

Informationen und Empfehlungen für Ärzte in Krankenhäusern

- Ein Patient, der selbst oder dessen Kleidung mit Stickstoffdioxid benetzt ist, kann andere Personen durch direkten Kontakt oder durch abdampfendes Stickstoffdioxid gefährden.
- Stickstoffdioxid und seine Dämpfe oder Rauch führen schnell zu Verätzungen bei Kontakt mit Geweben wie Augen, Haut und obere Atemwege und verursachen Symptome wie Reizungen, Brennen, Husten, Engegefühl in der Brust und Atemnot. Laryngospasmus und Lungenödem (Atemnot, Zyanose, Auswurf, Husten) können auftreten.
- Das Verschlucken von Stickstoffdioxid kann schwere Verätzungen an Lippen, Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen bewirken.
- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung richtet sich nach dem Ausmaß der Exposition und der Beschwerden.

1. Informationen zur Substanz

Stickstoffdioxid (NO₂), CAS 10102-44-0

Synonym: Distickstofftetroxid (N₂O₄)

Bis 21°C ist Stickstoffdioxid eine farblose bis gelbe Flüssigkeit. Über 21°C ist es ein Gas. Das konzentrierte Gas hat eine dunkelviolette bis schwarze Farbe. Wird es verdünnt, so bekommt es eine rotbraune bis gelbe Farbe. Stickstoffdioxid hat einen reizenden scharfen Geruch bei Konzentrationen von 1-5 ppm. Bei Kontakt mit Wasser wird Salpetersäure gebildet. Stickstoffdioxid selbst ist nicht entzündlich, kann aber bei anderen Materialien die Entzündbarkeit erhöhen oder ihre spontane Verbrennung bewirken. Stickstoffdioxid entsteht auf natürlicher Weise bei Verbrennung fossiler Brennstoffe wie Kohle, Öl oder Gas sowie bei der Fermentation von Getreide in Silos. Es ist auch Bestandteil von Smog. Stickstoffdioxid wird bei der Reaktion zwischen Salpetersäure und organischen Stoffen freigesetzt. Es wird auch bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Metalle, z. B. beim Galvanisieren, Beizen und Ätzen, gebildet.

2. Exposition

Einatmen

Der Geruch und der Reizeffekt von Stickstoffdioxid haben eine deutliche Warnwirkung vor akut gefährlichen Konzentrationen.

Haut-/Augenkontakt

Direkter Kontakt nasser oder feuchter Haut mit flüssigem Stickstoffdioxid oder konzentrierten Dämpfen bewirkt schwere Verätzungen. Stickstoffdioxid wird durch die Haut kaum aufgenommen.

Verschlucken

Verschlucken von Stickstoffdioxid kann zu schweren Verätzungen an Lippen, Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen führen.

3. Akute gesundheitliche Wirkungen

Atemwege

Die Exposition gegenüber Stickstoffdioxid bewirkt gewöhnlich eine Trockenheit von Nase und Rachen sowie Husten. Die Inhalation sehr hoher Konzentrationen kann zu einem Laryngospasmus und schließlich zu einer Obstruktion der Atemwege und zum Tod führen. Die Entwicklung von Atembeschwerden mit Engegefühl in der Brust und eines Lungenödems (Atemnot, Zyanose, Auswurf, Husten) kann noch mit einer Verzögerung von über 24 Stunden erfolgen.

Die Exposition gegenüber Stickoxiden bewirkt akute und chronische Veränderungen im pulmonalen System, z. B. Lungenödem, Lungenentzündung, Bronchitis, Bronchiolitis, Emphysem, sowie möglicherweise eine Methämoglobinämie. Unmittelbar treten gewöhnlich außer einem leichten Husten, Müdigkeit oder Übelkeit keine Symptome auf. Trotzdem ist auch nach zunächst nur minimalen Symptomen die Entwicklung eines tödlichen Lungenödems möglich.

Weitere akute Effekte können, müssen sich aber nicht innerhalb 1-2 Stunden nach Exposition entwickeln, z. B. Tachypnoe, Tachykardie, feines Knistern, pfeifendes Atmen sowie Zyanose. Es können sich z.B. auch akut Dyspnoe und Husten entwickeln, die über zwei bis drei Wochen langsam abklingen.

Eine zweite Phase kann ein plötzliches Auftreten von Fieber und Schüttelfrost, schwerere Atemnot, Zyanose und ein Lungenödem umfassen. Eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptome der ersten und derjenigen der zweiten Phase besteht nicht.

Blut Nur nach einer sehr ausgeprägten Exposition kann eine Methämoglobinämie auftreten, aber gewöhnlich nur in einem Ausmaß, das keine spezifische Behandlung erfordert. Für weitere Informationen über die Therapie der Methämoglobinämie siehe BASF Medizinische Leitlinien bei akuten Einwirkungen von chemischen Substanzen für ANILIN.

Magen-Darm-Trakt Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen können vorkommen. Im Falle des Verschluckens kann eine diffuse Verätzung der Schleimhaut den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen.

Niere Störungen des Säure-Basen-Status und ein akutes Nierenversagen können auftreten.

Hautkontakt Tiefe Verätzungen von Haut und Schleimhäuten können durch den Kontakt mit konzentriertem Stickstoffdioxid erfolgen; manchmal verfärbt sich die Haut dabei gelb. Der Kontakt mit weniger konzentrierten Dämpfen oder Rauch kann zu brennenden Schmerzen, Rötung und Entzündungen führen.

Augenkontakt Schwere Augenverätzungen mit einer Trübung der Augenoberfläche bis hin zu einer Penetration des Augapfels mit nachfolgender Erblindung können aus der Einwirkung von flüssigem Stickstoffdioxid resultieren. Niedrige Konzentrationen des Dampfes oder Rauches verursachen schmerzhaftes Missempfindungen, krampfhaftes Blinzeln oder unbeabsichtigtes Schließen der Augenlider, Rötung und Tränenfluss.

Dosis-Wirkungs-Beziehungen Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind wie folgt:

<u>Stickstoffdioxidkonzentrationen</u>	<u>Effekt</u>
1-5 ppm	- Geruchsschwelle (Toleranzentwicklung möglich)
5-10 ppm	- Leichte Schleimhautreizung
25 ppm	- Sofortiges Auftreten von Brustschmerzen, Atemnot, Husten, Bronchitis, aber gewöhnlich komplett reversibel
50-150 ppm	- Bronchiolitis, fokale Lungenentzündung, irreversible Lungenschäden möglich
>100 ppm	- Lungenödem möglich
1000 ppm	- Tödlich innerhalb weniger Minuten

Mögliche Folgen Haut-, Augen- und Schleimhautschädigungen, die durch Verätzungen verursacht wurden, können irreversibel sein, z.B. Gangrän, Blindheit, oder Ösophagusstenosen. Nach Inhalation kommt es üblicherweise zu einer vollständigen Wiederherstellung; in einzelnen Fällen können Symptome und Einschränkungen der Lungenfunktion persistieren. Permanente restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen können nach bronchiolärer Schädigung zurückbleiben. Eine Zerstörung von Lungengewebe oder eine Narbenbildung kann zu einer chronischen

Dilatation von Bronchien und zu einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber Infektionen führen. Die chronische oder länger dauernde Einwirkung hat möglicherweise ein erhöhtes Risiko von Gelbverfärbung oder Erosion der Zähne zur Folge.

4. Maßnahmen

Selbstschutz

Ein Patient, der selbst oder dessen Kleidung mit Stickstoffdioxid benetzt ist, kann andere Personen durch direkten Kontakt oder durch abdampfendes Stickstoffdioxid gefährden.

Reinigung

Patienten, die nur Stickstoffdioxid dampfen ausgesetzt gewesen sind und keine Zeichen einer Haut- oder Augenreizung aufweisen, benötigen im Unterschied zu allen anderen keine speziellen Reinigungsmaßnahmen. Wenn möglich, sollten die Patienten bei ihrer eigenen Reinigung mithelfen. Kam es zu einer Einwirkung von flüssigem Stickstoffdioxid und ist die Kleidung verunreinigt, muss diese entfernt und zweifach eingepackt werden.

Es muss gewährleistet sein, dass die Augen im Falle einer Exposition gegenüber Stickstoffdioxid mit Wasser oder neutraler Kochsalzlösung über mindestens 20 Minuten gespült wurden und dass der pH-Wert der Konjunktivalflüssigkeit wieder normal (7,0) ist.

Andere wichtige Hilfsmaßnahmen sind währenddessen fortzusetzen. Wenn das Spülen durch einen Lidkrampf behindert wird, sollten 1-2 Tropfen Oxybuprocain (0,4%) in ein betroffenes Auge geträufelt werden. Vorhandene Kontaktlinsen - soweit ohne zusätzliche Gefahr fürs Auge möglich - entfernen.

Es ist sicherzustellen, dass die betroffenen Haut- und Haarpartien mit Wasser über mindestens 15 Minuten gespült wurden. Falls nicht, spülen und andere wichtige Hilfsmaßnahmen währenddessen fortsetzen. Augen während des Spülens schützen.

Initiale Behandlung

Empirische Therapie; kein spezifisches Antidot verfügbar.

