

Das Antidot Dimethylaminophenol

Von Max Dauderer, München

Seit der erfolgreichen Behandlung einer schwersten Kaliumcyanid-Vergiftung durch die über 50fache letale Dosis mit Dimethylaminophenol (4-DMAP) im Jahre 1972 (Dauderer et al. 1974), wurden die früheren Behandlungsmethoden einer Blausäurevergiftung mit Amylnitrit, Natriumnitrit und Kelocyanor, wegen ihres wesentlich späteren Wirkungseintritts und ihrer schweren, eventuell tödlichen Nebenwirkungen, völlig verlassen. In den vergangenen 15 Jahren wurde die Indikation und klinische Wirkung des Antidots 4-DMAP von uns eingehend untersucht [6, 7]. Hier folgt eine Zusammenfassung unserer praktischen Erfahrungen.

Eigenschaften von Dimethylaminophenol

Dimethylaminophenol-HCl (Abb. 1) (Hersteller: Dr. F. Köhler Chemie GmbH, 6146 Alsbach-Hähnlein 1) ist in Ampullen und Fertigspritzen im Handel. 5 ml (1 Amp.) enthalten 0,250 g Dimethyl-p-aminophenol-Hydrochlorid, 0,0250 g Ascorbinsäure, 0,0100 g Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O.

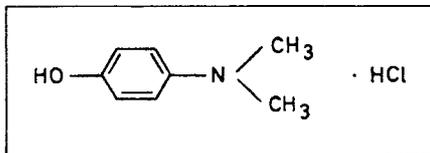


Abb. 1. Struktur von Dimethylaminophenol.

Indikationen für 4-DMAP: Vergiftungen mit Cyanid-Ionen, wie Cyaniden, Blausäure, Nitrilen sowie Schwefelwasserstoff, Stickstoff-Wasserstoff-Säure und Aziden.

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

Wirkungsmechanismus, Entgiftungsmechanismus

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

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 Cyanidion als das 3wertige Eisen der Cytochromoxidase. Das durch Cyanidionen blockierte Enzym wird somit wieder frei, die gestörten Zellfunktionen kommen wieder in Gang.

Die durch 4-DMAP therapeutisch hervorgerufene 30%ige Methämoglobinämie entgiftet etwa die 5fache tödliche Dosis Cyanid. 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.

Nach Zugabe eines Schwefeldonators in Form von *Natriumthiosulfat* wird die renale Elimination (98%) des an den Schwefel gebundenen Cyanids als Rhodanid 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-Glucuronid, 23% als 4-DMAP-Thioether.

Überdosierung

Bei Methämoglobinämie bis 60% traten außer einer Zyanose keinerlei Symptome auf; bei 60 bis 70% tra-

ten im Tierversuch beim Hund Speichelfluß, Ataxie und Erbrechen auf, bei 81 bis 90% Methämoglobin verloren die Tiere das Bewußtsein. Diese Befunde wurden auch bei Vergiftungsfällen mit Methämoglobin-Bildnern beim Menschen bestätigt.

Wirkungseintritt

Nach i.v. Injektion tritt die halbmaximale Methämoglobinämie nach spätestens 60 Sekunden ein; nach i.m. Injektion ist diese um etwa 5 min verzögert, nach oraler Gabe tritt diese etwa nach 15 min ein.

Bei Resorption nach oraler Gabe ist mit einer größeren Variabilität zu rechnen, so durch den pH des Magensaftes, die Magengröße (Zustand nach Operation), Motilität und Durchblutung der Magenschleimhaut, Speichelsekretion und Verweildauer des Speichels im Munde.

Nebenwirkungen

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

Überdosierungserscheinungen

Methämoglobin-Vergiftung (Mattigkeit, Erbrechen, Krämpfe, Koma, evtl. Hämolyse mit Ikterus).

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 = 300 mg (3%ige Lösung), 10 ml enthalten 0,30 g Toluidinblau. (Hersteller: Dr. F. Köhler Chemie GmbH, 6146 Alsbach-Bergstraße.)

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

Gewichtsbereich [kg]	Anzahl der Ampullen 1 Ampulle = 5 ml = 50 mg 4-DMAP pro ml	Dosis i.v. im entsprechenden Gewichtsbereich [mg/kg]	Zu erwartende Methämoglobin-Konzentration [%] 3,25 mg 4-DMAP/kg Körpergewicht im entsprechenden Gewichtsbereich
40–55	¾ Ampulle 3,75 ml	4,6–3,4	42–31
56–75	1 Ampulle 5 ml	4,5–3,3	42–31
76–85	1¼ Ampullen 6,25 ml	4,1–3,6	38–33
86–100	1½ Ampullen 7,5 ml	4,4–3,7	41–34

Dosierung (Tab. 1)

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 bis 24 Stunden auf.

