

Letale Diethylenglykol-Intoxikation nach mißbräuchlicher Anwendung von Goldgeist® forte*

– Ein Fallbericht –

Fatal diethylene glycol intoxication after misuse of Goldgeist® forte – a case report

M. Krüger¹, R. Regenthal¹, R. Böhm², D. Lindner³, H. Trauer⁴ und P. Caffier⁵

¹ Institut für Klinische Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. R. Preiß)

² Abteilung Intensivmedizin (Leiter: Prof. Dr. L. Engelmann) der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Direktor: Prof. Dr. J. Schauer)

³ Institut für Rechtsmedizin (komm. Direktor: Prof. Dr. R. Vock†)

⁴ Abteilung Forensische Toxikologie (Leiter: Prof. Dr. R. K. Müller) des Instituts für Rechtsmedizin und

⁵ Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. Ch. Wittekind) der Universität Leipzig

Zusammenfassung: Eine mißbräuchliche Anwendung von Goldgeist® forte kann, besonders bei geschädigter Hautbarriere oder oraler Aufnahme, zu einer lebensbedrohlichen Vergiftung mit akuter Niereninsuffizienz, schwerer Leberschädigung und Herz-Kreislauf-Versagen durch Diethylenglykol führen.

Dies zeigt der nachfolgend beschriebene Fall eines 38jährigen Patienten, der nach einer chronischen, großflächigen Anwendung von Goldgeist® forte auf Grund eines Dermatozoenwahns trotz intensivmedizinischer Behandlung und Reanimationsbemühungen infolge der Diethylenglykol-Intoxikation verstarb. Obwohl Klinik und Toxizität des Diethylenglykols starke Ähnlichkeiten zum Ethylenglykol aufweisen, besteht infolge des unterschiedlichen Stoffwechsels und Pathomechanismus keine Möglichkeit des Einsatzes eines funktionellen Antidots. Bei anamnestischen Verdachtsmomenten auf eine exogene Ursache der beschriebenen klinischen Symptomatik sollte daher auch an eine mögliche Diethylenglykol-Intoxikation gedacht werden. Bei Medikamentenintoxikationen können auch Begleitstoffe der potentiellen Noxe eine primäre toxikologische Relevanz erlangen.

Summary: Misuse of Goldgeist® forte can lead to life-threatening diethylene glycol intoxication with acute renal insufficiency or failure, severe liver dam-

age, heart failure and circulatory collapse, in particular if the substance is applied to damaged skin or taken orally.

This is demonstrated by the following report of a 38-year-old patient who used Goldgeist® forte repeatedly on large areas of the body because of a delusion of dermatozoonosis and finally died as a consequence of diethylene glycol intoxication despite intensive care and efforts of resuscitation. Even though diethylene glycol bears strong resemblance to ethylene glycol in terms of clinical symptoms and toxicity, there is no possibility of using a functional antidote because of the difference in metabolism and pathogenetic mechanism. Therefore, if a patient's medical history suggests an exogenous cause of clinical symptoms as described, a possible diethylene glycol intoxication should be taken into consideration. In medication-induced intoxication there is also the possibility that extracts, additives or other components of the potential noxa may be of primary toxicological importance.

Key-words:

Critical care;

Poisoning;

Ethylene glycols.

Anamnese

Ein 38jähriger Patient stellte sich mit krampfartigen Schmerzen im Mittelbauch und allgemeiner Erschöpfung in der chirurgischen Ambulanz eines Kreiskrankenhauses vor. Da sich nach klinischer Untersuchung keine Hinweise auf eine chirurgische Ursache der Beschwerden ergaben, paraklinisch jedoch erhöhte Nierenretentions- und Leberwerte auffielen, wurde er in die internistische Abteilung des Hauses verlegt. Bei Aufnahme der Anamnese trat zutage, daß die

Krankengeschichte des Patienten von dessen wahnhaften Vorstellungen geprägt war. Er gab an, seit mindestens sechs Monaten mit Parasiten befallen zu sein, die sich unter seiner Haut und im gesamten Körper ausbreiteten. Aus diesem Grund habe er sich seither wiederholt das antiparasitäre Präparat (Goldgeist® forte) besorgt und damit häufig den Kopf gewaschen.

