

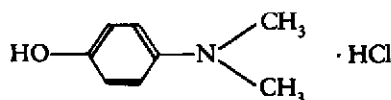
4-DMAP

Synonym: Dimethylaminophenol

Chemische Formel:

Summenformel: $C_8H_{11}ON \cdot HCl$

Molekulargewicht: 173,5



Vorkommen:

4-DMAP = Dimethylaminophenol-Hydrochlorid

250 mg in 5 ml, Ampulle, Fertigspritze

Hersteller: Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach/Bergstraße

Zusammensetzung:

5 ml (1 Amp.) enthalten 0,250 g Dimethyl-p-aminophenol-hydrochlorid, 0,0250 g Ascorbinsäure, 0,0100 g Dinatriumhydrogenphosphat $\cdot 12 H_2O$

Haltbarkeit: 3 Jahre (lichtempfindlich, offene Ampulle nicht mehr haltbar)

Dosierung:

3 mg/kg Körpergewicht i.v., bei Rauchvergifteten halbe Dosierung, im Notfall z. B. Katastrophenfall (auch vom geschulten Laien) tief i.m.!

Nach einer i.m.-Injektion tritt durch die dabei hervorgerufene Nekrose ein Fieberschub über 12-24 Stunden auf.

Eine geeignete Mischspritze (Autoinjektor) mit 1 ml 4-DMAP à 250 mg und einem Lokalanästhetikum ist in Vorbereitung.

Eine orale Arzneiform müßte in 3fach höherer Dosierung mit alkalischem Milieu wie Natriumbikarbonat zugeführt werden (z. B. 3 Amp. mit Bikarbonat-Lösung trinken lassen).

Maximale Dosierung: 5 mg/kg Körpergewicht, Nachinjektion nach 2-4 Stunden, je nach Methämoglobin-Konzentration.

Tab. 1: 4-DMAP-Dosierung für den Notfall bei geschätztem Körpergewicht

Gewichts- bereich kg	Anzahl der Ampullen 1 Amp. = 5 ml = 50 mg 4-DMAP pro ml	Dosis i.v. im entspre- chenden Gewichtsreich mg/kg	zu erwartende Methämo- globin-Konzentration (%) 3,25 mg 4-DMAP/kg Körpergewicht im entspre- chenden Gewichtsreich
40-55	1/3 Amp. 3,75 ml	4,6-3,4	42-31
56-75	1 Amp. 5 ml	4,5-3,3	42-31
76-85	1 ¼ Amp. 6,25 ml	4,1-3,6	38-33
86-100	1 ½ Amp. 7,5 ml	4,4-3,7	41-34

Indikation:

Vergiftungen mit Zyan-Ionen, wie Zyaniden, Blausäure, Nitrilen sowie Schwefelwasserstoff, Stickstoff-Wasserstoff-Säure und Aziden.

Blausäure wird frei beim Verschwelen und Verbrennen Stickstoff-haltiger organischer Substanzen; bei jeder Rauchvergiftung muß daher an eine Blausäure-Vergiftung gedacht werden.

Nebenwirkungen:

Es tritt immer eine Zyanose auf! 4-DMAP ist ein Methämoglobin-Bildner. Evtl. leichte Kopfschmerzen oder Schwindel, Hyperventilation, grün-braune Harnverfärbung; bei i.m.-Injektion Gewebnekrosen.

Interaktionen:

Bei 4-DMAP und Kelocyanor (Tab. 6) ist gleichzeitige Anwendung möglich, jedoch nicht ratsam, da 4-DMAP voll wirkt; Kelocyanor wirkt immer toxisch auf die Gefäßwand, daher immer toxischer Schock. Zusätzlich tritt eine Atemdepression ein.

4-DMAP und Natriumnitrit oder Amylnitrit: gleichzeitige Anwendung ist möglich, jedoch wegen der gefährlichen Kreislaufnebenwirkungen der Nitrite und ihrer langsamen bzw. ausbleibenden Methämoglobinämie (Amylnitrit) gefährlich und abzulehnen.

Nicht mit anderen Medikamenten oder Infusionen mischen, da Oxydationsmittel.

Blausäure-Vergiftung

Vergiftungen mit Blausäure ereignen sich täglich bei Bränden, wenn stickstoffhaltige organische Substanzen unter Sauerstoffmangel verbrennen. Insbesondere verbrennende Polyurethan-Schaumstoffe und andere Kunststoffe, Leder und Wolle setzen Blausäure beim Verbrennen frei. Gelegentlich ereignen sich auch schwere Unfälle mit Freisetzung von Blausäure in der Galvanik. Die Vergiftungssymptome eines Blausäurevergifteten sind von denen eines Brandgasvergifteten mit Kohlenmonoxid nicht zu unterscheiden.

Falls Antidot vorhanden, kann auf eine Beatmung verzichtet werden, da diese ohnehin ineffektiv ist (Ausnahme: evtl. Schwefelwasserstoff).

Unbedingt im Anschluß Injektion von 100 ml 10 % igem Natriumthiosulfat (Ausnahme: Schwefelwasserstoff).

Injektion von 50-100 ml 50 % iger Glukose i.v. (bei Blausäure).

Infusion von 100-250 ml 8,4 % igem Natriumbikarbonat. In schweren Fällen Dexamethason zur Prophylaxe eines Hirnödems.

Tab. 2: Symptome einer Blausäure-Vergiftung

Leichte Vergiftung	rosige Hautfarbe
Kratzen im Hals (Reizung der Schleimhäute)	evtl. Bittermandel-Geschmack im Mund (der typische Geruch der Blausäure ist z. B. bei Rauchgas-Vergiftung nicht feststellbar)
Speichelfluß	Hyperreflexie
Erbrechen	positiver <i>Babinski</i>
Koliken	
Konzentrationsstörungen	
Erregungszustände	
Angst	Schwere Vergiftung
Ohrensausen	sofortige Bewußtlosigkeit
verstärkte Atmung (Karotissinus-Reflex)	Atemarrhythmien
Atemnot	Atemstillstand
Herzschmerzen	Urin-Kot-Abgang
pochende (Schläfen-)Kopfschmerzen	tonisch-klonische Krämpfe
Sehstörungen	Herzstillstand

Tab. 3: HCN-Konzentration in der Luft und Symptome beim Menschen

HCN-Konzentration in der Luft (ppm)	Symptome
0,2-5,1	Geruchsschwelle
10	MAK*-Wert
18-35	leichte Symptome, z. B. Kopfschmerzen nach Stunden
45-54	30 Min. ohne Lebensgefahr
100	Tod nach 1 Stunde
135	Tod nach 30 Min.
181	Tod nach 10 Min.
über 280	sofortiger Tod

* MAK = Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

Nachweis einer Blausäure-Vergiftung:

Gasförmige Blausäure wird im Giftmilieu und in der Ausatemluft des Blausäure-Vergifteten mit einem Gasspürgerät und einem Prüfröhrchen für Blausäure nachgewiesen (positiv-rot).

