

(Aus dem Institut für Allgemeine und Wehrpathologie
der Militärärztlichen Akademie [Leiter: Oberfeldarzt Prof. Dr. Lauche].)

Beitrag zur Toxikologie und Pathologie des Äthylenglykols (Glysantin).

Von
Dozent Dr. Friedrich Boemke,
Stabsarzt d. R.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Oktober 1942.)

In einer Arbeit über die Toxikologie der Glykole weist *Walther* darauf hin, daß die Verwendung von Glykolen und ihren Derivaten in den verschiedenen Zweigen von Industrie und Gewerbe immer mehr an Bedeutung gewinnt. Die Glykole besitzen ein gutes Lösungsvermögen und werden als Lösungsmittel für Zelluloselacke, Farbstoffe und als Gefrierschutzmittel benutzt. Auch für chemische und pharmazeutische Präparate werden sie verwendet. Mit dem steigenden Gebrauch ist aber auch die Möglichkeit von Schädigungen des menschlichen Organismus in zunehmendem Maße gegeben. Zur Untersuchung und Klärung dieser Fragen wurden zahlreiche Experimente an Tieren angestellt. *Walther* teilt in seiner Arbeit das Ergebnis von experimentellen Glykolvergiftungen bei Tieren mit, die in Fortsetzung entsprechender Untersuchungen von *Flury*, *Wirth*, *Klimmer*, *Hesse*, *Rösser*, *Starrek* und *Hofbauer* vorgenommen wurden. *Walther* führte mit verschiedenen Stoffen der Glykolreihe vergleichende Untersuchungen durch und kommt dabei zu folgenden Ergebnissen:

An den Schleimhäuten von Versuchstieren treten Reizerscheinungen auf, am Auge beim Einbringen unverdünnter Substanz Schädigungen der Hornhaut, bei Injektionen kommt es zu Gewebsnekrosen. Die Hauptgefahr liegt nach der Ansicht *Walthers* in der resorptiven Giftwirkung der Glykole. Bei Aufnahme genügender Mengen beobachtete er narkotische Erscheinungen und Schädigungen verschiedener Organe, Hyperämie, Blutungen und degenerative Veränderungen. Vor allem werden die Nieren betroffen. Diese Angaben decken sich mit den Mitteilungen von *Groß*, *Wiley*, *Hüper*, *v. Öttingen* und *Jirouch*.

Beobachtungen über Vergiftungen durch Glykole oder ihre Derivate beim Menschen liegen bisher nur vereinzelt vor (*Hansen*, *Akazaki* und *Wakamatu*). Eine Ausnahme bildet die Mitteilung von 93 tödlichen Vergiftungen durch Diäthylenglykol, die *Taeger* nach Berichten und Untersuchungen der Amer. Med. Ass. zusammenstellte. Diese Vergiftungsfälle traten in Amerika infolge des Vertriebes eines Entfettungsmittels, das als Hauptbestandteil Diäthylenglykol enthielt, auf.

Bei allen Beobachtungen stimmen das klinische Krankheitsbild und die anatomischen Veränderungen mit den von *Walther* u. a. in Tierexperimenten erhobenen Befunden weitgehend überein. Der Tod erfolgte unter dem Bilde der Hämaturie mit Harnsperrre und zunehmendem Koma. Bei der Sektion und histologischen Untersuchung fanden sich wie im Tierexperiment Ödeme und Hyperämie der inneren Organe, vor allem der Nieren, sowie degenerative Veränderungen, besonders an Nieren und Leber. *Groß* und *Hansen* weisen allerdings darauf hin, daß Äthylenglykol selbst in großen Dosen innerlich unschädlich sei. Auch in Selbstversuchen, die von *Page* und *Bachem* durchgeführt wurden, kam es, abgesehen von einer starken Vermehrung der Oxalsäureausscheidung im Harn, nicht zu einer wesentlichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. *Groß* erwähnt jedoch 2 tödliche Vergiftungsfälle nach Trinken von Frostschutzflüssigkeit, bei denen der Tod unter Krämpfen an Atemstillstand erfolgte. Die klinischen Symptome haben angeblich in Erbrechen, Cyanose und Hinfälligkeit bestanden (*Ethel Browning*).

