

(Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich. — Prof. *H. Zangger*.)

Über auffällige toxische Störungen der Gefäßfunktionen durch neuere, wenig bekannte, flüchtige, giftige Stoffe¹.

(I. Mitteilung.)

Von
H. Zangger.

Die österreichische Schule, besonders die Grazer Schule hat sich von jeher intensiv mit der naturwissenschaftlich medizinischen Abklärung der Kausalfolgen bei gut bekannten, wie bei wenig bekannten Giften beschäftigt und diesen Untersuchungen mehr Wichtigkeit beigemessen, als die meisten anderen Länder, mit der besonderen Betonung, daß der naturwissenschaftliche Teil des Kasalzusammenhangbeweises in der Größenordnung der Moleküle ein Teil (aber immerhin nur ein Teil) der durch die Gesetze geforderten Gesamtuntersuchung ist, neben dem Erfassen der Gesamtpathogenese eines zur Untersuchung zwingenden Endzustandes. Wir haben alle in den letzten Jahren wohl immer mehr akute Krankheitsbilder gesehen, sowohl transitorische geistige Störungen von relativ kurzer Dauer, wie schwere toxische Gefäßstörungen mit stenokardischen Zuständen, Todesfällen, Gangrän, die früher kaum beobachtet wurden oder auf alle Fälle früher wenig kausal betrachtet wurden. Daß die gefäßlähmenden Gifte und Toxine, die den Blutdruck heruntersetzen, die Herzaktion schädigen, sehr vielfältig sind, ist eine allgemein verbreitete, im wesentlichen richtige Auffassung. Die Neuzeit hat aber eine Reihe von besonders flüchtigen Stoffen geschaffen, die umgekehrt Reizzustände, Gefäßkrampfzustände mit schweren Symptomen vorbereiten und auslösen, denen man überhaupt heute viel mehr Aufmerksamkeit schenkt als je (wenn man nur die ungeheure Zahl von neuen spasmolytischen Medikamenten der pharmazeutischen Großindustrie, die eben doch ein Bedürfnis widerspiegeln, in Rechnung stellt). Daß z. B. CO, Arsenwasserstoff und Gemische schmerzhafte Arterien (druck- und schmerzempfindliche harte Arterien) erzeugen können in irgendeinem Stadium, ist oft konstatiert, auch wenn später oder vorher mehr Lähmungsscheinungen der Gefäße auffielen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die bloß quantitativ verschiedenen Wirkungen gerade in diesem Gebiet direkt *qualitativ* verschieden, ja entgegengesetzt, wirken bei Anwendung verschiedener Dosen, und daß diese Wirkung lokalisierte Funktionsstörungen besonders der den Gefäßen eigentümlichen Funktionen

¹ Herrn Prof. *F. Reuter* zum 60. Geburtstage gewidmet.

— der Erweiterung, der Verengerung — macht. Wenigstens ist auf keinem anderen physiologischen Gebiet die qualitativ so ungleiche Wirkung einzelner Stoffe, Reiz, Lähmung, so unmittelbar evident und verständlich und zur Interpretation der Symptome bedeutsam.

Die auf die Gefäße wirkenden Gifte bilden einen besonders heiklen Bereich der Begutachtung.

Daß sehr viele Stoffe schnell oder langsam den Tonus der Gefäße beeinflussen und ganz wesentlich durch diese Tonusänderung zur Schwere eines Zustandsbildes beitragen — aber auch die Angriffsstellen für erfolgreiche Therapie bieten — ist allgemein bewußt. Die Zahl der von Anfang an gefäßweiternden, lähmenden Gifte ist ja sehr groß; umfaßt fast die ganze Infektionstoxikologie, z. T. auch Allergie und Shock. Daß es selten Fälle gibt, bei denen die Infektion in bestimmten Stadien, wie z. B. bei Malaria, Gefäßkontraktionen oder Disposition zu Gefäßkontraktionen machen, ist auch bekannt. Chemische Körper, die den Gefäßtonus erhöhen und aufrechterhalten, hat man schon lange gesucht, zu lange jedoch an dem rein nervösen Tonus durch den Sympathicus festgehalten, bis Adrenalin gleichzeitig eines der wichtigen therapeutischen Mittel wurde gegenüber schweren, akut eintretenden Shockzuständen durch Gefäßlähmung mit der unmittelbar drohenden Gefahr. Andere organische Substanzen wurden ebenfalls gefunden (Tyrotoxin, z. B. Kombination mit Digitalin und Ergotoxin usw.).

