestation, beginnt etwa 30 Minuten bis zu 12 Stunden nach der Einnahme von Ethylenglykol. Es entwickelt sich durch die Anreicherung verschiedener Säuren (z. B. Glykolsäure, Ameisensäure, Oxaloesigsäure) eine schwere metabolische Azidose. Die Glykolsäure spielt dabei die größte Rolle, da sie sich vermehrt ansammelt. Die anfänglich auftretenden neurologischen Symptome gleichen denen einer Alkoholintoxikation. Im weiteren Verlauf kann es zu Krampfanfällen kommen und je nach Giftmenge zur Bewußtseinsstörung oder zum tiefen Koma. Beobachtet wurde auch der Zusammenhang zwischen Ethylenglykolvergiftungen und Veränderungen am Zentralnervensystem. In den Gefäßen des Gehirns und der Hirnhaut fand man Oxalatkristalle.

Das *zweite Stadium* beginnt etwa 12 Stunden nach der Einnahme von Ethylenglykol. Die direkt toxischen Wirkungen betreffen das Herz und die Atmung.

Das *dritte Stadium*, die renale Manifestation, beginnt nach 24 bis 72 Stunden. Die schon im ersten Stadium beginnende Niereninsuffizienz prägt sich weiter aus. Im Urin treten Oxalatkristalle, Eiweiß und Blut auf, die Nieren schmerzen, und im weiteren Verlauf kommt es zur verminderten Harnproduktion. Die Übergänge der drei Stadien sind fließend, der Tod kann in jedem Stadium eintreten (➔ Hülsmann, 1989).

Aldehyde - und viele der beim Ethylenglykolabbau entstehenden Metabolite sind Aldehyde - hemmen die oxidative Phosphorylierung, die DNA-Replikation und RNS-Produktion und reagieren mit aktiven SH-Gruppen verschiedener Enzyme, mit Kollagen und mit den Aminogruppen von Proteinen (➔ Parry et al. 1974, ➔ Vale et al., 1976).

Außerdem hemmen die aufgeführten Verbindungen spezifisch das Atemzentrum, vermindern den Serotoninstoffwechsel und verändern den ZNS-Aminspiegel (➔ Parry et al., 1974, ➔ Vale et al., 1976).

Das Zusammenfallen der ZNS-Symptomatik mit dem Maximum der Aldehydproduktion bestätigt die Ätiologie der Ethylenglykolabbauprodukte für die ZNS-Symptome. Daß daneben aber auch zusätzlich Oxalsäure, wenn sie zu diesem Zeitpunkt auch nur in geringen Mengen vorhanden ist, eine gewisse Rolle bei der ZNS-Schädigung spielt, ist wahrscheinlich.

Inwieweit die Ethylenglykolmetaboliten für die Veränderungen am Herz-Kreislaufsystem, der Lunge und der Leber verantwortlich sind, ist derzeit noch nicht geklärt.

Die nephrologischen Schäden sind sicher zum größten Teil auf die Toxizität der Oxalsäure zurückzuführen. Wie die Nierenschädigung im einzelnen abläuft, dafür finden sich in der Literatur unterschiedliche Theorien. Levy ist der Meinung, daß Oxalsäure von den Zellen der proximalen Tubuli sezerniert wird, wobei es intrazellulär zur Chelatbildung mit Ca^{++} und Mg^{++} -Ionen kommt, was zu Nekrosen führen soll (➔ Levy, 1960). Andere Autoren erklären die Nierenveränderung mit dem Ausfallen von unlöslichen Ca^{++} -Oxalatkristallen in den Tubuluslumina, wodurch es zur mechanischen Verstopfung der Tubuli kommt (➔ Bove et al., 1966). Eine weitere Möglichkeit, die toxische Wirkung der Oxalsäure zu erklären, besteht darin, daß es durch Ablagerung von Oxalatkristallen in den Kapillarwänden zu diffusen Schäden am Blutgefäßsystem kommt, die dann sekundär über die entstehende Hypoxämie, zu den Erscheinungen seitens der Niere, der Lunge, des Herzens und zum Teil auch des Gehirns führen (➔ Hagemann et al., 1948).

Die bei einer Ethylenglykolvergiftung regelmäßig vorhandene metabolische Azidose dürfte zum einen auf einer zentral bedingten Regulationsstörung des Säure-Basen-Haushaltes, zum anderen auf einem erhöhten Anfall saurer Valenzen aus dem Ethylenglykolabbau, zum dritten auf einer vermehrten Laktatproduktion beruhen.

Die häufig beobachtete Hypokalzämie wird von einigen Autoren durch den Entzug von Ca^{++} -Ionen bei der Chelatbildung mit Oxalsäure erklärt (➔ Parry et al., 1974, ➔ Vale et al., 1976)

Brauchbare Erklärungen für die Pathogenese der Blutbildveränderungen nach oraler Aufnahme von Ethylenglykol oder die klinisch pathologischen Veränderungen nach längerdauernder Inhalation von Ethylenglykoldämpfen finden sich in der Literatur nicht.

Pathologie:

Die pathologischen Veränderungen im Anschluß an eine Ethylenglykolvergiftung sind in den Organen am ausgeprägtesten, von denen die schwersten klinischen Erscheinungen kommen, nämlich im ZNS, Niere, Herz und Lunge. Weitere schwere Veränderungen sind in der Leber zu beobachten, vermutlich deshalb, weil in diesem Organ der Hauptabbau des Ethylenglykol durch die Alkoholdehydrogenase abläuft. Die anderen Körperorgane werden durch Ethylenglykol bzw. dessen Stoffwechselmetaboliten nicht oder in geringem Ausmaß geschädigt.

ZNS-Veränderungen:

a. Makroskopische Veränderungen

Insgesamt macht das Gehirn in der Regel einen aufgequollenen, ödematösen Eindruck (→ Levy et al., 1960). An der Organoberfläche, in den Sulci und zum Teil auch auf der Schnittfläche der weißen und grauen Substanz befinden sich mehr oder weniger stark ausgeprägte Blutungen (→ Hagemann et al., 1948).

b. Mikroskopische Veränderungen

Auffallend ist eine allgemeine Hyperämie der Gefäße des Gehirns und zum Teil auch der weichen Hirnhäute (→ Boemke et al., 1943).

Die kleinen Gefäße der grauen und weißen Substanz des Großhirns sind häufig von entzündlichen Zellinfiltraten und von Erythrozyten umgeben, die so ausgeprägt sein können, daß sie als regelrechte Ringblutungen imponieren (→ Boemke et al., 1943). Die Ganglienzellen in diesem Bereich zeigen vielfach typische Zeichen einer Nekrose (→ Frang et al., 1967). Degenerative Veränderungen einzelner, diffus über das gesamte Kleinhirn verstreuter Purkinjezellen wurden ebenfalls beobachtet (→ Pons et al., 1946). Ca^{++} -Oxalatablagerungen, vor allem in der Media, Adventitia und im perivaskulären Raum der kleinen Blutgefäße, sind ebenfalls regelmäßig beschriebene ZNS-Veränderungen (→ Friedman et al., 1962). Die Lokalisation der Oxalatablagerungen ist dabei unabhängig von der Lokalisation der anderen beschriebenen Hirnschäden (→ Parry et al.). Nach Literaturangaben sind diese Kristallablagerungen vor allem auf die kleinen Blutgefäße im Bereich der Capsula interna (→ Hagemann et al., 1948), des Plexus choroideus (→ Friedman et al., 1962) des dorsomedialen Thalamus, des Pallidum, des Striatum, des Nucleus amygdaloideus, des Cerebellum, des Hirnstamms und der Hirnhäute beschränkt (→ Frang et al., 1967).

Nierenveränderungen:

a. Makroskopische Veränderungen

Die Nieren erscheinen geschwollen (→ Friedman et al., 1962), im Bereich der Nierenkapsel und im Nierenbecken sind oft petechiale Blutungsherde vorhanden (→ Hagemann et al., 1948).

b. Mikroskopische Veränderungen

Auch bei der Niere ist eine allgemeine Injektion der Blutgefäße auffallend (→ Hagemann et al., 1948). Die Glomeruli sind in der Regel unverändert (→ Collins et al., 1970), lediglich eine Verdickung der Glomerulusbasalmembran wird manchmal beobachtet (→ Smith et al.).

Die schwersten Nierenveränderungen sind im Bereich der proximalen Tubuli lokalisiert; das Tubulusepithel zeigt dabei alle möglichen Zeichen einer Zellschädigung, angefangen von einer hydropischen Zellschwellung (→ Berman et al., 1957) über eine fettige Degeneration (→ Boemke et al., 1943) bis zur ausgeprägten Epithelnekrose mit Kernpyknosen etc. (→ Du Bois et al., 1959). Die Tubulusbasalmembran ist meistens nicht mitbeteiligt (→ Bergner et al., 1953). Die meisten Tubuluslichtungen des proximalen Systems sind so stark mit Ca^{++} -Oxalatkristallen unterschiedlicher Größe und mit Proteinsubstanzen ausgefüllt, daß das Tubuluslumen erweitert erscheint (→ Berman et al., 1957). Die pathologischen Tubulusveränderungen nehmen zum distalen Tubulusende hin ab (→ Hagemann et al., 1948). Das Niereninterstitium ist häufig ödematös aufgequollen und vielfach zellulär infiltriert (→ Collins et al., 1970). Blutgefäßwandschäden in der Niere wurden beschrieben (→ Smith, 1951).

Lungenveränderungen:

a. Makroskopische Veränderungen

Sowohl auf der Pleura visceralis als auch auf der Pleura parietalis sind petechiale Blutungen, die manchmal Hämatomgröße annehmen können, lokalisiert (→ Hagemann et al., 1948). Die Lunge ist leicht verfestigt, im Lungenparenchym befinden sich häufig kleinere Blutungen (→ Hagemann et al., 1948) und/oder bronchopneumonische Herde (→ Levy et al., 1960).

b. Mikroskopische Veränderungen

Die Lungenkapillaren sind stark injiziert (→ Hagemann et al., 1948), bronchopneumonische Herde meist vergesellschaftet mit einem mehr oder minder deutlich ausgeprägten Lungenödem werden regelmäßig beobachtet (→ Friedman et al., 1962). Die Alveolarwände erscheinen manchmal durch Auflagerungen von fibrinartigem Material verdickt (→ Hagemann et al., 1948).

Kristallablagerungen, ähnlich wie beim Gehirn und in der Niere, konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

Herzveränderungen:

a. Makroskopische Veränderungen

Die Herzkammern sind in der Regel dilatiert (→ Friedman et al., 1962). Auf der Epikardoberfläche sind gelegentlich, hauptsächlich entlang der Koronargefäße, petechiale Blutungen lokalisiert, die manchmal aber auch Hämatomgröße annehmen können (→ Hagemann et al., 1948).

b. Mikroskopische Veränderungen

Die Koronargefäße sind injiziert (→ Hagemann et al., 1948), eine Degeneration der Gefäßwände und zum Teil auch der Herzmuskelfasern in Form von Zellschwellungen, fettigen intrazellulären Ablagerungen, Verlust der Querstreifung und dergleichen wurden beschrieben (→ Hagemann et al., 1948). Interstitielle Ansammlungen von Granulozyten, vor allem in Epikardnähe, scheinen regelmäßig aufzutreten (→ Friedman et al., 1962).

Leberveränderungen:

Die Leber ist meist vergrößert (→ Aquino et al., 1972). Mikroskopisch wird eine zentrolobuläre Zelldegeneration in Form von Zytoplasmavakuolen (→ Hagemann et al., 1948), Verfettung oder Nekrosen (→ Frang et al., 1962, 1967) festgestellt. Intranukleäre Oxalatablagerungen wurden ebenfalls beschrieben (→ Doerr et al., 1947).

Magenveränderungen:

Auf der Magenoberfläche werden oft hämorrhagische Bezirke aufgefunden (→ Hagemann et al., 1948).

Toxizität

Mit steigender Verwendung mehrten sich auch die Berichte über Vergiftungsfälle durch Ethylenglykol. Kamen Bachem im Jahr 1917 und Page im Jahr 1927, nachdem sie die orale Aufnahme von 45 ml bzw. 15 ml Ethylenglykol ohne klinisch pathologische Befunde überstanden hatten, noch zu der Annahme, daß es sich um eine relativ ungiftige Substanz handle (→ Bachem, 1917; → Page, 1927), so wurden bereits 1930 in der Literatur die ersten Todesfälle durch Intoxikation mit Ethylenglykol beschrieben (→ Brekke, 1930; → Hansen, 1930; Querries and Minor Notes, 1930).

Haggerty schätzte 1959, daß in den USA jährlich zwischen 40 und 60 Personen an den Folgen der Ethylenglykol-Vergiftung sterben (→ Haggerty, 1959). Die Letalität dürfte aber heute durch die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten erheblich niedriger liegen.

In Europa gehören Ethylenglykolintoxikationen eher zu den seltenen Vergiftungen; so wurden in Großbritannien zwischen 1945 und 1973 insgesamt nur 12 Todesfälle durch Ethylenglykol registriert (→ Vale et al., 1976).

Für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland liegen hierfür keine statistischen Angaben vor.

Weitaus die meisten Intoxikationen erfolgen durch orale Aufnahme der Substanz. Es wird in der Literatur aber auch vom Fall eines 21/2 jährigen Kindes berichtet, dem von der Mutter zu Hause ein Mittel, das in 20-25 ml Ethylenglykol gelöst war, als Klistier verabreicht wurde, und welches unter typischen Zeichen einer Ethylenglykolvergiftung starb (→ Brugsch et al., 1966).

Eine weitere Vergiftungsgefahr besteht in der perkutanen Resorption toxisch wirkender Giftmengen bei längerdauerndem Kontakt großer Hautflächen mit Ethylenglykol. Volkmann beschreibt einen Fall, bei dem ein 65jähriger Mann wegen einer ausgedehnten, teilweise nässenden Dermatitis mit einer Schüttelmixtur, bestehend aus Zink und Ethylenglykol, behandelt wurde und bei dem daraufhin deutliche Symptome einer Ethylenglykolvergiftung auftraten (→ Volkmann, 1950). Akute oder chronische Intoxikationen durch Inhalation von Ethylenglykol sind wegen der geringen Flüchtigkeit unter normalen Umständen praktisch unmöglich.

Troisi veröffentlichte 1950 Untersuchungen an 38 Arbeiterinnen, die in einer Elektrolytkondensatorfirma damit beschäftigt waren, eine auf 105 °C erhitzte Ethylenglykollösung auf Papierstreifen zu sprühen, und die dadurch ständig relativ hohen Ethylenglykolkonzentrationen ausgesetzt waren. Bei einigen dieser Frauen war es zu Gesundheitsstörungen gekommen, die auf die Exposition von Ethylenglykol zurückgeführt werden konnten (→ Troisi, 1950).

Wills et al., führten 1974 mit 20 Freiwilligen Versuche durch, bei denen sie die Testpersonen zunächst bis zu 22 Stunden pro Tag, einen Monat lang, Ethylenglykolluftkonzentrationen zwischen 3 und 67 mg/m³ aussetzten. Bei keiner der Testpersonen kam es zu klinisch pathologisch faßbaren Veränderungen. Ab Konzentrationen von 140 mg/m³ wurden bei allen Probanden Reizungen des Tracheo-Bronchialbaumes und Kopfschmerzen beobachtet. Bei Ethylenglykolkonzentrationen über 200 mg/m³ waren die Beschwerden so stark, daß die Testpersonen nur 1-2 Minuten in der Testkammer bleiben konnten. Blut- und Urinuntersuchungen waren aber auch bei diesen hohen Konzentrationen immer im Normbereich (→ Wills et al., 1974). Weitere chronische oder akute Vergiftungsfälle durch Inhalation von Ethylenglykol werden in der Literatur nicht beschrieben. Falls Ethylenglykol in höherer Konzentration in die Augen gelangt und nicht durch sofortige gründliche Augenspülung entfernt wird, kann es zu lokalen Schädigungen und zu Sehstörungen kommen.

Der MAK-Wert für Ethylenglykolkonzentrationen in der Umgebungsluft beträgt: 100 ppm.

Letaldosis:

Bereits 1932, als Ethylenglykol weithin noch als ziemlich untoxisch angesehen wurde, kam Hunt nach Tierexperimenten zu dem Ergebnis, daß die Letaldosis bei oraler Aufnahme von Ethylenglykol bei Menschen etwa 100 ml betragen müßte (→ Hunt, 1932). Dieser Wert wurde später durch tödlich verlaufende Ethylenglykolintoxikationen wiederholt bestätigt.

In der Literatur findet man als tödliche Dosis im allgemeinen 100-150 ml Ethylenglykol bzw. umgerechnet auf das Körpergewicht:

Letaldosis Mensch: 1,4-1,6 g Ethylenglykol/kg Körpergewicht

Die kleinste Menge, an der bisher ein Mensch nach oraler Aufnahme verstorben ist, beträgt 60 ml (→ Widmann, 1946).

Durch die Einführung der Hämodialyse und die Antidottherapie mit Ethylalkohol besserte sich die Prognose einer Ethylenglykolvergiftung ganz entscheidend. Seef et al. beschreiben die erfolgreiche Hämodialysebehandlung eines Patienten, der 400 ml Ethylenglykol getrunken hatte (→ Seef et al., 1970). Knepshild et al. konnten durch diese Therapiemaßnahme sogar einen Patienten nach Ingestion von 1200 ml Ethylenglykol retten (→ Knepshild et al., 1973).

Die Letalität der stationär behandlungsbedürftigen Ethylenglykolvergiftungen beträgt zur Zeit im Durchschnitt immer noch etwa 25%, die Letalität der schweren Fälle mit Hämodialysebehandlung liegt bei etwa 45% (→ Knepshild et al., 1973).

Symptome

Bei folgendem Symptomenkomplex muß immer an eine Ethylenglykollintoxikation gedacht werden:

- a. Symptome, ähnlich denen einer Ethanolvergiftung, bei gleichzeitigem Fehlen des sog. "typischen Alkoholgeruchs" in der Ausatemluft;
- b. Bewußtseinsbeschränkung (evtl. Coma) des Patienten, die mit einer schweren metabolischen Azidose einhergeht, eine diabetische Ketoazidose jedoch ausgeschlossen werden kann;
- c. niedriges spezifisches Gewicht (bzw. Osmolarität) und Vorhandensein von Protein und Ca^{++} -Oxalat-Kristallen im Harn.

Die weiteren Symptome wie Leukozytose, Differentialblutbild, EEG-Veränderungen, Oligurie bzw. Anurie erhärten den Verdacht einer Ethylenglykolvergiftung, sind aber nicht regelmäßig vorhanden oder treten erst relativ spät auf.

Nach Kontakt der Augen mit konzentrierten Ethylenglykollösungen kann es zu folgenden klinischen Veränderungen kommen: Lidödem, Rötung und Schwellung der Konjunktiven, Iridozyklitis, Trübungen in der vorderen Augenkammer, Verlangsamung der Pupillenreaktion auf Licht und Akkomodation, Sehverschlechterung. Sykowsky beobachtete unter dem Spaltnikroskop bei einem Patienten, dem beim Auffüllen eines Autokühlers mit Frostschutzmittel Ethylenglykol in die Augen gespritzt war, mehrere kleine, oberflächlich liegende Hornhautläsionen, staubförmige Ausfällungen und Falz- und Bruchstellen in der Membrana Descemeti. Die Kammerwasserkonvektion schien gestört zu sein. Die mikroskopische Untersuchung des Kammerwassers ergab eine hohe Zellzahl.

Nach Sykowsky verschwinden die angeführten Symptome in der Regel innerhalb eines Monats, ohne bleibende Schäden zu hinterlassen (→ Sykowsky, 1951).

In Tierversuchen verursachte die Applikation von Ethylenglykol in den Bindehautsack ähnliche Augenveränderungen, wie sie bei Menschen beobachtet wurden (→ Mc→ Donald et al., 1972).

Wie bereits in den Ausführungen über die Toxizität des Ethylenglykol erwähnt, berichtete bisher nur ein Autor über Vergiftungen, die auf längerdauernde Inhalation von relativ hohen Ethylenglykolkonzentrationen in der Einatemluft zurückzuführen waren.

Troisi beschrieb, daß neun der 32 Frauen, die ständig hohen Ethylenglykolkonzentrationen ausgesetzt waren, häufig ganz plötzlich in tiefe Bewußtlosigkeit fielen. Während dieser Anfälle waren bei ihnen keinerlei Anzeichen einer motorischen Unruhe oder Krämpfe zu beobachten. Nach 5-10 Minuten erwachten die Frauen aus ihrer Ohnmacht, und ihr Gesundheitszustand besserte sich so rasch, daß sie ihre Arbeit wieder aufnehmen konnten. Eine retrograde oder anterograde Amnesie bestand nicht. In klinischen Untersuchungen wurden bei fünf dieser Frauen ein ausgeprägter Nystagmus und eine absolute Lymphozytose beobachtet. Fünf weitere Fälle von Nystagmus wurden unter den restlichen Arbeiterinnen entdeckt. Bei allen Patientinnen verschwanden die Ohnmachtsanfälle, Nystagmus und Lymphozytose, nachdem sie eine andere berufliche Tätigkeit aufgenommen hatten.

Troisi gibt keine Erklärung für die Entstehungsursache der angegebenen klinisch pathologischen Veränderungen nach Inhalation von Ethylenglykol an (Troisi, 1950).

Nach oraler Aufnahme von Ethylenglykol kommt es in der Regel erst nach einer Latenzzeit von einer halben bis zu mehreren Stunden zu den ersten klinischen Symptomen. Diese bestehen häufig in uncharakteristischen Reizerscheinungen seitens des Magen-Darm-Traktes wie Übelkeit, Erbrechen, Hämatemesis, Durchfall, Bauchschmerzen etc.

Der weitere klinische Verlauf läßt sich nach den jeweils vorherrschenden Symptomen in drei Stadien einteilen (→ Aquino et al., 1972; → Berman et al., 1957; → Morini, 1954; → Parry et al., 1974; → Smith et al., 1969)

- a. Stadium der ZNS-Manifestation
- b. Stadium der cardio-pulmonalen Manifestation
- c. Stadium der Nieren-Manifestation

Die Ausprägung der verschiedenen Symptome in den einzelnen Stadien oder das Hinübergleiten des einen Stadiums in das nächst höhere ist dabei von der aufgenommenen Ethylenglykollmenge, vom Zeitpunkt des Therapiebeginns, von der Art der Therapiemaßnahmen, vom Allgemeinzustand des Patienten, etwaigen Vorschädigungen der am meisten betroffenen Körperorgane usw. abhängig.

Stadium der ZNS-Manifestation:

Dieses Stadium beginnt in der Regel 30 Minuten nach der Giffaufnahme und dauert im Mittel etwa 12 Stunden an. Die ersten Symptome lassen sich mit denen einer Ethanolvergiftung vergleichen: Somnolenz, schwankender ataktischer Gang, lallende Sprache, Neigung zur Konfabulation, Desorientiertheit, motorische und psychische Erregungszustände und dergleichen mehr.

Auffallend ist dabei das Fehlen jeglichen Alkoholgeruches in der Ausatemluft. Leider besitzt dieses Phänomen keine absolute diagnostische Aussagekraft, da auch bei circa 10-20% der Ethanolvergiftungen der sogenannte "typische Ethanolgeruch" fehlt.

Der Bewußtseinszustand der Patienten verschlechtert sich zunehmend. Die Sehnenreflextätigkeit ist oft abgeschwächt bis aufgehoben, generalisierte myoklonische Krämpfe, Tetanien und das Auftreten pathologischer Reflexe (→ Babinski, → Oppenheim, → Gordon) werden häufig beobachtet.

Die Pupillen sind vielfach dilatiert, Lidschlußreflex und Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz sind meist vermindert oder fehlen ganz. Einige Ophthalmologen beschreiben nach Ingestion von Ethylenglykol ein bilaterales Papillenödem, verwaschene Makulagrenzen, Horizontalnystagmus, eine bilaterale Ophthalmoplegie und eine Visusverschlechterung (. Ahmed, 1971; → Friedmann et al., 1962).

