


Ein Blick lohnt sich

Kathrin Kaufmann, Olivier Giannini, Michael Mayr

Fallbeschreibung

Ein 79jähriger Patient wurde von einem auswärtigen Spital wegen unklaren Bewusstseinsverlustes zugewiesen. Er wurde von der Ehefrau am Boden liegend aufgefunden. Eine zerebrale Blutung wurde mittels Computertomographie ausgeschlossen. Aufgrund einer Abnahme der Glasgow-Coma-Scale (GCS) von 14 auf 6 Punkte wurde der Patient ins Zentrumsspital verlegt. Im *Status* fand sich ein kardial kompensierter, hypertoner (210/100 mm Hg) Patient mit Zungenbiss, schlaffem Tonus, trägen Pupillenreaktionen und fehlenden Muskeigenreflexen bei einem GCS von 3. Der Patient wurde intubiert. Die Blutgasanalyse zeigte eine schwere metabolische Azidose (pH 6,94, Bikarbonat 3,9 mmol/l, PCO₂ 2,5 kPa). Es fiel eine Anionenlücke von 24 mmol/l und eine osmolale Lücke von 33 mosmol/kg H₂O auf. Die Parameter der Nieren- und Leberfunktion waren bis auf eine Hyperkaliämie von 5,7 mmol/l im Normbereich.

Die Ehefrau des Patienten brachte ein Fläschchen mit blauer Flüssigkeit mit – aspektmässig vereinbar mit einem Frostschutzmittel. Anamnestisch unklar blieb, ob der Patient davon getrunken hatte.

Aufgrund der schweren metabolischen Azidose mit vergrösserter Anionen- und osmolaler Lücke lag der Verdacht einer Äthylenglykolytoxikation nahe. Während der Nacht bestand keine Möglichkeit, die Intoxikation mittels Messung des Äthylenglykolspiegels oder einer der toxischen Metaboliten im Serum zu beweisen. Zur Erhärtung der Diagnose untersuchten wir das Urinsediment. In diesem fanden sich massenhaft Kalziumoxalat-Kristalle (Abb. 1 ). Am nächsten Tag konnte die Diagnose einer Äthylenglykolytoxikation aufgrund der nun erhältlichen Serumspiegel bestätigt werden (bei Eintritt 1430 mg/l, toxisch ab >200 mg/l).

Unmittelbar nach Erhalt der Blutgasanalysen wurde Natriumbikarbonat appliziert. Bei erwähneter Verdachtsdiagnose wurde eine akute Hämodialyse von 8 Stunden Dauer durchgeführt. Parallel zur Hämodialyse wurde Fomepizol (4-Methylpyrazol) 15 mg/kg Körpergewicht in 45 Minuten, dann 10 mg/kg Körpergewicht alle 4 Stunden verabreicht (entspricht Dosisanpassung unter Hämodialyse). Der Äthylenglykolspiegel sank kontinuierlich ab (nach 2 Stunden 1360, 4 Stunden 670, 6 Stunden 500, 8 Stunden 330 und nach 31 Stunden 220 mg/l). 12 Stunden nach Eintritt konnte der Patient extubiert werden. Er war neurologisch unauffällig, entwick-

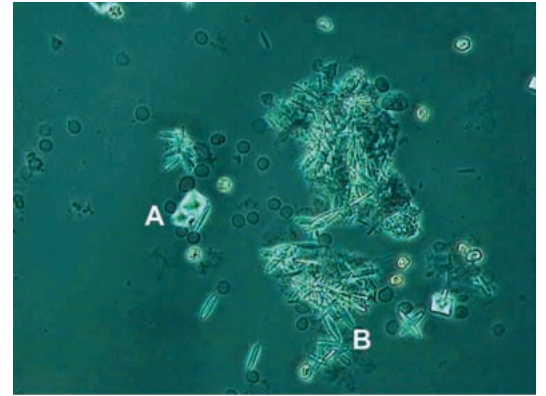


Abbildung 1.


