

III. Hauptthema: Toxikologie incl. Alkohol

F. BORBÉLY (Zürich): Zum Begriff der Paratoxikologie.

Die *toxikologische Gesamtsituation* hat sich in den letzten Jahrzehnten insofern verändert, als sich einerseits die *Zahl* der biologisch wirksamen, beziehungsweise hochwirksamen Stoffe in unserer Umwelt vervielfacht hat und andererseits unsere *Ansprüche* bei der chemisch-toxikologischen und klinisch-toxikologischen Abklärung eines Falles stark gewachsen sind.

Wenn ich diejenigen Vergiftungsfälle betrachte, die ich als Leiter eines Fabrikspitals, als Gutachter im Gerichtlich-Medizinischen Institut der Universität Zürich und als Konsiliararzt des Kantonsspitals Zürich näher abgeklärt habe und noch jene Fälle in Betracht ziehe, die uns als toxikologisches Informationszentrum erreichen, so fällt es auf, daß unter diesen Tausenden von Vergiftungsfällen mehr als 80% *polykausal* bedingt waren.

Die Ursache, daß die *monokausal* bedingten Vergiftungen in unserer Praxis seltener geworden sind, ist durch verschiedene Umstände zu erklären: Die etwa 1000 Wirkstoffe, die im Haushalt vorkommen können, erscheinen dort meistens als formulierte Handelspräparate, also als *Wirkstoffkombinationen*. Die etwa 5000 pharmazeutischen Wirkstoffe werden vom Arzt relativ selten als solche verordnet; der Patient erhält meistens kombinierte Arzneimittel und bei den etwa 25000 fertigen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich auch meistens um *Wirkstoffkombinationen*. Auch die etwa 10000 sogenannten beruflichen Giftstoffe kommen oft als Kombinationspräparate in den Handel, oder aber ist der Arbeiter während seines beruflichen Einsatzes gleichzeitig mehreren Wirkstoffen ausgesetzt.

Nimmt man die familiäre-, persönliche- und die Arbeitsanamnese sorgfältig auf, wird in jedem Fall eine Umweltsanalyse durchgeführt und wird der Patient klinisch eingehend untersucht, so ergibt sich meistens, daß das Vergiftungsbild durch konstitutionelle Gegebenheiten, vorangegangene Krankheiten, durch Medikamente und Genußmittel und durch eine Reihe von anderen Umweltfaktoren beeinflußt wurde.

Aus diesen Gründen ist es verständlich, daß der *toxikologische Alltag* von den lehrbuchmäßigen Darstellungen stark abweicht. Toxikologische Lehrbücher, die sich auf monokausale Vergiftungen, man könnte also sagen auf Sonderfälle beschränken, wirken eingerechnet diejenige die ich selber geschrieben habe demnach etwas lebensfremd.

Um der heutigen toxikologischen Gesamtsituation gerecht zu werden, erscheint es uns notwendig, den *Begriff der Toxikologie* zu erweitern, indem wir nicht nur eine toxikologische *Kausalität*, sondern auch eine *Teilkausalität* systematisch berücksichtigen.

Diese Betrachtungsweise, welche sich in unserer Praxis bewährt hat, kann wie folgt umrissen werden:

Ist eine Erkrankung auf einen einzigen Umweltstoff zurückzuführen, so sprechen wir von einer *einfachen Vergiftung*. Sind bei der Verursachung der Krankheit gleichzeitig mehrere Wirkstoffe beteiligt, so handelt es sich um eine *kombinierte Vergiftung*. Wird aber eine Krankheit durch die chemischen Eigenschaften von Umweltstoffen nur mitbedingt und spielen in der Pathogenese auch andere Faktoren, wie *Stress, Mangel, physikalische, bakteriologische, genetische* oder *psychische Faktoren* eine Rolle, so steht eine neue aetiologische Kombination vor uns, die wir als *paratoxisch* bezeichnen.

Wir wollen vorerst auf die *kombinierten Vergiftungen* kurz hinweisen. Die ubiquitären Genußmittel wie Coffein, Nicotin und Alkohol, führen verständlicherweise oft zu kombinierten Wirkungen.

Coffein z. B. führt durch die vermehrte Diurese zur *Kaliumausscheidung*; die Wirkung von Arzneimitteln, wie z. B. Chlorpromazin oder Desoxicorticosteronacetat, die bekanntlich eine *Hypokalämie* verursachen, kann demnach theoretisch durch den übermäßigen Kaffeegenuß potenziert werden.