Die toxischen Gefäßkontraktionen als meist reversibles, also nicht absolut bedrohliches Symptom, wurden lange übersehen. Man nahm schon bei der Erklärung des Bleikolorites bei hohem Hämoglobingehalt eine mechanische Veränderung des Blutdurchflusses durch die Haut als Folge von Gefäßverengerung an. Das schien aber ein mehr äußerliches mit den vitalen Gefahren in keiner Weise verbundenes Symptom.

Drei Beobachtungsgruppen haben speziell beim Blei im Laufe der letzten Dezennien auf die vielgestaltige Bedeutung der Gefäßgiftwirkung im Sinne der Gefäßkontraktion durch Blei hingeführt: Einmal die überraschend häufigen stenokardischen Zustände, gelegentlich auch Todesfälle bei Bleikrankheit im jugendlichen Alter. Die kausal genauer untersuchten Fälle sind nicht häufig und wurden sicher meist übersehen bzw. mit der Diagnose „Herzschlag“ erledigt. Die unmittelbar aufdringlichen Wirkungen waren Fälle von jugendlichen kräftigen Menschen sogar ohne ausgesprochene Gefäßveränderung, ohne juvenile endarteritische Veränderungen, mit ausgesprochenen Anämien, z. B. der Füße, ja sogar mit Gangrän reagierend, ohne daß die histologische Untersuchung der amputierten Gliedmaßen in den Gefäßen eine primäre anatomische Veränderung aufgezeigt hätte (Gerbis u. a.). Die Amerikaner einerseits, die Schule von Spiro andererseits, haben den hohen Bleigehalt besonders in den Gefäßwänden bei alten Bleiarbeitern immer wieder erhoben und durch diesen Befund die erschütternd frühen irreversiblen Gefäßstörungen bei vielen über Jahrzehnte mit Blei arbeitenden kräftigen Männern erklärt oder mindestens dem Verständnis näher gerückt und immer mehr der rechtlichen Annahme eines Kausalzusammenhangs Boden gewonnen. Es wurden in der Zwischenzeit auch Publikationen bekannt, welche dem Kupfer in seltenen Fällen eine pathologische Contractilität der Arterien besonders an den Extremitäten zuschrieben.

Andersartige Giftwirkungen, die ziemlich akut, unter Umständen im Laufe von wenigen Minuten, auf die Gefäße wirken oder Disposition zu schnell einsetzenden Kontraktionen erzeugen, die sehr schwere und verschiedenartig lokalisierte Symptome machen, werden viel zu wenig beachtet. Die letzten Monate brachte mir der Zufall durch aus

verschiedenen Ländern mir zugeschickte Chemiker eine neue Problemstellung (die mir besonders in den letzten Fällen in Zusammenarbeit mit Herrn Kollegen *Löffler* eindringlich bewußt geworden ist).

Eine Reihe von flüchtigen Stoffen — Zwischenprodukte der modernen Industrie, relativ labilen Stoffen, die chemisch aber nicht einmal eng verwandt sind —, hatten folgende Krankheitsbilder ausgelöst. Erst leichtes Unbehagen, Schwindel, Ohrensausen bei der Arbeit. Dann Bangigkeit, Druck auf die Brust, bis Ohnmachten. (Eine Reihe von diesen Stoffen wurden wenig beachtet, weil sie nicht sehr auffällig sind und besonders in einem chemischen Betrieb mit ständig wechselnden Gerüchen und ständig vorhandenen Gerüchen so leicht übersehen werden, daß die aufgenommenen Mengen gar nicht von ferne abgeschätzt werden können). Schon auf dem Heimweg oder erst in der Nacht traten bei 3 Chemikern ganz schwere Herzstörungen ein: Ringgefühl auf der Brust, große Angst, Unmöglichkeit aufzustehen bzw. sich zu bewegen. Die akuten Zustände sind auf große Dosen Campher in allen 3 Fällen in relativ kurzer Zeit gewichen. (Weniger wirksam waren die neueren chemischen Herzmittel mit Cardiazol, das sicher mehr zentral wirkt, und Coramin.) Weil die über Monate bleibenden Symptome in einem Fall neben Lungenreizung, Emphysem, bei einem kräftigen Mann von 32 Jahren ohne jede andere Ursache schwere Anfälle, starke Angst und Beklemmung, Atemschwierigkeiten (neben Asthma und zum Teil parallel mit Asthma), andauerten, wurde das Elektrokardiogramm aufgenommen. Es zeigte sich eine starke Verlängerung der Überleitungszeit, also ein Zustand, den man heute besonders bei Menschen, die gelegentlich Ohnmachten haben, deshalb besonders bei Autoführern beachten muß (*Löffler*).

Aus einem anderen Land wurde mir ein Chemiker zugeschickt, der ebenfalls mit einem bis heute als technischer, schädlicher Stoff kaum bekannten Chlorierungsmittel gearbeitet hat, das die Lunge kaum reizt, nur einen leichten Säuregeruch hat in der mit Luft verwandten Verdünnung: Arbeit über Monate, dann folgten in wenig Tagen stark sich steigernde Symptome: Herzschwäche, Unmöglichkeit zu steigen, Unbehagen, anfallsweise schwere Zustände von Beklemmungen in der Nacht, große Blässe, Atemstörungen, die etwa 6 Wochen behandelt wurden. Leichte Besserung, aber immer zeitweise anfallsweises Unbehagen, ohne Herzbefund. Elektrokardiogramm bei einem kräftigen Chemiker von 40 Jahren ohne jede Belastung und ohne Vorkrankheiten: Starke Verlängerung der Überleitungszeit. Gleichzeitig höre ich von einem dritten Fall, der mir vorläufig vertraulich aus der Westschweiz mitgeteilt wurde mit gleichem Befund.

Welche flüchtigen Stoffe scheinen besonders als derartige Gefäßgifte in Betracht zu kommen?

Alle die hier erwähnten Personen sind erkrankt durch flüchtige, durch die Atemluft aufgenommene Stoffe, Stoffe, die also direkt in

die Lunge, von den Lungen ohne Leberfilter ins linke Herz und von dort in die Gefäße gelangen, auch in die Coronararterien des Herzens. Es sind alles ziemlich labile Stoffe, die z. B. mit Wasser wie mit vielen Stoffen reagieren, aber nicht plötzlich, sondern im Verlaufe von $\frac{1}{2}$ bis mehreren Minuten zur Hauptsache sich umsetzen, sich anlagern. Das gemeinsame Prinzip scheint zu sein, daß diese Stoffe an der ersten Übergangsstelle, am ersten Membranpotential: Lungenluft zu Lungenkapillaren (infolge der schnellen Aufnahme) nur zum geringen Teil verändert werden. Am zweiten Grenzpotential der Gefäßwände werden sie aufgehalten, haben Zeit, an den Gefäßwänden zu reagieren, vielleicht auch sich zu konzentrieren. Das scheint eine der Voraussetzungen zu sein, daß sie in dieser zweiten Membranstufe, also vor dem Übergang in die Gewebe Zeit haben, zu reagieren, bzw. um dann noch in genügender Konzentration vorhanden zu sein und schwere Störungen zu machen.

Die Stoffe, die im Laufe der allerletzten Zeit zu derartig akuten Gefäßkrampfdispositionen geführt haben, sind verschieden. Das ist nicht unverständlich, denn die Gefäße können ja nur auf zwei Weisen reagieren, entweder mit Erweiterung oder mit Verengerung, so daß eine ganz große Gruppe bekanntermaßen die Gefäße erweitert, aber eine, wenn auch kleinere Gruppe die Gefäßkontraktionen erhöht, beschleunigt, zu Gefäßspasmen periodischer, akuter Art disponiert. Oxalylchlorid, Ketengemische, Stickstoffchlorid, währenddem auch andere, nicht zu Gefäßkontraktionen führende flüchtige Gifte viel häufiger zu Überleitungsstörungen im Herzen zu führen scheinen als man annahm. Erst die Häufung der Fälle hat uns auf diese Tatsache hingewiesen. Brommethyl, Bromäthylgemische, wahrscheinlich auch Bleitetraäthyl mit relativ schweren Herzstörungen als Nachwirkung. Diese Beobachtungen sind so aufdringlich, die Häufung so beunruhigend, daß dieser Seite der Herzuntersuchungen bei unklaren Giftwirkungen mit anfallsweisen Störungen mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden muß.

Warum ist die funktionelle Gefäßpathologie so ungleich beurteilt?