Urinsediment mit Kalziumoxalat-Kristallen in der charakteristischen Briefkuvertform (Kalziumoxalat-Dihydrat, A) und nadelähnlicher Form (Kalziumoxalat-Monohydrat, B). Vergr. 400fach.

kelte aber ein dialysepflichtiges oligurisches Nierenversagen. Der Patient wurde ins zuweisende Spital zurückverlegt. Er wurde weitere 10 Tage dialysiert und nach Erholung der Niereninsuffizienz nach Hause entlassen.

Somit bestand eine schwere Äthylenglykolytoxikation mit lebensbedrohlicher metabolischer Azidose, komatösem Zustandsbild und konsekutivem akutem oligurischem Nierenversagen. Die Hintergründe der Intoxikation konnten auch nach Nachfragen nicht mit Sicherheit eruiert werden, da der Patient eine Amnesie für das Ereignis hatte.

Kommentar

Äthylenglykol ist ein farblos und geruchlos Bestandteil von Frostschutzmitteln in der Autoindustrie. Äthylenglykol ist sehr giftig, bereits 60 ml können tödlich sein. Es wird rasch gastrointestinal resorbiert und hepatisch metabolisiert. Die Halbwertszeit liegt im Bereich von 3 bis 8 Stunden [1, 2].

Äthylenglykol, welches per se nicht toxisch ist, wird via Alkoholdehydrogenase zu aktiven Metaboliten abgebaut. Zeichen der Intoxikation sind das Auftreten einer metabolischen Azidose, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma und das Nierenversagen [2]. Während die Glykolsäure für die Entwicklung der metabolischen Azidose verantwortlich ist [2, 3], gelten die beiden Metaboliten Glykoaldehyd und Glyoxylat als nephro- bzw. tubulotoxisch [4]. Aus dem Abbau von Glyoxylat resultiert schliesslich die Oxalsäure (Abb. 2 ). Der vermehrte Anfall von Oxalsäure

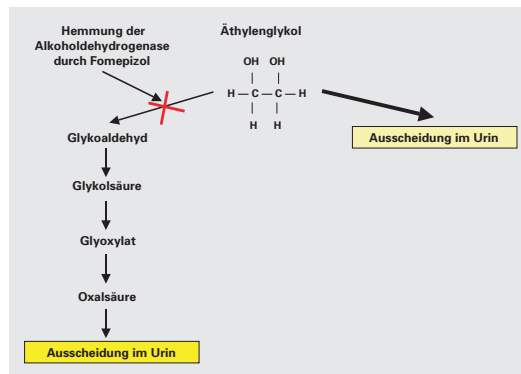


Abbildung 2.
Metabolismus von Äthylenglykol und Hemmung der Alkoholdehydrogenase durch Fomepizol [5].

und deren Ausscheidung über den Urin führt typischerweise zur Bildung von Kalziumoxalat-Kristallen. Die Kristalle können zu einer intratubulären Obstruktion und Parenchymablagerungen führen, wobei der Rückgang der Diurese aufgrund einer Hypotonie und Hypovolämie im Rahmen der akuten Intoxikation einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt.

Die Strategie der Behandlung besteht einerseits darin, die Metabolisierung zu toxischen Metaboliten zu hemmen, andererseits soweit als möglich die Muttersubstanz und deren Metaboliten zu eliminieren. Zudem müssen aufgetretene Störungen wie eine metabolische Azidose oder eine Atemdepression behandelt werden. Das Antidot der Wahl stellt Fomepizol (4-Methylpyrazol) dar [5]. Fomepizol hemmt rasch und kompetitiv die Alkoholdehydrogenase (wirksamer und sicherer als Äthanol). Äthylenglykol kann dann nicht zu toxischen Metaboliten abgebaut werden (Abb. 2) und wird renal eliminiert (Clearance 17 bis 70 ml/min) [5]. Fomepizol sollte bei Verdacht sofort und über 48 Stunden gegeben werden, wobei der Äthylenglykolspiegel unter 200 mg/l abfallen sollte. Fomepizol ist dialysierbar, daher muss das Dosierungsintervall unter Hämodialyse angepasst werden. Der Hauptnachteil ist der Preis (1 Ampulle zu 100 mg = SFr. 150.-). Die Therapie mit Fomepizol bei unserem Patienten kostete 6600.- SFr.

