

Chemische Kampfstoffe wurden erstmals im Ersten Weltkrieg in der modernen Kriegsführung eingesetzt. Schwefel-Lost und Nerven-kampfstoffe wurden vom Irak gegen das iranische Militär und kurdische Zivilisten eingesetzt. Vor kurzem wurde das Nervengas Sarin, GB, vom syrischen Militär gegen die syrische Zivilbevölkerung eingesetzt. Durch die Sarin-Anschläge in Japan in den Jahren 1994 und 1995 und die Terroranschläge am 11. September 2001 richtet sich das Augenmerk vermehrt auf mögliche chemische oder biologische Terroranschläge auf die weltweite Bevölkerung.

Nach Ansicht von Militärplanern könnten auf einem Schlachtfeld eher das im Ersten Weltkrieg als Hautkampfstoff verwendete Schwefel-Lost (Senfgas) und als Nervenkampfstoff wirkende phosphororganische Verbindungen zur Anwendung kommen. Bei einem terroristischen Szenario erweitert sich die Auswahl der in Betracht kommenden Chemikalien erheblich. Viele der Stoffe, die im Ersten Weltkrieg als chemische Kampfmittel Verwendung fanden, werden heute in erheblichen Mengen in verschiedenen Branchen in der Industrie verwendet. Z. B. Zyanid führt innerhalb von Sekunden zu Symptomen und innerhalb von 5–10 Minuten zum Tod, wenn nicht unverzüglich mit einer spezifischen Behandlung begonnen wird. Gegen Chlor und Phosgen stehen keine spezifischen Antidota zur Verfügung, Vergiftete können jedoch über Wochen und Monate intensivmedizinische Pflege benötigen. Alle diese Stoffe werden im großen Maßstab produziert und in Tankern oder auf der Schiene landesweit transportiert. Sobald einer dieser Speicher absichtlich oder versehentlich beschädigt wird, sind viele Tote und Verletzte zu erwarten. So setzten irakische Terroristen bei drei Attacken im Februar 2007 primitive chemische Waffen mit Chloringas ein, indem sie Tanker, in denen es gespeichert war, zur Explosion brachten. Bei diesen Attacken starben 12 Menschen und mehr als 140 weitere wurden vergiftet. Es gibt unzählige Gefahrenstoffe (Hazardous Materials, HAZMATs), die zwar nicht vom Militär eingesetzt werden, aber für terroristische Anschläge geeignet sind. Einige davon, wie Insektizide und Ammonium, können genauso viel Schaden anrichten wie waffenfähige Chemikalien. So gibt es zahlreiche Stoffe, welche niemals militärische Verwendung finden würden, von Terroristen allerdings wegen der leichten Verfügbarkeit zur Anwendung gebracht werden könnten. In **Tabelle 262e-1** finden sich Empfehlungen für die Antidotgabe nach Zyanidexposition.

TABELLE 262e-1 Antidot-Empfehlungen nach Blausäure-Exposition

Symptome	Therapie	Weitere Therapie
Blausäurevergiftung mit deutlichen Symptomen, ohne Bewusstlosigkeit	Natriumthiosulfat 25 % 50–100 ml i.v. (bis zu 500 ml i.v.) <i>oder</i> Hydroxocobalamin 2,5 g i.v. (nicht mit Natriumthiosulfat kombinieren!)	Sauerstoff (60%ig) zur Beatmung verbessert den Therapieerfolg der Antidote Bei weiter bestehender Apnoe nach Antidotverabreichung ggf. Gabe von Natriumbikarbonat zur Behandlung einer schweren Azidose
Blausäurevergiftung mit Bewusstlosigkeit	4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) 3–4 mg/kg streng i.v., plus anschließend sofort durch dieselbe Kanüle Natriumthiosulfat (25 %) 50–100 ml i.v. (bis zu 500 ml i.v.)	
Rauchgasvergiftung mit Blausäurebeteiligung	Hydroxocobalamin 2,5 g (nicht mit Natriumthiosulfat kombinieren!)	

Caution: Personen, deren Kleidung oder Haut mit flüssiger Blausäure kontaminiert ist, können sekundär Helfer durch direkten Kontakt oder durch Ausgasungen kontaminieren. Hautkontakte mit blausäurekontaminierten Personen oder mit Mageninhalt von Personen, die zyanidhaltige Substanzen zu sich genommen haben könnten, sind zu vermeiden. Personen, die ausschließlich blausäurehaltigen Gasen ausgesetzt waren, stellen keine Kontaminationsgefahr für die Helfer dar.

Zu Unrecht wird oft davon ausgegangen, dass chemische Anschläge immer so schwerwiegend sein würden, dass man kaum etwas anderes machen könnte, als die Toten zu begraben. Die Geschichte beweist das Gegenteil. Sogar im Ersten Weltkrieg, als noch keine Infusionslösungen, Intubationssysteme und Antibiotika zur Verfügung standen, betrug die Letalität durch chemische Kampfstoffe, hauptsächlich Schwefel-Lost und Lungenkampfstoffe, bei US-Streitkräften auf dem Schlachtfeld lediglich 1,9 %. Das war weit weniger als die Letalität durch konventionelle Verletzungen (7 %). Von den 5500 Patienten, die nach dem Sarin-Anschlag 1995 in Tokio ärztliche Hilfe in Krankenhäusern in Anspruch nahmen (80 % von ihnen zeigten keine wirklichen Symptome), starben nur zwölf. Die kürzlichen Ereignisse geben zwar keinen Anhalt für Fatalismus, führen aber zu dem realistischen Wunsch, die Pathophysiologie der durch diese Substanzen ausgelösten Syndrome zu klären, um alle damit vorstelligen Patienten heilen zu können und möglichst vielen das Leben zu retten. Während wir uns darauf vorbereiten, unsere Zivilbevölkerung vor den Auswirkungen des chemischen Terrorismus zu schützen, ist auch zu bedenken, dass allein die Vorstellung von Terrorakten bei prädisponierten Personen physische und/oder psychische Reaktionen auslösen kann. Es kann schwierig sein, zwischen Stressreaktionen und durch Nervenkampfstoffe ausgelösten hirnorganischen Syndromen zu unterscheiden. Kenntnisse über den Einfluss chemischer Kampfstoffe und der medizinischen Gegenmaßnahmen (z. B. zentralnervöse Wirkungen von Antidota) auf das Verhalten von Betroffenen sind notwendig, um sicherzustellen, dass militärische und zivile Gesundheitsversorgungssysteme mögliche Anschläge durch Massenvernichtungswaffen bewältigen können.

In **Tabelle 262e-2** sind chemische Kampfstoffe, ihre NATO-Kürzel, ihre typischen Eigenschaften und die von ihnen zuerst ausgelösten Symptome zusammengestellt. Dieses Kapitel befasst sich mit den blasenbildenden Kampfstoffen und den Nervenkampfstoffen, die vom Militär im Kampf sowie gegen Zivilbevölkerungen eingesetzt wurden und von Interesse für die öffentliche Gesundheit sind.

■ BLASENBILDENDE HAUTKAMPFSTOFFE

Schwefel-Lost

Schwefel-Lost (Senfgas, Gelbkreuz, S-Lost, Stickstoff-Lost, Lewisit) ist seit seinem ersten Einsatz während des Ersten Weltkrieges auf dem Schlachtfeld in Belgien eine militärische Bedrohung gewesen. Auch heutzutage bleibt es aufgrund seiner einfachen Herstellung und außerordentlichen Wirksamkeit sowohl auf dem Gefechtsfeld als auch als terroristisches Kampfmittel eine Herausforderung. Schwefel-Lost war für 70 % aller im Ersten Weltkrieg durch chemische Kampfstoffe verursachten 1,3 Millionen Verwundeten verantwortlich.

Wirkungsmechanismus Schwefel-Lost kann sowohl in gasförmigem als auch in flüssigem Zustand alle exponierten Haut- und Schleimhautflächen angreifen. Die Wirkungen von S-Lost zeigen sich nicht unmittelbar, sondern erst Stunden nach Exposition. Am häufigsten sind Haut (mit Erythem und Blasen), Augen (von einer leichten Konjunktivitis bis zu einem schweren Augenschaden) und Atemwege (von einer leichten Irritation der oberen Luftwege bis zu einer schweren Schädigung der Bronchiolen) betroffen. Nach einer Exposition gegenüber einer größeren Menge von Schwefel-Lost werden myeloische Vorläuferzellen im Knochenmark geschädigt mit der Folge einer Panzytopenie und einer Sekundärinfektion. Die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes kann irreparabel zerstört werden. Manchmal zeigen sich zentralnervöse Symptome, wobei der Wirkungsmechanismus unbekannt ist. Spezifische Antidota gibt es nicht, die Behandlung besteht aus rein supportiven Maßnahmen. Einzige Möglichkeit zur Schadensbegrenzung ist die sofortige Dekontamination. Die vollständige Dekontamination binnen 2 Minuten beendet die klinische Schädigung, eine 5-minütige Dekontamination reduziert den Hautschaden um bis zu 50 %. In **Tabelle 262e-3** ist das Vorgehen zur Dekontamination bei Schwefel-Lost und anderen chemischen Kampfstoffen zusammengefasst.

TABELLE 262e-2 Gesundheitliche Auswirkungen chemischer Kampfstoffe

Wirkungsort/-art	Substanz	Charakteristika	Anfängliche Symptome
Nervenkampfstoffe	Cyclohexyl-Sarin (GF)	Miosis (stecknadelkopfgroße Pupillen)	Miosis (stecknadelkopfgroße Pupillen)
	Sarin (GB)	Hypersekretion	Verschwommenes Sehen, verminderte Helligkeitswahrnehmung
	Soman (GD)	Muskelzuckungen, Faszikulationen	Kopfschmerzen
	Tabun (GA)		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	VX		Hypersekretion/Hyperhidrose Muskelzuckungen, Faszikulationen Atembeschwerden Krampfanfälle
Blutkampfstoffe	Arsenwasserstoff	Fakultativ kirschrote Haut	Verwirrtheit
	Chlorcyan	Fakultativ Zyanose	Nausea
	Blausäure	Fakultativ Frostbeulen ^a (Bittermandelgeruch)	Betroffene können nach Luft schnappen wie bei einer perakut einsetzenden Asphyxie Präfinale Krampfanfälle
Lungenkampfstoffe	Chlor	Chlor ist ein grünlich-gelbes Gas mit beißendem Geruch	Irritationen der Augen und der Haut
	Hydrogenchlorid		Irritation der Atemwege
	Stickoxide	Phosgen riecht nach frisch gemähtem Heu oder Gras	Dyspnoe, Husten
	Phosgen	Fakultativ Frostbeulen ^a	Halsentzündung Brustbeklemmungen
Hautkampfstoffe	Lost, S-Lost (HD, H)	Lost riecht nach geröstetem Knoblauch oder Meerrettich	Entzündung, Erythem, Blasenbildung
	Lost-Gas (H)		Tränenfluss, Konjunktivitis, Hornhautschaden
	N-Lost (HN-1, HN-2, HN-3)	Lewisit riecht penetrant nach Geranien	Von milder Beeinträchtigung der Atmung bis zu ausgeprägter Schädigung der Atemwege
	Lewisit (L)	Phosgenoxim hat einen scharfen oder beißenden Geruch	Potenziell tödlich
	Phosgenoxim (CX)		
Psychokampfstoffe	3-Quinuclidinylbenzilat oder Agent 15/BZ	Psychokampfstoffe können sich als Massenansturm von Menschen mit Vergiftungssymptomen äußern: Umherirren, gemeinsame realistische und fest umrissene Halluzinationen, Entblößen und Verwirrtheit Hyperthermie Mydriasis	Mundtrockenheit, trockene Haut Anfängliche Tachykardie Bewusstseinsstrübung, Wahnvorstellungen, Krankheitsverleugnung, Angriffslust Hyperthermie Ataxie (Koordinationsstörungen) Halluzinationen Mydriasis

^a Frostbeulen können durch Hautkontakt mit flüssigem Arsenwasserstoff, Chlorcyan oder Phosgen entstehen.

Quelle: State of New York, Department of Health.

S-Lost löst sich langsam in wässrigen Lösungen, wie Schweiß, bildet dann aber außerordentlich reaktive zyklische Ethylensulfonium-Ionen, die mit Zellproteinen, Zellmembranen und insbesondere mit der DNS sich schnell teilender Zellen reagieren. Die Fähigkeit von Lost, mit DNS zu reagieren und diese zu alkylieren, führt zu einer so genannten „radiomimetischen“ Wirkung, die der Strahlenkrankheit ähnlich ist. Lost hat zahlreiche biologische Auswirkungen, doch der eigentliche Wirkungsmechanismus ist weitgehend unbekannt. Ein großer Teil der durch Lost hervorgerufenen biologischen Schäden resultiert aus dieser DNS-Alkylierung und einem Cross-Linking in sich schnell teilenden Zellen, wie Hornhautepithel, basalen Keratinozyten, Bronchialschleimhäuten, gastrointestinaler Mukosa und hämatopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark. Dies kann zum Zelltod und zu entzündlichen Reaktionen führen. Eine proteolytische Verdauung verankerter Filamente an der Verbindung zwischen Dermis und Epidermis dürfte der ausschlaggebende Wirkungsmechanismus der Blasenbildung der Haut sein. Lost besitzt außerdem eine milde cholinerge Aktivität, die beispielsweise für die frühen gastrointestinalen und zentralnervösen Symptome verantwortlich sein könnte. Lost reagiert mit dem Gewebe innerhalb von Minuten nach Giftaufnahme. Seine biologische Halbwertszeit im Blut ist extrem kurz.

Klinisches Bild Lokale Reaktionen von Lost zeigen sich an der Haut, den Atemwegen und den Augen, wobei die Letztgenannten die empfindlichsten sind, gefolgt von den Atemwegen. Resorbierter Lost kann Auswirkungen auf das Knochenmark, den Gastrointestinaltrakt und das ZNS haben. Eine unmittelbare Schädigung des Gastrointestinal-

traktes kann Folge einer Ingestion von S-Lost durch kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel sein.

Das Erythem ist das am schnellsten auftretende und mildeste Symptom einer Hautschädigung durch Lost. Es ähnelt einem Sonnenbrand mit Pruritus, Brennen oder stechenden Schmerzen. Der Zeitraum für das Erscheinen des Erythems schwankt zwischen 2 Stunden und 2 Tagen nach Dampfexposition. Der Zeitpunkt hängt von der Intensität der Exposition, der Umgebungstemperatur und der Luftfeuchtigkeit ab sowie von der Art der betroffenen Haut. Die empfindlichsten Stellen sind feuchtwarme Körperregionen und dünne, zarte Hautareale, wie das Perineum, die äußeren Genitalien und die Axillen. Ellenbeugen, Leistengegend und Nacken sind ebenfalls häufig betroffen, weil an diesen Stellen durch die Trageweise der Kleidung größere Mengen des Kampfstoffes über längere Zeit bzw. in höheren Konzentrationen wirken können.

Innerhalb der erythematösen Bereiche können sich kleine Blasen (Vesiculae) entwickeln, die später zu großen Hautblasen (Bullae) verschmelzen können (Abb. 262e-1). Die typische Bulla ist groß, kuppenförmig, von schlaffer Konsistenz, dünnwandig, durchscheinend und von einem Erythem umgeben. Die klare bis strohfarbene Blasenflüssigkeit, ein Transsudat, wird gelb, wenn sie zu koagulieren beginnt. Die Flüssigkeit enthält kein Lost und führt selbst nicht zur Blasenbildung. Läsionen, die durch eine massive Exposition gegenüber flüssigem Lost verursacht wurden, können in der Mitte eine zentrale Koagulationsnekrose und in der Peripherie Blasenbildungen zeigen. Diese Läsionen verheilen langsamer und neigen eher zu einer sekundären Infizierung als die unkomplizierten Läsionen, die man nach einer geringfügigeren Exposition

TABELLE 262e-3 Dekontamination und Behandlung nach Exposition gegenüber chemischen Kampfstoffen

Kampfstoff	Dekontamination	Erste Hilfe	Weitere Überlegungen
Nervenkampfstoffe	Kleidung sofort entfernen Haut sanft mit Seife und Wasser waschen Haut nicht abrubbeln Augen reichlich mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ausspülen	Zu allererst: Atropin Oxime (Obidoxim)	Bei Hautkontakten mit flüssigen Kampfstoffen können die Symptome verzögert einsetzen Wiederholte Applikation von Antidota kann erforderlich sein
Blutkampfstoffe	Kleidung sofort entfernen, wenn sich keine Frostbeulen gebildet haben Haut sanft mit Seife und Wasser waschen Haut nicht abrubbeln Augen reichlich mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ausspülen	Unverzögliche Sauerstofftherapie Bei Blausäurevergiftung: Antidota (4-DMAP plus Natriumthiosulfat, bei Rauchgasvergiftung ist 4-DMAP kontraindiziert, ggf. Natriumthiosulfat oder Hydroxocobalamin allein verwenden)	Arsenwasserstoff und Chlorcyan können zu einem verzögert einsetzenden Lungenödem führen
Lungenkampfstoffe	Kleidung sofort entfernen, wenn sich keine Frostbeulen gebildet haben ^a Haut sanft mit Seife und Wasser waschen Haut nicht abrubbeln Augen reichlich mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ausspülen	Frische Luft, Ruhigstellung Halb aufrechte Position Bei Anzeichen von Atemnot kann Sauerstoffzufuhr erforderlich sein (mit oder ohne positiven Druck) Weitere supportive Therapie, falls erforderlich	Lungenkampfstoffe führen nach einer symptomfreien Phase, deren Dauer von der inhalierten Dosis abhängt, zu einem verzögert einsetzenden Lungenödem
Hautkampfstoffe	Unverzögliche Dekontamination ist für die Schadensbegrenzung entscheidend Kleidung sofort entfernen Haut sanft mit Seife und Wasser waschen Haut nicht abrubbeln Augen reichlich mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ausspülen	Unverzögliche Hautdekontamination Augenspülungen mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung über 10–15 Minuten Bei Atembeschwerden Sauerstoffgabe Supportive Therapie/Pflegemaßnahmen	Lost zeigt eine asymptomatische Latenzphase Es gibt kein Antidot und keine spezifische Therapie gegen Lost Bei Lewisit treten sofort brennende Schmerzen auf, Hautblasen bilden sich später Dimercaptopropansulfonat (DMPS) kann systemische Wirkungen von Lewisit abmildern Phosgenoxim verursacht sofort auftretende Schmerzen Es kann ein Lungenödem auftreten
Psychokampfstoffe	Kleidung sofort entfernen Haut sanft mit Seife und Wasser waschen Haut nicht abrubbeln	Entfernung schwerer Kleidungsstücke Prüfung des mentalen Status Freiheitsentziehende Maßnahmen, falls notwendig Sorgfältige Überwachung der Körperkerntemperatur Unterstützende Pflegemaßnahmen	Hyperthermie, Fremdgefährdung und Selbstverletzungen stellen die größten Gefahren dar Psychokampfstoffe sind schwer zu bemerken, da es sich um geruchlose, nicht reizende Stoffe handelt Schwere Rhythmusstörungen sind möglich Physiostigmin wird als Antidot empfohlen

^a Bei Hautarealen mit Frostbeulen gegebenenfalls festklebende Kleidung NICHT entfernen! Das Gebiet mit reichlich warmem Wasser waschen, um die Kleidung zu lösen.

Quelle: State of New York, Department of Health.



Abbildung 262e-1 Große Blase durch Schwefel-Lost-Exposition bei einem iranischen Patienten. Obwohl die Blasen auf der Hand dieses Patienten nur 7 % der Körperoberfläche betrafen, musste er dennoch auf einer Intensivstation für Verbrennungsoffer behandelt werden.

sieht. Die Prognose ist, selbst bei großflächigen Hautschädigungen, im Allgemeinen gut und mit der einer großflächigen Verbrennungskrankheit nicht zu vergleichen. Kommt es nicht zur Restitutio ad integrum, reichen die Spätfolgen an der Haut von De- und Hyperpigmentierungen bis zu Narbenbildungen mit Kontrakturen, die insbesondere über den

Gelenken zu fortbestehenden Problemen führen können. Schwere Läsionen können eine Hauttransplantation erforderlich machen.

Die primäre Verletzung der Atemwege besteht in einer Schleimhautnekrose mit einer möglichen Alteration der darunterliegenden glatten Muskulatur. Die Schädigung beginnt in den oberen Atemwegen und steigt dann dosisabhängig in die tieferen Atemwege ab. Die terminalen Atemwege und die Alveolen werden gewöhnlich erst gegen Ende befallen. Ein Lungenödem findet sich selten und nur bei einer massiven Schädigung; in diesem Fall verläuft es häufig hämorrhagisch.

Die zuerst – bei geringer Dosis auch die einzigen – auftretenden Wirkungen von S-Lost betreffen die Nase, die Nebenhöhlen und den Rachen. Diese können sich in Form einer Irritation oder eines Brennens der Nasenöffnungen, als Nasenbluten und als Schmerzen im Bereich der Nebenhöhlen und des Rachens äußern. Mit steigender Konzentration können sich eine Laryngitis, Veränderungen der Stimme und ein nicht produktiver Reizhusten entwickeln. Eine Schädigung der Luftröhre und der oberen Bronchien führt zu Husten mit Auswurf. Eine Beeinträchtigung der unteren Luftwege verursacht eine Dyspnoe, schweren Husten und zunehmende Sputummengen. Im Endstadium kann sich eine Nekrose in den kleineren Luftwegen mit einem hämorrhagischen Ödem bis in die umgebenden Alveolen entwickeln, wobei Letzteres selten ist.

Schleimhautnekrosen der Luftwege führen zu einer Bildung von „Pseudomembranen“, die eine Bronchialobstruktion auslösen können. Während des Ersten Weltkrieges war in einigen wenigen Fällen dieser Mechanismus ursächlich für den akuten Todeseintritt nach einer massiven Schwefel-Lost-Exposition (**Abb. 262e-2**).

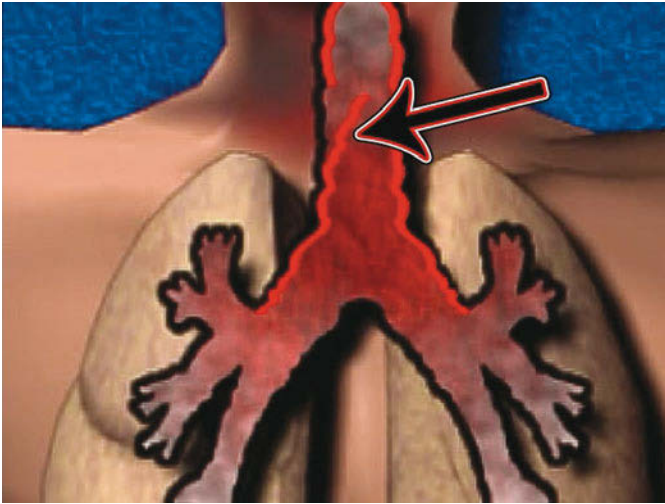


Abbildung 262e-2 Schematische Darstellung der Pseudomembranbildung, wie sie bei Exposition gegenüber hoch dosiertem Schwefel-Lost-Gas auftritt. Im Ersten Weltkrieg führte die Exposition mit hohen Dosen Senfgas durch Obstruktion der großen Atemwege zum Tode.



Abbildung 262e-3 Senfgasexponierte Soldaten im Ersten Weltkrieg. Die überwiegende Mehrheit der Soldaten überlebte ohne Langzeitschäden an den Augen, war jedoch tage- bis wochenlang blind.

Das Auge ist das hinsichtlich einer Senfgas-Schädigung sensibelste Organ. Die Latenzphase für Augenschäden ist kürzer als für Hautverletzungen und hängt vom Konzentrations-Zeit-Produkt ab. Nach der Exposition gegenüber einer geringen Dampfmenge des Kampfstoffes kann die sich an einer Rötung zeigende Augenreizung die einzige Folge sein. Bei wachsender Expositionsdosis zeigen sich in zunehmendem Maße schwere Konjunktivitiden, Photophobien, Blepharospasmen, Schmerzen und Hornhautschäden (Abb. 262e-3). Etwa 90 % der Augenverletzungen heilen binnen 2 Wochen bis 2 Monaten folgenlos ab. Schwere Schädigungen können Narbenbildungen zwischen Iris und Linse zur Folge haben. Diese Vernarbungen können die Pupillenbeweglichkeit einschränken und die Opfer für ein Glaukom prädisponieren. Die schwersten Schäden werden durch flüssigen Lost verursacht. Nach einer massiven Exposition können schwerste Hornhautschäden mit Hornhautperforation und Verlust des Auges eintreten. Bei einigen Betroffenen wurden chronische Entzündungen, zuweilen mit Hornhautulzerationen 8 Monate bis 20 Jahre nach Exposition, beschrieben.

Die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes ist empfindlich gegenüber einer Schädigung durch Lost, entweder nach einer systemischen Resorption oder nach Ingestion des Agens. Eine Exposition gegenüber geringen Mengen von Lost führt zu Übelkeit und kann einen bis zu 24 Stunden anhaltenden Vomitus hervorrufen. Der Mechanismus, der Übelkeit und Erbrechen auslöst, ist nicht bekannt, aber S-Lost hat eine leichte acetylcholinähnliche Wirkung. Die zentralnervösen Effekte sind bisher auch noch nicht ausreichend geklärt. In Tierversuchen können große Dosen zu Krampfanfällen führen. Berichte aus dem Ersten Weltkrieg und aus dem Iran beschreiben das Verhalten von Personen, die kleinen Mengen von Lost ausgesetzt waren, als träge, apathisch und lethargisch. Diese Beobachtungen lassen auch ver-

muten, dass psychische Befindlichkeitsstörungen ein Jahr oder länger anhalten können.

Todesursache bei Lost-Vergiftungen sind in erster Linie Sepsis und Atemversagen. Die mechanische Obstruktion durch Bildung von Pseudomembranen und durch Lost induzierte Laryngospasmen in den ersten 24 Stunden sind aber nur bei einer größeren Exposition von Bedeutung. Vom 3.–5. Tag post expositionem kann sich durch Keime, die in die ungeschützten nekrotischen Schleimhäute einwandern, sekundär eine bakterielle Pneumonie mit lebensbedrohlichen Konsequenzen entwickeln. Die dritte Welle an Todesfällen durch S-Lost wird durch eine vom Agens induzierte Knochenmarkdepression verursacht. Sie hat ihren Gipfel zwischen 7 und 21 Tagen post expositionem und führt über eine Sepsis zum Tod.

BEHANDLUNG: SCHWEFEL-LOST

Ein schwer an Lost-Vergiftung erkrankter Patient erfordert neben einer allgemeinen medizinischen Behandlung, wie sie für jeden schwerkranken Patienten bereitgestellt wird, zusätzlich die bei Brandverletzten angewandten Pflegemaßnahmen. Eine großzügige Gabe von Analgetika, eine sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung, Ernährung und Kontrolle der Elektrolyte, die Applikation geeigneter Antinfektiva und andere supportive Maßnahmen sind notwendig (Tab. 262e-3).