Die Besonderheiten der Kriegsverhältnisse haben es mit sich gebracht, daß die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen von Glykolyergiftungen beim Menschen durch einige weitere Befunde ergänzt werden konnten, von denen Verfasser selbst 2 Fälle mit tödlichem Ausgang beobachteten konnte. Aus der Vorgeschichte dieser Fälle ist folgendes zu berichten:

Bei der Zubereitung des Morgenkaffees bei einer kleineren Formation wurde, wie nachträglich festgestellt werden konnte, versehentlich mit dem Kaffeewasser auch ein Eimer voll des als Frostschutzmittel gebräuchlichen Glysantins, das mit Glykol identisch ist, verwendet. Beim Genuß des Kaffees fiel auf, daß derselbe einen ungewöhnlichen Geschmack hatte. Wie sich Verfasser durch Genuß dieses Kaffees überzeugte, war der Geschmack süßlich, etwas unangenehm bitter. Im Laufe des Vormittags klagten verschiedene Angehörige der Einheit über Kopfschmerzen und über einen rauschähnlichen Zustand, den sie auf den Genuß des Kaffees zurückführten.

Die Untersuchung des Kaffees erfolgte in einer chemischen Untersuchungsstelle durch Herrn Oberstabsapotheker *Buch*, der feststellte, daß in dem Kaffee etwa 10% Glykol vorhanden waren.

Bei 2 Angehörigen der Einheit, die besonders reichlich von dem Kaffee genossen hatten, traten im Laufe des Tages erhebliche Krankheitsscheinungen auf, die ihre Aufnahme in ein Lazarett notwendig machten. Bei der Einlieferung bestanden bei beiden schwere Vergiftungsscheinungen, die sich in Benommenheit, Dyspnoe mit Nasenflügelatmung, allgemeiner Areflexie und tiefer Bewußtlosigkeit äußerten. Der Gesichtsausdruck war angstvoll, die Gesichtsmuskulatur zeigte leichte Zuckungen. Im ganzen erinnerte das Bild an eine akute CO-Vergiftung, eine klinische Annahme, die auch zunächst durch die bei einer chemischen Untersuchungsstelle erfolgte spektroskopische Blutuntersuchung bestätigt schien, da das Spektrum die für Kohlenoxyd typischen Absorptionsstreifen zeigte.

Es sei hier eingeschaltet, daß sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Kohlenoxydvergiftung auch klinisch nicht aufrechterhalten ließ, da eine Kontrolle des Blutes nach einem Tag nicht mehr die typischen Absorptionsstreifen ergab. Der Umstand, daß vorübergehend in unmittelbar nach der Aufnahme im Lazarett entnommenem Blut ein für Kohlenoxyd typisches Spektrum vorhanden war,

mag darin seine Erklärung finden, daß die beiden Erkrankten vor ihrer Einlieferung in das Lazarett eine längere dauernde Fahrt in dem geschlossenen Führersitz eines Lastkraftwagens hinter sich hatten.

Klinisch auffällig war vor allem eine bei beiden Kranken bestehende Anurie. Der eine Kranke starb bereits einen Tag nach der Aufnahme, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben, unter den Symptomen eines Koma. Die Obduktion¹ erfolgte am Tage nach dem Tode.

Es handelte sich um die Leiche eines 30 Jahre alten Mannes in sehr gutem Kräfte- und Ernährungszustand, die Hautfarbe war blaß, die Totenflecken im Nacken, am Rücken und an Armen und Beinen bläulichrot. Die Obduktion zeigte an den inneren Organen petechiale subepikardiale Blutungen, kleine bronchopneumonische Herde in den Lungen bei beiderseitigen alten strangförmigen Pleura-Verwachsungen, eine Atherosklerose der Herzkranzarterien, Retentionspfröpfe in den Tonsillen, sowie eine sehr starke Verfettung der Leber.

Den auffälligsten Befund boten die Nieren. Ihre Größe war normal, von Pol zu Pol gemessen beiderseits 11 cm, ihre Oberfläche glatt, ihre Farbe eigentlich blaß graugelblich-rötlich bei sehr deutlicher Mark-Rindenzeichnung. Nierenbecken und Ureteren waren normal weit und zeigten eine zarte glatte blasse Schleimhaut.

Sonst war an den inneren Organen kein wesentlicher Befund zu erheben, insbesondere fanden sich keine Schleimhautblutungen im Bereich des Magen-Darm-Tractus, wie sie gelegentlich als Folge einer Glykolvergiftung beschrieben wurden.