Die Indikation einer zusätzlichen Hämodialyse ist bei schweren Intoxikationen gegeben: Äthylenglykolspiegel >200 mg/l; pH <7,3; neurologische Störungen und Niereninsuffizienz. Bei

einem langen Zeitintervall zwischen Intoxikation und Spiegelbestimmung (>4 h) ist mit einem Nierenversagen und einer erhöhten Mortalität zu rechnen [5]. Da bereits toxische Metaboliten entstanden sind, ist ein tiefer Äthylenglykolspiegel irreführend. Da die Messung der Glykolsäure als wichtiger toxischer Metabolit häufig nicht sofort möglich ist, ist eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke wegweisend. Bei einer Anionenlücke von >20 mmol/l (Sensitivität 95,6%, Spezifität 94,4%) ist der Beginn einer Hämodialyse indiziert [3]. Die Hämodialyse sollte solange durchgeführt werden, bis der Äthylenglykolspiegel unter 200 mg/l abgefallen ist. Bei fehlenden Äthylenglykolspiegeln wird eine Therapiedauer von 8 h empfohlen, ein rascher Wiederbeginn bei wiederkehrender Azidose [2].

In unserem Fall betrug das Zeitintervall zwischen Ingestion und Therapiebeginn mindestens 12 Stunden. Der Abbau von Äthylenglykol zu seinen toxischen Metaboliten war bereits im vollem Gange (trotz des immer noch sehr hohen Äthylenglykolspiegels), reflektiert durch eine Anionenlücke von 24 mmol/l und einem pH von 6,94. Trotz den Sofortmassnahmen konnte das (in diesem Fall passagere) Nierenversagen – eigentlich voraussehbar – nicht mehr verhindert werden. Der weitere Verlauf war in Anbetracht der Schwere der Intoxikation erstaunlich gut. Eine Vergiftung mit Äthylenglykol sollte unbedingt frühzeitig erkannt und die therapeutischen Massnahmen bereits bei blossem Verdacht (Anionen- und Osmolalitätslücke) ohne Abwarten der Serumspiegel eingeleitet werden. Der Nachweis von Kalziumoxalat-Kristallen kann auf das betreffende Agens hinweisen. Ein Blick in das Urinsediment lohnt sich deshalb immer. Selbstverständlich schliesst das Fehlen von Kalziumoxalat-Kristallen (positiver Nachweis in 41% der Fälle) [3] eine Intoxikation mit Äthylenglykol nicht aus und sollte auf keinen Fall das Einleiten der Akutmassnahmen verhindern.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. A. Scholer (Chemielabor, Kantonsspital Basel) für die Analyse der Äthylenglykolspiegel und Frau Dr. med. M. Braun und Frau Dr. med. Ch. Rauber (Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, 8028 Zürich) für die therapeutischen Ratschläge.

Literatur

- Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, Bullock ML, Keane WF. Ethylene glycol poisoning: pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 1981; 304:21–3.
- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309–34.
- Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Pappas AA, Dunnington JE. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:607–15.

- Poldelski V, Johnson A, Wright S, Rosa VD, Zager RA. Ethylene glycol-mediated tubular injury: identification of critical metabolites and injury pathways. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 339–48.

- Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999;340:832–8.

Korrespondenz:
Dr. med. Kathrin Kaufmann
Abteilung für Transplantations-
immunologie und Nephrologie
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel