

Über eine tödlich verlaufende Vergiftung mit Ethylenglykol

R. Aderjan und H. Joachim

Institut für Rechtsmedizin der Universität, Voßstrasse 2, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Ethylene Glycol Intoxication with Fatal Outcome

Summary. After an act of violence, a delinquent swallowed about 250 ml ethylene glycol (EG) – probably to commit suicide before being arrested. During an interrogation by the police he appeared to be inebriated. A blood sample taken at this time did not contain ethanol but 5.1 g/l EG, as revealed by the analytical results. Only after a second examination was he taken to an intensive care unit in a hospital in spite of signs of pronounced intoxication after 12 h at the first examination. The patient died 30 h after taking EG without being effectively treated. The correct diagnosis, initiated by information from the poison control center, was made too late. At autopsy, findings were indicative of stage II of EG poisoning with a body burden of still 40–60 g EG. The mean rate of degradation in the blood was approximately 0.15 g/l per hour.

Key words: Ethylene glycol, intoxication – Intoxication, ethylene glycol

Zusammenfassung. Nach einer Gewalttat trank ein Täter vor dem Eintreffen der Polizei ca. 250 ml Ethylenglykol (EG) in möglicherweise suicidalen Absicht. Eine nach drei Stunden wegen Verdachtes der Trunkenheit entnommene Blutprobe war alkoholfrei, wies hingegen eine Ethylenglykolkonzentration von 5,1 g/l auf. Da die Vergiftung nicht erkannt wurde, kam er erst nach einer zweiten Haftfähigkeitsprüfung nach ca. 18 Std in intensivmedizinische Behandlung, obwohl die Symptomatik bereits nach 12 Std zu einer ersten Prüfung Anlaß gegeben hatte. In der Klinik wurde die Vergiftung erst nach weiteren 10 Std aufgrund der Hinweise durch eine Giftinformationszentrale richtig diagnostiziert und qualitativ analytisch bestätigt.

Kurz darauf starb der Vergiftete ca. 30 Std nach Giftaufnahme. Die Sektions- und die toxikologischen Befunde waren charakteristisch für das Verlaufstadium II. Der Körperbestand betrug ca. 40–60 g EG, der durchschnittliche stündliche EG-Abbau ca. 0,15 g/l.

Schlüsselwörter: Ethylenglykol, Intoxikation – Intoxikation, mit Ethylenglykol

Einleitung

Ethylenglykol (EG) gehört zu den problematischen Giften, weil schwerwiegende toxische Organschädigungen über seine Metabolite protrahiert eintreten [2, 3, 5, 9, 10, 18]. Die Symptomatik der Vergiftung ist anfangs mit einem Alkohol-Rausch zu verwechseln [22]. Muttersubstanz, wie Metabolite, werden mit den gängigen Gift-Screening-Verfahren nicht erfaßt, weil hohe Polarität und Wasserlöslichkeit von EG eine Extraktion erschweren. Für direkte gaschromatographische Untersuchungen benötigte spezielle Trennsäulen stehen nicht immer bereit. Die gaschromatographische Bestimmung als Phenylborsäureester nach Porter und Auansakul (1982) an OV-101 als Standardträgermaterial ist einfach und spezifisch, weshalb sie für eine eilige Untersuchung geeignet erscheint.

Die richtige Diagnose ist häufig davon abhängig, daß die klinischen Zeichen der Vergiftung richtig gedeutet werden. Die Prognose bei unerkannten massiven Vergiftungen mit EG ist ungünstig [29], wie auch durch vorliegenden Fall erneut deutlich wird.

Kasuistik

Bei einer schweren Auseinandersetzung verletzte der Täter seinen Kontrahenten mit einem Beil um ca. 18.30 Uhr des Tattages lebensgefährlich am Kopf. Um 19.00 Uhr wurde er durch die Polizei festgenommen, die vor der Vernehmung wegen des Verdachtes der Trunkenheit eine Blutentnahme veranlaßte (21.40 Uhr, BAK 0,00%). Im Blutentnahmeprotokoll hieß es hierzu: Bewußtsein benommen, Sprache verwaschen, Denkablauf sprunghaft, deutlicher Alkoholeinfluß. Bei der polizeilichen Vernehmung von 22.54 bis 00.23 Uhr war der Täter umfassend geständig und machte zusammenhängende, detaillierte Angaben.

