

Notfall Rettungsmed 2013 · 16:382–388
 DOI 10.1007/s10049-013-1731-9
 Online publiziert: 18. Juli 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion

M. Baubin, Innsbruck
 B. Gliwitzky, Offenbach a.d. Queich
 T. Luiz, Kaiserslautern
 H.P. Moecke, Hamburg
 S. Poloczek, Berlin

Vorkommen von Blausäure und Cyaniden

Cyanid-Intoxikationen können außer durch Blausäure und ihre anorganischen Salze auch durch Freisetzung von Cyanid aus organischen Verbindungen, die eine Nitrilgruppe enthalten, verursacht werden. Aus chemisch-toxikologischer Sicht lassen sich Stoffe, die eine Cyanid-Intoxikation verursachen können, in 5 Gruppen einordnen (■ Tab. 1, [13]). Aus praktischer Sicht wird der Notarzt am ehesten mit Cyanid-Intoxikationen unterschiedlicher Schwere im Rahmen von Brandgasinhalationen konfrontiert. Vergiftungen mit Steinobstkernen, die zyanogene Glykoside enthalten, können ebenfalls vorkommen. Deutlich seltener sind Suizidversuche bei Personen, die Zugang zu Cyaniden besitzen. Im Einzelfall schwer einzuschätzen sind Arbeitsunfälle insbesondere mit organischen Verbindungen, die ggf. Cyanid freisetzen können, aber z. T. auch weitere toxische Eigenschaften besitzen.

Blausäure als Bestandteil von Brandgasen

Eine Gefährdung bei Bränden entsteht durch Einwirkung hoher Temperaturen, direktem Kontakt mit dem Feuer, Sauerstoffmangel und Freisetzung toxischer Gase und Dämpfe. In unmittelbarer Nähe des Brandherdes entsteht eine akute Gefahr durch Einwirkung hoher Temperaturen, die 500–1200°C erreichen können (■ Tab. 2, [1]). Bei Gebäudebränden werden die von Menschen tolerierten Temperaturen in der unmittelbaren Nachbarschaft des Brandherdes i. d. R. innerhalb von 5–10 min überschritten [3]. In Nachbarräumen besteht eine besondere Gefährdung durch Brandgase. Etwa 80% der Todesopfer bei Bränden sterben nicht an

A. Rump

Sanitätsakademie der Bundeswehr, München

Cyanid-Intoxikationen

Verbrennungen, sondern an den Folgen der Rauchgasinhalation.

Bei Bränden sind insbesondere Kohlenmonoxid, Reizgase und Blausäure toxikologisch relevant [19, 26]. Kohlenmonoxid entsteht bei der unvollständigen Verbrennung organischer Materialien. Es wird an Hämoglobin gebunden und verhindert den Sauerstofftransport. Darüber hinaus können verschiedene Reizgase entstehen (z. B. Chlorwasserstoff aus Polyvinylchlorid, nitrose Gase, Schwefeldioxid, Acrolein etc.), die ein toxisches Lungenödem verursachen können. Blausäure entsteht bei der Verbrennung/Verschmelzung von stickstoffhaltigem organischem Material (Wolle, Seide, Nylon, Polyurethan, Polyacrylnitril). Die Blausäurebildung ist temperaturabhängig. Die Blausäurekonzentration in Brandgasen ist daher stark abhängig vom brennenden Material und den momentanen Temperaturverhältnissen im Brandherd, die sich im Lauf des Geschehens verändern. Modellversuche zur Entwicklung von toxischen Gasen bei Verbrennung von Polyurethan zeigen, dass hohe, toxikologisch relevante Blausäurekonzentrationen zu Beginn des Brandes vorliegen können, um im weiteren Verlauf auf niedrige Werte abzufallen [3]. Die Tatsache, dass bei Ankunft der Feuerwehr keine Blausäure nachweisbar ist, spricht daher nicht zwangsläufig gegen eine Blausäure-Intoxikation bei Brandopfern.

» Bei Bränden sind Kohlenmonoxid, Reizgase und Blausäure toxikologisch relevant

Cyanid-Konzentrationen im Blut von Brandopfern wurden in verschiedenen Studien untersucht, um die tatsächliche Bedeutung der Blausäure bei Bränden zu

ermitteln. Diese war teilweise umstritten. Eine Übersicht über publizierte Cyanid-Konzentrationen bei Brandopfern sowie eine Untersuchung von 364 Fällen finden sich z. B. bei Barillo et al. [1]. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Cyanid-Intoxikationen bei Brandopfern verhältnismäßig selten auftreten und meist mit sehr hohen Carboxyhämoglobin-Werten vergesellschaftet sind. Diese und vergleichbare Ergebnisse sind aber mit großem Vorbehalt zu werten, da die Blutproben zur Bestimmung der Cyanid-Konzentrationen zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten und z. T. erst im Rahmen von Obduktionen gewonnen wurden.

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Baud et al. [2], die am Ort des Geschehens bei 109 Brandopfern vor Therapiebeginn Blutproben zur Cyanid-Bestimmung gewannen (■ Tab. 3). Unter den 43 nichtüberlebenden Brandopfern lag die Cyanid-Konzentration bei 32 Opfern (74%) über 40 µmol/l (1,0 mg/l; toxische Konzentration) und bei 20 Opfern (46%) über 100 µmol/l (2,6 mg/l; letale Konzentration). Insgesamt 27 Brandopfer zeigten Brandwunden, und bei 13 betrug die Wundoberfläche über 80% der Körperoberfläche. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Brandwunden und den Cyanid- oder Kohlenmonoxidkonzentrationen bestand nicht. Bei 6 Patienten wurden 2 oder 3 Blutproben vor Beginn der Antidottherapie entnommen. Die Halbwertszeit für Cyanid wurde mit etwa 1 h ermittelt. Diesen Ergebnissen muss ein besonderes Gewicht beigemessen werden, da die Blutentnahmen frühzeitig nach Rettung der Verletzten erfolgten. Der rasche Abfall der Cyanid-Konzentrationen belegt außerdem, dass Konzentrationsbestimmungen zu späteren Zeitpunkten zu irrigen Annah-

Tab. 1 Klassifizierung von Stoffen, die eine Cyanid-Intoxikation verursachen können. (Aus [13])

| Stoffgruppe | Toxizität |
|---|---|
| Blausäure, anorganische Cyanidsalze | Cyanid-Intoxikation durch Inhibition der Cytochromoxidase |
| Halogenierte Cyanid-Derivate (Chlor- und Bromcyan) | Cyanid-Intoxikation + starke Reizung der Schleimhäute und Atemwege (Lungenödem) |
| Nitrile (z. B. Acetonitril) | Protrahiert einsetzende Cyanid-Intoxikation + ggf. Reizung von Haut, Schleimhäuten und Respirationstrakt + ggf. weitere toxische Wirkungen |
| Cyanogene Glykoside (z. B. Amygdalin) | Protrahiert einsetzende Cyanid-Intoxikation |
| Chemisch verwandte Stoffe (z. B. Kalziumcyanamid, Isocyanate) | Keine Cyanid-Intoxikation Vasodilatation, Schock (Antabus-Effekt) durch Kalziumcyanamid Starke Reizung der Schleimhäute und Atemwege durch Isocyanate |

Tab. 2 Toleranzzeiten verschiedener Temperaturen beim Menschen. Bei Temperaturen über 150°C ist die Handlungsfähigkeit (Flucht) stark eingeschränkt, die Mundatmung wird schwierig. (Aus [3])

| Temperatur (°C) | Toleranzzeit |
|-----------------|--------------|
| 50 | 3–5 h |
| 70 | 1 h |
| 140 | 5 min |

Tab. 3 Ergebnisse der Studie von Baud et al. [2] zum Vorliegen einer Cyanid-Intoxikation bei Brandopfern

| | Anzahl (n) | CO (mmol/l) | HCN (µmol/l) |
|----------------------|------------|-------------|--------------|
| Kontrollgruppe | 114 | – | 5,0±5,5 |
| Brandopfer insgesamt | 109 | 1,5±1,7 | 59,0±77,9 |
| Überlebende | 66 | 0,7±0,7 | 21,6±36,4 |
| Verstorbene | 43 | 2,8±2,0 | 116,4±89,6 |

CO Kohlenmonoxid, HCN Cyanid.

Toxische CO-Konzentration >1,0 mmol/l; letale CO-Konzentration >5,8 mmol/l; toxische HCN-Konzentration: >40 µmol/l=1,0 mg/l; letale HCN-Konzentration: >100 µmol/l=2,6 mg/l.

men führen können. Es muss daher mit Cyanid-Intoxikationen gerechnet werden, auch wenn die Blausäurekonzentrationen in Brandgasen sehr unterschiedlich sein dürften.

Blausäure, Cyanide und Nitrile als Industriechemikalien

Blausäure aber auch einige anorganische Cyanide werden zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt. Es handelt sich um sehr wirksame Entwesungsmittel auf Schiffen oder in Gebäuden.

Alkalicyanide sind in der Metallindustrie weit verbreitet. Sie dienen der Gold- und Silbergewinnung, der Oberflächenbehandlung von Metallen und der Galvanisierung. Weiterhin werden sie auch in der chemischen Industrie bei der Her-

stellung von Kunststoffen und Farben genutzt. Neben der Cyanid-Freisetzung muss z. T. mit weiteren toxischen Eigenschaften gerechnet werden. Blausäure ist eine sehr schwache Säure (pKa=9,2), ihre Salze sind stark alkalisch und wirken ätzend.

» Alkalicyanide sind in der Metallindustrie weit verbreitet

Die halogenierten Derivate Chlorcyan oder Bromcyan besitzen eine stark reizende Wirkung auf die Schleimhäute und die Atemwege und können ein toxisches Lungenödem verursachen. Längere Expositionszeiten sind daher kaum zu erwarten, so dass Cyanid-Intoxikationen nur selten entstehen.

Schwer einzuschätzen sind Intoxikationen mit organischen Nitrilen. Neben Arbeitsunfällen können Nitrile im Ausland auch als Lösungsmittel in einigen kosmetischen Präparaten vorkommen (z. B. Acetonitril zur Lösung künstlicher Fingernägel). Insbesondere aliphatische Nitrile können Cyanid-Ionen durch Metabolisierung der Muttersubstanzen freisetzen. Im Vergleich zur Vergiftung mit Blausäure oder ihren anorganischen Salzen, zeigen diese Intoxikationen einen protrahierten Verlauf (Latenz von mehreren Stunden bis zum Auftreten von Symptomen), so dass die Patienten auf jeden Fall engmaschig über mindestens 24 h überwacht werden müssen. Nicht alle organischen Nitrile sind geeignet, eine Cyanid-Intoxikation zu verursachen und weitere toxische Effekte können im Vordergrund stehen (z. B. bei Acrylnitril). Aromatische Kohlenwasserstoffe mit Nitrilgruppen, die unmittelbar an den Benzolkern gebunden sind, erweisen sich als relativ stabil und setzen allgemein nur wenig Cyanid frei. Andererseits können aber Nitrile zusätzliche toxische Eigenschaften besitzen, die im Verhältnis zur Cyanid-Freisetzung sogar im Vordergrund stehen (z. B. Acrylnitril inhibiert Enzyme mit Sulfhydrylgruppen und besitzt außerdem eine reizende Wirkung auf die Atemwege).

Blausäure und Cyanide als chemische Kampfstoffe

Der mögliche Einsatz von Blausäure und Cyaniden als chemische Kampfstoffe soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden [12]. Blausäure wurde erstmals 1916 auf französischer Seite als Kampfstoff eingesetzt. Der militärische Nutzen erwies sich allerdings wegen der hohen Flüchtigkeit und der niedrigen Konzentrationen, die in der Luft erreicht wurden, als gering. Hinzu kommt eine relativ geringe thermische Beständigkeit von Blausäure. Auch ist es wesentlich einfacher, sich gegen Blausäure und Chlorcyan zu schützen, da diese zumindest in Form von Dämpfen praktisch nur über die Atemwege und nicht über die Haut resorbiert werden. Dies erklärt, warum Cyanide als Kampfstoffe nie die Bedeutung der Nervenkampfstoffe, aber auch

wegen ihrer grundsätzlich anderen Merkmale (fehlende Sesshaftigkeit zur Kontamination des Geländes) nie die Bedeutung der Hautkampfstoffe erlangt haben.

Die Häufigkeit, mit der Blausäure in Zusammenhang mit terroristischen Anschlägen Erwähnung findet, ist allerdings auffällig [10, 28]. In Zusammenhang mit dem Anschlag auf das World Trade Center 1993 wurde der versuchte Einsatz von Cyaniden diskutiert, aber nicht bewiesen. Im Nachgang zum Sarin-Anschlag in Tokio soll im Mai 1995 ein weiterer versuchter Anschlag auf die U-Bahn-Station Shinjuku durch Mischung von Natriumcyanid und Schwefelsäure zur Erzeugung von Blausäure verhindert worden sein. Im Jahr 2002 kam es in Rom zu Verhaftungen wegen des Verdachts eines Giftanschlags auf die Wasserversorgung der US-Botschaft. Dabei wurde Kaliumferrocyanid sichergestellt. Von besonderem Interesse sind wiederum die Berichte über einen geplanten Anschlag auf die U-Bahn von New York, der im Jahr 2003 mittels einer „mubtakkar“ („Erfindung“) genannten Einrichtung vorbereitet worden sein soll [25]. Dabei soll es sich um ein Gerät handeln, in dem Natriumcyanid mit Salzsäure zur Erzeugung von Blausäure zusammengeführt wird.

Es sollte daher nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Anschlagversuche dieser Art stattfinden könnten. Auch durch akzidentelle oder mutwillige Beschädigung von Industrieanlagen könnten Cyanide freigesetzt werden. Unter den Chemikalien, die in Zusammenhang mit sog. NBC-ROTA-Ereignissen („release other than attack events“) als besonders kritisch angesehen werden, befindet sich auch Blausäure [5, 20].

Cyanogene Glykoside als Bestandteil von Obstkernen

Einige Nahrungsmittel enthalten Glykoside, aus denen im Organismus Cyanid freigesetzt werden kann [15]. Hierzu gehört z. B. Amygdalin in bitteren Mandeln und Kernen von Steinobst. Durch traditionelle Zubereitungsmethoden der Speisen werden im Regelfall diese toxischen Bestandteile aus den Nahrungsmitteln entfernt (z. B. durch Schälen, Zerquetschen, Einweichen und Kochen). Auch wenn

Notfall Rettungsmed 2013 · 16:382–388 DOI 10.1007/s10049-013-1731-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Rump

Cyanid-Intoxikationen

Zusammenfassung

Einleitung. Blausäure spielt als Bestandteil von Brandgasen, als Industriechemikalie und als möglicher chemischer Kampfstoff eine bedeutende Rolle. Die Symptomatik kann bei inhalativer Exposition hoher Blausäurekonzentrationen perakut verlaufen. Vergiftungssymptome können aber nach Ingestion organischer Verbindungen mit Nitrilgruppen, aus denen metabolisch Cyanid freigesetzt wird, auch erst nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden auftreten. Cyanid führt durch Blockade der Cytochromoxidasen der Atmungskette zu einer inneren Erstickung.

Material und Methoden. Neben unspezifischen lebenserhaltenden Maßnahmen ist eine Antidotbehandlung indiziert. Dimethylaminophenol (DMAP) induziert die Bildung von Methämoglobin, das auf Grund seines dreiwertigen Eisens Cyanid-Ionen bindet und damit die Atmungskette entlastet. DMAP sollte nur bei schweren Intoxikationen mit bewusstlosen Patienten appliziert werden. Alternativ kann Hydroxocobalamin (Vitamin B12) in hoher Dosierung (70 mg/kg

Körpergewicht) zur direkten Komplexbildung des Cyanids verabreicht werden. Nach Inhalation von Brandgasen muss eine gleichzeitig vorliegende Kohlenmonoxid-Intoxikation berücksichtigt werden. Wenn keine Möglichkeit besteht, präklinisch den Carboxyhämoglobin-Anteil am Gesamthämoglobin zu bestimmen, sollte die Gabe von Hydroxocobalamin oder DMAP in reduzierter Dosierung erfolgen (1–2 mg/kg). Im Anschluss sollte Natriumthiosulfat (0,1 g/kg Körpergewicht) zur Beschleunigung der Entgiftung von Cyanid verabreicht werden. Bei Intoxikationen mit leichter Symptomatik ist die Gabe von Natriumthiosulfat allein ausreichend. Nach Inhalation von Brandgasen muss auch mit der Einwirkung von Reizgasen, die ein toxisches Lungenödem verursachen können, gerechnet werden.

Schlüsselwörter

Cyanogene Glykoside · Nitrile · Antidote · Methämoglobinbildner · Vitamin B12

Cyanid poisoning

Abstract

Introduction. Cyanide is important as a component of smoke, as an industrial chemical and as a potential chemical weapon. In cases of inhalational exposure to high cyanide concentrations the poisoning is fulminant. Poisoning can also occur after ingestion of organic compounds with nitrile groups. As cyanide is released metabolically, the symptoms may develop after a latency period of several hours. Cyanide acts through a blockade of cytochrome oxidases and leads to internal suffocation.

Material and methods. In addition to non-specific life support an antidote treatment is indicated. Dimethylaminophenol (DMAP) induces the formation of methemoglobin which binds cyanide ions because of its trivalent iron ion and thus reduces the burden on the respiratory chain (3–4 mg/kg body weight forming about 30% methemoglobin). However, DMAP should only be given in cases of severe poisoning to unconscious patients. Alternatively, hydroxocobalamin (vitamin B12) may be administered at high doses (70 mg/kg) as it binds and inactivates cyanide. After inhalation of incendiary smoke,

concomitant carbon monoxide poisoning with reduced oxygen-carrying capacity of the blood must be taken into account. In case the percentage of carboxyhemoglobin in blood cannot be determined, hydroxocobalamin, if available, or DMAP at reduced doses (1–2 mg/kg) should be given. In addition sodium thiosulphate (0.1 g/kg i.v.) should be administered to accelerate the detoxification of cyanide. In cases of mild poisoning the administration of sodium thiosulphate alone is sufficient. Fire smoke also contains irritant gases and the risk of pulmonary edema must be considered. Besides the metabolic release of cyanide, organic compounds with nitrile groups often cause non-specific central nervous disorders and many volatile compounds are also irritant gases. Moreover, these organic nitriles may have additional substance-specific toxic effects, so that it is highly advisable to contact a poison control center.

Keywords

Cyanogenic glycosides · Nitriles · Antidote · Methemoglobin forming compound · Vitamin B12

das intakte Glykosid nicht toxisch ist, entsteht durch Einwirkung von Darmbakterien daraus ein Cyanhydrin, das Blausäure freisetzt. Die Vergiftungssymptomatik entwickelt sich dementsprechend protrahiert. Der verstärkte Verrieb von bitteren Aprikosenkernen, die gegen Krebs wirksam sein sollen („Vitamin B17“) ist möglicherweise geeignet, vermehrt Intoxikationen durch cyanogene Glykoside nach sich zu ziehen. Diese können sich präklinisch durch eine Bewusstseinsstrübung ungeklärter Ursache äußern und ggf. leicht mit einer Alkohol- und/oder Tablettenintoxikation verwechselt werden [17].

Mechanismus und Symptome

Mechanismus der Toxizität

Eine Übersicht zur Toxikologie von Cyaniden findet sich bei Salkowski und Penney [21]. Das Cyanid-Ion hat eine hohe Affinität zu bestimmten Schwermetallionen, insbesondere auch zu dreiwertigem (nicht zu zweiwertigem) Eisen. Durch Bindung an das dreiwertige Eisen von Cytochromoxidasen blockiert Cyanid die mitochondriale Atmungskette. Sauerstoff kann für die zelluläre Atmung nicht mehr aktiviert werden. Es kommt zur inneren Erstickung. Neben der Cytochromoxidase werden auch zahlreiche weitere Metallenzyme oder Enzyme, die im aktiven Zentrum eine Carbonylfunktion aufweisen, gehemmt [7]. Cyanid inhibiert z. B. die Glutamatdecarboxylase, durch die Gamma-Aminobuttersäure (GABA), ein inhibitorischer Neurotransmitter, entsteht. Hierdurch wird die Krampfbereitschaft gefördert. Aber auch ohne Konvulsionen kann eine Rhabdomyolyse entstehen, die im Nachhinein ein Nierenversagen induzieren kann.

Toxikokinetik

Blausäure wird über die Lunge rasch resorbiert und kann insbesondere bei Einwirkung hoher Konzentrationen innerhalb von Sekunden bis Minuten zu Vergiftungserscheinungen führen. Nach Ingestion von Alkalisalzen der Blausäure wird im Magen Blausäure freigesetzt. Vergiftungserscheinungen können nach wenigen Minuten eintreten. Nach Inges-

tion von Glykosiden oder Acetonitril, die Cyanid erst nach Metabolisierung freisetzen, kann bis zum Auftreten von Symptomen eine längere Latenzzeit von mehreren Stunden vergehen.

» Blausäure kann innerhalb von Sekunden bis Minuten zu Vergiftungserscheinungen führen

Cyanid wird im Organismus rasch entgiftet und hauptsächlich unter der Einwirkung des Enzyms Rhodanase an Schwefel gekoppelt. Das entstehende Thiocyanat (Rhodanid) ist weit weniger toxisch als Cyanid und wird größtenteils unverändert renal ausgeschieden. Die Entgiftungsgeschwindigkeit von Cyanid beträgt 0,1 mg/kg/h (Mensch) bis 1 mg/kg/h (Tierversuche). Limitierend für die Entgiftung von Cyanid ist die Verfügbarkeit von Schwefel aus dem Intermediärstoffwechsel.

Symptomatologie

Leichte Cyanid-Intoxikationen führen zu Konzentrationsstörungen, Druckgefühl im Kopf, Angstgefühl, Atemnot, Tachypnoe, vertiefte Atmung, retrosternale Schmerzen, Herzklopfen, Übelkeit und Erbrechen. Bei schweren Fällen besteht Bewusstlosigkeit, Mydriasis, Krampfanfälle, Schnappatmung, Atem- und Herzstillstand. Die Haut ist typischerweise rosig. Nach Ingestion kann ein Bittermandelgeruch auf das Vorliegen einer Cyanidvergiftung hinweisen.

Nach Ingestion der Alkalisalze der Blausäure (Natrium- oder Kaliumcyanid) ist auch mit Verätzungen von Ösophagus und Magen zu rechnen. Nach Ingestion von Verbindungen, aus denen Cyanid erst im Organismus langsam freigesetzt wird (Glykoside, Acetonitril), kann sich die Symptomatik stark protrahiert entwickeln. Der Patient ist immer stationär aufzunehmen und zu beobachten.

Im Rettungsdienst wird sich eine suizidale oder akzidentelle Cyanid-Ingestion möglicherweise aus den Begleitumständen ergeben (Abschiedsbrief, Berufszugehörigkeit, Vorfinden entsprechender Cyanid-Präparate).

Bei bewusstlosen Brandopfern ist zunächst immer von einer Kohlenmonoxid-Intoxikation auszugehen. Eine zusätzlich vorliegende Cyanid-Intoxikation kann am Ort des Geschehens vermutet, aber nicht mit Sicherheit festgestellt oder ausgeschlossen werden. In Abwesenheit eines Traumas ist nach Inhalation von Brandgasen bei einer arteriellen Hypotonie an eine Blausäure-Intoxikation zu denken. Es wurde beschrieben, dass bei Kollaps in Folge einer Cyanid-Intoxikation die Herzfrequenz im Normbereich verbleibt [8].

Prinzipien der Therapie

Grundlegend ist die Gabe von Sauerstoff. Auch wenn der Wirkmechanismus es zunächst nicht erwarten lässt, ist bei Cyanid-Vergiftung eine gute Oxygenierung im Tierversuch und im klinischen Umfeld therapeutisch wirksam. Tierversuche weisen darauf hin, dass selbst bei Einwirkung letaler Cyanid-Konzentrationen eine Restaktivität der Cytochromoxidasen verbleibt. Diese Cyanid-insensitive Restatmung kann durch eine gute Oxygenierung optimiert werden.

» Grundlegend ist die Gabe von Sauerstoff

Weiterhin wurde argumentiert, dass die Reaktivierung der Cytochromoxidasen in Anwesenheit von Sauerstoff schneller erreicht werden könnte. Neben den allgemeinen lebenserhaltenden Maßnahmen besteht bei Cyanid-Intoxikationen allerdings eine klare Indikation für den Einsatz geeigneter Antidote. Es werden dabei zwei Ziele verfolgt:

1. eine schnelle Bindung der Cyanid-Ionen zur Entlastung der Atmungskette,
2. eine beschleunigte Metabolisierung von Cyanid zum weniger toxischen Thiocyanat (Rhodanid).

Bindung von Cyanid und Entlastung der Atmungskette

Anwendung finden Methämoglobinbildner, wie Amylnitrit, Natriumnitrit oder Dimethylaminophenol (DMAP), die zweiwertiges Eisen im Hämoglobin zu dreiwertigem Eisen oxidieren. Das dreiwertige

Eisen im Methämoglobin bindet Cyanid-Ionen, die von den Cytochromoxidasen der Atmungskette abgezogen werden. Als Mittel der Wahl wird in Deutschland DMAP empfohlen in einer Dosierung von 3–4 mg/kg (entsprechend 1 Amp. = 250 mg bei Erwachsenen). Diese Dosierung erzeugt innerhalb weniger Minuten eine Umwandlung von etwa 30% des Hämoglobins in Methämoglobin (15% Methämoglobin nach 1 min, 30–35% Methämoglobin nach 15 min). Bei einem gesunden, nicht-anämischen Erwachsenen sind 30% Methämoglobin i. d. R. ungefährlich. Es entsteht eine Bindungskapazität für Cyanid-Ionen, die in etwa dem 5-fachen der tödlichen Dosis entspricht. Eine nennenswerte Beeinflussung von Atmung oder Kreislauf findet durch DMAP nicht statt.

Durch DMAP kann eine leichte Hämolyse ausgelöst werden. Nephrotoxische Effekte wurden bei Ratten beschrieben. Die Angaben zu einer möglichen Mutagenität sind widersprüchlich. DMAP sollte vorzugsweise – wie alle Medikamente in Notfallsituationen – intravenös verabreicht werden. Die intramuskuläre Applikation von DMAP ist aber ebenfalls möglich. Sie führt allerdings zu schmerzhaften Muskelnekrosen, die mit Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und Fieber assoziiert sind. Eine wiederholte Applikation von DMAP bei Erfolglosigkeit sollte unterlassen werden, da hierdurch bedrohliche Methämoglobinämien erzeugt werden (körpereigene Reduktion von Methämoglobin: 5–7%/h).

Durch Natriumnitrit wird Methämoglobin sehr viel langsamer gebildet als durch DMAP (empfohlene Dosierung: 300 mg, maximale Methämoglobin-Konzentrationen nach 50 min; [11]). Im Vergleich zu DMAP verursacht Natriumnitrit auch eine ausgeprägte Hypotonie und beim Einsatz in der empfohlenen Dosierung sind die erzielten Methämoglobin-Konzentrationen auch niedriger (im Durchschnitt 10,5% des Gesamthämoglobins; [11]). Tierversuche sprechen allerdings dafür, dass auch mit diesen niedrigeren Methämoglobin-Konzentrationen eine gute schützende Wirkung bei Cyanid-Intoxikationen erzielt wird [4]. Die Frage nach der optimal anzustrebenden Methämoglobinkonzentration bei Cyanid-Intoxikationen bleibt derzeit offen.

Kobaltverbindungen bilden mit Cyanid ebenfalls stabile Komplexe und sind daher theoretisch als rasch wirk-same Antidote bei Cyanid-Intoxikationen geeignet. Kobalt(II)-Salze und auch Co2(EDTA) (Kelocyanor) besitzen allerdings eine erhebliche Eigentoxizität, die ihre Anwendung praktisch ausschließt.

Cyanid wird auch durch Vitamin B12 in Form des Hydroxocobalamins gebunden. Das entstehende Cyanocobalamin wird anschließend unverändert renal ausgeschieden. Benötigt werden hohe Dosen: 1 mol Hydroxocobalamin bindet 1 mol Cyanid. Die bei Cyanid-Intoxikationen empfohlene Dosierung liegt bei 70 mg/kg Körpergewicht (5 g beim Erwachsenen). Eine weitere Dosis von 5 g kann über 2–4 h mittels Perfusor appliziert werden. Bei oralen Suizidversuchen mit großen Mengen von Cyanidsalzen sind zur Neutralisierung ggf. höhere Dosen an Hydroxocobalamin erforderlich. Zur Therapie der Cyanid-Intoxikation geeignet und bestimmt ist die hochkonzentrierte Hydroxocobalamin-Zubereitung Cyanokit (1 Packung enthält 2 Flaschen à 2,5 g Hydroxocobalamin als gefriergetrocknete Substanz). Nach Hydroxocobalamin-Gabe wurden anaphylaktische Reaktionen beschrieben. Das Antidot wird ansonsten aber selbst in den hohen erforderlichen Dosen gut vertragen. Anzumerken ist, dass eine dunkelrote Verfärbung des Urins resultiert, die 5 bis 7 Tage anhalten kann. Diese darf nicht als Symptom einer Hämolyse oder Rhabdomyolyse fehlgedeutet werden.

Bei der Behandlung von Brandopfern muss mit einer kombinierten Kohlenmonoxid- und Cyanid-Intoxikation gerechnet werden.

Eine Kohlenmonoxidintoxikation wird durch Sauerstoffgabe therapiert. Sauerstoff verdrängt Kohlenmonoxid aus seiner Bindung an das Hämoglobin und erhöht somit die herabgesetzte Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Bei Luftatmung beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Kohlenmonoxid 4–5 h. Bei Atmung von 100% O₂ verkürzt sich die Eliminationshalbwertszeit auf 1–2 h. Bei Atmung von 100% O₂ unter hyperbaren Bedingungen in einer üblichen therapeutischen Tiefe

von 18 m (entsprechend einem O₂-Partialdruck: 2,8 bar absolut) beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Kohlenmonoxid nur noch 15–30 min. Unter hyperbaren/hyperoxischen Bedingungen ist bei einem inspiratorischen O₂-Partialdruck von 2,8 bar (absolut) auch ausreichend O₂ im Plasma physikalisch gelöst, um den Bedarf der Gewebe zu decken [9].

Durch Kohlenmonoxid fällt ein Teil des Hämoglobins für den Sauerstofftransport bereits aus. Durch Gabe eines Methämoglobinbildners (DMPA) wird die Sauerstofftransportkapazität weiter herabgesetzt. Eine nicht lebensbedrohliche Kohlenmonoxid-Intoxikation (z. B. 30% Carboxyhämoglobin) kann durch Gabe von DMAP in der üblicherweise empfohlenen Dosis (3–4 mg/kg, Bildung von 30% Methämoglobin) in einen lebensbedrohlichen Zustand übergehen. Zur Messung des Anteils an Carboxyhämoglobin im Blut steht inzwischen ein Pulsoxymeter zur Verfügung, der in diesen Situationen sehr gewinnbringend eingesetzt werden kann (RAD-57 Puls-CO-Oximeter der Firma Masimo).

Falls bei begründetem Verdacht auf eine schwere Cyanid-Intoxikation nach Brandgasinhalation nur DMAP als Antidot zur Verfügung steht und eine Abschätzung des Carboxyhämoglobins vor Ort nicht möglich ist, sollte DMAP zunächst in reduzierter Dosierung verabreicht werden (1–2 mg/kg). Als sinnvolle Alternative kann Hydroxocobalamin eingesetzt werden, da hierdurch die Sauerstofftransportkapazität nicht reduziert wird. Hydroxocobalamin wird von einigen Autoren heute generell bei Cyanid-Intoxikationen als Antidot der Wahl angesehen [18] und besonders im französischen Sprachraum wird der Einsatz bereits im begründeten Verdachtsfall auf eine Cyanid-Intoxikation empfohlen [16]. Die Evidenz zur klinischen Wirksamkeit, insbesondere bei Intoxikationen durch Brandgase, die qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich zusammengesetzt sein können, ist allerdings limitiert [27]. Bisher wenig beachtet, aber möglicherweise für die Wirksamkeit als Antidot bei schweren Cyanid-Intoxikationen von Bedeutung, könnte dabei auch die Invasionskinetik, d. h. die Infusionsrate des Hydroxocobalamins sein [27]. Auf der Basis der

verfügbaren Datenlage kann derzeit keine Indikation für eine systematische prophylaktische Gabe von Hydroxocobalamin bei Patienten mit Brandgasintoxikation abgeleitet werden [23]. Auch gehört Hydroxocobalamin nicht zu den Antidoten, die nach Expertenmeinung obligat auf arztbesetzten Rettungsmitteln vorzuhalten sind [22].

Beschleunigung der Entgiftung

Cyanid wird durch das Enzym Rhodanase zu Thiocyanat (Rhodanid) metabolisiert, das renal ausgeschieden wird. Die Entgiftung von Cyanid wird durch die Verfügbarkeit von Schwefel limitiert und kann durch Gabe von Natriumthiosulfat beschleunigt werden (0,1 g/kg intravenös). Natriumthiosulfat ist auch in hohen Dosen gut verträglich. Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit und Erbrechen. Es wird rasch eliminiert (Halbwertszeit beim Menschen: 15–20 min). Die alleinige Gabe von Natriumthiosulfat ist bei leichten Intoxikationen ausreichend. Bei schweren Intoxikationen erfolgt der Wirkungseintritt zu langsam und es muss zuerst ein Antidot zur raschen Cyanid-Bindung verabreicht werden. Natriumthiosulfat kann durch die gleiche Kanüle wie DMAP verabreicht werden. Es sollte allerdings nicht mit Hydroxocobalamin gemischt oder zusammen appliziert werden, da Hydroxocobalamin-Thiosulfat-Komplexe gebildet werden, die Cyanide nicht mehr binden können [7]. Im Fall schwerer Intoxikationen mit Nitrilen, die Cyanid nur langsam freisetzen, ist im klinischen Umfeld ggf. die Gabe von Natriumthiosulfat über mehrere Tage erforderlich.

Behandlung zusätzlicher toxischer Effekte

Brandgase enthalten neben Kohlenmonoxid und Blausäure auch Reizstoffe, die ein toxisches Lungenödem verursachen können. Bei seltenen Intoxikationen mit Chlorcyan ist diese Möglichkeit ebenfalls zu berücksichtigen. Indiziert ist zunächst eine Ruhigstellung des Patienten und bei stabilen Kreislaufverhältnissen eine Flüssigkeitsrestriktion. Es stellt sich weiterhin die Frage nach dem Einsatz von Glukokortikoiden zur Prophylaxe des toxischen Lungenödems.