In den meisten Fällen findet sich eine leichte, sowohl systolische als auch diastolische, Erhöhung des Blutdruckes. Regelmäßig wird eine Tachykardie beobachtet. Die Atmung ist azidotisch. Fast immer ist die Körpertemperatur mäßig bis stark erhöht (toxisch bedingtes Fieber), kann aber bei schweren Vergiftungen in der Finalphase oft auf Werte unter 36 °C abfallen.

Im EEG treten frühzeitig, vor allem über den mediobasalen Hirnabschnitten, unspezifische Abnormitäten im Sinne einer Allgemeinintoxikation auf, die je nach der Schwere der Vergiftung unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Im einzelnen bestehen die EEG-Veränderungen in einer allgemeinen Rhythmusverlangsamung, steileren Wellen, Dysrhythmien sowie, als Hinweis auf die latente bzw. manifeste Krampftätigkeit, in "waves and spikes" (→ Eiben et al., 1975; → Hagstam et al., 1965; → Rohmann, 1967). Rohmann konnte die aufgeführten EEG-Veränderungen bereits vor dem Auftreten anderer neurologischer Veränderungen bei einer Ethylenglykolvergiftung nachweisen.

Frühzeitig tritt im Stadium I einer Ethylenglykolvergiftung eine so schwere metabolische Azidose auf, wie sie sonst eigentlich nur im Coma diabeticum beobachtet wird. Nach Angaben in der Literatur kann dabei der Blut-pH auf Werte unter 6,9, der pCO₂ unter 5 mmHg, das Standardbikarbonat unter 5 mval absinken und der Base excess auf über 30 mval ansteigen (→ Collins et al, 1970; → Friedmann et al., 1962; → Michelis et al., 1976; → Vale et al., 1976).

Der Blutkalziumspiegel ist häufig so extrem erniedrigt, daß damit auftretende Tetanien erklärt werden können.

Regelmäßig besteht ein je nach der Schwere der Vergiftung mehr oder minder stark ausgeprägter Anstieg der Leukozyten im Blut, wobei im Differentialblutbild eine Überrepräsentation der segmentkernigen Granulozyten bei einer gleichzeitigen relativen Verminderung des Lymphozytenanteiles festgestellt wird. Diese Veränderungen des weißen Blutbildes manifestieren sich im Gegensatz zu den Störungen des Säure-Basen-Haushaltes erst gegen Ende des Stadium I.

Die Urinproduktion stagniert frühzeitig, gleichzeitig ist die Konzentrationsfähigkeit der Niere erheblich eingeschränkt (Abnahme des spezifischen Gewichtes und der Urinosmolarität). Das Urin-pH reagiert sauer, Proteinnachweisreaktionen verlaufen mäßig bis stark positiv. Mikroskopische Harnsedimentuntersuchungen ergeben eine Hämaturie, Zylinder und massenhaft doppelt lichtbrechende Kristalle vom Oxalattyp. Hagemann beobachtete zusätzlich auch Hippursäurekristalle (→ Hagemann et al., 1948).

Häufig versterben die Patienten bei einer Ethylenglykolvergiftung bereits in diesem Stadium im Coma an zentral bedingtem Atem-, Herz- und Kreislaufversagen.

Stadium der cardio-pulmonalen Manifestation:

12-18 Stunden nach der Giftaufnahme verschlechtert sich in der Regel der Zustand der Patienten durch massive Störungen der Atem-, Herz- und Kreislauffunktionen, die jetzt nicht mehr ausschließlich zentral verursacht werden, sondern auch auf direkte toxische Schädigung der Lunge und des Herzens zurückzuführen sind.

Die Patienten werden zunehmend zyanotisch, die Tachycardie, Tachypnoe und Kreislaufhypertonie verstärkt sich im Vergleich zu den klinischen Erscheinungen im Stadium I.

Auskultatorisch lassen sich häufig unklare Herzgeräusche und Rasselgeräusche, vor allem über den basalen Lungenfeldern, feststellen.

Auf Röntgenaufnahmen erscheinen Zeichen eines Lungenödems; bronchopneumonische Herde und eine Vergrößerung der Herzkontur, vor allem im Bereich des linken Ventrikels, werden oft sichtbar.

Die übrigen Symptome des I. Stadiums (neurologischer Status, Blutbildveränderungen, Nierenfunktionsstörungen etc.) bestehen normalerweise unverändert weiter.

Tod der Patienten in diesem Stadium durch Zusammenbruch der Atem-, Herz- und Kreislauffunktion in Folge der erwähnten toxischen Schädigung der entsprechenden Organe wurde wiederholt beobachtet (→ Friedman et al., 1962; → Mundy et al., 1974; → Munro, 1967/68; → Pons et al., 1946; → Smith, 1951; → Widmann, 1946).

Falls die akuten Erscheinungen bisher überlebt worden sind, geht 36-72 Stunden nach der Giftaufnahme Stadium II in Stadium III über.

Stadium der Nieren-Manifestation:

In diesem Stadium treten die Folgeerscheinungen der bereits in Stadium I beginnenden akuten Niereninsuffizienz immer mehr in den Vordergrund.

Beim Versuch, die Nieren zu palpieren, kann eine ausgeprägte Abwehrspannung festgestellt werden. Die Patienten klagen über Kopfschmerzhaftigkeit bzw. Dauerschmerzen in der Nierengegend.

Infolge der mehr oder minder stark ausgeprägten Niereninsuffizienz steigen die harnpflichtigen Substanzen im Blut an und können lebensbedrohliche Werte erreichen.

Im Urin finden sich, sofern es nicht zur totalen Anurie gekommen ist, weiterhin massenhaft Oxalatkristalle, größere Mengen Protein, Erythrozyten und Leukozyten.

Die Dauer von Stadium III ist in erster Linie von der aufgenommenen Giftmenge, vom Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Art der Therapiemaßnahmen abhängig. Oligurie- oder Anuriedauer von 50 Tagen und mehr konnten bisher durch konsequente Ausnutzung sämtlicher Therapiemöglichkeiten mehrmals überlebt werden (→ Collins et al., 1970; → Gutman et al., 1970; → Smith et al.).

Auf die Phase der Oligurie bzw. Anurie folgt dann eine mehrere Tage bis Wochen anhaltende polyurische Phase. In dieser Zeit normalisieren sich auch die anderen aufgeführten klinisch pathologischen Intoxikationserscheinungen.

Obwohl über bleibende Nierenschäden berichtet wurde (→ Gutmann et al., 1970), kommt es in der Regel zur Restitutio ad Integrum.

Nachweis

In der Literatur wird eine große Anzahl an Verfahren angegeben, mit denen Ethylenglykol im Blut, in Giftesten, im Mageninhalt oder Urin nachgewiesen werden kann. Die wichtigsten davon sind unten aufgeführt.

Qualitative Nachweisverfahren:

Identifikation in Giftesten durch Bestimmung der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Ethylenglykol.

Schnellnachweis in Giftesten:

Die fragliche Lösung wird mit wenig Schwefelsäure vermischt. Bei Anwesenheit von Ethylenglykol in der Probe entsteht Dioxan, welches abdestilliert wird.

Bei Zugabe von etwas Quecksilberchlorid (HgCl_2) entsteht ein kristalliner Niederschlag.

Bei dieser Reaktion werden Ethylenglykol, Diethylenglykol, Polyethylenglykole und Dioxan erfaßt.

Papierchromatographische Verfahren:

Zum Ethylenglykolnachweis in Giftesten, Mageninhalt, Serum und Urin.

Methode I nach Bergner

Material:	Chromatographiegefäß	
	harte Papiersorten	
Chemikalien:	Fließmittel:	Lösung aus Chloroform und 96% Ethanol im Verhältnis 8:2.
	Analyselösung:	Gemisch aus 9 Teilen Silbernitratlösung und 1 Teil 25% Ammoniak.
	Vergleichslösung:	verschiedene Glykole
Durchführung:	Die Startflecken sollten ca. 2 mm im Durchmesser messen.	

Nach Erreichen einer Steighöhe von 12-15 cm wird das Papier luftgetrocknet, anschließend mit der Analysenlösung besprüht.

15-20 Minuten nach dem Trocknen bei 105 °C erscheinen die Glykole als schwarze bis dunkelbraune Flecken auf gelbbraunem Grund. Durch Einlegen in 10%ige Thioharnstofflösung, die etwa 0,1 normal an Schwefelsäure ist, so lange, bis der Untergrund weiß erscheint und nur noch die Flecken sichtbar sind, anschließend halbstündiger Spülung mit Leitungswasser, Trocknung, können die Chromatogramme haltbar gemacht werden.

Bemerkung: Mit dieser Methode lassen sich besonders gut Glycerin, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol und 1,2-Propylenglykol voneinander unterscheiden. Hexite und Kohlenhydrate wandern bei dieser Methode nicht.

Methode II nach Bergner

Material:	Chromatographiegefäß	
	harte Papiersorten	
Chemikalien:	Fließmittel:	wassergesättigter Ethylether
	Analyselösung:	Bleitetraacetatreagenz, herzustellen durch Auflösen von 3 g Bleimennige in 100 ml Eisessig.
	Vergleichslösung:	verschiedene Glykole
Durchführung:	Durchmesser der Startflecken: ca. 2 mm	

Nach Erreichen einer Steighöhe von 12-15 cm wird das Papier luftgetrocknet, anschließend mit der Analysenlösung besprüht. 30-60 Minuten nach dem Trocknen bei Zimmertemperatur erscheinen die Glykole als weiße Flecken auf braunem Grund.

Bemerkung: Gute Ergebnisse werden mit dieser Methode durch die Anwendung der sog. "Mehrfachentwicklung" erzielt. Diese Methode ist besonders gut zur Unterscheidung der Butylen- und Propylenglykole geeignet. Erfasst werden mit dieser Methode nur x-Glykole.

Quantitative Nachweisverfahren:

Colorimetrische Messungen:

Methode nach Harger und Forney

Material:

Zentrifugengläser mit Schliffstopfen, 20 ml Inhalt, Reagenzgläser mit Schliffstopfen, 10 ml Inhalt, Pipetten, Küvetten 10 mm Ø, Spektralphotometer.

Chemikalien:

0,67 n Schwefelsäure p.A., Natriumwolframatlösung 10% in Aqua dest., Natriumperjodat-Reagenz: 2; 13 g Natriumperjodat in 100 ml 0,67 n H₂SO₄

Schiff'sches Reagenz: Lösung I und II werden gemischt und 2 ml konz. HCl hinzugefügt.

Lösung I: 0,2 g Fuchsinbase mit 120 ml fast kochendem dest. Wasser versetzen, gut mischen und unter fließendem Wasser kühlen

Lösung II: 2 g Natriumbisulfat in 20 ml Aqua dest. lösen

Durchführung:

1 ml Blut mit 7 ml dest. Wasser und 1 ml Natriumwolframatlösung in einem Zentrifugenglas versetzen, mischen, tropfenweise 1 ml 0,67 n H₂SO₄ hinzufügen, gut mischen, zentrifugieren.

1 ml des Überstandes mit 4 ml dest. Wasser und 0,25 ml Natriumperjodat-Reagenz versetzen, mischen, 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen.

Anschließend 2 ml Schiff'sche Reagenz dazugeben, sofort gut mischen. Nach 20 Minuten wird die Intensität der entstehenden roten Farbe gegen einen Blindansatz (1 ml dest. Wasser anstelle von Blut) bei 555 nm gemessen.

Die gesuchte Konzentration wird in einer Eichkurve abgelesen, die durch Herstellung einer Verdünnungsreihe von Ethylenglykol in dest. Wasser (10 mg%-300 mg% Ethylenglykol) und Behandlung wie oben angegeben erstellt werden kann.

Bemerkung:

Bei Aufbewahren der Probe im Kühlschrank können erhebliche Verluste an Ethylenglykol auftreten.

Bei Ethylenglykolkonzentrationen kleiner als 30 mg% wird diese Methode ungenau.

Die Methode gehorcht nicht dem Lambert-Beer'schen Gesetz.