Da ein Raucher unter Umständen eine *15%ige Kohlenoxyd-Hämoglobin-Konzentration* aufweisen kann, ist er gegen außerberufliche oder berufliche Kohlenoxyd-Vorkommen empfindlicher. Die reizwirksamen Bestandteile des Rauches addieren sich zu beruflicher Einatmung von *Reizstoffen*. Die Schweißer erkranken z. B. nach HUNNICUTT JR. u. Mitarb., wenn sie zugleich Raucher sind, zweimal so oft an obstruktiven Veränderungen der Atemorgane als die nichtrauchenden Schweißer und dreimal so oft als die rauchenden Nichtschweißer.

Für die häufigste Kombination ist der *Alkohol* verantwortlich. Seine *narkotische Wirksamkeit* wird durch Antabus, Schlafmittel, Analgetica, Antihistaminica, Antiepileptica, Tranquilliser, Psycholeptica, Nitrite, Carbo medicinalis, Anilin, Butanol-Oxym, Calciumcyanamid, Kohlenoxyd und Lösungsmittel potenziert, und so kann durch relativ niedrige Alkoholmengen eine Erhöhung der Unfallbereitschaft, ein pathologischer Rausch, oder eine schwere sogar tödliche akute Alkoholvergiftung entstehen. Die *hepatotoxische Wirkung* des Alkohols wird durch etwa hundert ebenfalls hepatotoxisch wirksame Arzneimittel und andere außerberufliche und berufliche Wirkstoffe potenziert; dadurch wird die Entstehung einer akuten Leberatrophy oder einer Lebercirrhose begünstigt. Die *neuro- und encephalotoxische Wirkung* des Alkohols wird vor allem durch die Schwermetalle und Lösungsmittel gefördert. Der Quecksilbertremor ist z. B. am besten bei Arbeitern ausgeprägt, die neben Hg auch Alkohol im Übermaß aufnehmen.

Bei der *paratoxischen Schädigung* wird die chemische Noxe mit anderen nicht chemischen Faktoren, also vom toxikologischen Standpunkt aus gesehen *Fremdfaktoren*, kombiniert. Als erster Fremdfaktor ist der *Stress* zu erwähnen. Der Gerichtsmediziner kennt eine Reihe von Situationen, bei welchen Ermüdung, Erschöpfung, Schlafmanko oder das Aufgehaltenwerden durch die Polizei das gewohnte Bild der *Alkoholvergiftung* verändert. Eine selbst leichte körperliche Anstrengung während der Latenzperiode einer *Phosgenvergiftung* kann die Ausbildung des Lungenödems fördern und die Prognose verschlechtern. Unlängst beschäftigte uns der Fall eines Lehrlings, der bei der Bedienung einer Entfettungsanlage *Trichloräthylendämpfe* in präanarkotischer Konzentration eingeatmet hatte. Die leichten Beschwerden hörten an der frischen Luft nach einigen Minuten auf; als aber der Lehrling 2 Std nach der Exposition aus Übermut einen Kameraden hochhob, sank er tot hin. Es handelte sich wahrscheinlich um eine Kammerfibrillation infolge Überempfindlichkeit der Herzmuskulatur gegenüber dem endogenen Adrenalin. Etwa 8 ähnliche Spättodesfälle nach Trichloräthylen-Einatmung sind uns aus der Literatur bekannt; im Tierversuch kann diese Adrenalinüberempfindlichkeit der Herzmuskulatur mit halogenierten Kohlenwasserstoffen rekonstruiert werden.

Durch Glucocorticoid-Dauertherapie wird die adrenocorticale Funktion bekanntlich vermindert; etwa 6 Monate nach Aufhören der Therapie ist der Organismus noch immer nicht fähig, durch maximale Adrenalin-ausschüttung Stresssituationen adäquat zu begegnen; *plötzliche Todesfälle* können dadurch erklärt werden. Morphin, Chlorpromazin und Diphenylhydantoin hemmen die Produktion von Corticotropin und führen ebenfalls zu einer adrenocorticalen Hypofunktion, welche sich bei Stress ungünstig auswirken kann.