* Herrn Prof. em. Dr. Reinhard Ludewig zum 77. Geburtstag gewidmet

Etwa zwei Wochen vor stationärer Aufnahme habe er sich die Körperbehaarung vollständig abrasiert und anschließend die ehemals behaarte Kopfhaut sowie den gesamten Körper mit dem Präparat behandelt. Der Patient gab an, das Präparat in der Woche vor stationärer Aufnahme in der gesamten Wohnung versprüht zu haben, welche er in den letzten Tagen nicht mehr verlassen hätte.

Klinischer Aufnahmebefund

Bei der Aufnahmeuntersuchung des 188 cm großen und 84 kg schweren, leptosomen Patienten fiel dessen logorrhische und distanzgeminderte Artikulation auf. Der erhobene internistische Status blieb weitgehend ohne pathologische Befunde, lediglich eine stark entzündlich veränderte, ekzematöse Haut, insbesondere an Kopf und Rumpf, mit deutlichen Kratzartefakten und eine palpatorisch vergrößerte Leber fielen auf. Der physikalische Herz- und Lungenbefund war unauffällig. Der Blutdruck wurde zum Aufnahmezeitpunkt mit 160/90 mm Hg bestimmt, der Puls betrug 84 min⁻¹, die Körpertemperatur 36,5° C.

Technisch gestützte Befunde

Im Aufnahme-EKG stellte sich ein normofrequenter SR bei Indifferenztyp dar. In den Ableitungen V₃₋₆ fiel eine steile, überhöhte T-Welle auf. Die QT-Zeit wurde mit 0,46 sec bestimmt. Die angefertigte Röntgenaufnahme des Thorax war unauffällig. Die durchgeführte sonographische Untersuchung des Abdomens zeigte eine verbreiterte, strukturverdichtete Fettleber und relativ große, nicht gestaute Nieren beidseits, mit betonten Markpyramiden. Die Harnblase war leer, Pankreas, Gallenblase und Milz erschienen unauffällig.

Laborbefunde

Der Patient wies eine dezente normozytäre Anämie mit einem Hämoglobinwert von 7,8 mmol/l und einem Hämatokritwert von 0,35 bei einer deutlichen Leukozytose mit 24,2 G/l auf. Die Gerinnungsparameter stellten sich wie folgt dar: Thromboplastinzeit (Quick-Test) 41 %, INR 1,88, PTT 41 sec, Thrombinzeit 15 sec. Die Thrombozytenzahl betrug 179 G/L. Die Erhebung des Säure-Basen-Status und der Blutgase wies auf eine ausgeprägte metabolische Azidose hin (pH-Wert 7,21, pCO₂ 3,37 kPa, Bikarbonat 9,7 mmol/l, Base-Excess (BE) -16,4 mmol/l, pO₂ 11,72 kPa, O₂-Sättigung 93,1 %). Das Gesamt-Bilirubin im Serum, das direkte Bilirubin im Serum sowie die alkalische Phosphatase waren im Normbereich.

Da bei bestehender Anurie die weiteren paraklinischen Befunde im Serum deutlich erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatininspiegel 818 µmol/l, Harnstoff 30,4 mmol/l, K⁺ mit 4,5 mmol/l im Normbereich) und Transaminasen (ALAT 52,4 µmol/l x s, ASAT 46,7 µmol/l x s) aufwiesen, erfolgte noch am

gleichen Tag die Überweisung in die Medizinische Klinik I der Universität Leipzig zur weiteren stationären Betreuung und Nierenersatztherapie.

Weitere Diagnostik

Nach Übernahme des Patienten durch die Intensivmedizinische Abteilung der Medizinischen Klinik I der Universität Leipzig erfolgte zunächst ein zusätzliches allgemeines Screening auf toxikologisch relevante Arzneistoffe sowie Drogeninhaltsstoffe und Ethanol in Serum und Urin, welches ohne Befunde blieb. Nach einer Konsiliaruntersuchung durch einen Psychiater stellte dieser die Verdachtsdiagnose einer schizophrenen Erkrankung mit einem ausgeprägten paranoiden Dermatozoen-Wahn. Weiter wurde auch eine Alkoholanamnese eruiert, wobei der Patient äußerte, in den letzten Tagen abstinente gewesen zu sein. Die Exploration des Patienten ergab, daß das Präparat Goldgeist® forte vor der stationären Aufnahme auch peroral aufgenommen worden war, jedoch ohne sichere Aussagen zu Trinkmenge und Zeitpunkt.

Nach den vorliegenden Befunden und klinischem Bild konnte auf die Diagnose: Toxisch bedingtes Nierenversagen und Leberschädigung durch (chronische) Selbstapplikation von Goldgeist® forte geschlossen werden.