Methode nach Bricker und Lee

Material:

Zentrifugengläser mit Schliffstopfen, 20 ml Inhalt, Bechergläser, 50 ml Inhalt, Reagenzgläser, 10 ml Inhalt, Küvetten, 10 mm Ø, Wasserbad, Spektralphotometer

Chemikalien:

Frisch zubereitete, wäßrige Lösung von Periodsäure (pro 1 ml H₂O 50 mg H₅JO₆, wäßrige Lösung von Bleiacetat (pro 1 ml H₂O 150 mg Pb (OOCCH₃)₂·H₂O), wäßrige Lösung von Chromotropsäure (pro 1 ml H₂O 100 mg 1,8-Dihydroxynaphthalen 3,6-Disulfonsäure), konz. Schwefelsäure, 10 ml Trichloressigsäure (10%), 2 ml 20% CuSO₄, 2 ml Calciumhydroxid-Suspension in H₂O, wäßrige Ethylenglykollösung mit bekannter Konzentration (z. B. 5 mg Ethylenglykol pro 100 ml H₂O), ca. 10 ml Plasma einer gesunden Person, ca. 10 ml Plasma des Vergifteten.

Durchführung:

In 3 Zentrifugengläser gibt man:

Glas I: 5 ml Plasma der gesunden Person

Glas II: 5 ml Plasma des Vergifteten

Glas III: 5 ml Plasma des Vergifteten

Zu Glas III gibt man eine bekannte Menge Ethylenglykol.

In jedem Glas werden anschließend mitreagierende Substanzen wie bei der Methode nach Rajagopal (s. u.) entfernt.

In jedes Glas 1 ml der wäßrigen Perjodsäure-Lösung, mischen, 10 Minuten (+ 11/2 Min.) stehen lassen; anschließend in jedes Glas 1 ml Bleitetraacetatlösung und Auffüllung mit H₂O auf 10 ml.

5 Minuten bei 1600 UpM zentrifugieren, vom Überstand 1 ml in ein Reagenzglas pipettieren.

In jedes Reagenzglas 0,5 ml Chromotropsäure und 6 ml konz. H₂SO₄.

In siedendem Wasserbad 30 Minuten (– Min.) erhitzen und unter fließendem Leitungswasser abkühlen.

Die abgekühlten Proben in jeweils ein Becherglas und auf 25 ml mit H₂O auffüllen.

Nach Erreichen der Raumtemperatur wird die optische Dichte der Proben in Glas II und Glas III bei 570 nm gegen den Leerwert (optische Dichte der Probe in Glas I) gemessen.

Die gesuchte Konzentration errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Konz.}_{\text{ges.}} = \frac{D_1}{\frac{D_2 - D_1}{X}}$$

X: Menge Ethylenglykol, die Glas III zugefügt worden ist

D₁: Optische Dichte der Probe in Glas II

D₂: Optische Dichte der Probe in Glas III

Methode nach Rajagopa

Material:

20 ml Zentrifugengläser mit Schliffstopfen, 50 ml Bechergläser, 10 ml Reagenzgläser, Küvetten 10 mm Ø, Wasserbad, Spektralphotometer

Chemikalien:

10% Trichloressigsäure, 20% Kupfersulfat, 25% Kalziumhydroxid-Suspension in Wasser, 0,025 m Natriumperjodat (NaJO₄), dazu 0,503 g in 100 ml H₂O, 0,5 m Natriumarsenit (dazu 0,25 g NaOH und 5 g As₂O₃ in 100 ml H₂O

Chromotropsäure: zu 2 g der Säure 200 ml H₂O (I), zu 600 ml H₂SO₄ 300 ml Eiswasser (II)

I und II mischen, durch Glaswolle filtern und in braunem Gefäß aufbewahren. Verschiedene konz. Ethylenglykollösungen (2 mg/100 ml H₂O und 10 mg/100 ml H₂O für Eichkurve)

Durchführung:

In 4 Zentrifugengläser gibt man:

Glas I: 1 ml Blut

Glas II: 1 ml Wasser

Glas III: 1 ml Ethylenglykollösung (2 mg%)

Glas IV: 1 ml Ethylenglykollösung (10 mg%)

In jedes Glas gibt man:

9 ml Trichloressigsäure, mischen, 5 Minuten bei 1600 UpM zentrifugieren

Vom Überstand jeweils 5 ml in ein Zentrifugenglas, dazu je 2 ml 20 % CuSO₄ und 2 ml Kalziumhydroxid-Suspension und 1 ml H₂O, 10 Minuten mischen.

Dadurch werden störende Substanzen entfernt (Hexosen, Pentosen, Glukosamine, Ascorbinsäure, Glykolsäure)

Anschließend zentrifugieren, vom Überstand 1 ml in ein Zentrifugenglas, dazu 1 ml Perjodat, mischen, 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen.

Überschüssiges Perjodat wird durch Zugabe von 1 ml Arsenit reduziert, 10 Minuten stehen lassen.

Zugabe von 1 ml H₂O, mischen, mit 2000 UpM zentrifugieren, vom Überstand 1 ml in ein Reagenzglas, dazu 5 ml Chromotropsäure, mischen und 30 Minuten in siedendes Wasserbad stellen.

Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur Messen der Extinktion bei 550 nm gegen den Leerwert (Probe in Glas II)

Eichkurve:

Auftragen der Extinktionen der Proben in Glas III und Glas IV gegen die bekannten Konzentrationen.

Bemerkung:

Die Reaktion folgt dem Lambert-Beer'schen Gesetz

Wiederfindungsrate: 100 – 2%

Gaschromatographische Nachweisverfahren:

Methode nach Peterson und Rodgerson

Material:

Gaschromatograph, der mit einem Flammenionisationsdetector ausgerüstet ist, Säule: 1,83 m x 2 mm Glassäule, Füllmaterial: OV-17 in einem 100-200 masch. "Gas Chrom Q", Zentrifugengläser: 10 x 75 mm mit Schliffstopfen, Zentrifugengläser: 15 ml Inhalt mit Schliffstopfen, Pipetten.

Chemikalien:

Verschieden konzentrierte Ethylenglykollösungen für Eichkurve (von 10 mg/100 ml bis 300 mg/100 ml) absoluten Ethylalkohol, Magnesiumsulfatmonohydrat (herzustellen durch mindestens zweistündiges Erhitzen des Heptahydrats auf 180 °C), - anstelle des Magnesiumsulfatmonohydrats kann auch Magnesiumsulfatanhydrat verwendet werden -, Pyridin, α -Naphthol in Pyridin: 5 mg/ml (die feste Masse β -Naphthol wird in der entsprechenden Menge Pyridin gelöst, dicht verschlossen bei Anwesenheit eines Trockners bei Raumtemperatur aufbewahren (1 Woche haltbar), Benzoylchlorid, Chloroform, 0,1 m HCl.

Durchführung:

40 μ l Serum werden in ein 10 x 75 mm Zentrifugenglas pipettiert, dazu 0,5 ml Ethanol, mischen.

Zugabe von 75 mg Magnesiumsulfatmonohydrat, mischen

5 Minuten bei Zimmertemperatur stehen lassen,

bei 2000 UpM zentrifugieren, den Überstand dekantieren.

Bodensatz in 0,5 ml Ethanol lösen und in ein 15 ml Zentrifugenglas geben, durch Vorbeileiten von Stickstoff bei 30-35 °C trocknen.

Rückstand in 100 μ l Pyridin lösen und 15 μ l der oben hergestellten α -Naphthollösung dazugeben.

Zugabe von 40 μ l Benzoylchlorid, mischen, 5 Minuten bei 60 °C erhitzen, abkühlen.

Zugabe von 50 μ l Ethanol und erneut auf 60 °C (5 Min. lang) erhitzen.

Zugabe von 400 μ l Chloroform und 2 ml 0,1 m HCl,

1 Minute gut schütteln, bei 2000 UpM zentrifugieren,

Überstand dekantieren.

Vom Rückstand werden 4-7 µl in die Kammer des Chromatographen gebracht.

Heiztemperatur:

Ofen: 210 °C

Injektor und Verstärker: 310 °C

Detector: 320 °C

Trägergas: Stickstoff

Gasfluß: 25 ml/Minute

Wiederfindungsrate: 100 – 2%

Methode nach Reid

Material:

Gaschromatograph, Säule: 1,83 m x 2 mm, Metallsäule, Füllmaterial: Poropaque Q, 80/100 masch., "Victoreen-System".

Chemikalien:

verschieden konzentrierte Ethylenglykollösungen zur Erstellung einer Eichkurve (von 10 mg/100 ml bis 100 mg/100 ml)

Serum des Vergifteten

Durchführung:

Nacheinander werden jeweils ca. 5 µl der Eichlösungen und der Serumprobe in der Kammer durch Erhitzen auf 270 °C verdampft und über die Säule geleitet. Mit den Werten der Eichlösungen wird eine Eichkurve angefertigt, aus der die Ethylenglykolkonzentration der Serumprobe abgelesen werden kann.

Trägergas: Helium

Gasfluß: 25 ml/Minute

Bemerkung: Dieses Verfahren eignet sich nach Reid auch zum Propylenglykol-, Diethylenglykol- und Dioxan-Nachweis.

Wiederfindungsrate: 100 – 4 bei 40 mg%, 100 – 2 bei 100 mg%.

Tab. 1: Nachweis und Normalwert von Ethylenglykol

Untersuchungsparameter	Probenmaterial	Methode	Nachweisgrenze	Normalwert
Ethylenglykol	Plasma 1 ml	HPLC	1 mg/l	Toxisch: > 300 mg/l

Die Diagnose "Ethylenglykolvergiftung" kann am sichersten durch den Giftnachweis im Serum, im Urin, im Mageninhalt oder in asservierten Giftesten gestellt werden.

Da der exakte Giftnachweis aber in vielen kleinen Kliniken nicht durchgeführt werden kann und die meisten Nachweisverfahren auch recht zeitaufwendig sind, andererseits eine erfolgreiche Behandlung wesentlich von einem möglichst frühzeitigen Einsetzen der Therapie abhängig ist, sollte versucht werden, die Diagnose aus dem klinischen Erscheinungsbild zu stellen.

Eine weitere spezifische Diagnosemöglichkeit besteht in der zum ersten Mal von Berman angegebenen perkutanen Nadelbiopsie der Niere mit anschließender histologischer Auswertung des Punktionszylinders (➔ Berman et al., 1957).

Finden sich im Punktat unterschiedlich große, doppelt lichtbrechende Oxalatkristalle, evtl. vergesellschaftet mit großvakuoligen Degenerationszeichen der proximalen Nierentubulusepithelien, so ist dies pathognomon für eine Ethylenglykolvergiftung. Diese großvakuolige Tubulusdegeneration unterscheidet eine Ethylenglykointoxikation von einer idiopathischen Oxalose (➔ Schöll et al., 1971).

Die Diagnose durch Nierenbiopsie ist in den ersten 48 Stunden nach der Giftaufnahme nicht verwertbar, da innerhalb dieses Zeitraumes die Oxalatablagerungen in der Niere in der Regel zu diskret ausgeprägt sind (➔ Berman et al., 1957).

Therapie

Siehe → Kapitel III-3 Lösemittel, allgemein (Therapie) unter:

<i>Vitaltherapie:</i>	Atemwege, Seitenlage, Rettung aus Gasmilieu
<i>Beatmung:</i>	Frischlufte, künstliche Beatmung
<i>Circulation:</i>	Herz-Lungen-Wiederbelebung, Schock, Nierenschädigung
<i>Entgiftung:</i>	Haut, Augen, Entgiftung verschluckter Gifte durch Kohle, Magenspülung, Peritonealdialyse, Hämoperfusion-Hämodialyse
<i>Gegengift:</i>	PEG 400

Therapie - chronisch

- *Expositionsstopp:*

Alle diesbezüglichen Giftquellen meiden (siehe → Vorkommen)

- *Zusatzgifte meiden:*

Nahrungsgifte (Pestizide), Verkehrsgifte (Benzol, Blei, Formaldehyd), Wohngifte (Formaldehyd, Lösemittel, Biozide), Kleidergifte (Formaldehyd, Farben)

- *Vitamine- und eiweißreiche Nahrung:*

Frische Nahrung, Gemüse, Fleisch, viel Bewegung an frischer Luft. Täglich zwei Liter Leitungswasser trinken. Positives Denken, viel Freude, glückliches Sexualleben.