Bei Atemstillstand wird ca. 1 ml Vollblut des Vergifteten in ca. 1 ml Schwefelsäure (oder Salzsäure) geschüttet und über dem Gemisch im Reagenzglas mit dem Gasspürgerät und einem Prüfröhrchen für Blausäure unter Luftabschluß gemessen (Toxi-Set, Fa. Roth, Karlsruhe).

Am Augenhintergrund eines massiv Blausäure-Vergifteten ist die Farbe der Venen gleich der der Arterien. Quantitative Blausäure-Bestimmung in Blut oder Urin oder anderen Asservaten nach FELDSTEIN-KLENDSHOJ; Asservate sofort luftdicht verschließen, in Kühltank stellen und möglichst bald untersuchen.

Wirkungscharakter:

Nach i.v.-Injektion tritt die halbmaximale Methämoglobinämie nach spätestens 60 Sek. ein; nach i.m.-Injektion ist diese um etwa 5 Min. verzögert, nach oraler Gabe tritt diese etwa nach 10 Min. ein.

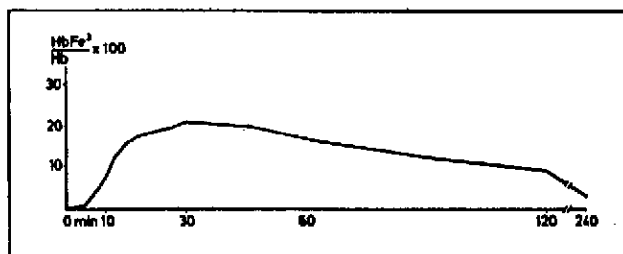


Abb. 1: Orale Applikation von 4-DMAP am Menschen (10 mg 4-DMAP/kg Körpergewicht oral; n = 4)

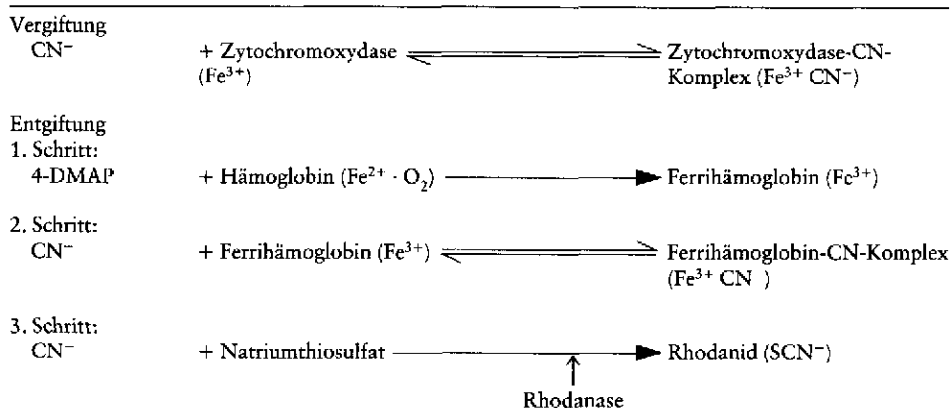
Methämoglobin-Bildner mit schnellem Wirkungseintritt, hoher Entgiftungskapazität und in therapeutischer Dosis fehlender Eigentoxizität mit Ausnahme einer leichten Hämolyse.

Entgiftungsmechanismus (Tab. 3):

Nach Gabe von 3 mg/kg Körpergewicht 4-DMAP i.v. werden 30 % des Hämoglobins zu Methämoglobin verwandelt. Das 3wertige Eisen des Methämoglobins hat eine höhere Affinität zum Zyanidion als das 3wertige Eisen der Zytochromoxydase. Das durch Zyanidion blockierte Atemferment wird somit wieder frei, die gestörten Zellfunktionen kommen wieder in Gang.

Die durch 4-DMAP therapeutisch hervorgerufene 30 %ige Methämoglobinämie entgiftet etwa die 5fach tödliche Dosis Zyanid. Es können bis zu maximal 5 mg/kg Körpergewicht 4-DMAP, entsprechend einer Methämoglobin-Konzentration von 50 %, intravenös gegeben werden, die die 25fache tödliche Dosis entgiften. Nach 30 Min. setzt die Reduktion des Methämoglobins zu Hämoglobin ein, nach 4 Stunden sind noch 10 % Methämoglobin vorhanden.

Tab. 4: Schema des Entgiftungsmechanismus



Rhonanid wird zu 98 % im Urin ausgeschieden.

Ferrihämoglobin wird auf physiologischem Wege wieder zu Hämoglobin reduziert.

Natriumthiosulfat: Die alleinige Gabe vermag zwar große Giftmengen abzubauen – bis zur 30fachen letalen Dosis – kommt jedoch viel zu spät an das intrazelluläre Zyanid, so daß es bei schweren Vergiftungen nur zusammen mit 4-DMAP eingesetzt werden darf.

Amylnitrit hat sich bei einer Inhalation bei Untersuchungen an Freiwilligen jüngst als wirkungslos erwiesen, da es verdampft, ehe es eingeatmet werden kann (GRETHER).

Natriumnitrit oxydiert in 10 Min. nur 7 % Hämoglobin zu Methämoglobin. In dieser Dosierung tritt zusätzlich bereits ein starker Blutdruckabfall ein (WEGER 1975).