Die folgenden Maßnahmen werden empfohlen, falls die Expositionskonzentration 10 ppm oder mehr beträgt, falls Symptome, z. B. Reizungen der Augen oder pulmonale Symptome, vorhanden sind oder falls keine Expositionskonzentration abgeschätzt werden kann, aber eine Exposition möglicherweise erfolgt ist:

- Sauerstoffgabe
- Verabreichung von 8 Sprühstößen Beclometason (800 µg Beclometasondipropionat) aus einem Dosieraerosol.

Bei Zeichen einer Verengung der Atemwege (z.B. Bronchospasmus oder Stridor)

- a) Vernebelung von Adrenalin (Epinephrin): 2 mg Adrenalin (2 ml) mit 3 ml NaCl 0,9% mischen und über eine Verneblermaske inhalieren lassen
- b) Intravenöse Gabe von 250 mg Methylprednisolon (oder einer äquivalenten Steroiddosis)

Bei Zeichen eines toxischen Lungenödems (z.B. schaumiger Auswurf, feuchte Rasselgeräusche)

- a) CPAP-Therapie
- b) Intravenöse Gabe von 1000 mg Methylprednisolon (oder einer äquivalenten Steroiddosis)

Bei (zunehmender) respiratorischer Insuffizienz erweitertes Atemwegsmanagement, z.B. endotracheale Intubation oder ggf. Koniotomie.

Anmerkung: Die Wirksamkeit der Gabe eines Corticosteroids ist bislang nicht in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden. Durch Hautkontakt mit Stickstoffdioxid können schwere Schädigungen hervorgerufen werden; diese sind wie Verbrennungen zu behandeln: adäquate Flüssigkeitsgabe, analgetische Therapie, Aufrechterhaltung der Körpertemperatur, Abdeckung des betroffenen Hautareals mit einer sterilen Auflage.

Die Exposition der Augen kann zu schweren Schädigungen führen; diese sind ebenfalls wie Verbrennungen zu behandeln. Unverzüglich einen Augenarzt konsultieren.

Anmerkung: Jede Exposition gegenüber flüssigem Stickstoffdioxid im Gesichtsbereich muss als ernst betrachtet werden.

Im Falle des Verschluckens von Stickstoffdioxid **kein Erbrechen verursachen. Falls Zeichen oder Symptome einer Ösophagusreizung oder -verätzung vorliegen, sollte eine Endoskopie zur Bestimmung des Ausmaßes der Schädigung in Betracht gezogen werden. In schweren Fällen mit Verdacht auf gastrointestinale Nekrose oder Perforation sollte eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden.**

Nur wenn eine große Dosis weniger als 30 Minuten vor der Untersuchung des Patienten verschluckt wurde und eine Perforation ausgeschlossen werden kann, ist eine sofortige Magenspülung mit einer dünnen Sonde zu erwägen.

*Weiteres Vorgehen und
Behandlung*

Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Vitalfunktionen sollten Pulsoximetrie, eine p.a. Thoraxröntgenaufnahme und eine Spirometrie durchgeführt werden. Routinemäßige

Laborbestimmungen sollten ein großes Blutbild, Glukose und Elektrolyte einschließen. Arterielle Blutgase und Methämoglobinkonzentrationen sollten bei symptomatischen Patienten bestimmt werden, um eine eventuelle Azidose oder Methämoglobinämie abzuschätzen.

Radiologisch eindeutige Zeichen eines Lungenödems – Vergrößerung der Hili, typische, zentral betonte, fleckförmige Verschattungen im Thoraxröntgenbild - **sind späte Zeichen, die oft erst 24 Stunden nach einer Exposition erkannt werden können. Das Röntgenbild ist typischerweise bei der Erstvorstellung im Krankenhaus auch nach Einatmen einer größeren Dosis normal.**

Patienten mit möglicher Exposition bzw. mit deutlichen Beschwerden oder Symptomen sollten über ein Minimum von 24 Stunden beobachtet und wiederholt nachuntersucht werden, bevor gesundheitliche Folgeschäden ausgeschlossen werden können.

Verzögert auftretende Wirkungen bei Patienten mit nur leichten, schnell abklingenden Symptomen der oberen Atemwege (leichtes Brennen oder Husten) sind unwahrscheinlich.

Wenn die Sauerstoffsättigung unter 90 % fällt oder zu fallen droht, sind unverzüglich die arteriellen Blutgaskonzentrationen zu überprüfen und das Thoraxröntgen zu wiederholen.

Wenn die Blutgaskonzentrationen sich zu verschlechtern beginnen und/ oder die Thoraxröntgenaufnahme Zeichen eines toxischen Lungenödems zeigt, sollte Sauerstoff über eine Maske appliziert werden. Bei sich manifestierender Verschlechterung (insbesondere bei Tachypnoe (>30/min) und gleichzeitiger Abnahme des Kohlendioxidpartialdrucks) ist eine CPAP-Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Exposition zu beginnen.