Bei der histologischen Untersuchung, die an fast sämtlichen inneren Organen durchgeführt wurde, finden sich die auffälligsten Veränderungen in den Nierenschnitten.

Die Harnkanälchen erscheinen erweitert, die Glomeruli sind groß und haben weite Kapselräume. In den Harnkanälchen findet sich stellenweise mit Eosin blaßrosa gefärbter scholliger Inhalt. In einzelnen Harnkanälchen sind hyaline Zylinder vorhanden, in anderen auch Erythrocyten. Die Kapselräume der Glomeruli enthalten zum Teil etwas homogenen blaßrosa gefärbten Inhalt. Die Capillaren sind mäßig reichlich mit Erythrocyten gefüllt. In mit Hämatoxylin-Scharlachrot gefärbten Schnitten ist stellenweise eine ganz geringe staubförmige Verfettung der Epithelien der Harnkanälchen erkennbar. Die Epithelien der Harnkanälchen sind sehr gut kernfärbbar und nur ganz vereinzelt desquamiert. Als auffälligster Befund treten in zahlreichen Harnkanälchen eigentümliche rundliche oder auch zackig begrenzte wurst- bis büschelförmige in ihrer Gestalt außerordentlich wechselnde krystallinische Gebilde von unterschiedlicher Größe hervor (s. Abb. 1). Ihre Konturen färben sich mit Hämatoxylin zart blaßbläulich, bei starker Vergrößerung lassen sie eine feine Streifung erkennen und wirken zum Teil wie zerbrochen (s. Abb. 2).

Der Befund an den übrigen Organen war abgesehen von ganz geringen Rundzellinfiltraten in der Umgebung von Capillaren der Herzmuskelatur und von einer schweren Verfettung der Leberzellen entsprechend dem makroskopischen Befund auch histologisch nicht von besonderer Auffälligkeit.

¹ Obduktionsbefunde und histologische Untersuchungsergebnisse sind bei der Wiedergabe wesentlich gekürzt.

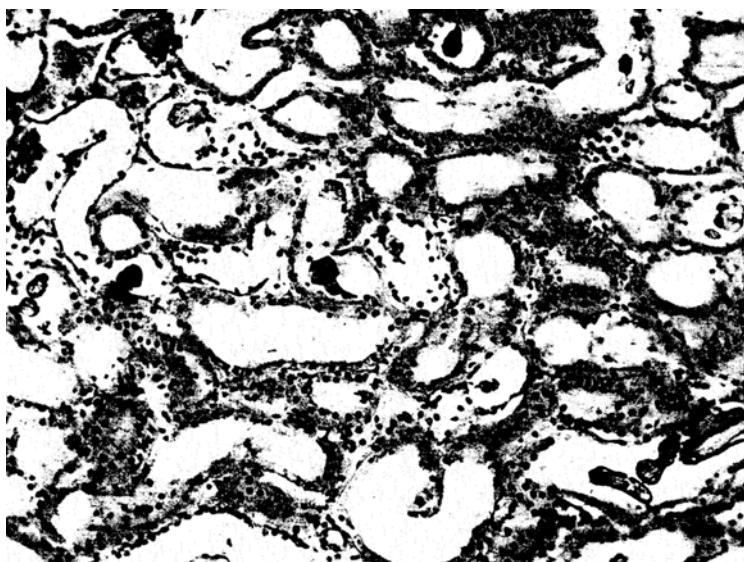


Abb. 1. Glyasantinvergiftung. 30jähriger ♂. Niere. Erweiterte Harnkanälchen mit rundlichen oder zackig begrenzten krystallinischen Gebilden (Oxalaten) im Lumen. — (Leitz-Panphot.)



Abb. 2. Glyasantinvergiftung. 30jähriger ♂. Niere. Oxalatablagerungen in einem Harnkanälchen bei starker Vergrößerung. — (Leitz-Panphot.)