Die chemische Noxe kann sich mit dem *Mangel* an lebenswichtigen Stoffen kombinieren. Die *neurotoxische Wirkung* des Alkohols wird z. B. durch Vitamin B₁ Mangel und seine *hepatotoxische Wirkung* durch mangelhafte Proteinaufnahme gefördert. Proteinarme Ernährung begünstigt die hepatotoxische Wirksamkeit von Tetrachlorkohlenstoff sowohl bei Menschen wie im Tierversuch. Eine leichte berufliche oder außerberufliche Verminderung des Partialdruckes von O₂, also ein leichter Sauerstoffmangel, kann bei Rauchern, die infolge Kohlenoxyd-Hämoglobin-Bildung hinsichtlich Sauerstofftransport sowieso benachteiligt sind, leicht unfallfördernde *hypoxische Erscheinungen* verursachen.

Eine *chemisch-mechanische* Kombination zeigt sich bei den Berufskzemen, wenn diese sich z. B. bei Lösungsmittelarbeitern an den Druckstellen der Kleidung lokalisieren. Die Alkoholunverträglichkeit nach Kopftrauma gehört vielleicht auch in diese paratoxische Kategorie. Bei der erhöhten Unfallbereitschaft, hervorgerufen durch Alkohol, Lö-

sungsmittel, Schlaf-, Schmerz- und Beruhigungsmittel oder Kohlenoxyd sind ebenfalls chemische und mechanische Faktoren miteinander kombiniert. Unseren Erfahrungen nach neigen Raucher, die mit vibrierenden Maschinen umzugehen haben, besonders zu *peripheren vasomotorischen Störungen*.

Als *chemisch-thermische* paratoxische Kombination ist an die *Dinitrophenol-Vergiftung* zu erinnern; ihre Wirkung wird nicht nur im Tierversuch sondern auch bei Humanvergiftungen durch die erhöhte Außentemperatur erheblich potenziert. Hierher gehören schlechthin alle toxischen *Störungen der Thermoregulation*, z. B. der Kältetod im Alkoholausbruch bei relativ milder Witterung und die schockfördernde Hypo- und Hypertemperatur des Körpers bei toxischer Bewußtlosigkeit infolge ungeeigneter Pflege.

Als *chemisch-photische* Kombination ist die toxisch bedingte *Photosensibilität* zu erwähnen. Eine solche Wirkung wurde bei

- Acridin (z. B. Acriflavin)
- Chlorpromazin (z. B. Largactyl)
- Chinin
- Chinidin
- Carbutamid (z. B. Nadisan)
- Chlorthiazid (z. B. Diuril)
- Tetracyclin (z. B. Achromycin)
- Demethylehlortetracyclin (z. B. Ledermycin)
- Mecamylamin (z. B. Mevasin)

beobachtet. In der Industrie wurde über Photosensibilität bei Kontakt mit Teer, Pech, Anthrazen und Selenium berichtet. Eine Photosensibilität kommt manchmal als Begleiterscheinung der chronischen Bleivergiftung vor, wahrscheinlich hängt sie hier mit der Störung des Porphyrin-haushaltes zusammen.

Als vierte und letzte chemisch-physikalische paratoxische Kombination kann man die erhöhte myelotoxische Wirkung von *Cytostatica* bei gleichzeitiger Einwirkung von *ionisierenden Strahlungen* erwähnen. Benzolarbeiter in der präklinischen Phase einer Benzolschädigung — in diesem labilen Gleichgewicht zwischen Knochenmark Hypo- und Hyperplasie — reagieren auf Röntgenbestrahlung sehr empfindlich. In einigen unserer Fälle manifestierte sich eine Benzolmyelopathie oder Benzoleukämie erst nach einer ausgiebigen diagnostischen Röntgenuntersuchung.

Zahlreich sind die paratoxischen Kombinationen zwischen chemischen Noxen und *Mikroorganismen*. Das Einatmen von Lungenreizstoffen wird oft erst durch sekundäre Infektion gefährlich. Ein typisches Beispiel für die *chemisch-bakteriologische* paratoxische Kombination ist die Silikotuberkulose. Die Resistenzerniedrigung gegenüber Infektionen nach

Anwendung von Steroidhormonen ist auch bekannt. Man nimmt an, daß der Herpes zoster bei der Arsenvergiftung eine toxische Reaktivierung einer ruhenden *Virusinfektion* sei. Neulich hat BENINI in einer Erdölraffinerie bei 7,5% der 450köpfigen Belegschaft *Hautmykosen* festgestellt und er führt die Häufung der Erkrankungen vor allem auf die berufliche Schädigung des Schutzmantels der Haut zurück.