Die medizinische Versorgung eines Lost-exponierten Patienten reicht von der einfachen Pflege eines sonnenbrandähnlichen Erythems bis zu der umfassenden und komplexen Behandlung eines schwerkranken Patienten mit Verbrennungen, Immunsuppression und Multiorganversagen. Insbesondere bei weniger schweren Expositionen können lokal verabreichte kortisonhaltige Cremes oder Lotionen helfen, bevor sich offene ungeschützte Hautareale bilden. Einige Daten aus der Grundlagenforschung weisen auf den Erfolg eines frühzeitigen Einsatzes entzündungshemmender Präparate hin. Hautblasen, die kleiner als 1–2 cm sind, sollten intakt gelassen werden. Da sich größere Bullae eventuell spontan öffnen können, sollten sie vorsichtig abgetragen werden. Ungeschützte Stellen sollten 3–4 × täglich mit steriler physiologischer Kochsalzlösung, anderen sterilen Lösungen oder Seifenwasser gespült und dann lokal antiseptisch, zum Beispiel mit Sulfadiazin-Silber-Creme, antibiotischer Dreifachcreme Mafenidacetat bis zu einer Dicke von 1–2 mm, behandelt werden. Einige empfehlen die sterile Nadel-Drainage großer Blasen, sodass die dann zusammenfallende Blasenhaut einen keimfreien Wundverschluss bildet. Der Blaseninhalt enthält kein S-Lost, sondern besteht ausschließlich aus steriler Gewebeflüssigkeit. Das medizinische Personal braucht sich daher vor einer Kontamination durch den Blaseninhalt nicht zu fürchten. Erfahrungen während der Behandlung iranischer Lost-Opfer in Europa haben allerdings gezeigt, dass Spuren von Kampfstoffmetaboliten auch in Urinproben des Pflegepersonals nachweisbar waren. Falls keine antiseptische Salbe verfügbar ist, ist sterile Vaseline-Gaze hilfreich. Bei Lost-Verletzten im Ersten Weltkrieg und im Iran (1984–1987) wurde unter militärischen Einsatzbedingungen Natriumhypochlorit-Lösung (0,5 % Chlor) für antiseptische Spülungen angewandt. Großflächige Blasenbildungen erfordern eine stationäre Behandlung mit Infusionstherapie und Spülungen im Whirlpool.

Systemisch wirkende Analgetika sollten großzügig verabreicht werden, besonders vor einer Manipulation am Patienten. Flüssigkeitsbilanzierung und Elektrolytkontrolle sind für jeden schwerkranken Patienten wichtig, der Flüssigkeitsverlust erreicht in der Regel aber nicht das Ausmaß thermischer Verbrennungen. Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr scheint bei einigen iranischen Verwundeten, die in europäische Krankenhäuser gebracht wurden, die Entstehung eines Lungenödems begünstigt zu haben.

Reizungen der Konjunktiven, die durch eine geringe Exposition gegenüber Lost-Dämpfen hervorgerufen wurden, bessern sich nach gründlicher Spülung mit einer Reihe gängiger Augenspüllösungen. Ein mehrmals täglich verabreichtes Lokalantibiotikum reduziert die Häufigkeit und das Ausmaß einer Infektion. Im Tierversuch zeigten rechtzeitig applizierte, kommerziell erhältliche, antibiotikahaltige Glukokortikoidsalben bemerkenswerte Ergebnisse. Lokal anzuwendende Glukokortikoide allein bieten keinen nachgewiesenen Nutzen, ihre Anwendung in den ersten Stunden und Tagen kann aber möglicherweise das Ausmaß der Entzündung

und ihrer Folgeschäden reduzieren. Über eine fortgesetzte Anwendung sollte ein Ophthalmologe entscheiden, der in jedem Fall hinzugezogen werden sollte.

Die Lidränder sollten regelmäßig mit Vaseline oder einer ähnlichen Salbe bestrichen werden, um ein Verkleben zu verhindern. Lokal applizierte Analgetika können hilfreich sein, wenn ausgeprägte Blepharospasmen eine ausreichende Untersuchung nicht erlauben, ihr Nutzen ist jedoch begrenzt.

Husten mit Auswurf und Dyspnoe, zusammen mit einem innerhalb von 12–24 Stunden auftretenden Fieber und einer Leukozytose, sind Zeichen einer chemisch bedingten Pneumonitis. Der Kliniker sollte der Versuchung widerstehen, in dieser Phase rein prophylaktisch Antibiotika einzusetzen. Eine häufig am 3.–5. Tag auftretende Infektion zeigt sich an steigendem Fieber, Lungeninfiltraten und an vermehrt gebildetem Sputum, das sich farblich verändert. Der Einleitung einer kalkulierten Antibiotikatherapie sollte eine Beurteilung der Infektion durch ein Gram-Präparat des Sputums vorausgehen. Den Ergebnissen der Sputumkulturen und Resistenztestungen entsprechend kann die antiinfektive Therapie dann umgestellt werden.

Weil laryngeale Spasmen oder Ödeme lebensbedrohlich werden können und die Intubation zunehmend erschweren, sollte die Indikation für eine frühzeitige Intubation großzügig gestellt werden. Die Beatmung verbessert die Ventilation, die Intubation vereinfacht das Absaugen des nekrotischen und entzündlichen Zelldetritus. Die frühzeitige Einstellung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) oder eines kontinuierlich positiven Atemwegsdruckes (CPAP) wird als vorteilhaft angesehen. Die Pseudomembranbildung kann eine Fiberglasbronchoskopie zum Absaugen nekrotischer Zelltrümmer erfordern.

Bei Bronchospasmen sind Bronchodilatoren vorteilhaft. Falls erforderlich, können Glukokortikoide zusätzliche Erleichterung bringen. Von dieser Ausnahme abgesehen, gibt es kaum Hinweise, dass eine routinemäßige Anwendung von Glukokortikoiden zur Behandlung von Schäden im Respirationstrakt hilfreich ist.

Nach einer größeren systemischen Resorption setzt um den 3. Tag eine Leukopenie ein. Die Knochenmarksuppression erreicht den Nadir vom 7.–14. Tag. Im iranisch-irakischen Krieg erwies sich eine Leukozytenzahl unter 200/μl im Allgemeinen als tödlich. Um die Möglichkeit des Entstehens einer Sepsis durch Darmbakterien zu verhindern, wird von einigen Autoren eine Darmdekontamination mit nicht resorbierbaren Antibiotika diskutiert. Knochenmarkersatztherapien (Transfusionen von Stammzellen oder Knochenmarktransplantationen) können erfolgreich sein. Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor (G-CSF) führte in einer an Lost-exponierten Primaten durchgeführten Studie zu einer Halbierung der Knochenmarkerholungszeit und sollte bei menschlicher Exposition in Erwägung gezogen werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen können die Gabe von Mitteln gegen Übelkeit und Erbrechen erfordern. Eine ausgeprägte Lymphopenie kann der Entstehung einer allgemeinen Leukopenie ein bis mehrere Tage vorausgehen und einen ersten Hinweis auf die bevorstehende Leukopenie geben.

Hinsichtlich der Beteiligung von DNS-Alkylierung, Entzündungsprozessen, Aktivierung proteolytischer Enzyme und Fettperoxidierung an der Lost-Verwundung wurden in den letzten 15–20 Jahren aufschlussreiche Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen gewonnen. Beispiele hierfür sind: (1) der Nachweis einer Reduktion des entzündlichen Gewebeschadens durch Vanilloide um bis zu 75 % im Mäuseohr-Schwellungstest und (2) der Nachweis einer 50- bis 60%igen Schutzwirkung von N-Acetylcystein vor der Bildung freier Radikale in der Lost-exponierten Meeresschweinchenlunge. Oft hängt der Nachweis einer Schutzwirkung von der Verfügbarkeit einer ausreichenden Menge einer Substanz ab, deren Halbwertszeit adäquat lang ist. Zu den Strategien, die Bioverfügbarkeit der Antidota zu verbessern, gehören die Zugabe von Polyethylenglykol zu der antioxidativen Substanz bzw. dem Enzym und/oder die Anwendung der Substanz in Liposomen.

■ NERVENKAMPFSTOFFE

Die zur Gruppe der phosphororganischen Verbindungen gehörenden Nervengifte sind die tödlichsten bekannten chemischen Kampfstoffe. Sie wirken durch Hemmung der Acetylcholinesterase im synaptischen

Spalt mit der Folge einer akuten cholinergen Krise. Tod infolge einer Atemdepression kann innerhalb von Sekunden bis Minuten eintreten.

Die Nervenkampfstoffe Tabun und Sarin wurden erstmalig bei Kampfhandlungen während des ersten Golfkrieges 1984–1987 vonseiten des Irak gegen den Iran eingesetzt. Schätzungen der durch diese Kampfstoffe Vergifteten bewegen sich zwischen 20.000 und 100.000; 1994 und 1995 wandte die japanische Aum-Shinrikyo-Sekte Sarin bei zwei Terroranschlägen in Matsumoto und Tokio an. 2004 wurden in Afghanistan zwei US-Soldaten bei der Entschärfung eines unkonventionellen Sprengsatzes einer Sarinwolke ausgesetzt.

Zu den „klassischen“ Nervenkampfstoffen gehören Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD), Cyclosarin (GF) und VX. Das dem VX ähnliche VR wurde in der ehemaligen Sowjetunion hergestellt. Die aus zwei Buchstaben bestehenden Kurzbezeichnungen sind NATO-Kürzel ohne klinische Bedeutung. Bei allen Nervenkampfstoffen handelt es sich um phosphororganische Verbindungen, die bei Standardtemperaturen und -drücken flüssig sind. Die „G“-Kampfstoffe verdunsten je nach Flüchtigkeit, abhängig von den Umgebungsbedingungen, innerhalb von 24 Stunden bis wenigen Tagen nach Ausbringung im Gelände. Ihre hohe Flüchtigkeit lässt somit auch eine noch so kleine Menge Flüssigkeit durch die frei werdenden Dämpfe zu einer ernsthaften Gefahr werden. Bei dem Anschlag auf die Tokioter U-Bahn (siehe unten) hatten alle symptomatischen Patienten Dämpfe von Sarin inhaliert, das auf dem Boden der U-Bahn-Waggons ausgebracht worden war. VX, eine ölige Flüssigkeit, bildet eine Ausnahme. Sein geringer Dampfdruck reduziert die Gefahr durch freiwerdende Dämpfe; die Wirkung ist eher die eines Kontaktgiftes, weil es in freiem Gelände viel länger persistiert.

