

M. Daunerer, H. Theinl, N. Weger

I. Medizinische Abteilung

(Chefarzt: Prof. Dr. H. Begemann) des Städtischen

Krankenhauses München-Schwabing und

Pharmakologisches Institut

(Direktor: Prof. Dr. M. Kiese) der Universität München

Behandlung der Blausäurevergiftung mit 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP)

Bericht über einen Vergiftungsfall am Menschen

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von oraler Aufnahme von etwa 10 g KCN beschrieben. 45 min nach Giftaufnahme werden 250 mg 4-Dimethylaminophenol-HCl und gleichzeitig 300 mg CO_2 -EDTA (Kelocyanor®) intravenös injiziert. Nach weiteren 15 min werden 60 ml einer 10% igen Natriumthiosulfatlösung intravenös injiziert. Die Patientin wacht sofort auf und ist ansprechbar. CO_2 -EDTA verursachte eine starke Blutdrucksenkung für drei Stunden. Durch die etwa 45 min dauernde Hemmung des Zellstoffwechsels bewirkte der Substrat-Wasserstoff eine starke Acidose von pH 7,07. Der Wirkungsmechanismus der Blausäurevergiftung und die Therapie mit 3,25 mg 4-DMAP-HCl/kg und 500 mg Natriumthiosulfat pro kg Körpergewicht werden diskutiert.

Summary: Therapy of cyanide poisoning with 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP)

A case of recovery after poisoning with about 10 g KCN perorally is reported. 45 min after poisoning 250 mg 4-Dimethylaminophenol-HCl and 300 mg CO_2 -EDTA (Kelocyanor®) are injected intravenously, 15 min later 60 ml sodiumsulfate (10% solution) are injected intravenously. At the same time the patient was alert, well oriented and cooperative. The injection of CO_2 -EDTA caused a deep decrease of blood-pressure for 3 hours. The inhibition of the cellular oxidation for about 45 min was the reason for a very strong acidosis of pH 7.07. The mechanisms of the reactions of cyanide poisoning and the therapy with 3.25 mg 4-Dimethylaminophenol-HCl/kg and 500 mg sodiumthiosulfate/kg are discussed.

Toxikologie

Die schnelle tödliche Wirkung der Blausäure beruht auf der reversiblen Bindung des Cyanids an das dreiwertige Eisen der Cytochromoxydase und somit auf der Hemmung der biologischen Oxydationen. Die Hauptanforderung an die Therapie ist daher eine möglichst schnelle Entgiftung. Ferrihämoglobin hat eine höhere Affinität zum Cyanid als die Cytochromoxydase. Das Cyanid wird an das dreiwertige Eisen zu einem Ferrihämoglobincyanid-Komplex gebunden, und die Warburgschen Atmungsfermente können die Reaktion des aus den Substrat angebotenen Wasserstoffs mit dem durch das Hämoglobin kommenden Sauerstoff zu Wasser und Energie wieder katalysieren (Abbildung 1).

Die Bemühungen um eine Entgiftung der Blausäure sind alt.

1932/33 erreichte Hug [10, 11] eine Ferrihämoglobinbildung durch Methylenblau und Natriumnitrit.

1933 verwendeten Chen et al. [2, 3] Natriumnitrit und Amylnitrit.

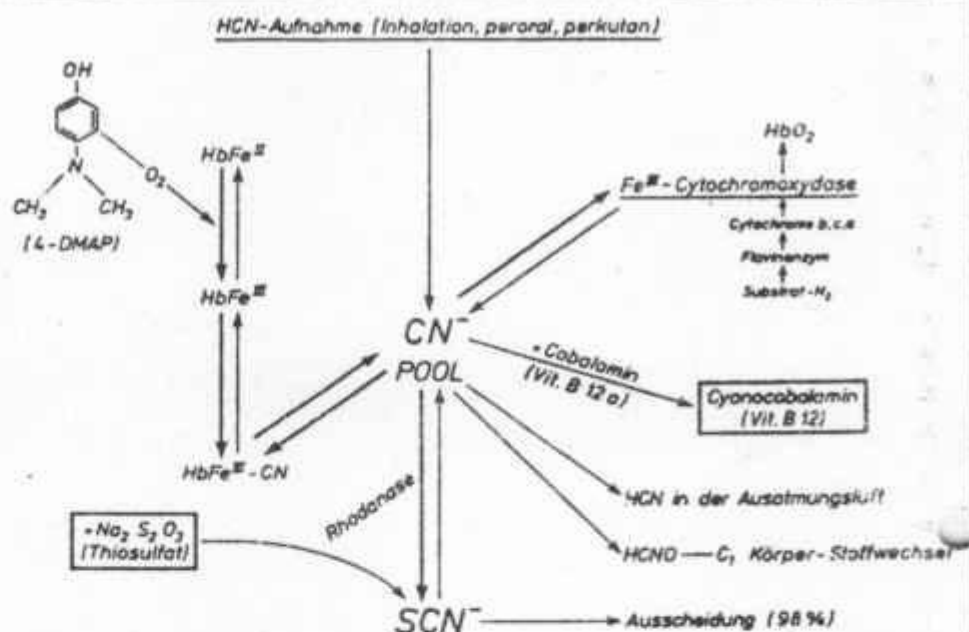
1934 konnte Chen durch Injektion von Thiosulfat eine Umwandlung von HCN zu HSCN erreichen. Die Erkenntnis beruht auf Versuchen von Lang [19] aus dem Jahr 1895.

1946 wiesen Albaum et al. [1] die höhere Affinität des Ferrihämoglobins nach.

1952 behandelten Mushett et al. [22] die Blausäurevergiftung durch Injektion von Hydroxycobalamin, das durch Reaktion mit dem Cyanid zu Cyanocobalamin umgewandelt wird.

1954 bewiesen Clemenson et al. [4] die Entgiftung der

Abbildung 1. Übersicht der Wirkung einer Cyanidvergiftung und der verschiedenen Möglichkeiten der Therapie. Das aufgenommene CN^- hemmt die Warburgsche Atmungskette durch Reaktion mit dem Fe^{2+} der Cytochromoxidase. Ferrihämoglobin, das mit 4-DMAP unter O_2 -Einwirkung durch Oxidation eines Teils an Hämoglobin entsteht, hat eine höhere Affinität zum CN^- unter Bildung eines $\text{HbFe}^{3+}\text{-CN}$ -Komplexes im Blut. Kobaltverbindungen und CN^- entgiften sich gegenseitig (Cobalamin $\rightarrow$ Cyanocobalamin). Rhodanase katalysiert die Bildung von Rhodanid. Durch Thiosulfat wird diese Reaktion aktiviert.



HCN durch Thiosulfat unter Katalysierung des Enzyms Rhodanase.

1956 und 1959 schlugen Paulet et al. [24] verschiedene Kobaltverbindungen, wie Kobalt-EDTA und Kobalt-Histidin zur Therapie vor.

1970/71 wiesen Schwarzkopf u. Friedberg [27, 28] durch Nachweis der HCN in der Ausatemungsluft die Wirkungsgeschwindigkeiten der verschiedenen Antidote nach.

Bisher wurden mehrere Vergiftungsfälle bei Menschen beschrieben. Z. T. wurden HCN-Vergiftungen beim Menschen erfolgreich mit Natriumnitrit und gleichzeitig Natriumthiosulfat [9, 12, 25] oder mit Kelocyanor® [13] behandelt. In vielen Fällen war die Behandlung erfolglos oder ohne spezifische Antidote erfolgreich [5, 6, 20].

Alle Behandlungsmethoden erwiesen sich bisher noch nicht als optimal.

So wird z. B. durch Natriumnitrit (es werden 4 mg Na-Nitrit/kg i. v. empfohlen [2, 3, 10, 11]) das Hämoglobin erst in 10 min bis zu 7% Ferrihämoglobin oxydiert. In dieser Dosierung tritt zusätzlich bereits ein starker Blutdruckabfall auf.

Hydroxycobalamin wäre theoretisch sehr gut geeignet. Die praktische Anwendung ist aber wegen der schlechten Löslichkeit, der schwierigen Herstellung und der erforderlichen hohen Dosis von 250 mg pro kg Körpergewicht nicht möglich. Kobalt in jeder Verbindung senkt, auch ohne HCN-Vergiftung, Atemfrequenz und Blutdruck im Tierversuch, Kobalt-EDTA und Kobalt-Histidin stärker als Hydroxycobalamin [30–32].

Eine besonders schnelle Ferrihämoglobinbildung bewirkt in vitro 4-Dimethylaminophenol (Abbildung 2). Bei Untersuchungen der Kinetik verschiedener Ferrihämoglobinbildner erwiesen sich die Reaktionen mit einigen Aminophenolen als besonders rasch [15, 16]. Die erwünschte Wirkung des 4-DMAP zeigte sich auch nach intravenöser Injektion beim Menschen [17].

Eine Dosis von 3,25 mg 4-DMAP-HCl/kg¹⁾ i. v. bewirkt beim Erwachsenen eine Oxydation von 30–40% des Hämoglobins zu Ferrihämoglobin, wobei eine halbmaximale Ferrihämoglobin-Konzentration bereits nach etwa einer Minute erreicht wurde (Abbildung 3).

¹⁾ Hersteller: Dr. Franz Köhler-Chemie, 6146 Ansbach

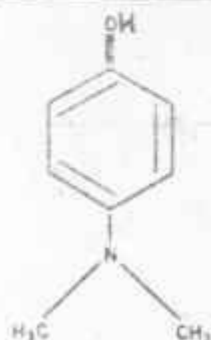
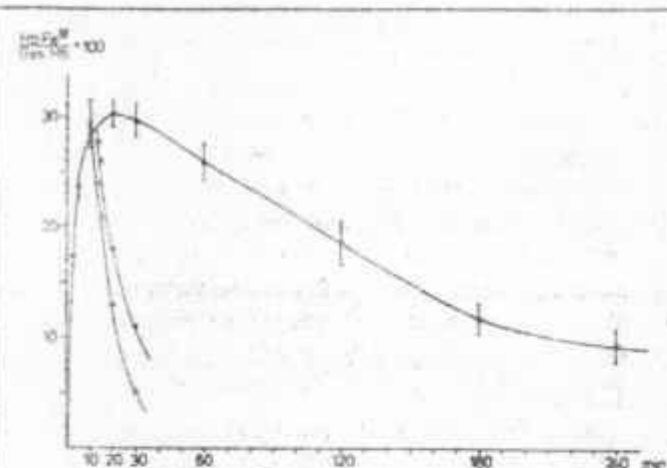


Abbildung 2. 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP).



Ferrihämoglobinbildung durch 3,25 mg 4-DMAP-HCl/kg in spontane Reduktion. Standarderror.

○ Beschleunigung der Reduktion des Ferrihämoglobins durch 4 mg Toluidinblau/kg i.v. [14].

× Beschleunigung der Reduktion des Ferrihämoglobins durch 2 mg Toluidinblau/kg i.v. [14].

Abbildung 3. Ferrihämoglobinbildung am Menschen durch intravenöse Injektion von 3,25 mg 4-Dimethylaminophenol-Hydrochlorid pro kg Körpergewicht. Eine halbmaximale Ferrihämoglobin-Konzentration von 15% ist nach einer Minute erreicht: Mittelwerte aus sieben Versuchen [17]. Probanden 22 bis 30 Jahre alt, mittleres Gewicht 69 kg, mittleres Gesamthämoglobin 13,9 mg/100 ml Blut. Die Reduktion des Ferrihämoglobins erfolgt spontan von 30% auf 10% in vier Stunden, durch Toluidinblau in einer halben Stunde.

Kasuistik

Eine 26jährige Chemielaborantin (73 kg), die bereits zwei Suizidversuche hinter sich hatte und öfters schon nach häuslichen Differenzen dem Ehemann gedroht hatte, sich mit Cyankali vergiften zu wollen, nahm Mitte 1972 eine Lösung von etwa 10 g KCN in saurem Wein zu sich. Das Gift stammte aus einer Originalflasche Kaliumcyanid der Fa. Merck, die sie zuvor von ihrem Arbeitsplatz mit nach Hause genommen hatte.

Um 22.45 Uhr trank die Patientin das Gift schnell aus, sie schluckte und mußte anschließend erbrechen. Sie brach danach sofort bewußtlos zusammen.

Der Ehemann stand hinter ihr, zertrte die tief bewußtlose Frau ins Auto und raste in die Klinik, die durch geringen Sonntagsverkehr um diese Uhrzeit sehr schnell erreicht war.