Am nächsten Morgen um 05.45 Uhr lag er röchelnd auf dem Rücken in seiner Zelle. Er hatte sich leicht übergeben. Bei der daraufhin durchgeführten Haftprüfung durch einen Arzt wurde er jedoch für haftfähig gehalten, trotzdem er kaum ansprechbar, stark hyperventilierend bei regelmäßigem Puls und unauffälliger Lichtreaktion der Pupillen vorgefunden wurde.

Nach einer zweiten Haftprüfung um 12.00 Uhr durch einen anderen Arzt wurde ein Notarzt herbeigerufen, der aufgrund des sich weiter verschlechternden Zustandes um 13.15 Uhr die sofortige Klinikeinweisung mit der Verdachtsdiagnose „unklare Intoxikation“ veranlaßte.

Ein immunologisches, toxikologisches Screening hatte anamnestische Hinweise auf Benzodiazepine bestätigt. Es blieb bei einer symptomatischen Behandlung, die aufgrund der klinisch-chemischen Untersuchungen eingeschlagen wurde: Versuche, eine metabolische Acidose zu kompensieren, bei Hyperkaliämie, Hypernaträmie und zunehmender Niereninsuffizienz, Stützung von Atmung und Kreislauf.

Klinisch-chemische Befunde: Leukozytose: 42100/µl, pH-Wert 6,85, metabolische Acidose – nicht kompensierbar, Kreatininwert: 4,4, Hyperkaliämie 6,2 mmol/l, Hypernaträmie 164 mmol/l, Bicarbonat 3,6 mmol/l, Liquor-Glucosewert 232 mg/dl.

Eine Anfrage bei einer Vergiftungszentrale durch die Klinik um 18.48 legte den Verdacht einer Lösungsmittelvergiftung (Ethylenglykol oder Methanol) nahe. Das Ergebnis einer qualitativen gaschromatographischen Untersuchung im Blut von 19.40 Uhr, durchgeführt von einem Industrielabor, war positiv für EG und traf um 22.30 Uhr ein. Der Patient überlebte die Vergiftung nur noch bis 23.50 Uhr. Dieser Verlauf führte zu einem Ermittlungsverfahren durch die Staatsanwaltschaft gegen den erstbehandelnden Arzt.

Ergebnisse

Sektionsbefunde

Leichnam eines 45 Jahre alten Mannes mit schlankem Wuchs, bei ausreichendem Ernährungszustand. Sehr stark ausgeprägte helle Totenflecken, Zustand nach intensivmedizinischer Behandlung. Weitgehend in Resorption befindliche Unterblutung der Kopfschwarte oberhalb der linken Augenbraue. Erhebliche entzündliche Schwellung der Rachenschleimhaut. Frische akute hämorrhagische Tracheobronchitis. Erhebliche Blutstauung und blutiges Ödem der Lunge sowie interstitielles Lungenödem. Frische Rechts- und Linkserweiterung des Herzens mit leichter Linkshypertrophie. Mäßige Koronarsklerose. Leberverfettung mit mäßiger Leberschwellung. Erhebliche Blutstauung der inneren Organe, Hirnödem mit Zeichen eines deutlich ausgeprägten Hirndruckes. Beginnende Schockzeichnung der Nieren. Tod infolge globaler kapillartoxischer Schädigung der Lunge.

Chemisch toxikologische Untersuchung

Körpergewebe, Organe sowie die beigezogene Blutprobe zur Alkoholbestimmung wurden gaschromatographisch nach Derivatisierung des EG mit Phenylborsäure [23] untersucht. Die gefundenen Ethylenglykolkonzentrationen sind in Tabelle 1 dargestellt. Der Retentionsindex des Phenylborsäureesters von EG beträgt 1356, gemessen an einer Kapillare CP-Sil 5, 10 m, 0,53 mm ID, 1 µm Schichtdicke. Ansonsten waren keine körperfremden Stoffe nachweisbar.