Im Falle der Entwicklung eines Lungenödems sollten Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung sowie Elektrolyte engmaschig kontrolliert werden. Eine positive Flüssigkeitsbilanz ist zu vermeiden. Zur Optimierung des Flüssigkeitsmanagements ist das Legen eines Zentralvenen- oder Swan-Ganz-Katheters in Betracht zu ziehen.

Solange Anzeichen eines Lungenödems persistieren, sollte die intravenöse Gabe von Methylprednisolon (oder eines äquivalenten Steroids) in Intervallen von 8 bis 12 Stunden fortgesetzt werden.

Patienten mit anhaltendem bzw. therapierefraktärem Bronchospasmus sollten wie folgt behandelt werden:

- a) Vernebelung von Adrenalin (Epinephrin): 2mg Adrenalin (2ml) mit 3ml NaCl 0,9% mischen und über eine Verneblermaske inhalieren lassen.
- b) Gabe eines β_2 -selektiven Adrenozeptor-Agonisten, z. B. 4 Hübe Terbutalin oder Salbutamol oder Fenoterol (ein Hub enthält üblicherweise 0,25 mg Terbutalinsulfat bzw. 0,1 mg Salbutamol bzw. 0,2 mg Fenoterol); kann einmal nach 10 Minuten wiederholt werden.
- c) Falls eine Inhalation nicht möglich ist, Gabe von Terbutalinsulfat (0,25 bis 0,5 mg) subkutan oder Salbutamol (0,2 bis 0,4 mg über 15 Minuten) intravenös.

Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird nicht routinemäßig befürwortet, kann aber auf der Basis der Ergebnisse von Sputumkulturen indiziert sein. Eine Pneumonie kann als Komplikation eines schweren Lungenödems auftreten.

Klinisch asymptomatische Patienten, die einer Konzentration von **weniger als 10 ppm** (abhängig von der Einwirkungsdauer) ausgesetzt waren, und Patienten, die unauffällige klinische Untersuchungsbefunde und keinerlei Zeichen einer toxischen Wirkung nach angemessener Nachbeobachtungszeit zeigen, können unter folgenden Umständen aus dem Krankenhaus entlassen werden:

- a) Der behandelnde Arzt ist erfahren in der Beurteilung von Patienten mit Expositionen gegenüber Stickstoffdioxid.
- b) Informationen und Empfehlungen für Patienten mit Anweisungen für das weitere Verhalten wurden mündlich und schriftlich erteilt. Der Patient wurde aufgefordert, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, falls gesundheitliche Beschwerden auftreten.
- c) Der Arzt hat den Eindruck, dass der Patient die toxischen Wirkungen von Stickstoffdioxid kennt bzw. verstanden hat.
- d) Der weiterbetreuende Arzt ist unterrichtet, so dass ein regelmäßiger Kontakt zwischen Patient und Arzt in den folgenden 24 Stunden möglich ist.
- e) Schwere körperliche Arbeit sollte in den folgenden 24 Stunden nicht erfolgen.
- f) Mindestens 72 Stunden nicht rauchen und Zigarettenrauch meiden; der Rauch kann die Lungenfunktion verschlechtern.

Patienten mit ernststen Haut- oder Augenverletzungen sollten nach 24 Stunden erneut untersucht werden.

Die Spirometrie sollte nach der Entlassung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, bis die Werte auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen sind.

*Entlassung des Patienten /
Anweisungen für das weitere
Verhalten*

In diesem Dokument hat die BASF alle mögliche Sorgfalt aufgewandt, um die Richtigkeit und Aktualität der dargestellten Informationen sicherzustellen, beansprucht aber nicht, dass dieses Dokument umfassend alle diesbezüglich möglichen Situationen erfasst. Dieses Dokument ist als zusätzliche Informationsquelle für Ärzte im Krankenhaus konzipiert und soll bei der Beurteilung des Zustands und bei der Behandlung von Stickstoffdioxid ausgesetzten Patienten Hilfe leisten. Es ersetzt aber nicht die professionelle Beurteilung der jeweiligen Situation durch die Ärzte im Krankenhaus und muss unter Berücksichtigung gesetzlicher Regelungen und Vorschriften sowie spezifischer, über den jeweiligen Patienten zur Verfügung stehender Informationen interpretiert werden.

BASF SE
Corporate Health Management
Carl-Bosch-Straße 38
67056 Ludwigshafen
Deutschland

BASF Corporation
Medical Department
100 Campus Drive, M/S F 221
Florham Park, NJ 07932
USA