Wirkungsmechanismus Für die meisten lebensbedrohlichen Effekte der Nervenkampfstoffe ist die Hemmung der Acetylcholinesterase verantwortlich. Diese Hemmung lässt sich durch die Gabe von Antidota aufheben, was beweist, dass es sich um die primäre toxische Wirkung dieser Gifte handelt. Die an der postsynaptischen Membran gebundene Acetylcholinesterase reguliert die cholinerge Übermittlung an den cholinergen Synapsen. Eine Hemmung der Acetylcholinesterase führt zu einer Anreicherung des freigesetzten Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt. Es entwickelt sich eine Überstimulierung des jeweiligen Zielorgans, die vom Kliniker als „cholinerge Krise“ bezeichnet wird (Abb. 262e-4).

Klinisches Bild Wenn die Dosis groß genug ist, sind die klinischen Effekte der Nervenkampfstoffe bei dampfförmiger und flüssiger Exposition identisch, die Geschwindigkeit und die Reihenfolge des Auftretens von Symptomen aber unterschiedlich (Tab. 262e-2).

Eine Exposition gegenüber Nervenkampfstoffdämpfen, die sowohl in kriegerischen als auch in terroristischen Szenarien weitaus wahrscheinlichste Art der Exposition eines Patienten gegenüber diesen Giften, verursacht cholinerge Symptome in der Reihenfolge, in der das Gift die cholinergen Synapsen erreicht. Auf dem Integument des Menschen sind am ehesten die Synapsen der Pupillenmuskulatur exponiert. Die Dämpfe von Nervenkampfstoffen passieren leicht die Kornea, interagieren mit den Synapsen des Musculus sphincter pupillae und bewirken eine Pupillenverengung, die von Opfern des Tokioter U-Bahn-Anschlages als „Die Welt wird schwarz!“ beschrieben wurde. Dies kann auch zu Augenschmerzen und Übelkeit führen. Iranische

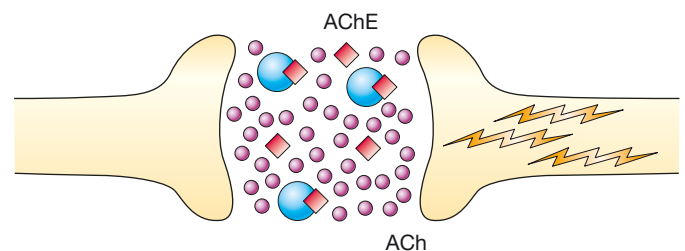


Abbildung 262e-4 Schematische Darstellung der Pathophysiologie der Exposition gegenüber Nervenkampfstoffen. Der Nervenkampfstoff (rote Raute) bindet am aktiven Zentrum der Acetylcholinesterase (AChE), die hier als frei im Raum schwebend dargestellt wird, bei der es sich in Wirklichkeit aber um ein an die postsynaptische Membran gebundenes Enzym handelt. Als Folge davon akkumuliert Acetylcholin (violetter Kreis), das von der präsynaptischen Membran physiologischerweise freigesetzt, aber von dieser nicht inaktiviert wird, und so (gelbe Zacken) kommt es zu einer Überstimulation des Organs und einer cholinergen Krise.

Erfahrungen mit den Augenschmerzen waren so eindrucksvoll und häufig, dass schmerzstillende Augentropfen Teil des dortigen Behandlungsregimes wurden. Exokrine Drüsen in Nase, Mund und Rachen sind als Nächstes den Dämpfen ausgesetzt. Der Überschuss an Acetylcholin führt hier zu vermehrter Sekretion, zu Nasen- und Speichelfluss, der Patient zeigt eine ausgeprägte Sialorrhö. Als Nächstes kommt es zu einer Interaktion mit den exokrinen Drüsen des oberen Respirationstraktes, sodass eine Bronchorrhoea serosa entstehen kann, und mit der glatten Bronchialmuskulatur, an der es einen Bronchospasmus auslöst. Diese Kombination kann zu einer Hypoxie führen.

Sobald das Opfer den Nervenkampfstoff inhaliert hat, kann das Gift passiv die alveolokapilläre Membran überwinden, den Blutstrom erreichen und die frei zirkulierenden Cholinesterasen hemmen, ohne Symptome hervorzurufen. Insbesondere sind hiervon die freie Butyrylcholinesterase und erythrozytäre Acetylcholinesterase betroffen. Die Aktivität beider Enzyme lässt sich laborchemisch bestimmen. Leider kann das Ergebnis ohne Bezugswerte schwer zu interpretieren sein, da die Cholinesterasewerte bei gesunden Personen interindividuell und, zeitabhängig, intraindividuell außerordentlich variieren.

Nachdem Nervenkampfstoffe in die Blutbahn aufgenommen worden sind, wird gewöhnlich als erstes Organsystem der Gastrointestinaltrakt symptomatisch, in dem die cholinerge Überaktivität zu Bauchkrämpfen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö führt. Nach dem Gastrointestinaltrakt wirken die Nervenkampfstoffe auf das Herz, die peripheren exokrinen Drüsen, die Muskeln und das Gehirn. Weil es sowohl auf der vagalen, parasympathischen Seite als auch auf der sympathischen Seite des autonomen Nervensystems, die das Herz versorgen, cholinerge Synapsen gibt, kann man die Auswirkungen auf Puls und Blutdruck nicht vorhersagen. Eine erhöhte Sekretion der Speicheldrüsen, der Drüsen in Nase und Respirationstrakt und der Schweißdrüsen gehört zu den peripheren exokrinen Wirkungen – der Betroffene „triefte aus allen Poren“. Im Blut befindliche Nervenkampfstoffe überstimulieren die motorischen Endplatten der Skelettmuskulatur und rufen Faszikulationen und Zuckungen hervor. Wenn dieser Prozess lange genug anhält, kann das ATP in den Muskeln erschöpft sein und es kann sich eine schlaffe Lähmung entwickeln; dies ist aber nie das erste Symptom.

Im Gehirn rufen in entsprechend wirksamen Dosen ins Blut gelangte Nervenkampfstoffe – aufgrund der weiten Verbreitung der cholinergen Synapsen – plötzlichen Bewusstseinsverlust, Krampfanfälle und eine zentrale Atemlähmung hervor, die innerhalb von Minuten zum Tode führt. Ein Status epilepticus, der auf die gebräuchlichen Antikonvulsiva nicht anspricht (Kap. 445) und bei dessen längerem Anhalten es zu Nervenzelluntergang und bleibenden Hirnschäden kommen kann, wird erst in einem Stadium gesehen, das nur unter supportiver Therapie (Beatmung) erreicht werden kann. Sogar bei einer mildereren Vergiftung durch Nervenkampfstoffe kann der Betroffene zwar genesen, aber wochenlang an Reizbarkeit, Schlafstörungen und unspezifischen Verhaltensänderungen leiden.

Die Zeit von der Exposition bis zur Entwicklung der voll ausgeprägten cholinergen Krise durch Inhalation von Nervenkampfstoffen kann Minuten oder sogar nur Sekunden betragen, einen Depot-

Effekt gibt es dagegen nicht. Da Nervenkampfstoffe im Kreislauf nur eine kurze Halbwertszeit haben, sollte der Patient bei einer Therapie mit Antidota – im besten Fall – schnell und ohne Rückfall genesen.

Bei einer Exposition gegenüber flüssigen Nervenkampfstoffen treten die Symptome nicht so schnell und in anderer Reihenfolge auf. Auf der intakten Haut wird ein Nervenkampfstoff zum Teil verdunstet und zum Teil durch die Haut aufgenommen werden. An den betroffenen Stellen können zunächst umschriebene Schweißausbrüche und, wenn die Substanz an die neuromuskulären Endplatten gelangt, Muskelfaszikulationen ausgelöst werden. Hat das Agens erst einmal die Muskulatur erreicht, geht es in den Blutkreislauf über und führt zu den bereits genannten gastrointestinalen Beschwerden, Atemnot, Änderungen der Pulsfrequenz, generalisierten Faszikulationen und Muskelzuckungen, Bewusstlosigkeit, Krämpfen und zu einem zentralen Atemstillstand. Sowohl die Latenz- als auch die Einwirkungszeiten sind sehr viel länger als bei der Inhalation von flüchtigen Nervenampfstoffen: Selbst ein großer, tödlich wirkender Tropfen kann zunächst mehr als 30 Minuten asymptomatisch bleiben; im Vergleich dazu kann eine kleine, subletale Dosis noch 18 Stunden lang Wirkung entfalten. Eine noch Stunden nach Behandlungsbeginn auftretende klinische Verschlechterung ist mit weit größerer Wahrscheinlichkeit auf eine Exposition mit flüssigen als mit dampfförmigen Nervenampfstoffen zurückzuführen. Eine Pupillenverengung, bei Exposition gegenüber flüchtigen Anteilen praktisch unvermeidbar, muss bei einer Exposition gegenüber flüssigem Kampfstoff nicht zwingend vorhanden sein und kann auch als letztes Symptom auftreten. Dies liegt an der relativen Isolierung der Pupillenmuskulatur vom Blutkreislauf.