Tabelle 1. Ethylenglykol-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Organen bei einem 70 kg schweren Mann (nach Aufnahme von ca. 250 ml, geschätzt aus Verteilungsvolumen (15, 21) und Blutspiegel nach 3 Std.)

Flüssigkeiten	g/l	Gewebeprobe	g/l
Serum	0,72	Leber	0,49
Blut (3 Std. n. d. Tat)	5,10	Nieren	0,77
Augenflüssigkeit	0,95	Muskulatur	1,05
Liquor	1,25	Gehirn	1,17
Herzbeutelflüssigkeit	1,30	Herz	0,75
Mageninhalt	1,18	Lungen	0,88
		Milz	1,07

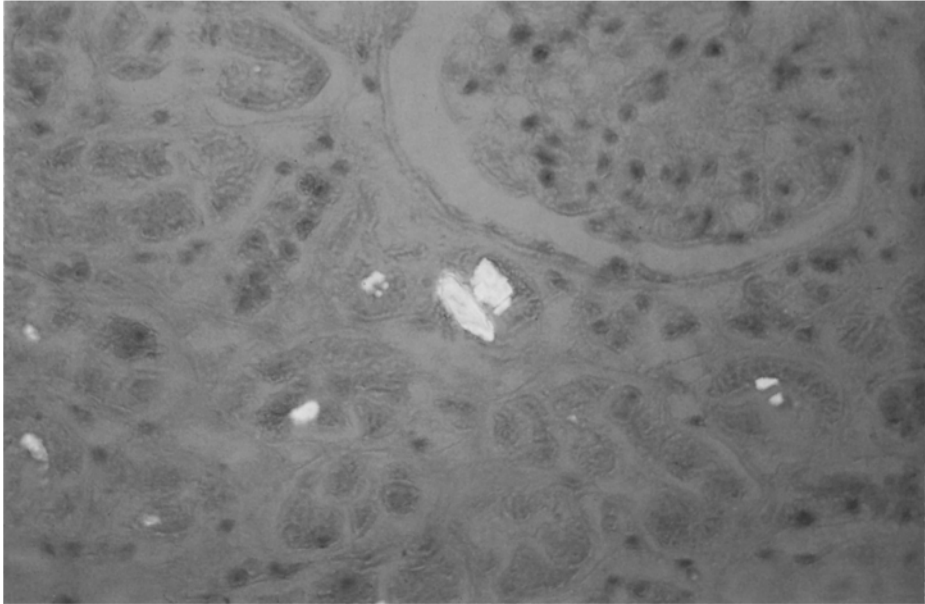


Abb. 1.

Histologische Untersuchung

Schwere Blutstauung sämtlicher Organe, am Herzmuskel venöse Stauung. Massive alveoläre Lungenblutungen und akute eitrig-tracheobronchitische mit peribronchitischen und perivaskulären Infiltraten, wie bei beginnender Herdpneumonie. Interstitielles und alveoläres Ödem der Lunge, interstitielles Ödem des Herzmuskels und der Nieren. In den proximalen und distalen Nierentubuli doppellichtbrechende Kristalle, wahrscheinlich Oxalatkristalle (Abb. 1). Massives Hirnödem.

Diskussion

Die Schwierigkeiten, eine Ethylenglykol-Vergiftung zu erkennen, zeigen sich im geschilderten Fall in mehrfacher Hinsicht.

Die klinische Symptomatik der EG-Vergiftung kann nach gängiger Auffassung [2, 3, 9, 22, 27, 29] je nach aufgenommenener Menge, in drei Bereiche unterteilt werden:

Stadium I erscheint nach 30 min und dauert bis 12 Std lang mit den Leitsymptomen Erbrechen, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Cyanose, Krämpfe und Koma. Der Tod kann nach extrem hohen Dosen bereits in diesem Intervall eintreten [2]. Das Stadium II wird nach 12–24 Std erreicht und betrifft das Herzkreislauf-System mit Tachypnoe, Tachykardie und Hypertonie. Lungenödem und Stauungs-Herzinsuffizienz können nach 24–72 Std den Tod verursachen

Tabelle 2. Typische Laborwerte bei Ethylenglykolvergiftungen nach Widdop (1985)