Verlauf und Therapie

Die geplante Nierenersatztherapie wurde zu diesem Zeitpunkt vom Patienten abgelehnt. Da der klinische Zustand eine Akutintervention nicht zwingend erforderte (keine Anzeichen einer Flüssigkeitslunge, ausgeglichener Mineralhaushalt, keine Hyperkaliämie) und der Patient bei einem ZVD von 3 mm Hg Zeichen der Dehydratation aufwies, wurde zunächst mit der Flüssigkeitssubstitution unter Furosemid-Hochdosis-Therapie bei engmaschiger Kontrolle des ZVD begonnen. Bei einem pH-Wert > 7,2, Anurie und geplanter Hämofiltration wurde die Azidosekorrektur aufgeschoben. Im weiteren Verlauf wurde der Patient zunehmend unkooperativ und agitiert. Daraufhin erhielt er ca. 4 Stunden nach stationärer Aufnahme einmalig 10 mg Diazepam i.v. zur Sedierung. Nach weiteren 2,5 Stunden erbrach der Patient einmalig, ohne Blut- oder Hämatinbeimengungen, äußerte wiederholt Stuhldrang und wurde trotz Sedierung mehrfach bettlüchlig, so daß die Monitorüberwachung bei bis dahin stabilen Kreislaufverhältnissen jeweils kurz unterbrochen werden mußte. In einer solchen Phase, ca. 10 Stunden nach der stationären Aufnahme, kam es kurz nach erneuter Bettflucht zum plötzlichen Herz-Kreislaufstillstand des Patienten. Er wurde mit Kammerflimmern und Schnappatmung vorgefunden und unverzüglich reanimiert. Trotz sofortiger und wiederholter Defibrillation, nachfolgender Intubation und kontrollierter Beatmung, sowie wiederholter Adrenalin- und zweimaliger Natriumhydrogenkarbonat-Applikation (jeweils 100 ml 8,4 %) ließ sich der Kreis-

lauf des Patienten nicht stabilisieren. In der transthorakalen Echokardiographie unter fortgeführten Reanimationsbemühungen stellte sich ein vergrößerter rechter Ventrikel bei allgemeiner Hypo- bis Akinesie beider Ventrikel dar. Unter der Verdachtsdiagnose einer fulminanten Lungenembolie wurde daraufhin ein systemischer Lyseversuch mit Actilyse® (Alteplase, 50 mg, i.v.) unternommen. Bei fortbestehender elektromechanischer Entkopplung und weiten lichtstarrten Pupillen wurden die Reanimationsbemühungen nach 50 Min. schließlich eingestellt.

Diskussion

Hintergrund

Antiparasitäre Externa stellen den therapeutischen Standard bei der topischen Therapie von Epizoonosen dar. Als arzneilich wirksame Bestandteile verfügbarer Mono- und Kombinationspräparate in Form von Lösungen, Emulsionen und Sprays werden toxikologisch nicht unbedenkliche Substanzen wie Lindan (γ -Hexachlorcyclohexan), Benzylbenzoat, Crothamiton und Allethrin sowie pflanzliche Pyrethrumextrakte zur einmaligen bzw. kurzzeitigen Therapie eingesetzt. Das Kombinationspräparat Goldgeist® forte enthält in 75 ml Lösung (oder 100 g Netzmittel) 0,3 g Pyrethrumextrakt (entsprechend 75 mg Gesamtpyrethrine). Als synergistischer Wirkungsverstärker des Pyrethrumextraktes sind 0,7 g Piperonylbutoxid, als antiseptische Komponente 0,9 g Chlorocresol und als Netzmittel 40 g Diethylenglykol (DEG) zugesetzt (13).

DEG hat, nicht zuletzt durch die öffentliche Diskussion um mit dieser Chemikalie versetzte österreichische Weine („Wein-Schönungsmittel“) in den späten achtziger Jahren, einen zweifelhaften und traurigen Bekanntheitsgrad erfahren. Vergiftungen mit DEG beim Menschen werden in der Literatur jedoch nur selten beschrieben. In Deutschland sind Vergiftungen mit DEG, insbesondere durch seine Verwendung als Inhaltsstoff von Arzneimitteln, bislang kaum bekannt.

DEG stellt eine Etherverbindung aus zwei Molekülen Ethylenglykol dar. Es ist eine farblose, fast geruchslose, visköse und hygroskopische Flüssigkeit, welche in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar ist, sich aber auch in Ethylenglykol, Azeton, kurzkettigen aliphatischen Alkoholen und Chloroformestern löst (12).