Die *toxisch-genetische* paratoxische Kombination kann man durch die Primaquin-Empfindlichkeit illustrieren. Dieses Malariamittel verursacht bei gewissen Personen eine Hämolyse. Als Ursache wurde der angeborene Mangel der *Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase* erkannt. Derselbe Enzymdefekt ist wahrscheinlich verantwortlich bei der Hämolyse nach Pamaquin-, Pentaquin-, Phenylhydrazin-, Antipyrin-, Phenacetin-, Acetylsulfanilamid-, Sulfacetamid-, Thiazolsulfon-, Sulfoxon-, Nitrofurantoin-, Probenecid-, Naphtalin-, Menadion-Aufnahme und derselbe Mechanismus bedingt den Favismus bei den süditalienischen Gastarbeitern. Gewisse Beobachtungen weisen darauf hin, daß Personen mit diesem angeborenen Enzymdefekt auf gewisse gewerbliche Giftstoffe wie z.B. Benzol und Blei erhöht mit Hämolyse reagieren. Eine andere toxisch-genetische Beobachtung bezieht sich auf den Zusammenhang zwischen *vererbter Verminderung der Serum-Cholinsterase-Aktivität* und Suxamethonium Empfindlichkeit, in Form einer Apnoea, welche eine Stunde oder länger dauern kann (Harry HARRIS 1964). Toxisch-genetischer Zusammenhang wird bei der *Exacerbation von Porphyrie* durch Barbiturate und Chloroquin vermutet.

Bei der Süchtigkeit spielen *chemische und psychische* Faktoren gemeinsam eine Rolle; in vielen Fällen war schon die vorsüchtige Persönlichkeit psychisch krank, in anderen ist die psychische Erkrankung als Folge der chemischen Einwirkung anzusehen; in den meisten Fällen sind diese beiden Faktoren unauflösbar miteinander verquickt. Wir sahen Süchtigkeit durch Einatmung von Trichloräthylen, Benzin und Äther; die Möglichkeit einer Süchtigkeit muß aber bei allen flüchtigen und lipoidlöslichen organischen Lösungsmitteln in Betracht gezogen werden. Eine noch vielseitigere Verquickung zwischen chemischen Noxen und der Persönlichkeit zeigt sich bei der *Abstinenz*. Die Entwöhnungs-Erscheinungen sind bei Opium, Cocain- und Alkoholsüchtigen wohlbekannt; schwere Abstinenzerscheinungen wurden auch bei Neugeborenen beobachtet, nachdem die Mutter während der Schwangerschaft Heroin oder Amphetamin eingenommen hatte. Abstinenzerscheinungen mit epileptiformen Krämpfen wurden nach plötzlicher Beendigung einer längerdauernden Behandlung mit Barbiturat, Gluthetimid (Doriden), Carbromal (Adalin) und Phenazetin beobachtet. Auch die Ausfallerscheinungen nach Verabreichung von Steroidhormonen sind wohlbekannt. Auf dem berufstoxikologischen Gebiet ist hier eine wenig bekannte Tatsache zu erwähnen: Während des 2. Weltkrieges ereigneten sich in Munitionsfabri-

ken plötzliche Todesfälle bei Arbeitern, die während der Sprengstoffherstellung Nitroglykol-Dämpfe eingeatmet hatten. Merkwürdigerweise stellte sich der Tod nicht unter der unmittelbaren toxischen Einwirkung, sondern nach 1—2 arbeitsfreien Tagen ein; in Deutschland und Italien sprach man von Montagskrankheit. Es sind bis heute 50 solcher Todesfälle bekannt. Nach der heutigen Auffassung handelt es sich um Nitroglykol-Abstinenzerscheinungen; die Verabreichung von Nitroglycerin-Tabletten an arbeitsfreien Tagen hat sich als Prophylaxe bewährt. Da Nitrite und Nitrate auch therapeutisch verabreicht werden, wäre es außerordentlich interessant, auch hier die Möglichkeit von Abstinenzerscheinungen abzuklären.