Über lange Zeit wurde die frühestmögliche Gabe von Dexamethason-Isonikotinat (Auxilison®) propagiert, das für diese Indikation auch zugelassen war. Die besondere Eignung von Dexamethason-Isonikotinat zur Vorbeugung eines durch nitrose Gase ausgelösten toxischen Lungenödems gegenüber anderen Glukokortikoiden (Beclomethason-17,21-Dipropionat, Dexamethason als freier Alkohol, Dexamethason-21-Dihydrogenphosphat oder 6alpha-Methylprednisolon-21-Dihydrogensuccinat) war im Tierversuch an Ratten nachgewiesen worden [6, 24]. Die klinische Wirksamkeit stützte sich allerdings nur auf klinische Erfahrungen und Lehrmeinungen. Seit 2003 ist das FCKW-haltige Auxilison nicht mehr verkehrsfähig.

In den 1990er Jahren wurde häufiger die Ansicht von der Gleichwertigkeit oder sogar möglichen Überlegenheit von Budesonid (Pulmicort®) zur Prophylaxe des toxischen Lungenödems diskutiert [19]. Budesonid ist kein Prodrug, sondern liegt bereits in seiner aktiven Form vor und besitzt auch eine höhere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor in menschlichem Lungengewebe. Die klinische Wirksamkeit von Budesonid ist aber ebenfalls nicht belegt und es besitzt keine Zulassung zur Prophylaxe des toxischen Lungenödems.

Seit 2002 wurde einer Reihe von inhalativen Beclomethason-Dipropionat-Zubereitungen die Zulassung zur Prophylaxe des toxischen Lungenödems nach Rauchgasinhalation erteilt (z.B. Junik® Autohaler, Ventolair® Dosieraerosol). Von Bedeutung dürfte dabei insbesondere die verbesserte Galenik mit einer optimierten Partikelgröße und einer verbesserten peripheren Deposition sein. Auch wenn der Nachweis der klinischen Wirksamkeit nach wissenschaftlichen Kriterien ausbleibt und auch weiterhin bei der sehr geringen Inzidenz des Krankheitsbildes praktisch kaum möglich sein dürfte [14], ist dies andererseits auch kein Beweis für die Unwirksamkeit dieser Maßnahme. Die möglichen Vorteile eines *Behandlungsversuchs* sollten daher gegen die möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden.

Zahlreiche Experten empfehlen zur Prophylaxe eines toxischen Lungenödems ein inhalatives Glukokortikoid nach Reizgasinhalation einzusetzen [30]. Bei hohen Expositionskonzentrationen wird teilwei-

se auch die Gabe von parenteralen Kortikosteroiden empfohlen. Im Fall von Patienten mit Brandwunden wird das Outcome durch die Gabe von Kortikoiden allerdings verschlechtert. Die Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin empfiehlt daher bei Verbrennungspatienten auf Kortikoide in jeglicher Form zu verzichten. In den Protokollen des Advanced Hazmat Life Supports (AHLs) werden Kortikoide nach Reizgasinhalation generell nicht empfohlen [29].

Besonderheiten bei Intoxikationen mit organischen Nitrilen

Bei organischen Nitrilen ist i. d. R. mit unspezifischen zentralnervösen Störungen und Symptomen sowie mit einer Reizung der Haut und der Atemwege zu rechnen. Darüber hinaus unterscheiden sich allerdings die toxikologischen Eigenschaften innerhalb dieser Stoffklasse deutlich.

Aminonitril beispielsweise ist eine Flüssigkeit, die in Blausäure zerfällt und somit akute Intoxikationen verursachen kann. Anders gestaltet sich die Lage nach Ingestion von Acetonitril, aus dem erst metabolisch Cyanid freigesetzt wird, so dass sich die Vergiftungssymptomatik erst nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden manifestieren kann. Bei Acrylnitril ist dagegen umstritten, ob es überhaupt zu einer klinisch relevanten metabolischen Cyanid-Freisetzung kommt. Auf Grund stoffspezifischer toxischer Wirkungen sollte bei Intoxikationen durch organische Nitrile auf jeden Fall die Beratung durch eine Giftinformationszentrale in Anspruch genommen werden.

Fazit für die Praxis

- Bei schweren Cyanid-Intoxikationen und bewusstlosen Patienten ist neben unspezifischen Maßnahmen ein Methämoglobinbildner oder Hydroxocobalamin zur Bindung von Cyanid und zur Entlastung der Atmungskette indiziert.
- Zur Beschleunigung der metabolischen Entgiftung von Cyanid wird in einem zweiten Schritt Natriumthiosulfat verabreicht. Bei milden Intoxikationen ist die Gabe von Natriumthiosulfat allein ausreichend.

- Am häufigsten kommen Blausäure-Intoxikationen im Rahmen von Rauchgasvergiftungen vor. Dabei ist eine zusätzliche Kohlenmonoxid Vergiftung zu berücksichtigen.
- Methämoglobinbildner senken die Sauerstofftransportkapazität und sind daher als Antidote problematisch.
- Organische Nitrile und cyanogene Glykoside können Cyanid metabolisch freisetzen. Die Symptomatik kann mit einer Latenzzeit protahiert einsetzen. Die Behandlung erfolgt mit Natriumthiosulfat und ggf. mit einem Methämoglobinbildner oder Hydroxocobalamin.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Rump

Sanitätsakademie der Bundeswehr
Neuherbergstr. 11, 80937 München
AlexisRump@t-online.de

Compliance with Ethics Guidelines

Conflict of Interest: A. Rump declares that he has no conflict of interest.

This article does not contain any studies with human or animal subjects.