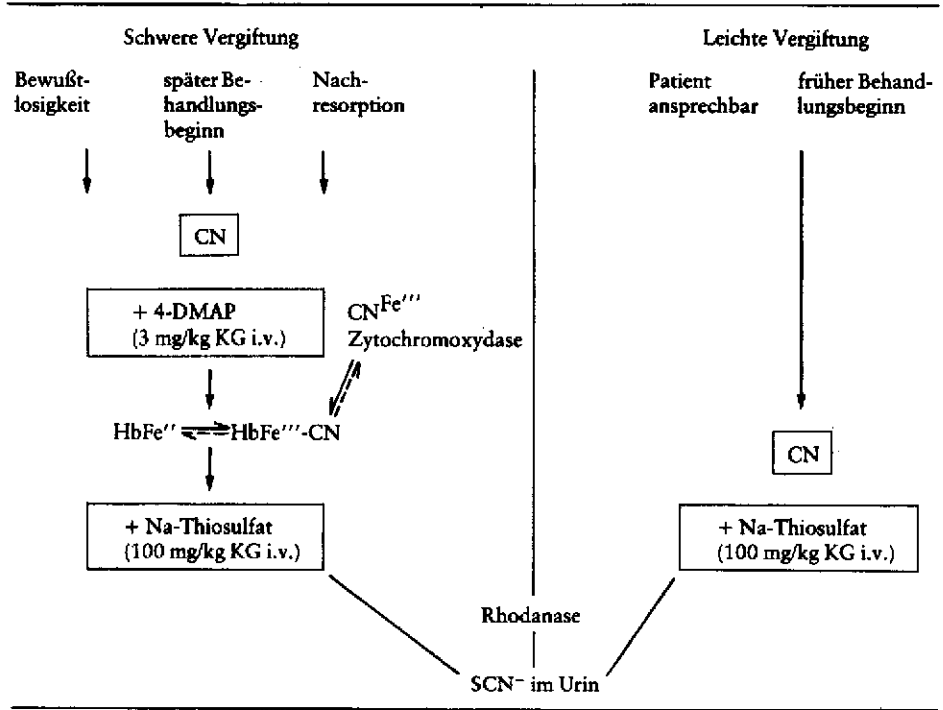
Hydroxycobalamin wäre theoretisch sehr gut geeignet; die praktische Anwendung ist aber wegen der schlechten Löslichkeit, der schwierigen Herstellung und der erforderlichen hohen Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht nicht möglich (WEGER 1969).

Kobalt in jeder Verbindung (CO_2 -EDTA, CO [Histidin] $_2$) senkt – auch ohne HCN-Vergiftung – Atemfrequenz und Blutdruck im Tierversuch (KIESE 1965).

Nach Zugabe eines Schwefeldonators in Form von Natriumthiosulfat wird die renale Elimination (98 %) des an den Schwefel gebundenen Zyanids als Rhonanid beschleunigt; die körpereigenen Schwefelvorräte reichen hierzu nur bei Vergiftungen mit kleinen Giftmengen aus.

Innerhalb von 3 Tagen wurden 90 % des (radioaktiv markierten) 4-DMAP im Urin nachgewiesen: 25 % als 4-DMAP-Sulfat, 15 % als 4-DMAP-Glukuronid, 23 % als 4-DMAP-Thioether.

Abb. 2: Therapieschema bei Zyanid-Vergiftung



Symptome bei Überdosierung:

Bei Methämoglobinämie bis 60 % traten außer einer Zyanose und einer leichten Hämolyse keine Symptome auf; bei 60-70 % traten im Tierversuch beim Hund Speichelfluß, Ataxie und Erbrechen auf, bei 81-90 % Methämoglobin verloren die Tiere das Bewußtsein. Bei einem Methämoglobinspiegel über 50 % tritt eine leichte Hämolyse auf, die eine Bluttransfusion (einmalig drei Konserven) erforderlich machen kann.

Wenn 4-DMAP unter falsch diagnostizierter Annahme gegeben wurde:

Antidot Toluidinblau 0,05-0,1 ml/kg Körpergewicht i.v., entsprechend 2-4 mg/kg Körpergewicht.

1 Amp. Toluidinblau = 10 ml = 400 mg (4 %ige Lösung), 10 ml enthalten 0,40 g Toluidinblau

Tab. 5: Vergleich Kelocyanor – 4-DMAP

Kelocyanor (10 mg/kg Körpergewicht)	4-DMAP (3,25 mg/kg Körpergewicht)
kein Methämoglobinämie	30 % Hämoglobin
abrupte Senkung des mittleren Blutdrucks auf 80 mmHg mit entsprechender Herzfrequenzsteigerung (auch beim Menschen)	Druckanstieg in der A. femoralis um 20 mmHg (nur beim Hund)
peripher Venendruck steigt um 90 %	venöser Druck in der Peripherie unbeeinflusst
Absinken der femoralen Blutströmung um 40-50 %	leichter Anstieg der Blutströmung in den Femoralis-Gefäßen

Fortsetzung Tab. 5:

Kelocyanor (10 mg/kg Körpergewicht)	4-DMAP (3,25 mg/kg Körpergewicht)
Steigerung des Atemminutenvolumens: sofort	Steigerung des Atemminutenvolumens: nach 15 Min.
Abfall der Hirntemperatur, reduzierter Stoffwechsel	kein Abfall der Hirntemperatur
Standardbikarbonat, pH und Basenüberschuß sind vermindert, metabolische Azidose, Anstieg von Laktat, Pyruvat, Kalium, Harnstoff-Stickstoff und Hämoglobin	Standardbikarbonat und Basenexzeß unverändert, Verringerung des Laktat-Pyruvat-Verhältnisses
sofort Abfall der Hirndurchblutung	Hirndurchblutung steigt um 30 %

Therapie:

Bei falscher Indikation oder Überdosierung Antidot Toluidinblau (2 mg/kg KG oder 3 %igen Lösung i.v., Fa. Köhler, Alsbach).

Eigene Erfahrungen:

Seit der erfolgreichen Behandlung einer schwersten Kaliumcyanid-Vergiftung durch die über 50-fache letale Dosis mit 4-DMAP im Jahre 1972 (DAUNDERER et al. 1974) wurden die früheren Behandlungsmethoden einer Blausäurevergiftung mit Amylnitrit, Natriumnitrat und Kelocyanor, wegen ihres wesentlich späteren Wirkungseintritts und ihrer schweren, evtl. tödlichen Nebenwirkungen, völlig verlassen. In den vergangenen 13 Jahren wurde die Indikation und klinische Wirkung des Antidots 4-DMAP von uns eingehend untersucht (DAUNDERER 1979, 1981).