Technisch findet DEG als Kühlmittelschmierstoff, als Gleit- und Netzmittel in der Textil- und Papierindustrie, in Farben, Lacken, Klebstoffen, in Desinfektions- und Pflanzenschutzmitteln Verwendung (4, 11). Als Hilfsstoff in humanmedizinischer Verwendung ist es nahezu verlassen. Jedoch hat oral appliziertes DEG als Lösungsmittel oder Kontaminationsprodukt von Pharmazeutika, vor allem außerhalb Europas, zu mehreren Massenvergiftungen mit Todesfällen beim Menschen (3, 5, 9, 14) geführt. Auch der Fall eines letalen Verlaufes einer Intoxikation nach längerfristigem Genuß eines mit DEG versetzten („gepanschten“) Weines wurde beschrieben (15).

Klassifikation des Krankheitsbildes

Der beschriebene Fall ist der Gruppe der exogenen akzidentellen Vergiftungen zuzuordnen. Eine Klassifikation kann der Organpathologie des Leitsymptoms - akutes Nierenversagen - folgen. Neben den prä- und postrenalen Ursachen des akuten Nierenversagens sind intrarenale glomeruläre, vaskuläre, tubulo-interstitielle Erkrankungen sowie die intratubuläre Obstruktion (z.B. durch Hämoglobin oder Myoglobin) von Bedeutung. Exogene Intoxikationen stellen eine seltenere Ursache für ein nephrotoxisches akutes Nierenversagen dar. Tubuläre Schädigungen bis zur Tubulusnekrose können durch hohe Konzentrationen nierengängiger Stoffe wie Arzneimittel (nephrotoxische Antibiotika, Amphotericin B, Zytostatika, nicht-steroidale Antirheumatika und Röntgenkontrastmittel) Lösungsmittel (Tetrachlorkohlenstoff, niedermolekulare Glykole), Herbizide, Insektizide, Schwermetalle (Blei, Cadmium, Quecksilber), aber auch durch Phosphor und Bromate ausgelöst werden. Ein Anstieg von Leberenzymen ist eine häufige Begleiterscheinung von Intoxikationen, die die metabolische Funktion der Leber beanspruchen. In schweren Fällen bestimmter Vergiftungen (Tetrachlorkohlenstoff, Triethylen, Phosphor, Paracetamol) kann eine akute gelbe Leberatrophie eintreten. Ein hepatorenales Syndrom nach Latenz kann von Knollenblätterpilzvergiftungen ausgehen.

Pathogenese

Toxizität und klinisches Bild der Intoxikation nach oraler Aufnahme von DEG weisen starke Ähnlichkeit zur eher bekannten Ethylenglykol (EG)-Vergiftung auf, doch existieren deutliche Unterschiede im Metabolismus beider Substanzen. Im Gegensatz zu EG wird DEG nach oraler Aufnahme ganz überwiegend unverändert renal eliminiert. Toxische Metabolite spielen für den Pathomechanismus der Intoxikation beim Menschen im Gegensatz zum EG allenfalls eine untergeordnete Rolle (11). So konnten in den bislang beschriebenen DEG-Vergiftungsfällen weder Ethylenglykol, seine primären Abbauprodukte in Blut oder Urin, noch Kalziumoxalatkristalle in der Niere gefunden werden (1, 3, 14). Auch der aus der Tiertoxykologie (Ratte, Hund) bekannte Metabolit 2-Hydroxy-ethoxyessigsäure (6, 8) konnte bisher beim Menschen nach DEG-Intoxikation nicht nachgewiesen werden. Die Humantoxizität ist somit wesentlich dem DEG selbst zuzuschreiben. Zur Toxikokinetik beim Menschen sind jedoch kaum Daten vorhanden (11).

Für die klinischen Erscheinungen, die pathophysiologischen Folgen und die charakteristische Organpathologie einer DEG-Intoxikation werden vor allem die hygroskopischen Eigenschaften der Substanz verantwortlich gemacht, die durch intrazelluläre Retention und Absorption von Wasser zum Zellödem mit den daraus resultierenden Folgeerscheinungen führen. Daneben verursachen die besonderen Lösungsmiteileigenschaften (Netzmittel) dieser Substanz starke Veränderungen der normalen Zellpermeabilität mit zusätzlichen sekundären Wasser- und Elektrolytverschiebungen, nicht nur in der Niere, sondern auch

in anderen Organen, einschließlich kleinerer Gefäße. Die Hypoxie und die gestörten Stoffwechseltransportprozesse verstärken die primären Organläsionen. Ursache einer letal verlaufenden DEG-Intoxikation ist infolge toxischer Systemschädigung häufig eine Multi-Organinsuffizienz. Über Intoxikationen durch chronische Aufnahme von DEG wurde in der Literatur episodisch berichtet (1, 15).