Bei dem zweiten Patienten trat zunächst nach Behandlung mit Sauerstoff, Bluttransfusionen, Tutofusin und Kreislaufmitteln eine leichte Besserung des Befindens ein. Er wurde vorübergehend ansprechbar und nahm etwas Nahrung

zu sich. Die Harnsperrre bestand auch weiterhin. Im Katheterurin fanden sich Erythrocyten und Eiweiß. Oxalate wurden nicht nachgewiesen. Nach wenigen Tagen trat erneut eine Verschlechterung im Befinden des Patienten ein, es kam zu einer auffälligen Entkräftung mit zunehmender Bewußtseinstrübung und am 10. Krankheitstage schließlich unter dem Bilde eines Koma zum tödlichen Ausgang.

Die Obduktion des 24 Jahre alten Mannes, der sich in mäßigen Kräfte- und Ernährungszustand befand, ergab folgenden Befund:

Katarrhalisch-hämorrhagische Bronchitis, beiderseitige konfluerende hämorragisch eitrige Lobulärpneumonie, beginnende fibrinöse Pleuritis über dem rechten Lungenunterlappen, Dilatation des rechten Herzventrikels, geringgradige Stauungsleber, Ödem der weichen Hirnhäute, ganz geringe Atherosklerose der Herzkrankarterien, Retentionspfröpfe in den Tonsillen. Eine makroskopisch erkennbare Verfettung der Leber lag in diesem Falle nicht vor. Den auffälligsten Befund boten wiederum die Nieren. Beide Nieren erschienen im ganzen gegenüber der Norm leicht vergrößert. Ihre Oberfläche war glatt, die Farbe eigentlich blaßräumlich-gelblichrot mit sehr deutlich hervortretender Gefäßzeichnung. Auf dem Durchschnitt war das tief dunkelrote, offenbar von Blutungen durchsetzte Mark von der bräunlich-gelblichen Rinde sehr deutlich abgesetzt. Die Nierenbecken und Ureteren waren normal weit und zeigten eine zarte glatte Schleimhaut mit deutlicher Gefäßzeichnung.

Die histologische Untersuchung wurde wiederum an fast sämtlichen inneren Organen durchgeführt. Dabei fand sich eine starke Füllung der Capillaren in allen Organen, in den Lungen die bereits makroskopisch beobachtete eitrige Lobulärpneumonie, in der Leber eine nur ganz geringe feinsttropfige fleckförmige Verfettung einzelner Leberzellen.

Den auffälligsten histologischen Befund bieten auch in diesem Falle die Nieren. Die Capillaren sind prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Im Bereich des Markes finden sich streifenförmige Blutungen, die stellenweise sehr ausgedehnt sind. Die Harnkanälchen sind weiter als normal und enthalten vielfach hyaline Zylinder oder schollige hyaline mit Eosin blaßrosa gefärbte Massen. Die Glomeruli sind groß und zeigen eine starke Füllung der Capillaren. Im Bereich einzelner Glomeruli erscheinen die *Boumanschen* Kapseln hyalin gequollen, die Kapselräume sind mitunter sehr weit. In zahlreichen Harnkanälchen finden sich wiederum die oben beschriebenen teils rundlichen, teils ovalären, gelegentlich auch zackig begrenzten wurst- und büschelförmigen krystallinischen Gebilde, deren Konturen mit Hämatoxylin zartblau angefärbt sind. Stellenweise füllen diese Körper einen Harnkanälchenquerschnitt völlig aus. Die Epithelien der Harnkanälchen sind in solchen Bezirken zum Teil offenbar plattgedrückt, jedoch fast durchweg gut kernfärbbar und nur vereinzelt desquamiert (s. Abb. 3).

Die Ablagerungen in den Nierenschnitten von beiden Fällen wurden, um festzustellen, ob es sich dabei um Oxalsäure handelt, nach *Birch-Hirschfeld* einmal mit Kalilauge behandelt; dabei traten die Krystallformen deutlich hervor. In anderen Schnitten wurde konzentrierte Salzsäure verwendet, wobei eine Auflösung der Ablagerungen eintrat. Im Polarisationsmikroskop zeigten die Krystalle eine deutliche Doppelbrechung.

Nach dem Ergebnis der chemischen und histologischen Untersuchungen handelt es sich in beiden Fällen zweifellos um Vergiftungen durch Glykol, das im Körper über Glykolsäure zu Oxalsäure abgebaut wird. Diese Oxalsäure hat sich in krystallinischer Form in den Harnkanälchen abgelagert und hier zu einer schweren Nierenschädigung mit Harnsperrre geführt, wie sie aus dem Tierexperiment bekannt ist. Der klinisch beobachtete Zustand der Benommenheit dürfte demnach als urämisches Koma gedeutet werden.