Literatur

1. Barillo DJ, Goode R, Esch V (1994) Cyanide poisoning in victims of fire: analysis of 364 cases and review of the literature. *J Burn Care Rehabil* 15:46–57
2. Baud FJ, Barriot P, Toffis V et al (1991) Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 325:1761–1766
3. Binder K, Hinterhofer O, Loidl D, Prosenbauer H (1982) Zusammensetzung der Brandgase organischer Materialien im Wohnungsbau. *Schriftenreihe Chemie Kunststoffe aktuell*, Bd 5. *Facultas*, Wien
4. Breen PH, Isserles SA, Tabac E et al (1996) Protective effect of stroma-free methemoglobin during cyanide poisoning in dogs. *Anesthesiology* 85(3):558–564
5. Delacour H, Servonnet A, Vittori E et al (2004) Risque chimique industriel en operations extérieures. *Médecine et Armées* 32(2):134–142
6. Engelhardt G (1987) Effect of corticosteroids on the toxic pulmonary oedema induced by nitrogen dioxide inhalation in the rat. *Arzneimittelforschung* 37(1):519–523
7. Eyer P (1994) Gasförmige Verbindungen. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg) *Lehrbuch der Toxikologie*. Wissenschaftsverlag, Mannheim, S 550–570
8. Favier C, Baud F, Julien H, Bismuth C (1995) Les différentes formes d'intoxication cyanhydrique et leur traitement. In: Baud F (Hrsg) *Réanimation des intoxications aiguës*. Collection d'Anesthésiologie et Réanimation. Masson, Paris, S 204–213
9. Haltern C, Siekmann UPF, Rump AFE, Rossaint R (2000) Hyperbare Oxygenationstherapie: Eine Standortbestimmung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35:487–502
10. Keim ME (2006) Terrorism involving cyanide: the prospect of improving preparedness in the prehospital setting. *Prehosp Disaster Med* 21(2):56–60
11. Kirk MA, Gerace R, Kulig KW (1993) Cyanide and methemoglobin kinetics in smoke inhalation victims treated with the cyanide antidote kit. *Ann Emerg Med* 22(9):1413–1418
12. Klimmek R, Szinicz L, Weger N (1983) *Chemische Gifte und Kampfstoffe. Wirkung und Therapie*. Hippokrates, Stuttgart
13. Lauwerys R (1992) *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Masson, Paris
14. Lechleuthner A, Steffens W (1999) Cortison bei Reizgasinhalation. *Wissenschaftliche Arbeiten des Instituts für Notfallmedizin der Berufsfeuerwehr Köln*
15. Lindner E (1986) *Toxikologie der Nahrungsmittel*. Thieme, Stuttgart
16. Mégarbane B, Fortin JL, Hachelaf M (2011) *Manuel de toxicologie en réanimation*. Elsevier, Masson, Issy-les-Moulineaux
17. Offermann R, Martens F (2011) Merkwürdige Trunkenheit. *Notarzt* 27:266–268
18. Reade MC, Davies SR, Morley PT et al (2012) Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas* 24(3):225–238
19. Rump AFE (1999) Gift-, Chemie- und Brandunfälle. *Toxikologie für Rettungsdienst, Feuerwehr und Katastrophenschutz*. Schattauer, Stuttgart
20. Rump AFE, Kähler W, Molz K (2007) NBC-ROTA (Release Other Than Attack): Eine unterschätzte Gefahr bei Auslandseinsätzen. *Wehrmed Monatsschrift* 51(8):228–234
21. Salkowski AA, Penney DG (1994) Cyanide poisoning in animals and humans: a review. *Vet Hum Toxicol* 36:455–466
22. Schaper A, Bandemer G, Callies A et al (2012) Vorkhaltung von Antidota im Notarztamt. *Notarzt* 28(03):114–118
23. Shepherd G, Velez LI (2008) Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. *Ann Pharmacother* 42(5):661–669
24. Spörri R (1989) Lebensrettende Sofortmaßnahmen bei Lungenintoxikationen. *Arzneimitteltherapie* 7(1):19–25
25. Suskind R (2006) The one percent doctrine: deep inside America's pursuit of its enemies since 9/11. *Simon&Schuster Inc.*, New York
26. Terrill JB, Montgomery RR, Reinhardt CF (1978) Toxic gases from fires. *Science* 200:1343–1347
27. Thompson JP, Marrs TC (2012) Hydroxocobalamin in cyanide poisoning. *Clin Toxicol* 50(10):875–885
28. Tucker JB (2001) *Toxic terror. Assessing terrorist use of chemical and biological weapons*. MIT Press, Cambridge
29. Walter FG (2003) *Advanced Hazmat life support provider manual*, 3. Aufl. *University of Arizona Emergency Medicine Research Center & American Academy of Clinical Toxicology*, Tucson
30. Zilker T, Felgenhauer N, Spörri R (2006) Management von Gefahrgutunfällen und Massenvergiftungen. In: *Schutzkommission beim Bundesminister des Innern (Hrsg) Katastrophenmedizin. Leitfaden für die ärztliche Versorgung im Katastrophenfall*. Berlin

Schmerz-Appell

Mit einem Appell an die Gesundheitspolitik möchte die Deutsche Schmerzgesellschaft bessere Rahmenbedingungen für Versorgungsforschung sowie den Ausbau von Schmerzregistern in Deutschland erreichen. Sie setzt sich damit nicht nur für eine verbesserte Patientenversorgung ein, auch gute Verträge und eine faire Honorierung werden angestrebt. Zu diesem Zwecke ruft die Schmerzgesellschaft zu einer großen Unterschriftenaktion auf. Sie als Schmerztherapeut oder Schmerzforscher sind nun gefragt. Es zählen Ihre Meinung und Ihre Unterschrift. Auch Ihre Kollegen können den Aufruf gerne verteilen und unterschreiben. Die Unterschriften werden bis Herbst/Winter 2013 gesammelt. Nach der nächsten Bundestagswahl soll der Appell der Bundesregierung übergeben werden.

Den vollständigen Appell sowie das Unterschriftenformular finden Sie im Internet unter www.dgss.org/versorgung/schmerz-appell.



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Sektion der International Association for the Study of Pain (IASP)

Ihre ausgefüllte Unterschriftenliste senden Sie bitte an die:
Bundesgeschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.,
Alt-Moabit 101b, 10559 Berlin,
per Fax: 030-39409689-9
oder per Mail an
info@dgss.org.

Quelle:

**Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.,
www.dgss.org**