Untersuchung	Abweichung
Leukozytenzahl	erhöht ($10-40 \times 10/\mu\text{l}$) vorwiegend neutrophile –
Serum-Bicarbonat	vermindert (bis unter 10 mmol/l)
Serum-pH-Wert	vermindert (kleiner als 7,35)
Serum-Calcium	vermindert
Serum-Kalium	erhöht
Plasma-Osmolalität	erhöht
Urin-Werte:	geringes spez. Gewicht Proteinurie, Mikroskop. Hämaturie Calcium-Oxalat-Kristalle

[9]. Wird das Stadium III erreicht, stellen sich zunehmendes Nierenversagen und Oligurie ein [3, 9].

Im vorliegenden Fall war bei der ersten Haftprüfung das Stadium I erst nach ca. 12 Std voll ausgeprägt, und die massive Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die zur Klinikeinweisung führte, entspricht dem bekannten Verlauf im Übergang zum Stadium II. Diagnostisch erschwerend war das Auftreten eines ungewöhnlich langen, mehrstündigen symptomarmen Intervalles, das sich nach einer frühen Phase mit einem dem Alkoholrausch verwandten Erscheinungsbild einstellte. Währenddessen wurde eine ausgedehnte polizeiliche Vernehmung über 2 Std bis 6 Std nach Giftaufnahme durchgeführt.

Offenbar bereitete auch die klinische Diagnostik Schwierigkeiten. Nach Widdop [27] sind die in Tabelle 2 zusammengestellten klinisch-chemischen Parameter zu beachten. Es wurde die nicht kompensierbare metabolische Acidose, die charakteristisch ist für eine Methanol- oder EG-Vergiftung, nicht richtig gedeutet. Da der Tod ca. 1,5 Std nach der Sicherung der Diagnose eintrat, konnte weder eine Unterbindung des EG-Stoffwechsels mit Ethanol [26] noch eine Hämodialyse [11] eingeleitet werden.

Die Frage, ob eine richtige Diagnose bei der ersten Haftprüfung und ein früherer Beginn der eingeleiteten Behandlung zu einem anderen Ergebnis mit eventueller Überlebenschance geführt hätten, kann nur spekulativ beantwortet werden.

Die tödliche Dosis EG beträgt für den Menschen 1,4–1,6 g/kg [1]. Demgegenüber konnte die Aufnahme von 2 L EG unter rechtzeitiger intensivmedizinischer Behandlung überlebt werden [25]. Toxische EG-Wirkungen werden durch Serumspiegel oberhalb 0,2 g/l [21] angezeigt. Im vorliegenden Fall dürfte EG bereits im Zeitpunkt der ersten Blutentnahme voll resorbiert gewesen sein: Aus 5,1 g/l Blut läßt sich schätzen, daß ca. 250 ml EG (Dichte 1,113 g/ml, Verteilungsquotient ca. 0,81/kg [15, 21]) aufgenommen worden waren. Analytisch waren für den Todeszeitpunkt noch zwischen 40 und 60 g als Körperbestand nachzuweisen, je nachdem, ob die aus klinischen Untersuchungen berechneten Verteilungsquotienten von 0,7 [15], bzw. 0,83 [21] l/kg und die Serumkonzentration (41, bzw. 47 g EG) oder Organkonzentrationen unter Berücksichtigung der Muskelmasse (63 g EG) zu Grunde gelegt werden (siehe Tabelle 3). Unsere

Tabelle 3. Schätzung des Körperbestandes an Ethylenglykol nach einer tödlich verlaufenden Vergiftung

1. aus Serum: $0,72 \text{ g/l} \times 0,7 (15)$ oder $\times 0,83 (21) \times 70 \text{ kg} =$ Körperbestand von ca. 41 bzw. 47 g			
2. aus Organproben:	Gewicht (kg)	Ethylenglykol (g)	Bemerkungen
Blut	7	6,2	Serumkonzentration $\times 1,23$
Muskulatur	28	29,4	
Leber	1,56	0,76	Stoffwechselorgan
Nieren	0,3	0,23	
Lungen	1,15	1,01	
Herz	0,48	0,36	
Milz	0,16	0,17	
Gehirn	1,22	1,43	
Mageninhalt	0,2	0,24	
Herzbeutelfl.	0,15	0,19	
Summe	40,2	40,0	ca. 1 g Ethylenglykol pro kg Körpergewicht, bezogen auf 90% = 63 g

Befunde fügen sich zwanglos in die wenigen Berichte in der Literatur ein, in denen Gewebe analytisch untersucht wurden [4, 6, 12, 17, 24, 28].