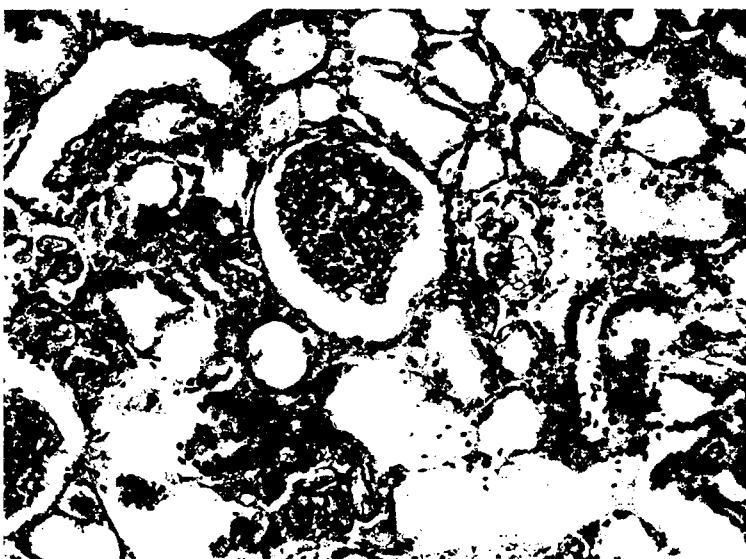


Abb. 3. Glysantinvergiftung. 24jähriger ♂. Niere. Oxalatablagerungen in den Harnkanälchen. Stellenweise füllen die Oxalate das Lumen von Kanälchen vollständig aus. Die Harnkanälchen sind erweitert, desgleichen die Kapselräume der Glomeruli.
(Leitz-Panphot.)

Der erhobene Befund ist deshalb bemerkenswert, weil tödliche Vergiftungen mit Äthylenglykol, wie bereits oben erwähnt, bisher kaum beobachtet wurden. Die Selbstversuche von *Page* und *Bachem*, von denen der eine ohne Schädigung 15 ccm der mit Wasser verdünnten Substanz, der andere 25 g reines Glykol mit Wasser verdünnt zu sich nahm, sprechen an und für sich gegen eine tödliche Giftwirkung einer 10%igen Glykollösung. Anderseits läßt sich der in den beiden obigen Fällen geschilderte Befund nur im Sinne einer Glykolvergiftung deuten.

Zwei weitere Fälle von Glykolvergiftungen wurden Verfasser durch Obduktionsprotokolle zugängig.

Es handelt sich um zwei von Prof. *Schopper* obduzierte und histologisch untersuchte Fälle. Der Tod trat in beiden Fällen einen Tag nach dem Genuß von jeweils etwa $\frac{3}{4}$ Liter Glysantin ein. Klinisch bestand vor dem Tode ein tiefes Koma mit

hochgradiger Cyanose und *Kußmaulscher* Atmung. Im Urin fanden sich reichlich Krystalle, Plattenepithelen und Erythrocyten und vereinzelte hyaline Zylinder. Ob eine Harnsperrre bestanden hat, geht aus den klinischen Angaben nicht hervor. Der Tod trat unter zunehmender Cyanose ein.

Bei der Obduktion bestand in beiden Fällen eine Hyperämie und ödematöse Schwellung der Pharynxschleimhaut, die bei der großen Menge des genossenen Glysantins wohl als Folge einer lokalen Reizwirkung gedeutet werden kann. Die Leber zeigte jeweils eine fein- bis mitteltropfige Verfettung. Es fand sich außerdem eine beginnende Bronchopneumonie mit Blutungen in das Lungengewebe nach Aspiration von Mageninhalt, eine Hyperämie des Gehirns und der weichen Hirnhäute, in einem Fall mit kleinen Ringblutungen im Hirnstamm und in der weißen Substanz des Großhirns bei gleichzeitiger entzündlicher perivaskulärer Zellinfiltration in der grauen und weißen Substanz des Großhirns. *Schopper* vermutet, daß es sich bei diesen Zellinfiltraten um einen Restzustand nach einer Infektionskrankheit, vielleicht Fleckfieber, handelt.