Unsere heutigen Untersuchungsmethoden erlauben uns die *Komplexität* unserer Umwelt besser als früher zu erfassen und zu erkennen, daß viele, wenn nicht die meisten Krankheiten, polykausal bedingt sind. Auch die Toxikologie muß, unseres Erachtens, sich von ihren traditionellen, ausschließlich monokausalen Vorstellungen befreien und sich mit einer *polykausalen Denkweise* befreunden. Wir haben in diesem Sinne auf die wachsende Bedeutung von kombiniert toxischen und paratoxischen Krankheiten hingewiesen und den Begriff der Paratoxikologie wie folgt umgrenzt:

Die *Paratoxikologie* ist die Lehre von Krankheiten, die *teilweise* auf die chemische Wirkung von Umweltstoffen und *teilweise* auf nicht-chemische Fremdfaktoren wie Stress, Mangel, mechanische, thermische,

Tabelle. *Paradigmata toxischer und paratoxischer Erkrankungen*

	Exogene chemische Noxen	Nichtchemische Noxen	Schädigungen
Einfachtoxisch	Alkohol	—	Narkose
Kombiniert-toxisch	Alkohol + Disulfiram	—	Kreislaufkollaps
Paratoxisch			
Stress	Trichloräthylen	Anstrengung	Spättodesfall
Mangel	Alkohol	B ₁ -Hypovitaminose	Polyneuritis
Mechanisch	Alkohol	Kopftrauma	Pathologischer Rausch
Thermisch	Alkohol	Kälte	Erfrierungstod
Photisch	Anthrazen	Sonnenbestrahlung	Dermatitis
Ionisierende Strahlen	Benzol	Röntgenbestrahlung	Myelopathie
Mikroorganismen	Siliciumdioxid	Tuberkulose	Silikotuberkulose
Genetisch	Vicia Faba	Enzymdefekt	Hämolyse (Favismus)
Psychisch	Alkohol	Psychopathie	Süchtigkeit

photische, radioaktive, virologische, bakteriologische, mykotische, genetische und psychische Faktoren zurückzuführen sind.

Mit dieser Tabelle erlaube ich mir, diese erweiterte toxikologische Konzeption zu veranschaulichen. Betrachtet man die hier angeführten Paradigmata, so ist es ersichtlich, daß durch die Berücksichtigung einer toxikologischen Teilkausalität sich ein weites Gebiet zwischen der Toxikologie und anderen medizinischen Disziplinen öffnet. Wenn man neben den klassischen Vergiftungen auch an die chemische Verunreinigung der Atmungsluft, des Trinkwassers und der Nahrungsmittel denkt, und wenn man auch die unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente berücksichtigt, so darf man wohl sagen, daß die systematische Erforschung dieses Niemandlandes, das sich zwischen Toxikologie und klinischer Medizin erstreckt, nicht nur ein lohnendes Arbeitsfeld, sondern ein Gebot der Zeit ist.

Prof. Dr. med. FRANZ BORBÉLY
Gerichtl.-medizin. Institut
Zürich, Zürichbergstr. 8

H.-J. WAGNER und B. SCHMITZ (Mainz): Über den Einfluß verschiedener Gruppen von Pharmaka auf die Alkoholoxydation.

In zunehmendem Maße wird die Bevölkerung seitens der Ärzteschaft auf die für die Verkehrssicherheit verhängnisvollen Wirkungen aufmerksam gemacht, die sich aus der zeitlich im Zusammenhang stehenden gemeinsamen Einnahme von bestimmten Pharmaka und alkoholhaltigen Getränken ergeben können. Die Auswirkung dieser Aufklärungsarbeit ist höchst unterschiedlich: So ist es als positiv zu werten, daß sich verantwortungsvolle Verkehrsteilnehmer nach diesen Empfehlungen richten und alkoholische Getränke meiden, wenn eine Behandlung mit den infrage stehenden Arzneimitteln unumgänglich ist. Andererseits sind unverkennbare negative Auswirkungen in einer in Strafverfahren ständig zunehmenden Zahl von Schutzbehauptungen zu erblicken. Die einen erklären, ihre strafrechtliche Verantwortlichkeit sei nicht voraussehbar durch die gemeinsame Einverleibung von Alkohol und Arzneimitteln beeinträchtigt worden. Die anderen hingegen tragen vor, daß nur durch Arzneimittelinfluß bedingt die Blutalkoholkonzentration nach vorausgegangenem geringfügigem Alkoholgenuß eine ebenfalls nicht voraussehbare Höhe erreicht habe.

In den letzten Jahrzehnten ist eine Fülle von Arbeiten zum Thema Einfluß von Arzneimitteln auf den Verlauf der Blutalkoholkurve erschienen, wobei sich die Untersuchungen sowohl auf Stimulantien, Sedativa, Hypnotica, Analgetica als auch auf stoffwechselwirksame Pharmaka erstrecken (vgl. Literaturübersicht bei B. SCHMITZ). Die Ergebnisse dieser