Der stündliche Abbau betrug hier im Mittel ca. $0,15 \text{ g EG/l}$ (Tabelle 1). EG wird zunächst vermutlich quasilinear oxidativ abgebaut, wie Ethanol [26]. Es entsteht als Metabolit vorwiegend Glykolsäure [16]. Sie wird nur langsam ausgeschieden, besitzt einen Verteilungsquotienten von $0,55 \text{ l/kg}$ [16] und verursacht die metabolische Acidose. 96% der Anionenlücke aus den Säure-Base-Parametern ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) – ($\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$) werden durch sie erklärt [16]. Glykolsäure dürfte mit dem Abbau von EG zunehmend konkurrieren, wie die Bildung von Glyoxylsäure als Geschwindigkeits-bestimmender Schritt des EG-Abbaus [16], bzw. von Oxalsäure als Metabolit zeigt [2, 10, 18]. Über den Körperbestand von Glykolsäure bei Vergiftungen wurde bisher nicht berichtet. Durch Hämodialyse konnte bei einem Patienten, dessen EG-Serumspiegel bei Krankenhausaufnahme $0,5 \text{ g/l}$ betragen hatte, $49,7 \text{ g}$ Glykolsäure eliminiert werden. Eine bei der EG-Vergiftung auch zu beobachtende Lactat-Acidose könnte sowohl im Zuge des Kreislauf- und Atemversagens [16], als auch metabolisch entstanden sein [29]. Bei Vergiftungen mit 1,2-Propylenglykol, die analytisch mit dem von uns angewendeten Verfahren angezeigt werden, entsteht vorwiegend Milchsäure als Metabolit, der die Acidose bewirkt [7].

Ogleich die Metabolite toxischer sind als EG [5], soll der Einfluß der Oxalsäure als pathogener Faktor eher zu hoch eingestuft worden sein [20]. Das Nierenversagen als Spätkomplikation kann reversibel sein und völlig ausheilen [3, 20]. Calciumoxalat entsteht bei einem Löslichkeitsprodukt von $8,4 \times 10^{-6}$ im Tierversuch aus Glykolsäure nur zu ca. 1% [8] als Monohydrat [14, 19]. Bei Vergiftungen können sich auch ungewöhnliche Kristallformen bilden [13]. Wir

konnten in den Nieren Kristalle mikroskopisch nachweisen, die ebenfalls die charakteristische Form nicht aufweisen (Abb. 1).