Bei 9 Patienten mit einer Zyanid-Intoxikation erfolgte die Antidot-Gabe von 4-DMAP vor Eintritt der Bewußtlosigkeit, bei 7 Patienten trat die Bewußtlosigkeit im Mittel nach 26,14 Min. ein. Alle Patienten, die spätestens 30 Min. nach Eintritt der Bewußtlosigkeit mit 4-DMAP behandelt wurden, überlebten, 2 Patienten, die erst nach 80 bzw. 90 Min. mit 4-DMAP behandelt wurden, verstarben. Bei 3 Patienten wurde eine Hämolyse beobachtet, davon hatten 2 Patienten die doppelte Dosierung von 4-DMAP auf einmal erhalten. Von diesen wurde bei einem Patienten ein Pyruvatkinase-Mangel, bei 2 Patienten ein schwerer Schockzustand nach der Blausäure-Vergiftung diagnostiziert. Die Hämolyse trat am Ende des ersten Tages einmalig auf und ließ sich durch Bluttransfusionen sofort beheben.

Alle übrigen durch die Blausäure-Vergiftung bedingten Veränderungen der Laborparameter, wie Quick-Wert-Erniedrigung, Transaminasen-Erhöhung, Bilirubin-Anstieg, Kreatinin-Erhöhung, Eiweiß im Urin, bestanden vor Gabe von 4-DMAP und normalisierten sich rasch nach Gabe des Antidots.

3 von 4 mit 4-DMAP behandelten, mit Schwefelwasserstoff Vergifteten überlebten ohne Schäden; 2 Nicht-Behandelte verstarben.

Von 4 mit Stickstoff-Wasserstoff-Säure vergifteten Patienten wurden 2 erfolgreich mit 4-DMAP behandelt. Im Vergleich zu den Nicht-Behandelten besserte sich das Vergiftungsbild schlagartig.

Kasuistik:

Bei einer Rettungsleitstelle der Feuerwehr meldet sich eine aufgeregte junge Frau: »Mein Freund hat gerade eine Kapsel *Zyankali* genommen!«

Der Notarztwagen kommt sechs Minuten nach der Meldung am Einsatzort an, und das Antidotarium für Zyanid wird gleich mit in die Wohnung genommen. Auch der Rettungswagen ist auf dem Weg.

Der Notarzt findet einen 30jährigen, bewußtlosen Mann in Seitenlage, mit *deutlicher Tachypnoe ohne Zyanose*. Er ist warm-schweißig und hat eine deutliche Alkoholfahne. Seine Würg- und Hustenreflexe sind erhalten und sein Kreislauf ist stabil (RR 135/85, HF 104/min).

Der Notarzt entschließt sich, die Antidottherapie sofort zu beginnen. Dazu werden über einen großlu-

migen peripheren Venenzugang 250 mg 4-DMAP (4-Dimethylamino-phenol) und 500 mg Natriumthiosulfat gegeben sowie 500 ml Sterofundin infundiert. Über eine Maske wird dem immer noch suffizient tief und tachypnoeisch atmenden Mann reiner Sauerstoff zugeführt.

Zum Hergang berichtet die Lebensgefährtin, daß der Patient sich betrunken und dann in einem depressiven Anfall eine Kapsel Zyankali genommen habe, die er immer bei sich trug. Danach sei er mit einem Krampf zusammengebrochen, woraufhin sie die Rettungsleitstelle angerufen habe. Eine Kapselhälfte wird in der Wohnung gefunden und asserviert.

Schon vier Minuten nach Antidotgabe klart der Patient deutlich auf und ist bald darauf ansprechbar, dabei aber gar nicht erfreut über seine Rettung und noch deutlich alkoholisiert. Er verlangt, man solle ihn »endlich sterben lassen« und beginnt, delirant zu werden. Er wird daher für den Transport mit 10 mg Valium ruhiggestellt und unter Inanspruchnahme der Sonderrechte in die interne Intensivstation der nächsten Klinik gebracht.

Dort ist er bei Aufnahme wach, aber sehr unruhig mit leichter Tachykardie. Vor allen weiteren Untersuchungen wird dort eine Magenspülung durchgeführt und Aktivkohle gegeben.

Das Routinelabor zeigt bis auf eine leichte Leukozytose und ein Kreatinin von 1,2 mg/dl Normalbefunde. Auch Thoraxröntgenbild und EKG sind unauffällig.

Nun werden ein Blasendauerkatheter und ein zentraler Venenkatheter von der Vena basilica links gelegt, und durch letzteren wird innerhalb von 45 Minuten 6 g Natriumthiosulfat gegeben. Eine forcierte Diurese wird eingeleitet.

Nach etwa zwei Stunden kommt das Ergebnis der Untersuchung der asservierten Kapsel sowie der Blutprobe des Patienten vom Rechtsmedizinischen Institut zurück: Die Kapsel enthielt tatsächlich Zyanid. Im Blut wird eine Zyanidkonzentration von 1300 Mikrogramm/100 ml nachgewiesen, das *Fünffache der letalen Dosis*.

Der Patient wird nun wacher und auch kooperativer. Er wird noch bis zum nächsten Tag mit 10prozentigem Natriumthiosulfat (6 g/Std.) behandelt.

Bei gutem Allgemeinzustand und unauffälligen Laborwerten verläßt der Patient am Tag nach seiner Einlieferung auf eigenen Wunsch und gegen den Rat der Ärzte die Klinik, wobei er jede psychotherapeutische Behandlung ablehnt.

Quelle: SCHIECK, T., RUPPRECHT, H.M., CAKIR, M. (Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Marienhospital, Vorchowstraße 135, Gelsenkirchen): Intoxikation mit Kaliumcyanid in suizidaler Absicht. Notfallmedizin 18, 546-547 (1992).

