Ist Chloroform ein geeignetes Gegenmittel nach Einatmung nitroser Gase?¹⁾

Von Dr. F. Curschmann, Greppin-Werke.

Unter der Bezeichnung „nitrose Gase“ versteht man ein Gemisch von salpetriger Säure, Untersalpetersäure und Stickstoffoxyden. Es ist nun bekannt, daß ihre Einatmung, selbst in größerer Menge, für den Menschen völlig unschädlich sein kann. Besonders von Chemikern, die in Laboratorien arbeiteten, aber auch bei Betriebsunfällen damit in Berührung kamen, wird wiederholt angegeben, daß sie sehr wohl den seifigen Geschmack, der nach der Einatmung dieser Gase auf der Zunge entsteht, verspürt hätten, aber sonst völlig unbehelligt geblieben wären. Und jeder, der Gelegenheit hat, bei Betriebsunfällen Leute zu sehen, die zweifellos größere Mengen nitroser Gase eingeatmet hatten, hat beobachtet, daß dies gelegentlich ohne jede nachfolgende Gesundheitsschädigung geschah. Demgegenüber stehen aber nun doch eine größere Anzahl von Fällen, bei denen ihre Einatmung, selbst wenn sie auch nur kurze Zeit und scheinbar nicht sehr intensiv erfolgte, schwere Erkrankungen, ja den Tod verursachte. Daraus geht hervor, daß die nitrosen Gase für den Körper nicht indifferent sind. Woran es aber liegt, daß sie es in dem einen Falle sind, im anderen nicht, vermag man aus den beschriebenen Fällen nicht zu sagen. Die Art ihrer Entstehung kann danach nicht das Ausschlaggebende sein, denn Gase, die auf gleiche Art entstanden, haben das eine Mal Erkrankungen hervorgerufen, das andere Mal nicht. Man kann auch nicht recht annehmen, daß ihre verschiedene Zusammensetzung die Wirkung beeinflusse. Daß die Erkrankten durch Schwächezustände besonders disponiert gewesen seien, geht aus den Berichten und Beobachtungen auch nicht hervor. Jedenfalls scheint die Disposition zu solchen Erkrankungen individuell sehr verschieden zu sein. Ich will nicht weiter auf die ältere, recht umfangreiche Literatur eingehen; jedenfalls ersieht man aber daraus, welches Interesse schon lange dieser Frage zugewendet wurde. Ganz besonders unheimlich erscheinen nun die Dämpfe nicht nur deshalb, weil sie das eine Mal schädigen, das andere Mal nicht, sondern mit auch darum, weil die Wirkung oft erst nach Stunden eintritt, ohne daß der Erkrankte vorher irgendwelche ihn beunruhigende Erscheinungen gehabt hat. Und auch in diesen Fällen kann der Ausgang tödlich sein.

Da nun in den verschiedensten Fabrikationszweigen die Möglichkeit der Entstehung dieser Gase bei Betriebsstörungen gegeben ist, hielt man es für richtig, daß jeder, der diese einzuatmen Gelegenheit hatte, Gegenmittel anwandte. So empfahl denn auch die chemische Berufsgenossenschaft im Jahre 1903 jedem, der nitrose Gase eingeatmet hatte, mehrmals 3 bis 5 Tropfen Chloroform, in ein Glas Wasser gegossen, zu geben. Zurückzuführen war diese Anordnung auf die Angabe eines Dr. Weisskopf in Johannesburg, dessen Mitteilungen dann von Dr. Seyfferth, dem Direktor der Rheinisch-westfälischen Sprengstoff-A.-G., aufgegriffen und, wie er berichtet, mit gutem Erfolg verwertet worden sind. Beide glauben, durch das Chloroform die Krämpfe, die nach ihrer Ansicht durch die Einatmung nitroser Gase entstanden, zu beseitigen.

¹⁾ Vortrag, gehalten auf der Konferenz der Fabrikärzte der Chemischen Industrie.

zyten ausgelaugt und im Plasma zu Methämoglobin umgewandelt wird. Aber daneben finden sich auch schon die Anzeichen der beginnenden Degeneration.

In allen Fällen erfolgte der Tod des Tieres bald nach der Herausnahme aus der verunreinigten Atmosphäre, trotz Zuführung reichlicher Luft. Tiere, die beim Verlassen des Kastens noch relativ recht lebhaft waren, gingen in spätestens ein bis zwei Stunden unter den Symptomen höchster Atemnot zugrunde. Abgesehen von der Veränderung des Blutes bestand jedesmal Lungenödem, also auch eine lokale Aetzwirkung der Gase auf die Bronchiolen und Alveolen, wie sie eben Kockel schon beschrieben hat. Makroskopisch Thromben nachzuweisen, wie Bauer sie beschreibt, ist mir aber ebensowenig wie jenem gelungen. Anzeichen der Degeneration am Herzen oder den sonstigen Organen war nie erkennbar. Dazu war wohl auch der Krankheitsverlauf zu kurz.