Eine orale Arzneiform muß in dreifach höherer Dosierung mit alkalischem Milieu wie Natriumbicarbonat zugeführt werden.

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

Kompatibilität

Bei 4-DMAP und Kelocyanor 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 oder ausbleibenden Methämoglobinämie (Amylnitrit) gefährlich und abzulehnen.

Nach versehentlicher vorausgegangener Tolidinblau-Gabe ist nur noch Natriumthiosulfat als Antidot gegen Blausäure möglich.

Inkompatibilität

Nicht mit anderen Medikamenten oder Infusionen mischen, da Oxidationsmittel.

Unterstützende Maßnahmen

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

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

Injektion von 50–100 ml 50%iger Glucose i.v. (bei Blausäurevergiftung).

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

Antidotbehandlung bei Blausäurevergiftung

Vorkommen

Vergiftungen mit Blausäure ereignen sich 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 (Tab. 2 und 3).

Diagnostik

Das Fehlen charakteristischer Leitsymptome, insbesondere bei Brandgasvergifteten, erfordert die sofortige Durchführung eines Blausäureschnelltestes am Unfallort. Bei an-

sprechbaren Patienten wird ein quantitativer Test in der Ausatemluft über einen Luftsack (aus dem Alkotestsset von Dräger), mit der Gasspürpumpe aus einem vorgesetzten Prüfröhrchen Blausäure 2a (Dräger) leergepumpt wird, durchgeführt.

Bei bewußtlosen Patienten kann ein qualitativer Test durch Ansaugen der Ausatemluft mit der Gasspürpumpe und dem vorgesetzten Prüf-

Tab. 2. Symptome einer Blausäure-Vergiftung.

Leichte Vergiftung
Kratzen im Hals (Reizung der Schleimhäute) Speichelfluß Erbrechen Koliken Konzentrationsstörungen Erregungszustände Angst Ohrensausen Verstärkte Atmung (Karotissinus-Reflex) Atemnot Herzschmerzen Pochende (Schläfen-)Kopfschmerzen Sehstörungen Rosige Hautfarbe Evtl. Bittermandel-Geschmack im Mund (der typische Geruch der Blausäure ist z. B. bei Rauchgas-Vergiftung nicht feststellbar) Hyperreflexie Positiver Babinski
Schwere Vergiftung
Sofortige Bewußtlosigkeit Atemarrhythmien Atemstillstand Urin-Kot-Abgang Tonisch-klonische Krämpfe 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 Minuten ohne Lebensgefahr
100	Tod nach 1 Stunde
135	Tod nach 30 Minuten
181	Tod nach 10 Minuten
über 280	Sofortiger Tod

röhrchen Blausäure 2a (Dräger) erfolgen.

Bei Patienten mit Atem- oder Herzstillstand wird unser Schnelltest durchgeführt: Zu etwa 1 ml Blut wird etwa 1 ml 10%ige Schwefelsäure gegeben und unter strikter Vermeidung einer Luftentweichung die freiwerdenden Gase über einen Zweigweghahn mit der Gasspürpumpe und dem vorgesetzten Prüfröhrchen Blausäure 2a abgesaugt (Toxi-Set, Fa. Roth, Karlsruhe). Positiv ist der Test, wenn sich die Färbeschicht rot färbt.

Therapie

■ *Natriumthiosulfat*: Die alleinige Gabe vermag zwar große Giftmengen abzubauen – bis zur 30fachen letalen Dosis – kommt jedoch viel zu spät an das intrazelluläre Cyanid, so daß es bei schweren Vergiftungen nur im Anschluß an 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 [16].

■ *Natriumnitrit* oxidiert in 10 min nur 7% Hämoglobin zu Methämoglobin. In dieser Dosierung tritt zusätzlich bereits ein starker Blutdruckabfall ein [37].

■ *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 [36].

■ *Cobalt* in jeder Verbindung [$\text{Co}_2\text{-EDTA}$, CO (Histidin_2)] senkt – auch ohne HCN-Vergiftung – Atemfrequenz und Blutdruck im Tierversuch [24].

Antidotbehandlung bei Schwefelwasserstoffvergiftung

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 ($0,15 \text{ mg/m}^3$).

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.