Wenn ein Nervenampfstoff nicht durch eine spezifische Therapie (Oxime, z. B. Obidoxim) entfernt wird, ist seine Bindung an die Cholinesterase biologisch irreversibel. Die Aktivität der erythrozytären Acetylcholinesterase verbessert sich durch eine De-novo-Synthese um etwa 1 % pro Tag. Die Plasma-Butyrylcholinesterase erholt sich schneller und ist ein besserer Indikator für die Wiederherstellung der Enzymaktivität im Gewebe. Einige Autoren widersprechen allerdings dieser Auffassung und sehen in der Acetylcholinesterase das Leitenzym für die Verhältnisse an der nikotinischen Synapse.

BEHANDLUNG: NERVENKAMPFSTOFFE

Die akute Vergiftung mit Nervenampfstoffen wird mit Dekontamination, Beatmung und drei Antidota behandelt – einem Anticholinergikum, einem Oxim und einem Antikonvulsivum (Tab. 262e-3 und Tab. 262e-4). In schweren Fällen müssen alle diese Maßnahmen gleichzeitig angewandt werden.

DEKONTAMINATION Eine Dekontamination gasförmiger Stoffe ist eigentlich nicht erforderlich, jedoch führten bei dem Anschlag auf die Untergrundbahn in Tokio Sarindämpfe, die noch in der Kleidung der Opfer vorhanden waren, bei einem Zehntel des Personals in den Notaufnahmen der aufnehmenden Krankenhäuser zu einer Pupillenverengung. Ein Entkleiden der Patienten vor der Aufnahme in das Krankenhaus hätte dies größtenteils verhindern können. Es

TABELLE 262e-4 Antidotempfehlungen nach Exposition gegenüber Nervenampfstoffen

Alter des Patienten	Leichte/mittelschwere Symptome ^a	Schwere Symptome ^b	Weitere therapeutische Maßnahmen
Kinder	Atropin 0,02 mg/kg i.v. plus Obidoxim 4 mg/kg langsam i.v. ^c	Atropin 0,02 mg/kg i.v. plus Obidoxim 8 mg/kg langsam i.v. ^c	Bei schwerer Exposition unterstützende Beatmung nach Antidotgabe
Erwachsene	Atropin 2–4 mg i.v. plus Obidoxim initial 250 mg langsam i.v., bei persistierender Symptomatik gefolgt von 750 mg/24 h	Atropin 5 mg i.v. plus Obidoxim 250–500 mg langsam i.v., bei persistierender Symptomatik gefolgt von 750 mg/24 h	Wiederholung der Atropininjektionen (2 mg i.v. bzw. 1 mg i.v. bei Kindern) nach Intervallen von 5–10 min, bis sich Hypersekretion und Atmung bessern bzw. sich der Atemwegswiderstand weitgehend normalisiert hat
Ältere, Patienten mit Vorerkrankungen	Atropin 1 mg i.v. plus Obidoxim 4 mg/kg langsam i.v., bei persistierender Symptomatik gefolgt von 12 mg/kg/24 h bis zu einer Gesamtdosis von 1000 mg	Atropin 2–4 mg i.v. plus Obidoxim 4–8 mg/kg langsam i.v., bei persistierender Symptomatik gefolgt von 12 mg/kg/24 h bis zu einer Gesamtdosis von 1000 mg	Bei Krämpfen: Diazepam (0,2–0,5 mg i.v. bei Kindern < 5 Jahren; 1 mg i.v. bei Kindern > 5 Jahren; 5–10 mg i.v. bei Erwachsenen), alternativ Midazolam

^a Leichte/mittelschwere Symptome sind lokal begrenzte Schweißabsonderungen, Muskelfaszikulationen, Nausea, Vomitus, Schwäche, Dyspnoe.

^b Schwere Symptome sind Bewusstlosigkeit, Konvulsionen, Atemstillstand, schlaffe Lähmungen.

^c Wenn die errechnete Dosis die Erwachsenenendosis überschreitet, ist sie entsprechend anzupassen.

Quelle: Nach State of New York, Department of Health.

gibt zahlreiche Dekontaminationsmethoden. Bei der Verwendung von Seife und Wasser werden die Hautoberfläche und die Haare mindestens dreimal mit warmem oder lauwarmem Wasser gewaschen oder der Exponierte duscht 2 Minuten lang und wäscht sich immer wieder unter fließendem Wasser mit Seife. Entscheidend ist die rasche physikalische Entfernung der Chemikalie. Das Schrubben der exponierten Haut mit einer Bürste sollte unterbleiben, weil dadurch Hautschäden möglich sind, welche die Absorption begünstigen. Stattdessen sollte die erste und zweite Waschung mit Flüssigseife und reichlich Wasser unter Verwendung eines Waschlappens oder Badeschwamms erfolgen, mit dem die Haut mit leichtem bis moderatem Druck abgerieben wird. Bei der dritten Waschung wird mit reichlich warmem oder lauwarmem Wasser gespült. Die Haare können mit Shampoo gewaschen werden. Sofern nur kaltes Wasser zur Verfügung steht, darf die Dekontamination nicht durch die Suche nach warmem Wasser verzögert werden. Das US-amerikanische Verteidigungsministerium empfiehlt die punktuelle (lokale) Dekontamination der Haut mit reaktiver Dekontaminationslösung (RSDL) und anschließender Waschung/Dusche mit Seife und Wasser. Sie steht auch der Zivilbevölkerung zur Verfügung und wirkt bei sehr vielen Nervenkampfstoffen sowie Senfgas. RSDL ist das einzige von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur initialen punktuellen Dekontamination zugelassene Präparat. Eine wichtige Einschränkung ist, dass RSDL und Natriumhypochlorit 0,5 % *nicht* gleichzeitig verwendet werden dürfen, weil dann eine exotherme Reaktion möglich ist. In jedem Fall muss die Dekontamination von sichtbaren Kampfstoffresten vor der Krankenaufnahme des Patienten erfolgt sein, um eine Kontamination der Einrichtung und des Personals zu vermeiden. Bei Patienten mit kontaminierten Wunden sollten potenziell kontaminierte Kleidungsstücke und andere Fremdkörper, die ein Depot flüssigen Kampfstoffes darstellen könnten, entfernt werden.

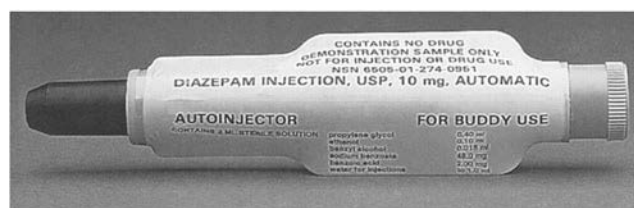
BEATMUNG Ein durch Nervenkampfstoffe verursachter Tod ist fast immer durch respiratorisches Versagen bedingt. Die Atmung wird durch wachsenden Atemwegswiderstand und erhöhte Sekretion erschwert. Vor der Beatmung oder bei deren Beginn sollte Atropin verabreicht werden, da es die Beatmung erheblich erleichtert.

THERAPIE MIT ANTIDOTA

Atropin Theoretisch könnte jedes Anticholinergikum zur Behandlung einer Intoxikation mit Nervengiften eingesetzt werden, aber weltweit ist Atropin – intramuskulär oder intravenös verabreicht – aufgrund seiner großen Temperaturstabilität und seines raschen Wirkungseintrittes nach intramuskulärer oder intravenöser Gabe grundsätzlich Mittel der Wahl. Ein weiterer Grund hierfür ist, dass nicht indizierte Atropinjektionen gewöhnlich nur geringfügige zentralnervöse Störungen auslösen (Tab. 262e-4). Atropin beseitigt rasch den cholinergen Überschuss an den muskarinischen Synapsen, zeigt aber an den nikotinischen Synapsen nur eine geringe Wirkung. In der Praxis bedeutet dies, dass Atropin zwar den lebensbedrohenden respiratorischen Wirkungen von Nervenkampfstoffen rasch entgegenwirken kann, aber wahrscheinlich gegen die neuromuskulären und sympathischen Wirkungen nicht hilft. Im Einsatz wird an die US-Soldaten ein Kombinations-Autoinjektor mit 2,1 mg Atropin und Oxim (2-Pralidoximchlorid [2-PAM CI]) ausgegeben. Dieses Präparat wurde von der FDA unter dem Handelsnamen Duodote[®] zugelassen. Die militärische Bezeichnung lautet Antidote Treatment Nerve Agent Autoinjector (ATNAA). Man kann nur den ganzen Inhalt eines Autoinjektors verabreichen und die Dosis nicht teilen. Den Soldaten der deutschen Bundeswehr werden zur „Selbst- und Kameradenhilfe“ bei Bedarf jeweils ein ComboPen[®]-Autoinjektor (entspricht 2 mg Atropinsulfat und 220 mg Obidoximchlorid) und zwei AtroPen[®]-Autoinjektoren (entsprechend 2 × 2 mg Atropinsulfat) ausgehändigt (Abb. 262e-5). Die Initialdosis beträgt je nach Symptomatik 2, 4 oder 6 mg Atropinsulfat bzw. ein, zwei oder drei Autoinjektoren. Die Behandlung wird alle 5–10 Minuten wiederholt, bis sich Atmung und Hypersekretion des Patienten bessern. Auf iranischer Seite wurden während des irakisch-iranischen Krieges aufgrund knapper Oxime-Bevorratung höhere Dosen an Atropin eingesetzt. Die Therapie sollte so bald wie möglich auf intravenöse Applikation umgestellt werden. Auch hinsichtlich der initialen Atropintherapie bei kleinen Kindern dürfte die intravenöse