- *Erst nach erfolgreicher Durchführung obiger Maßnahmen Versuch einer medikamentösen Beeinflussung der Organschäden:*

Schwindel: Gingko biloba - 3x20 mg Tebonin forte

Schwäche bei "MS" Spasmocyclon - 3x200 mg Drgs

Schlafapnoe: Uniphyllin minor - 1/2 Tabl. abends

Tetanie: Ca-EAP - 3x2 Drgs

Immun-/u. Nervenstrg: Johanniskraut-Tee trinken

- *Fettlösliches Gift aus Speicher entfernen:*

Unterbrechung des Leber-Galle-Blut-Kreislaufs durch das Bindemittel Kohle-/Paraffinöl (9:1) oder nur durch Paraffinöl. Täglich ein Eßlöffel. 8 Tage Gabe, dann 8 Tage Pause.

Gleichzeitig zur Magenspülung ist eine genaue Korrektur der metabolischen Azidose mit Natriumbicarbonat durchzuführen. Wenn sich in den meisten Fällen der Zustand des Patienten auch nicht sofort entscheidend ändert, so verbessern sich nach Literaturangaben durch eine genaue Azidosekorrektur die Überlebenschancen doch erheblich (Pendras, 1963). Es sollte so viel Natriumbicarbonat infundiert werden, daß der Urin-pH zwischen 7,5 und 8 liegt. Durch dieses Verfahren kann bei einer Ethylenglykolvergiftung ebenso wie bei anderen Intoxikationen ein akutes Nierenversagen vermieden werden.

Auf eine ausreichende Diurese (mehr als 50 ml Urin pro Stunde) ist zu achten. Gegebenenfalls wird die Nierenfunktion durch die Gabe von Mannit (z. B. Tutofusin M 15, Osmofundin 10%) und/oder Furosemid (Lasix) oder Etacrynsäure (Hydromedin) unterstützt.

Hat sich bereits eine Oligurie ausgebildet, so versucht man die Niere mittels Mannitprobe (bei Infusion von 100 ml 20% Mannitlösung, z. B. Osmosteril 20% soll die Harnmenge innerhalb der nächsten Stunde mindestens 50 ml betragen) bzw. die Gabe hoher Dosen Furosemid (Lasix) wieder in Gang zu bringen. Wenn dies gelingt, so erfolgt die weitere Diuretikaapplikation nach der produzierten Harnmenge (Dauerkatheter mit stündlicher Messung der Urinmenge).

Durch eine ausreichende Diurese kann im günstigsten Fall die sonst drohende Oligurie/Anurie verhindert werden. Zudem sei in diesem Zusammenhang auf die günstige Beeinflussung eines Hirn-, Lungen-, Nierenödems durch eine negative Flüssigkeitsbilanz hingewiesen.

Die anderen klinischen Veränderungen werden soweit als möglich symptomatisch behandelt: bei Hypokalzämie langsame i.v. Infusion von 10% Calcium-Gluconat, bei Krämpfen Gabe von 10-20 mg Diazepam (Valium) oder 100-200 mg Phenobarbital (Luminal), bei Herzinsuffizienz (Messen des zentralen Venendruckes!) Gabe von Cardiac (Schnelldigitalisierung mit Digoxin [*Lanicox*]), bei Ateminsuffizienz assistierte bzw. kontrollierte Beatmung etc.

Die Hämodialyse zur Giftelimination ist bei Erwachsenen ab aufgenommenen Ethylenglykolmengen von ca. 100 ml indiziert.

Bei frühzeitiger Hämodialyse können wegen der guten Wasserlöslichkeit und des geringen Molekulargewichtes des Ethylenglykol und seiner Abbauprodukte diese Substanzen so vollständig aus dem Blut entfernt werden, daß schwerere klinische Symptome überhaupt nicht auftreten. Aber nicht nur innerhalb der ersten Stunden nach der Ingestion ist der Einsatz der Hämodialyse indiziert, da sie neben der Giftentfernung noch eine weitere Funktion besitzt, nämlich die Behandlung der Niereninsuffizienz durch die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut; dies ist insofern von großer Bedeutung, als die Nierenschäden nicht reversibel sind.

Eine mehrmalige Wiederholung der Hämodialyse kann erforderlich werden. In der Regel tritt nach den einzelnen Dialysen eine, wenn auch oft nur vorübergehende, deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten ein.

Falls eine Hämodialyse nicht möglich ist oder wegen der Entstehung von Nebenwirkungen abgebrochen werden muß, sollte ein Therapieversuch mittels Peritonealdialyse unternommen werden. Ihre Wirkung ist zwar nicht ganz so effektiv wie die der Hämodialyse, aber es sind bisher damit noch eine ganze Reihe erfolgreicher Behandlungen von Ethylenglykointoxikationen durchgeführt worden (➔ Gutman et al., 1970).

Bei schweren Vergiftungen kann, sofern eine Dialysebehandlung nicht durchführbar ist, ein Blutaustausch in Erwägung gezogen werden. Allerdings ist diese Maßnahme nach Rohmann nur innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Giffaufnahme sinnvoll, da zu einem späteren Zeitpunkt die Organe meist schon zu sehr geschädigt sind (➔ Rohmann et al., 1967).

Rohmann et al. wiesen in Tierversuchen nach, daß durch die Applikation von Ethanol die Oxydation von Ethylenglykol durch die Alkoholdehydrogenase zu den eigentlich toxischen Metaboliten verhindert werden kann (➔ Peterson et al., 1963).

Wegen der kurzen Plasmahalbwertszeit des Ethylenglykol von 3 Stunden (→ Vale et al., 1976) sollte mit der Gabe von Ethanol spätestens 4-6 Stunden nach der Giftaufnahme begonnen werden.

Im Notfall läßt man, sofern möglich, den Patienten zunächst 50 bis 60 ml Ethylalkohol trinken (z. B. 100-150 ml Cognac, Whisky etc.). In der Klinik infundiert man dann 0,1 ml absoluten Ethylalkohol pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde in Form einer 5% Ethanollösung, in die man pro Liter 50 g Glukose gibt (→ Parry et al., 1974).

Der Blutalkoholspiegel sollte um 0,8% betragen (→ Vale et al., 1976) (Messung mit Drägerschem Gasspürgerät in der Ausatemluft).

Bei guter Diurese werden diese Therapiemaßnahmen über 3-5 Tage hinweg durchgeführt.

Die Antidotbehandlung mit Alkohol ist aber der Aufnahme von mehr als 40 ml Ethylenglykol indiziert und auch dann beizubehalten, wenn eine Hämodialyse durchgeführt wird.

Parry empfiehlt zusätzlich die frühzeitige Gabe größerer Mengen Thiamin (Betabion 100-200 mg i.v.) und Pyridoxin (Hexobion 300-600 mg i.v.), da diese beiden Vitamine Co-Faktoren beim Ethylenglykolabbau zu weniger toxischen Substanzen als Oxalsäure sind (→ Parry et al., 1974).

In Tierversuchen konnte die Letalität nach Ethylenglykolintoxikationen durch Pyridoxingabe jedenfalls erheblich gesenkt werden (→ Gershoff et al., 1962).

Debray et al. konnten die Letalität nach Ethylenglykolapplikation in Tierexperimenten auch durch die Verabreichung von Citrat statistisch signifikant senken. Nach Meinung der Autoren kam dies dadurch zustande, daß Ethylenglykol zusammen mit Citrat einen Komplex bildet, der dann über die Niere ausgeschieden wird (→ Moeschlin, 1972).

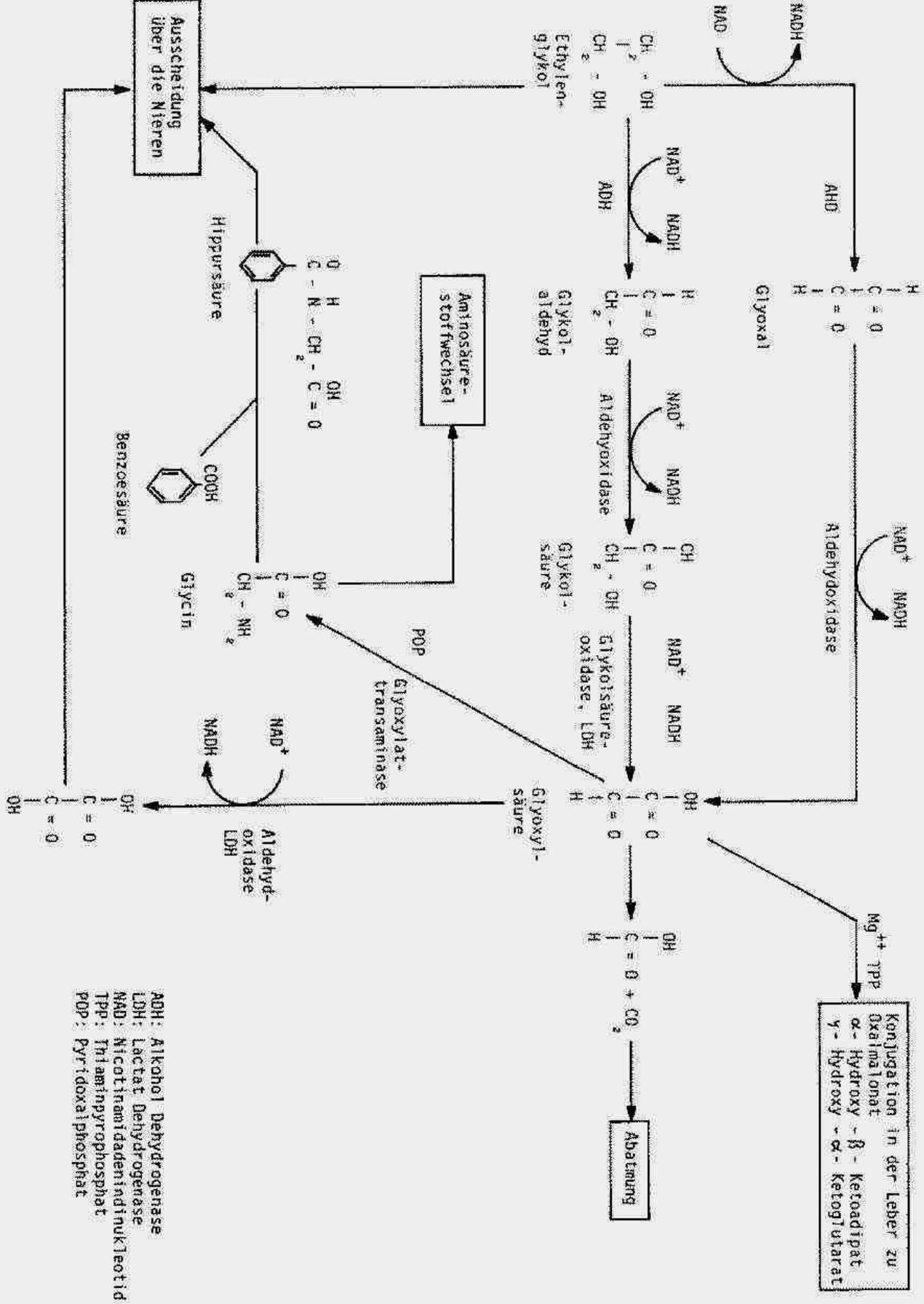
Die Citratdosierung bei Menschen beträgt nach Moeschlin 4mal täglich 5 g Natriumcitrat per os. Seiner Ansicht nach ist diese Therapiemaßnahme durch die Einführung der Antidottherapie mit Ethylalkohol überholt (→ Moeschlin, 1972).

Gershoff et al. zeigten, daß durch die Gabe großer Mengen Magnesiumionen kurz nach der Aufnahme von Ethylenglykol die Ablagerung von Oxalat in den Nieren der Versuchstiere verhindert wurde. Als Ursache hierfür gibt der Autor eine durch die Magnesiumionen bedingte Änderung des Löslichkeitsverhaltens des Urins für Oxalsäure an (→ Gershoff et al., 1962).