Wirkungscharakter

Bei Inhalation von H_2S 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 Cytochromoxidase: 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 Blockade des Hämoglobins als Sulfhämoglobin, das für die grün-graue Zyanose verantwortlich ist und in der Regel erst postmortal nachgewiesen wird.

Toxizität

Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) liegt für Schwefelwasserstoff bei 10 ppm (15 mg/m^3). Bis 500 ppm beobachtet man lokale Reizungen, darüber Enzymhemmwirkungen. Über 1000 ppm treten apoplektische Verlaufsformen auf.

Symptome

Leichtere Vergiftungen: Keratokonjunktivitis, Laryngitis, Tracheobronchitis, Lungenödem, Pneumo-

nie, Speichelfluß, Brechdurchfälle, Angst, Erregungszustände, Kopfschmerz, Schwindel, Gedächtnisstörungen, schmerzhafte Hautreizung, Muskelkrämpfe, Hyperpnoe, Herzrhythmusstörungen, Azidose, EEG-Veränderungen, Leber-Nierenschädigung.

Schwerste Vergiftungen: Plötzliche Bewußtlosigkeit, Atemlähmung, asphyktische Krämpfe, grün-graue Zyanose, Unruhe, Erregungszustände, Lungenödem.

Therapie (Tab. 4)

Therapeutisch muß möglichst früh der Methämoglobin-Bildner Dimethylaminophenol appliziert werden, da durch die höhere Affinität des Hydrogensulfid-Ion zum dreiwertigen Eisen des Methämoglobins als Sulfmethämoglobin die Cytochromoxidase 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 [8]. Die Höhe der Methämoglobinkonzentration korreliert mit dem Ausmaß der Entgiftungs- und Schutzka-

Tab. 4. Therapie der Schwefelwasserstoff-Intoxikation.

1. Rettung nur nach Anseilen und schwerem Atemschutzgerät des Retters
2. Entkleiden, Haut und Augen (mit Chibro-Kerakain®- und Isogutt®-Augenspüllflasche) 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 Dexamethason-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 Rheomacrodex®-Infusionen

azität von Schwefelwasserstoff. Methämoglobinkonzentrationen bis zu 50 Prozent riefen 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 in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht 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 Körpergewicht nachinjiziert werden. Andernfalls würde das noch nicht inaktivierte Schwefelwasserstoff wieder die Cytochromoxidase blockieren.

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

Typisch für schwere Vergiftungen sind hyperkalziämie- und anoxiebedingte Herzrhythmusstörungen, die sich im EKG als Bigeminus und polytypen ventrikulären Extrasystolen sowie infarktähnlichen ST-Hebungen manifestieren.

Ein Lungenödem, das tödlich enden kann, kann nach einer Latenzzeit von mindestens vier Tagen auftreten. Daher muß prophylaktisch *Dexamethason-Spray* als lokales Antiphlogistikum zur Verhinderung eines Lungenödems unbedingt appliziert werden.

Als Spätkomplikation tritt ein Hirn-ödem auf, das mit hochmolekularen *Dextran-Infusionen* behandelt wird.

Diagnostik

Nur in schwersten Fällen kann Schwefelwasserstoff in den ersten Minuten in der Ausatemluft, sonst nur im Giftmilieu mit dem Gasspürgerät und dem Prüfröhrchen Schwefelwasserstoff 1/c nachgewiesen werden.

Antidotbehandlung bei Vergiftung mit Stickstoff-Wasserstoffsäure und ihren Salzen

Stickstoff-Wasserstoffsäure (HN_3) ist eine farblose, explosive, leicht bewegliche Flüssigkeit mit knoblauchähnlichem, unangenehmem Geruch [15]. 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-Verbindungen besitzt. Natriumazid kann dadurch identifiziert werden, daß es mit Silbersalz Sedimente bildet und einen farbigen Komplex mit Eisensalz. Natriumazid ist eine fest, 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 Diazotierung des Eiweißes).

Kupfer-II-azid, $\text{Cu}(\text{N}_3)_2$, explodiert beim Pressen, Reiben oder vorsichtigen Berühren mit äußerst heftiger Detonation 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 Erwärkung mit Hydrazinlösung. Basische Kupferazide $\text{CuN}_3(\text{OH})$, $\text{Cu}(\text{N}_3)_2\text{Cu}(\text{OH})_2$ entstehen aus $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ mit NaN_3 . Es wird als Testsubstanz zum Nachweis von Schwefelkohlenstoff im Urin benutzt.

