

## Die wirksame Behandlung von Flußsäureverätzungen

Von Prof. Dr. KARL FREDENHAGEN und Dr. HELMUT FREDENHAGEN

Chemisches Institut, Abteilung für physikalische Chemie, Greifswald

Eingeg. 16. Februar 1939

In der Dermatologischen Wochenschrift<sup>1)</sup> erschien vor einiger Zeit eine Arbeit „Über Flußsäureeinwirkung auf die Haut“, in der die außerordentlich schweren Auswirkungen einer im Anfang nur geringfügig erscheinenden Flußsäureverätzung geschildert werden:

Der Verletzte hatte Bariumfluorid mit Fluorsulfonsäure in einem Erlenmeyerkolben angerührt und war dabei mit den Fingern der rechten Hand mit den aufsteigenden eben sichtbaren Flußsäuredämpfen in Berührung gekommen. Die Einwirkung dauerte nicht länger als 2 min. Kurze Zeit darauf bemerkte der Kranke ein Ziehen, das sich bald zu Schmerzen steigerte. Er nahm eine 10%ige Calciumchloridlösung, anschließend Sodalösung und 15%ige Kalilauge und rieb damit die Finger ab. Die Schmerzen nahmen trotzdem immer mehr zu. Die Haut färbte sich weißlich und zeigte nach etwa 7 h beginnende Blasenbildung. Es wurde noch eine intravenöse Einspritzung von 20%igem Calcium-Sandoz 10,0 gegeben und ein feuchter Umschlag auf die erkrankten Partien gelegt. Sämtliche Mittel konnten weder die Schmerzen noch das weitere Umschreiten der Verätzung verhindern. Der Kranke machte ein schmerzverzerrtes Gesicht und stöhnte sehr. Trotz Höchstdosen von Morphium und Pantopon wurde nur eine geringe Linderung der Schmerzen erzielt. Der Kranke schlief die ganze Nacht nicht. Im Laufe der Nacht verdickten sich die Blasen, die mit einer geleartigen Flüssigkeit gefüllt waren. Erst am 6. Tag ließ die Tendenz zur Flächenausdehnung nach, während die Tiefenwirkung erst nach 5 Wochen zum Stillstand kam. Folgender Abschlußbefund wurde erhoben: Die Endglieder des 1. und 2. Fingers rechts sind bis auf den Rest des herausragenden Knochensequesters größtenteils zerstört. Die Mittelphalangen 1—3, die im Röntgenbild fleckförmige Entkalkungsherde zeigen, sowie die Endphalanx 2 sind dorsal und seitlich äußerst tief zerstört. Der Knochen lässt sich aber erhalten. Es wird in den zerstörten Gebieten eine Heilung mit Narbe eintreten. Auf eine Neubildung des Nagels am 3. Finger rechts kann nicht gerechnet werden. Es handelt sich also um eine schwere Zerstörung des Haut-Unterhautgewebes mit Knochenbeteiligung, hervorgerufen durch Flußsäuredämpfe nach einer Einwirkungszeit von 2 min.

Der hier geschilderte Verlauf einer Flußsäureverätzung stimmt mit den Beobachtungen überein, welche wir an derartigen Verätzungen machten, bevor wir unsere Behandlungsmethoden entwickelten. Wir haben hierüber zwar schon früher berichtet<sup>2)</sup>, da aber das Arbeiten mit Flußsäure zunimmt und das von uns erprobte Behandlungsverfahren, wie der vorstehende Bericht zeigt, nicht hinreichend bekannt zu sein scheint, möchten wir unsere Erfahrungen noch einmal mitteilen, besonders, da wir über eine Reihe neuer Fälle berichten können, in denen Verätzungen, die im Anfang sicher schwerer als die vorstehend beschriebene waren, bei unserer Behandlungsweise schnell, schmerzlos, ohne Eintritt einer Nekrose und sogar ohne Narbenbildung abheilten. Das Behandlungsverfahren besteht darin, daß die verätzten Stellen mit einem feuchten Dauerverband einer Glycerin-Magnesiumoxyd-Paste bedeckt werden und daß die angeätzten Stellen, sofern das Bedecken mit der Paste nicht sofort nach Eintritt der Verätzung geschieht, mit einer Calcium-Sandoz-Lösung subcutan umspritzt werden. Dem Verfahren liegt der Gedanke zugrunde, einmal die Säurewirkungen der Flußsäure zu neutralisieren und andererseits die Fluorionen, auf die wir die schädigenden Ätzwirkungen der Flußsäure im wesentlichen zurückführen, durch die Magnesium- oder Calciumionen als schwerlösliche Fluoride zur Ausfällung zu bringen.