Mundy et al. konnten die Letalität von Ethylenglykol bei Mäusen erheblich senken, wenn sie den Tieren unmittelbar nach der Giftaufnahme Pyrazol injizierten (→ Mundy et al., 1974). Van Stee et al., kamen bei ähnlichen Versuchen mit Ratten und Hunden zum gleichen Ergebnis. Pyrazol verdrängt ähnlich wie Ethanol Ethylenglykol vom aktiven Zentrum der Alkoholdehydrogenase. Zu beachten ist aber, daß Pyrazol selbst als Zellgift fungiert, wenn auch van Stee die Toxizität dieser Substanz erheblich geringer einschätzt als die des Ethylenglykols (→ van Stee et al., 1969).

Szablowska et al. beobachteten an Ratten, daß durch die Gabe von Thyroxin, Triamcinolon und in geringerem Ausmaß auch von Prednisolon die Letalität bei experimentellen Ethylenglykolvergiftungen im Vergleich zu unbehandelten Tieren erheblich niedriger lag. Die Applikation von Östrogenen hatte dagegen genau den entgegengesetzten Effekt (→ Szablowska et al., 1971).

Metabolismus des Ethylenglykols



- ADH: Alkohol Dehydrogenase
- LDH: Lactat Dehydrogenase
- MAD: Nicotinamidadeninucleotid
- TPP: Thiaminpyrophosphat
- POP: Pyridoxalphosphat

Oxalsäure

Kasuistik

Tab. 2: Fälle von Ethylenglykolvergiftungen in der Literatur von 1930-1976

Autor	Jahr der Publikation	Anzahl der Fälle	Aufgenommene Giftemenge	Verlauf
AHMED	1971	1	280 ml	Therapie erfolgreich
ANONYMUS	1930	2	?	fatal
AQUINO	1972	3	je 2 Glas	fatal
BERMAN	1957	2	je 70-90 ml	Therapie erfolgreich
BOESKE	1943	4	?	fatal
BOLTZ	1962	1	?	fatal
BRENKE	1930	2	100 ml	Therapie erfolgreich
COLLINS	1970	1	?	Therapie erfolgreich
EISEN	1975	3	?	Therapie erfolgreich
FLINAGAN	1934	1	?	Therapie erfolgreich
FRANC	1967	4	1 Fall 30 ml 1 Fall 150 ml 2 Fälle?	Therapie erfolgreich fatal fatal
FRIEDMAN	1962	4	1 Fall 60 ml 1 Fall 30 ml 1 Fall 160 ml 1 Fall 200 ml	Therapie erfolgreich Therapie erfolgreich fatal fatal
GALLYAS	1971	3	1 Fall 30 ml 1 Fall 100 ml 1 Fall 200 ml	Therapie erfolgreich Therapie erfolgreich Therapie erfolgreich
GRÖSBE	1964	1	?	fatal
GUTMAN	1970	1	?	Therapie erfolgreich
HÄGEMANN	1948	3	?	fatal
HAGBERTY	1959	2	?	fatal
HÄGSTAN	1965	1	100-150 ml	Therapie erfolgreich
HANSEN	1930	2	100 ml	Therapie erfolgreich
HÄNGER	1959	6	?	fatal
HJELT	1959	2	je 160 ml	fatal
KÄHN	1950	1	240 ml	Therapie erfolgreich
KNEPESHIELD	1973	1	1200 ml	Therapie erfolgreich
KNORRE	1943	19	50-100 ml	9 Fälle fatal 10 Fälle Therapie erfolgreich
LEVY	1960	1	?	fatal
MÄCHELLE	1976	1	?	fatal
MÄLLES	1946	1	500 ml	fatal
MORINATRY	1974	1	?	fatal
MUNNO	1967	1	300 ml	fatal
PÄRRY	1974	1	200 ml	Therapie erfolgreich
PONS	1946	18	1 Fall 200 ml andere?	fatal
RAJAGOPAL	1974	1	?	Therapie erfolgreich
RODMANDY	1967	1	?	Therapie erfolgreich
RÖSK	1956	1	280 ml	fatal
SÄHÖLL	1971	1	500 ml	fatal
SÄHREINER	1959	1	3/4 Tasse	Therapie erfolgreich
SÄEP	1970	1	400 ml	Therapie erfolgreich
SÄMITH	1950	8	1 Fall 250 ml andere?	fatal

Autor	Jahr der Publikation	Anzahl der Fälle	Aufgenommene Giftmengen	Verlauf
SMITH	1969	1	120 ml	Therapie erfolgreich
SPELBERG	1938	3	?	Therapie erfolgreich
TRON	1950	14	?	chron. Vergiftung
LINDERWOOD	1973	1	1 Kanister	Therapie erfolgreich
VALE	1976	1	100 ml	fatal
WACKER	1965	2	je 200 ml	Therapie erfolgreich
WIDMANN	1946	6	60–100 ml	fatal
ZAREMSKI	1967	3	?	fatal

1. Fall: ■

Anamnese:

Bei einem 63jährigen Mann bestand seit vielen Jahren eine arterielle Hypertonie. Drei Jahre vor dem Tod war ein apoplektischer Insult mit Hemiparese links aufgetreten. Die Lähmungen bildeten sich zurück.

In der Folgezeit traten depressive Zustände auf, und der Patient äußerte wiederholt suizidale Absichten. Zwei Tage vor dem Tod litt er wieder unter depressiven Verstimmungen; am Tag vor seinem Tod fand ihn die Ehefrau in verwirrtem Zustand auf dem Boden liegend. Er war etwa sechs Stunden allein gewesen.

Verlauf:

Nach Einweisung ins Krankenhaus zeigte sich der Patient abwehrend bis aggressiv. Die Sprache war lallend, es bestand kein Foetor. Der Blutdruck betrug 205/100 mmHg, die Herzaktion war mit 120/min regelmäßig. Die körperliche Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Es bestand eine ausgeprägte metabolische Azidose mit einem pH von 6,83, einem Plasmalactatspiegel von 40 mmol/l und einem Basendefizit von -31 mmol/l. Die Kaliumkonzentration war auf 7,2 mmol/l erhöht. Trotz der Gabe von Diuretika war die Urinausscheidung reduziert, und das Serumkreatinin stieg bei einem Ausgangswert von 3,1 mg/dl weiter an.

Da man eine Intoxikation vermutete, wurden Urin- und Blutproben auf folgende Substanzen geprüft: Barbiturate, Benzodiazepine, Diphenhydramin, Phenothiazine, Ami-/Nortriptylin, trizyklische Antidepressiva, Opiate, Methadon, Propoxyphen, Paracetamol, Pyrazolone, Kokain, Amphetamine, Salicylate, Ethanol, Methylalkohol. Die Ergebnisse waren negativ.

Trotz Bicarbonatinfusionen war die metabolische Azidose nicht zu durchbrechen. Der Patient erlitt zwei Krampfanfälle, und sein Zustand verschlechterte sich rasch bei zunehmender kardiorespiratorischer Insuffizienz. Er wurde komatös, die Urinausscheidung ging weiter zurück. Die Kreatininkonzentration im Serum betrug zuletzt 5,5 mg/dl. Noch bevor eine Hämodialyse durchgeführt werden konnte, starb der Patient im Herz-Kreislauf-Versagen bei therapierefraktärer Acidose. Die Ursache der Acidose war unklar geblieben.

Obduktionsergebnis:

Makroskopische Befunde: Die anamnestisch bekannte Hypertonie zeigte sich in einer Linksherzhypertrophie, die Kammerwandstärke betrug 17 mm, das Herzgewicht 390 g. Es bestand eine in den einzelnen Gefäßprovinzen unterschiedlich ausgeprägte Arteriosklerose mit Verkalkungen der Bauchaorta, geringgradiger, nicht stenosierender Koronararteriosklerose und mittelschwerer Hirnbasisarteriosklerose. Eine chronische Pleuritis beiderseits hatte zu weitgehender Fesselung der Lungen durch strangförmige Verwachsungen der Pleurablätter geführt. Es fand sich eine akut exazerbierte chronische Bronchitis. Die Lungen waren ödematös und schwer (rechts 780 g, links 690 g). Die geringgradig verkleinerten Nieren (je 120 g) wiesen neben einer Arterio-Arteriolsklerose mit einzelnen vaskulären Narben auch pyelonephritische Veränderungen auf. Die Rinde war verschmälert, die Faserkapsel schwer abziehbar. An den ableitenden Harnwegen fand sich kein pathologischer

Befund. Das Gehirn hatte ein Ödem (1530 g) mit Uncusdruckfurchen und Tonsillendruckkonus.

Histologische Befunde:

In den Harnkanälchen der Nieren, vor allem in den proximalen Tubuli, fanden sich massenhaft unterschiedlich geformte Kristalle von gelb-grünlicher Eigenfarbe, die im polarisierten Licht eine starke Doppelbrechung und oft eine radiäre Struktur zeigten. In Tubulusepithelien, Gefäßen oder innerhalb der Bowmanschen Kapsel wurden sie nicht beobachtet. Eine zelluläre Reaktion auf die Kristalle war nicht nachweisbar. Entzündliche Veränderungen fanden sich nur im Rahmen einer herdförmigen interstitiellen Nephritis.

Am Gehirn wiesen die basalen Leptomeningen vor allem im Bereich der Brücke reichlich Granulozyten, Lymphozyten und histiozytäre Zellen auf. Gleichartige, stellenweise sehr dichte Infiltrate der weichen Hirnhaut fanden sich am Kleinhirn, besonders in den Windungstälern, weniger stark ausgeprägt war die Entzündung an Großhirn und Rückenmark. In der Wand und Umgebung der entsprechenden leptomeningealen Gefäße waren in großen Mengen die gleichen Kristalle wie in den Nierentubuli zu beobachten mit perivaskulär manschettenförmig angeordneten Infiltraten. Auch intrazerebrale Gefäße hatten in ihren Wänden doppelbrechende Kristalle; hier war eine nur diskrete entzündliche Reaktion nachweisbar. Die zystisch gereinigte Erweichungshöhle rechts occipito-basal zeigte eine randständige Gliareaktion, das rechte Corpus mamillare reichlich proliferierte faserbildende Gliazellen.

Durch ihre Form und die Doppelbrechung im polarisierten Licht sowie mit der histochemischen Methode nach Johnson und Pani konnten die Kristalle, die ausschließlich in den Nieren und im Gehirn gefunden wurden, als Calciumoxalatablagerungen identifiziert werden (➔ Johnson et al., 1962).

Dies machte zusammen mit der klinisch beschriebenen metabolischen Azidose eine Glykolvergiftung wahrscheinlich. Die Veränderungen am Gehirn waren als chemisch induzierte Meningoenzephalitis zu interpretieren.

In einer noch zu Lebzeiten des Patienten entnommenen und seither aufbewahrten Urinprobe konnte gaschromatographisch Ethylenglykol in einer Konzentration von 1740 mg/l nachgewiesen werden, eine Menge, wie sie bei tödlichen Vergiftungen beobachtet wird.

Bei Nachforschungen im Haus des Verstorbenen wurden mehrere Kanister Frostschutzmittel gefunden, von denen einer angebrochen war.