Der erste Fall einer tödlichen Intoxikation mit Natriumazid ereignete sich im Jahre 1964 in Zagreb. Ein 20jähriger 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, da es in der Leber abgebaut wird.

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 19jähriges Mädchen schluckte eine unbekannte Menge Natriumazid (NaN_3). Die ersten Symptome waren Übelkeit und Er-

blindung. 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 [15]. Stickstoffwasserstoffsäure und seine Salze werden über den Gastrointestinaltrakt, intravenös, über den Atemstrakt und über die Haut rasch resorbiert.

Toxizität

Die LD₅₀ von HN₃ bei der weißen Maus intraperitoneal beträgt 28 bis 34 mg/kg, intravenös 19 mg/kg und oral 27 mg/kg [15].

Symptome und klinische Befunde

Bei leichten Vergiftungen treten folgende Symptome auf: starke Kopfschmerzen, Hyperventilation, Atemnot, Schwindel, Herzklopfen, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

Bei schweren Vergiftungen kommt es zu Krämpfen, Atemstillstand, Blutdruckabfall und Schock, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypothermie, Lungenödem, Erblindung und Lähmungen. Eine Lebertoxizität und Schädigung des ZNS (Kleinhirnataxie, 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 [6].

Nachweis

Stickstoffwasserstoffsäure und seine Salze können gaschromatographisch oder dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Therapie

Da sich das Azidion leicht mit dreiwertigem Eisen verbindet, wird eine Behandlung der Azidvergiftung mit Methämoglobinbildnern analog wie bei der Cyanidvergiftung durchgeführt. Das dreiwertige Eisen der Cytochromoxidase 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 NaN₃ intraperitoneal und 20 min später Natriumnitrit als Methämoglobinbildner. Als die Azide 20 min nach der Methämoglobinbildung injiziert wurden, starb nur eine von 15 Mäusen; als sie nach 60 min injiziert wurden, starben 13 von 15 Mäusen [6]. Der Methämoglobin-Azid-Komplex wird nach Keilin und Hartree [6] nachgewiesen und läßt sich gut vom Cyan-Methämoglobin-Komplex unterscheiden.

Da jedoch Natriumnitrit die ohnehin schon bestehende Schocksymptomatik verstärkt und somit den Tod herbeiführen kann [35], 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 Azid-haltigen Giftmilieu aufgehalten hatten, die Kleider entfernen und die Haut duschen [6].

Literatur

- [1] Chen, K. K., C. L. Rose: Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. *J. Am. med. Ass.* **149**, 113 (1952).
- [2] Chen, K. K., C. L. Rose: Treatment of acute Cyanide Poisoning. *J. Am. med. Ass.* **162**, 1154 (1956).
- [3] Christel, D., P. Eyer, M. Hegemann, M. Kiese, W. Lörcher, N. Weger: Pharmacokinetics of cyanide in poisoning of dogs, and the effect of 4-Dimethylaminophenol or Thiosulfate. *Arch. Toxicol.* **38**, 177 (1977).
- [4] Christel, D., M. Hegemann, N. Weger: The pharmacokinetics of cyanide and the effects of 4-dimethylaminophenol and thiosulfate. *Arch. Pharmacol.*, **297**, 77 (1977).
- [5] Daunderer, M., H. Thelml, N. Weger: Behandlung der Blausäurevergiftung mit 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP). Bericht über einen Vergiftungsfall am Menschen. *Med. Klin.* **69**, 1626 (1974).
- [6] 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 München* 1979.
- [7] Daunderer, M.: Vergiftungstherapie – Antidote. *Folge 10: Das Antidot 4-DMAP. Fortschr. Med.* **99**, 1590 (1981).
- [8] Daunderer, M.: Schnelle Hilfe bei Schwefelwasserstoff-Intoxikationen. *Dtsch. Ärztebl.* **83**, 31 (1986).
- [9] Eyer, P.: The implications of irreversible binding of activated foreign compounds to macromolecules: the convalent binding of 4-dimethylaminophenol (DMAP) to hemoglobin. *Arch. Pharmacol.* **297** (1977).