Wir haben in früheren Fällen mit gleichem Erfolg auch Magnesiumsulfat eingespritzt, doch sind wir jetzt zum Calcium-Sandoz übergegangen, weil dieses Präparat einer 10%igen Calcium-Gluconat-Lactobionat Lösung, welches von der Calcium-Sandoz-A.-G., Nürnberg, in Ampullen geliefert wird, in den Kliniken vorrätig gehalten wird.

<sup>1)</sup> H. Schuermann, Dermatol. Wschr. **104**, 661 [1937].

<sup>2)</sup> K. Fredenhagen u. M. Wellmann, diese Ztschr. **45**, 537 [1932].

Einige besondere Fälle der Ätzwirkungen und der Art ihrer Behandlung seien im folgenden beschrieben.

Die Ätzwirkungen der Flußsäure auf die Haut verlaufen etwas verschieden, je nachdem es sich um wasserfreie Flußsäure, um verdünntere wäßrige Flußsäure oder um die Einwirkung von Flußsäuredämpfen handelt. Wenn völlig wasserfreie Flußsäure auf die Haut gelangt, so wird die äußere Haut sofort zerstört, so daß offene Wunden entstehen. Die Ursache hierfür liegt wohl im wesentlichen in dem besonderen Lösungsvermögen der wasserfreien Flußsäure, welche z. B. Cellulose ebenso schnell aufzulösen vermag, wie Wasser Zucker löst. Daneben kommen noch die Säurewirkungen der Flußsäure und auch wohl eine wasserentziehende Wirkung als schädigende Ursachen in Frage. Allen diesen Wirkungen kann man durch Verdünnen mit Wasser oder durch Neutralisieren der Säurewirkungen mit alkalischen Lösungen, Ammoniak oder Ammoncarbonat, entgegenwirken, ohne daß aber hiermit die langsam in die Tiefe gehende Ätzwirkung behoben würde. Wir glauben daher, diese Ätzwirkungen auf das in die Haut eindringende Fluorion zurückführen zu können.

Dafür spricht, daß nach K. Rohholm<sup>3)</sup>, was wir durch einen Tierversuch bestätigen konnten, eine subcutane Einspritzung einer 3—4%igen Natriumfluoridlösung gleichfalls Entzündungen und Nekrosen hervorruft. Wenn man Natriumfluoridlösung jedoch nur auf die Haut bringt, so scheint die Tiefenwirkung langsamer einzutreten, als wenn Flußsäure auf die Haut gelangt. Da die Flußsäure in wäßriger Lösung eine schwache Säure ist, könnte man dies dadurch erklären, wie es auch von H. Wieland und G. Kurtzahn<sup>4)</sup> geschieht, daß die undissoziierten HF-Moleküle schneller durch die Haut und die Zellwandungen wandern als die Fluorionen.

Wenn man die Flußsäure verdünnt, so nimmt die zerstörende Wirkung auf die äußere Haut ab, und wenn die Haut nur mit verdünnter Säure oder mit Flußsäuredämpfen, die nicht hochkonzentriert sind, in Berührung kommt, so kann man im Anfang kaum eine schädigende Wirkung nachweisen. Nach einiger Zeit aber stellen sich auch dann, wie vorstehend beschrieben, Schmerzen und in die Tiefe gehende Verätzungen ein. Wenn der Gedanke richtig ist, daß man die Ätzwirkungen der Fluorionen durch Ausfällen mit Magnesium- oder Calciumionen beheben kann, so ist es auch klar, daß man durch Auftragen der Paste auf die äußere Haut die Ätzwirkungen nur dann völlig beheben kann, wenn das Aufbringen sofort nach dem Beginn der Ätzungen geschieht, daß man aber, wenn die Behandlung erst nach einiger Zeit erfolgt und die Fluorionen schon tiefer eingedrungen sind, subcutane Einspritzungen vornehmen muß. Es folgt daraus ebenfalls, daß intravenöse oder intramuskuläre Einspritzungen keine Wirkung haben können, weil dadurch die Ca-Ionen über den ganzen Körper verteilt werden und an der Ätzstelle selbst, wenn sie überhaupt dorthin gelangen, eine viel zu geringe Konzentration haben.

Die Wirkung der subcutanen Einspritzungen von Calcium-Sandoz wurde durch drei Versuche an Meerschweinchen geprüft. Jedes Tier wurde an zwei Stellen durch je einen Tropfen HF angeätzt. Die eine Ätzstelle blieb stets unbehandelt, während die andere nach 5, 30 bzw. 60 min mit etwa  $\frac{1}{2}$ —1 cm<sup>3</sup> Calcium-Sandoz-

<sup>3)</sup> K. Rohholm: Fluorschädigungen. Arbeitsmedizin, H. 7.

<sup>4)</sup> H. Wieland u. G. Kurtzahn, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **97**, 489 [1923].

Lösung umspritzt wurde. Die Kanüle wurde dicht neben der verätzten Stelle eingestochen und das Calcium-Sandoz möglichst gleichmäßig unter die ganze Verätzung verteilt. Während sich die unbehandelten Stellen im Verlaufe von 2 Tagen auf etwa das Vierfache vergrößerten, war dies bei den unspritzten Stellen nicht der Fall, selbst wenn die Injektionen erst nach einer Stunde erfolgten. Die Verletzungen blieben klein und heilten rasch ab, im Gegensatz zu den unbehandelten Stellen.

Über unsere erste Anwendung der Injektion von Erdalkalationen bei Verätzungen der menschlichen Haut ist schon früher berichtet worden. Bei einer Gesichts- und Halsverätzung durch Spritzer flüssiger Flußsäure wurde damals 20%ige Magnesiumsulfatlösung mit bestem Erfolg injiziert. Wir können jetzt über die Wirkungen von Calcium-Sandoz-Einspritzungen in drei weiteren Fällen berichten.

Fall 1. Drei Spritzer wasserfreier Flußsäure trafen den Unterarm und bildeten nach sofortiger Verfärbung der Haut Blasen von etwa 5—7 mm Dur. Sie wurden sofort mit der Glycerin-Magnesiumoxyd-Paste bedeckt und nach 1 h mit je  $\frac{1}{2}$  — 1 cm<sup>3</sup> Calcium-Sandoz-Lösung unterspritzt. Schmerzwirkungen traten nicht auf, die Abheilung erfolgte normal in wenigen Tagen und ohne Narbenbildung.

Fall 2. Ein Spritzer ebenfalls flüssiger Flußsäure verätzte eine etwas größere Stelle am Finger. Die Säure war so konzentriert,

dass ein Teil der äußeren Haut zerstört wurde. Die Behandlung mit der Paste erfolgte sofort. Die Einspritzung (1 cm<sup>3</sup>) geschah nach 45 min. Merkliche Schmerzen waren bis dahin noch nicht aufgetreten, ebenso noch keine merkliche Vergrößerung der verätzten Stelle. Es erfolgte glatte und schmerzlose Verheilung.

Fall 3. Durch zufälliges Anfassen eines mit Flußsäure benetzten Gegenstandes erfolgte eine Verätzung am Daumen, die zunächst nicht beachtet wurde, weil keine äußeren Ätzwirkungen bemerkbar waren und auch keine Schmerzen auftraten. Nach einigen Stunden kam es jedoch zugleich mit dem Auftreten heftiger Schmerzen zu Blasenbildungen. Die Verätzung war am Abend erfolgt. Die Schmerzen steigerten sich während der Nacht, so dass der Verletzte nicht schlafen konnte. Am nächsten Morgen wurde unter die verätzte Stelle, die jetzt auf über 5 cm<sup>2</sup> hinaus weißlich-gelb gefärbt war, Calcium-Sandoz-Lösung injiziert. Nach der Injektion kamen die Schmerzen alsbald zum Stillstand, auch hörte die weitere Gewebezerstörung auf. Die Abheilung erforderte jedoch über 10 Tage.

Schädliche Wirkungen der subcutanen Calcium-Sandoz-Einspritzungen wurden von uns in keinem Fall beobachtet. Wir können also auf Grund unserer Erfahrungen die geschilderte Behandlungsweise für Flußsäureverätzungen empfehlen. Wünschenswert wäre es, wenn die Flußsäureverätzungen in ihrem ganzen Verlauf gründlich von medizinischer Seite untersucht würden.

[A. 14.]

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften.

Berlin, 25. Januar 1939.

Prof. Dr. v. Muralt, Bern: „Die Nervenerregung, ein physikalisches und chemisches Problem.“

Wenn ein chemischer oder physikalischer Reiz auf einen lebenden Nerven trifft, wird in diesem eine Erregung verursacht, die je nach der Art des Nerven mit einer Geschwindigkeit zwischen 100 und 0,05 m/s fortgeleitet wird. Welcher Art diese Fortleitung ist, ist ein viel untersuchtes Problem der Physiologie, das zur Aufstellung verschiedener Theorien geführt hat. Nach den heute vorliegenden Ergebnissen kann es als erwiesen gelten, daß für die Fortleitung der Erregung elektrische Vorgänge eine entscheidende Rolle spielen. Man kann sich dabei vorstellen, daß zunächst das Nervenende erregt wird, daß von hier aus die benachbarte Stelle des Nerven gereizt wird, deren Erregung dann wieder einen Reiz auf eine weitere benachbarte Stelle ausübt, so daß die Erregung auf diese Weise im Nerven weiterwandert.

Ein interessantes Modell beweist die Möglichkeit eines solchen Vorganges. Wenn ein Leiter erster Klasse (Eisen) in einen Leiter zweiter Klasse (Salpetersäure) gebracht wird, stellt sich nach dem Abklingen der anfänglich auftretenden Reaktion zwischen Metall und Säure ein Gleichgewicht ein. Dieses Gleichgewicht ist jedoch labil, denn das zwischen Säure und Metall bestehende Potential kann durch einen Reiz zum Zusammensprengen gebracht werden. Wird z. B. der Eisendraht an einer Stelle angekratzt, so setzt an dieser Stelle die Reaktion von neuem ein, bleibt aber nun nicht auf dem Reizort beschränkt, sondern wandert nach beiden Seiten weiter. Die Geschwindigkeit der Wanderung dieses Reizes im Modell ist von der gleichen Größenordnung wie im Nerven, ebenso besitzen die beiden Vorgänge die gleiche Temperaturabhängigkeit. Die Reizstärke spielt in beiden Fällen keine Rolle, und eine Wiederholung des Reizes bleibt im Modell ebenso wirkungslos wie beim Nerven („Refraktärphase“). Die Tatsache, daß die Leitung temperaturabhängig ist, und die Frage, woher die benötigte Energie kommt, führte zur Untersuchung des Aktionsvorganges selbst. Dieser ist charakterisiert durch das Auftreten der „Aktionsströme“, der Aktionswärme und des Aktionsstoffwechsels. Mit sehr feinen Instrumenten ist der Aktionsstrom im Nerven genau gemessen, ebenso die dabei frei werdende Wärmemenge ( $7 \cdot 10^{-6}$  cal/g Nerv). Aktionsstrom und Aktionswärme verlaufen einigermaßen synchron mit der Erregung, dagegen hinken die Stoffwechselprozesse nach. Die Erregung verläuft mit negativer Wärmestreuung, die Energie wird erst in der Erholungsphase nachgeliefert. Man