Schwefelwasserstoff-Vergiftung

Schwefelwasserstoff (H_2S) ist ein farbloses Gas, das schwerer ist als Luft, mit ihr explosive Gemische bildet und das einen typischen Geruch nach faulen Eiern besitzt. Seine Geruchsschwelle liegt bei etwa 0,1 ppm (0,15 mg/m³).

In der Natur wird es durch Fäulnis- und Stoffwechselprozesse tierischer und pflanzlicher Eiweißstoffe freigesetzt. So ist es in einigen Erdgasquellen bis zu 53 Prozent enthalten. Ferner entweicht es Klärgruben und landwirtschaftlichen Kloaken, wo sich nach wie vor die meisten Vergiftungen zutragen. Einige Sulfide entwickeln mit Säuren (beispielsweise im Magen) dieses Gas.

Bei der Inhalation erfolgt eine sofortige Resorption über die Lunge, nach Verschlucken eine rasche Resorption über den Magen-Darm-Trakt. Die Aufnahme geringer Mengen ist relativ harmlos, weil der Schwefelwasserstoff sofort zu Sulfat oder Thiosulfat oxidiert und ganz überwiegend über die Nieren und nur in geringem Umfang über den Stuhl oder über die Haare den Organismus verläßt.

Ab 70 ppm steht eine lokale Reizwirkung der Augen und Atemwege im Vordergrund. Ab etwa 500 ppm kommt eine Enzymgiftwirkung hinzu. Der deprotonierte Schwefelwasserstoff (das Hydrogensulfid-Ion) blockiert das dreiwertige Eisen der Zytochromoxidase: Es kommt somit zur »Inneren Erstickung«. Sauerstoffempfindliche Zellen, wie die des zentralen Nervensystems und des Herzens, reagieren primär geschädigt. Hinzu kommt eine Azidose mit Basendefizit. In schwersten Fällen ereignet sich eine irreversible Blok-

kade des Hämoglobins als Sulfhämoglobin, das für die grüngraue Zyanose verantwortlich ist und in der Regel erst postmortal nachgewiesen wird.

Die maximale Arbeitsplatzkonzentration MAK liegt für Schwefelwasserstoff bei 10 ppm (15 mg/m³). Bis 500 ppm beobachtet man lokale Reizungen, darüber Enzymhemmwirkungen. Über 1000 ppm treten apoplektische Verlaufsformen auf.

Tab. 6: Symptome einer Schwefelwasserstoff-Vergiftung

Leichtere Vergiftungen:	Hyperpnoe
Keratokonjunktivitis	Herzrhythmusstörungen
Laryngitis	Azidose
Tracheobronchitis	EEG-Veränderungen
Lungenödem	Leber-Nierenschädigung
Pneumonie	
Speichelfluß	Schwerste Vergiftungen:
Brechdurchfälle	plötzliche Bewußtlosigkeit
Angst	Atemlähmung
Erregungszustände	asphyktische Krämpfe
Kopfschmerz	grüngraue Zyanose
Schwindel	Unruhe
Gedächtnisstörungen	Erregungszustände
schmerzhafte Hautreizung	Lungenödem
Muskelkrämpfe	

Nachweis einer Schwefelwasserstoff-Vergiftung:

Nur in schwersten Fällen kann Schwefelwasserstoff in den ersten Minuten in der Ausatemluft, sonst nur im Giftmilieu mit dem Gasspürgerät und dem Prüfröhrchen Schwefelwasserstoff l/c nachgewiesen werden.

Therapeutisch muß möglichst früh der Methämoglobin-Bildner Dimethylaminophenol (4-DMAP®) appliziert werden, da durch die höhere Affinität des Hydrogensulfid-Ion zum dreiwertigen Eisen des Methämoglobins als Sulfmethämoglobin die Zytochromoxidase wieder frei wird und die Zellatmung wieder in Gang kommt. Der Schwefel wird bei der langsamen körpereigenen Reduktion des Methämoglobins langsam als Oxidationsprodukt renal eliminiert. Da als Reaktionsprodukte auch Thiosulfate frei werden, ist eine Natriumthiosulfatinjektion nicht indiziert (DAUNDERER 1986).

Tab. 7: Therapie der Schwefelwasserstoff-Intoxikation

- 1 Rettung nur nach Anseilen und schwerem Atemschutzgerät.
- 2 Entkleiden, Haut und Augen (mit Chibro-Kerakain®- und Isogutt®-Augenspülflasche) spülen. Nach oraler Aufnahme Kohle-Pulvis-Gabe, Magenspülung.
- 3 Bei Zyanose beatmen.
- 4 Bewußtlosen oder bei Herzrhythmusstörungen sofortige Injektion von 4-DMAP® (3 mg/kg KG i.v., nur im Katastrophenfall i.m.). Nachinjektion alle drei Stunden in halber Dosierung (1,5 mg/kg KG) oder entsprechend der Methämoglobin-Konzentration.
- 5 Applikation des Auxiloson®-Sprays (5 Hübe alle 10 Minuten, z. B. in das Beatmungsgerät).
- 6 Bei ventrikulären Extrasystolen Infusion von Lidocain (z. B. Xylocain®).
- 7 Therapie des Hirnödems z. B. mit Rheumacrodex®-Infusionen.

Wirkungscharakter:

Die Höhe der Methämoglobinkonzentration korreliert mit dem Ausmaß der Entgiftungs- bzw. Schutzkapazität von Schwefelwasserstoff. Methämoglobinkonzentrationen bis zu 50 Prozent rufen außer leichten Kopfschmerzen, Schwindel und Hyperventilation bei gesunden Freiwilligen keine Symptome hervor. Über 60 Prozent Methämoglobin kann eine Hämolyse hervorrufen, über 85 Prozent Methämoglobin bewirkt eine schwere Azidose, Herzrhythmusstörungen, Koma und Tod.

Dimethylaminophenol (4-DMAP®) in einer Dosierung von 3 mg/kg KG i.v. ruft eine 30prozentige Methämoglobinämie ohne jegliche Nebenwirkungen hervor und entgiftet eine tödliche Schwefelwasserstoff-Konzentration. Die halbmaximale Methämoglobin-Menge entsteht nach intravenöser Injektion nach 60 Sekunden, nach intramuskulärer Injektion nach 5 Minuten, nach oraler Gabe nach 10 Minuten. Die maximale Konzentration tritt i.v. nach 5 bis 10 Minuten, nach i.m.-Injektion nach 15 Minuten, nach oraler Gabe nach 20 Minuten ein. In drei Tagen werden 90 % des 4-DMAP über den Urin und 1 % über den Stuhl ausgeschieden. Die Reduktion des Methämoglobins beginnt nach 30 Minuten, nach 4 Stunden besteht noch eine 10 %ige Methämoglobinämie.