Die Zustände sind subjektiv und objektiv schwer; wenn aber eine Erholung erfolgt, zufällig oder durch Medikamente oder durch Verlassen der Arbeit, wird rückblickend vom Arzt, vom Patienten, von der Industrie diese zur Hauptsache vorläufig reversible Gefäßerkrankung als wenig wichtig, als vielleicht nervös bezeichnet. Die Auffassung, daß Gefäßkrämpfe der Anfang von schweren Störungen sein dürften, ist wenig beachtet, wenig anerkannt (*Lichtwitz u. a.*). Andererseits zeigt die Erfahrung bei Todesfällen, daß oft die Annahme von nervösen Herzstörungen irrigerweise gemacht und daß hinter solchen Störungen temporärer, reversiblerer Art zuletzt doch tödliche Erkrankungen versteckt sind.

Diese Unsicherheit in der Auffassung, wo Unkenntnis durch Achselzucken, oder Auguren lächeln zugedeckt wird, hat die besondere Be-

deutung, weil sehr ungleich schwere, sehr ungleich heilbare, aus sehr ungleichen Ursachen entstandene Störungen gleichartig und gewissermaßen leichtfertig von manchen Begutachtern und Ärzten beurteilt werden. Auf alle Fälle ist die neue Sorge, die durch das Elektrokardiogramm besonders gefördert wurde, daß hinter Störungen, bei denen die gewöhnliche Untersuchung nichts ergibt, reproduzierbare, meßbare Veränderungen in der endogenen durch das Herz bedingten elektrischen Stromschwankung oft als viel tiefer organisch bedingt oder organischen Störungen äquivalent und mit einem objektiven Maß faßbar geworden ist, nicht von der Hand zu weisen.

Wenn einerseits die Systematik der Behandlung der Herzschwäche geradezu unglaubliche Fortschritte gemacht hat im Laufe der letzten 20 Jahre, so hat man umgekehrt den Eindruck, daß diejenigen Erkrankungen, die mit Bangigkeiten, anfallsweisen Störungen, Ohnmachten einhergehen, erst die letzten Jahre, z. B. die Begutachter mehr beschäftigten (auch nach vielen Anfragen von Ärzten zu schließen.) Da es sich nicht um stabile Zustände handelt, da zwischenhinein scheinbar nichts vorliegt, kommen diese Erkrankungen wenig in in die Kliniken, werden von den Privatärzten oft mit stereotypen Mitteln, manchmal sogar ausschließlich mit Digitalis behandelt, mit schlechtem Erfolg, mit etwas besserem Erfolg, aber ohne jede Rechenschaftsablegung über Indikation und tiefere Grundlagen mit Campher. Man kommt nicht darum herum, daß man von Zeit zu Zeit besonders an Hand von gehäuften Fällen zu solchen Selbstabrechnungen und Rechenschaftsablegungen gedrängt wird. Die ungleichen Niveautypen der Untersuchungssicherheit sollten von Jahrzehnt zu Jahrzehnt bewußt gemacht werden, und zwar gerade bewußt auch in bezug auf die ungleiche Sicherheit und auf die Verrückung der Krankheitsbilder im Sicherheitsgrad durch bestimmte neue Methoden der Erkenntnis, wie zur Zeit Vergiftungstypen; z. B. die Gefäßgifte, die Knochenmarkgifte, wie bei Infektionen: Bang, Gärtner-Typen, Streptokokkentypen, und bei Allergien besonders bei etwas größer-molekularen Körpern. Das sind Krankheitsgruppen, die im Laufe von 2 Jahrzehnten in der Sicherheit der Diagnose in ganz andere Gruppen der Sicherheitshöhe der Diagnose hinaufgerückt sind, die Gefäßpathologie noch am allerwenigsten.

Es kommen also immer neue, sogar kleinmolekulare flüchtige bis heute in der Ätiologielehre fast unbekannte Stoffe zur schädigenden Wirkung, die wir noch kaum kennen, besonders deren Kombinationen. Die Erfahrung an diesen wenigen Fällen, die sich alle sehr schwer erholten, zeigte, daß bei solchen Fällen das Elektrokardiogramm uns den objektiven Anhaltspunkt für einen besonderen Typus der Erkrankung und auch den objektiven Nachweis des Fortschrittes der Heilung, was alles für uns als *Gutachter* entscheidend wichtig, vermitteln kann.