A



B

Abbildung 262e-5 Antidote gegen Nervenkampfstoffe. ComboPen[®]-Autoinjektor mit 1,67 mg Atropin als Base und 220 mg Obidoximchlorid (*oben*) und AtroPen[®]-Autoinjektor mit 1,67 mg Atropin (*unten*) zur symptomatischen Therapie bei Vergiftungen mit phosphororganischen Cholinesterasehemmstoffen im Rahmen der Selbst- und Ersthilfeleistung durch nicht medizinisches Personal sowie zur sanitätsdienstlichen Erstversorgung in kontaminierter Umgebung. Den Soldaten der deutschen Bundeswehr werden bei Bedarf jeweils ein ComboPen-Autoinjektor und zwei AtroPen[®]-Autoinjektoren ausgehändigt.

einer intramuskulären Gabe vorzuziehen sein. Derzeit werden sogar pädiatrische Autoinjektoren mit Dosierungen von 0,5–1,0 mg hergestellt. Eine Obergrenze für die Atropingabe ist weder für die intramuskuläre noch für die intravenöse Applikation anzugeben, es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die durchschnittliche Erwachsenendosis für einen schwer beeinträchtigten Patienten gewöhnlich 20–30 mg beträgt.

Bei einem leicht geschädigten Patienten mit Pupillenverengung und ohne weitere Zeichen einer systemischen Vergiftung können Atropin- oder Homatropin-Augentropfen als Therapie ausreichen. Dies führt zu einer Pupillenerweiterung von etwa 24 Stunden. Eine merkliche Pupillenverengung oder eine unvollständige Akkommodationsfähigkeit kann noch über Wochen oder selbst Monate anhalten, wenn sich alle anderen Symptome zurückgebildet haben.

Oxime Oxime reaktivieren die Cholinesterase, deren aktives Zentrum an den Nervenkampfstoff gebunden ist, durch einen nukleophilen Angriff (Tab. 262e-4). Eine Therapie mit Oximen stellt damit die normale Enzymfunktion wieder her. Limitiert wird die Oximtherapie durch eine so genannte Alterung des Enzym-Organophosphat-Komplexes, bei der sich eine Seitenkette des Nervenkampfstoffes abspaltet. „Gealterte“ Komplexe sind negativ geladen und Oxime können keine negativ geladenen Komplexe regenerieren. Praktisch wirkt sich das bei jedem Nervenampfstoff anders aus, weil jedes Agens eine eigene Alterungsrate hat. Sarin altert in 3–5 Stunden, Tabun über einen längeren Zeitraum (12–13 h) und VX noch langsamer (> 48 h). Die Alterungsprozesse aller genannten Kampfstoffe dauern viel länger als die zu erwartende Überlebenszeit eines Patienten bei einer unbehandelten Vergiftung mit Nervenampfstoffen, sodass man sie praktisch vernachlässigen kann. Soman hingegen altert binnen 2 Minuten. Somit verlieren Oxime bei der Behandlung einer Soman-Vergiftung bereits wenige Minuten post expositionem ihren therapeutischen Wert. Die verwendeten Oxime variieren von Land zu Land: In den Vereinigten Staaten sind 2-PAM CI MARK 1 Kits und Duodote[®] zugelassen. Beide enthalten 600 mg Pralidoximchlorid. Bei der deutschen Bundeswehr wird der oben genannte ComboPen[®]-Autoinjektor mit 220 mg Obidoximchlorid (zuzüglich der 1,67 mg Atropinbase = 2,0 mg Atropinsulfat) bevorratet. Die Initialdosierung von Pralidoximchlorid beträgt 600, 1200 oder 1800 mg. Da nach einer Applikation von 45 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen eine Blutdruckerhöhung auftreten kann, wurde die intramuskulär zu verabreichende Dosierung auf 1800 mg pro Stunde begrenzt. Für die Zeit, in der keine weiteren Oxime gegeben werden dürfen, wird die alleinige Gabe von Atropin empfohlen. Unter stationären Bedingungen können 2,5–25 mg/kg Pralidoximchlorid die inhibierte Cholinesterase

zur Hälfte reaktivieren. Üblicherweise wird eine Gabe von 1000 mg in einer über 20–30 Minuten langsam laufenden Infusion empfohlen, höchstens jedoch 2500 mg über einen Zeitraum von 1–1,5 Stunden. In Deutschland bevorzugt man die initiale Gabe von 250 mg Obidoxim intravenös (Kinder: 4–8 mg/kg), bei persistierender Symptomatik gefolgt von einer Infusion mit Obidoxim 750 mg/d. Derzeit wird aktiv nach effektiveren Oximen als 2-PAM-Cl und Breitspektrumoximen gesucht.

Antiepileptika Durch Nervengifte hervorgerufene Anfälle reagieren nicht auf die in der Behandlung der Epilepsie gebräuchlichen Antiepileptika einschließlich Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproinsäure und Lamotrigin (Kap. 445). Die einzige Gruppe aus dem Bereich der Antiepileptika, die diese Art Status zu unterbrechen vermag, sind die Benzodiazepine. In den USA ist Diazepam als einziges der Benzodiazepine für die Behandlung von Krampfanfällen beim Menschen zugelassen, obwohl andere von der FDA zugelassene Benzodiazepine (v. a. Midazolam) im Tiermodell eine gute Wirksamkeit gegen durch Nervenkampfstoffe hervorgerufene Anfälle zeigen. Daher wird Diazepam dort in Autoinjektoren zu 10 mg für die intramuskuläre Applikation hergestellt und den US-Streitkräften für diese Zwecke ausgeliefert (Abb. 262e-5B). Auch zivile Stellen in den USA bevorraten dieses Produkt. Extrapolationen aus Tierversuchen zeigen, dass Erwachsene wahrscheinlich 30–40 mg Diazepam intramuskulär benötigen, um einen durch Nervengifte induzierten Status epilepticus zu unterbrechen. Es sei aber auf die verzögerte Bioverfügbarkeit von intramuskulär appliziertem Diazepam hingewiesen. Unter stationären Bedingungen oder bei einem kleinen Kind muss Diazepam in vergleichbarer Dosierung intravenös verabreicht werden. Man könnte diffuse Anfälle mit neuromuskulären Symptomen einer Nervenkampfstoffvergiftung (Faszikulationen) verwechseln. Für die stationäre Behandlung wird daher eine frühzeitige Elektroenzephalographie empfohlen, um zwischen einem nicht konvulsiven Status epilepticus, akuten Anfällen und einer postiktalen Paralyse unterscheiden zu können. Jüngste Studien haben gezeigt, dass Midazolam das wirksamste Benzodiazepin bei durch Nervenkampfstoffe verursachten Krampfanfällen ist. In der Bundesrepublik Deutschland ist die Notfallmäßige Therapie eines Status epilepticus bei einigen midazolamhaltigen Arzneimitteln als Indikation zugelassen. Zum Zeitpunkt der Drucklegung wurde bei der FDA ein Antrag auf eine neue Zulassung von Midazolam bei Epilepsie eingereicht. Die Überlegenheit der intramuskulären Gabe von Midazolam gegenüber der intravenösen Gabe von Lorazepam in einer großen Bevölkerungsstudie des Status epilepticus legt nahe, dass das Rettungspersonal schon bald Autoinjektoren mit Midazolam in die klinische Praxis einführen wird und diese Militärprodukte dadurch in die klinische Medizin integriert werden.

Eine periphere Neuropathie und das so genannte Intermediärsyndrom, auffällige Langzeitwirkungen von Insektizidvergiftungen, sind bei Überlebenden von Nervenkampfstoff-Vergiftungen nicht beschrieben.

Die neueste Forschung hat sich mit Ansätzen beschäftigt, die zu einer vorübergehenden „Immunität“ führen, bzw. mit biologischen Substanzen, die einen Schutz gegenüber tödlichen Nervengiften ohne Nebenwirkungen bieten. Ein neuartiger Ansatz besteht darin, so genannte Scavenger-Enzyme einzusetzen, die hohe Dosen von Nervengiften abfangen können, bevor diese ihre Zielorte erreichen. Die Gesamtheit dieser Studien hat gezeigt, dass sich eine sofortige Reduktion der toxischen Konzentrationen beobachten lässt, wenn diese Scavenger-Enzyme zur Zeit der Exposition im Blut vorhanden sind. Diese Reduktion erfolgt so rasch und weitgehend, dass sich die Notwendigkeit, einem Exponierten Antidota zu verabreichen, theoretisch erübrigt.

■ ZYANID

Aufgrund seiner Eignung für terroristische Szenarien innerhalb geschlossener Räume ist das Interesse an Zyanid gewachsen. In den vergangenen Jahren sind einzelne Angriffe beschrieben worden, bei denen Zyanid zum Einsatz kam, wie z. B. der Angriff auf die Wasserversorgung der US-Botschaft in Italien 2002. Auch der Angriff auf das World Trade Center 1993 steht im Verdacht, ursprünglich als Anschlag unter Verwendung von Zyanid geplant worden zu sein.