Die Symptomatologie der akuten DEG-Intoxikation, die in der Regel nach einer bis zu 24 Stunden andauernden Latenz auftritt, ist gekennzeichnet durch gastrointestinale Symptome (Nausea, Emesis, Hämatemesis, Diarrhoe, Meläna, Schmerzen in der Nierenregion und im Abdomen) und zentrale Symptome (Schwindel, Kopfschmerz, Schläfrigkeit, Bewußtseins Einschränkung bis zum Koma, verminderte physiologische Reflexe, eventuelles Auftreten pathologischer Reflexe und meningealer Zeichen) sowie eine schwere metabolische Azidose. Palpatorisch und/oder sonographisch stellen sich Leber und Nieren oft deutlich vergrößert dar. Aszites und Pankreatitis (9) sind fakultativ möglich. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Intoxikation sind Schocksymptomatik, azidotische Atmung und auskultatorisch Rasselgeräusche als Ausdruck eines sich ausbildenden Lungenödems möglich. Eine oft bestehende Polyurie kann innerhalb von Stunden in eine Oligo-Anurie übergehen. Nach Überleben des Initialstadiums ist das klinische Bild durch die sich weiter ausbildende akute Niereninsuffizienz mit entsprechenden laborchemischen Befunden (Anstieg der harnpflichtigen Parameter Kreatinin, Harnstoff, Kalium) geprägt. Klinisch-chemische Untersuchungen des Blutes zeigen weiter eine schwere Leukozytose, einen starken Anstieg von Leberenzymen (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase) und des Bilirubins im Serum. Die Dauer der Anurie ist u.a. abhängig von der aufgenommenen DEG-Menge, dem Zeitpunkt des Beginns und der Art der Therapie (2, 7). Typische organpathologische Befunde können sein: ein generelles Ödem, starke Gefäßinjektion, Hämorrhagien an den Oberflächen von Perikard, Leber, Niere, der Schleimhaut der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes. Mikroskopisch finden sich typische hydropische Schwellungen der Hepatozyten mit bevorzugt zentrilobulärer Zelldegeneration und Nekrose, Schwellungen der Nierenepithelzellen, vor allem des proximalen Tubulussystems mit teilweise totalem Verschluß von Tubuluslumina sowie der mit Proteinzyklindern gefüllten Sammelrohre und hämorrhagisch-, leukozytär infiltrierte Nekrosezonen an der Mark-Rindengrenze (3, 15). Als Ausdruck der sich ausbildenden Niereninsuffizienz steigen die Spiegel der harnpflichtigen Parameter Kreatinin, Harnstoff, Kalium an (2, 7).

Differentialdiagnostik

In der vorliegenden Kasuistik war nach Anamnese, klinischem Verlauf und Befundkonstellation von einer überwiegend chronisch-epikutanen, aber auch inhalativen und zusätzlich oralen Aufnahme des DEG auszugehen, wobei eine psychiatrische Grunderkrankung mit Wahnvorstellungen ursächliche Bedeutung für die

mißbräuchliche Anwendung von Goldgeist® forte besaß. Im konkreten Fall konnte aus den wegweisenden anamnestischen Angaben, den markanten paraklinischen Hinweisen, welche als Ausdruck bereits bestehender Organschädigungen von Leber und Niere zu werten waren, sowie dem sonographischen Befund relativ sicher auf eine Intoxikation mit DEG geschlossen werden. Die Suchanalytik auf toxikologisch relevante Arzneimittel, Drogen und Blutalkohol konnte weitere Substanzen ausschließen, welche in potentiell kausalem Zusammenhang mit der Nieren- und/oder Leberinsuffizienz zu sehen waren. Vorbestehende Leber- und Nierenerkrankungen waren anamnestisch ausgeschlossen worden.