Literatur

1. Andrews LS, Snyder R (1980) Toxic effects of solvents and vapors. In: Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons, J. Doull, C.D. Klaasen, M.O. Amdur, 3rd ed (eds) McMillan, New York, pp 654–655
2. Berger JR, Ayyar DR (1981) Neurological complications of ethylene glycol intoxication. *Arch Neurol* 38:724–726
3. Berman LB, Schreiner GE, Feys J (1957) The nephrotoxic lesion of ethylene glycol. *Ann Intern Med* 46:611–619
4. Boltz W, Machata G, Skala O (1962) Zur Kenntnis der subakuten Vergiftung mit Aethylenglykol. *Beitr Gerichtl Med* 22:43–50
5. Bove EK (1966) Ethylene glycol toxicity. *Am J Clin Pathol* 45:46–51
6. Bush DM, Levine BS, Smyth DF, Caplan YH (1986) A fatal intoxication involving carbamazepine, desipramine and ethylene glycol. *J Anal Toxicol* 10:213–216
7. Cate JC, Hedrick R (1980) Propylene glycol intoxication and lactic acidosis. *N Engl J Med* 303:1237
8. Clay KL, Murphy RC (1977) On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 39:39–49
9. Friedman EA, Greenberg JB, Merrill JP, Dammin GJ (1962) Consequences of ethylene glycol poisoning. *Am J Med* 32:891–902
10. Gessner PK, Parke DV, Williams RT (1961) The metabolism of ¹⁴C-labelled ethylene glycol. *Biochem J* 79:482–489
11. Hagstam K-E, Ingvar DH, Paatela M, Tallqvist H (1965) Ethylene glycol poisoning treated by hemodialysis. *Acta Med Scand* 178:599–606
12. Harger RN, Forney RB (1959) A simple method for detecting and estimating ethylene glycol in body materials; analytical results in six fatal cases. *J Forensic Sci* 4:136–143
13. Hjelt E, Tamminen V, Fortelius P, Raekallio J, Alha A (1958) Zwei tödliche Äthylenglykolvergiftungen, chemische und pathologische Untersuchungen. *Dtsch Z Gesamte Gerichtl Med* 46:730–736
14. Jacobsen D, Åkesson I, Shefter E (1982) Urinary calcium monohydrate crystals in ethylene glycol poisoning. *Scand J Clin Lab Invest* 42:231–234
15. Jacobsen D, Østby N, Bredesen EJ (1982) Studies on ethylene glycol poisoning. *Acta Med Scand* 212:11–15
16. Jacobsen D, Øvrebø S, Østborg J, Sejersted OM (1984) Glycolate causes the acidosis in ethylene glycol poisoning and is effectively removed by hemodialysis. *Acta Med Scand* 216:409–416
17. Klendshoj NC, Rejent TA (1966) Tissue levels of some agents less frequently encountered. *J Forensic Sci* 11:75–80
18. McChesney EW, Goldberg L, Parecki CK, Russel JC, Min GH (1971) Reappraisal of toxicology of the ethylene glycol. II. Metabolism studies in laboratory animals. *Food Cosmet Toxicol* 9:21–38
19. Mayer E (1903) Experimentelle Beiträge zur Frage des Stoffwechsels der Kohlenhydrate I. Über Äthylenglykol und Glykolaldehyd. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chemie* 38:135–148
20. Parry MF, Wallach R (1974) Ethylene glycol poisoning. *Am J Med* 57:143–150
21. Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, Bullock ML, Keane WF (1981) Ethylene glycol poisoning. Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 304:21–23
22. Pons CA, Custer RP (1946) Acute ethylene glycol poisoning: A clinico-pathological report of 18 cases. *Am J Med Sci* 211:544–552
23. Porter WH, Auansakul A (1982) Gaschromatographic analysis of ethylene glycol in serum. *Clin Chem* 28:75–78

24. Sakharov GY, Kutlunin VP, Kotlyarova EL (1984) Medico-legal diagnosis of acute ethylene glycol poisoning. *Sudebno-med eksp (Mosk)* 27:28–31
25. Stokes JB III, Auerton F (1980) Prevention of organ damage in massive ethylene glycol ingestion. *JAMA* 243:2065–2066
26. Wacker WEC, Haynes H, Druyan R, Fisher W, Coleman JE (1965) Treatment of ethylene glycol poisoning with ethyl alcohol. *JAMA* 194:1231–1233
27. Widdop B (1985) Current topics of poisoning. In: *Toxikologische Analytik – Gegenwärtiger Stand und Forderungen für die Zukunft. Bericht über d. Symposium „Diagnostik akuter Vergiftungen“ auf der gemeinsamen Jahrestagung 1985, Klinische Chemie der Dt Ges für klin Chemie (Rundgespräche und Kolloquien/DFG, Dt. Forschungsgemeinschaft). VCH Weinheim 1987, pp 11–15*
28. Winek C (1975) Ethylene glycol poisoning. Presentation at the 27th annual meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Chicago 1975, zitiert nach: Baselt RC (1982) *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*, 2nd edition. Biomedical Publications, Davis CA, pp 223–225
29. Verrilli MR, Deyling C, Pippinger CE, van Lente F, Vidt DG, Sivak ED (1987) Fatal ethylene glycol intoxication. *Cleve Clin J Med* 54:289–295

Eingegangen am 4. Januar 1988