23.00 - Aufnahmebefund: Unregelmäßige, oberflächliche Atmung, Lippen und Extremitäten waren leicht zyanotisch, Haut an Kopf und Stamm z. T. hellrot. Die Mundhöhle riecht intensiv nach Bittermandeln. Die tiefkomatöse Patientin reagiert nicht auf Schmerzreize, Sehnenreflexe beiderseits schwach auslösbar, keine pathologischen Reflexe, kein Meningismus, keine Krämpfe, Pupillen weit, entrundet, minimale Reaktion auf Licht. Kalte Extremitäten. Abdomen unauffällig. Blutdruck 140/90 mm Hg, Puls 130/min, flach. Herzrhythmus rein und regelmäßig.

Sofortmaßnahmen: Intubation, Beatmung, Magenspülung mit Kaliumpermanganatlösung nach Entleeren eines reichlichen Abendessens. Der Mageninhalt riecht intensiv nach Bittermandel. Instillation von 50 aufgelösten Kohle-Kompressen. Anlegung eines Katheters über die rechte Armvene, gleichzeitig Telefonanruf bei Dr. von Clarmann, Leiter der Gifteinformations-Zentrale München, Krankenhaus Rechts der Isar. Von dort Anlieferung von 4-DMAP und Kelocyanor® (Kobalt-EDTA).

23.30: Injektion von 250 mg 4-Dimethylaminophenol-HCl i.v. und anschließend 300 mg Kobalt-EDTA (Kelocyanor®) i.v. Blutdruck 140/95 mm Hg, Puls 140/min.

23.45: 8 mval/l Standardbicarbonat, pCO_2 25 mm Hg, pH 7,07, Natrium 144 mval/l, Kalium 4,4 mval/l, Chlor 102 mval/l, 4,3 Mill. Erythrozyten, 9200 Leukozyten, 96% Hämoglobin.

Die Injektionen wurden reaktionslos vertragen, die Pupillen wurden enger und reagierten gut auf Licht. Die peripheren Reflexe konnten auf beiden Seiten gut ausgelöst werden. Die Patientin wurde unruhig und reagierte auf Schmerzreize. Leichte generalisierte Zyanose.

23.52: Intravenöse Injektion von 60 ml in einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Die Patientin wacht während der Injektion auf, redet, gibt sinnvolle Antworten zur Anamnese (Kriminalpolizei). Die Beatmung wird eingestellt.

24.00: Blutdruck 135/100 mm Hg, Puls 164/min, Gabe von 100 ml 1,3%igem Natriumbicarbonat.

00.15: Blutdruck 90/70 mm Hg, Puls 140/min, Infusion von 500 ml Hämacel® und 500 ml Trispufler. Im Ekg unauffälliger Kurvenverlauf.

00.45: Standardbicarbonat: unter 8 mval/l (nicht exakt meßbar), pH 7,09, Hämatokrit 58%, 6,0 Mill. Erythrozyten, 22500 Leukozyten, 133% Hämoglobin. Die Patientin ist jetzt sehr verwirrt, steigt über das Bettgitter, reißt sich den Blasenkatheter heraus.

01.30: Blutdruck 90/65 mm Hg, Puls 140/min, noch einmal 500 ml Trispufler als Infusion.

02.30: Blutdruck 85/60 mm Hg, Puls 140/min, Blutzucker 17% mg%. Standardbicarbonat 12,2 mval/l, pCO_2 20 mm Hg, pH 7,31, 5,6 Mill. Erythrozyten, 15000 Leukozyten, 114% Hämoglobin. Natrium 134, Kalium 3,7, Chlor 96 mval/l.

03.30: Blutdruck 110/80 mm Hg, Puls 110/min.