Literatur

- Ahmed, M.M.: Ocular Effects of Antifreeze Poisoning, Brit. J. Ophthalmol. 55: 854 (1971)
- Akazi, W.: Sammlung von Vergiftungsfällen, A. 932, Soc. Path. Jap. 11: 33 (1939)
- Aquino, H.C., Leonard, C.D.: J. Kent. Med. Ass'n, 70: 463 (1972)
- Arena, J.M.: Poisoning, Toxicology - Symptoms - Treatments, 2nd Ed., Springfield (USA), Charles C. Thomas-Publisher, 167 (1979)
- Auterhoff, H.: Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. 8. Aufl., Stuttgart, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, S. 76 und S. 157 (1976)
- Bachem, C.: Pharmakologische Untersuchungen über Glykol und seine Verwendung in der Pharmazie und Medizin, Med. Klinik, 13: 7 (1917)
- Berger, J.R., Ayyar, D.R.: Neurological complications of ethylene glycol intoxication. Report of a case. Arch. Neurol. (Chic.) 38: 724 (1981)
- Bergner, K.G., Sperlich, H.: Anwendung von Papierchromatographie bei der Untersuchung von Lebensmitteln, Zeitschrift f. Lebensmitteluntersuchung und -Forschung, 97: 253 (1953)
- Berman, L.B., Schreiner, G.E., Feys, J.: The Nephrotoxic Lesions of Ethylene Glycol, Ann. Int. Med., 46: 611 (1957)
- Blood, F.R.: Chronic toxicity of ethylenglykol in the rat. Fd. Cosmet Toxicol. 3: 229-234 (1965)
- Boemke, A.A.: Beitrag zur Toxikologie und Pharmakologie des Ethylenglykol (Glysantin). Virchows Arch. f. path. Anatomie, 310: 106 (1943)
- Boltz, W.: Zur Kenntnis der subkutanen Vergiftung mit Ethylenglykol, Beitr. z. gerichtl. Med., 42 (1962)
- Bove, K.: Ethylene Glycol Toxicity, Am. J. Clin. Path., 45: 46 (1966)
- Bowie, M.D., McKenzie, D.: Diethylene Glycol Poisoning in Children, S. Afr. Med. J., 46: 931 (1972)
- Brekke, A.: Two Cases of Poisoning by Ethylene Glycol, Acute Uremia cured by unilateral Decapsulation of Kidney, Norsk. Mag. f. Laegsvid. 91: 381 (1930)
- Bricker, C.E., Lee, J.K.: The Determination of Ethylene Glycol in Procain Penicillin, J. A. Pharm. Ass'n, 41: 346 (1952)
- Brown, C.G., Trumbull, D., Klein-Schwartz, W., Walker, J.D.: Ethylene glycol poisoning. Ann. Emerg. Med. 12: 501 (1983)
- Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, 2. Aufl., Amsterdam-London-New York, Elsevier Publishing Comp.: 603 f (1965)
- Browning, E.: Toxicity of Industrial Organic Solvents, New York, Chem. Publ. Co.: 344 (1938)
- Brugsch, H., Klimmer, O.: Vergiftungen im Kindesalter, 2. Aufl., Stuttgart, F. Enke Verlag: 120 f (1966)
- Büngener, W.: Calciumoxalatausfällungen in Niere und Gehirn nach hochdosierter Xylitinfusion. Beobachtung an 4 Sektionsfällen. Zbl. allg. Path. path. Anat. 117: 204 (1973)
- Bush, D.M., Levine, B.S., Smyth, D.F., Caplan, Y.H.: A fatal intoxication involving carbamazepine, desipramine,

and ethylene glycol. *J. analyt. Toxicol.* 10: 213 (1986)

Calvery, H.O., Klump, T.G.: The Toxicity for Human Beings of Diethylene Glycol with Sulfanilamide, *S. Med. J.*, 32: 1105 (1939)

Carpenter, C.P., Smyth, H.F. jr.: Chemical Burns of the Rabbit Cornea, *Am. J. Ophthalm.*, 28: 1363 (1946)

Carpenter, C.P., Smyth, H.F. jr.: The Toxicity of Butyl Cellosolve Solvent, *AMA Arch. Ind. Health*, 14: 114 (1956)

Clay, K.L., Murphy, R.C.: On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 39: 39 (1977)

Collins, J.M., Hennes, D.M., Holzgang, C.R., Gourley, R.T., Porter, G.A.: Recovery after prolonged Oliguria due to Ethylene Glycol Intoxication, *Arch. Int. Med.*, 125: 1059 (1970)

Dauderer, M.: Toxizität von Glykol. *MMW* 127: 16 (1985)

Doerr, W., Kraft, A., Rauschke, J.: Über experimentelle Glykolvergiftung, *Klin. Wochenschrift*, 24/25: 749 (1947)

Doerr, W.: Pathologische Anatomie der Glykolvergiftung und des Alloxandiabetes. Sitzungsbericht der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse. 7. Abh., 12 (Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949)

Doerr, W.: Über Frostschutzmittelvergiftung. *Virchows Arch. path. Anat.* 313: 137 (1944)

Donley, D.E.: Toxic Encephalopathy and Volatile Solvents in Industrie, Report of a Case, *J. Ind. Hyg. Tox.*: 571 (1936)

DuBois, K.P., Geiling, E.M.K.: *Textbook of Toxicology*, New York, Oxford University Press: 159 (1959)

Eiben, E., Mydlik, M., Jurcovic, I.: Ethylene Glycol Poisoning, *Electroenceph. Clin. Neurophys.*, 39: 545 (1975)

Elkins, H.B., Stortazzi, D.B., Hammond, J.W.: Determination of Atmospheric Contaminants, *J. Ind. Hyg. Tox.*, 24: 229 (1942)

Flanagan, P., Libcke, J.H.: Renal Biopsy Observations following Recovery from Ethylene Glycol Nephrosis, *Am. J. Clin. Path.*, 41: 171 (1964)

Frang, D., Csata, S., Szemenyici, K., Hamvasi, G.: Nierenschädigung im Anschluß an eine Ethylenglykolvergiftung, *Zeitschr. Urol. Nephrol.*, 60: 465 (1967)

Friedman, E.A., Greenburg, J.B., Merrill, J.P., Dammin, G.J.: Consequences of Ethylene Glycol Poisoning, *Am. J. Med.*, 32: 891 (1962)

Frýdl, V.: Zerebrorenale Oxalose - eine metabolische Entgleisung bei parenteralen Infusionen von Zuckeraustauschstoffen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 133: 369 (1987)

Gallyas, P., Jaray, J., Csata, S.: Acute Renal Failure following Ethylene Glycol Poisoning, *Acta Chir. Academ. Sci. Hung.*, 12: 225 (1971)

Geiling, E.M.K., Cannong, P.R.: Pathologic Effects of Elixier of Sulfanilamide (Diethylene Glycol) Poisoning, *JAMA*, 111: 919 (1938)

Gershoff, S.N., Andrus, S.B.: Effect of Vitamin B₆ and Magnesium on Renal Deposition of Calcium Oxalate induced by Ethylene Glycol Administration, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 109: 99 (1962)

Gessner, P.K., Parke, D.V., Williams, R.T.: The Metabolism of Glycols, *Bioch. J.*, 74: 1 (1960)

Gillmour, I.J., Blanchard, R.J.W., Perry, W.F.: Mannitol gives false positive biochemical Estimations of Ethylene

- Glycol, *New Engl. J. Med.*, 291: 51 (1974)
- Giromini, M.: Acidose métabolique par intoxication à l'antigel (éthylène glycol) *Schw. Med. W'Schr.*, 94: 1687 (1964)
- Godolphin, W., Meacher, E.P., Sanders, H.D., Frohlich, J.: Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. *Clin. Toxicol.* 16: 479 (1980)
- Gordon, H.L., Hunter, J.M.: Ethylene glycol poisoning. A case report. *Anaesthesia* 37: 332 (1982)
- Greenburg, L., Mayers, M., Goldwater, L.J., Burke, W.J., Moskowitz, S.: Health Hazards in Manufacture of "Fused Colars", I. Exposure to Ethylene Glycol Monomethyl Ether, *J. Ind. Hyg. Tox.* 20: 134 (1938)
- Gutman, R.A., Hammon, C.B., Striker, G.E.: Recovery after Prolonged Oliguria, *Arch. Int. Med.*, 126: 914 (1970)
- Haag, H.B., Ambrose, A.M.: Studies on the Physiological Aspects of Diethylene Glycol, II. Toxicity and Fate, *J. Pharm. Exptl. Ther.*, 59: 93 (1937)
- Hagemann, P.O., Chiffelle, T.R.: Ethylene Glycol Poisoning, *J. Labor. Clin. Med.* 33: 573 (1948)
- Haggerty, R.J.: Toxic Hazards: Death from permanent Antifreeze Ingestion, *New Engl. J. Med.*, 261: 1296 (1959)
- Hagstam, K.E., Ingvar, D.H., Paatela, M., Tallqvist, H.: Ethylene Glycol Poisoning Treated by Hemodialysis, *Acta Med. Scand.*, 178: 599 (1965)
- Hansen, K.: Ethylenglykol Vergiftung, *Sammlung von Vergiftungsfällen*, 1: 175 (1930)
- Hanzlik, P.J., Lawrence, W.S., Fellows, J.K., Luduena, F.P., Laqueur, L.: Toxicity of Glycols, *Ind. Hyg. Tox.*, 29: 235 (1947)
- Harger, R.N., Forney, R.B.: A Simple Method for Detecting and Estimation Ethylene Glycol in Bodymaterials: Analytic Results in Six Fatal Cases, *J. For. Sci.*, 4: 136 (1959)
- Hjelt, E., Tamminen, V., Fortelius, P., Raekallio, J., Alha, A.: Zwei tödliche Ethylenglykolvergiftungen, chemische und pathologische Untersuchungen. *Deut. Zeitschr. ges. gericht. Med.*, 46: 730 (1958)
- Hommel, G.: *Handbuch gefährlicher Güter*, 2. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, (1973/1974), Merkblatt 19
- Hommel, G.: *Handbuch gefährlicher Güter*, 2. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, (1973/1974), Merkblatt 102
- Hommel, G.: *Handbuch gefährlicher Güter*, 2. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, (1973/1974), Merkblatt 376
- Hülsmann, M.: Tod durch Frostschutzmittel Ethylenglykol. *Dt. Apotheker Zeitung*, 10 (1989)
- Hunt, R.: Ethylene Glycol Poisoning, *Ind. Engl. Chem.*, 24: 361 (1932)
- Hygienic Guide Series: Ethylene Glycol Monomethyl Ether, *Am. Ind. Hyg. Ass'n. J.*, 31: 517 (1970)
- Johnson, F.B., Pani, K.: Histochemical identification of calcium oxalate. *Arch. Path.* 74: 347 (1962)
- Kahn, H.S.: The Toxicity of Ethylene Glycol, *Ann. Int. Med.*, 32: 284 (1950)
- Karlson, P.: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, 9. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, S. 195 (1974)
- Kaye, S.: *Handbook of Emergency Toxicology*, 3rd. Ed., Springfield (USA), Charles C. Thomas Publisher, S. 260 (1970)