kann sich den Auslösungsprozess so vorstellen, daß durch den Reiz ein thermodynamisches Potential zusammenbricht, wodurch ein energieliefernder Prozeß ausgelöst wird, der während der Erholung die durch die Auslösung verbrauchte Energie nachliefernd, ein Vorgang, der dem Aufladen eines Kondensators vergleichbar ist.

Viele Umstände und Beobachtungen deuten darauf hin, daß beim Aktionsvorgang „Aktionssubstanzen“ gebildet werden. Solche Stoffe sind zunächst nicht im Nerven selbst, sondern an seinem Ende und im Erfolgsorgan nachgewiesen und untersucht. Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, daß dieser „chemische Vermittler“ Acetylcholin (bei bestimmten Nerven Adrenalin) ist. Für eine solche Bedeutung des Acetylcholins spricht, daß es bei Erregung des Nerven im Erfolgsorgan nachgewiesen werden kann, wo es von der Acetylcholinesterase gespalten wird, und daß diese Bildung in linearer Zusammenhang mit der Impulszahl steht; ferner, daß man durch Applikation von Acetylcholin auf das Erfolgsorgan den Erregungsvorgang reproduzieren kann, und daß sich die Tätigkeit des Erfolgsorgans nach einer Erregung verändert, wenn man die Wirkung der Esterase blockiert, das Acetylcholin sich also anhäufen kann. Da man Acetylcholin nur unter künstlichen Kreislaufbedingungen aus dem Muskel gewinnen kann, ist nicht erwiesen, daß es unter physiologischen Bedingungen der Überträger ist; bei diesem scheint es sich vielmehr um eine Vorstufe zu handeln, aus der bei Erregung Acetylcholin frei wird. In der Membran der Nervenendigungen sind orientierte Lipide („Orientierungssubstanzen“), die z. B. Lecithin enthalten, deren einer Bestandteil Cholin ist, und da diese Lipidmoleküle starke Dipole sind, können bei Dipolverschiebungen Aktionsströme entstehen. Ebenso ist Acetylcholin ein starker Dipol.

Nachdem die Entstehung des Acetylcholins in den Nervenendigungen sichergestellt war, konnten italienische Forscher berichten, daß während des Erregungsvorganges im Nerven selbst Aktionssubstanzen vorhanden sind, die herausdiffundieren. Diese Stoffe sollten dem Acetylcholin ähnlich sein, im Gegensatz zu diesem aber durch Sauerstoff oder Glucose zerstört werden. Da nur ganz geringe Substanzmengen entstehen, die ebenso schnell verschwinden, waren besondere Hilfsmittel zu ihrer Erfassung notwendig. Da es natürlich nicht leicht ist, die Untersuchungen gerade in dem Augenblick vorzunehmen, in dem eine Erregung die fragliche Stelle passiert, versuchte Votr. die Erregungen im Nerven anzureichern. Das geschah in der Weise, daß Nerven mit bestimmter Geschwindigkeit in der Richtung des Erregungsablaufs in flüssige Luft eingeschossen wurden. Durch das „Einfrieren“ wird das Wandern der Erregung plötzlich gestoppt, so daß die folgenden Erregungen auf die vorangegangenen auftreffen und sich hier anhäufen. Auf diese Weise gelang es, etwa 10—12 Erregungsvorgänge im Nerven zu sammeln. Das so gewonnene Material