Bei schweren Vergiftungssymptomen wie Koma oder Herzrhythmusstörungen muß daher 4-DMAP in der halben Dosierung von 1,5 mg/kg KG nachinjiziert werden. Andernfalls würde das noch nicht inaktivierte Schwefelwasserstoff wieder die Zytochromoxidase blockieren.

Die frühere Amylnitrit-Inhalation ist wirkungslos; Natriumnitrit ruft neben einer geringen Methämoglobinämie einen schweren, evtl. tödlichen Schock hervor.

Typisch für schwere Vergiftungen sind hyperkalzämie- und anoxiebedingte Herzrhythmusstörungen, die sich im EKG als Bigeminus und polytope ventrikuläre Extrasystolen sowie infarktähnliche ST-Hebungen manifestieren.

Ein Lungenödem, das tödlich enden kann, kann nach einer Latenzzeit von mindestens vier Tagen auftreten. Daher muß eine prophylaktische Applikation eines Dexamethason-Sprays als lokales Antiphlogistikum zur Verhinderung eines Lungenödems unbedingt erfolgen.

Als Spätkomplikation tritt ein Hirnödem auf, das mit hochmolekularen Dextran-Infusionen behandelt wird.

Vergiftungen mit Stickstoff-Wasserstoffsäure und ihren Salzen

Stickstoff-Wasserstoffsäure (HN_3) ist eine farblose, explosive, leicht bewegliche Flüssigkeit mit knoblauchähnlichem, unangenehmem Geruch (GRAHAM 1949). Die Stickstoff-Wasserstoffsäure besitzt in einem Säuremedium stark oxidierende und in geringem Maße reduzierende Eigenschaften. Sie ist eine sehr toxische Substanz, die Störungen der Oxidations- und Reduktionsvorgänge im Organismus verursacht. Ihre Dämpfe sind hochexplosiv. Unter Säureeinwirkung wird aus Aziden Stickstoffwasserstoffsäure freigesetzt. Natriumazid, das Salz der Stickstoffwasserstoffsäure gehört zur halogenoiden Gruppe, die in Form von Anionen die gleichen Eigenschaften wie Halogen Eisen besitzt. Natriumazid kann dadurch identifiziert werden, daß es mit Silbersalz Sedimente bildet und einen farbigen Komplex mit Eisensalz. Natriumazid ist eine feste, neutrale, weiße, kristalline Flüssigkeit mit einem Molekulargewicht von 65,05, einem differierenden Schmelzpunkt, einer Dichtigkeit von 1,846 und einer Löslichkeit von 40,2 g in 100 g H_2O bei 10° C. Es ist leicht löslich in Alkohol und Benzin. Natriumazid wird meist als 10 %ige wäßrige Lösung mit einem pH-Wert von 9,1 als Laborreagens verwendet (Hemmungskörper der Diarotierung des Eiweißes).

Kupfer-II-azid, $\text{Cu}(\text{N}_3)_2$, explodiert beim Pressen, Reiben oder vorsichtigen Berühren mit äußerst heftiger Detonation (GMELIN 1968) und grüner Flamme. Es gehört daher in trockenem Zustand zu den am gefährlichsten zu handhabenden Substanzen. Die Schlagempfindlichkeit ist geringer als die von $\text{Hg}(\text{N}_3)_2$, die Brisanz ist höher als die von $\text{Pb}(\text{N}_3)_2$. Im Vergleich zu anderen Sprengstoffen ist $\text{Cu}(\text{N}_3)_2$ der stärkste bisher bekannte Detonator. Schlecht löslich in Wasser, gut in Säuren, in Ether und in aliphatischen Aminen, bei letzteren unter Entstehung von Additionsverbindungen. Auch die Verbindungen mit Anilin, seinen Derivaten und Homologen sind Sprengstoffe.

Kupfer-I-azid entsteht aus Kupfer-II-azid durch Reduktion unter Erwärmung mit Hydrazinlösung. Basische Kupferazide ($\text{CuN}_3[\text{OH}]$, Cu , $\text{Cu}[\text{N}_3]_2$, $\text{Cu}[\text{OH}]_2$) entstehen aus $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ mit NaN_3 .

Es wird als Testsubstanz zum Nachweis von Schwefelkohlenstoff im Urin benutzt.

Reduktion des Blutdruckes, die über eine Stunde anhält. Bei 2 mg/kg ist die Reduktion des Blutdruckes weniger schwer und nur von kurzer Dauer. Bei Ratten zeigten sich nach intraperitonealer Injektion von 5-10 mg/kg alle 10-30 Minuten 3-6 Stunden lang schwere Vergiftungen, verbunden mit Verletzungen und Demyelinisation der Rückenmarks-Nervenstränge im zentralen Nervensystem und Hodenschäden.

Der erste Fall einer tödlichen Intoxikation mit Natriumazid ereignete sich im Jahre 1964 in Zagreb. Ein 20-jähriger Mann hatte nach Aussagen seiner Familie betrunken ein weißes unbekanntes Pulver in Wasser aufgelöst und getrunken. Er begann verstärkt zu atmen und war sehr bleich. Der Tod erfolgte 40 Minuten nach Einnahme des Giftes, das sich aufgrund chemischer Analysen als Natriumazid erwies. In der Magenwand wurde eine Konzentration von 86,7 mg % NaN_3 und im Darm von 42,9 mg % NaN_3 gefunden. Der Alkoholblutspiegel betrug 2,09 ‰, gemessen nach WIDMARK. Die Obduktion des jungen Mannes ergab eine beträchtliche Ausdehnung des Gehirns, eine angeschwollene Lunge, eine starke Degeneration der Leber und einen weißlichen, leicht entfernbaren Belag auf der Zunge. In der Magenwand wurden 86,7 mg/100 g Organ, im Dünndarm 42,9 mg/100 g Organ NaN_3 analytisch gefunden. In der Leber war das Azid nicht nachzuweisen.