- Knepshield, J.H., Schreiner, G.E., Löwenthal, D.T., Gelfand, M.: Dialysis of Poisons and Drugs - Annual Review, Tran. Am. Soc. Artif. Int. Org., 19: 590 (1973)
- Knorre, v. T.: Tödliche Intoxikationen durch Ethylenglykol, Sammlung von Vergiftungsfällen, 13: 149 (1943)
- Laug, E.P., Calvery, H.O., Morries, H.J., Woodard, G.: The Toxicology of some Glycols and Derivats, J. Ind. Hyg. Tox., 21: 173 (1939)
- Lefaux, R.: Chemie und Toxikologie der Kunststoffe, Mainz, Krausskopf Verlag, S. 377 (1966)
- Levy, R.I.: Renal Failure to Ethylene Glycol Intoxication, JAMA, 173: 1210 (1960)
- Mallya, K.B., Mendis, T., Guberman, A.: Bilateral facial paralysis following ethylene glycol ingestion. Canad. J. neurol. Sci. 13: 340 (1986)
- Marshall, T.C.: Dose dependent disposition of ethylenglykol in the rat after intravenous administration. J. Tox. Env. Health 10: 397-409 (1982)
- McDonald, T.O., Roberts, M.D., Borgmann, A.R.: Ocular Toxicity of Ethylene Glycol in Rabbit Eyes, Tox. Appl. Pharm., 21: 143 (1972)
- Michelis, F.M., Mitchel, B., Davies, B.B.: "Bicarbonat Resistant" Metabolic Acidosis on Association with Ethylene Glycol Intoxication, Clin. Tox., 9: 53 (1976)
- Milles, G.: Ethylene Glycol Poisoning with Suggestions for its Treatment as Oxalate Poisoning, Arch. Path., 42: 631 (1946)
- Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, S. 222 ff (1972)
- Moriarty, R.W.: The Spectrum of Ethylene Glycol Poisoning, Clin. Tox., 7 (6): 583 (1974)
- Morini, R.: Inhalation of Ethylene Glycol Monomethyl Ether on Human Beings, Min. Med., 1: 72 (1954)
- Muercke, R.C., Volini, F.I., Morries, A.M., Moles, J.B., Lawrence, A.G.: Toxic Nephropathies: Clinical Pathologic Correlations, Ann. Clin. Labor. Sci., 6: 477 (1976)
- Mundy, R.L., Hall, L.M., Teague, R.S.: Pyrazole as an Antidote for Ethylene Glycol Poisoning, Tox. Appl. Pharm., 28: 320 (1974)
- Munro, K.M.H.: Acute Ethylene Glycol Poisoning: Report of a fatal Case, Med. Sci. Law., 7/8: 181 (1967/1968)
- Nitter-Hauge, S.: Poisoning with Ethylene Glycol Monomethyl Ether, Acta Med. Scand., 188: 277 (1970)
- Nusser, H.: Die akute und chronische Vergiftung durch Ethylenglykol, Diethylenglykol, Methylglykol, Ethylglykol, Butylglykol, Butyldiglykol und Methylglykolacetat bei Menschen. Dissertation (1980)
- Page, I.H.: Ethylene Glycol: Pharmacological Studies, J. Pharm. Exptl. Ther., 30: 313 (1927)
- Parry, M., Wallach, R.: Ethylene Glycol Poisoning, Am. J. Med., 57: 143 (1974)
- Parsons, C.E., Moor-Parsons, M.E.: Toxic Encephalopathia and "Granulopenic Anemia" due to Volatile Solvents in Industrie: Report of two Cases, J. Ind. Hyg. Tox., 20: 124 (1938)
- Peiffer, J.: Chemisch induzierte Enzephalitis. In: Remmele, W. (Hrsg.): Pathologie 4: 175 (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1984)
- Peiffer, J.: Komplikationen bei Infusionsbehandlung. Zbl. allg. Path. path. Anat. 123: 145 (1979)
- Pendras, J.: Ethylene Glycol Poisonings as an Indication for Hemodialysis, Clin. Research, 11: 65 (1963)

Pesch, H.-J., Krampf, F.-D., Menzel, H., Weiland, H., Eidam, U.-W., Prestele, H., Heid, H.: Zur Wirkung von Kohlenhydratinfusionen auf die Bildung von Calciumoxalat-Niederschlägen in der Niere. Morphologische und biochemische Befunde bei Verstorbenen und im Tierversuch. *Internat. Z. Vitamin- u. Ernährungsforsch.* 15: 193 (1976)

Pesch, H.-J., Krampf, F.-D., Weiland, H., Baudisch, H.: Zur Calciumoxalatbildung nach Infusion von verschiedenen Kohlenhydraten. In: Becker, V. (Hrsg.): *Gastroenterologie und Stoffwechsel. Aktionen und Interaktionen.* 269 (Witzstrock: Baden-Baden 1973)

Peterson, C.D., Collins, A.J., Himes, J.M., Bullock, M.L., Keane, W.F.: Ethylene glycol poisoning. Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *New Engl. J. Med.* 304: 21 (1981)

Peterson, D.I., Peterson, J.E., Hardings, M.G., Wacker, W.E.C.: Experimental Treatment of Ethylene Glycol Poisoning, *JAMA*, 186: 955 (1963)

Peterson, D.I., Peterson, J.E., Wacker, W.E.C.: Protection against Ethylene Glycol Toxicity by Ethanol, *Fed. Proc.*, 22: 22 (1963)

Peterson, R.L., Rodgerson, D.C.: Gaschromatografic Determination of Ethylene Glycol in Serum, *Clin. Chem.*, 20: 820 (1974)

Pinter, J., Csazar, J., Mihalecz, K., Wölfer, E.: Über die Komplexbehandlung der Ethylenglykolvergiftung, *Zeitschr. Urol. Nephrol.*, 59: 885 (1966)

Polson, C.J., Tattersall, R.N.: *Clinical Toxicity*, London, Pitman Medical Publishing Comp. Ltd., S. 367 (1972)

Pons, C.A., Custer, R.P.: Acute Ethylene Glycol Poisoning, A Clinico-Pathologic Report of 18 fatal Cases, *Am. J. Med. Sci.*, 211: 544 (1946)

Preiß, G., Pilgrim, R.: Primäre Oxalose und Langzeitdialyse. *Inn. Med.* 7: 284 (1979)

Querries and Minor Notes: Possible Death from Drinking Ethylene Glycol (Prestone) *JAMA*, 94: 1940 (1930)

Rajagopal, R.: A New Method for Estimating of Ethylene Glycol in Biological Material, *Ann. Biochem.*, 65: 132 (1975)

Reid, R.W., Ivey, D.: A Rapid Gaschromatografic Procedure for Determining Glycols in serum, Gastric and Urin Specimen, *Clin. Chem.*, 21: 1000 (1975)

Remmer, H.: Diethylenglykol im Wein: Weniger ein toxikologisches als ein kriminelles Problem. *Dtsch. Ärztebl.* 82: 3165-3169 (1985)

Rohmann, E.: Über die Bedeutung des Hirnstrombildes bei einer Glykolvergiftung (Glysantin), *Kinderärztl. Praxis*, 35: 275 (1967)

Roscher, A.A.: A new Histochemical Method for the Determination of Calcium Oxalate in Tissues following Ethylene Glycol Poisoning, *Am. J. Clin. Path.*, 55: 99 (1971)

Ross, J.P.: Ethylene Glycol Poisoning with Meningoencephalitis and Anuria, *Brit. Med. J.*, 1: 1340 (1956)

Rowe, V.K.: in: Patty, F.A., *Industrial Hygiene and Toxicology*, Bd. II, 2nd. Ed., New York-London-Sydney, Interscience Publishers, 1549 (1967)

Schöll, A., Berger, H.: Zur Frage der primären und sekundären Oxalosen, *Med. Welt*, 20/22: 849 (1971)

Scholz, J.: Zur Toxikologie der Glykole, *Klin. W'schr.*, 28: 69 (1950)

Schreiner, G.E., Maher, J.F., Marc-Aurele, J., Kowlan, D., Alvo, M.: Ethylene Glycol: Two Indications for Hemodialysis, *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 5: 81 (1959)

- Schreiner, G.E., Maher, J.F.: Toxic Nephropathy, *Am. J. Med.*, 38: 409 (1965)
- Schreiner, G.E.: Toxic Nephropathy due to Drugs, Solvents and Metals, *Progr. Biochem. Pharm.*, 7: 248 (1973)
- Schröder, R., Féaux de Lacroix, W., Franzen, U., Klein, P.J., Müller, W.: Therapiebedingte Form einer renocerebralen Oxalose? *Acta neuropath.* 27: 181 (1974)
- Seef, L.B., Hendler, E.D., Hosten, A.O., Shalhoub, R.J.: Ethylene Glycol Poisoning, *Med. Ann. DC.*, 39: 31 (1970)
- Smith, E.E.: Morphologic Lesions due to Acute and Subacute Poisoning with Antifreeze (Ethylene Glycol), *AMA Arch. Path.*, 51: 423 (1951)
- Smith, H.T., Messner, R.T., Shapiro, F.L.: Anuria Secondary to Ethylene Glycol Intoxication, *Minn. Med.*, 52: 1049 (1969)
- Smyth, H.F., Seaton, J., Fisher, L.: The Single Dose Toxicity of Som Glycols and Derivates, *J. Ind. Hyg. Tox.*, 23: 259 (1941)
- Smyth, H.F., Weil, C.S., King, J.M., Knaak, J.B., Sullivan, L.J., Carpenter, C.P.: Oral Toxicity and Excretion of four Commercial Polyoxyalkene Glycol Compounds, *Tox. Appl. Pharm.*, 16: 675 (1970)
- Speilberg, T.: Glycol Toxicity, *Norsk Mag. f. Laegevid.*, 99: 875 (1938)
- Steininger, H., Thierauf, P.: *Dtsch. med. Wschr.* 113: 978-982 (1988)
- Stokes, J.B., Aueron, F.: Prevention of organ damage in massive ethylene glycol ingestion. *J. Amer. med. Ass.* 243: 2065 (1980)
- Sykowsky, P.: Ethylene Glycol Toxicity, *Am. J. Ophthalm.*, 34: 1599 (1951)
- Szablowska, M., Selye, H.: Hormonal Influences upon Ethylene Glycol Poisoning, *Arch. Environ. Health*, 23: 13 (1971)
- Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München: Einzelne Fälle (Priv. Doz. Dr. M. v. Clarmann, Leiter der Tox. Abtl. der II. Med. Kl. r. d. Isar)
- Troisi, F.M.: Chronic Intoxication by Ethylene Glycol Vapour, *Brit. J. Ind. Med.*, 7: 65 (1950)
- Underwood, F., Bennet, M.W.: Ethylene Glycol Intoxication, *JAMA*, 226: 1453 (1973)
- Vale, J.A., Bluett, N.H., Widdop, B.: Ethylene Glycol Poisoning, *Postgr. Med. J.*, 52: 598 (1976)
- Van Stee, E.W., Horton, M.L., Harris, A.M., Back, K.C.: The Treatment of Acute Ethylene Glycol Toxidosis with Pyrazole, *Tox. Appl. Pharm.*, 23: 678 (1969)
- Volkman, E.: Über die Verwendung von Glykolen als Glycerinersatzmittel in Schüttelmixturen. *Hippokrates*, 21: 549 (1950)
- Wacker, W.E.C., Haynes, H., Druyan, R., Fisher, W., Coleman, J.: Treatment of Ethylene Glycol Poisoning with Ethyl Alcohol, *JAMA*, 194: 1231 (1965)
- Wartburg, v. J.P., Bethune, J.L., Vallee, B.L.: Human Liver - Alcohol Dehydrogenase, Kinetic and Physicochemical Properties, *Biochem.*, 3: 1775 (1964)
- Weiss, B., Coen, G.: Effect of Ethanol on Ethylene Glycol Oxidation by Mammalian Liver Enzymes, *Enzym. Biol. Clin.*, 6: 293 (1966)
- Werner, H.W., Mitchel, J.L., Miller, J.W., Oettingen, v. W.F.: The Acute Toxicity of Vapours of several Monoalkyl

- Ethers of Ethylene Glycol, *J. Ind. Hyg. Tox.*, 25: 157 (1943)
- Widmann, C.: A few Cases of Ethylene Glycol Intoxication, *Acta Med. Scand.*, 126: 295 (1946)
- Wiebecke, B., Esser, A., Sieberth, G.: Die Oxalose. *Med. Welt* 22: 325 (1970)
- Wiley, F.H.: The Formation of Oxalic Acid from Ethylene Glycol and Related Solvents, *J. Ind. Hyg. Tox.*, 20: 269 (1938)
- Wills, J.H., Coulston, F., Harris, E.S., McChesney, E.W., Russel, J.C., Serrone, D.M.: Inhalation of Aerosolized Ethylene Glycol by Man, *Clin. Tox.*, 7 (5): 463 (1974)
- Winek, C.L., Shingleton, D.P., Shanor, S.P.: Ethylene and diethylene glycol toxicity. *Clin. Toxicol.* 13: 297 (1987)
- Wirth, W., Hecht, G., Gloxhuber, C.: *Toxikologie-Fibel*, 2. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 213 (1971)
- Wordley, E.: Diethylene Glycol Poisoning: Report of Two Cases, *J. Clin. Path.*, 1: 44 (1947)
- Young, E.G., Woolner, L.B.: A Case of Fatal Poisoning from 2-Methoxy-Ethanol, *J. Ind. Hyg. Tox.*, 28: 267 (1946)
- Zarembski, P.M., Hodgkinson, A.: Plasma Oxalic Acid and Calcium Levels in Oxalate Poisoning, *J. Clin. Path.*, 20: 283 (1967)
- Zavon, M.R.: Methyl Cellosolve Intoxication, *Am. Ind. Hyg. Ass'n, J.*, 24: 36 (1963)
- Zehrer, G.: Drei Fälle von Diethylenglykol Vergiftungen, *Med. Klinik*, 43: 369 (1948)