Therapie

Die Behandlung des Patienten nach DEG-Intoxikation muß frühzeitig und, sofern möglich, noch vor Symptombeginn erfolgen. Eine primäre Giftentfernung ist noch ein bis zwei Stunden nach Aufnahme der Substanz sinnvoll. Die weitere supportive Therapie schließt die Kreislaufstabilisierung und ein intensivmedizinisches Monitoring ein. Eine wiederholte Hämodialyse/Hämofiltration kann, insbesondere nach Aufnahme kritischer Dosen, indiziert sein. Die bei der DEG-Intoxikation geübte therapeutische Option, durch Gabe eines funktionellen Antidotes (Ethanol als kompetitives Substrat bzw. 4-Methylpyrazol als Enzyminhibitor) die Bildung toxischer Metabolite zu vermindern, entbehrt bei der DEG-Intoxikation einer rationalen Grundlage.

Ähnlich wie in anderen Fällen (3, 14) dominierte bei unserem Patienten klinisch zunächst die Niereninsuffizienz. Da der Patient seine Einwilligung zur Hämofiltration verweigerte, beschränkte sich die medizinische Betreuung initial auf die Substitution des Flüssigkeitsdefizits und die medikamentöse Stimulation der Diurese sowie ein intensivmedizinisches Monitoring der Vitalfunktionen.

Prognose

Trotz des differenten Pathomechanismus ist die Prognose der DEG-Intoxikation ähnlich ernst wie die der Ethylenglykol-Intoxikation. Von entscheidender Bedeutung für Verlauf und Prognose ist die möglichst frühzeitig einsetzende therapeutische Intervention, welche insbesondere dadurch an Gewicht gewinnt, daß im Fall des DEG keine wissenschaftlich gesicherten Möglichkeiten einer Antidot-Behandlung existieren.

Besonderheiten

Eine Besonderheit des nur ca. zehn Stunden währenden klinischen Verlaufes liegt im plötzlichen Eintreten eines Herz-Kreislauf-Stillstandes infolge therapierefraktären Kammerflimmerns, an dem der Patient letztlich trotz intensiver Reanimationsbemühungen verstarb. Die Ursache des plötzlichen Kammerflimmerns blieb jedoch unklar. Die bereits bei stationärer Aufnahme des Patienten grenzwertige QT-Zeit kann als begünstigender Faktor für die Entwicklung kardialer Rhythmusstörungen von Bedeutung gewesen sein, andererseits auch als Ausdruck einer bereits etablier-

ten toxischen Myokardschädigung durch DEG aufgefaßt werden, da anamnestisch keine Hinweise auf vorbestehende kardiale Erkrankungen vorlagen. So sind in einer tierexperimentellen Untersuchung nach subchronischer oraler Aufnahme von DEG toxische myokardiale Veränderungen im Sinne punktförmiger koagulatorischer Myozytolyse mit Verlust von Myofibrillen bei nachweisbarer Schwellung, Pleomorphie und Hyperplasie der Mitochondrien und Verbreiterung der interfibrillären Räume beschrieben worden (10). In der postmortalen histologischen Untersuchung des Myokards unseres Patienten fanden sich eine diskrete Auflockerung der Myofibrillenstruktur und einzelne koagulatorische Myozytolyse. Ultrastrukturelle mitochondriale Veränderungen konnten, auch infolge fortgeschrittener Autolyse, nicht gefunden werden. Ursächlich müssen für das Kammerflimmern auch sich rasch entwickelnde Elektrolytverschiebungen diskutiert werden. Differentialdiagnostisch zu erwägende mögliche toxische Effekte der Pyrethrine des Pyrethrumextraktes auf kardiale membranale Natriumkanäle erscheinen auf Grund der im Vergleich zu den Pyrethroiden relativ geringen Humantoxizität und der kurzen Verweildauer im menschlichen Organismus (hepatischer Metabolismus) wenig wahrscheinlich. Ein zurückliegender Alkoholabusus kann zu einer erhöhten kardialen Toxizität des DEG beigetragen haben. Zuverlässige Angaben zur sozialen sowie Medikamenten-Anamnese lagen nicht vor.