2. Die lokale Wirkung war nun in allen Versuchen der alleinige Befund, in denen das Tier in einen Raum mit frischer Luft gebracht wurde, in dem ganz langsam der Gehalt an nitrosen Gasen anstieg. Nie gelang es bei diesen Versuchen, selbst wenn die Tiere subjektiv schon während des Versuches schwere Erscheinungen boten, Methämoglobin oder Hämatin zu erkennen. Das Blut war dann auch immer hellrot und nicht schwerer gerinnungsfähig. Auch mikroskopisch war es unverändert. Auffallend war nur der Blutbefund kurz vor dem Verenden. Zwischen den beiden Oxyhämoglobinstreifen war immer ein schwächerer Schatten sichtbar, während das rote Spektrum ganz rein war. Ich glaube, daß darin sich die Ueberladung des Blutes mit CO_2 äußert. Der Verlauf der Erscheinungen war insofern interessant, als die Tiere gewöhnlich nach der Entnahme aus dem Kasten sich in frischer Luft zu erholen schienen, um dann nach mehreren Stunden, oft erst am anderen Tage wieder krank zu werden und dann unter ähnlichen Erscheinungen wie die anderen, aber langsamer einzugehen. Der Verlauf war also sehr ähnlich dem beim Menschen beschriebenen. Und es ist mir nun ohne weiteres erklärlich, warum in den menschlichen Sektionsberichten nie das Auftreten von Methämoglobin angegeben ist. Es konnte ebensowenig wie in unseren letztgenannten Tierversuchen vorhanden sein. Die menschlichen Fälle, die der ersten Versuchsreihe entsprechen, sind eben sehr selten und werden wohl so plötzlich letal verlaufen sein, daß Blutuntersuchungen gar nicht erst gemacht wurden. Der Tod würde auch nicht so rasch erfolgt sein, wenn die Gase nicht momentan die Lunge überflutet und infolgedessen die Alveolarwände hätten durchdringen und so ins Blut hätten gelangen können. Es ist also erforderlich, daß die nitrosen Gase auf einmal in starker Konzentration auf einen großen Teil der Lunge einwirken, damit sie respirabel sind. Man wird nach meinen Versuchen sagen können, daß eine plötzliche Beimengung von etwa 5 % Gasen zu diesem Ergebnis genügt. Steigt aber der Gasgehalt von Spuren beginnend erst zu dieser Höhe an, so ist sicherlich im Anfang die Aetzwirkung vorherrschend. Das Epithelienweiß an den getroffenen Stellen wird koaguliert, und die nekrotischen Schichten bilden ein Hemmnis für das Durchdringen der Gase zu den Kapillaren. Dadurch wird auch sofort eine heftige Dyspnoe und Lüftung der Lunge ausgelöst, die im Beginn, solange der Gasgehalt noch kein zu hoher ist, auch die Ueberladung der Lungenluft mit Kohlensäure abschwächt. Der Tod erfolgt dann aber, wenn die nekrotisierten Epithelien sich in das Alveolarlumen hinein abstoßen und es zum Oedem der Lunge und zu bronchopneumonischen Prozessen kommt. Bis zu deren Ausbildung können aber mehrere Stunden vergehen, in denen das Tier sich relativ wohl befindet. Denn der Gasaustausch kann durch die unversehrten Bronchiolen und Alveolen ja noch leidlich genügend sein. In dem Augenblick, in dem dies aber durch deren Verlegung nicht mehr der Fall ist, wird die Atemnot auftreten, und man wird dann objektiv die Vergrößerung der Lunge nachweisen können. Die Folgen des Ausfallens eines Teiles der Lunge sind zunächst die Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure, daneben aber auch die Erschwerung des kleinen Kreislaufes durch die erweiterten Lungenkapillaren, die ihrerseits wieder die Verteilung des Blutes in der Lunge verlangsamt. Also ein Circulus vitiosus, dessen Resultat neben der Schädigung und Ueberanstrengung des Herzens ein hochgradiger Sauerstoffmangel des Blutes sein muß. Verstärkt werden diese Beschwerden noch dadurch, daß die Elastizität der Lunge herabgesetzt ist. Diese Erscheinungen nehmen so zu, daß das Tier erstickt. Es ist also dann das Krankheitsbild und selbst der Tod durch die lokale Schädigung hinreichend erklärt, ohne daß man eine Allgemeinvergiftung, deren Fehlen der negative Blutbefund ja auch beweist, zu Hilfe nehmen müßte.