06.00: Blutdruck 105/70 mm Hg, Puls 104/min. Standardbicarbonat: 16 mval/l, pCO_2 28 mm Hg, pH 7,32, Urinbilanz: Einfuhr in sieben Stunden 3100 ml, Ausfuhr 1980 ml. Spezifisches Gewicht: 1015. Daraufhin wird eine Ampulle Lasix® i.v. injiziert und die Intensivbehandlung beendet. Die Patientin wird auf eine Allgemeinstation verlegt. Weitere Untersuchungen dort: BKS 18/48 mm, Hämoglobin 15,4 g%, 4,7 Mill. Erythrozyten, Färbeindex 32,8, 15100 Leukozyten, Differentialblutbild: 8 Stabkernige, 70 Segmentkernige, 20 Lymphozyten, 2 Monozyten, 173000 Thrombozyten, Elektrophorese: Gesamteiweiß 6,1%, Albumine 60,6%, α_1 = 4,2%, α_2 = 9,9%, β = 11,3%, γ -Globuline = 14,1%. Harnstoff 15 mg%, Creatinin 1,1 mg%, Bilirubin (gesamt) 0,5 mg%. Prothrombinindex: 59%, Natrium 147 mval/l, Kalium 4,7 mval/l, Chlor 101 mval/l. Gesamtcholesterin 170 mg%, Triglyceride 60 mg%, CPK 121 E/l, GOT 17 E/l, GPT 7 E/l, LDH 135 E/l, alkalische Phosphatase 23 E/l, Kupfer 12 µg%, Eisen 91 µg%, Blutzucker 92 mg%, pH 7,455, pCO_2 32,5 mm Hg, HCO_3 24,5 mval/l, pO_2 72 mm Hg. Der Urin enthält am ersten Tag eine Spur Eiweiß, später nicht mehr. Der Urin ist sonst ohne Befund. Heinzsche Innenkörper waren nicht nachweisbar. Magensaftanalyse (Betazoltest): ausgeprägte Hypacidität. Bei einer Kontrolle sämtlicher Blutbefunde nach einer Woche konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Die Thoraxröntgenaufnahme und das Ekg waren stets unauffällig. Bei einer stationären Kontrolle nach sechs Monaten lagen sämtliche humoralen Befunde mit Ausnahme des Cholesterins im Normbereich. Bei Kontrolle der Säureverhältnisse des Magens wurde jetzt eine Norm- bis Hyperacidität gefunden.

Durch 4-DMAP wurden in der obengenannten Dosierung keine depressiven Wirkungen auf das kardiovaskuläre System am Menschen beobachtet.

4-Dimethylaminophenol bildet als HCl-Salz farblose, sehr gut lösliche Kristalle. 4-DMAP ist ohne Sauerstoff in Ampullen gut haltbar (Gehaltsabnahme von 3,2% in 8,2 Jahren.) Unter Sauerstoff (offene Ampulle, bzw. im Blut) entstehen verschiedene Stoffwechselprodukte [7, 8], die wieder 4-DMAP bilden können.

Epikrise des Verlaufs

Die Patientin wurde 15 min nach peroraler Aufnahme von etwa 10 g Kaliumcyanid stationär aufgenommen. Nach Angaben der Kriminalpolizei war die erbrochene Giftmenge minimal (Untersuchung des Gerichtsmedizinischen Instituts). Die Patientin wird bewußtlos aufgenommen, sie ist nach Applikation jedoch unregelmäßig, der Stamm ist hellrot. Lippen und Extremitäten z. T. zyanotisch. Bis zum Eintreffen der Antidote wird eine Magenspülung durchgeführt, bei der eine reichhaltige intensiv nach Bittermandeln riechende Mahlzeit entleert wird. Die Patientin wird beatmet. Erst 45 min nach peroraler Giftaufnahme ist es möglich, eine Antidottherapie mit 250 mg 4-Dimethylaminophenol-HCl und 1 Ampulle Kelocyanor® (300 mg Kobalt-EDTA) durchzuführen. Erst in der 70. Minute nach Giftaufnahme und etwa 25 min nach intravenöser Gabe von 4-DMAP und Kelocyanor® wird Natriumthiosulfat intravenös injiziert. Sofort wacht die Patientin auf und ist wieder voll ansprechbar. Im weiteren Verlauf fielen eine ausgeprägte metabolische Acidose und eine Schocksymptomatik (Bluteindickung, Hypotonie, Tachykardie und ein allgemeines Ödem) auf, die sich auf entsprechende Therapie (Trispufer und Plasmaersatzpräparate) normalisierten.

Nach siebenstündiger Therapie wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand zur Nachsorge von der Intensivstation auf eine Allgemeinstation verlegt. Am folgenden Tag wurde eine Zunahme des generalisierten Ödems beobachtet. Augenlider, Handrücken und Füße waren massiv geschwollen. Diese Erscheinungen bildeten sich ohne Therapie in den nächsten fünf Tagen langsam zurück.