Drei weitere Fälle verliefen glimpflich mit Schock, Kopfschmerzen und Übelkeit, zwei weitere nach Ingestion einer 0,1 %igen Lösung in einem hämatologischen Labor ebenfalls.

Der nächste letal verlaufene Fall wurde 1975 aus Ohio (Cincinnati) berichtet: Ein 19-jähriges Mädchen schluckte eine unbekannte Menge Natriumazid (NaN_3). Die ersten Symptome waren Übelkeit und Erblindung. Nach einigen Stunden traten zentral-nervöse Zeichen, ein akutes Lungenödem, eine Laktatazidose und eine Hypothermie auf. Natriumazid verursacht eine starke Blutdrucksenkung, ebenso wie Inhalation der Stickstoffwasserstoffsäure und Ingestion der anderen Azide. Die Inhalation von stickstoffwasserstoffhaltigen Dämpfen führt wie bei der Blausäureinhalation zu einer Vermehrung und Vertiefung der Atemzüge, große Dosen führen zum Atemstillstand (GRAHAM 1949). Stickstoffwasserstoffsäure und seine Salze werden über den Gastrointestinaltrakt, intravenös, über den Atmungsstrakt und über die Haut rasch resorbiert.

Nachweis einer Vergiftung mit Stickstoff-Wasserstoffsäure:

Stickstoffwasserstoffsäure und seine Salze können gaschromatographisch oder dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Die LD_{50} von HN_3 bei der weißen Maus intraperitoneal beträgt 28-34 mg/kg, intravenös 19 mg/kg und oral 27 mg/kg (GRAHAM 1949).

Tab. 9: Symptome einer Vergiftung mit Stickstoff-Wasserstoffsäure

Leichte Vergiftung	Schwere Vergiftung
starke Kopfschmerzen	Krämpfe
Hyperventilation	Atemstillstand
Atemnot	Blutdruckabfall und Schock
Schwindel	Tachykardie
Herzklopfen	Herzrhythmusstörungen
Tachykardie	Hypothermie
Übelkeit	Lungenödem
Erbrechen	Erblindung
Durchfall	Lähmungen

Eine Lebertoxizität und Schädigung des ZNS (Kleinhirnaraxie, Striatumveränderung) konnte beim Natriumazid im Tierversuch nachgewiesen werden. Es tritt eine Hämaturie auf. Bei der Inhalation der Stickstoffwasserstoffsäure treten noch Reizerscheinungen der Schleimhäute und des Respirationstraktes hinzu. Nach Ingestion von Aziden kommt es zu einer lokalen Reizung am Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen (DAUNDERER 1979).

Wirkungscharakter:

Da sich das Azidion leicht mit dreiwertigem Eisen verbindet, wird eine Behandlung der Azidvergiftung mit Methämoglobinbildnern analog wie bei der Zyanidvergiftung durchgeführt. Das dreiwertige Eisen der Zytochromoxidase wird wieder frei, wenn das Azidion von dort an das dreiwertige Eisen des Methämoglobins wandert. ABBANAT und SMITH applizierten Mäusen 37,75 mg/kg KG NaN_3 intraperitoneal und 20

Minuten später Natriumnitrit als Methämoglobinbildner. Als die Azide 20 Minuten nach der Methämoglobinbildnergabe injiziert wurden, starb nur eine von 15 Mäusen; als sie nach 60 Minuten injiziert wurden, starben 13 von 15 Mäusen. Der Methämoglobin-Azid-Komplex wird nach KEILIN und HARTREE (1951) nachgewiesen und läßt sich gut vom Zyan-Methämoglobin-Komplex unterscheiden.

Da jedoch Natriumnitrit die ohnehin schon bestehende Schocksymptomatik verstärkt und somit den Tod herbeiführen kann (Kasuistik DAUNDERER), empfiehlt sich auch hier die Injektion von 4-DMAP als Methämoglobinbildner (3,5 mg/kg i.v.). Nach Inhalation von Stickstoffwasserstoffsäure empfiehlt sich auch die Inhalation eines Dexamethasonsprays (Auxiloson Dosier Aerosol) zur Prophylaxe eines toxischen Lungenödems. Zur Vermeidung einer weiteren Hautresorption sollten alle Vergifteten, die sich in einem azidhaltigen Giftmilieu aufgehalten hatten, die Kleider entfernen und die Haut duschen (DAUNDERER 1979).

Literatur:

- CHEN, K.K., ROSE, C.L.: Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. *J. Am. med. Ass.*, 149, 113 (1952)
- CHEN, K.K., ROSE, C.L.: Treatment of acute Cyanide Poisoning. *J. Am. med. Ass.*, 162, 1154 (1956)
- CHRISTEL, D., EYER, P., HEGEMANN, M., KIESE, M., LÖRCHER, W., WEGER, N.: Pharmacokinetics of cyanide in poisoning of dogs, and the effect of 4-Dimethylaminophenol or Thiosulfate. *Arch. Toxicol.*, 38, 177 (1977)
- CHRISTEL, D., HEGEMANN, M., WEGER, N.: The pharmacokinetics of cyanide and the effects of 4-dimethylaminophenol and thiosulfate. *Arch. Pharmacol.*, 297, 77 (1977)
- DAUNDERER, M., THEML, H., WEGER, N.: Behandlung der Blausäurevergiftung mit 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP). Bericht über einen Vergiftungsfall am Menschen. *Med. Klin.*, 69, 1626 (1974)
- DAUNDERER, M.: Klinische Erfahrungen mit dem Antidot 4-DMAP, einem Methämoglobinbildner zur Behandlung von Vergiftungen mit Blausäure und ihren Salzen, von Schwefelwasserstoff und Salzen der Stickstoffwasserstoffsäure. *Habil. TU Mchn* (1979)
- DAUNDERER, M.: Vergiftungstherapie-Antidote. Folge 10: Das Antidot 4-DMAP. *Fortschr. Med.* 99, 39, 1590-1597 (1981)
- DAUNDERER, M.: Das Antidot 4-DMAP. *Krankenhaus Pharm.* 8, 369-374 (1986)
- DAUNDERER, M.: Schnelle Hilfe bei Schwefelwasserstoff-Intoxikationen. *Dtsch. Ärztebl.* 83, 1/2, 31-32 (1986)
- EYER, P.: The implications of irreversible binding of activated foreign compounds to macromolecules: the covalent binding of 4-dimethylaminophenol (DMAP) to hemoglobin. *Arch. Pharmacol.*, 297 (1977)
- EYER, P., GABER, H.: Biotransformation of 4-dimethylaminophenol in the dog. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 2215 (1978)
- EYER, P., HERLE, H., KIESE, M., KLEIN, G.: Kinetics of ferrihemoglobin formation by some reducing agents, and the role of hydrogen peroxide. *Mol. Pharmacol.*, 11, 326 (1975)
- EYER, P., KAMPEMEYER, G.: Biotransformation of 4-dimethylaminophenol in the isolated perfused rat liver and in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 2223 (1978)
- EYER, P., KIESE, M.: Biotransformation of 4-Dimethylaminophenol: reaction with glutathione, and some properties of the reaction products. *Chem. Biol. Interact.*, 14, 165 (1976)
- EYER, P., KIESE, M., LIPOWSKY, G., WEGER, N.: Reactions of 4-Dimethylaminophenol with hemoglobin and autoxidation of 4-Dimethylaminophenol. *Chem. Biol. Interact.*, 8, 41 (1974)
- GABER, H., KIESE, M., RENNER, G.: Biotransformation and some effects of 2-dimethylamino-4-(N-methylamino)-phenol in dogs. *Arch. Pharmacol.* 298, 217-222 (1977)
- GRAHAM, J.P.D.: Actions of sodium azide. *Brit. J. Pharmacol.* 4, 1 (1949)
- GREITHER, A.: Ferrihämoglobinbildung durch DMAP und Amylnitrit am Menschen und beim Hund. *Diss. Univ. München* (1980)
- KIESE, M., LÖRCHER, W., WEGER, N., ZIERER, A.: Comparative studies on the effects of Toluidine Blue and Methylene Blue on the reduction of ferrihemoglobins in man and dog. *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 4, 115 (1972)
- KIESE, M., PEKIS, M.: The Reaction of p-Aminophenol with Hemoglobin and Oxygen in vivo and in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 246, 413 (1964)
- KIESE, M., RACHOR, M.: The Reaction of several Aminophenols with Hemoglobin and Oxygen in vitro and in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 249, 225 (1964)
- KIESE, M., RAUSCHER, E., WEGER, N.: The role of N,N-Dimethylaniline-N-oxide on the Formation of Hemoglobin following the Absorption of N,N-Dimethylaniline. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 254, 253 (1966)
- KIESE, M., SCHÖBER, J.G., WEGER, N.: Versuche am Menschen zur Kinetik der Ferrihämoglobinbildung durch Aminophenole und Nitrit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 260, 15 (1968)
- KIESE, M., SZINCZ, L., THIEL, N., WEGER, N.: Ferrihemoglobin and kidney lesions in rats produced by 4-dimethylaminophenol and 4-aminophenol. *Arch. Toxicol.*, 34, 337 (1975)
- KIESE, M., WEGER, N.: Hämoglobinbildung zur Behandlung der Cyanidvergiftung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 250, 263 (1965)
- KIESE, M., WEGER, N.: The treatment of experimental cyanide poisoning by hemoglobin formation. *Arch. Toxicol.*, 21, 89 (1965)

- KIESE, M., WEGER, N.: Ferrihemoglobin formation and antidotal action against experimental cyanide poisoning by substituted aminophenols. Intern. Referat, gehalten auf dem III. Pharmakol. Congr. Sao Paulo Nr. 611 (1966)
- KIESE, M., WEGER, N.: Formation of Ferrihemoglobin with Aminophenols in the Human for the Treatment of Cyanide Poisoning. *Europ. J. Pharmacol.*, 7, 97 (1969)
- LÖRCHER, W.: Optimale Konzentration von Ferrihämoglobin zur Behandlung der Blausäurevergiftung. Diss. Univ. München (1973)
- RADOJICIC, B.: Determination of thiocyanates in the urine of workers exposed to cyanides. *Arh. Hig. Rada*, 24, 227 (1973)
- SCHUBERT, J., BRILL, W.A.: Antagonism of experimental cyanide toxicity in relation to the in vivo activity of cytochrome oxidase. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 162, 352 (1968)
- SZINICZ, L.: The implications of irreversible binding of activated foreign compounds to macromolecules: the irreversible binding of 4-dimethylaminophenol to rat kidney proteins. *Arch. Pharmacol.*, 297, R 84 (1977)
- SZINICZ, L.: Wirkung von 4-Dimethylaminophenol auf isolierte Nierentubuli von Ratten. Habil. Univ. München (1979)
- SZINICZ, L., WEGER, N., KIESE, M.: Effects of 4-dimethylaminophenol hydrochloride (DMAP) on isolated rat kidney tubules. *Arch. Pharmacol.*, 294, R 26 (1976)
- SZINICZ, L., WEGER, N., SCHNEIDERHAN, W., KIESE, M.: Nephrotoxicity of aminophenols: effects of 4-dimethylaminophenol on isolated rat kidney tubules. *Arch. Toxikol.*, 41, 63 (1979)
- WEGER, N.: Aminophenole als Blausäureantidote. *Arch. Toxicol.*, 24, 49 (1968)
- WEGER, N.: Therapie der Blausäurevergiftung durch Ferrihämoglobin. Med. Habilitationsschrift, München (1969)
- WEGER, N.: Therapie der Blausäurevergiftung durch Ferrihämoglobin. *Fortschr. Med.*, 87, 1015 (1969)
- WEGER, N.: Therapie der Blausäurevergiftung. *Med. Mschr.*, 23, 436 (1969)
- WEGER, N.: Cyanidvergiftung und Therapie. *Wehrmed. Mschr.*, 1, 6-11 (1975)
- WEGER, N.: Blausäurevergiftung und ihre Therapie. In: REBENTISCH, E.: *Grundlage der Wehrmedizin*, Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien (1980)
- WEGER, N.: *Natohandbuch III, Chemik. Chapt. 5, Cyanogen Agents*, 2. Aufl. (1980)