Ich glaube, man darf diese Versuchsergebnisse wohl im allgemeinen auf den Menschen übertragen, da die klinischen Erscheinungen in den Tierversuchen mit den beschriebenen Fällen sehr übereinstimmen. Sind nur geringe Spuren der Gase eingeatmet worden, so werden eine leichte Hyperämie, vereinzelte Verätzungen mit den Erscheinungen eines Bronchialkatarrhes als Folge beobachtet werden. Gelangen aber größere Gas-mengen zur Einatmung, so geschieht das gewöhnlich bei der allmählichen Entstehung der Dämpfe. Dann werden die lokalen

Aetzwirkungen mit ihren Folgen das Krankheitsbild beherrschen und den möglicherweise letalen Ausgang oder aber die Folgeerscheinungen bedingen. Wohl bei den meisten gewerblichen Fällen wird so die Schädigung zustande kommen. Von einer Vergiftung kann man dann allerdings nicht reden. Tritt aber ein Mensch in einen Raum, dessen Luft mit den Gasen geschwängert ist, eilend ein, so kann er mit wenigen tiefen Atemzügen soviel Gase aufnehmen, daß es in der oben geschilderten Art zur Allgemeinvergiftung kommen kann. Diese Erkrankungen werden sich durch das Fehlen der Latenzzeit und den kürzeren Verlauf auszeichnen. Blutveränderung und die Lungenschädigung werden im Vereine den raschen Ausgang bedingen.

Ein wirksames Gegenmittel nun müßte nach zwei Richtungen hin wirken. Es müßte vermeiden, daß durch die zur Lunge gelangten Gase weitere Schädigungen als die, die schon vorhanden sind, entstehen. Es müßte also zunächst die noch in der Alveolarluft enthaltenen Gase neutralisieren. Daneben aber wäre seine Aufgabe, die schon bestehenden Schädigungen in ihrer Wirkung zu vermindern oder gar aufzuheben. Wie wir sahen, sind es der zunehmende Mangel an Sauerstoff, die Ueberladung mit CO_2 , unter Umständen die Blutveränderungen, die das Leben bedrohen. Um diesen Faktoren zu begegnen, müßte man einmal den mangelnden Sauerstoff ersetzen, daneben aber für eine reichliche Entlüftung der Lunge, die durch die herabgesetzte Elastizität, die Verengung der Bronchiolen und Alveolen nicht ausgiebig ist, sorgen. Evtl. müßte man den Körper im Kampf gegen die Noxe unterstützen. In den Fällen allgemeiner Vergiftung wäre zu versuchen, eine Regeneration des veränderten Blutfarbstoffes, wenn möglich, herbeizuführen oder für die untergegangenen Erythrozyten einen möglichst raschen Ersatz anzuregen.

Es ist nun die Frage, ob Chloroform diese Forderung zu erfüllen vermag. Dazu ist es nötig, kurz seine Wirkung auf den menschlichen Körper, wenn es innerlich genommen wird, zu betrachten. Es liegen darüber verschiedene Berichte vor; so sind von Hofmann (21) und speziell Taylor (20) Studien über diesen Gegenstand veröffentlicht worden. Eine eingehende Zusammenfassung findet man bei Meyer (22) und Gottlieb (Experimentelle Pharmazie). Danach wirkt Chloroform, innerlich genommen, ähnlich wie seine inhalierten Dämpfe, nur bedeutend langsamer. Auf Schleimhäuten ruft es zunächst ein unangenehmes Kältegefühl mit nachfolgender Hyperämie, also einen Reiz hervor. Dieser Empfindung folgt dann aber eine gewisse Gefühllosigkeit. Erst in größeren Mengen genommen, tritt neben Aetzwirkungen, besonders auf die Magenschleimhaut, die Allgemeinwirkung hervor. Bekanntlich reagieren die Zellen des Großhirns am empfindlichsten auf Chloroform, so daß ein Erlöschen der Sensibilität die erste Folge ist, wenn es in größeren Dosen in den Körper gelangt. Dann erst werden das Rückenmark und zuletzt erst das Zentrum für die Respiration in Mitleidenschaft gezogen. Eine Verminderung des Hustenreizes oder eine Beruhigung krampfhafter Atmung kann also erst in nahezu völliger Narkose zustande kommen. Dazu bedarf es, innerlich genommen, einer größeren Gabe, jedenfalls von mehreren Gramm. Damit nähert man sich aber rasch der toxischen Dosis, die für die innerliche Aufnahme, wenn auch noch nicht einwandfrei festgestellt, doch jedenfalls nicht mehr wie 10 g betragen wird (Taylor). Dementsprechend ist auch die Maximaldosis auf 0,5 g, die höchste Tagesdosis auf 1,5 g festgesetzt. Die Ausscheidung des Chloroforms aus dem Körper erfolgt nun sehr rasch, zum großen Teil durch die Lungen. Gibt man den Inhalt eines der vorgeschriebenen Tropfgläschen, der 0,5 g Chloroform beträgt, auf etwa eine Stunde verteilt, und zwar alle zehn Minuten fünf Tropfen, so wird die Einzeldosis meiner Meinung nach entweder gar nicht wirken oder höchstens jedesmal im Halse einen Hustenreiz hervorrufen. Eine beruhigende Allgemeinwirkung auf die Respiration ist sie aber gar nicht in stande auszuüben. Denn das zuerst aufgenommene Chloroform ist schon wieder größtenteils aus dem Körper ausgeschieden, bevor die letzten Gaben genommen werden, sodaß auch eine etwaige kumulierende Wirkung nicht zustande kommt. Aber selbst das Einnehmen des in einem Gläschen enthaltenen Chloroforms auf einmal würde nicht einen Reiz oder Schmerz in den Atmungswegen beheben können. Ganz abgesehen davon,