Diskussion

Bei dem beschriebenen Vergiftungsfall wurde erstmalig eine Blausäurevergiftung durch Gabe von 4-DMAP, Kobalt-EDTA und Natriumthiosulfat beim Menschen erfolgreich behandelt. Durch ihre berufliche Ausbildung (Chemielaborantin) wußte die Patientin, daß Kaliumcyanid in saurer Lösung verabreicht werden mußte. Kaliumcyanid war im sauren Wein voll aufgelöst worden. In der sauren Lösung kann ein Teil des Kaliumcyanids als

wäßrig gelöste Blausäure vorhanden gewesen sein. Der Magen war vollgefüllt mit Speisebrei, so daß das Cyanid verlangsamt resorbiert wurde. Ein geringer Teil der Giftmenge ist sofort wieder erbrochen worden. Die Patientin wurde schon 15 min nach peroraler Giftaufnahme intubiert, beatmet und magengeschült. Erst 45 min nach der peroralen Giftaufnahme wurden 250 mg 4-DMAP-HCl intravenös injiziert und gleichzeitig 300 mg Kelocyanor®. Der Blutdruck lag bei 140/95 mm Hg, nach einer halben Stunde 135/100, nach 45 min 110/80 mm Hg und nach einer Stunde auf 90/70 mm Hg abgefallen. Zwei Stunden nach intravenöser Gabe der Antidote war der Blutdruck 90/65, und drei Stunden danach 85/60 mm Hg. Erst in der vierten Stunde nach intravenöser Gabe der Antidote stieg der Blutdruck unter Plasmaexpandergabe wieder langsam auf 110/80 mm Hg an. Diese starke Blutdrucksenkung ist in Übereinstimmung mit den Versuchen an Katzen von Offterding u. Weger [23] und Weger [30] in erster Linie auf Kobalt-EDTA zurückzuführen. Für die Behandlung einer Blausäurevergiftung sind nach Paulett [24] 30 mg Kobalt-EDTA/kg i. v. erforderlich. Die Patientin erhielt etwa ein Fünftel dieser Dosis. Infolge der schnellen Reaktionszeit des Dimethylaminophenols und der Rhodanidbildung aus Cyanid und S des Natriumthiosulfats, handelt es sich hier um eine Vergiftung mit 300 mg Kobalt-EDTA. Kobalt bewirkt aber eine sehr starke Senkung des Blutdrucks auch ohne Vergiftung mit Blausäure. Die von Paulett [24] beschriebene gegenseitige Entgiftung von Kobalt und Cyanid hat für die Behandlung der Blausäurevergiftung nur eine geringe Bedeutung, weil die aufgenommene Cyaniddosis in den seltensten Fällen bekannt sein dürfte. Bei der Behandlung einer Blausäurevergiftung mit Kobaltverbindungen besteht deshalb die Gefahr einer Kobaltvergiftung bei einer Überdosierung des Antidots bzw. bei Unterdosierung der Kobaltverbindungen dann eine Vergiftung durch Blausäure. Die schlechten Ergebnisse im Tierversuch bei Behandlung der Blausäurevergiftung mit Kobaltverbindungen [23, 26], wobei die Tiere in einer späteren Phase der Vergiftung starben (½ bis 3 Stunden nach Gabe der Kobaltverbindungen) sind wohl in erster Linie auf eine Kobaltvergiftung zurückzuführen.

4-DMAP zeigte sowohl in den Untersuchungen am Tier als auch bei der Anwendung am Menschen keine Wirkung auf den Blutdruck und die Strömungsgeschwindigkeiten in den Blutgefäßen. Die alleinige Gabe von 4-DMAP-HCl in einer Dosis von 3,25 mg/kg oxidiert etwa 30% des Hämoglobins zu Ferrihämoglobin in kurzer Zeit und evtl. dazu noch Kobalt-EDTA, konnte bei der sicher sehr hohen Dosis an resorbiertem Cyanid nicht ausreichend sein. Erst die intravenöse Injektion von Natriumthiosulfat zur beschleunigten Umwandlung von HCN zu HSCN, die

durch das Enzym Rhodanase aktiviert wird, führte zur Wiederherstellung der Patientin. Eine alleinige Gabe von Natriumthiosulfat ist jedoch auch nicht ausreichend, weil das extrazelluläre Natriumthiosulfat nicht an das intrazelluläre Cyanid herankommt [2–4, 19]. Nur eine Kombination eines schnell wirkenden Ferrihämoglobinbildners wie 4-DMAP mit Natriumthiosulfat kann nach Vergiftung mit hohen Dosen Blausäure am Menschen eine schnelle und sichere Behandlung der vergifteten Patienten erfolversprechend sein.