Die vorkommenden Hauptformen, Cyanwasserstoff und Cyanchlorid, liegen meist gasförmig vor, da ihr Siedepunkt sehr nah an der Standard-Raumtemperatur liegt. Cyanwasserstoff ist leichter als Luft, die Konzentration nimmt in der Umwelt also rapide ab. Diese Tatsache macht sie für eine militärische Verwendung als Kampfstoff uninteressant, für eine Verwendung in geschlossenen Räumen, wie Bahnhöfen oder Sporthallen, aber zu einer sehr effektiven Waffe. Da Zyanide auch wasserlöslich sind, stellen Sie im Rahmen der Versorgung der Bevölkerung mit Nahrung und Wasser eine Gefahr dar; egal, ob eine Kontamination akzidentell auftritt oder in böser Absicht ausgelöst wurde. Zyanide werden vom Körper gut aufgenommen: durch den Gastrointestinaltrakt, über die Haut oder via Inhalation, was den bevorzugten Weg im Falle eines terroristischen Angriffs darstellt. Zyanid riecht nach Bittermandel, was allerdings nur ca. 50 % der Weltbevölkerung wahrnehmen können.

Einmalig unter den chemischen Kampfstoffen ist die Tatsache, dass Zyanid als normaler Bestandteil in der Umwelt vorkommt, so fungiert es als essenzieller Kofaktor im Stoffwechsel, z. B. als Teil der Vorstufe von Vitamin B₁₂ (Hydroxycobalamin). Zyanid kommt auch in vielen Pflanzen vor, vor allem in Tabak, was die meist 3-fach erhöhten Zyanidwerte bei Rauchern erklärt. Als Folge des regulären Vorkommens von Zyaniden hat der menschliche Körper einen Entgiftungsmechanismus entwickelt, den man sich bei der Behandlung einer akuten Zyanidvergiftung zunutze macht.

Mechanismus

Zyanid verhindert den letzten Schritt der Atmungskette, indem es das Enzym Cytochrom-c-Oxidase hemmt. Die Energiegewinnung der Zelle durch die Verwertung von Sauerstoff kommt dadurch zum Erliegen. Proportional zur seiner metabolischen Rate kommt es zur Vergiftung von Gewebe, die Barorezeptoren in den Carotiden und das Gehirn, metabolisch die aktivsten Gewebe, sind am schnellsten und am schwersten betroffen. Zurückzuführen ist das auf die hohe Affinität des Zyanids für bestimmte Metallionen, vorrangig Cobalt und Eisen. Cytochrom-c-Oxidase enthält Eisen, was die Bindung des Zyanids erklärt. Gewebe, das mit Zyanid vergiftet ist, kann keinen Sauerstoff aus dem Blut aufnehmen. Obwohl der pulmonale Sauerstoffaustausch und die kardiale Pumpfunktion erhalten bleiben, kommt es zum Untergang von Gewebe aufgrund von Hypoxie, die durch die histotoxische Wirkung des Zyanids ausgelöst wird.

Klinisches Bild

Ungefähr 15 Sekunden nach der Inhalation einer hohen Zyanidkonzentration kommt es zu einer kurzzeitigen Tachypnoe, auf die binnen 15–30 Sekunden Krämpfe, ggf. ein Status epilepticus, einsetzen. 2–3 Minuten später setzt die Atmung aus, binnen weniger Minuten kommt es dann zum Herz-Kreislauf-Stillstand.

Nach Inhalation einer größeren Menge Zyanid kann der Tod binnen 8 Minuten eintreten. Kleinere Mengen führen über einen längeren Zeitraum zu Symptomen. Sehr geringe Dosen lösen unter Umständen gar keine Symptome aus und die körpereigene Entgiftung reicht aus, um die kleinen Mengen zu neutralisieren. Cyanchlorid führt zusätzlich zu einer Irritation der Schleimhäute. Die Mehrzahl der Patienten zeigt eine rosa Hautfarbe, da ihr Blut gut oxygeniert bleibt.

Differenzialdiagnose

Bei einem durch eine Chemikalie ausgelösten Massenansturm von Verletzten wäre eine der möglichen Differenzialdiagnosen eine Vergiftung mit Nervengas. Allerdings fehlen bei Patienten mit Zyanidvergiftung die prominenten cholinergen Symptome der Nervengas-Intoxikation wie verstärkte Sekretionen und eine ausgeprägte Miosis. Ebenso tritt die bereits erwähnte und bei zyanidvergifteten Patienten häufig dokumentierte rosa Hautfarbe bei einer Vergiftung mit Nervengasen nicht auf. Wider Erwarten ist eine Zyanose im Rahmen einer Vergiftung mit Zyaniden kein früh auftretendes Symptom.

BEHANDLUNG: NERVENKAMPFSTOFFE

Die Behandlung von Patienten mit einer Zyanidvergiftung beginnt mit der Evakuierung des Patienten aus dem unmittelbaren Kontaminationsbereich, sofern noch nicht geschehen. Eine Dekontamination sollte umgehend erfolgen, weitere Maßnahmen, außer die Entfernung von Kleidung zum Schutz vor versteckten Gas-

ansammlungen in der Kleidung, haben eine nachrangige Bedeutung.

Auch wenn der genaue molekulare Mechanismus des CN^- noch unverstanden ist, profitieren die Patienten von einer Oxygenierung mit Maske, Sauerstoffbrille oder durch endotracheale Intubation.

THERAPIE MIT ANTIDOT Der angeborene körpereigene Entgiftungsmechanismus des Leberenzym Rhodanase wird durch die Gabe von Antidota erweitert. Die Affinität des Zyanids gegenüber bestimmten Metallionen wird ebenfalls ausgenutzt. Die gängigen Antidota sind in **Tabelle 262e-1** aufgeführt.

Das klassische Zyanid-Antidot-Kit besteht aus zwei intravenös zu applizierenden Lösungen: Natriumnitrit und Natriumthiosulfat. In Deutschland hat sich die Kombination von 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) und Natriumthiosulfat im präklinischen Bereich durchgesetzt. Ziel ist es dabei, das aufgenommene Zyanid in ungefährliches Thiocyanat umzuwandeln, was dann ausgeschieden werden kann. Auch in Verwendung ist die Applikation von Hydroxycobalamin (Cyanokit®), was allerdings mehr bei Rauchgasintoxikationen mit Verdacht auf Zyanidbeteiligung angewendet wird. Nitrate sind Methämoglobin-Bildner. Appliziertes Nitrat wandelt im Körper Hämoglobin in Methämoglobin um. Dies geschieht durch die Oxidation des zweiwertigen Fe^{2+} der Häm-Gruppe zum dreiwertigen Fe^{3+} . CN^- wird aufgrund seiner höheren Affinität zum dreiwertigen Eisen-Ion vom Methämoglobin komplexiert (es entsteht Cyanmethämoglobin) und die Cytochrom-c-Oxidase wird nicht gehemmt. Die Atmungskette kann wie gewohnt ablaufen.

Kürzlich veröffentlichte Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass Nitrate über einen zweiten Wirkungsmechanismus mithilfe des Neurotransmitters Stickstoffmonoxid (NO) wirken. Dies wäre eine Erklärung für die schnellere Gesundung von zyanidvergifteten Patienten nach Gabe von Nitraten, als man es durch die bekannte Rate der Methämoglobin-Bildung erwarten würde.

Die Gabe von Nitraten rettet den Patienten zwar akut vor dem Tod, allerdings fällt dabei eine instabile Menge an Cyanmethämoglobin an, für dessen Abbau ein Schwefel-Donor nötig ist. Na-

triumthiosulfat kann hier als Donor fungieren, indem durch Rhodanase der Schwefel abgespalten und für die Umwandlung von Zyanid in Thiocyanat verwendet wird. Das entstandene stabile Thiocyanat kann einfach über den Urin ausgeschieden werden. Da bei Rauchgasintoxikation die Sauerstoffsättigung des Blutes ohnehin erniedrigt ist, kann eine Gabe von Nitraten mit der folgenden Bildung von Methämoglobin die intoxikierten Patienten weiter gefährden, weshalb von der Nitratgabe abgesehen werden sollte.

Vor kurzem wurde Hydroxycobalamin (Vitamin B_{12}) als alternatives Antidot von Zyanid zugelassen. Im Gegensatz zu Natriumnitrit und Natriumthiosulfat muss es vor Ort angemischt werden. Die hypotone Nebenwirkung des Nitrats tritt bei der Anwendung von Hydroxycobalamin nicht auf, aber in vielen Fällen, in denen es von Nutzen war, musste zusätzlich Natriumthiosulfat gegeben werden. Hydroxycobalamin verursacht eine Hautverfärbung ins Orange, die allerdings keine ernsthaften Nebenwirkungen verursacht.

Bei der Anwendung aller genannten Antidote ist ein venöser Zugang für die Applikation erforderlich. Ausnahme ist das Amylnitrat, das als nicht invasives Antidot-Kit erhältlich ist, obwohl es bis jetzt nicht formal von der FDA genehmigt wurde. Diese Kits enthalten Amylnitratperlen, welche mittels einer Inhalationsvorrichtung mechanisch zerkleinert und vom Patienten eingeatmet werden können.

Keines der genannten Antidote besitzt eine Zulassung zur Anwendung an Kindern.

Prognose

Verglichen mit Fällen anderer chemischer Vergiftung tendieren Zyanidvergiftungen zu einer schnellen Rekonvaleszenz. Berichten zufolge konnten viele der industriell exponierten Personen innerhalb des gleichen Tages ihre Arbeit wieder aufnehmen. Wenn ein Patient eine große Dosis aufnimmt, verstirbt er in der Regel wenige Minuten nach der Exposition.