ist es ja aber auch noch die Frage, ob eine solche Beruhigung erwünscht und heilsam ist. Beständen wirklich Krämpfe, die allerdings nie beobachtet sind, so würde nur eine richtige Narkose sie beseitigen können. Dabei ist aber dann noch zu bedenken, daß diese Krämpfe ja nur auftreten können, wenn die nitrosen Gase in irgendeiner Form blutverändernd gewirkt haben oder im Blute zum Zentralnervensystem transportiert werden. Durch große Chloroformgaben, die ja auch in das Blut übergehen, wird dem Blute nun doch eine neue Leistung und eventuelle Schädigung zugemutet. Auch mit Rücksicht auf die beobachteten Herzscheidungen scheint die Verabreichung von Chloroform bedenklich. In einem Versuche, den wir so anstellten, daß wir ein Tier erst etwa 10 g Chloroform mit Luft vermischt einatmen ließen und es dann erst in etwas betäubtem Zustande, aber sonst noch munter den nitrosen Gasen aussetzten, sahen wir, daß der Tod rascher eintrat als bei anderen, nicht mit Chloroform vorbehandelten Tieren. Ich glaube darin einen Beweis zu sehen, daß man nicht eine neue Schädigung der schon bestehenden zufügen soll. Wenn man demgegenüber einwenden wird, daß Benzol z. B. bei Tieren, die vorher ein Narcoticum erhalten haben, nicht so giftig wirkt wie ohne dies (Rambousek) (23), so ist eben zu bedenken, daß Benzol kein Blutgift ist, sondern lediglich im Blute, ohne dies zu verändern, seinen Angriffspunkten, den Zellen des Nervensystems, zugeführt wird.

Daß Chloroform schließlich auf die Methämoglobinbildung ohne Einfluß ist, ist selbstverständlich.

Jedenfalls geht aus alledem hervor, daß Chloroform in der vorgeschriebenen Dosis nach der Einatmung nitrosen Gase unter keinen Umständen weder in leichten noch in schweren Fällen von Nutzen sein kann, sondern im Gegenteil die Beschwerden noch zu steigern vermag. Aber selbst, wenn es so, wie man hoffte, reizlindernd wirkte, müßte es als ein Felder angesehen werden, es anzuwenden, weil es die als heilsam anzusehende Dyspnoe unterdrückte und so dem Körper den Kampf gegen die eingedrungene Schädigung erschwerte. Es ist daher weiterhin die Aufrechterhaltung der eingangs angeführten Vorschrift wissenschaftlich nicht gerechtfertigt, zumal durch ihre Anwendung andere wirksame Maßregeln verzögert werden können.