- [10] Eyer, P., H. Gaber: Biotransformation of 4-dimethylaminophenol in the dog. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 2215 (1978).
- [11] Eyer, P., H. Herle, M. Kiese, G. Klein: Kinetics of ferrihemoglobin formation by some reducing agents, and the role of hydrogen peroxide. *Mol. Pharmacol.* **11**, 326 (1975).
- [12] Eyer, P., G. Kampfmeyer: Biotransformation of 4-dimethylaminophenol in the isolated perfused rat liver and in the rat. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 2223 (1978).
- [13] Eyer, P., M. Kiese: Biotransformation of 4-Dimethylaminophenol: reaction with glutathione, and some properties of the reaction products. *Chem. Biol. Interact.* **14**, 165 (1976).
- [14] Eyer, P., M. Kiese, G. Lipowsky, N. Weger: Reactions of 4-Dimethylaminophenol with hemoglobin and autooxidation of 4-Dimethylaminophenol. *Chem. Biol. Interact.* **8**, 41 (1974).
- [15] Graham, J. P. D.: Actions of sodium azide. *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 1 (1949).
- [16] Greither, A.: Ferrihämoglobinbildung durch DMAP und Amylnitrit am Menschen und beim Hund. *Diss. Univ. München* 1980.
- [17] Kiese, M., W. Lörcher, N. Weger, A. Zierer: 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).
- [18] Kiese, M., M. Pekis: The Reaction of p-Aminophenol with Hemoglobin and Oxygen in vivo and in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **246**, 41 (1964).
- [19] Kiese, M., M. Rachor: The Reaction of several Aminophenols with Hemoglobin and Oxygen in vitro and in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **249**, 225 (1964).
- [20] Kiese, M., E. Rauscher, N. Weger: 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.*, **245**, 253 (1966).
- [21] Kiese, M., J. G. Schöber, N. Weger: Versuche am Menschen zur Kinetik der Ferrihämoglobinbildung durch Aminophenole und Nitrit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **260**, 15 (1968).
- [22] Kiese, M., L. Szinicz, N. Thiel, N. Weger: Ferrihemoglobin and kidney lesions in rats produced by 4-dimethylaminophenol and 4-aminophenol. *Arch. Toxicol.* **34**, 337 (1975).
- [23] Kiese, M., N. Weger: Hämoglobinbildung zur Behandlung der Cyanidvergiftung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **250**, 263 (1965).
- [24] Kiese, M., N. Weger: The treatment of experimental cyanide poisoning by hemoglobin formation. *Arch. Toxicol.* **21**, 89 (1965).
- [25] Kiese, M., N. Weger: Ferrihemoglobin formation and antidotal action against experimental cyanide poisoning by substituted aminophenols. Intern. Referat, gehalten auf dem III. Pharmacol. Congr. Sao Paulo Nr. 611, 1966.
- [26] Kiese, M., N. Weger: Formation of Ferrihemoglobin with Aminophenols in the Human for the Treatment of Cyanide Poisoning. *Europ. J. Pharmacol.* **7**, 97 (1969).
- [27] Lörcher, W.: Optimale Konzentration von Ferrihämoglobin zur Behandlung der Blausäurevergiftung. *Diss. Univ. München* 1973.
- [28] Radiojicic, B.: Determination of thiocyanates in the urine of workers exposed to cyanides. *Arh. Hig. Rada*, **24**, 227 (1973).
- [29] Schubert, J., W. A. Brill: Antagonism of experimental cyanide toxicity in relation to the in vivo activity of cytochrome oxidase. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **162**, 352 (1968).
- [30] 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).
- [31] Szinicz, L.: Wirkung von 4-Dimethylaminophenol auf isolierte Nierentubuli von Ratten. *Habil. Univ. München* 1979.
- [32] Szinicz, L., N. Weger, M. Kiese: Effects of 4-dimethylaminophenol hydrochloride (DMAP) on isolated rat kidney tubules. *Arch. Pharmacol.* **294**, R 26 (1976).
- [33] Szinicz, L., N. Weger, W. Schneiderhan, M. Kiese: Nephrotoxicity of aminophenols: effects of 4-dimethylaminophenol on isolated rat kidney tubules. *Arch. Toxicol.* **42**, 63 (1979).
- [34] Weger, N.: Aminophenole als Blausäureantidote. *Arch. Toxicol.* **24**, 49 (1968).
- [35] Weger, N.: Therapie der Blausäurevergiftung durch Ferrihämoglobin. *Med. Habilitationsschrift, München* 1969.
- [36] Weger, N.: Therapie der Blausäurevergiftung durch Ferrihämoglobin. *Fortschr. Med.* **87**, 1015 (1969).
- [37] Weger, N.: Therapie der Blausäurevergiftung. *Med. Mschr.* **23**, 436 (1969).

Anschrift des Verfassers:

Dr. Max Daunderer, Tox Center e.V., Weinstraße 11, 8000 München 2.