Die sehr starke Acidose kommt wahrscheinlich durch die relativ lange Vergiftung der Cytochromoxidase und der damit verbundenen Anreicherung des Substrat-Wasserstoffs zustande. Nach den Untersuchungen von Kwasenko [18] ist vor allem die Atmung in den Gehirnzellen besonders stark durch Cyanid gehemmt. Eine Dosis von 2 mg Kaliumcyanid/kg i. v. bewirkte eine 70%ige Hemmung der Cytochromoxidase im Gehirn und war in allen Fällen sicher tödlich. Wenn aber Kwasenko seine Katzen im gekreuzten Kreislauf mit 1,7 mg Kaliumcyanid/kg i. v. vergiftete, wurde die Zellatmung in den Hirnzellen auf etwa 40–50% gesenkt und die Tiere überlebten.

Im vorliegenden Vergiftungsfall war für die Dauer der Bewußtlosigkeit von 22.45 bis etwa 23.55 Uhr, also etwa 70 min, zumindestens aber bis 23.30, d. h. etwa 45 min die Cytochromoxidaseaktivität sicher in sehr hohem Prozentsatz gehemmt. Wahrscheinlich reichen die in dieser Zeit anfallenden Substratwasserstoffe aus, um das pH auf 7,07

zu senken. Bei einer schnelleren Zufuhr der Antidotkombination eines Ferrihämoglobinbildners (DMAP) mit Natriumthiosulfat, dürfte die Acidose nicht so stark ausgeprägt sein; bei einer noch längeren Unterbrechung der biologischen Oxidation müßte mit einer noch stärkeren Acidose zu rechnen sein. Eine Kontrolle des pH und eine entsprechende Behandlung der Acidose als Folge einer Blausäurevergiftung sind bei jedem Fall einer Blausäurevergiftung dringend erforderlich.

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, wird beim Menschen das Ferrihämoglobin innerhalb von etwa vier Stunden von 30% des Gesamtblutfarbstoffs auf etwa 10% reduziert. Durch Toluidinblau i. v. kann diese Reduktion des Ferrihämoglobins (Abbildung 3) sehr stark beschleunigt werden [14, 21].

Wenn aber die Ausscheidung der Blausäure als Rhodanid mehrere Tage anhält [6, 19], sollte nach Blausäurevergiftung kein Mittel wie Toluidinblau gegeben werden, weil dann das im Ferrihämoglobin-Komplex gebundene CN^- wieder frei wird und mit dem Fe^{III} der Cytochromoxidase erneut reagieren kann (Abbildung 1).

Schlußfolgerung

Eine Blausäurevergiftung sollte heute beim Menschen durch sofortige intravenöse Injektion von 3 bis 4 mg 4-DMAP-HCl¹⁰ pro kg Körpergewicht und sofort anschließend 500 mg Natriumthiosulfat pro kg Körpergewicht intravenös behandelt werden.