Sie kann um so eher aufgegeben werden, als wir heute in der Lage sind, Ersatz dafür zu bieten. Wenn er auch nicht in allen Fällen von Erfolg sein wird, entspricht er immerhin den durch die Wirkung der Gase bedingten Indikationen auf das beste. Es sind dies die schon von Brat und anderen empfohlenen Sauerstoffinhalationen. Brat ist wohl der erste gewesen, der ihre Wirkung wissenschaftlich begründete und in besonderen zeigte, daß gerade nach Einatmung nitrosen Gase sie die einzelnen Schädigungen bekämpfen können. Der Sauerstoff wird unter Druck inhaled, das Blut dadurch maximal damit gesättigt, damit also einer Sauerstoffverarmung vorgebeugt und gleichzeitig aber der Gehalt der Alveolarluft an Sauerstoff gesteigert, sodaß auch bei geringem Luftgehalt er in genügender Menge vorhanden ist. Aber selbst bei Blutveränderungen können die Inhalationen von Nutzen sein. Wenn sie auch nicht ohne weiteres die Zurückbildung des Methämoglobins in Oxyhämoglobin ermöglichen, so werden sie doch die weitere Umwandlung von normalem Blutfarbstoff erschweren resp. verhindern können. Nicht vermögen sie aber, falls die Elastizität der Lunge weiter sinkt und die Atmung immer oberflächlicher wird, die Atmung genügend zu vertiefen, um dem Ueberhandnehmen der Kohlensäure entgegen zu arbeiten. Hier müssen als wirksam die auftretende Dyspnoe und die heftigen Hustenstöße angesehen werden, die die Lüftung der Lunge erleichtern. Empfehlenswert erscheint mir in dieser Beziehung auch der schon von anderen empfohlene Aderlaß mit nachfolgender Kochsalzinfusion. Dadurch wird man den kleinen Kreislauf, der durch die Hyperämie der Lunge erschwert ist, entlasten und gleichzeitig einen Teil der Kohlensäure evtl. auch des Methämoglobins aus dem Blute entfernen. Das verdünnte Blut wird begierig den ihm gebotenen Sauerstoff aufnehmen. Aber auch die Regeneration der zelligen Blutbestandteile wird dadurch besonders angeregt werden, wie ja auch eine Rückbildung des Methämoglobins in dem verdünnten und stärker alkalischen Blute als möglich erwiesen ist. Glaubt man

quälende Schmerzen und den Hustenreiz lindern zu müssen, so wird dies zweckmäßiger mit Morphin oder seinen Derivaten als mit Chloroform geschehen. Doch wird das ebenso wie der Aderlaß von dem Verlauf der Erkrankung abhängen und im Ermessen des Arztes liegen müssen. Keinesfalls darf ihre Anwendung dem Laien überlassen bleiben. Ganz unbedenklich ist es aber, die Sauerstoffinhalationen durch ein nur einigermaßen mit dem Apparat vertrautes Personal ausführen zu lassen. Ich halte es daher für richtig, die Anweisung über das Verabreichen von Chloroform zurückzuziehen und ohne Zeitverlust alle Leute, die nitrose Gase eingeatmet haben, gleichgültig, ob sie Beschwerden haben oder nicht, Sauerstoff wiederholt im Laufe der folgenden Stunden inhalieren zu lassen.

Schlußfolgerung. Nitrose Gase sind respirable Gase. Jedoch werden sie nur respiriert, wenn sie plötzlich in einer starken Konzentration eingeatmet werden. Sonst ist ihre Wirkung hauptsächlich lokalätzend auf die Lunge. Chloroform kann daher ein geeignetes Gegenmittel für derartige Vergiftungen nicht sein, ja unter Umständen schädlich wirken. Ein sehr geeignetes Gegenmittel sind Sauerstoffinhalationen, evtl. der Aderlaß.

Literatur: 1. Brat, Die Bedeutung der Sauerstoffinhalationen in der Gewerbehigiene in M. Michaelis, Sauerstofftherapie. — 2. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. — 3. Schwerin, 4. Bachfeld, 5. Floret, 6. Hahn, Persönliche Mitteilungen. — 7. A. Fränkel, Deutsche medizinische Wochenschrift 1904. — 8. Kockel, Vierteljahrsschrift für öffentliche Gesundheitspflege 1898. — 9. Bauer, Düsseldorf 1905, Festschrift. — 10. Künne, Deutsche medizinische Wochenschrift 1897. — 11. Savels, Deutsche medizinische Wochenschrift 1910. — 12. Schmieden, Zentralblatt für innere Medizin 1892. — 13. Holtzmann, Konkordia 1908. — 14. Lassar, Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 1, 1877. — 15. Spiegel, Dissertation Würzburg. — 16. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. — 17. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. — 18. Lewin, Toxikologie. — 19. Binz, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1881. — 20. Taylor, On poisons in relation to medical jurisprudence and medicine 1848. — 21. Hoffmann, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. — 22. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. — 23. Rambousek, Verhandlungen des Kongresses für Gewerbkrankheiten 1910. — 24. Lassar, Archiv für physiologische Chemie 1874. — 25. A. Freudberg, Virchows Archiv, Band 125.