Bei der Obduktion fanden sich makroskopisch hochgradig diffus geschwollene Nieren mit teilweise herdförmigen, kapselnahen Rindenblutungen. Der histologische Befund des Nierengewebes zeigte das Bild einer toxischen Tubulopathie mit Hauptstücknekrosen bei hochgradig geschwollenen, grobtropfig vakuolisierten, zumeist nekrotischen und fortgeschritten desquamierten und verstopfenden Tubulusepithelien (Abb. 1). Es bestand ein interstitielles Marködem. In verschiedenen Nephronabschnitten fanden sich Proteinzylinder, in der kapselnahen Rinde anämische und hämorrhagische, infarktartige Zirkulationsstörungen mit beginnender Leukozytenemigration und häufigen Mikrothromben. Kalzium-Oxalat-Kristalle waren nicht nachweisbar. Die feingewebliche Untersuchung der Schnittpräparate der Leber erbrachte das typische Bild einer akuten toxischen zentrilobulären Leberzellschädigung mit umfangreichen Nekrosen, die etwa ein Drittel des Leberparenchyms beanspruchten (Abb. 2). Die Verdachtsdiagnose einer fulminanten Lungenembolie konnte pathologisch-anatomisch nicht verifiziert werden. Die extreme Rötung und Reizung großer Teile des oberen Gastrointestinaltraktes bestätigte die anamnestische Angabe einer zusätzlichen oralen Einnahme von Goldgeist® forte durch den Patienten, wobei offen bleibt, ob es sich nur um eine einmalige Einnahme handelte und wie groß die aufgenommene Menge war. Chlorocresol (p-Chlor-m-Kresol) wirkt bei oraler Aufnahme in höheren Konzentrationen ebenfalls reizend bis ätzend auf die Schleimhäute und kann daher zum Lokalbefund beigetragen haben. Während DEG

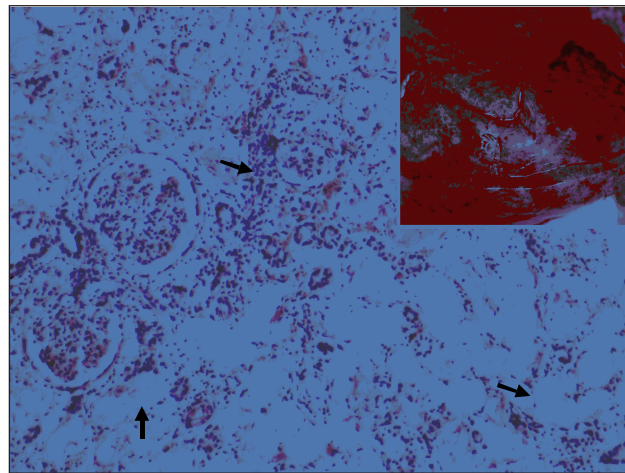


Abbildung 1: Makroskopisch sichtbare Nierenpol-naher Einblutung (re. oben) und Lichtmikroskopie des Nierenparenchyms mit Hauptstücknekrosen, Lymphozytenemigration und verstopfenden, nekrotischen Tubulusepithelien (HE, 31:1).

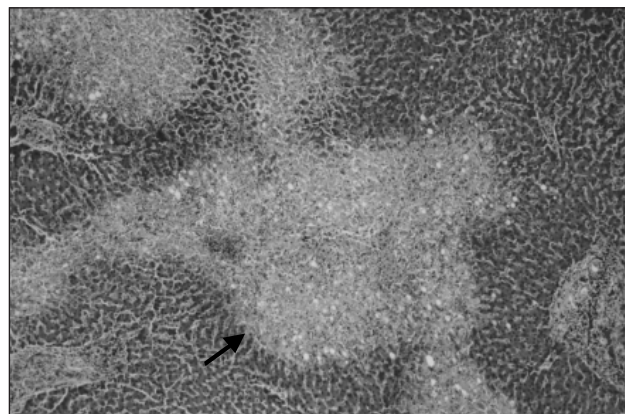


Abbildung 2: Histologie des Leberparenchyms mit typischer zentrilobulärer Nekrose (HE, 16:1).

bei intakter Haut und bei regelrechter Anwendung dermal kaum meßbar resorbiert wird, kann die Anwendung auf geschädigter Haut, z.B. bei Patienten mit Brandverletzungen, zur systemischen Intoxikation führen (1). Diese Bedingung dürfte bei der stark ekzematös veränderten und durch zahlreiche Kratzartefakte geschädigten Haut unseres Patienten als gegeben angesehen werden (Abb. 3).

Post mortem konnte massenspektrometrisch der qualitative Nachweis von DEG in Blut und Nierenparenchym geführt werden. EG und Metaboliten waren nicht nachweisbar. Außerdem ließ sich das im Goldgeist® forte enthaltene Chlorocresol in der Gallenblasenflüssigkeit sichern.