Den auffälligsten Befund boten wiederum die Nieren. Makroskopisch bestand keine Vergrößerung, jedoch eine starke Hyperämie, vor allem im Nierenmark, das von blauroter Farbe war. Bei der histologischen Untersuchung der Niere, die in beiden Fällen das gleiche Bild ergab, waren die Glomeruli intakt, die Epithelen der Hauptstücke zeigten eine feinkörnige Trübung, im Lumen der Kanälchen fanden sich reichlich rosetten- und büschelförmige krystallinische Ablagerungen sowie geronnenes Eiweiß und einzelne hyaline Zylinder.

In einer zusammenfassenden Betrachtung über das Ergebnis seiner Obduktionen stellt sich *Schopper* auf den Standpunkt, daß es sich in beiden Fällen um einen zentral bedingten Tod nach Glysantingenuß handelt, der in einem Fall zu kleinen Rindenblutungen im Gehirn und Hirnstamm geführt hat. Möglicherweise hat hier eine der Vergiftung vorausgegangene Infektionskrankheit, als deren Reste sich perivaskuläre Zellinfiltrate im Gehirn fanden, bereits eine verminderte Resistenz der Gefäße bewirkt, so daß es unter der toxischen Wirkung der Glykolsäure zu Blutaustreten kam. Entsprechende Befunde am Zentralnervensystem sind im Schrifttum sonst nicht mitgeteilt. Auch in den vom Verfasser obduzierten Fällen, von denen die Gehirne im Hirnforschungsinstitut in Berlin-Buch (Leiter: Prof. Dr. *Hallervorden*) untersucht wurden, fanden sich weder Blutungen, noch sonstige krankhafte Veränderungen in den Gehirnen.

Zusammenfassung.

Es wird über 4 Fälle von Glykolvergiftung berichtet, bei denen der Tod unter den Erscheinungen eines Koma eintrat. Bei der Obduktion und histologischen Untersuchung zeigten vor allem die Nieren einen auffälligen Befund. Makroskopisch bestand eine starke Hyperämie vor allem im Nierenmark, zum Teil mit Blutungen in das Nierenparenchym. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in den Harnkanälchen büschelförmige vielgestaltige Krystalle, die als Oxalate angesehen werden.

Zur Bildung solcher Oxalate kommt es nach Glykolvergiftung durch Oxydation des Äthylenglykols über Glykolsäure.

Das klinisch beobachtete Koma wird als Folge der Nierenschädigung angesehen.

In 2 Fällen fand sich auch eine Hyperämie des Gehirns, einmal mit Blutaustreten in der weißen Substanz und im Hirnstamm in einem Gehirn, das als Reste einer vorausgegangenen Infektionskrankheit perivaskuläre Zellinfiltrate zeigte. Es wird angenommen, daß in diesem Falle die verminderte Resistenz der Gefäße unter der toxischen Wirkung der Glykolsäure zu Blutaustreten führte.

Schrifttum.

Akazaki u. Wakamatu: Slg Vergiftsfälle 11, 832 (1940). — *Bachem, C.:* Med. Klin. 1917 I, 7, 312. — *Ethel Browning:* Zit. nach Groß. — *Flury u. W. Wirth:* Arch. Gewerbepath. 5, 1 (1933). — *Groß, E.:* Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel, herausgeg. von K. B. Lehmann und Flury, Berlin 1938. — *Hansen, K.:* Slg Vergiftsfälle 1930 I, 175. — *Hesse:* Inaug.-Diss. Würzburg 1932. — *Hofbauer:* Inaug.-Diss. Würzburg 1933. — *Öttingen, v. u. Jirouch:* J. of Pharmacol. 42, 355 (1933). — *Page, J. H.:* J. of Pharmacol. 30, 313 (1927). — *Rösser:* Inaug.-Diss. Würzburg 1937. — *Starrek:* Inaug.-Diss. Würzburg 1938. — *Taeger, H.:* Slg Vergiftsfälle 9, 718 (1938). — *Walther:* Arch. Gewerbepath. 11, 3 (1942). — *Wiley, Hueper and v. Öttingen:* J. ind. Hyg. 18, 123 (1936). — *Wirth, W.:* Arch. Gewerbepath. 5 (1933). — *Wirth, W. u. Klimmer:* Arch. Gewerbepath. 7 (1936). Ausführlichere Literaturangaben finden sich bei Groß und Walther.