Literatur

- Albaum, H. G., J. Teppermann, O. Bodansky: A spectrophotometric study of the competition of methemoglobin and cytochrome oxidase for cyanide in vitro. *J. biol. Chem.* 163 (1946), 641.
- Chen, K. K., G. H. A. Clowes: Potentiation of antidotal action of sodium tetrathionate and sodium nitrite in cyanide poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 31 (1933), 252.
- Chen, K. K., G. H. A. Clowes: Methylene blue, nitrites, and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 31 (1933), 250.
- Clemenson, D. C. J., H. J. Hultman, B. Sörbo: The antidote effect of some sulfur compounds and rhodanese in experimental cyanide poisoning. *Acta physiol. scand.* 32 (1954), 245.
- Controu, M., C. Ghimicescu: Über zwei Fälle tödlicher Blausäurevergiftung (rumänisch). *Farmacia (Buc.)* 15 (1967), 3, 179.
- David, A., U. Miketova: Akute Kaliumthiozyanatvergiftung. *Arch. Toxikol.* 23 (1967), 66.
- Eyer, P., M. Kiese, G. Lipowsky, N. Weger: Metabolism of 4-Dimethylaminophenol. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. Suppl.* 270 (1971), R 29.
- Eyer, P., M. Kiese, G. Lipowsky, N. Weger: Reactions of 4-Dimethylaminophenol with hemoglobin and autoxidation of 4-Dimethylaminophenol. *Chem. Biol. Interactions*, 8 (1974), 41–49.
- Hirsch, F. G.: Cyanide Poisoning. Case Report. *Arch. environm. Hlth* 8 (1964), 622.
- Hug, E.: L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote du bleu de méthylène du nitrite de sodium et de sulfure de sodium. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 111 (1932), 89.
- Hug, E.: Action combinée du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 114 (1933), 87.
- Ingegno, A. P., S. Franco: Cyanide poisoning: Successful treatment of two cases with intravenous sodium nitrite and sodium thiosulfate. *Industr. Med.* 6 (1937), 573.
- Jakobs, K.: Erfahrungsbericht über Anwendung von Kelocyanor® bei Blausäurevergiftung. *Zbl. Arbeitsmed.* 12 (1971), 372.
- Kiese, M., W. Lörcher, N. Weger, A. Zierer: Comparative studies on the effects of toluidine blue and methylene blue on the reduction of ferrihemoglobin in man and dog. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 4 (1972), 115.
- Kiese, M., N. Weger: Hämoglobinbildung zur Behandlung der Cyanidvergiftung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 250 (1965), 263.
- Kiese, M., N. Weger: The treatment of experimental cyanide poisoning by hemoglobin formation. *Arch. Toxicol.* 21 (1965), 89.
- Kiese, M., N. Weger: Formation of ferrihemoglobin with aminophenols in the human for the treatment of cyanide poisoning. *Europ. J. Pharmacol.* 7 (1969), 97.
- Kwasenko, O. F.: Zentrale und periphere Wirkung des Natriumcyanids (russisch). *Farmakol. Toksikol.* 6 (1962), 746.
- Lang, S.: Studien über Entgiftungstherapie: I Über Entgiftung der Blausäure. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 36 (1895), 75.
- Liebowitz, D., H. Schwarz: Cyanide poisoning. Report of a case with recovery. *Amer. J. clin. Path.* 18 (1948), 965.

21. Lörcher, W., N. Weger, A. Zierer: The effect of toluidine blue and methylene blue on the reduction of ferrihemoglobin in dogs and humans. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. Suppl.* 270 (1971), R 89.
22. Mushett, C. W., K. L. Kelley, G. E. Boxer, C. Rickards: Antidotal efficacy of Vit. B₁₂ in experimental cyanide poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 81 (1952), 234.
23. Offterdinger, H., N. Weger: Kreislauf und Atmung bei Blausäurevergiftung und Therapie mit Ferrihämoglobinbildnern und Kobaltverbindungen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 264 (1969), 289.
24. Paulett, G.: Intoxication cyanhydrique et chélates de cobalt. *J. Physiol. Path. gén.* 50 (1958), 438.
25. Potter, A. L.: The successful treatment of two recent cases of cyanide poisoning. *Brit. J. intern. Med.* 7 (1956), 125.
26. Rose, C. L., R. M. Worth, K. K. Chen: Hydroxo-cobalamine and acute cyanide poisoning in dogs. *Life Sci.* 4 (1965), 1785.
27. Schwarzkopf, H. A., K. D. Friedberg: Zur Bedeutung der Wirkungsgeschwindigkeit und Entgiftungskapazität von Cyanidantidotem aufgrund der Blausäureexhalation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 266 (1970), 451.
28. Schwarzkopf, H. A., K. D. Friedberg: Zur Beurteilung der Blausäureantidote. *Arch. Toxikol.* 27 (1971), 111.
29. Weger, N.: Aminophenole als Blausäure-Antidote. *Arch. Toxikol.* 24 (1968), 49.
30. Weger, N.: Therapie der Blausäurevergiftung. *Med. Mschr.* 23 (1969), 436.
31. Weger, N.: Therapie der Blausäurevergiftung durch Ferrihämoglobinbildung. *Med. Habil.-Schrift, München* 1969.
32. Weger, N.: Therapie der Blausäurevergiftung durch Ferrihämoglobinbildung. *Fortschr. Med.* 87 (1969), 1015.

Für die Verfasser: Dr. Max Daunderer, I. Medizinische Abteilung, Städtisches Krankenhaus München-Schwabing, 8 München 40, Kölnner Platz 1.