Prävention

Unabhängig von den konkreten Umständen dieses Falles darf in diesem Zusammenhang die Frage nach der Berechtigung einer derart hohen (40%) DEG-Konzentration in der Funktion als pharmazeutischer Hilfsstoff gestellt werden, da diese Substanz durch



Abbildung 3: Entzündlich-ekzematöses Integument mit zahlreichen Kratzartefakten.

andere Substanzen mit geringerem toxischem Potential (z.B. 1,2-Propylenglykol) ausgetauscht werden könnte. Da die Anzahl parasitärer Hauterkrankungen, vor allem auch im Kindesalter, zunimmt, ist mit einer entsprechend steigenden Anwendungsfrequenz therapeutischer Externa zu rechnen. Wenn man berücksichtigt, daß die geschätzte mittlere letale Dosis für DEG beim Erwachsenen mit ca. 40 - 50 g, die in der Literatur beschriebene minimale letale Dosis jedoch mit 14 g angegeben wird (2, 4, 7), so ist zumindest bei akzidenteller oraler Aufnahme von Goldgeist® forte im Kindesalter ein nicht zu unterschätzendes potentiell, zugleich aber vermeidbares toxikologisches Risiko gegeben. Goldgeist® forte unterliegt zwar der Abgabepflicht durch die Apotheken, nicht jedoch einer Rezeptpflicht und ist somit allgemein verfügbar. Die vorgestellte Kasuistik kann auch als ein klassisches Beispiel dafür gelten, daß bei Intoxikationen mit Medikamenten nicht zwangsläufig nur der arzneilich wirksame Inhaltsstoff, sondern unter bestimmten Bedingungen auch andere enthaltene Ingredientien (vergleiche alkoholische Lösungen) primär klinisch-

toxikologische Relevanz erlangen können. Bei relativ plötzlichem Auftreten der Symptome Bauchschmerz, Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen sollte auch an Diethylenglykol als exogene toxische Ursache des Krankheitsbildes gedacht werden.

Literatur

1. Cantarell MC, Fort J, Camps J et al.: Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Int Med* 106 (1987) 478-479
2. Daunderer M: Diethylenglykol. In: Daunderer M (Hrsg.) *Klinische Toxikologie*, 2. Aufl. S1-S8, Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg 1990
3. Drut R, Quijano G, Jones MC et al.: Pathologic findings in diethylene glycol poisoning. *Medicina-Buenos Aires* 54 (1994) 1-5
4. Gloxhuber Ch (Hrsg.): Wirth/Gloxhuber. *Toxikologie*. 5. Aufl. S. 227-228, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994
5. Hanif M, Mobarak MR, Ronan A et al.: Fatal renal failure by diethylene glycol in paracetamol elixir: the bangladesh epidemic. *BMJ* 311 (1995) 88-91
6. Lenk W, Löhr D, Sonnenbichler J: Pharmacokinetics and biotransformation of diethylene glycol and ethylene glycol in the rat. *Xenobiotica* 19 (1989) 961-979
7. Ludewig R: *Akute Vergiftungen*, 9. Aufl., S. 298-301 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999
8. Mathews JM, Parker MK, Matthews HB: Metabolism and disposition of diethylene glycol in rat and dog. *Drug Metab Dispos* 19 (1991) 1066-1070
9. O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C et al.: Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *Acute Renal Failure Investigation Team. JAMA* 279 (1998) 1175-1180
10. Ogbuihi S, Petkovits T, Brinkmann B: Diethylene glycol (DEG)-associated myocardial changes: a pilot investigation of chronic intoxication in guinea-pigs. *Int J Legal Med* 104 (1991) 93-97
11. POISINDEX® System, Vol. 102, Micromedex Inc., Denver, Colorado 1999
12. Richardson, M.L.: Diethylene glycol. In: *The Royal Society of Chemistry (Ed.) The dictionary of substances and their effects*, Vol. 3., 2nd Edition, Cambridge 1993, S. 453-456
13. ROTE LISTE® Service GmbH (Hrsg.): *ROTE LISTE®* 1999, Editio Cantor Verlag Aulendorf 1999
14. Scalzo AJ: Diethylene glycol toxicity revisited: the 1996 haitian epidemic. *J Toxicol Clin Toxicol* 34 (1996) 513-516
15. Van Leusen R, Uges DRA: Een patient met acute tubulonecrose als gevolg van het drinken van met diethylenglycol versneden wijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 131 (1987) 768-771.

Korrespondenzadresse:

Dr. R. Regenthal
Institut für Klinische Pharmakologie
Universität Leipzig
Härtelstraße 16 - 18
D-04107 Leipzig.